

Válasz Skodáné Dr. Földes Rita, az MTA doktora, egyetemi tanár bírálatára

Hálásan köszönöm Professzor asszonynak értekezésem alapos és részletekbe menő véleményezését, amellyel visszaigazolja kutatásaink indokoltságát. Öröömre szolgált, hogy Bírálom értékelte és elismerő szavakkal illette az elvégzett szintetikus munkánkat és a dolgozat stílusát, valamint újnak fogadta el az elért tudományos eredményeket.

A bírálatban megfogalmazott észrevételeire, kérdéseire az alábbiakban válaszolok:

1. Egyetértek Professzor asszony azon véleményével, hogy sok esetben az ábrák tömörítése a megértés rovására ment és talán célszerűbb lett volna egy-egy ábra megbontása a könnyebb áttekinthetőség kedvéért. Különösen igaz ez a 20. ábrán bemutatott, D-gyűrűhöz kondenzált izoxazolidinek sztereoszelektív előállítását leíró ábrára, valamint a 44. és 56. ábrákon szereplő, a Bíráló által említett egy-egy reakcióútra, amelyek valóban csak a vonatkozó szövegrész gondos átolvasása alapján értelmezhetők. A szteránvázhoz $16\alpha,17\alpha$ -helyzetben kondenzált pirazolinok 24. ábrán bemutatott előállítása során a **38a** vegyület képződését nem mutattuk ki. A mikrohullámú reakciót zárt rendszerben, 20 perces besugárzási idővel végeztük. Mivel ez alatt az idő alatt vékonyréteg-kromatográfiás futtatást nem végeztünk, ezért a **38a** köztiterméként való keletkezését sem tudtuk igazolni. A hagyományos melegítéssel elvégzett kísérlet alapján, – amely során adott időközönkénti mintavétellel módunk volt követni a reakció előrehaladását – feltételezhető, hogy mikrohullámú körülmények között is a **38a** hidrazonon keresztül játszódik le a folyamat. Az 5. fejezet első részében a D-gyűrűhöz kondenzált pirazolinokat bemutató ábrákon valóban nem szerepelnek hozam adatok, ezekre az egyes ábrákra vonatkozó szövegrészekben igyekeztem utalni.

2. A **13**-as oxim gyűrűzárását Lewis-sav katalizátor jelenlétében sztereoszelektíven sikerült megvalósítani. A **14b–e** származékok termikus 1,3-dipoláris cikloaddíciója szintén sztereoszelektív volt, de a másik *cisz*-anellált termékeket eredményezte. Utóbbi esetekben nem tettünk kísérletet a Lewis-savas gyűrűzárásokra. A **14b–e** származékok a **11**-es alkenil-oldalláncot tartalmazó D-szeko-aldehid és N-szubsztituált hidroxilaminok (**12b–e**) kondenzációjával keletkeztek. Mivel a reagensek HCl-só formájában álltak rendelkezésünkre, ezért az alkenil-nitronok (**14b–e**) *in situ* előállításához ekvivalens mennyiségű NaOAc-ot adtunk a metanolos reakcióelegyekhez. Az irodalomban ismeretes még a hasonló intramolekuláris reakciók kivitelezésére az Et₃N-t vagy piridint tartalmazó benzolban vagy toluolban történő forralás, amely az oldószerek metanolnál magasabb forráspontjából adódó magasabb reakcióhőmérséklet miatt

