Válasz Dr. Riedl Zsuzsanna, az MTA doktora, professor emerita bírálatára

Tisztelettel megköszönöm Professzor Asszonynak értekezésem bírálatának elvállalását, valamint a szakszerű és alapos bírálatát.

Hálás vagyok, hogy értékelte és elismerő szavakkal illette szintetikus munkánkat, a dolgozat összeállításának módját és stílusát, valamint újnak és jelentősnek ítélte az elért tudományos eredményeket. A bírálat az elismerő szavak mellett három kategóriába csoportosítva fogalmaz meg kritikai észrevételeket, véleményeket és kérdéseket. A megjegyzésekre és a feltett kérdésekre adott válaszaimat a Bírálóm által megfogalmazott tematika sorrendjében adom meg.

I) A disszertációról, mint írásműről

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.

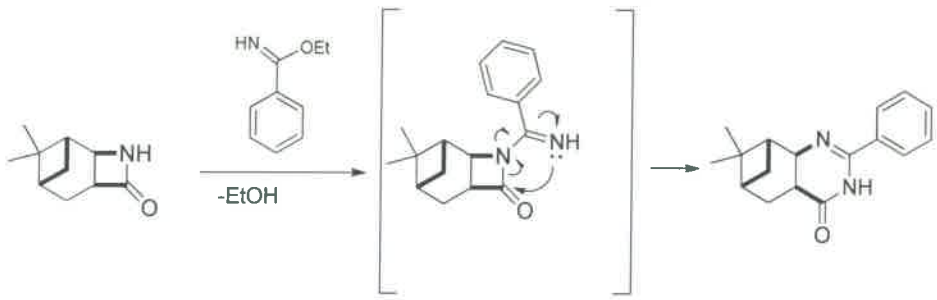
Igazat adok Bírálómnak abban is, hogy a 3.1 és a 3.2 fejezetek végén található összefoglalásokat érdemes lett volna, túl az alkalmazott megnövelt szövegközön, egyéb módon, talán vastag szedéssel külön kiemelni. Ez minden bizonnyal jobban hangsúlyozta volna az adott bekezdések összefoglaló jellegét.

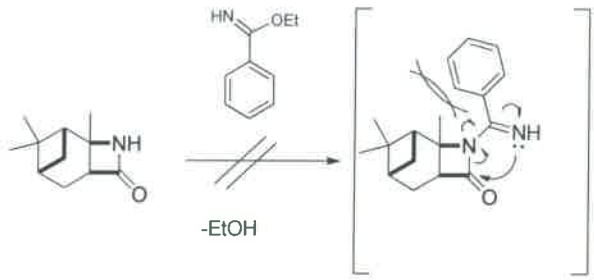
II) Kérdések és megjegyzések a kémiai tartalommal kapcsolatban

A) *Idézet a dolgozatból 35. oldal 2. bekezdés: „A 33 azetidinon és etilbenzimidátok gyűrűbővülési reakcióját ömledék fázisban végrehajtva a várt 59 és 60 dihidropirimidin-4(3H)-onokat kaptuk, ugyanakkor a megfelelő α-pinánnal, illetve karánnal kondenzált β-laktám (1, 2) esetében nem játszódott le (35. ábra)." Hogyan értelmezhető és mivel magyarázható ez a kísérleti tapasztalat?*

A monoterpénekkel végzett kísérleteink első szakaszában az α-pinén és a (+)-3-karén nagyon jó kiindulási anyagnak tűntek nagy enantiomertisztaságuk és olcsó áruk miatt, azonban hamar kiderült, hogy e vegyületek 2-es helyzetű metilcsoportja mind elektronikus, mind sztérikus szempontból számos probléma forrása lehet és lett is. Egyrészt mindkét monoterpénre igaz, ahogy erre számos monoterpének transzformációival foglalkozó összefoglaló közlemény is kitér, hogy az α-helyzetű metilcsoport elektronküldő sajátsága a feszített biciklusos rendszerek instabilitását eredményezi, különösen protikus környezetben ezek a gyűrűrendszerek változatos átrendeződéseken mehetnek keresztül (ahogy ezt az α-pinán alapú β-laktámok illetve β-aminosavészterek savas hidrolízise során mi is tapasztaltuk).

Ugyanakkor 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. Ugyanakkor a pinán-, illetve karánvázas vegyületek esetében feltehetőleg a metilcsoport sztérikus gátlása miatt már az amidin intermedier sem alakul ki.





