

Válasz Kurtán Tibor egyetemi tanár bírálatára

Mindenekelőtt köszönöm Kurtán Tibor professzor úrnak, az MTA doktorának disszertációm alapos bírálatára fordított idejét, a dicsérő észrevételeket és a kritikai megjegyzéseket is.

A bírálatban felsorolt, választ igénylő megjegyzésekre, kérdésekre – az ottani számozást megtartva – az alábbiakban válaszolok:

1. Az értekezés a „nátrium bázis” elnevezést használja a nátrium-hidrid és nátrium-metoxid bázisokra, melyekben a hidrid ion illetve a metoxid ion felelős a bázicitásért, és a nátrium csak ellenion. Lehet, hogy pontosabb lenne a hosszabb „nátrium iont tartalmazó bázisok” terminus használata.

Válasz: Egyetértek azzal, hogy a „nátrium bázis” elnevezés tudományosan némileg pontatlan, és helyesebb lett volna a „nátrium iont tartalmazó bázis” használata. Mentségemre szolgáljon, hogy az angol nyelvű irodalomban a rövidebb „sodium base” kifejezés is nagyon elterjedt (pl. *Science of Synthesis* 26.1.9.2. „Monoalkylation of sodium enolates” fejezetben; Wikipedia „organosodium chemistry” szócikkében, stb.).

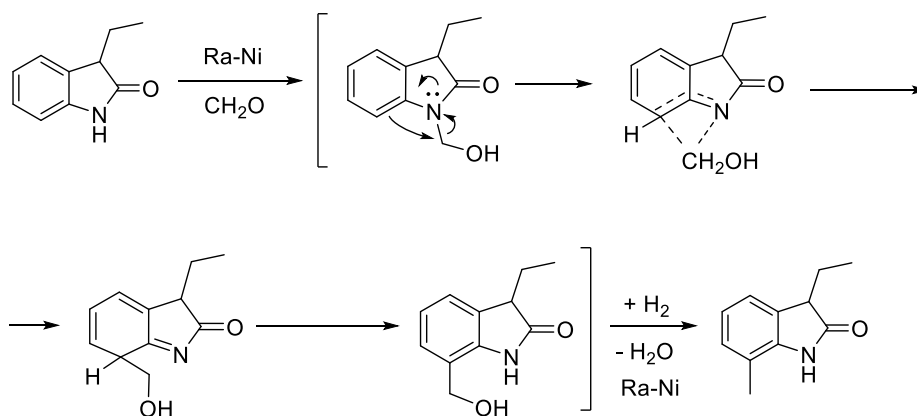
3. 20. oldal: Hogyan értelmezhető a 3-etiloxindol paraformaldehiddel és Raney-nikkel katalizátorral végzett C-7 metilezési reakciójának regioszelektivitása? Miért nem keletkezik a C-5 metilezett származék?

Válasz: Az oxindolok általunk felfedezett váratlan és teljesen szelektív 7-metilezési reakcióját a PhD disszertációmban és egy 2006-ban megjelent publikációmban (B. Volk et al. *Heterocycles* **2006**, 68, 539) részletesebben írtam le, MTA doktori disszertációmban már csak előzményként utaltam rá.

A korábbi részletes vizsgálatok során megállapítottuk, hogy a paraformaldehid első lépésben a savamid nitrogénatommal reagál, *N*-hidroximetil származékot eredményezve. Ez a reakció Raney-nikkel jelenlétében már 80 °C-on lejátszódik. Másfelől bebizonyítottuk, hogy a nitrogénen szubsztituált származék, a 3,3-dietyl-1-metiloxindol 230 °C-on 5 óra alatt sem reagált a paraformaldehiddel. Ez a két kísérleti tapasztalat alátámasztja mechanizmus-elképzelésünknek azt a részét, amely a nitrogén aktív részvételét feltételezi. Az utóbbi reakció le nem játszódása alátámasztja továbbá azt is, hogy az *N*-hidroximetil csoport redukciójával elméletileg levezethető *N*-metil csoport nem képes vándorlásra, tehát a C-1 egység nem metil, hanem hidroximetil kation formájában támad az aromás gyűrűre.

Ezek fényében már csak az a kérdés marad, hogy az elektronikusan kedvezményezett 5-ös és 7-es pozíciók közül kizárólag a térben közelebbi 7-es szénatomra épül-e be a hidroximetil egység (és redukálódik aztán metilcsoporttá), és ha igen, miért? A teljes szelektivitást úgy bizonyítottuk, hogy független szintézissel előállítottuk az 5-metil származékot, ezt azonban nyomokban sem találtuk meg a paraformaldehides reakció nyers termékében, kizárólag a 7-metil termék volt jelen.

