

Bírálat Dr. Szakonyi Zsolt Monoterpénvázas béta- és gamma-aminosav származékok és 3-amino-1,2-diolok sztereoszelektív szintézise és alkalmazásai c. MTA Doktori értekezéséről

Dr. Szakonyi Zsolt a néhai Prof. Bernáth Gábor által alapított, majd Prof. Fülöp Ferenc ill. Prof. Kiss Lóránd által vezetett, nemzetközi hírű SZTE GYTK Gyógyszerkémiai Intézetében készítette MTA Doktori értekezését. Értekezésében a kereskedelembe kapható vagy azokból előállítható monoterpén származékokból kiindulva, enantiomertiszta aliciklusos bi- illetve trifunkciós vegyületkönyvtárak kiépítéséről számol be. E könnyen hozzáférhető, királis vegyületcsalád kiralitáscentrumainak irányító hatását felhasználva sztereoszelektív, illetve sztereokontrollált módszerekkel monoterpénvázas béta- és gamma-aminosavak, valamint béta-hidroxiészter származékok és 3-amino-1,2-diolok számtalan képviselőjét állította elő.

Az értekezés 99 oldal terjedelmű, hat fejezetből áll. Az első fejezet a „Bevezetés és célkitűzések”, a melyet egy, az átlagosnál rövidebb, 16 oldalas „Irodalmi áttekintés” követ, a harmadik fejezetben tárgyalja a szerző az eredményeit. A negyedik fejezet az „Összefoglalás”, az ötödik fejezet az előállított vegyületek hasznosítását tekinti át, a hatodik fejezet a 259 db hivatkozást tartalmazó irodalomjegyzék. Az értekezés alapjául 22 db, jórészt a Jelölt első szerzőségével megjelent, magas impakt faktorú angol nyelvű bírált közlemény, és 2 db szabadalom szolgál. A bírálónak egyszerre van könnyű és nehéz feladata ezen értekezés bírálatával: a megjelent cikkek száma és minősége garancia a minőségi munkára, a magas színvonalra, ugyanakkor a disszertáció logikusan, de meglehetősen tömören felépített mű. A római és arab számozás kombinálása a vegyületek számozásánál, ill. az irodalmak számozásában való eligazodás, noha a szerző adott útmutatást, nem tette könnyű olvasmánnyá az értekezést, mint ahogy pl. a 24. és 76. ábrák értelmezését sem.

Legáltalánosabb kritikám, hogy ennyi és ilyen értékres munka talán igényesebb, kevesebb elütéssel és ábrahibával bíró értekezést „érdemelt volna”.

Néhány, számomra nehezen értelmezhető mondat: A **34** aminosavat metanolos közegben aldehidekkel és izonitrilekkel reagáltatva jó termeléssel, közepestől kiváló diasztereoszelektivitással béta-laktám típusú vegyületkönyvtárat kaptunk. (33. old.)

A pinánvázas aminodiolok esetében gyengétől jó katalitikus hatást tapasztaltunk. (84. old.)

További formai hibák: 3. ábrán a racém béta-laktámot és a királis béta-laktámot egymáshoz képest más általános képlettel kellett volna jelölni (8. oldal).

A „90” római számmal XC és nem XLIII (18. oldal).

A 35. ábrán szereplő (35. és 36. oldalak) **65** és **66** vegyületeket a szerző nukleozid analogonoknak titulálja. Szerintem ez csak hexahidrokinazolin-2,4-dion ill. a megfelelő tion analóg és a nukleozidokra jellemző szénhidrát molekularészt mímelő csoportot sem hordozzák.

A „metil-merkaptol” (37. oldal) nem szabályos név, metántiol jobb lett volna.

A 44. ábrán (42. oldal) a „proton támadása” a $\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{Cl}$ hozzáadása után következik be.

„Nitrocsoport” egybe írandó, 45. oldal.

Az 50. ábrán (46. oldal) a Szerző a **146** és **150** vegyület számmal ugyanazt a szerkezetet jelöli, attól eltekintve, hogy a **146** vegyület egy sósavas só, amit nem sikerült izolálni.

A „major termék” helyett, szerintem lehet használni a főtermék kifejezést (51. oldal), továbbá az 51. oldal utolsó bekezdésének és a 52. oldal szövegének megértését több vegyületszám feltüntetésével segíthette volna a Szerző.

A 63. ábrán (59. oldal) egy vegyülethez két szám **195** és **199** is tartozik, ill. valószínűleg „Ph” helyett „R”-nek kellett volna lennie, ahol $\text{R} = \text{H}$ v. Ph. Ugyanezen az ábrán a **188** és **189** vegyület számok ugyanazt a szerkezetet jelölik, azzal a különbséggel, hogy az előbbi sósavas só.

A 74. ábra (66. oldal) feletti szövegbe a „benzaldehyd” mellett a szubsztituált benzaldehyde és alkil-aldehyde kifejezést is be kellett volna írni.

A 7. táblázat (70. oldal) 1-4 reakciói ligandumjainak jobb oldalait feltehetőleg kicsinyítés miatt a szerző „levágta”.

A 76. ábra a 77. után jött, továbbá sem a 76. ábrára, sem a 8. táblázatra nem találtam utalást a szövegben (72. és 73. oldalak)

A 81. oldalon „végrehathatóak” helyett végrehajthatóakat kellett volna írni.

