

Válasz Hajós György, MTA Természettudományi Kutatóközpont tudományos tanácsadójának bírálatára

Válasz

Hajós György, az MTA Természettudományi Kutatóközpont tudományos tanácsadójának a „Természetes eredetű és szintetikus heterociklusok sztereokémiai vizsgálata” című MTA doktori értekezéséről írt bírálatára

Mindenekelőtt megköszönöm a Bírálómnak, hogy az értekezésemet alaposan tanulmányozta, és a tudományos eredményeinket jelentősnek tartja. Külön is köszönöm, hogy az értekezésemben maradt elírásokra, valamint a helyes stílus és nyelvhasználatra a figyelmemet felhívta.

Bírálóm kérdéseire és megjegyzéseire az alábbi válaszokat adom:

1) *Megjegyzések*

- *8.o. alulról 5. sor: a zárójelben hibás az ábraszám, helyesen: (5b,c. ábra)*
- *9.o. 2.sor: hiányzik az utalás az 5d ábrára.*
- *32.o. alulról 3. sor: 2014-ben egy 1983-as eredmény aligha nevezhető közelmúltban tett feltételezésnek.*
- *33.o. 24. ábra: az R⁵ minden esetben hidrogén atom. Miért kellett ehhez egy külön oszlop? A 27 képletben is egyszerűbb lett volna OH csoportot feltüntetni.*
- *39.o. 32. ábra: az R-(40) és S-(40) képletpár hibás, a feltüntetett képletek azonosak!*

Válasz: Maradéktalanul egyetérték a Bírálóm megjegyzéseivel.

- 2) *12. o. 8. ábra: a (17S)-1 és (17R)-1, ahogy a szöveg is jelzi, epimerek és nem enantiomerek. Mivel magyarázható az, hogy a két ORD spektrum szabályosan tükörképe egymásnak? Ennek természetesen semmi akadálya nincs, de az ábrából önkéntelenül ez tűnik ki, holott mást akart volna a szerző bemutatni.*

Válasz: A (17S)-1 és (17R)-1 epimerek ORD spektrumát a vizsgált tartományban a C-17 kiralitáscentrum abszolút konfigurációja határozza meg, ami összefügg azzal, hogy a két epimer legnagyobb hullámhossznál jelentkező UV és ECD átmenete a 17-OH csoport n-σ* átmenetétől származik.

- 3) *34. o. 25. ábra: Mi indokolta a vinil-acetát mint acetyl-donor kiválasztását?*

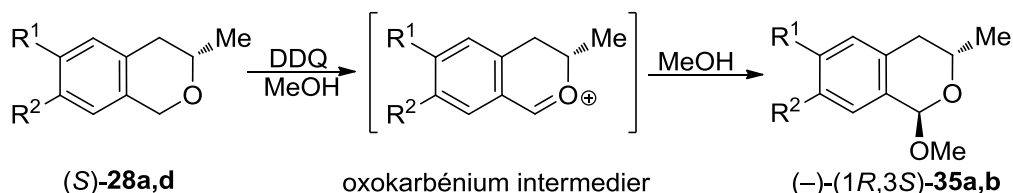
Válasz: A vinil-acetát a 2-propenil-acetáthoz hasonlóan széles körben alkalmazott acetyl donor enzimkatalizált kinetikus rezolválási reakciókban. A vinil-acetátból az átészterelési reakció során acetaldehid melléktermék keletkezik, ami elősegíti és irreverzibilissé teszi az acetyl transzfert.

4) **33-34. o.: A 28 előállítását világos. Hogy állították elő a 29 származékot? Miért kellett a 27d,e vegyületek szintéziséhez új utat keresni, miért nem volt alkalmazható az a,b,c származékoknál bevált kinetikus rezolválás?**

Válasz: A **29** származékot a kereskedelemben elérhető (–)-(1*R*,2*S*)-2-fenilciklohexanolból állítottuk elő a **28** származékok előállításával azonos oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakcióval. A **27d,e** származékokat a megfelelő ketonok bioredukciójával Dr. Sólyom Sándor állította elő, míg a **27a,b,c** származékokat magunk állítottuk elő a racém alkoholok kinetikus rezolválásával, mivel a ketonok bioredukciójára a laboratóriumunkban nem volt lehetőségünk. Feltehetően mindkét módszer egyaránt alkalmazható mind az öt **27a-e** alkohol előállítására.

