

Vélemény

Szatmári István „Elektronikus aromás vegyületek átalakításai a módosított Mannich, illetve *aza*-Friedel-Crafts reakció segítségével” című MTA doktori értekezéséről.

Az értekezés az SZTE Gyógyszerkémiai Intézetében készült, ahol a preparatív szerves kémiának és ezen belül is a heterociklusos vegyületek szintézisének óriási hagyománya van. Ennek megfelelően a jelen munka is alapvetően szintetikus eredményeket közöl, a címben megjelölt két reakciótípusra alapozva igen változatos szerkezetű vegyületek jó/kiváló hozammal megvalósított előállítását mutatja be.

A Jelölt a módosított Mannich reakcióban szereplő három komponens különféle kombinációival jutott új vegyületekhez. A 2-naftol mellett 1-naftol, azok *N*-tartalmú analógjai, valamint kinurénsav és amidszármazékai reakcióját vizsgálta különböző szerkezetű aldehid (alifás-, naftil-, heteroaromás- és különböző funkciós csoportot tartalmazó aromás vegyületek, valamint glioxilsav) és amin (ammónia vagy alternatív ammóniaforrás, primer és szekunder aminok, köztük változatos gyűrűs származékok) reakciópartnerekkel. Az *aza*-Friedel-Crafts reakcióban Schiff-bázisként gyűrűs imineket, elektronikus partnerként 1- és 2-naftolt, nitrogéntartalmú analógjaikat, indol- és azaindol származékokat alkalmazott. Az e módszerekkel nyert két- és háromfunkciós vegyületekből kiindulva gyűrűzárásokat hajtott végre aldehidek, foszgén vagy izotiocianátok jelenlétében, valamint gyűrűs iminek [4+2] cikloaddíciós reakciójában. A jobb hozam elérése érdekében számos esetben sikeresen alkalmazta a mikrohullámú hőközlést. Az előállított származékok közül több kereskedelmi forgalomba is került, mások pedig ígéretes farmakológiai sajátosságokat mutattak. Az aminonaftolok esetében NMR mérések és DFT számítások alapján számszerűsítette az intramolekuláris OH...N hidrogénkötés erősségét a szubsztituensek függvényében. Egyes naftoxazin származékok esetében NMR mérések segítségével meghatározta a tautomer egyensúlyok egyensúlyi állandóit.

Az eredményeket a szerves szintetikus kémia kiemelkedő nemzetközi folyóirataiban közölte. Az értekezés alapját 30 közlemény képezi, emellett az irodalomjegyzék további 30, a bemutatott szintézisekhez szorosan kapcsolódó munkát is felsorol. Mivel a közlemények a folyóiratok nívójának megfelelő alapos bírálaton estek át, a jelen véleményben csupán a dolgozattal kapcsolatos észrevételeimet sorolom fel.

Az értekezés nagyon tömör és lényegre törő. A színes ábrák megkönnyítik a termékek kiépülésének nyomon követését. A megfogalmazások jól követhetők. Apróbb hibák maradtak ugyan a dolgozatban, de egy ilyen volumenű munkánál ez szinte elkerülhetetlen. Így ezeket tételesen nem is sorolom fel, inkább néhány általános megjegyzést teszek.

Az irodalmi áttekintés a dolgozat egészéhez hasonlóan elég szűkszavú. A legfontosabb kiindulópontok megtalálhatók, azonban a feltételezett mechanizmusok ábrával történő szemléltetése hasznos lett volna, hiszen az eredmények bemutatásánál többször hivatkozik ezekre.

A kutatómunka nyilván csapatmunka, így a kísérletek leírásánál a többes szám első személy használata indokolt. Furcsának tűnik viszont ez a dolgozat összeállítására vonatkozó utalásoknál („saját munkánk során előállított vegyületeket arab számmal jelöltük,” „...Irodalomjegyzék IV-ben adtuk meg”, stb), hiszen itt feltehetően egyedül Jelölt munkájáról van szó.

