

Válasz Dr. Keglevich György MTA doktora opponensi véleményére

Megköszönöm opponensemnek „Ciklusos béta-aminosavak szelektív és sztereokontrollált funkcionálizálásai” című MTA doktori értekezésemre adott gyors és kedvező bírálatát.

Az opponens kérdéseivel, megjegyzéseivel kapcsolatos válaszokat, magyarázatokat az alábbiakban sorolom fel:

1. A rendkívül szerteágazó és értékes eredmények ismertetése helyenként túl tömörre sikeredett, és az eredeti cikk megfelelő részének megtekintése nélkül nem is érthető. Ilyen pl. a 93 és 94 azido-aminoészterek 95 és 96 diamino-származékokká történő alakítása. A trifenil-foszfínnal megvalósított Staudinger-reakció még sejthető, de mi történik ezután? Célszerű lett volna feltüntetni a részleteket.

Bírálómnak észrevétele teljesen helyénvaló, sokkal áttekinthetőbb és pontosabb képet kapna az olvasó a munkáról az eredmények részletesebb, világosabb ismertetésével. Bizonyos esetekben egy átfogóbb dolgozat írója nehéz helyzetben van, amikor döntenie kell, a formai követelmények figyelembe vételével, mennyire lehet mélyreható, részletbemenő az eredmények ismertetése. Számos esetben a tömörségre törekedtem. Sajnos bizonyos esetekben valóban elnagyoltam az eredmények ismertetését, arra gondolva, hogy ezek triviálisak. Reményeim szerint a nehézkesen követhető részek gyorsan világossá válhatnak az eredeti közlemények és az ezekhez kapcsolódó kiegészítő információk felhasználásával. Valóban helyesebb lett volna megadni a 93 és 94 vegyületekből redukcióval képződő diaminok képletét is, amelyekből továbbalakításuk során, az aminocsoport fluorenilkarbonillal történő védelme során a 95 és 96 származékok keletkeztek.

2. A 22. lapon az oxirángyűrű regioszelektivitását „elektronos” tényezőkkel értelmezi, talán jobb jelző az „elektronikus”.

Egyetértek opponensem javaslatával. Az eredeti cikkekben „electronic factors” kifejezést használtuk. Itt a különböző funkciós csoportoknak a kötésrendszerekre ható elektroneffektusaira (elektronvonzó illetve elektronküldő) gondoltunk.

3. A konformációs egyensúly befolyásolása hozzáadott AlCl_3 -dal remek ötlet volt. Viszont magyar nyelvű tudományos leírásokban az „additív” szó használata kifogásolható.

Valóban ez a megnevezés kissé magyartalannak sikerült. Talán az adalékanyag vagy adalékvegyület helyesebb lenne, ugyanakkor jelen pillanatig még nem találkoztam olyan magyar nyelvű irodalommal, amelyben ezt a terminológiát használnák.

4. A 35. lapon az ábra alatti 2. sorban a „162” hibás (160).

Köszönöm az észrevételt, a hibát javítom.

5. Van-e esetleg magyarázat arra, hogy ha a nitril-oxidot nitroalkánból fenilizocianát/TEA jelenlétében képzik, akkor miért csak egyetlen izoxazolin izomer (213) képződik?

A nitril-oxiddal történő cikloaddíciós reakciót több kísérleti körülmény között elvégeztük. Abban az esetben, amikor a nitril-oxidot nitroalkánból fenilizocianát és trietilamin jelenlétében generáltuk csak egy izoxazolinvázas izomer képződését tapasztaltuk, míg a nitroalkánból és *tert*-butoxikarbonil-anhidridből trietilaminnal generált nitril-oxid három izomer keletkezéséhez vezetett. Ennek pontos okát még nem ismerjük, az irodalmat tanulmányozva, sem találtunk utalást arra, hogy az ilyen típusú átalakulásokban a reakció, a két körülmény során eltérő mechanizmussal játszódna le, vagy esetleg eltérő szelektivitással keletkezne a cikloaddíciós termék. Ebben a témakörben további kísérleti munkákat tervezünk még elvégezni a jövőben (Magy, Kém. Foly. 119, 2013, 151-156; Synthesis 2012, 44, 1951–1963).