*B) A **217** illetve **218** származékokból a nitrogénatom védőcsoportjának eltávolítása után formaldehiddel keletkezik-e **216**-hoz hasonló gyűrűzárt termék?*

A **217** és **218** vegyületek reduktív debenzilezését nem végeztük el, hiszen eleve ilyen típusú merev vázszerkezettel és szabad hidroxicsoporttal rendelkező karánvázas katalizátorok előállítása volt az említett munkák célkitűzése. Véleményem szerint a debenzilezés során kapható *N*-szubsztituálatlan oxazinok meglehetősen instabil vegyületek lennének, valószínűleg oldatban gyűrű-lánc tautomer elegyként léteznének és tisztításuk is nehézségekbe ütközne. Azt sem tartom elképzelhetetlennek, hogy ebben az esetben éppen a lehetséges gyűrű-lánc tautoméria következtében intermolekuláris formilcsoport vándorlással is részlegesen végbemehetne a reakció. Hasonló jelenséget tapasztaltunk analóg ciklohexánvázas aminodiolok és aromás aldehidek reakciója során (Hetényi, A.; **Szakonyi, Z.**; Klika, K. D.; Pihlaja, K.; Fülöp, F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2175–2182.). Mindazonáltal ezen elegyek minden további probléma nélkül a **216**-hoz hasonló gyűrűzárt termékké lennének alakíthatóak, ahogy feltehetőleg hasonló eredményhez juthatnánk a **183** és **210** primer aminodiolok formaldehides gyűrűzárása során is.

Megjegyzések:

- A 21. oldal 20. ábrájával kapcsolatban „funkciós csoport átrendeződése" szerepel a szövegben. Nem látok semmiféle átrendeződést, inkább csak kialakítást.

A 20. ábra, a jelen formájában valóban nem egyértelmű. Egy rövid, másfél oldalas közlemény tárgyalja csak az ábrán feltüntetett átalakítást, ami számunkra is nagyon érdekes volt (tekintve, hogy a mi vegyületeinkkel közeli analógról van szó) és sok fejtörést okozott. A felelős szerzővel lefolytatott levelezés során is csak annyi információt kaptunk, hogy maguk a szerzők nem tudták megmagyarázni, hogy a benzilaminos reakció során az α-hidroximetiloxiránból (**CIX**) miért nem a várható hidroximetil szubsztituált ciklohexánvázas aminoalkohol (klasszikus

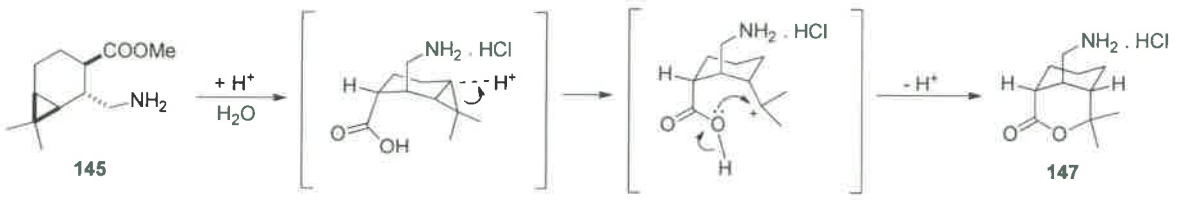
epoxid aminolízis), hanem az aminometil szubsztituált ciklohexánvázas 1,2-diol (**CX**) keletkezik. Ehhez véleményem szerint mindenképpen szükséges az ömledék fázisban segédanyagként funkcionáló kalcium-trifluoracetát, valamint elengedhetetlen az α-hidroximetiloxirán szerkezeti elem átrendeződése is.

- 34. oldal 1. Táblázattal kapcsolatban: hiányzik a szövegből a 4-7 sorokra utalás, pedig itt megjelenik a másik (b) diasztereomer is. Jobb lenne, ha az egész táblázat egy oldalon helyezkedne el.

Valóban hiányzik a sztereoszelektív multikomponensű, ún. Ugi-reakció eredményeinek tárgyalásából a kevésbé „szép" eredmények diszkussziója. Mindenképpen érdemes lett volna néhány mondatban tárgyalni, hogy míg nagy térkitöltésű szubsztituensek esetében kiváló diasztereoszelektivitást tapasztaltunk, kisebb térkitöltésű szubsztituensek esetében ez a szelektivitás kis mértékben, de csökkent. Molekula modellezést, DFT számolásokat ebben az esetben nem végeztünk a szelektivitás magyarázására. Ezek az eredmények hasonlóak voltak a norbornánvázas, biciklusos aminosavak esetén tapasztaltakhoz (Kanizsai, I.; Gyónfalvi, S.; **Szakonyi, Z.**; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Green Chem.* **2007**, *9*, 357–360.).

