Válasz Prof. Dr. Kálai Tamás, az MTA doktora bírálatára

Tisztelettel megköszönöm Professzor Úrnak, hogy időt és munkát fordított értekezésem alapos áttanulmányozására és véleményezésére. Hálás vagyok alapos bírálatáért, munkánkat elismerő dicsérő szavaiért éppen úgy, mint a jogos kritikai észrevételekért. A bírálatban megfogalmazott kritikai észrevételekre, véleményekre és kérdésekre az alábbi válaszokat szeretném adni.

Elfogadom és köszönöm Bírálómnak a néhány mondatom fogalmazásbeli pontatlanságára és nehéz értelmezhetőségére tett észrevételeit. Valamint köszönöm és elfogadom a szerkesztési és gépelési hibákra, elírásokra tett megjegyzéseit. Valóban érdemes lett volna nagyobb odafigyeléssel "magyarosabban" megfogalmazni a mondanivalót számos esetben.
A római és arab számok kombinálása szokatlannak tűnhet, de különösen fontosnak gondoltam, hogy az irodalmi anyagok, irodalmi hivatkozások jól láthatóan elváljanak az általunk előállított új vegyületektől, és így megkönnyítsem az olvasó számára az eredeti eredmények értékelését. Ez különösen akkor tűnt fontosnak, amikor egy-egy saját eredmény elé a jobb követhetőség miatt mindenképpen szükségesnek tűnt a legszorosabb irodalmi előzmény megemlítése.

A 35. ábrán szereplő (35. és 36. oldalak) ***65*** *és* ***66*** *vegyületeket a szerző nukleozid analogonoknak titulálja. Szerintem ezek csak tetrahidro-kinazolinok, hiszen a nukleozidokra jellemző szénhidrát molekularészt mímelő csoportot sem hordoznak.*

A nukleozid kifejezés valóban helytelenül volt használva, hiszen valóban hiányzik a szénhidrát molekularész mind a **65**, mind a **66** vegyület esetében. A kinazolin nevezéktől azért idegenkedtem, mert szerettem volna a pirimidin-típusú bázisokkal való rokonságot kihangsúlyozni. Ebben az esetben helyesebb lett volna a nukleozid bázis analogonok kifejezés alkalmazása.

A „metil-merkaptol" (37. oldal) nem szabályos név, metántiol jobb lett volna.

Köszönettel elfogadom a régies metil-merkaptol helyett a metántiol helyes elnevezésre tett észrevételt és a további helyesírási és szerkesztési hibákra vonatkozó észrevételeket és javaslatokat.

*A 63. ábrán (59. oldal) egy vegyülethez két szám **195** és **199** is tartozik, ill. valószínűleg „Ph" helyett „R"-nek kellett volna lennie, ahol R = H v. Ph. Ugyanezen az ábrán a **188** és **189** vegyület számok ugyanazt a szerkezetet jelölik, azzal a különbséggel, hogy az előbbi sósavas só.*

Valóban, az ábrán sajnos a **195** és **199** vegyületszámhoz tartozó képlet hibás, helyesen az oxazolidin gyűrű nitrogénjén „R" szubsztituenst kellett volna jelölnöm, ahol **195**: R = CH_2Ph és **199**: R = Me. A **188** és **189** vegyületszámok valóban a megfelelő primer aminodiolt illetve sósavas sóját jelölik. Ennek oka részben, hogy sósavas sóként tudtuk tisztítani az aminodiolt (és így, valamint bázisként is jellemeztük), a másik ok prózaibb, így esztétikailag is szebben lehetett a vegyületeket elrendezni az ábrán.

A 74. ábra (66. oldal) feletti szövegbe a „benzaldehid" mellett „szubsztituált benzaldehidek" és alkil-aldehidek kifejezést is be kellett volna írni. A 7. táblázat (70. oldal) 1-4 reakciói ligandumjainak jobb oldalait feltehetőleg kicsinyítés miatt a szerző „levágta".

Egyetértek és elfogadom bírálóm észrevételét.

