

**Dr. Patonay Tamás tanszékvezető egyetemi tanár, dr. habil, az MTA Doktora**  
Debreceni Egyetem, Természettudományi és Technológiai Kar, Szerves Kémiai Tanszék  
4010 Debrecen, Pf. 20

Tel: (52)-512-900 vagy (52)-316-666/22464  
E-mail: [patonay.tamas@science.unideb.hu](mailto:patonay.tamas@science.unideb.hu)

Fax: (52)-512-744  
Web: <http://szerves.science.unideb.hu>

---

Debrecen, 2012-01-14

**Csámpai Antal**  
**„Nitrogén- és kénheterociklusok, valamint heterociklusos**  
**ferrocénszármazékok szintézise, szerkezetmeghatározása és kvantumkémiai**  
**modellezése” című MTA doktori értekezésének bírálata**

Csámpai Antal doktori értekezése rövid bevezetés (1 oldal) után irodalmi áttekintést (25 oldal), a saját eredmények ismertetését (76 oldal), összefoglalást (2 oldal) és irodalomjegyzéket (7 oldal) tartalmaz. Kísérleti rész hiányában átmenetet képez a tézisszerű és a „klasszikus” értekezések között, azonban a Jelölt munkássága így is teljes mértékben megítélhető. A disszertáció több területet fog át. Az első rész a kondenzált piridazinonok szintézisét és átrendeződéseit mutatja be, a másodikban ferrocén egységet tartalmazó heterociklusos származékok szintézisei, reaktivitási viszonyai és szerkezetvizsgálatuk kerülnek tárgyalásra, míg a rövid harmadik részben az együttműködések keretében végzett szerkezetfelderítési és számítási kémiai eredmények kerültek bemutatásra. A dolgozatot is a hármasság jellemzi, a rendkívül sokrétű szintetikus munka mellé kiterjedt és magas színvonalú NMR spektroszkópiai vizsgálatok járulnak, amit kvantumkémiai számítások egészítenek ki. Ez utóbbiakat a Jelölt általánosan alkalmazza a reakciók finomszerkezetének és a javasolt reakciómechanizmusok alátámasztására. Az elmondottakból következik, hogy a munka rendkívül szerteágazó, emellett igen sok eredményt mutat be. Alapvetően erre és a terjedelmi követelmények tiszteletben tartására vezethető vissza az a tény, hogy a dolgozat nagyon nehezen olvasható, állandó „oda-vissza” lapozást igényel és számos mechanisztikus részlet megértését a bírálóra bízta. Számos helyen egy ábra beillesztése vagy egy korábbi ábra ide vonatkozó részének megismérlése elősegíthette volna a rendkívül tömörre fogalmazott, nagyszámú adatot tartalmazó szöveg értelmezését. Ugyanakkor, kellő elmélyedés után feltárul a végzett munka komplexitása és az eredmények sokrétűsége, ami kielégíti, sőt meghaladja az MTA doktori disszertációkkal szemben támasztott követelményeket. Az értekezés 27, elismert és magas scientometriai mutatókkal rendelkező folyóiratban megjelent közlemény alapján készült, ezek felsorolása szintén megtalálható a disszertáció végén.

A Jelölt legfontosabb eredményeinek az alábbiakat tekintem.

1. Triazolopiridiazinokból, illetve piridazínium-olát ikerionokból kiindulva érdekes és újszerű tri-, tetra- és pentaciklusos heterogyűrűs vegyületeket állított elő, melyek átalakításával további érdekes szerkezetekhez jutott. Részletesen tanulmányozta a nagyobb gyűrűtagszámú rendszerek sztereokémiai viszonyait, ezzel jelentősen bővítve erre vonatkozó ismereteinket. Kimutatta, hogy a pirazolobenzodiazoninok gyűrűtranszformációjában a hidroxipirazol gyűrű szubsztituense meghatározó szerepet játszik.
2. Számos új ferrocénegységet hordozó heterociklusos vegyületet állított elő klasszikus szintézismódszereknek a sok szempontból speciális reaktivitással

rendelkező egyszerű ferrocéntartalmú prekursorokra történő kiterjesztésével. Ezen kísérletei során is kiterjedten tanulmányozta és mechanisztikus megfontolások alapján értelmezte a szubsztituenshatásokat.