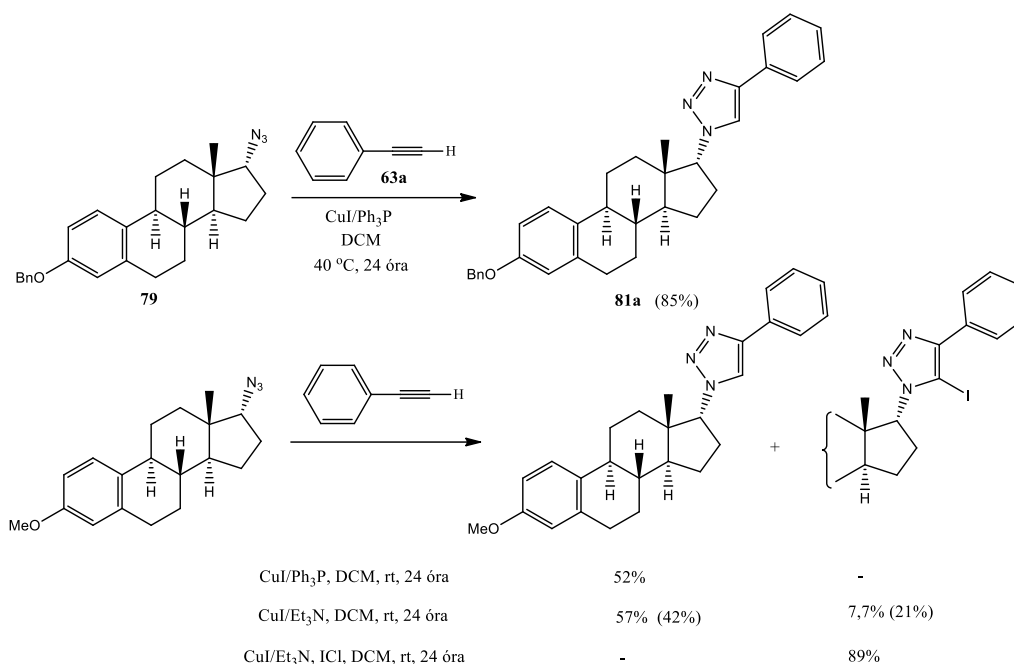
nagyobb termékhozamokkal járhat. A szelektivitásbeli különbség a Lewis-sav katalizált és a termikus folyamatok között a mechanizmusok különbözőségével magyarázható (Frank, É. et al. *New J. Chem.* **2010**, *34*, 2671–2681). Míg a termikus cikloaddíciók bár koncertikus, de aszinkron mechanizmust követnek, addig a Lewis-sav jelenléte esetén a nitron és az olefin inkább elektrofil és nukleofil reakciópartnernek tekinthető, mintsem dipólusnak és dipolarofilnek. Mivel a Lewis-savhoz való koordináció az amúgy mérsékelt nukleofil karakterű nitron dipólus elektrofilitását jelentősen megnöveli (Merino, P. et al. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3364–3375.), ezért főként elektrongazdag dipolarofilekkel képes az ún. inverz elektronigényű 1,3-dipoláris cikloaddíciókban elreagálni (Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 5366–5412). Az elmondottak alapján véleményem szerint nagy eséllyel változott volna a reakció sztereoselektivitása, ha a reagenseket előzetesen felszabadítottuk volna a sóikból, majd Lewis-sav jelenlétében reagáltattuk volna a szteránvázis aldehiddel.

3. A D-gyűrűhöz kondenzált pirazolinok előállítása során a **6**-os szteránvázis α,β -telítetlen keton reakcióját ecetsavban, a szteroidhoz képest nagy feleslegben (10 ekv.) alkalmazott hidrazin hidráttal végeztük, annak érdekében, hogy a dimerképződést megakadályozzuk. A szteroidhoz képest 2 ekvivalens mennyiségben használt metilhidrazin reagens esetén ugyanakkor 1 ekv. PTSA-t is adtunk a reakcióelegyhez. Azt találtuk, hogy oldószerként pusztán ecetsavat használva a reakció lassabban ment végbe, mint PTSA jelenlétében, ahol a reakcióidő mindössze 2 percre redukálódott. Kísérleteink során számos esetben megfigyeltük, hogy a metilhidrazin a terminális nitrogénjének csökkent nukleofil karaktere miatt kisebb reaktivitással rendelkezik, ennek ellenére a tapasztalatok szerint magas hőmérsékleten ez a nitrogén is képes nukleofilként reagálni (Nigst, T.A. et al. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8142–8155). Az etanol oldószer ecetsavra történő cseréjét az indokolta, hogy a **6**-os kiindulási vegyület 3-as helyzetű dezacetilezését elkerüljük (etanolban ugyanis ez végbement), másrészt magasabb reakcióhőmérsékletet (150 °C) tudtunk biztosítani a mikrohullámú reakcióhoz (etanolban 150 °C-on a 3-as helyzetű dezacetilezést követő etil-éter melléktermék képződését figyeltük meg). Megkíséreltük egyébként a **6**-os enon 3-OH származéka (**2**) és a metilhidrazin közötti reakció kivitelezését PTSA/etanol rendszerben alacsonyabb hőmérsékletet (100 °C) biztosítva is, ekkor azonban a mikrohullámú reakció igen lassan haladt előre és 6 óra múltán sem volt teljes a konverzió.