A teljes regioszelektivitás általunk valószínűsített oka az alábbi mechanizmusábrán foglalható össze:



Számos irodalmi analógia található (ld. B. Volk et al. *Heterocycles* **2006**, 68, 539 cikk hivatkozásai), amelyek Fries-típusú elektrofil átrendeződésekről számolnak be *N*-nitro- és *N*-nitrozoanilinek, *N*-alkilanilinek, benzilfeniléterek, stb. esetén, a legtöbb esetben *orto*-szubsztituált főterméket eredményezve. Ismeretes az is, hogy fenolok szelektíven hidroximetilezhetőek formaldehiddel az *orto* helyzetben, ill. a 2-metoxifenol aminometilezése is a hidroxilcsoport *orto* pozíciójában játszódik le.

A mi esetünkben ez valószínűleg úgy magyarázható, hogy a szolvátburkon belül az oxindolváz mentén mozgó hidroximetil kation már a nagy elektronsűrűségű C(7) szénatomon csapdába esik, és el sem jut a C(5) szénatomig. A C(7) atom nagy elektronsűrűségére utal az alacsony ¹³C-NMR eltolódás is: a szubsztituátlan oxindol CDCl₃-ban felvett NMR spektrumában a C(7) atom jele 109,8, míg a C(5) atomé 122,3 ppm-nél jelentkezik.

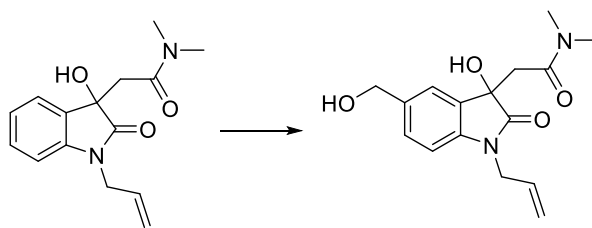
4. 21. oldal, 19. ábra: Az alkoholból keletkező formaldehid nem vehet-e részt közvetlenül hidroximetilezési reakcióban az oxindol aktivált benzolgyűrűjével? Szükséges-e az előzetes *N*-hidroximetilezési lépés a mechanizmusban?

Válasz: Az előző kérdésre adott válaszom nagyrészt ezt a kérdést is lefedi, de a teljesség kedvéért néhány további tapasztalattal és irodalmi kereséssel kiegészítem.

A fent leírt saját kísérleti tapasztalataink, továbbá irodalmi adatok alapján a savamid nitrogénen szubsztituátlan oxindolok enyhe körülmények között reagálnak formaldehiddel, a nitrogénatomon hidroximetilezett származékot eredményezve. A legreaktívabb pozíció tehát a nitrogénatom, ezért aromás hidroximetileződést az alkalmazott körülmények között nem tartok elképzelhetőnek úgy, hogy a nitrogénatom ne reagáljon a formaldehiddel.

Bizonyítottuk továbbá, hogy tiszta, szilárd 1-hidroximetil-3,3-dietiloxindolt dekalinban feloldva és Raney-nikkel jelenlétében, 220 °C-on reagáltatva paraformaldehid hozzáadása nélkül is kinyerhető volt a 3,3-dietil-7-metiloxindol. Tehát az 1-hidroximetilcsoport valóban képes volt a 7-es pozícióba „vándorolni” és redukálódni (Volk B., PhD értekezés, **2004**).

Irodalomkutatásunk alapján egyébként oxindolok formaldehiddel végzett 5-ös helyzetű hidroximetilezésére vonatkozóan egyetlen forrást találtunk (U. Berens et al. WO 2004056769). Ebben a miénktől teljesen eltérő reakciókörülmények között (jégecet-kénsav keverék, 80 °C), az alábbi 1,3,3-trisubsztituált (tehát nitrogénatomon is helyettesített) oxindol származék reakcióját írták le:



Az irodalom formaldehiddel végzett 7-es helyzetű hidroximetilezésről, illetve 5-ös vagy 7-es helyzetben lejátszódó metilezésről (utóbbi esetén a mi cikkünket leszámítva) nem számol be.

