Válasz Prof. Dr. Borbás Anikó, az MTA doktora bírálatára

Tisztelettel megköszönöm Professzor Asszonynak értekezésem bírálatának elvállalását, valamint a szakszerű és alapos bírálatát. Hálásan köszönöm elismerő szavait, a hasznos tanácsokat és észrevételeket. Köszönöm továbbá, hogy az egyes tézispontokban bemutatott eredményeket újnak és saját eredményemnek ismerte el. A bírálatban megfogalmazott kritikai észrevételekre, véleményekre és kérdésekre az alábbi válaszokat szeretném adni.

Az 50. oldalon a 3.1.5. fejezet címe után valóban szerencsés lett volna legalább pár soros áttekintésben összefoglalni az alfejezetben tárgyalt alkalmazásokat. Ezt a fajta fejezet bevezetést számos esetben megvalósítottam, de a 3.1.5. fejezet esetében elmaradt.

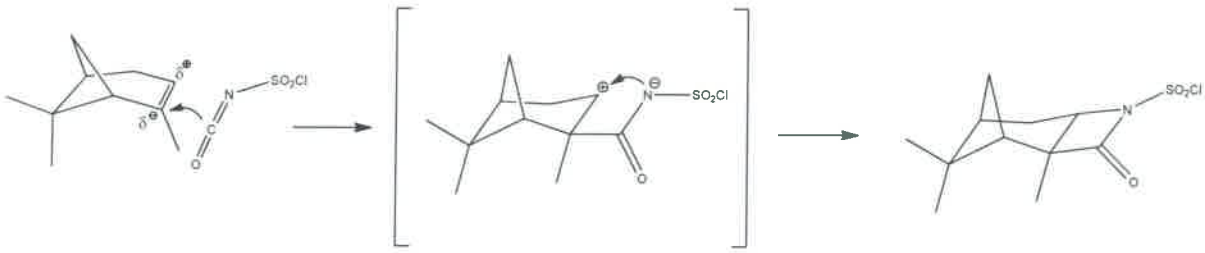
Igazat adok Bírálómnak abban is, hogy a 3.1 és a 3.2 fejezetek végén található összefoglalásokat érdemes lett volna, túl az alkalmazott megnövelt szövegközön, egyéb módon, talán vastag szedéssel külön kiemelni. Ez minden bizonnyal jobban hangsúlyozta volna az adott bekezdések összefoglaló jellegét.

II) Kérdések és megjegyzések a kémiai tartalommal kapcsolatban

*1. Az α- és δ-pinén (**I** és **21** vegyület) nagyon eltérő sebességgel reagált klórszulfonilizocianáttal (25. ábra). Mi lehet az oka annak, hogy a cikloaddíció a δ-pinén esetében ilyen lassan megy végbe (96 óra reflux diklórmetánban)? Próbálta-e lecsökkenteni a reakcióidőt nagyobb reagensfelesleg vagy magasabb forráspontú oldószer alkalmazásával?*

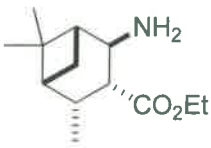
A cikloaddíciók során tapasztalt különböző reakciókészség egyaránt magyarázható a metilcsoportnak az α- és δ-pinén esetében okozott különböző sztérikus és elektronikus hatásával, illetve az apopinén esetében ezek hiányával. Az α-pinén esetében az sp2-es szénatomhoz kapcsolódó metilcsoport síkszerű elhelyezkedése miatt lényegesen kisebb sztérikus gátlást jelent, mint a δ-pinén esetében a szomszédos sp3-as szénatomon található metilcsoport. Ugyanakkor az α-pinén esetében a metilcsoport elektronküldő sajátsága lényegesen jobban polarizált kettőskötést eredményez, így a klórszulfonil-izocianát elektrofil karbonil szénatomja lényegesen könnyebben támad be a kettős kötés δ^- szénatomjára (ami a cikloaddíciós reakció első lépése), mint akár a δ-pinén, akár az apopinén esetében. Ezt követi a CSI nukleofil nitrogénjének támadása a metilcsoport melletti karbénium ionra az *N*-klórszulfonil β-laktám gyűrű kialakulásával. A szubsztituens hatás magyarázza a cikloaddíció nagyfokú regiószelektivitását is, amire az irodalomban is számos példa található (Rasmussen, J. K. and Hassner, A. *Chem. Rev.*, **1976**, *76*, 389. és Kamal, A. and Sattur, P. B. *Heterocycles*, **1987**, *26*, 1051.). Oldószerhatást szisztematikusan nem vizsgáltunk, a CSI esetében, különös tekintettel a reagens rendkívül reaktív sajátságaira, általában az irodalom dietil-étert, diklórmetánt, kloroformot és, ha a köztitermék *N*-klórszulfonil-laktám oldhatósága megengedi, n-hexánt alkalmaz. Elképzelhető, hogy az esetleg még szóba jöhető diklóretán magasabb

forráspontján gyorsabban ment volna végbe a reakció, sajnos a másik gyakran használt oldószer, a klórbenzol ebben az esetben nem jöhet szóba. Nagyobb reagens felesleg (az ésszerűség határáig, a reagens ára miatt) nem befolyásolta a reakció időbeli lefutását.



