

Válasz

Hajós György, az MTA doktorának, egyetemi magántanárnak „*Kondenzáltvázas kén- és nitrogéntartalmú heterociklusos vegyületek szintézise és kémiai átalakításai*” című MTA doktori értekezéséről írt bírálatára

Mindenekelőtt megköszönöm Bírálómnak, hogy alaposan áttanulmányozta értekezésemet és téziseimet. Örülök, hogy tudományos eredményeinket jelentősnek tartja. Külön köszönöm, hogy az értekezés nyelvtani, szóhasználatbeli és kémiai elnevezési, ábrázolási hibáira figyelmemet felhívta.

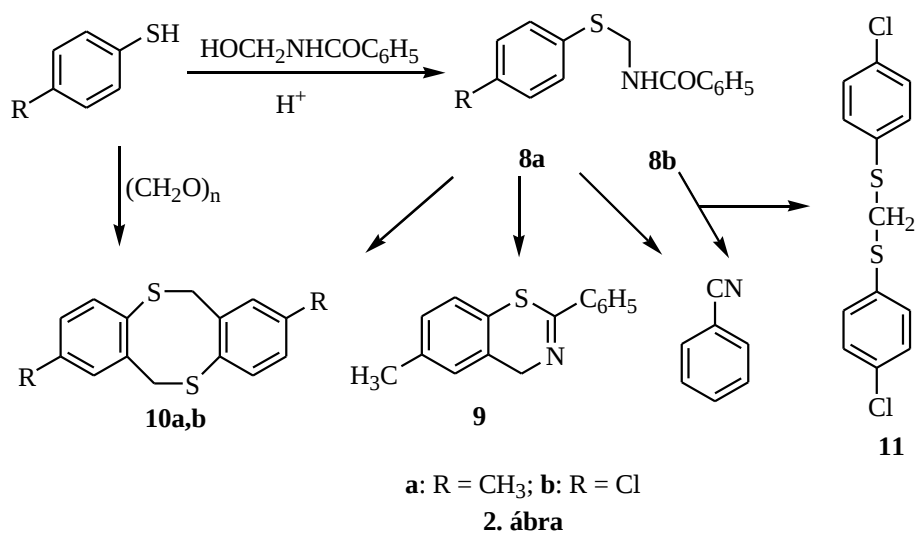
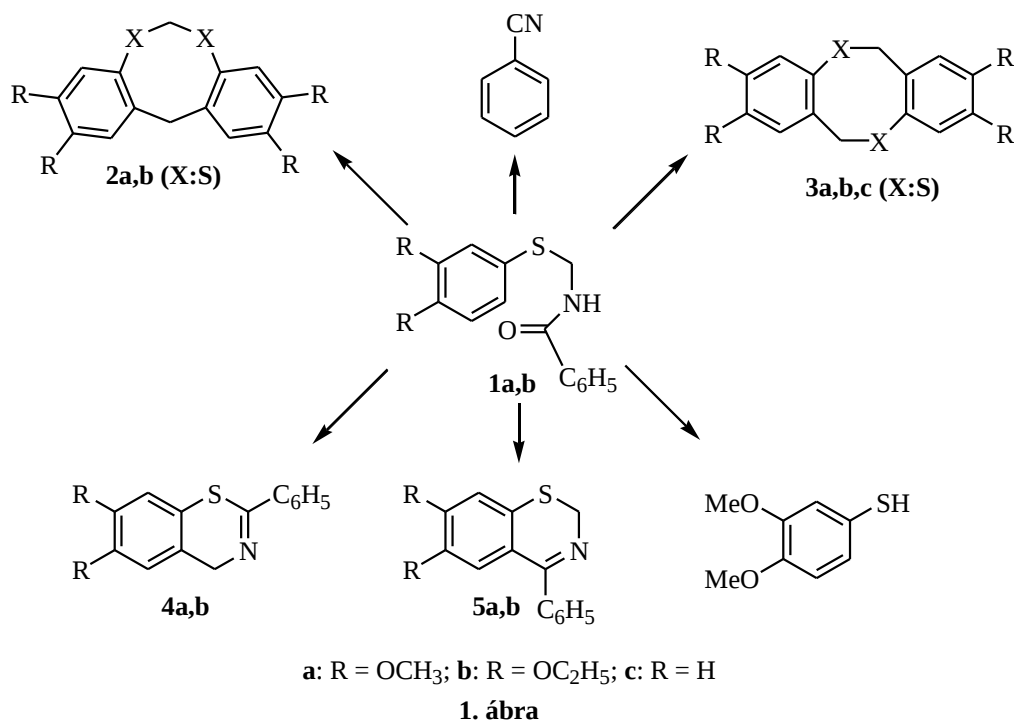
Bírálóm kérdéseire és megjegyzéseire az alábbi válaszokat adom:

1. 6.o. 3. sor: *nem értek egyet a „kétirányú gyűrűzárás” kifejezéssel. VII gyűrűzárása nyilvánvalóan egyirányú és IV-t eredményez, azonban ha előbb átrendeződés megy végbe, akkor keletkezik III. A gyűrűzárások tehát egyirányúak.*

Válasz: Egyetértek Bírálómmal, pontatlanul fogalmaztam: „minden általunk vizsgált N-(3,4-dialkoxi-fenil-tio-metil)-savamid (**VIIa-I**) savas közegben végzett gyűrűzási reakciója kétirányú.....” helyett „minden általunk vizsgált N-(3,4-dialkoxi-fenil-tio-metil)-savamid (**VIIa-I**) foszforil(V)-kloridban végzett reakciója kétirányú, és a szubsztituenstől függően változó arányban 2H- és 4H-1,3-benzotiazin izomerek egyaránt keletkeznek (értekezés **5. ábra**, vö. 5. oldal **3. ábra**)” szövegrész lép.

2. 9.o 10. ábra. *Mi az oka, hogy a szubsztituálatlan 1aa nem zár gyűrűt?*

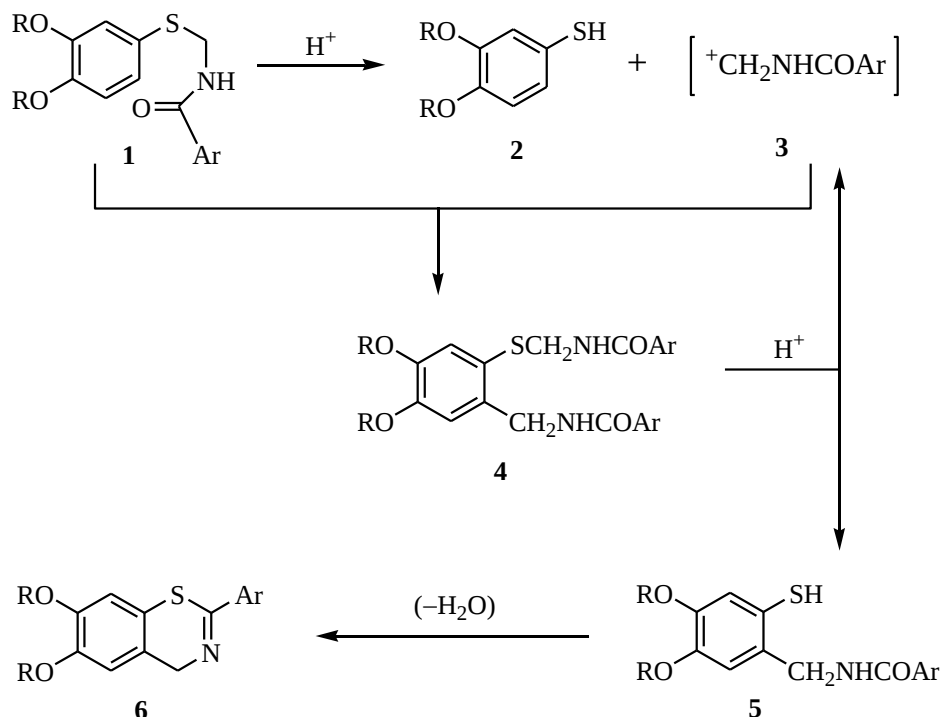
Válasz: Tapasztalataink szerint az aromás gyűrűn elektronküldő csoport hiányában a foszforil(V)-kloridos gyűrűzárás nem játszódik le. Így nem sikerült benzotiazin gyűrűt nyerni a tiofenolból, ill. p-klór-tiofenolból előállított megfelelő savamid-tioéter típusú vegyületből foszforil(V)-kloriddal. A savamid-tioéterek 1,3-benzotiazinná alakulása mellett/helyett tanulmányoztuk egyéb reakcióikat, melyek értekezésemben nem szerepelnek (P. Sohár, I. Kövesdi, J. Szabó, Á. Katócs, L. Fodor, E. Szücs, G. Bernáth, J. Tamás, *Magn. Reson. Chem.* **1989**, 27, 760-766; *Magyar Kémiai Folyóirat* **1990**, 96, 114-121.). Az alábbi ábrákon a savamid-tioéterek bomlásával keletkező reakciótermékek közül a tiofenol-származékokon, benzonitril-származékokon túl a két dibenzo-ditiocin izomer képződése említésre méltó. Összefoglalva, ha a benzotiazin gyűrűzárások elektronikus vagy szterikus okok miatt nem kedvezményezettek, a savamid-tioéterek bomlásával melléktermékek keletkeznek (válasz **1-2. ábra**).