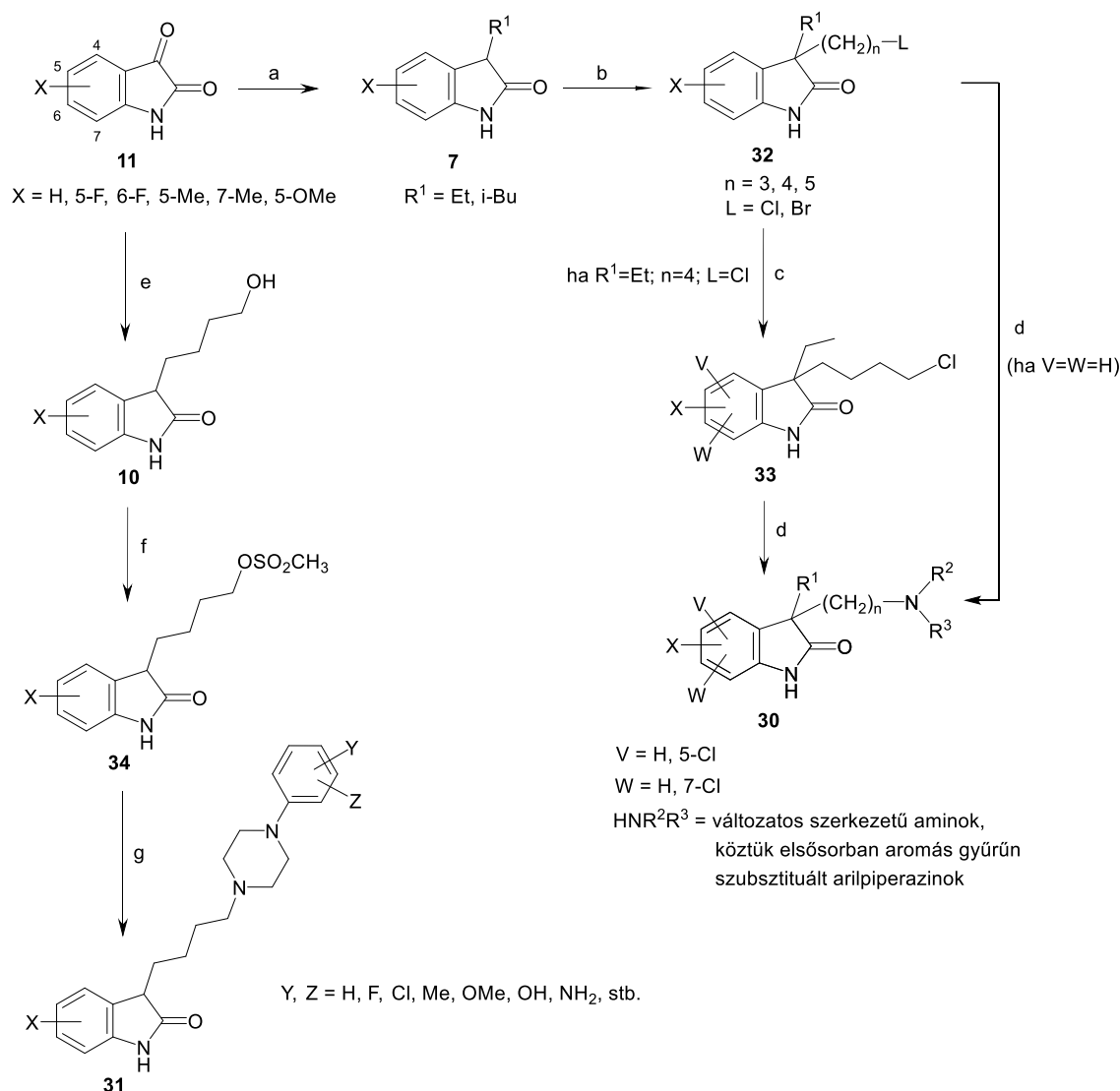
5. 24. oldal: A „nem megfelelő inertizálás esetén” helyett az „inert körülmények nem megfelelő biztosítása esetén” lenne a szerencsésebb. Az „inertizálás” ezt követően is többször szerepel.

Válasz: Egyetértek.

6. 28. oldal, 25. ábra: A reakciósorban szereplő **33** vegyület C-3 etil csoportja a **32** prekursorban és a belőle keletkező **30** vegyület esetén is az R¹ általános csoporttal van helyettesítve. Szerencsésebb lett volna, ha a **33** vegyületben is a C-3 etil szubsztituens helyett R¹ szerepel.

Válasz: Ennek az ábrának a véglegesítésén sokat gondolkoztam, egyik megoldás sem kínálkozott kifogástalannak, csak több ábrára bontva tudtam volna minden feltételnek megfelelni. A végül kiválasztott változattal azt próbáltam meg láttatni, hogy az aromás gyűrű klórozását (c reakciólépés) csak olyan származékok esetén valósítottuk meg, amelyekben a 3-as helyzetű szénatom egy etil és egy 4-klórbutil szubsztituenset tartalmazott. Kétségtelen ugyanakkor, hogy az általános szubsztituensekkel ábrázolt **32** és **30** vegyületek között furcsán hat a konkrétan megadott 3-as helyzetű helyettesítőket tartalmazó **33** vegyület.