*2. A **27** transz β-aminoészterből sem savas sem lúgos hidrolízissel nem sikerült a megfelelő transz aminosavat (**28**) előállítani (25. ábra), ugyanakkor a hasonló szerkezetű **38** transz β-aminoészter savas hidrolízise (27. ábra) jó hozammal végbement. Mi lehet a sikertelenség oka a **27** vegyület esetében?*

A **27** *transz* β-aminoészter sikertelen hidrolízise számunkra is nagy meglepetés volt, azonban a jelenség értelmezéséhez nem végeztünk molekulamodellezési számításokat. Annyi mindenképpen jól látható már a legegyszerűbb modelleknél is, hogy a *transz* vegyület esetében az észter funkciós csoport sztérikusan rendkívül gátolt, szinte egy lipofil üregben helyezkedik el, ez lehet talán a magyarázata a reakció sikertelenségének.



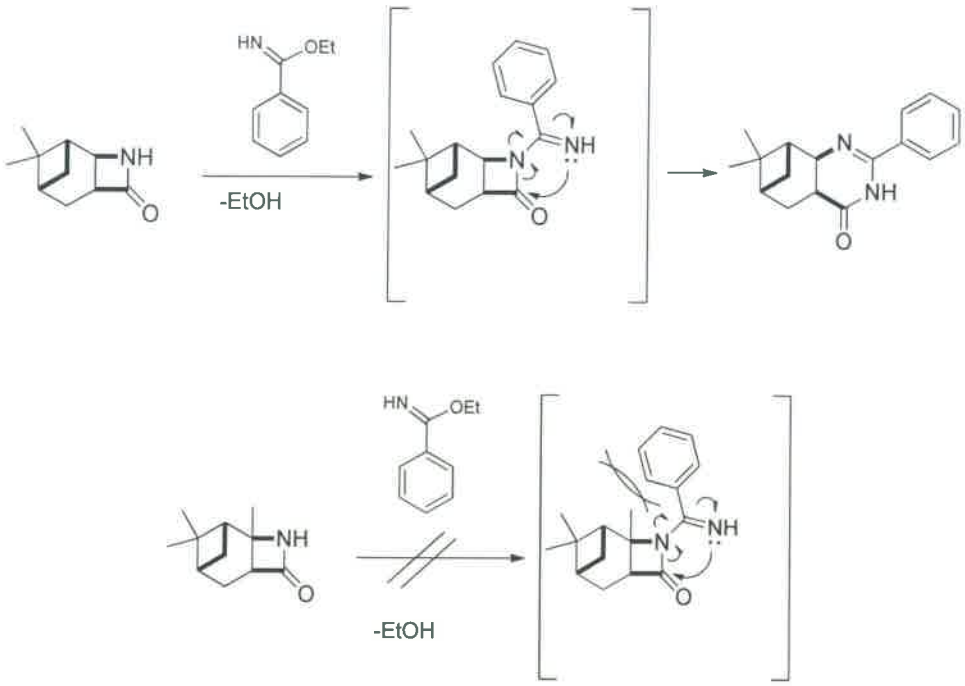
27

3. A β-aminoészterek gyűrűzárási reakcióit tanulmányozva jelentős eltérést tapasztalt a pinán- és apopinánvázas származékok viselkedésében (35. ábra). Mi lehet ennek a magyarázata?

Az α-pinén esetében, ahogy erre számos monoterpének transzformációival foglalkozó összefoglaló közlemény is kitér, az α-helyzetű metilcsoport elektronküldő sajátsága a feszített biciklusos rendszer instabilitását eredményezi, különösen protikus környezetben ez változatos átrendeződéseken mehet keresztül (ahogy ezt az α-pinán alapú β-laktámok illetve β-aminosavészterek savas hidrolízise során mi is tapasztaltuk). Ez a probléma az apopinánvázas vegyületeknél nem jelentkezett. Ez volt az oka, hogy az aminoészterekből előállított karbamidok (**63** és **65**) illetve tiokarbamidok (**64** és **66**) gyűrűzárása esetében (35. ábra) eltérő módszert kellett alkalmaznunk.