3. 9.o.: a „kevert gyűrűzárás” mechanizmusa a leírtak alapján nem érthető, csak feltételezhető. Pl. a **2z** hogyan keletkezik? Talán átacileződés megy végbe?

Válasz: Az 1960-as években Szabó és Vinkler foglalkozott behatóan az *N*-(3,4-dialkoxi-feniltio-metil)-benzamidok foszforil(V)-kloridos gyűrűzárási reakciójával és próbálták igazolni a nem várt 2-fenil-4*H*-1,3-benzotiazinok keletkezését (J. Szabó, E. Vinkler, *Acta Chim. Hung.* **1962**, 34, 447-454; *Magyar Kémiai Folyóirat* **1962**, 68, 279-283., válasz **3. ábra**). Véleményük szerint a savamid-tioéter savas hasítási termékei közül a karbókation szubsztitúciós reakcióba lép a változatlan savamid-tioéterrel (**4**), **5** keletkezése közben.

Az **5** tiofenolszármazék vízkilépéssel a 2-aryl-4*H*-1,3-benzotiazint adja. További bizonyítékul a **4** vegyületet a feltételezésen túl elő is állították.



3. ábra

A keletkezett **2z** vegyület az **1ab** savamid-tioéterből képződő karbókation csak az **1w** szubsztitúciós reakciójával és annak gyűrűzárásával képződhet. Ebben az esetben is a gyűrűzárás intermolekuláris jellegét kívántuk bizonyítani.

4. 12.o.: 1 bekezdés: milyen irodalmi példák alapján történtek a szintézisek?

Válasz: Az új 2-aryl-4*H*-3,1-benzotiazinok szintézisét a 2.1.2. fejezet bevezetésének a) pontja szerint, kisebb módosításokkal valósítottuk meg (Felhasznált irodalom 45-49).

5. 18.o.: alsó sor: arról olvashatunk, hogy a szerző a 3-aminometil-indol (**LIII**) nagy tételben is jól járható szintézisére törekedett. Végül is mi lett a megoldás? Erre nem találtam választ. A 25. ábrára nézve úgy tűnik, hogy talán a nitril (**LI**) hidrazinhidrátos redukciója vált be.