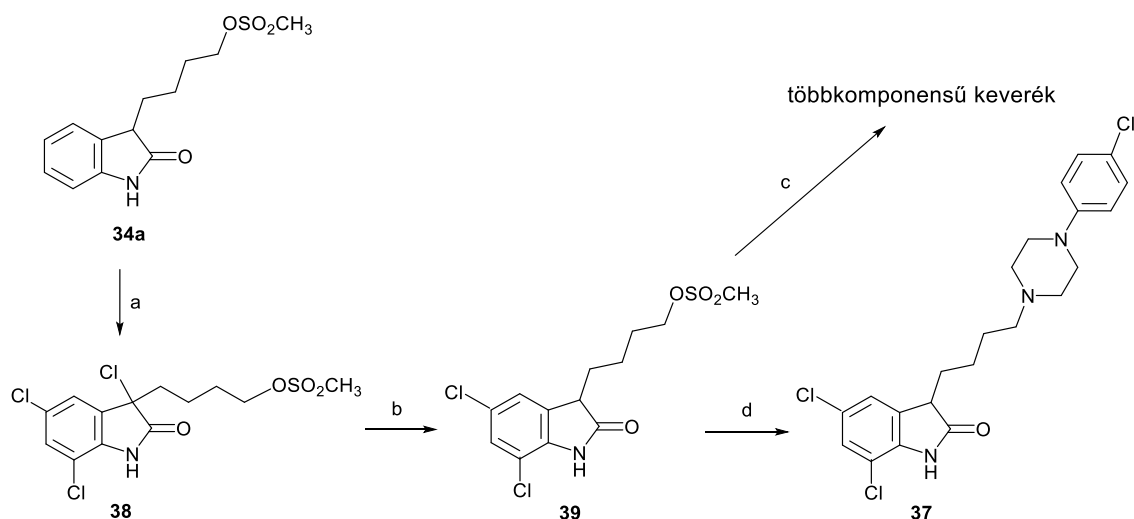
Összességében az észrevételt jogosnak tartom, azzal a kiegészítéssel, hogy ez esetben a **33** vegyületben klórbutil csoport helyett pedig (CH₂)_n-L csoportot kellene írni.



Reagensz és körülmények: (a) R^1OH , Ra-Ni , 15 bar H_2 , 180–210 °C, 3–5 óra, 71–91 %; (b) BuLi , $\text{Br}-(\text{CH}_2)_n\text{-L}$, THF, –78 °C → sz.h., 4 óra, 82–94 %; (c) Klórozás az 5-ös helyzetben: SO_2Cl_2 , cc. AcOH , 60 °C, 3 óra, 67–79 %; 7-klórozás vagy 5,7-diklórozás: SO_2Cl_2 , cc. AcOH , 60 °C, 3 óra, 67–79 %; (d) HNR^2R^3 , Na_2CO_3 , ömledék, 180 °C, 1–2 óra, 32–88 %; (e) $\text{HO}-(\text{CH}_2)_4\text{-OH}$, Ra-Ni , 15 bar H_2 , 190 °C, 4–5 óra, 75–81 %; (f) MeSO_2Cl , Et_3N , THF, –78 °C → sz.h., 1–2 óra, 81–93 %; (g) HNR^2R^3 , Na_2CO_3 , ömledék, 120 °C, 1 óra, 52–87 %.

7. 30. oldal: A **39** → **37** átalakítás során az ömledékes 120-180 °C reakciókörülmény helyett a reakciópartnerek acetonitriles oldatát bepárolták, majd a két szilárd anyag elegyét szobahőmérsékleten kevertették. Nem lehetséges, hogy már az acetonitril bepárlása során végbement a kívánt nukleofil szubsztitúció?

Válasz: A reakciót úgy végeztük, hogy összemértük a két szilárd reagenst, a **39** meziloxibutil származékot és 3 ekvivalens 4-(4-klór-fenil)piperazint. Acetonitrilt adtunk hozzá, majd rotációs bepárlón, vákuumban bepároltuk az oldószer nagyját, így kevertethető állagú reakcióelegyet kaptunk, amelyet szobahőmérsékleten még 2 óráig kevertettünk.



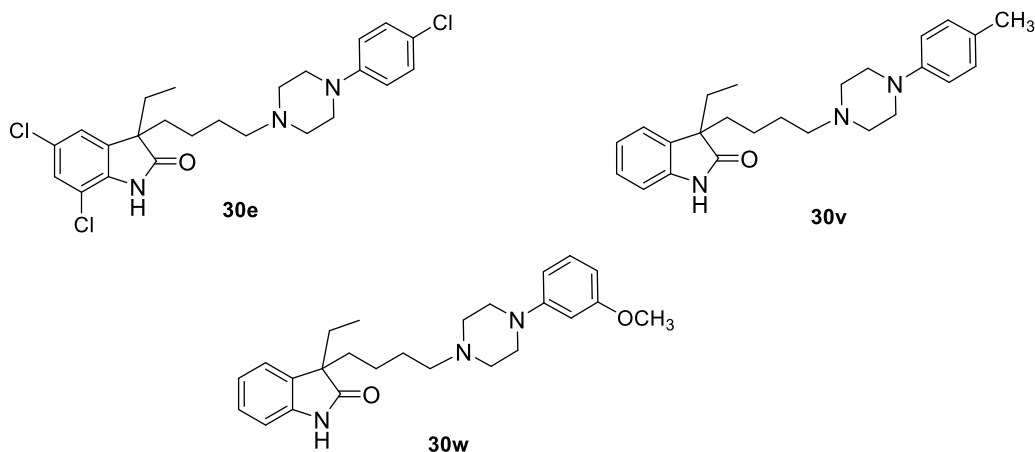
Reagensek és körülmények: (a) SO_2Cl_2 , reflux, 4 óra, 80 %; (b) Ra-Ni, 20 bar H_2 , sz.h., 18 óra, 79 %; (c) 1-(4-klórfejl)piperazin, Na_2CO_3 , ömledék, 120–180 °C, 1–2 óra; (d) 1-(4-klórfejl)piperazin, ACN, bepárlás, majd sz.h., 2 óra, 47 %.