4. A réz-katalizált azid-alkin cikloaddíciók egy részét CuI/PPh₃ katalizátor forrás/komplexáló ligandum jelenlétében végeztük diklórmetánban vagy toluolban történő forralással. Bár az első reakció esetén valóban inert atmoszférát alkalmaztunk, de azt tapasztaltuk, hogy erre nem feltétlenül van szükség. A PPh₃ adalék egyik szerepe a katalizátor szerves oldószerben való

oldhatóságának növelésén túl éppen az lehet, hogy megakadályozza a Cu(I) katalitikusan inaktív Cu(II)-vé történő, levegő hatására bekövetkező oxidálódását. A trifenilfoszfin-oxid kis mértékű képződését megfigyeltük, de a termékek oszlopkromatográfiás tisztítása során sikerült tőle megszabadulnunk. Bizonyos CuI-katalizált reakciókban komplexáló ligandum alkalmazása és levegő kizárása nélkül is kitűnő hozamokkal állítottak elő kutatócsoportunkban szteránvázis triazolokat (ld. 5. válasz). A 'klikk' reakciók kivitelezésénél minden egyedi reakció esetén a körülmények optimalizálása válhat szükségessé a katalizátorforrás, a komplexáló ligandum, a bázis adalék, az oldószer és a hőmérséklet vonatkozásában (Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952–3015), azonban mi ilyen optimalizálásokat csak azokban az esetekben végeztünk, ahol a termékhozamokkal nem voltunk elégedettek. Igazat adok Opponens asszonynak abban, hogy az ábrákon célszerű lett volna feltüntetni az alkalmazott katalizátor és a ligandum szubsztrátumokhoz viszonyított arányát. Valamennyi esetben a katalizátort 10, míg a ligandumot 20 mol% mennyiségben alkalmaztuk a szubsztrátumhoz képest.

5. Az értekezésben bemutatott réz-katalizált azid-alkin cikloaddíciók során jód-triazol képződését egyik esetben sem tapasztaltuk. Azoknál a reakcióknál, ahol kisebb termékhozamokat értünk el, a vékonyréteg-lapokon az előállítani kívánt termékek foltja mellett az át nem alakult kiindulási azidok foltját is észleltük. A kutatócsoportban elvégzett hasonló átalakítások során azonban nem ismeretlen a jód-triazolnak, mint mellékterméknek a megjelenése. A dolgozatban szereplő ösztránvázis 17 α -azid (**79**) reakciója fenilacetilénnel (**63a**) CuI/Ph₃P rendszert alkalmazva 24 órás diklórmétánban való forralást követően 85%-os hozammal szolgáltatva a megfelelő 1,4-diszubsztituált triazolt (**81a**). Az ösztron-3-metil-éterből több lépéses szintézissel előállítható analóg 17 α -azid hasonló körülmények között, csak a Ph₃P-t az azidhoz képest nem 0,2, hanem 2 ekvivalens mennyiségben alkalmazva, szobahőmérsékleten szintén kizárólag a megfelelő triazolhoz vezetett, de csak közepes (52%) hozammal (Schneider, G. et al. *Steroids* **2015**, *98*, 153–165). A hozamcsökkenés nem meglepő, hiszen CuI alkalmazásakor általában magas hőmérsékletre vagy amin bázis jelenlétére van szükség a reaktív réz(I)-acetilid komplex létrejöttéhez. Másrészt a nagyobb mennyiségben jelenlévő Ph₃P redukáló tulajdonsága folytán az aziddal Staudinger-reakcióban vehet részt, csökkentve ezáltal a kívánt termék hozamát. A Ph₃P-t Et₃N bázisra cserélve a szobahőmérsékletű reakció hozamai javultak, ugyanakkor 5'-jód-triazol melléktermék képződését figyelték meg. A CuI mennyiségét növelve a melléktermék hozama nőtt, míg ha elektrofil jódozó reagenst (ICl) is adtak a reakcióelegyhez, kizárólag a jód-triazol képződött. Az átalakítást ösztránvázis 17 β -triazollal és egyéb terminális acetilénekkel elvégezve hasonló eredményekre jutottak.