Válasz: Az irodalomban ismert anyagok római számmal történő jelölése folytán nem derül ki a 25. ábrán, hogy a 3-aminometil-indol előállítását a 3-ftalidimidometil-indol (**LII**) ftalimido védőcsoportjának eltávolításával valósítottuk meg.

6. 19.o.: a 26. ábrán bemutatott reakciómechanizmus feltételezi a **15a-f** karbónium ion átmeneti képződését. Van bármi kísérleti adat ennek feltételezésére? Biztos, hogy van ilyen köztitermék?

Válasz: A 26. ábrán látható gyűrűzárási reakció feltételezhetően a **15a-f** karbónium ion köztiterméken keresztül megy végbe. A feltételezett köztiterméket a Hegerschoff reakció általános mechanizmusa alapján adtam meg, kísérletekkel létezését nem bizonyítottuk (irodalom pl. A. D. Jordan, C. Luo, A. B. Reitz, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8693-8696.).

7. 34.o.: 43. ábra feltételezi, hogy a cisz és transz termékek 4 elektronos elektro ciklizációval, azaz periciklusos reakcióban képződnek. Minthogy azonban kísérletileg termékelegyek mutathatók ki, felmerül annak lehetősége, hogy talán szó sincs előgyensúlyról és elektro ciklizációról, és ezért egyszerűen nem szelektív, kétlépéses a reakció. Számos olyan eset ismert, hogy egy adott átalakulás többféle mechanizmussal is végbemehet, tehát az irodalomban is részletesen tanulmányozott Staudinger reakció nem biztos, hogy minden esetben periciklusos átalakulás. Kérdezem, hogy az értekezésben leírt kísérletek során történt-e bármilyen vizsgálat (pl. oldószereffektus, feltételezett előgyensúly gátlása, stb.) a periciklusos jelleg alátámasztására?

Válasz: Staudinger számolt be 1907-ben a difenil-ketén és *N*-fenil-benzilidén-amin reakciójával keletkező β -laktám első szintéziséről. A felfedezéstől eltelt több mint 100 év nem volt elegendő a Staudinger ketén-imin [2+2] típusú cikloaddíciós reakció mechanizmusának pontos tisztázására. A reakció centenáriuma kapcsán megjelent összefoglaló közlemények nagy része e problémakört feszegetik. Például Thomas Tidwell írja: „ β -Lactam formation by ketene-imine [2+2] cycloaddition presents many mechanistic problems, and is still far from being completely understood” (N. Fu, T. T. Tidwell, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 10465-10496.). Az *Accounts of Chemical Research* folyóirat egyik cikkének már a címe is erről árulkodik: „The Mechanism of the Ketene-Imine (Staudinger) reaction in its Centennial: Still an Unsolved Problem?” (F. P. Cossio, A. Arrieta, M. A. Sierra, *Accounts of Chemical Research* **2008**, 41, 925-936.). Az utóbbi közlemény egyik fejezet címének kérdése (Mechanism of the Reaction between Imines and Ketenes: Concerted or Stepwise?) hasonló kételyeket sugall, mint amelyre Bírálóm is kitért. A legújabb, megjelenés alatt álló review-ban (C. R. Pitts, T. Lectka, *Chemical Reviews*) a reakció mechanizmusára vonatkozó megjegyzés: „...some aspects of the reaction are still under scrutiny”. Bírálóm konkrét kérdésére azt válaszolom, hogy nem történtek vizsgálatok a reakció

mechanizmusának pontosabb felderítésére. Elsődleges célunk, hogy az előállított β -laktámokat kiindulási anyagként használjuk további reakcióinkhoz.

8. 44.o.: alsó szakasz: a kísérletező szakember szakmai múltja alapján a szintézisek csoportosítása kifejezetten szubjektív, semmiképpen se tekinthető szakszerűnek.