Mivel az acetonitril bepárlása membránszivattyú által biztosított vákuumban történt, a hőmérséklet ekkor sem volt lényegesen magasabb a szobahőmérsékletnél. A régi reakciónk leírását visszakeresve az derült ki, hogy a bepárlást követően nem készítettünk VRK-t. Így csak valószínűsíteni tudom, hogy a bepárlás során a reakció valóban részben már lejátszódott, de úgy gondolom, hogy az ömledékes reakciók nem túl jó fázisérntkezésé miatt szükség lehetett a 2 órás utókevertetésre is. Mivel ezt a származékot ezzel az egyedileg kidolgozott szintézissal csak egy alkalommal állítottuk elő, és farmakológiai eredményei nem voltak kiemelkedően jók, a reakció ennél pontosabb feltérképezését nem végeztük el.

Összességében tehát a bírálói kérdést indokoltnak tartom, a válasz attól is függ, mennyi ideig tart a bepárlási fázis.

8. A **30e**, **30v** és **30w** racém vegyületek enantiomereit diasztereomer sóképzéssel elválasztották, és vizsgálták az enantiomerek receptorkötődését és *in vivo* aktivitását, de az abszolút konfigurációt alkalmas egykristály hiányában nem határozták meg. Hasonló szerkezetű, optikailag aktív oxindol származékok irodalmi adatai alapján vagy más módszerrel nem lett volna-e lehetséges meghatározni az enantiomerek abszolút konfigurációját?

Válasz: A kérdés az alábbi vegyületekre vonatkozik.

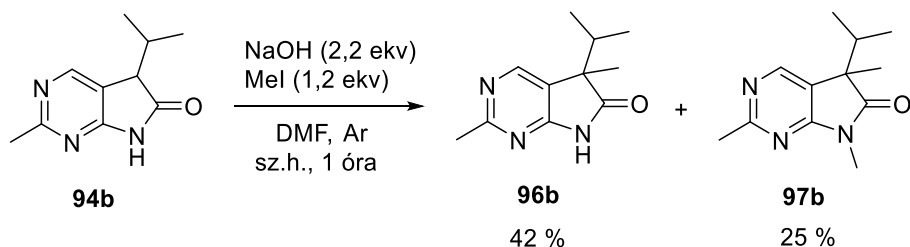


A cirkuláris dikroizmus technikákról meglévő – bár meglehetősen korlátozott – ismereteim alapján az abszolút konfiguráció a mérési és számítási módszerek megfelelő kombinációjával nagy biztonsággal meghatározható lenne. Mivel ennek a vegyületcsaládnak a kémiáját mi dolgoztuk ki, nagyon közeli szerkezetű vegyületek nem lelhetők fel az irodalomban. De úgy sejtem, hogy ismert konfigurációjú, némileg távolabbi analogonok és a fenti anyagok spektrumainak összevetése megoldást jelenthetne. A másik lehetséges megközelítésnek azt látom, ha a fenti, **30** általános képletű vegyületcsaládon belül találunk egy olyan származékot, amely bázis, vagy egy megfelelően megválasztott savval alkotott sója formájában egykristály-röntgendiffrakciós mérésre alkalmas kristályokat ad. E vegyület abszolút konfigurációjának meghatározása és ECD spektrumának felvétele után feltehetőleg a nem megfelelően kristályosodó származékok (pl. **30e,v,w**) konfigurációjának meghatározása is megoldható lenne.

Amennyiben a kiemelt származék, a **30e** fejlesztését a disszertációban említett ok, az *in vitro* mérések alapján valószínűsített kardiovaszkuláris mellékhatása miatt nem állítottuk volna le, mindenképp törekedtünk volna az abszolút konfiguráció meghatározására.

9. 77. oldal, 63. ábra: A 63. ábrán bemutatott **94** oxindol származék C-5 szelektív metilezési reakciója kivitelezhető lett volna-e *t*-BuOK bázissal a 60. ábra irodalmi példája alapján?