3. Az előállított vegyületek szerkezetének felderítésében széles körben és magas színvonalon alkalmazta a szerkezetvizsgáló módszereket, elsősorban az 1D és 2D NMR eljárásokat. Ezek elengedhetetlenek voltak a vegyületek térszerkezetének pontos leírásában is. Ide kapcsolódik a Jelöltnek azon rendkívül fontos, esetenként meghatározó munkássága is, amely során különböző, együttműködő partnerek által szintetizált kén- és nitrogéntartalmú heterociklusos vegyületek szerkezetét derítette fel.

4. A Jelölt mechanizmusjavaslatai kidolgozásakor és a különböző szelektivitások értelmezésében magas szinten alkalmazott kvantumkémiai módszereket. Ezáltal újabb adalékokkal járult hozzá ezen metodológiák általános elfogadtatásához a preparatív területen dolgozó kutatók körében.

A Jelölt által bemutatott eredmények hitelesek és személyéhez köthetők, azok korábban a tudományos folyóiratokban is megítélésre és elfogadásra kerültek. Így jogosan képezik egy sikeres MTA doktori disszertáció alapját.

Az értekezésben ismertetett eredményekhez és azok indoklásához számos kérdésem is van.

1. A 38. ábrán bemutatott  $\alpha,\omega$ -dibrómszármazékokkal kapcsolatos reakciókban a **9a-e** + **13a-e** termékek anyagmérlege meglehetősen gyenge. Tudható-e, milyen további termékek képződtek? Milyen bizonyíték áll rendelkezésre a **14a-e** termékek szerkezetére? A szöveg arra enged következtetni, hogy csak a nyerstermék NMR analízise alapján valószínűsíthető a szerkezet.

2. A 40. ábrán keverednek az egyes vegyületek sztereokémiai viszonyai és azok ábrázolása. A szerző néhány esetben utal a racém jellegre, illetve felsorolja, mely képleteknél jelent ugyanaz az ábrázolás relatív és melyeknél abszolút konfigurációt. (Ez egyébként régi probléma, ami azzal oldható fel, hogy más vegyértékvonalat használunk a relatív és abszolút konfigurációk jelzésére.) Az ellentmondásos jelleget tovább fokozzák a 34. oldal tetején található mondatok. A **27** vegyületre vonatkozóan definiált a racém jelleg, de a rokon **24-26** és **28,29**-re nem. Ezek enantiomertiszták? Ha igen, mi a sztereokémiai egységesség forrása? Nem világos, hogy a **23b,c** esetekben, ahol 5-helyzetben két metilcsoport van, milyen relatív konfiguráció jelenik meg?

3. A 47. és 48. ábrákon bemutatott reakciókhoz kapcsolódva: mi magyarázza, hogy az 5,5-dimetil származékokból csak pirazolodiazocinok, míg az 5-monoszubsztituált analogonokból emellett viszont csak dezacilezett, de nem gyűrűbővült termékek is keletkeztek? A **31c** származék több reakcióban is eltérő reakciókat mutatott, nem adott tiszta termékeket. Mi lehet ennek az oka, vizsgáltak-e más  $R^1 = Et$  származékot is?

4. A 49. ábrán a **D** és **E** jelű szerkezetekben  $CH \rightarrow N$  hidrogénhidak is szerepelnek, mi ezeknek a realitása? Az említett metin/metilén csoportok kétségtelenül savasak, de a H-híd feltételezése túlzásnak tűnik. Ehhez kapcsolódóan megjegyzem, hogy az említett szerkezetek nem komplexek. A 43. oldal első bekezdésének vége felé szerepel egy megállapítás az 5-*endo* helyzetű szubsztituensek lehetséges szerepére vonatkozóan. Az analógia nem tökéletes, ebben az esetben ugyanis nem hidroxitriazol, hanem N-acil-pirazolon szerkezet reagál a hidrazinnal, tautomerizációra  $\alpha$ -hidrogén hiányában nincsen lehetőség.

