

Dr. Szakonyi Zsolt „*Monoterpénvázaz β - és γ -aminosav származékok és 3-amino-1,2-diolok sztereoszelektív szintézise és alkalmazásai*”
című akadémiai doktori értekezésének véleményezése

Dr. Szakonyi Zsolt akadémiai doktori értekezésében azon eredmények egy részét foglalta össze, amelyeket a PhD fokozatszerzése (1998) óta eltelt két évtizedben a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Karának Gyógyszerkémiai Intézetében, Fülöp Ferenc akadémikus irányításával ért el. Ebben a 20 évben Szakonyi Zsolt a Gyógyszerkémiai Intézet 1. számú kutatólaboratóriumának vezetőjeként végezte tudományos kutatásait, melynek eredményeként az akadémiai értekezés benyújtásáig 61 közleménye jelent meg, ezek közül 24 képezi az értekezés alapját, és további 15 cikket tüntetett fel az értekezéshez kapcsolódó közleményként.

Szakonyi Zsolt kutatómunkája szorosan kapcsolódik az SZTE Gyógyszerkémiai Intézetében nagy hagyományokkal rendelkező, aminoalkoholok és királis β -aminosavak előállítására irányuló kutatásokhoz, de mégis jó elkülöníthető, egyedi irányvonalat képvisel. Az egyediség elsősorban a kiindulási anyagokban rejlik, mivel minden szintézist a természetben előforduló, királis monoterpénvázaz vegyületekből valósít meg, ezekből állítva elő β -aminosav alapú és 3-amino-1,2-diol-alapú vegyületkönyvtárakat. A dolgozatban az enantiomertiszta vegyületek szintézise, és királis építőelemekként, valamint királis katalizátorokként való alkalmazásuk tanulmányozás kerül bemutatásra.

A 99 oldalas dolgozat egy 5 oldalas *Bevezetés* és egy 17 oldalnyi *Irodalmi áttekintés* résszel kezdődik, ezt követi 52 oldal terjedelemben az *Eredmények* bemutatása, amihez egy *Összefoglalás* és egy rövid *Hasznosíthatóság* fejezet csatlakozik, majd a 259 hivatkozást tartalmazó *Irodalomjegyzék* zárja le a munkát. Az értekezésben 83 ábrán 167 irodalmi vegyület és 240 saját munkával előállított vegyület kerül bemutatásra, az előállított monoterpénvázaz vegyületek mint királis katalizátorok vizsgálatának válogatott eredményei négy táblázatban vannak összefoglalva.

A dolgozat bevezetőjében a célkitűzés megfogalmazásán túl magyarázatot kapunk a vegyületek kétféle számozására (az irodalmi vegyületek római, a saját munkával előállított vegyületek arab számokkal vannak jelölve), és az irodalmi hivatkozások kétféle jelölésmódjára is: a saját közlemények az irodalomjegyzék elején vannak felsorolva (három részre tagoltan), és behivatkozásuk szögletes zárójelben történik, a nem saját közlemények pedig zárójel nélkül, felső indexben vannak beidézve a dolgozatban. Így válik érthetővé az a furcsaság, hogy a *Bevezetés* első mondata után elsőként behivatkozott irodalom a 62. sorszámot viseli.

Az irodalmi áttekintés az aliciklusos és biciklusos aminosavak és 1,3-aminoalkoholok valamint a nyíltláncú és aliciklusos aminodiolok sztereoszelektív előállításának szintézismódszereit ismerteti rendkívül tömören, de jól áttekinthetően, néhány általános összefoglaló ábra segítségével. Kissé részletesebben kerül bemutatásra a tárgyalt vegyületek önmagukban vagy komplex vegyületek alkotóelemeként mutatott farmakológiai aktivitása, továbbá enantioszelektív szintézisekben építőelemként vagy katalizátorként történő alkalmazása. A szintetikus és farmakológiai hasznosság hangsúlyos bemutatását helyesnek tartom, hiszen ez megindokolja azt a hatalmas szintetikus munkát, amit a hasonló szerkezetű célvegyületek előállítása érdekében Szakonyi Zsolt és csoportja elvégzett.