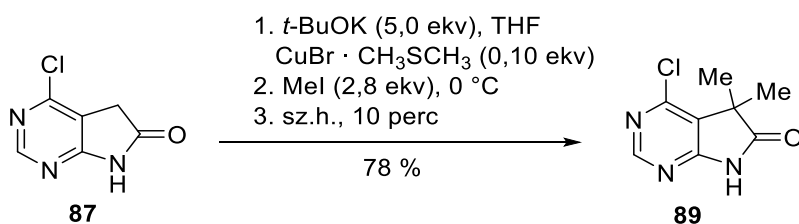
Válasz: A kérdés az alábbi reakcióra vonatkozik.



63. ábra. Az 5-izopropil-2-metil-1,3-diazaoxindol (**94b**) metilezése NaOH jelenlétében

Mivel az oxindolok vegyületcsaládjában a lítiumionot tartalmazó bázisok (LDA, BuLi) alkalmasnak bizonyultak szelektív C-alkilezésre, N-alkilezési mellékreakció nélkül, mindenképp meg akartuk vizsgálni, hogy a diazaoxindolok esetén ugyanez a megközelítés alkalmazható-e. Örömmel tapasztaltuk, hogy igen. Még ha a reakció nem is volt oly mértékben szelektív, mint oxindolok esetén, 65–73 % hozammal sikerült a kívánt vegyületeket kinyernünk (disszertáció 68. ábrája), így a célkitűzést sikerrel teljesítettük.

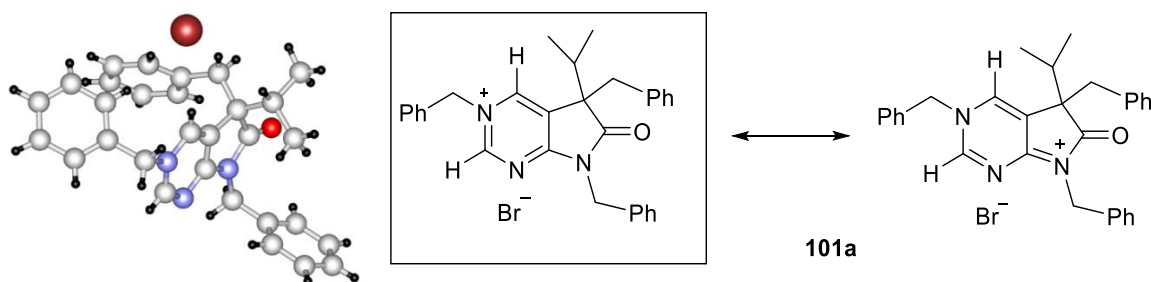
Mindazonáltal a 60. ábrán látható irodalmi reakció valóban úgyszintén alkalmasnak látszik diazaoxindolok szelektív C(5)-alkilezésére, itt érdekes lenne a réz(I)-bromid – dimetil-szulfid komplex szerepét behatóbban vizsgálni.



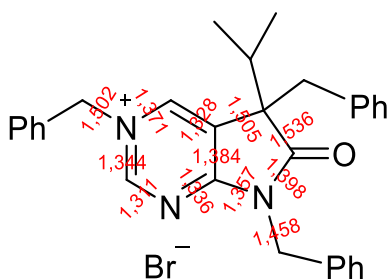
60. ábra. A 4-klór-1,3-diazaoxindol (**87**) 5-ös helyzetű dialkilezése

10. 81-82. oldal: A **101a** vegyület egykristály röntgendiffrakciós szerkezetében mérhető kötéstávolságok összhangban vannak-e a 71. ábra bal oldali határszerkezeti formával? A jobb oldali határszerkezetnél egy pozitív töltésű nitrogén kapcsolódik a karbonil szénhez, de ugyanakkor konjugáció is megvalósul, ami csökkentheti a karbonil vegyértékrezgés hullámszám értékét. Hasonló módon a **129a** és **130a** röntgendiffrakciós szerkezeteiben a N-S kötéstávolságok összhangban vannak-e a kötésrenddel?

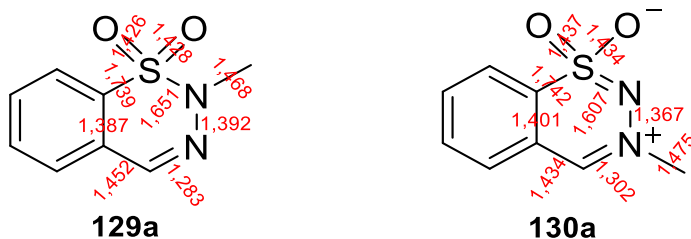
Válasz: Valóban, az IR jel esetén a pozitív töltés közelségének és a konjugációnak ellentétes a hatása a karbonil vegyértékrezgés hullámszámára, és a két hatás eredője nehezen jósolható. Ilyen módon önmagában az IR hullámszám változásának iránya és mértéke – behatóbb elméleti kémiai számítások nélkül – csak korlátozottan használható a valóságot jól közelítő határszerkezeti forma meghatározására. Ugyanakkor a disszertációban felsorolt NMR eltolódás-változások alapján továbbra is megalapozottnak látom, hogy **101a** elektroneloszlását az alábbi ábrán bal oldali (bekeretezett) határszerkezet mutatja pontosabban.