Minden szerves kémikus számára nyilvánvaló, hogy egy-egy olyan megállapítás mögött, mint pl. „a szintézisutat ki tudtuk terjeszteni1-naftol analógokra” (23. oldal), vagya vártakkal ellentétben csak közepes termeléssel tudtuk izolálni a naftoxazin-származékokat” (37. oldal), milyen hatalmas mennyiségű kísérleti munka, a szintézis alapos megtervezése és az izolálás optimálása rejlik. Mégis számos olyan megjegyzést olvastam a dolgozatban, mint pl. a „hozamokról megállapítható, hogy ennek értéke függ az aldehid térkitöltésétől” (a módosított Mannich reakció alifás aldehidekre történő kiterjesztésénél (20. oldal), vagy „...a diasztereoselektivitásbeli különbségeta naftil-szubsztituens különböző térkitöltésével magyaráztuk”. (a módosított *aza*-Friedel-Crafts reakció esetében (45. oldal), amelyeket követően vártam volna valamiféle indoklást, magyarázatot, pontosan hogyan és miért is várható a kísérletileg tapasztalt különbség.

Néhány, a lényegét nem érintő megjegyzés: számomra furcsa a hidroxicsoport következetes használata az elterjedtebb hidroxilcsoport helyett. Nem szerencsés a „ppm-tartomány” megfogalmazás (a konkrét értékhatárok megadása nélkül) az eltolódás-tartomány helyett (a ppm nem mértékegység). A racém aminosavészterek királis HPLC segítségével történő preparatív elválasztásának leírásánál nem logikus, hogy a detektálásnál alkalmazott hullámhossz és az elválasztás körülményei keverednek.

A dolgozatban foglalt eredményekkel kapcsolatban felmerült észrevételeim és kérdéseim a következők.

1. A 2-, illetve 1-naftaldehid esetében a leírtak alapján a módosított Mannich reakció naftoxazin köztitermék enyhe körülmények között keletkezik. A **11**, **15**, **16** vegyületek esetén a közepes termelés a naftoxazin bomlására, esetleg mellékreakció lejátszódására vezethető vissza?
2. Mikrohullámú energiaközlés és szilárd ammóniaforrás alkalmazásával a fenil-származéknál jelentősen, az eredetileg is jó hozamot biztosító *iPr*-vegyületnél kisebb mértékben sikerült a termelést javítani (20. ábra). Az 1- vagy 2-naftaldehid reakciójában nem próbálkoztak hasonlóval?
3. Gyűrűs szekunder aminok (tetrahydroizokinolin, annak 6,7-dimetoxi-származéka, benzazepin, tienopiridin, 1,2,3,4-tetrahydro- β -karbolin) reakciójában zömében *N*-alkilezett termékek keletkezését figyelték meg. α -Arilezést két esetben tapasztaltak: tetrahydroizokinolin, vagy 1,2,3,4-tetrahydro- β -karbolin benzaldehiddel és 2-naftollal lejátszódó reakciójában. Itt a két naftol esetében tapasztalt szelektivitásbeli különbséget az 1-naftol kisebb nukleofil erejével magyarázták. Más aminok jelenlétében a 2-naftolnál is csak *N*-alkilezés volt megfigyelhető (29. ábra) „Arra következtettünk, hogy a reakcióutat az alkalmazott gyűrűs aminok szerkezete determinálja”. Van-e arra nézve elképzelés, hogy miért éppen az említett két amin viselkedik másképp, mint a többi?
4. A kinurénsav-származékok szintézisét a korábban hasonló vegyületeknél tapasztalt kedvező biológiai hatás indokolta, mely a leírás szerint a karbonsav oldalláncon történő módosításnak köszönhető. Gondolom, folytattak biológiai vizsgálatokat az új a vegyületekkel kapcsolatban, a 13-as referencia egy szabadalom, amelynek címe erre utal. Nem derül ki viszont, van-e valamilyen befolyása a jelen munka során beépített C-3 szubsztituensnek a biológiai aktivitásra?
5. Az aminonaftolok foszgénnel történő gyűrűzárásánál feltűnő, hogy a **102** (2-naftil szubsztituens, alapváz: 2-naftol) és **108** (1-naftil szubsztituens, alapváz: 1-naftol) vegyületek hozama magas, míg a másik páré (**103**, **107**) közepes. Véletlen, vagy lehet benne rendszer?
6. Nem próbáltak a foszgén kiváltására valamilyen foszgén-analógot alkalmazni?
7. A módosított *aza*-Friedel-Crafts reakció vizsgálata során megállapította, hogy a mikrohullámú hőközlés alkalmazása adta a legjobb eredményeket. Mit jelentett a mikrohullámú hőközlésnél a kétlépcsős reakció?