6. A vegyületek szerkezete tekintetében kissé kilóg a sorból a funkcionizált β -aminosavak szintézise egyéb módszerekkel.

Opponensem észrevétele teljesen helyénvaló, e fejezet a vegyületek szerkezetét figyelembe véve kissé kilóg a rendszerből. Sem a kiindulási vegyületek, sem pedig a szintetizált származékok többsége nem tartozik a ciklusos béta-aminosavak területéhez, mindössze az előállított azetidinvázas béta-aminoészterek tartoznak e vegyületcsaládhoz. Azonban a bemutatott nitrogéntartalmú, négytagú heterociklusos származékok sztereokontrollált szintézise, a funkcionizált azetidinváz kiépítése, véleményünk szerint jelentős eredmény szintetikus kémiai szempontból, ugyanis itt két kiralitáscentrumot tartalmazó azetidin

gyűrűrendszert sikerült létrehozni, amire az irodalomban addig nem volt példa. Így kerültek ismertetésre e vegyületeknek a szintézisei ebben a fejezetben.

7. Jelen opponensben még az a kérdés motoszkál, hogy jelölt az értekezésében foglaltak tekintetében mit/miket tart környezetbarát megoldásnak és hol lát zöldkémiai kockázatokat?

Napjaink preparatív kémiai kutatásainak egyik problémája illetve fontos célkitűzése a kémiai transzformációk környezetkímélő megvalósítása. Ezért vegyületeink átalakításait a lehetőségeink szerint ennek megfelelően terveztük környezetbarát technikák alkalmazásával elvégezni például, környezetszennyező oldószerek környezetkímélő oldószerekre történő cseréjével, mint például: hexán/heptán, dietil-éter/*terc*-butil-metiléter, dietil-éter/2-metil-tetrahidrofurán, dimetilformamid/acetonitril, piridin/trietilamin, diklórmétán/etil-acetát (extrakcióhoz), diklórmétán/etil-acetát-heptán rendszer (kromatográfiához). A jövőben, különösen az átmeneti fémek, mint ozmium, palládium, ruténium által kiválóan katalizált átalakításokat tervezzük fenntartható módon, az újrahasznosíthatóság figyelembevételével megoldani, valamint új fémtartalmú illetve fluorozó reagensek fejlesztésének lehetőségeit is megvizsgálni. Egy későbbre tervezett kutatómunka része lenne egy ilyen megközelítés, ami olyan szintetikus technikák fejlesztésére és alkalmazásaira fektetne hangsúlyt, amely különösen a nehézfémek, mint például az ozmium-teroxid által katalizált folyamatokat, vagy a réz(I)-katalizált cikloaddíciós reakciókat helyettesítheti. Ezen kívül, érdemesnek tartom a jövőben a különféle szintetikus folyamatokat áramlásos kémia módszerek alkalmazásával is vizsgálni (J. Med. Chem. 2013, 56, 6007–6021; Org. Process Res. Dev. 2016, 20, 2–25).

8. A magasszintű kémiai eredmények prezentációja azonban bizonyos értelemben kívánnivalókat hagy maga után. Ugyanis az értekezés (és a tézisgyűjtemény) tele van (kémiai) helyesírási hibákkal. A teljesség igénye nélkül néhány kiragadott példa, melyek sokszor előfordulnak: „oxirán nyitás” (külön), „azid csoport” (külön), „triazol funkció” (külön), „hidroxil funkció (külön), „.... származék(ok) (kötőjel nélkül), „az 94-96 azid-szubsztituált”, „az 92 sztereoizomerhez vezetett”, „aminonukleozid szerű (külön), „amido észter” (külön), „aziridinálás” (nem szép), „NaBH₄-el”, „...-3-énkarboxilát”, stb.

Egyetértek az észrevétellel, a dolgozatom írása során törekedtem rá, hogy helyes magyar nyelvű kémiai megnevezéseket alkalmazzak. Sajnos figyelmetlenségből, többszöri átnézés ellenére is maradtak hibás megnevezések, elírások a dolgozatban. Ezeket javítani fogom.

Végezetül még egyszer megköszönöm opponensem méltató szavait, gyors, gondos és konstruktív bírálatát. Tisztelettel kérem válaszaim elfogadását.

Szeged, 2016. március 24.



Kiss Loránd