Az alább feltüntetett releváns kötéstávolságok (Å) ezt alátámasztani látszanak annyiban, hogy a C(7a) szén hídfoatom kötéstávolsága az N(1) nitrogénatom felé kisebb (1,336 Å), mint az N(7) atom felé (1,357 Å), tehát a kettő közül inkább az utóbbinak van egyes kötés jellege.

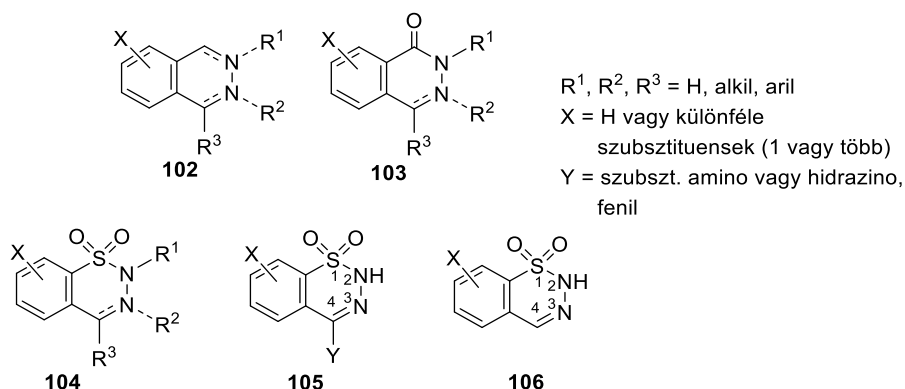


A **129a** és **130a** vegyületekben a kén-nitrogén kötéstávolságot összehasonlítva megállapítható, hogy az – a várakozásnak megfelelően és a kettőskötés jelleget alátámasztva – a mezoionos származékban (**130a**) rövidebb (1,607 Å, illetve 1,651 Å).



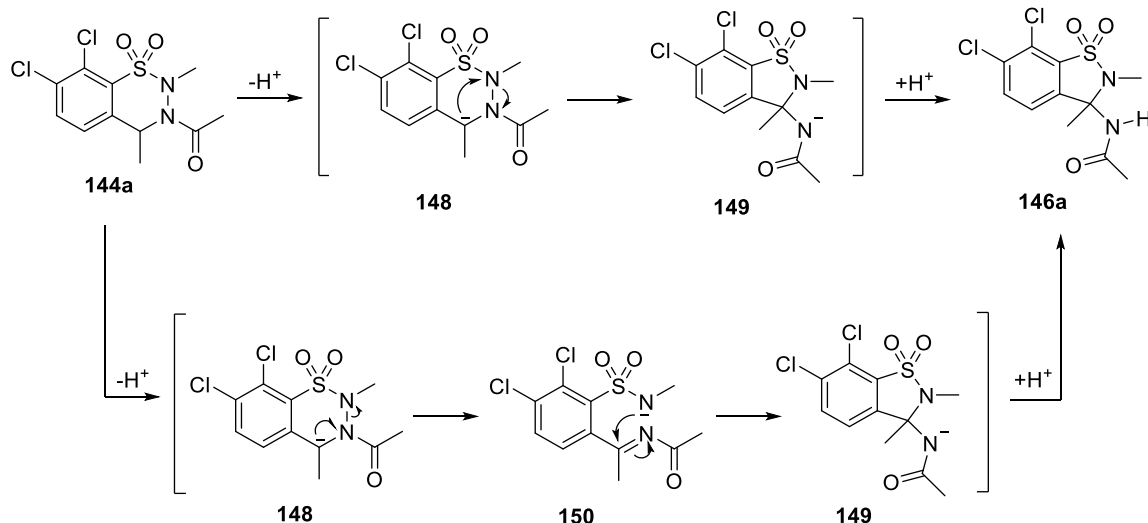
11. 84. oldal, 74. ábra: A 74. ábrán bemutatott alapvázaknál a bioaktivitás leírásához szemléletes lett volna néhány vegyületet konkrétan bemutatni, amit a Jelölt feltehetően az oldalszám korlát miatt nem tett meg.

Válasz: Valóban, ennek részletezésébe kifejezetten helytakarékoság miatt nem mentem bele, csak a biológiai hatások rövid megadásával és 11 irodalmi hivatkozással próbáltam a vegyületek bioaktív mivoltát alátámasztani.



12. 102-103. oldal: A **144** képletű vegyületek aza-Stevens típusú gyűrűszűkülési reakciójánál kizárható-e a gyökös mechanizmus? Mi várható a reakció sztereokémiáját tekintve, ha optikailag aktív kiindulási anyaggal végzi el a gyűrűszűkülési reakciót?

