

**Kiss Loránd „Ciklusos béta-aminosavak szelektív és sztereokontrollált funkcionálizálásai”
című MTA doktori értekezésének bírálata**

Örömmel vettem a kezembe Kiss Loránd „Ciklusos béta-aminosavak szelektív és sztereokontrollált funkcionálizálásai” című doktori értekezését, mivel a Fülöp-Iskola tudományos tevékenysége mind hazai, mind nemzetközi szinten kiemelkedő és számomra is mintaképpen szolgál. Mindig megtalálják ui. a módját, hogy a legkorszerűbb irányzatokkal/témákkal foglalkozzanak, ill. azokat kombinálják. Nem újkeletű téma a β -aminosavak szintézise, mégis folyamatosan értékes és új eredményeket tudnak produkálni, és az eredményeiket a legmagasabb szintű szerves kémiai szakfolyóiratokban publikálják.

Az irodalmi rész meglehetősen tömören, mindössze 13 lapon foglalja össze a karbociklusos és heterociklusos β -aminosavakkal és a funkcionálizált ciklikus aminosav-származékokkal kapcsolatos előzményeket. De ez igen jól sikerült!

Az „Eredmények és diszkusszió” rész nagyobb részét a funkcionálizált ciklusos β -aminosav-származékok szintézisei teszik ki.

A funkcionálizálásokat a kettőskötés módosításával Jelölt a következőképpen végezte:

- sztereoszelektív epoxidálást követő regioszelektív oxirángyűrű felnyitás
- regio- és sztereoszelektív jodolaktonizációval
- regio- és sztereoszelektív jódoxazinon ill. jódoxazolidinon képzést követő átalakításokkal
- oxidatív gyűrűnyitást követő átalakításokkal
- 1,3-dipoláris cikloaddícióval
- sztereoszelektív aziridinképzést követő regioszelektív gyűrűnyitással
- metatetikus reakcióval
- C–C keresztkapcsolási reakciókkal.

Az értekezés foglalkozik még monofluorozott és difluorozott ciklusos β -aminosav-származékok szintézisével és aziridin gyűrűnyitással megvalósított fluorozással, valamint egyéb funkcionálizálásokkal, és végül a gyűrűs β -aminosavak természetes vegyületekké történő alakításával.

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 sejtethető, de mi történik ezután? Célszerű lett volna feltüntetni a részleteket.

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

Az enzimés rezolválások értékes optikailag aktív származékokat tesznek hozzáférhetővé.

Ciklopentadiénből és ciklohexadiénből kapott telítetlen biciklusos β -laktámok módosításával ellentett szelektivitású epoxidálást, majd gyűrűnyitást követően Jelölt további 5- ill. 6-tagú gyűrűs diaminokarbonsav-származékokhoz jutott, és megfelelő funkcionálizálással nitril-származékokat is képzett.

Értekes magyarázata a szelektivitásnak a diaxiális konformer feltételezése. A konformációs egyensúly befolyásolása hozzáadott $AlCl_3$ -dal remek ötlet volt. Viszont magyar nyelvű tudományos leírásokban az „additív” szó használata kifogásolható.

Az egyik azid-származék Click-reakciójával triazolgyűrűt hozott létre.

Az első nagy csoport bőséges eredményének tárgyalása után a jódlaktonizációt és azt követő átalakításokat alkalmazott Jelölt újabb telítetlen származékok előállítására.

Ezután a 6- ill. 5-tagú telítetlen aminokarbonsavak módosítása következik jódoxazinon képzéssel, ill. azt követő átalakításokkal.

Az oxidatív gyűrűnyitások igen érdekesek. Itt tulajdonképp két oxidációs lépés követi egymást, az OsO_4 -dal történő oxidáció és gyűrűnyílás (azaz dihidroxilezés), és NaIO_4 -tal történő – az áthidalás megszűnésével járó – diformilezés, amit kétszeres Wittig-reakció, majd katalitikus hidrogénezés követ. A 35. lapon az ábra alatti 2. sorban a „**162**” hibás (**160**). Első látásra meglepő tapasztalat, hogy a kétféle diformil-izomerből ugyanazt a diolefinet kapták Wittig-reakcióban. Leleményes magyarázat, hogy deprotonálódással – reprotonálódással mindenképp a stabilisabb transz dialdehid képződik. Egy ilyen mechanizmus számítása a kvantumkémikusok számára „csemege”. Jelölt más származékokat is levezetett.

A kettőskötés lehetséges módosítása nitril-oxiddal megvalósított dipoláris cikloaddícióval a négy lehetséges izomer közül 3 izomert eredményezett 6.2:1:0.7 arányban. Jelölt „elektroneffektusokkal” magyarázza a regioszelektivitást. Ismét felvetem az „elektron” helyett az „elektronikus” jelző használatát. Van-e esetleg magyarázat arra, hogy ha a nitril-oxidot nitroalkánból fenilizocianát/TEA jelenlétében képzik, akkor miért csak egyetlen izoxazolin izomer (**213**) képződik?

A heterociklusos egység redukzív továbbalakítása további új származékok képződéséhez vezetett.

Az oxiránképzés analógiájára, Jelölt aziridin-származékokat is készített, majd a 3-tagú heterogyűrűt nátrium-aziddal felnyitotta.

A Grubbs-katalizátorokat hasznosító metatetikus reakciók bemutatása az értekezés csúcspontjának tekinthető. A sztereokontrol tovább növeli az eredmények értékét, és Jelölt érdemeit.

Szintén elegáns módszer az amino-ciklopentén-karbonsavészter Heck-reakcióban való hasznosítása.

Új fluor-származékok előállítása terén is jelentős sikereket tudhat magáénak jelölt.

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

Szép befejezés, mondhatni „hab a tortán” a gyűrűs β -aminosavak átalakítása természetes vegyületekké.

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

Végigmenve a Jelölt eredményein, nem fér kétség a disszertációban foglaltak szintetikus jelentőségéhez és a kidolgozott tematika korszerűségéhez. Szinte minden tézispontra „hot topic” altémát jelent. Jól mutatja ezt Kiss Loránd kapcsolódó publikációs listája, amely tartalma nem mindennapi.

Az értekezés alapját képező 31 közlemény között van 1 Chem. Rev., 2 Org. Lett., 4 Eur. J. Org. Chem., 2 J. Org. Chem., 2 RSC Adv., 1-1 OBC és Synthesis, valamint 11 a Tetrahedron családba tartozó publikáció. Ezek a nagy IF-ú folyóiratcikkek önmagukban is minősítik Kiss Loránd munkásságát és az eredmények magas színvonalát.

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.

Összességében Kiss Loránd értekezését a magasszintű tartalom alapján kimagaslónak tartom. A tudományos eredményeket és azok újdonságát nagyra értékelem. A beküldött értekezést nyilvános vitára javasolom.

Budapest, 2016. január 7.

Keglevich György
egyetemi tanár
a kémiai tud. doktora