- 47. oldalon a reakció feltételezett „lefutását" az 52. ábra mutatja be. Itt szerencsésebb lenne a reakciómechanizmus kifejezés, s ez az érdekes átalakulás néhány magyarázó mondatot is megérdemelt volna.

Elismerés számomra, hogy Bírálóm is érdekesnek találta ezt az átalakulást, mivel annak idején a kézirat bírálói is ezt emelték ki a közlemény egyik jelentős újdonságaként. A reakció során az első lépés a metil-észter savas hidrolízise, amit feltehetőleg a feszített ciklopropán gyűrű sav katalizálta felnyílása követ. Ezután játszódik le a karboxilcsoport oxigénjének nukleofil támadása a keletkező karbéniumion szénatomján, amivel a stabil hattagú lakton gyűrű kialakul, miközben a karboxil és aminometil csoportok 1,2-diaxiális térállása kizárja az egyébként ugyancsak stabil γ-lakton kialakulását.



- 74. oldal 79. ábra vegyületszámai hiányoznak a szövegből, valamint az a megállapítás is, hogy 182-ből 241-é átalakítás nem volt sikeres.

Köszönöm Bírálóm jogos észrevételeit a 79. ábrához kapcsolódó szövegrész hiányosságaival kapcsolatban. Valóban túl röviden, a vegyületszámok feltüntetését mellőzve tárgyaltam ezt a kevésbé sikeres szintetikus részt és ez az érthetőség rovására ment. A vegyületszámok feltüntetésével valószínűleg egyértelmű lett volna e reakcióút sikertelen volta, amire, ha nem is direkt kimondva, de utaltam a bekezdés utolsó mondatában: „ ...gyűrűzárási kísérleteink...

csak nagyszámú keverék termék keletkezéséhez vezettek". Szerencsésebb lett volna pontosabban fogalmazni.

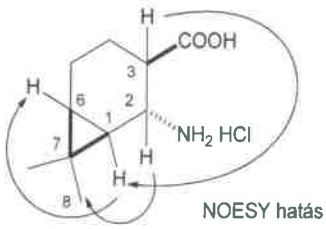
III) Formai megjegyzések

Elismerem, hogy figyelmetlenségem miatt valóban kimaradtak a 14. ábra vegyületszámai az ábrát megelőző tömör általános szövegből, ezáltal a szöveg követhetősége lényegesen nehézkesebbé vált. Köszönöm és elfogadom továbbá a gépelési, illetve számozási hibákra vonatkozó észrevételeket is.

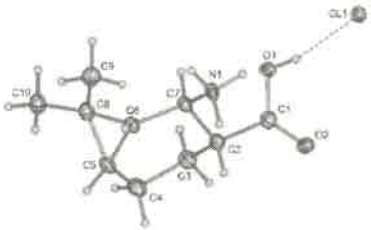
- 42. o. 45. ábra a NOE effektusok szemléltetéséhez a gyűrűszámozás hiányzik,

Teljesen jogos Bírálóm részéről a 45. ábrához tartozó szövegmagyarázat megértéséhez a **128** vegyület számozásának hiányolása. Ez sajnálatosan lemaradt az ábráról, helyesen az alábbiak szerint kellett volna feltüntetni:

„A **128** aminosav relatív konfigurációját részben kétdimenziós NMR mérésekkel (COSY, NOESY) igazoltuk, melyek során egyértelmű NOE kölcsönhatás volt kimutatható a C2-H és C8-Me, C1-H és C6-H, valamint a C1-H és C3-H protonok között."



128



45. ábra

- A 4. 5. 6. 7. Táblázatokban a képletekhez a számaikat is jó lett volna feltüntetni, mert a terpének világában járatlan bíráló jobban kiigazodott volna.

Köszönöm Bírálóm észrevételét, utólag belátom, hogy szerencsésebb lett volna, és jelentősen segítette volna az Olvasó számára az eligazodást, ha a vegyület képletek alatt vagy egy külön vékony oszlopban feltüntettem volna az alkalmazott katalizátorok számozását is.

- „arritmia" vagy „aritmia"? mindkettő szerepel.

Köszönöm, hogy a kettős írásmódra felhívta a figyelmemet. A helyes magyar írásmód a magyar orvosi szótár szerint az „aritmia", az „arritmia" helytelen kombinációja a magyar és a latin elnevezésnek.

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