Válasz:



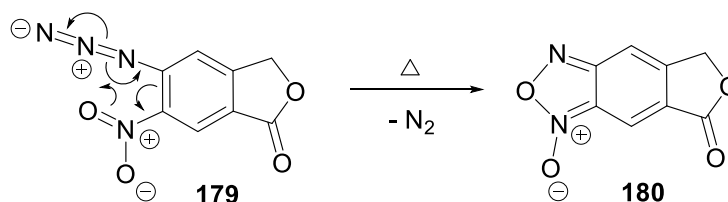
Stevens a reakció felfedezésekor ionos mechanizmust javasolt (T. Stevens *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, 2107). Később, a reakciók során keletkezett termékek sztereokémiai analízise alapján koncertikus (G. Wittig et al. *Liebigs Ann. Chem.* **1948**, 560, 116; C. R. Hauser et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 1437), majd a számítási kémiai és spektroszkópai módszerek fejlődésével gyökös mechanizmus feltételezések jelentek meg (J. E. Baldwin et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 3646; A. R. Lepley *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 1237). A közelmúltban is több kutatócsoportot foglalkoztatott a mechanizmus kérdése Stevens-típusú reakciók kapcsán (pl. G. Ghigo et al. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3608; B. Biswas et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 3740). A mechanizmusokkal egy összefoglaló mű is részletesen foglalkozik: R. Bach et al. (2014) 3.20 Nitrogen- and Sulfur-Based Stevens and Related Rearrangements. *Comprehensive Organic Synthesis II* (2nd ed.) Elsevier (993–995. old.).

Az általunk felfedezett fenti átrendeződési reakció, illetve egy másik váratlan, ugyanabból a kiindulási vegyületből, de bázikusabb körülmények között lejátszódó átrendeződési reakció részletes kísérleti, NMR spektroszkópai és számítási (DFT) vizsgálatán jelenleg is dolgozunk. Az eredményeket néhány hónapon belül közölni kívánjuk. Hosszú élettartamú gyököket nem detektáltunk a reakcióelegyekből ESR és ^1H NMR spektroszkópia módszerekkel, utóbbinál CIDNP (chemically induced dynamic nuclear polarization) hatására intenzitásnövekedést kellett volna tapasztalnunk. Ezért saját reakcióinkban a gyökös mechanizmus lehetőségét elvetjük.

A fent feltüntetett koncertikus (felső) és acilimin anion (**150**) intermediereken keresztül zajló (alsó) út közül friss eredményeink alapján az utóbbit valószínűsítjük. Ennek megfelelően optikailag aktív kiindulási anyag esetén racemizációra számíthatunk.

14. 112. oldal: Milyen mechanizmus várható a **179**→**180** átalakításnál, melynek során egy azid és egy nitro csoport reakciójában alakul egy oxadiazol-*N*-oxid gyűrű?

Válasz: Ez az első pillantásra meglepő reakció számos analóg vegyületre le van írva az irodalomban, első előfordulása 1951-re tehető (P. A. S. Smith et al. *Organic Syntheses* **1951**, 31, 14). Későbbi források (pl. L. K. Dyll et al. *J. Chem. Soc. B* **1968**, 976) a mechanizmusát is megadják, különböző *orto*-szubsztituált fenilazidokra. Ez alapján a mi reakciónk valószínűsített mechanizmusa az alábbi:



15. A dolgozat értékes részét képezi a benzotiazepin-dioxidok termikus gyűrűszűkülési reakciója, melynek során részletesen vizsgálták a termékek és intermedierek szerkezetét és a reakció mechanizmusát. Lehet-e szintetikus jelentősége a 121. és 125. ábrákon bemutatott diasztereoselektív Diels-Alder reakcióknak kondenzált tetralin származékok előállítására, melyek a reaktív *orto*-kinodimetán intermedierek jelenlétét igazolták?

Válasz: A bírálóval teljesen egyetértve a benzoszultinok és benzoszulfonok legnagyobb jelentőségét én magam is abban látom, hogy *orto*-kinodimetán forrásként lehet őket alkalmazni Diels–Alder-reakciókban, melyek segítségével megfelelően szubsztituált tetralin (ill. oxidációt követően naftalin) gyűrűt lehet kettős kötésre ráépíteni (pl. D. C. Dittmer et al. *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* **2009**, 1 és az itt felsorolt hivatkozások). Megjegyzendő ugyanakkor, hogy nálunk a gyűrűszűkülési reakciók csak a farmakológiai vizsgálati céllal előállított benzotiadiazepin-dioxidok alkilezése során tapasztalt mellékreakciókként jelentkeztek, a benzoszulfonok és benzoszultinok célzott szintézisére az irodalomban ennél praktikusabb módszer is ismeretes (S. R. Malwal et al. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 2399).

Budapest, 2020. február 20.

Volk Balázs