5) **38.o. 29. ábra: Kérem a jelöltet, magyarázza meg, hogy DDQ és metanol alkalmazásával milyen mechanizmus alapján képződik a 35 származék! Itt nem csupán oxidáció történik.**

Válasz: Irodalmi adatok alapján [*J. Org. Chem.* **2012**, 77, 949; *Chem. Pharm Bull.* **1989**, 37(12), 3390] a kiindulási (*S*)-**28a,d** izokrománok benzil helyzetű szénatomján DDQ hatására oxidáció megy végbe, ami egy oxokarbénium ion intermediert eredményez, ami metanollal mint nukleofillel reagálva adja az (1*R*,3*S*)-**35a,b** termékeket.



6) **A 24. ábrán és a 33. ábrán oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárások vannak feltüntetve. Mi indokolja a két eltérő típusú reagens (klórmetil-éter ill. acetál) alkalmazását?**

Válasz: A 24. ábrán a klórmetil-metil-éter/ ZnCl_2 reagenssel végrehajtott oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárást – miként azt bemutattuk 2007-es *Eur. J. Org. Chem.* közleményünkben - dimetoximetán/ $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ reagenssel is el lehetett végezni. A reaktívabb klórmetil-metil-éter reagenst csak a C-1-en szubsztituátlan izokrománok előállítására használtuk. A C-1 szubsztituált izokrománok előállítását pedig a könnyen hozzáférhető aldehidekkel vagy a dimetil acetáljaikkal valósítottuk meg a szekunder alkoholok oxa-Pictet-Spengler reakciójában Lewis-sav jelenlétében (33. ábra).

7) **56.o. közepen: Szokatlan vegyület a cézium-jodid. Mikor használják?**

Válasz: A cézium-jodid a kálium-bromidhoz és kálium-kloridhoz hasonlóan a mikrokristályos szilárd fázisú ECD spektrumok méréséhez a pasztilla anyagaként használatos. Az utóbbiakkal szemben a cézium-jodid hátránya a magasabb UV mérés határ (250 nm), ezért olyan esetekben - például fém komplexek esetén - alkalmazzák, ahol a 250 nm alatti átmenetek mérése nem szükséges. Mindhárom anyag higroszkópos.

8) *67.o. 64. ábra: Többszöri átolvasás során se értem, hogy ez miért 4 izomer, amikor én ötöt látok. Hacsak nem arra gondol a szerző, hogy a két spiro-vegyület epimerek, és ezeket egynek veszi.*

Válasz: A 64. ábrán valóban 5 izomer egyensúlya van feltüntetve, melyekből a kloroformban mért $^1\text{H-NMR}$ adatok alapján csak négyet lehetett megkülönböztetni. Ez azt jelenti, hogy az egyik izomer vagy nagyon alacsony koncentrációban van jelen, vagy azonos $^1\text{H-NMR}$ spektrumot ad valamelyik izomerrel.

9) *67.o. Furcsállom a 66a vegyület „acetál” elnevezését. A C4 atom formailag – és a 66 egyensúlyi alakjai közül háromnál - valóban tekinthető karbonil-szénatomnak. A spiro vegyület azonban már nem nagyon emlékeztet erre.*

Válasz: A **66a** acetál származékként történő elnevezése a C-7 szénatomra utal, ami egy gyűrűs acetál funkciós csoport része. A **66** esetén a félacetál funkció hangsúlyozása azért fontos, mert ez az oka az izomerek jelenlétének oldatban.