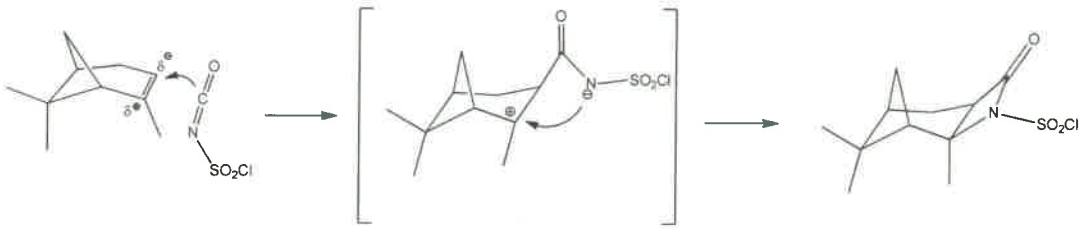
A 76. ábra a 77. után jött, továbbá sem a 76. ábrára, sem a 8. táblázatra nem találtam utalást a szövegben (72. és 73. oldalak)

A 76. és a 77. ábra sorrendisége tartalmilag megfelelő, de maga a számozás lett felcserélve. Sajnos a 77. ábra szövegközi utalása valóban kimaradt, ennek a 71. oldal 2. bekezdésében kellett volna megtörténnie, ahogy a 8. táblázat hivatkozásának is. Az ábra és a táblázat részletesebb magyarázata tudatosan maradt ki, mivel az átmeneti állapotok meghatározása és az ezekre vonatkozó „*ab initio*" számítások prof. Csámpai Antal kitartó és nagyon alapos munkájának eredményei. Azért éreztem fontosnak mégis rövid bemutatásukat, mert ezek alapján sikerült az ún. optimális katalizátort (**231**) előállítanunk.

Mégis felteszek néhány általánosabb kérdést:
*1.) Mivel magyarázza, hogy a **21** vegyület lassabban reagál kloroszulfonil izocianáttal [2+2] cikloaddíciós reakcióban mint az **I** alfa-pinén, holott utóbbi sztérikusan gátoltabb kettőskötéssel rendelkezik?*

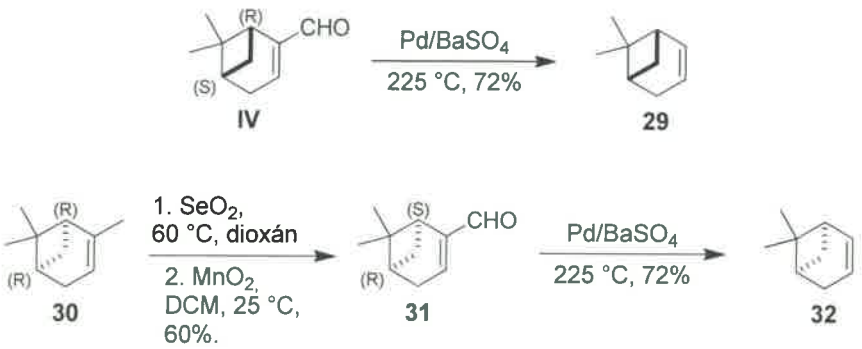
A két cikloaddíció során tapasztalt különböző reakciókészség egyaránt magyarázható a metilcsoportnak az α- és δ-pinén esetében okozott különböző sztérikus és elektronikus

hatásával. Valójában az α-pinén esetében az sp2-es szénatomhoz kapcsolódó metilcsoport síkszerű elhelyezkedése miatt lényegesen kisebb sztérikus gátlást jelent, mint a δ-pinén esetében a szomszédos sp3-as szénatomon található metilcsoport. Ugyanakkor az α-pinén esetében a metilcsoport elektronküldő sajátsága lényegesen jobban polarizált kettőskötést eredményez, így a klórszulfonil-izocianát elektrofil karbonil szénatomja lényegesen könnyebben támad be a kettős kötés δ^- szénatomjára (ami a cikloaddíciós reakció első lépése), mint akár a δ-pinén, akár az apopinén esetében. Ezt követi a CSI nukleofil nitrogénjének támadása a metilcsoport melletti karbénium ionra az *N*-klórszulfonil β-laktám gyűrű kialakulásával. A szubsztituens hatás magyarázza a cikloaddíció nagyfokú regiószelektivitását is, amire az irodalomban is számos példa található (Rasmussen, J. K. and Hassner, A. *Chem. Rev.*, **1976**, *76*, 389. és Kamal, A. and Sattur, P. B. *Heterocycles*, **1987**, *26*, 1051.).