Válasz: Elfogadom Bírálóm véleményét. A szubjektív csoportosítás kizárólag a saját benzotiazepin kutatásainkra vonatkozik. Csak jelezni szerettem volna és választ adni az esetleg felmerülő kérdésre, hogy miért telt el kb. 15 év benzotiazepinekkal foglalkozó kutatásaink között. Az 1970-es évek végén kezdtünk foglalkozni e témával, első közleményünk 1981-ben jelent meg (L. Fodor, J. Szabó, G. Bernáth, L. Párkányi, P. Sohár, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 5077-5078.). Ez az időszak még a „benzodiazepin-történetre” épült. Ez a szakasz az 1980-as évek végén lezárult. A benzotiazepin kutatásainknak újabb lendületet adtak az ezredforduló környékén megjelent publikációk több benzotiazepin-származék kiváló farmakológiai aktivitásáról. Ezekre reagálva ezen időszak első közleménye 2006-ban jelent meg tőlünk (P. Csomós, L. Fodor, J. Sinkkonen, K. Pihlaja, G. Bernáth, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5665-5667.).

9. 48.o.: a bemutatott benzotiepinek közül az aromás benzolgyűrűt tartalmazó származékok a stabilak, míg a kinoidálisan kondenzált CXII bomlékony. Gondolt a szerző arra, hogy ennek a vegyületnek a stabilitását egy további kondenzált benzolgyűrűvel növelni lehetne, vagyis: gondoltak az 1 szintézisére és továbbalakítására?

Válasz: A tiepinek és benzotiepinek előállításával és kémiai tulajdonságaik vizsgálatával az 1980-as években több kutatócsoport is intenzíven foglalkozott. Közülük is kiemelhető a David N. Reinhoudt vezette holland és az Ichiro Murata által irányított japán kutatócsoport. Kéneliminációs reakcióinkhoz az ötletet közleményeikből szereztük. Így állítottuk elő a 3,4-diszubsztituált izokinolinokat (**82a-c**, az értekezés 49. oldalán), valamint az indolo[3,2-c]izokinolinokat (**100h,i,k**, az értekezés 62. oldalán). Tiepinek és benzotiepinek kutatásával nem kívántunk foglalkozni. Igaza van Bírálómnak a felvázolt dibenzo-tiepin stabilitását illetően. A dibenzo[b,e]tiepinek és a hasonló szerkezetű tieno[2,3-c]-2-benzotiepinek stabilak, sőt köztük különböző biológiailag aktív vegyületek találhatók.

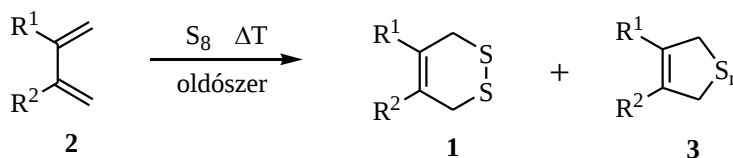
10. 50-57.o.: a leírt dezmotrópia megfigyelését az értekezés egyik kiemelkedően értékes részének tartom.

Válasz: Örülök Bírálóm megjegyzésének. Szerencsénk volt, hogy e ritka jelenséggel találkoztunk. Az általunk előállított 4,1-benzotiazepinek az első példák héttagú kondenzált heterociklusok dezmotrópiájára. A később megjelent összefoglaló közlemény is hangsúlyozottan idézi munkáinkat (J. Elguero, *Cryst. Growth. Res.* **2011**, *11*, 4731-4748.).