6. Azokban a reakciókban, ahol a hagyományos melegítést a mikrohullámú besugárzással hasonlítottuk össze, lényeges különbséget főként a reakcióidőkben tapasztaltunk. Mindamellet, hogy a mikrohullámú reakciók jelentősen rövidebb idő alatt játszódtak le, a megfelelő termékek hozama csupán néhány %-kal nőtt a hagyományos módszerrel végzett átalakításokéhoz képest. Az is elmondható azonban, hogy a mikrohullámú reakciók, melyeket zárt rendszerben, sokszor az alkalmazott oldószer atmoszférikus forráspontjánál magasabb hőmérsékleten végeztünk, néhány esetben nem kívánatos melléktermékek keletkezéséhez vezettek. Ilyen volt pl. az 5-ös α,β -telítetlen keton fenilhidrazinnal (**20a**) történő reakciója, mely mikrohullámú besugárzással etanolban, 100°C -on kizárólag a megfelelő D-gyűrűhöz kondenzált pirazolint (**39a**) eredményezte, míg a reakcióhőmérsékletet 150°C -ra növelve a kívánt termék mellett egyéb vegyületek képződését figyeltük meg. Ezek közül egyet sikerült azonosítanunk, ami a **39a** 3-etoxiszármazékának bizonyult, mely az oldószer részvételével történő savas közegű éterképződés eredménye. A 100°C -on végzett átalakítások során az **5** és a metilhidrazin (**20s**) savas etanolos reakciója során tapasztaltunk melléktermék képződést. Ez utóbbi reakció nagyon lassan haladt előre (még 6 óra elteltével is volt kevés kiindulási anyag a reakcióelegyben), ezért is váltottunk a PTSA/ecetsav rendszerre (ld. 3. válasz). A 45. ábrán bemutatott *N*-acilhidrazonok mikrohullámú szintézise során a különböző R^1 csoportot tartalmazó származékok többségét 82–97%-os hozamokkal nyertük oszlopkromatográfiás tisztítást követően, melyekkel elégedettek voltunk, így a hozamok további javítására a reakcióidők növelésével nem tettünk kísérletet. Annál is inkább, mert ezen reakciók hagyományos melegítés mellett nem jártak a kiindulási anyagok teljes konverziójával, míg a mikrohullámú reakciók során a VRK-lapokon már nem vagy csak nagyon

halványan láttuk a kiindulási anyagok foltját. A kisebb (75 és 64%) termékhozamokat a szteránvázis aldehidek (**124** és **125**), valamint a szemikarbazid (**20v**) kondenzációs reakciójában tapasztaltunk, azonban ezekben az esetekben a reakcióidő növelésével sem sikerült javítani a konverziót.

7. A **127f** szemikarbazon diacetoxi-jódbenzollal indukált oxidatív gyűrűzárása valóban sikertelen volt, míg a megfelelő 3-acetoxi analogon (**128f**) ciklizációja sikerült, bár itt is csak közepes (60%) hozammal kaptuk a megfelelő 1,3,4-oxadiazolt (**130f**). A sikertelenség oka az lehetett, hogy míg a **128f** vegyület diklórmétánban, 15 perces keverést követően feloldódott, addig a **127f** annyira polárisnak bizonyult, hogy csak magasabb hőmérsékleten sikerült feloldani, illetve oldatban tartani az alkalmazott oldószerben, ami az oxidálószer hozzáadásakor mellékreakciók kialakulására adhatott lehetőséget. A VRK lapon több folt jelent meg, de egyik helye sem felelt meg a kívánt termék polaritásának, így azonosításukra nem tettünk kísérletet. Végül a kívánt heterociklusos terméket (**129f**) a **130f** lúgos közegű dezacetilezésével nyertük.

8. Egyetértek Professzor asszony azon kifogásával, hogy az EWG rövidítést legalább a szövegben elektronvonzó csoportként definiálhattam volna.

Végezetül ismételten megköszönöm Skodáné Dr. Földes Rita professzor asszonynak, hogy időt és munkát fordított értekezésem véleményezésére. Bízom abban, hogy kérdéseire kielégítő válaszokat adtam és munkámat továbbra is érdemesnek tartja a támogatásra.

Szeged, 2017. október 17.



Frank Éva