5. 52. oldal, utolsó bekezdés, 55. ábra. A jelölt a **93** pirazonon képződésénél egy előzetes  $O \rightarrow N$  allilvándorlásról ír. Van-e erre vonatkozóan bizonyíték, elvileg az izomerizáció az átrendeződés során is bekövetkezhet (az N3 atomnak a C16 szénre történő támadásával és kettőskötés vándorlással)?

6. Nem világos, hogy a **95** hidrazonok és az  $\omega$ -nitrosztírol reakciójában a **104-106** pirazolok egyidejűleg, keverékként voltak-e jelen a a reakcióelegyben, az 59. ábrán feltüntetett százalékos értékek termékarányra vagy izolált hozamokra vonatkoznak. Pl. a **104c +105c +106c** összesen 100%, ez az előbbire utal.
7. 58. oldal, 2. bekezdés. A **109** imin képződése kevésbé valószínűen „protonvándorlással egybekötött nitrogénvesztés” – ahogyan az a szövegben szerepel és a mechanizmusban fel van tüntetve – hanem a bázikus közeg miatt deprotonálódás-nitrogén vesztés-protonálódás szekvencia. A **111** → **112** átalakulás is valószínűtlen, az azidcsoport  $\alpha,\beta$ -enon rendszer  $\alpha$ -szénatomjához kapcsolódó nitrogénje a konjugáció miatt kevésbé nukleofil. Egy, az amid nitrogén deprotonálódásán és kapott anionos N-nukleofil ferrocenil-aldehidre történő támadását magába foglaló alternatív reakcióút a bíráló számára reálisabbnak tűnik.
9. 61. oldal, 3. bekezdés. „A **134** foszforiminobutadiénhez vezet, mely ... az oldószerben jelen levő vízzel hidrolizál”. Az oldószer toluol, mivel indokolható a víz jelenléte??
10. 63. oldal, 1. bekezdés. „A reakciókat fázistranszfer körülmények között hajtottuk végre” Az alkalmazott bázis tetrabutil-ammonium-hidroxid, de a rendszer egyfázisú – diklór-metán - metanol. Hogyan értelmezhető a két fázist feltételező „fázistranszfer” megállapítás?
11. A **155b** etilészter „C módszer” szerinti hidrolízise eleve nem ígéretes víz vagy azzal ekvivalens reagens hiányában. Észter hidrolízisre sokkal triviálisabb egy inert oldószer (dioxán, THF) és víz elegye, vagy akár alkálifém-hidroxid/karbonát – metanol rendszer. Történt-e hasonló rendszerekkel kísérlet?
12. 71. oldal, 2. bekezdés vége. „...megjelenő *exo-172a* és *endo-172a* intermediereknek a hasonló energiagáttal jellemezhető átrendeződései ... összemérhető mennyiségben szolgáltatnák a **170a** és **170a\*** diasztereomereket” A leírtak igazak, de az átalakulások  $\Delta E/\Delta G$  változása jelentősen eltér, így termodinamikai kontroll körülmények között még mindig a **170a** a kedvezményezett termék, így a kétlépéses út kizárása nem egyértelmű.
13. Mi a magyarázata annak, hogy az *Z-191* ciklizációja irreverzibilis, ezzel szemben az izomer *E-191* vegyületé nem?
14. 85. ábra. A kapott **219, 220** vegyületek egy korábbi reakció során izolált **217** enon átalakítása során kapott termékek vagy a **215** kiindulási anyagból direkt módon képződnek? Mik a hozamok?
15. 81. oldal, 1. bekezdés. A „ $\pi$ -stacking” hihető magyarázat, van rá bármiféle bizonyíték?
16. 81-82. oldal. Hogyan értelmezhető a **224** acetilhidrazonok képződése? A **223** *retro*-Claisen-Schmidt kondenzációja vagy a **225** átrendeződése és fragmentációja egyaránt elképzelhető. Ebből a szempontból fontos lenne tudni, hogy a **225** pirazolinok azonos reakciókörülmények között stabilak-e, vagy ha nem, milyen termékekhez vezetnek? Van-e bármi bizonyíték a **227** adduktok képződésére, intermedier jellegére vonatkozóan? Ebben az esetben egy erősen csökkent nukleofilicitású amid nitrogén támadna a karbonil csoportra, mi ennek a realitása? Egy kontrollreakció N-acetilhidrazinnal igazolhatná a mechanizmusjavaslatot.
17. 87. oldal, utolsó bekezdés. A Jelölt szerint a **251d** iminokarbonsav nem lép reakcióba. A 94. ábrán ilyen termék egyáltalában nem szerepel, még intermedierként sem. Mi ennek a sorsa, izolálták (hozam?), feltételezték?
18. 90. oldal. A szöveg szerint a **250I-n/B** iminekben az imin egység és a vele elvben konjugálódni képes N-fenil szubsztituens síkjai közel merőlegesek egymásra. Mi ennek a lehetséges magyarázata?