11. 69.o.: a 99. oldalon bemutatott reakciómechanizmus logikus lépéseket tartalmaz. Két kérdésem vetődött fel ezekkel kapcsolatban:

a) a **113**→**115** lépés valóban értelmezhető a felétételezett keletrop (1+4) ciklizációval. Kéndioxiddal végbemenő hasonló átalakulás régóta ismert, de elemi kénnel van erre irodalmi példa? Valóban reakcióba léphet egy dién – esetleg egy aktivált dién – elemi kénnel? Irodalmi vizsgálódásaim során idáig ilyet nem találtam. Ha ez a reakció általánosíthatóan kivitelezhető, akkor egy új tiofén-szintézis alapját képezhetné. Gyorsan megjegyzem, hogy nem csoda, hogy a reakcióban korábban felszabaduló kénatom nagyon reaktív, és ezért komoly probléma lehet megtalálni a jelen célra azt a kénforrást (pl. elemi kén oldott állapotban, porban, poliszulfid alakban)

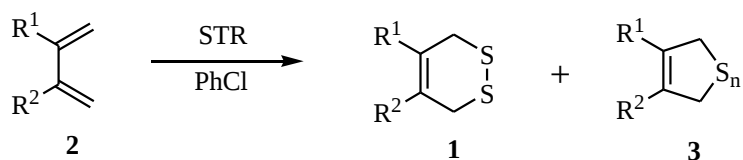
Válasz: Valóban a kéndioxiddal végbemenő reakciókra több irodalmi példa található, de egy dién is reakcióba léphet elemi kénnel. Például kanadai szerzők írták le a **2** diének reakcióját elemi kénnel, és különböző oldószerekben melegítés hatására az **1** és **3** ciklusos di- és poliszulfidokat nyerték (A. Z. Rys, D. N. Harpp, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4931-4934.). Ugyanők egy évvel később számoltak be a reakció jelentős hozamnöveléséről, amikor különböző STR-t (sulfur transfer reagents) használtak (*Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9139-9142., **4-5 ábra**).



a: R¹, R² = Me; b: R¹ = H, R² = (CH₂)₂CH=C(Me)₂; c: R¹, R² = Ph

oldószer: DMSO, DMF, PhCl, PhMe, (CH₂OEt)₂; n = 3, 4

4. ábra



a: $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Me}$; b: $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Ph}$; c: $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{C}(\text{Me})_2$; $n = 3, 4$

STR: Cp_2MoS_4 (**4**), Cp_2WS_4 (**6**), Cp_2TiS_5 (**7**), Cp_2ZrS_5 (**8**), S_8 ,

S_8 + katalizátor (0,1 ekvivalens **4,6,7** vagy **8**)

5. ábra

*b) a **107** termék csak annak az extra kénmennyiségnek a felhasználásával keletkezhet, ami a **106** képződésénél szabadul fel. Hogy magyarázza a szerző, hogy a **106** hozama mégis szignifikánsan alacsonyabb, mint a **107** terméké.*

Válasz: Valóban, ha az általunk javasolt mechanizmus szerint játszódik le a reakció a **106** izokinolinszármazékok keletkezésénél kilépő kén addíciója vezethet a **107** tiazol típusú vegyületekhez, vagyis a keletkező tiazolok hozama legfeljebb az izokinolinok termelésével lehet azonos. Ezzel szemben a tiazolok termelése 4-8%-kal volt magasabb az izokinolinokénál (három esetben, ahol minhárom terméket izoláltuk). A termeléseket a tisztán izolált termékekre vonatkoztatva számítottuk. Az eltérés okát a vegyületek eltérő sajátságaiban látom. A tiazol-diszulfidok (**107**) jobb kristályosodási készséggel rendelkeznek az izokinolinokhoz (**106**) képest. Ezen túl az oszlopkromatográfiás elválasztás során könnyebben elválaszthatóak a többi terméktől, mellékterméktől (laboratóriumunkban szokásos eluenseket /toluol-metanol, hexán-etilacetát, kloroform-metanol különböző arányú elegyei/ alkalmazva), a tiazolok többnyire az első frakcióban jól elkülönülve eluálhatók, míg sok esetben az izokinolinok más anyagok között „elbújva” találhatóak, csökkentve ezzel az izolálás lehetőségét.