A kutatási eredmények bemutatása a dolgozat 3. fejezetében történik, három részre tagoltan. Az *Eredmények* első részében a monoterpénvázaz β - és γ -aminosavszármazékok szintézisét és átalakításait, továbbá a termékek katalizátorként való alkalmazását és farmakológiai jelentőségét tárgyalja. Nagyszámú monoterpénvázaz β -aminosav előállítását valósította meg α - és γ -pinénből, 3-karénből és apopinénből kiindulva β -laktámokon keresztül

változatos gyűrűnyitási reakciókkal. Sikeresen alkalmazta kiindulási vegyületként a terpénekből előállított α,β -telítetlen karbonsavésztereket is, amelyekből sztereoszelektív aza-Michael addícióval állította elő az aminosavakat. Fontos megjegyezni, hogy a kétféle reakciót nem azonos konstitúciójú β -aminosavszármazékokhoz vezet, tehát a második módszer alkalmazásával Szakonyi Zsolt nem pusztán a szintetikus virtuozitását demonstrálta, hanem nagyszámú új, a korábbiakkal regioizomer származékot is előállított. Az α,β -telítetlen észterek esetén észrevette a γ -aminosavak előállításának lehetőségét, amit azonnal meg is ragadott, a szintézist nitrometán konjugált addíciójával, majd termék nitrocsoportjának redukciójával valósította meg. A β -aminosav származékokból, valamint (+)-nopinonból Mannich-reakcióval előállított aminoketonokból 1,3-aminoalkohol, 1,3-diamin és 1,3-diol vegyülettárakat szintetizált, majd megvizsgálta ezen bifunkciós vegyületek mint királis katalizátorok hatását dietilcink és aromás aldehidek reakciójában. Az 1,3-aminoalkoholok gyűrűzárásaival pinán-, apopinán- és karánvázzal kondenzált 2-imino-1,3-tiazinokat és oxazinokat állított elő, amelyek ígéretes *in vitro* tumorelleses aktivitást mutattak. Tanulmányozta a β -aminosavak gyűrűzárási reakcióit és kiaknáta monoterpénvázzal kondenzált nukleobázis-analóg vegyületek szintézisére, valamint Ugi-reakcióval β -laktám vegyületek könyvtár előállítására.

Az *Eredmények* második részében a monoterpénvázas 3-amino-1,2-diolkok szintézisét és továbbalakítási reakcióit tárgyalja. Öt monoterpén származékból, α -pinénből, 3-karénből, mirtenolból, pulegonból és 2-karén-3-karbaldehidből kiindulva kétféle reakcióúton, β -hidroxiepoxidokon keresztül vagy védett allilaminok dihidroxilálásával állított elő változatos szerkezetű aminodiol vegyülettárakat. Az aminodiolkok gyűrűzárási készségét vizsgálva megállapította, hogy a pinánvázas vegyületekből spiro-oxazolidinek képződnek, a karánvázas vegyületekből pedig karánnal kondenzált 1,3-oxazinok alakulnak ki regioszelektív módon. A pulegonból előállított aminodiolkok esetében viszont oxazolidin és 1,3-oxazin keverékek képződését, majd a megtisztított termékeknél gyűrű-gyűrű tautomériát figyelt meg. Részletesen tanulmányozta az enantiomertiszta 3-amino-1,2-diolkok és a belőlük előállított 1,3-heterociklusok mint háromfogú ligandumok katalitikus hatását dietilcink és aldehidek reakciójára, és megállapította, hogy a királis indukció mértéke az aminocsoport nitrogénjének szubsztituáltságától függ. A karánvázas 1,3-oxazinok katalitikus hatásának optimalizálására elméleti számításokat is végeztek, és ennek alapján kiváló enantioszelektivitású katalizátort állított elő. Az α -pinénből nyert aminodiolból, illetve a prekursor epoxi-alkoholból kiindulva monoterpénvázas nukleozidanalóg származékokat állított elő, amelyek közül három vegyület kiváló $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ kicserélést-gátló aktivitást mutatott.

Az *Eredmények* utolsó részben egy rövid áttekintést kapunk arról, hogy hogyan hasznosultak az előállított vegyületek más kutatócsoportok munkáiban mint királis katalizátorok vagy királis építőelemek, továbbá bemutatja a vegyületein más csoportok által elvégzett antikonvulzív, valamint antibakteriális hatásvizsgálatok eredményeit.