*2.) A **30** vegyületben az SeO_2 –os oxidáció csak az allil-helyzetű metilcsoporton okoz oxidációt vagy a gyűrűs allil-metilénen is, tekintettel a viszonylag magas (225 °C) hőmérsékletre?*

Rendkívül jogos Bírálóm felvetése a 26. ábrán bemutatott allil-oxidáció regiószelektivitásával kapcsolatban, és egyben rámutat egy általam elkövetett másolás-beillesztési hibára, tehát valójában az ábra hibás. A reakciót irodalmi adatok (Shibuya K.: *Synth. Commun.* **1994**, 24, 2923) alapján hajtottuk végre, valójában dioxánban, 60 °C-on katalitikus mennyiségű hangyasav jelenlétében, majd az így kapott (-)-mirtenolt tisztítás nélkül oxidáltuk tovább aktivált mangán(IV)-dioxiddal szobahőmérsékleten (-)-mirtenallá. Ezek között a körülmények között az oxidáció regiószelektív volt. Ezek alapján a 26. ábra az alábbiak szerint módosul:



26. ábra

*3.) Kérdésem, hogy az 50. ábrán szereplő **150**-es vegyületet 15%-os sósavval reagáltatva a **147** gamma-aminolaktont kapták-e?*

Az 50. ábrán szereplő **150**-es γ-aminosav **147** γ-aminolaktonná átrendeződését közvetlen átalakítással nem próbáltuk ki. Azonban nagy valószínűséggel megtörténik, mivel a **145**-ös aminosav észterből megpróbált bármely savas körülmények között végrehajtott hidrolízis kísérletünk (még a kiindulási anyagot dioxán-víz elegyben forralva is) az aminolaktont eredményezte. Természetesen célszerű lett volna ezt az egyszerű kísérletet elvégezni, ez jól alátámaszthatta volna az 52. ábrán bemutatott javasolt reakcióutat.

4.) A fokozottan savérzékeny karánvázas észtereknél próbálkoztak-e enzimatikus észterhidrolízissel?

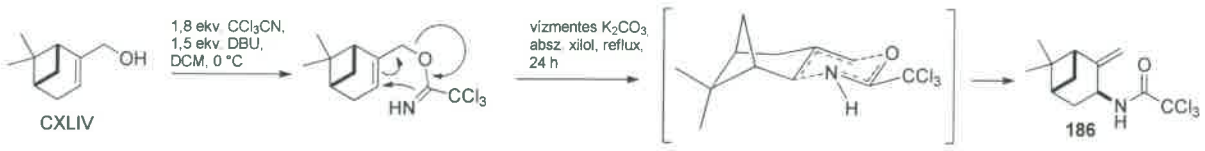
Az enzimatikus észterhidrolízis teljesen jogosan felmerülő gondolat érzékeny aminosav észterek esetében, és Intézetünkben Prof. Dr. Forró Enikő irányításával működő enzimes kutatócsoport széleskörű tapasztalatokkal rendelkezik e téren. E téren nekem nincsen gyakorlatom és sajnos az adott időszakban ilyen irányú kapacitás nem volt, mivel pedig a benzilészteren keresztül sikerült alternatív szintézisutat kidolgoznunk, a későbbiekben ez a lehetőség már nem merült fel.

*5.) Feltűnt, hogy az 55. ábrán szereplő DCC-s kapcsolások, amelyek a **170** és **171** vegyületeket eredményezték, benzilaminnal is viszonylag alacsony 27-45%-os hozammal mentek. Van-e erre magyarázat? Esetleg a hidroxilcsoport időleges védésével vagy más kapcsoló ágensek pl. dietil cianofoszfonáttal próbálkoztak-e?*

A *cisz*-β-hidroxi-karbonsav (**168**→**170**) esetében a reakció alacsony hozama (27%) jól magyarázható a karboxil- és hidroxilcsoport *diendo* térállásával, amikor is a dimetilmetilén áthidalás sztérikus gátló hatása a leginkább érvényesül. A *transz*-β-hidroxi-karbonsav (**169**→**171**) átalakulásnál a sztérikus gátlás kevésbé érvényesül, ami a relatíve magasabb hozamban (45%) is megnyilvánul. A hidroxilcsoport védése véleményem szerint csak tovább növelte volna a sztérikus zsúfoltságot. Más kapcsoló ágensekkel nem próbálkoztunk, különösen miután az így előállított aminoalkoholok katalitikus aktivitása alacsonynak bizonyult.

*6.) A **CXLIV** allil-alkoholból végzett Overmann-átrendeződés **186** vegyületet eredményezte (63. ábra). Mivel magyarázza a reakció sztereoszelektivitását?*

A reakció sztereoszelektivitása magával az Overmann-átrendeződés mechanizmusával, illetve a reakció során kialakuló átmeneti állapottal jól értelmezhető. Első lépésben alacsony hőmérsékleten, DBU jelenlétében egy triklóracetimidát termék alakul ki. Ezt követően az allilamin szubsztituens kialakulása, a Claisen-átalakuláshoz hasonlóan, egy termikus [3,3]-szigmatróp átrendeződéssel megy végbe, melynek szempontjából egy szék-szerű átmeneti állapot kialakulása a legkedvezőbb, „diekvatoriális térállással". Az így kialakuló triklóracetilamino csoport *exo* térállású lesz.