Az értekezés igen sok eredményt mutat be, rendkívül komplex megközelítést használva. A dolgozat szerkesztése, szövegezése ugyanakkor számos kívánnivalót is hagy maga után. Az, hogy az irodalmi áttekintésben és a diszkussziós részben

eltérő a számozás (római, illetve arab számok) valamilyen szinten még érthető, sajnos a római számozás a 9. oldalon „összeomlik” és az ábrákon, illetve a szövegben szereplő számok nem felelnek meg egymásnak. A számozásokkal később is akadnak problémák, pl. az 56. oldalon a **96c** hidrazon helyesen **95c**, a 76. ábrán szereplő **88b** teljesen más szerkezetre vonatkozik, a 78. oldalon a **214** vegyület helye száma **215**, stb. A **170a,b** és a **168a,b** vegyületek megegyeznek. Ugyanígy az **56c** és az **59c** is azonos, miért van szükség újabb szám bevezetésére? A **169a** képlet esetében nincsen értelme a sztereokémiai jelölésnek. A számozások sok helyen zavaróak (pl. a **250** egyszerre jelöl semleges imint és iminium iont...) Sok a rossz helyesírás, sajtóhiba és elírás (pl. „fluor” helyett „fluór”, „litiálás” helyett „lítialás”, „zinkorganikus vegyület”), a vegyületek elnevezése sem felel meg minden esetben az aktuális magyar kémiai helyesírásnak. Ezek tételes felsorolásától eltekintek, a bírálatra megkapott dolgozati példányban jelöltem egy részüket, de – hangsúlyozni kívánom – ezek a hiányosságok nem befolyásolják a leírt eredmények tudományos értékét.

Kritikai megjegyzéssel kell, hogy illessem az irodalomjegyzéket is, ami formailag teljesen inkoherens. A citálás módja nem egységes, a szerzők és neveik kezdőbetűinek felsorolása esetleges; helyenként szerepelnek az adott évfolyam mellett a kötetszámok is, máshol nem; helyenként megjelenik a cikk címe, máshol nem; helyenként csak a publikáció kezdő oldala van feltüntetve, máshol az utolsó is; a folyóiratok rövidítése sem felel meg minden esetben az elfogadottnak. Nagyobb odafigyeléssel ezek az apró hiányosságok kiküszöbölhetőek lettek volna.

Összefoglalóan megismétlem, hogy a bemutatott eredmények mennyisége és tudományos értéke alapján adottak a feltételek az eljárás folytatására. A fentiek alapján javaslom a nyilvános vita kitűzését és sikeres védelem esetén a Jelölt számára az MTA Doktora cím odaítélését.

dr. Patonay Tamás