10) *90. o. A HPLC és ECD összekapcsolása napjainkban éppolyan forradalmi vívmány, mint a 20-25 éve elterjedt HPLC_MS. Mégis a 154 vegyülettel kapcsolatos eredményeket olvasva egy pillanatra megnyilvánult bennem „advocatus diaboli”: ilyen esetben (és ilyen sok van), amikor csak racém formában áll rendelkezésre egy vegyület, mond az nekem egyáltalán valamit, hogy az adott hordozón melyik enantiomer távozik először? Egy olyan izomer szerkezetét határozzuk meg, ami elkülönülten nincs is. Kicsit öncélúnak tűnik egy ilyen vizsgálódás.*

Válasz: A Bírálónak igaza van, hogy az elválasztott enantiomerek jellemzésére nem sokat mond számunkra az információ, hogy melyik enantiomer eluálódik elsőként az adott kolonna és eluens esetében. Az enantiomereket ugyanakkor karakterizáljuk a HPLC-ECD spektrumaikkal, és az adott hullámhosszon mért Cotton effektusok a fajlagos forgatóképességhez hasonlóan egyértelműen és könnyen reprodukálhatóan jellemzik az enantiomereket. Így ha a mért HPLC-ECD spektrumokhoz és HPLC-OR kromatogramokhoz hozzárendeljük a vegyület abszolút konfigurációját, ez a jövőben könnyen használható az esetleg sztereoegységes formában rendelkezésre álló vegyület azonosítására. A **154** származékkal rokon, racém formában izolált **155** vegyület egyik enantiomerje citotoxikus aktivitást mutatott, míg a másik inaktív volt. A racém vegyületből HPLC-ECD módszerrel meghatározott abszolút konfigurációk alapján eldönthettük, hogy melyik enantiomer volt az aktív, míg a félpreparatív kolonnán, kis

mennyiségben elválasztott enantiomerek mintái párhuzamosan mehettek a farmakológiai vizsgálatra.

11) *Stílus és nyelvhasználat kritikája*

- *Az értekezésben több helyen szerepel a „nem racém királis” jelző. Talán az „optikailag aktív királis” kifejezés, ha hosszabb is egy kicsit, nem érthető könnyebben?*
- *Hiányolom az értekezésben a rövidítésjegyzéket (nem találtam). Vannak valóban általánosan, mindenki által ismert rövidítések, de vannak speciálisak is. (Pl. 39.o.: EDC, DMAP) Ugyanakkor sok helyen – nagyon helyesen – ki van írva a vegyületnév teljesen, és utána zárójelben a rövidítés.*
- *5. o. 2. bekezdés 1. sor: a mondat elején az „egy” szó csúnya germanizmus, törlendő.*
- *8. o. alulról 6. és 11. sor, alulról 1. és 3. sor: térerősség-vektor kötőjellel írandó. Kötőjel hiányában kicsit távolabbi szakember nem érti a szöveget.*
- *25. o. 5. sor: a „nem” előtt vessző hiányzik.*
- *27. o. alulról 10. sor: „egy” után vessző hiányzik (jelzőfelsorolás).*
- *40. o.: „trimetiltriflát” helyett: „trimetilszilil-triflát”*
- *41. o. 1. sor: sor elején hiányzik a vessző.*
- *több helyen: az írásműben egyaránt szerepel az „optimál” és „optimalizál” kifejezés. Kvantumkémikusok körében kezd (sajnos) általánossá válni az első, míg a második felel meg a magyar nyelv igényének (optimum - optimalizál, minimum – minimalizál, lex, legis – legalizál, demokrácia – demokratizál, stb. Szörnyen hangzó szavak lennének pl. a „minimál, legál vagy demokrál” szavak)*
- *84. o. alulról 2. sor: „a spektrumot...negatív CD dominálta” kerülendő kifejezés, nem hangzik jól.*

Válasz: Köszönöm bírálóm 10 pontban részletezett építő kritikáját a stílus és nyelvhasználat vonatkozásában, amit az első pont kivételével elfogadok. A „királis nem racém” jelző helyes nyelvhasználat a sztereokémiában E. L. Eliel ajánlása (<http://www.uottawa.ca/publications/intersciantia/inter.4/eliel/eliel.html>) szerint, míg az „optikailag aktív királis” kifejezésben a királis jelző felesleges.

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

Debrecen, 2014. február 26.

Kurtán Tibor
egyetemi docens