*7.) Van-e kézenfekvő magyarázat a **193** és **198** vegyületek formaldehiddel történő gyűrűzárási reakcióinak regioszelektivitására?*

Meggyőző DFT számításokat nem végeztünk ezen vegyületek esetében, a reakciók követése során azonban egyáltalán nem tapasztaltuk a regióizomer oxazinok keletkezését és a vegyületek állás során sem mutattak olyan gyűrű-gyűrű tautomériát, mint például amit a 64. ábrán bemutatott pulegon alapú aminodioloknál tapasztaltunk. Ebben az esetben is sztérikus okokkal magyarázható valószínűleg a reakciók regiószelektivitása, hiszen az első lépésben az aminocsoport és a formaldehid reakciója során kialakuló iminium szénatomja a térközeli, *cisz* térállású hidroxilcsoporttal lényegesen könnyebben lép reakcióba, mint hidroximetil csoport oxigénjével, mely esetében dimetilmetilén áthidalás további jelentős térgátlást jelent.

8.) A benzaldehid / dietil-cink modellreakciókban próbálkoztak-e más, az etiltől eltérő dialkil-cink reagenssel? Ha igen, ott mennyire jó „ee" szelektivitásokat tapasztaltak?

Az etiltől eltérő dialkil-cink reagens alkalmazására nem került sor. Ennek leginkább praktikus okai voltak, nevezetesen kereskedelmi forgalomban még a dimetil-cink volt elfogadható áron elérhető, igaz az irodalmi receptek alapján számos további származék elkészíthető lenne. Azóta már a diizopropil-, diciklopentil- és diciklohexil-cink is elérhető, ezek esetében azonban véleményem szerint nem várható lényeges többletinformáció a katalizátor alkalmazhatóságára vonatkozóan. A legjobbnak bizonyuló katalizátorok esetében inkább az aldehid oldal változtatását helyeztük előtérbe, és vizsgáltuk katalizátoraink alkalmazhatóságát különböző

aromás és alkil aldehidek átalakítása során, elsősorban olyan (alifás) aldehidek tekintetében, melyek esetében az irodalmi adatok alacsonyabb enantiomertisztaságú termékek keletkezéséről számoltak be.

9.) A Jelölt és kutatócsoportja próbálkozott-e az enantioszelektív átalakításokra használható, meglehetősen drága ligandumok visszanyerésével vagy szilárd hordozóhoz történő rögzítésével és utóbbi esetben esetleg áramlásos kémiai alkalmazásával?

Végeztünk kísérleteket az általunk előállított és alkalmazott királis ligandumok visszanyerésére. A primer aminocsoportot tartalmazó 1,3-aminoalkoholokat és 3-amino-1,2-diolokat nem tudtuk megfelelő tisztaságban visszanyerni, bár ezek a ligandumok bizonyultak általában a legkevésbé jónak katalitikus szempontból. A szekunder vagy tercier aminocsoportot tartalmazó ligandumok egyszerű oszlopkromatográfiás tisztítással 70-80%-ban visszanyerhetőek voltak (jellemzően szilikagél oszlopon diklórmetán–metanol eleggyel kromatografálva), az ^{1}H-NMR adatok alapján az eredeti tisztaságban.
Szilárd hordozóra rögzítéssel ez idáig nem próbálkoztunk, de ilyen kísérletek a jelenleg futó kutatásokban tervbe vannak véve a legjobbnak bizonyult vegyületek továbbfejlesztésével. Ehhez mindenképpen szükség lenne/lesz valamilyen linker beépítésére a ligandumokba, hogy a megfelelő távolságot biztosítsuk a ligandum aktív centruma és a hordozó között. Egyéb áramlásos kémiai alkalmazást nem próbáltunk ezidáig.

10.) Az 1,3-oxazinok és 1,3-tiazinok antiproliferatív hatása mellett vizsgálták-e a szóban forgó vegyületek toxicitását „nem daganatos" sejteken is?

Ilyen vizsgálatok nem készültek, így normál humán sejtekre kifejtett esetleges citotoxikus hatásról, illetve a citotoxikus hatás szelektivitásáról nincsenek információink.

Végezetül ismételten megköszönöm Bírálómnak, hogy a tudományos munkámról elismerő véleményt alakított ki és támogatta a doktori értekezésem nyilvános vitára bocsátását. Tisztelettel kérem válaszaim elfogadását.

Szeged, 2018. április 18.

Szakonyi Zsolt
egyetemi docens