12. 72.o.: egyik kiemelkedő érdemének érzem az értekezésnek, hogy szerző felismerte a retro-Staudinger reakció előnyét, vagyis azt, hogy a Staudinger-reakció átmeneti megvalósítása a védőcsoport szerepét töltheti be.

Válasz: Örülök, hogy Bírálóm értékelte az egyszerű reakció felhasználhatóságát. A reakció kiterjesztésén tovább dolgozunk.

13. 76.o.: a kvantumkémiai számítások eredménye kitűnő egyezést mutat a kísérleti értékekkel. Éppen ezért hiányoltam annak a megadását, hogy az ún. „energetikai adatok” (2. táblázat) mit fejeznek ki? Pl. képződéshőt vagy totál elektron-energiát?

Válasz: Az izomerek relatív stabilitását teljes elektronenergia-változásokkal jellemeztük.

14. 97.o. 135. ábra: a szerző az ábra elemzésében a 96. o. alján a **CCXVI**→**CCXVII** átalakítását „1,4-dipoláris cikloaddícióként” idézi. Nem értem ezt az elnevezést, hiszen a bemutatott gyűrűzárás világosan 1,6-dipoláris ciklizáció, és ennek megfelelően hattagú ciklust eredményez. Nem volt módom ellenőrizni McKillop cikkét, de ha ő nevezte el volna így, vele is vitába szállnék.

Válasz: A **CCXVI**→**CCXVII** átalakulás valóban 1,6-dipoláris ciklizáció, ui. a **CCXVI** vegyület egy 1,6-dipól. Ugyanezen ábrán a **CCXIV** jelölésű molekula tipikus 1,4-dipól, hasonlóan a 134. ábrán a **CCVII**, a 133. ábrán a **CCVI** vegyülethez. Az ilyen típusú 1,4-dipólokat a területen úttörő munkásságot folytató Rolf Huisgenről a szakirodalomban „Huisgen 1,4-dipól”-oknak nevezik, változatos dipolarofilokkal végzett ciklizációjukat pedig (nem minden esetben racionálisan) sokan 1,4-dipoláris cikloaddíciónak írják le.

15. 107.o.: 147 ábra: nem értem a szaggatott vonalat a **185** képletben. Mindenesetre a **184** és **185** nehezen lehet mezomer viszonyban akkor, ha a szaggatott vonal kötést jelent. Inkább vegyérték-izomériára gondolnék. Kérem szerzőt, fejtse ki, hogy értelmezi ezt.

Válasz: A 147. ábrán helyesebb lett volna a **185** és **184** képleteket felcserélni. A feltételezett mechanizmus szerint ugyanis, a **189a,b** vegyületekhez (109. oldal) hasonlóan az első lépésben az ikerionos köztitermékek keletkezhetnek. A **185** vegyületben a szaggatott vonal kötést jelent. Így szerettem volna érzékeltetni (talán nem szerencsésen) a C-N kötés sztérikus és elektronikus okok miatti felnyílásának lehetőségét és a **186** vegyület keletkezését. A **184** és **185** vegyületek nincsenek mezomer viszonyban.