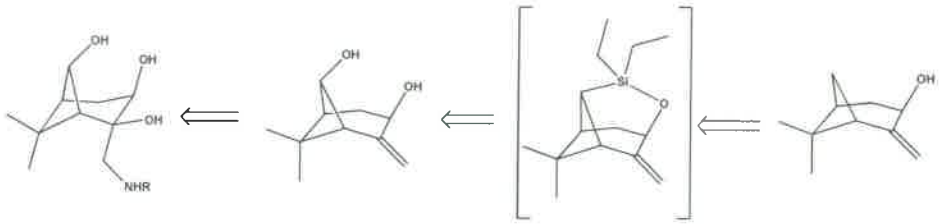
Ugyanakkor az α-pinán alapú vegyületeknél a metilcsoport sztérikus gátló hatása is kifejezetten érvényesül, különösen az eleve feszült biciklusos pinán-, illetve karánvázzal kondenzált β-laktámok esetében. Az α-helyzetű metilcsoportot nélkülöző apopinánvázas β-laktám esetében

a 4-tagú áthidalás sztérikus gátló hatása érvényesül csak a benzimidátokkal végzett gyűrűbővülési reakcióban, ahol az első lépés egy amidin típusú köztitermék keletkezése, amelyből transzamidálódással keletkezik a megfelelő pirimidin-4-on. A pinán-, illetve karánvázas vegyületek esetében feltehetőleg a metilcsoport sztérikus gátlása miatt már az amidin intermedier sem alakul ki.



4. Simmons és Hartwig módszerével 1,3-diolokat lehet előállítani primer vagy szekunder alkil C–H kötések iridium-katalizálta regioszelektív szililezési reakciója segítségével (E. M. Simmons, J. F. Hartwig, Nature 2012, 483, 70–73; B. Li, M. Driess, J. F. Hartwig, J. Am. Chem. Soc. ***2014****, 136, 6586–6589.). Hasznosítható-e vajon ez a módszer a monoterpén származékok átalakítására, pl. az aminodiolok szintézise során alkalmazott alkohol intermedierek funkcionalizálására?*

A Bíráló által felvetett 1,3-diol előállítási módszer rendkívül érdekes számomra és minden bizonnyal kiterjeszthető a monoterpénvázas köztitermékeinkre is. Annyi megkötéssel, hogy a Hartwig és munkatársai által kidolgozott módszerrel a pinánvázon valószínűleg nem lehet szekunder alkohol funkciós csoportot kiépíteni, azonban például a metilén áthidalás regioszelektív funkcionalizálása véleményem szerint végrehajtható, ami érdekes, aminotriol származékok kialakításához is vezethet. Hasonló monoterpén funkcionalizálást fencholból és kámforból a Bíráló által megadott *Nature* cikkben a szerzők is leírtak. Az iridium-katalizálta C–H kötés szililezéséhez hasonlóan működhet a Hartwig és mtsai által 2018-ban publikált közlemény alapján 1,4-diolok rhodium katalizálta szintézise is (C. Karmel, B. Li, J.F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 1460–1470.).



5. Az előállított di- és trifunkciós vegyületek királis katalizátorként való alkalmazhatóságát dietilcink és aldehidek reakciójában vizsgálta. Milyen szintézisek katalizálására tartja még alkalmasnak a vegyületeit?

A szakirodalomban az 1,3-aminoalkoholok és aminodiolok, valamint azokból néhány lépésben előállítható heterociklusos származékok sokrétű katalitikus alkalmazása ismert, így valóban számos további alkalmazást érdemes lenne kipróbálni. Ilyen lehetőség például a különböző alkálifém-hidridekkel képzett komplexekkel végzett keton, illetve oxim redukciók (Y.-J. Cherng, J.-M. Fang, T.-J. Lu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3207-3212), aszimmetrikus aldol illetve nitroaldol reakciókban, ruténium katalizálta hidrogén transzfer reakciókban. Ugyancsak lehetséges alkalmazásuk különböző boránokkal képzett oxazaborolidinekként ketonok, iminek vagy oximok sztereoszelektív redukciójában, továbbá periciklikus reakciókban (pl. Diels-Alder, 1,3-dipoláros cikloaddíció) vagy palládium katalizálta allil-alkilezési reakciókban is számos alkalmazásuk ismert (S. M. Lait, D. A. Rankic, B. A. Keay, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 767–796; M. S. I. El Alami, M. A. El Amrani, F. Agbossou-Niedercorn, I. Suisse, A. Mortreux, *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21*, 1398–1413.).

Köszönöm Bírálóm észrevételét a táblázatokban szereplő vegyületek hiányzó képletszámairól, belátom, hogy szerencsésebb lett volna és jelentősen segítette volna az Olvasó számára az eligazodást, ha a vegyületképletek alatt, vagy egy külön vékony oszlopban feltüntettem volna az alkalmazott katalizátorok számozását is.

Végezetül ismételten megköszönöm Bírálómnak, hogy a tudományos munkámról elismerő véleményt alakított ki és támogatta a doktori értekezésem nyilvános vitára bocsátását. Tisztelettel kérem válaszaim elfogadását.

Szeged, 2018. április 18.

Szakonyi Zsolt
egyetemi docens