8. A **150** és **155** iminek reakciójában kiemeli, hogy a nitrogéntartalmú naftol analógokkal rosszabb termelést értek el, mint a naftolokkal. Az egyébként nem kiemelkedő eltérés vajon inkább reakciókészségbeli különbségnek vagy eltérő elválasztástechnikai nehézségeknek köszönhető? (Ez egyébként több helyen is felmerülhet, hiszen majdnem minden reakcióban a termeléseket hasonlítja össze)

9. Az indol *aza*-Friedel-Crafts reakciójában megállapítja, hogy a reakciópartner bázicitásának kulcsszerepe van abban a tekintetben, hogy a szabad bázis vagy sója alkalmazása vezet jobb termeléshez. Mekkora a különbség a benz[c]azepin-származék és a dihidroizokinolin bázicitásában?

10. Különböző gyűrűzárási reakciókat valósított meg az *aza*-Friedel-Crafts reakcióban nyert kétfunkciós vegyületekből kiindulva. Mi alapján esett a választás a az aldehidek közül a *p*-NO₂ származékokra? A korábban bemutatott hasonló reakciónál (37. ábra) nem szerepelnek termelések. Netán az ott szerzett tapasztalatok nyújtottak támpontot?

11. Az 56. ábrán a naftil-gyűrűk által gerjesztett gyűrűáramok bemutatásánál az ábrák értelmezését jó lett volna részletezni.

12. A primer aminonaftolok bomlásából származó naftoxazin melléktermék szerkezete csak a 69. ábrán jelenik meg (ez feltehetően a **254** vegyület), bár annak a termelés csökkenéséhez vezető hatását már korábban tárgyalja. Jó lett volna a bomlást kicsit részletesebben bemutatni.

13. A 62. oldalon szerepel, hogy az *N*-metil-benzilaminnak kulcsszerepe van a **258b** diol képződésénél, egyéb aminok esetében ezt nem tapasztalták. Mi lehet a magyarázat? Az *o*-kinonmetid szerkezet más amin-komponensek esetén is kialakul. Ráadásul a diollal analóg triol képződését a **35** morfolinszármazék reakciójában is feltételezik (80. ábra).

14. A **282** vegyület képződésénél mit jelent az oxidatív körülmény? Inerten végezve a reakciót izolálható a triol (vagy nem inert körülmények közt is)?

15. Különösen szép a **171** és **172** vegyületek aszimmetriacentrumainak konfiguráció-meghatározása a gyűrűzárási reakció segítségével.

16. Szintén nagyon tetszett az először mellékreakcióként megfigyelt cikloaddíció „kiaknázása”. A termék izomerek hőmérsékletfüggő egyensúlya azonban - úgy gondolom - nem minősíthető váratlannak egy ilyen reakció esetében.

A felvetett kérdések és észrevételek nem érintik a dolgozat lényegét. Összességében elmondható, hogy Szatmári István értekezése egy részleteiben átgondolt, gondosan kivitelezett kutatói munka eredményeit mutatja be, melyek nem csupán szintetikus, hanem farmakológiai szempontból is komoly érdeklődésre tarthatnak számot.

A tézispontokban foglaltakat új tudományos eredményként elfogadom és a doktori művet nyilvános vitára alkalmasnak tartom.

Veszprém, 2020. december 10.

Skodáné Földes Rita

Skodáné Földes Rita
az MTA doktora