16. Kémiai elnevezési és ábrázolási hibák:

- 7. o.: az **1u** helyes neve: „4-klór-N-(m-toliltio-metil)-benzamid”.
- 11. o.: 14. ábra: a **XIX** vegyület ugye tiokarbamid és nem karbamid?
- 34. o.: 43. o.: felső képletsor baloldali képlet: a nitrogénatomon hiányzik a pozitív töltés!
- 45. o.: 63. ábra: a második képlet alá talán a **66 a-j** számozás kellene?
- 48. o.: 68. ábra: a **CIX** képletből hiányoznak a kettőskötések!
- 58. o., valamint több más helyen, 62., 72., 73. o. stb.: a reagens helyes neve: „nátrium-metoxid” és nem „metilát”.
- 82. o. 7. sor: „szulfíniláció” furcsán hangzik, „szulfíniléződés” jobban.
- 85. o. alulról 3. sor: „D gyűrű 9 helyzete” helyett „D gyűrű 9-es helyzete” kellene.
- 88. o. utolsó sor: az 5-tioxilopinin minden bizonnyal a **143** szerkezettel rendelkezik, ezt oda kellett volna írni. Több más helyen sem szerepelnek számok a vegyületnevek után (pl. 92. o. alulról 2. sor), ami nagyon megnehezíti az írásmű követését.
- 95. o.: a CCIV képlet hibás! A hídító nitrogénnek és a 4-es szénatomnak telítettnek kell lenniük, akkor semleges a molekula.
- 97. o.: 135. ábra: a CCXVI képletben hiányzik a nitrogén atomon a pozitív töltés.
- 100. o.: nem szerencsés (mint pl. a **167** és **174** esetében) különböző gyűrűvázaknak (itt tiazin és tiazepin) ugyanazt a vegyületszámot adni.

Válasz: maradéktalanul egyetérték Bírálóm megjegyzéseivel.

17. Néhány nyelvi (nyelvtani, szóhasználatbeli) hibát is találtam:

- sajnos a szerző is átveszi a napjainkban tért hódító szóvirágot: 4. o.: „ennek okán” ; helyette lehetne: „emiatt”.
- ha a „mint” szó állapotot jelöl, nem írunk eléje vesszőt! (19.o. alulról 7. sor helyesen: „tribromiddal mint brómforrással”)
- 62. o. utolsó bekezdés: „visszafolyáson tartottuk” rosszul hangzó szókép, helyette: „visszafolyó hűtővel hevítettük”.
- 93. o. 4. sor: „mediálni” szó nem létezik. Ez olyan, mint Amerikába szakadt hazánkfi, aki „drájjol” és nem vezet. (Sajnos viszont sokan már „lájkolnak”, bár csak ne tennék.)
- 100. o. alulról 5. sor: „elemi analízis” helyett: „elemanalízis” a helyes.

- 102. o. 2. sor: sajnós nagyon elterjedt az „alternatíva” helytelen használata. Ez a latin szó mindig két (és csak kettő!) lehetséges esemény, megoldás, szerkezet, stb. megvalósulási lehetőségét jelzi. A mondat szó szerint azt fejezi ki, hogy a **177/181**, vagy a **176/180** alternatívák közül mindkét esetben az egyik vegyület jön létre. Többszöri elolvasás után azonban kitűnt, hogy mindig a **181** keletkezik, a többi három pedig nem, ugye jól értettem? Ezesetben az „alternatíva” helyett a „lehetőség” a helyes kifejezés. (milyen egyszerű, igaz, hogy sajnós magyarul van)
- 104. o. alsó bekezdés: a „nem egyszer” után nem kell vessző, valamint „komoly kihívást jelent” – egyes szám!
- 108. o. sajnós a szerző az értekezés végére nagyon elfáradt: a legutolsó mondat teljességgel érthetetlen („konformációjával”; mi a birtokos? Mivel szemben helyezkednek el a kettőskötések?)

Válasz: Köszönöm Bírálóm építő kritikáját a nyelvtan és szóhasználat vonatkozásában, melyeket elfogadok. Szellemesnek tartom a „mediálni”, „drájjvol”, „lájkol” összefüggéseket még akkor is, ha ez a fricska nem túl sikeres „nyelvújításomnak” szól. Igaza van bírálómnak abban is, hogy az értekezés végére elfáradtam és a legutolsó mondat érthetetlen. Talán jobb lett volna, ha „a tiazocin gyűrűben egymással szemben elhelyezkedő kettős kötésekről” írok.

Végezetül ismételten megköszönöm Bírálóm építő jellegű, részletes kritikai megjegyzéseit, kérdéseit és támogatását a doktori értekezés nyilvános vitára bocsátásában.

Gyula, 2014. április 28.



Fodor Lajos