A dolgozat két utolsó fejezete, az *Összefoglalás* és *Hasznosíthatóság* megegyezik a tézisfüzet 3. és 4. fejezetével, azzal a különbséggel, hogy az *Összefoglalásban* nincsenek ábrák. Bár a tézispontszerű összefoglalást jónak tartom, de ebben a formában a dolgozatban indokolatlanul részletes, több mint 5 oldal terjedelmű. Ezt a részt érdemes lett volna rövidebbre fogni például a VI.-VIII., illetve a XI. és XII. tézispontok összevonásával, és a további tézispontok tömörebb megfogalmazásával.

A dolgozataból egyértelműen kiderül, hogy Szakonyi Zsolt kiemelkedő preparatív képességekkel és széleskörű elméleti ismeretekkel rendelkező szerves kémikus. Munkájára a kiváló elméleti és gyakorlati tudás, a szakmai igényesség és sokoldalúság, és az új reakciók és trendek iránti fogékonyság jellemző. Munkáját a teljesség igényével végezte: igyekezett minden elérhető királis monoterpént felhasználni kutatásaihoz, és ezekből a kiindulási vegyületekből az összes lehetséges regio- és sztereoizomer terméket előállítani. Jó példa erre a **121** α,β -telítetlen karbonsavészter lítium-dibenzilamidós reakciója, amikor a képződő négy

aminoészter mindegyikét izolálta, még az 1%-ban képződő diasztereomert is, és aztán további 3 lépésben mindegyik termékből előállította a megfelelő aminosavat és elvégezte szerkezetmeghatározásukat. Nem elégedett meg a termékek előállításával és karakterizálásával, mindig törekedett a reakciók mechanizmusát is felderíteni, amihez a számítási kémia eszközeit is felhasználta. Érdeklődése kiterjedt az előállított származékok biológiai aktivitásának felderítésére és minél szélesebb körű szintetikus célú, pl. építőelemként vagy katalizátorként való hasznosítására is.

A dolgozat jó stílusú, gondos munka, elírás vagy helytelen szóhasználat alig fordul benne elő. A nyelvhelyességre vonatkozóan viszont van egy fontos megjegyzésem: amennyiben a *mint* kötőszót mint állapothatározót használjuk, akkor nem kell elé vessző – ez a dolgozatban következetesen helytelenül szerepel. Az ábrák és táblázatok esztétikusak, áttekinthetők. A táblázatokban a vegyületek sajnos csak képletekkel szerepelnek, számozás nélkül, a számozásra pedig nagy szükség lenne, mivel a magyarázó szöveg vegyületszámokkal utal a vegyületekre.

A dolgozattal kapcsolatos szakmai megjegyzéseim és kérdéseim:

1. Az α - és δ -pinén (**I** és **21** vegyület) nagyon eltérő sebességgel reagált klórszulfonil-izocianáttal (25. ábra). Mi lehet az oka annak, hogy a cikloaddíció a δ -pinén esetében ilyen lassan megy végbe (96 óra reflux diklórmétánban)? Próbálta-e lecsökkenteni a reakcióidőt nagyobb reagensfelesleg vagy magasabb forráspontú oldószer alkalmazásával?
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?
3. A β -aminoészterek gyűrűzárási reakcióit tanulmányozva jelentős eltérést tapasztalt a pinán- és apopinánvázas származékok viselkedésében (35. ábra). Mi lehet ennek a magyarázata?
4. Simmons és Hartwig módszerével 1,3-dioloikat 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 aminodioloak szintézise során alkalmazott alkohol intermedierek funkcionálisálására?
5. Az előállított di- és trifunkciós vegyületek királis katalizátorként való alkalmazhatóságát dietilcink és aldehidek reakciójában vizsgálta. Milyen szintézisek katalizálására tartja még alkalmasnak a vegyületeit?

Összefoglalva megállapítom, hogy Dr. Szakonyi Zsolt doktori dolgozatában nagy mennyiségű, új szintetikus munkáról számol be, és részletesen ismerteti a célvegyületek biológiai és szintetikus kémiai hasznosságát és széleskörű alkalmazási lehetőségeit. Az elvégzett munka mennyisége és minősége messzemenően megfelel az MTA doktori cím követelményeinek. A mű valamennyi tézisét elfogadom új tudományos eredményként. A dolgozat nyilvános vitára bocsátását, és sikeres megvédése esetén az akadémiai doktori cím odaítélését egyértelműen javasolom és támogatom.



Debrecen, 2018. április 6.

Dr. Borbás Anikó
egyetemi tanár
DE GYTK Gyógyszerészi Kémia Tanszék