Inkább esztétikai megjegyzés, de némely ábrákon szereplő szerkezeti képletek méretei között elég nagy különbség van, pl. 8. és 9. ill. 40. és 41. ill. 42. és 43. ábrák viszonylatában. A 4. és 5. fejezetet is lehetett volna új oldalakon kezdeni, ahogy a szerző helyesen, a 2. és a 3. fejezetet új oldalakon kezdte.

Ugyanakkor az értekezésnek számos pozitívuma van: a szerző az általa előállított új vegyületeket nemcsak a fiók és a szerves kémiai adatbázisok számára gyártotta, hanem beszámol a 3.3. fejezetben és az 5. fejezetben más kutatók általi felhasználásokról és saját alkalmazásairól is. Úgy gondolom, hogy kevés MTA doktori értekezésben találunk az eredmények hasznosíthatóságával foglalkozó két ilyen érdemi fejezetet, amelyeket talán érdemes lett volna összevonni, „ha már” tömörségre törekedett a Szerző.

Az enantioszelektív átalakításokra használható ligandumok szintézisében és tesztelésén túl a Jelölt vizsgálta a 2-arilamino-1,3-oxazinok és 2-arilamino-1,3-tiazinok antiproliferatív hatását ill. az általa előállított béta-aminosavak alkalmazását foldamerek szintézisében. A Szerző monoterpénvázas nukleozid analogonokat mint szelektív NCX inhibitorokat is előállított.

Ötletes reakciónak találtam a **240**-es vegyületen az aminocsoport kialakítását az azovegyületen keresztül, ill. a **196**-os vegyületen az *N*-metilcsoport szelektív kialakítását oxazolidin gyűrű redukciójával. Szintén figyelemre méltó a **145** vegyületből a **147** gamma-aminolaktonná való átrendeződés, valamint a **219** és **220** vegyületeknél talált gyűrű-gyűrű tautóméria.

Az értekezés nagy érdeme, hogy a szerző és munkatársai számos vegyületről röntgenkristallográfiás felvételt készítettek, a mechanizmus magyarázataikat *ab initio* számításokkal is alátámasztották.

A bíráló nem szakavatott művelője a sztereoszelektív szintéziseknek, mint a Szerző, így az ilyen irányú csemegézéseket meghagyom a témában járatosabb Bírálóknak, ill. Bizottsági Tagoknak. Mégis felteszek néhány általánosabb kérdést:

- 1.) Mivel magyarázza, hogy a **21** vegyület lassabban reagál kloroszulfonil izocianáttal [2+2] cikloaddíciós reakcióban mint az **I** alfa-pinén, holott utóbbi sztérikusan gátoltabb kettőskötéssel rendelkezik?
2.) A **30** vegyületben az SeO₂ –os oxidáció csak az allil-helyzetű metilcsoporton okoz oxidációt vagy a gyűrűs allil-metilénen is, tekintettel a viszonylag magas (225 °C) hőmérsékletre?
- 3.) Kérdésem, hogy az 50. ábrán szereplő **150**-es vegyületet 15%-os sósavval reagáltatva a **147** gamma-aminolaktont kapták-e?
- 4.) A fokozottan savérzékeny karánvázas észtereknél próbálkoztak-e enzimatiszterhidrolízissel?

- 5.) Feltűnt, hogy az 55. ábrán szereplő DCC-s kapcsolások, amelyek a **170** és **171** vegyületeket eredményezték, benzilaminnal is viszonylag alacsony 27-45%-os hozammal mentek. Van-e erre magyarázat? Esetleg a hidroxilcsoport időleges védésével vagy más kapcsoló ágensek pl. dietil cianofoszfónáttal próbálkoztak-e?
- 6.) A **CXLIV** allil-alkoholból végzett Overmann-átrendeződés **186** vegyületet eredményezett (63. ábra). Mivel magyarázza a reakció sztereoszelektivitását?
- 7.) Van-e kézenfekvő magyarázat a **193** és **198** vegyületek formaldehiddel történő gyűrűzárási reakcióinak regioszelektivitására?
- 8.) A benzaldehid / dietil-cink modellreakciókban próbálkoztak-e más, az etiltől eltérő dialkil-cink reagenssel? Ha igen, ott mennyire jó „ee” szelektivitásokat tapasztaltak?
- 9.) A Jelölt és kutatócsoportja próbálkozott-e az enantioszelektív átalakításokra használható, meglehetősen drága ligandumok visszanyerésével vagy szilárd hordozóhoz történő rögzítésével és utóbbi esetben esetleg áramlásos kémiai alkalmazásával?
- 10.) Az 1,3-oxazinok és 1,3-tiazinok antiproliferatív hatása mellett vizsgálták-e a szóban forgó vegyületek toxicitását „nem daganatos” sejteken is?

Mindezek a megjegyzések, kifogások nem csorbítják a Jelölt által végzett munka érdemeit, melyeket dr. Szakonyi Zsolt saját eredményeinek ismeretével és sikeres védés esetén támogatom a jelöltnek az „MTA Doktora” cím odaítélését.

Pécs, 2018. március 10.

Tisztelettel,

dr. Kálai Tamás

egyetemi tanár, az MTA doktora