

## Válasz

Prof. Dr. Keglevich György, MTA doktora bírálataira

Tisztelettel megköszönöm Professzor Úrnak értekezésem bírálatának elvállalását, valamint szakszerű és alapos bírálatát.

Hálás vagyok, hogy értékelte és elismerő szavakkal illette szintetikus munkámat, a dolgozat összeállításának módját és stílusát, valamint azt, hogy újnak és jelentősnek ítélte az elért tudományos eredményeket. A bírálat az elismerő szavak mellett az eredmények részletezésébe beágyazva fogalmaz meg kritikai észrevételeket, véleményeket és kérdéseket. A megjegyzésekre és a feltett kérdésekre adott válaszaimat a Bírálóm által megfogalmazott tematika sorrendjében adom meg.

*“Új Mannich-kondenzátumokat szintetizált naftolból ill. N-analógokból alifás aldehidekből ammóniából. Az intermedierek instabilitása okán one-pot módon vitelezték ki a reakciókat. A termelés 27–95% között változott. Az aromás aldehidekre való kiterjesztések esetén innovatív volt, hogy NH<sub>3</sub>/MeOH helyett ammónium karbamátot ill ammónium-hidrogén-karbonátot alkalmaztak prekursorként, melyek közül az első bizonyult alkalmasabbnak. MW körülmények között 70–90% körüli hozammal izolálták a termékeket. Szeretném megkérdezni, hogy történt-e összehasonlító kísérlet hagyományos melegítéssel?”*

A reakciókörülmények összehasonlítása csak közvetett módon történt. Ahogyan a 20., illetve 21. ábra mutatja, 2-naftol esetében a fenil-, illetve *izo*-propil-, 1-naftolból kiindulva pedig a fenil-szubsztituált aminonaftolok irodalmi kitermelés értékei lettek feltüntetve. Minden esetben az általunk alkalmazott szilárd ammóniaforrás jobb kitermeléssel vezetett a várt termékekhez. Közvetlen összehasonlításnak ez azonban nem tekinthető, mivel a klasszikus Betti procedúra szerint az intermedierek naftoxazinok szobahőmérsékleten keletkeznek. A szilárd ammóniaforrás alkalmazásánál épp a mikrohullámú hőközléssel képződik *in situ* ammónia, amely részt vesz a naftoxazin képzésben. A mikrohullámú reaktor alkalmazásának, túl a besugárzásnak reakciósebességre gyakorolt hatásán, a nagy előnye, hogy a reakcióelegyet zárt rendszerben lehet fűteni viszonylag magas nyomástartományon (19-20 bar) belül. Pontos, releváns összehasonlítás, tekintettel arra, hogy a melegítés csak speciális, nyomástűrő edényben (bombacső) valósítható meg, nem történt.

*“A reagensek megfelelő megválasztásával a glioxil aldehidet is reakcióba tudták vinni. Sőt két esetben – az alkohol oldószer alkalmazása következtében képződött – racém észtereket királis HPLC-vel antipódjaikra tudták bontani. Kérdezem, hogy a számomra furcsa kifejezés, hogy „az enantiomereket alapvonalig el tudtuk választani” mit jelent?”*

Bírálómnak tökéletesen igaza van, szerencsésebb lett volna úgy fogalmazni, hogy „királis HPLC technika alkalmazásával két észter esetében (**28a**, illetve **31a**) az enantiomerek elválasztása, a 23. ábrán látható ee értékekkel, megtörtént.” Talán kicsi magyarázat a helytelen szófordulatra az lehet, hogy az észterek esetében az antipódok szétválasztását félpreparatív HPLC technika alkalmazásával valósítottuk meg. Ennek megfelelően az analitikai oszlopon kidolgozott, az enantiomerek alapvonalig történő elválása kritikus volt ahhoz, hogy frakciószedéssel az enantiomertiszta észtereket a 23. ábrán feltüntetett ee értékekkel tudjuk izolálni.

*“Biokémia jelentőségük okán – a Fülöp-Iskolában 15 éve kutatott – kinurénsav-származékokat is Mannich-reakcióba vitték. Ez esetben is egy sereg amint, pl. aminoetil-morfolint, morfolint, valamint alifás és gyűrűs szekunder aminokat alkalmaztak. Ezekben az esetekben formaldehid volt az oxokomponens. Az olvasóban felvetődik, hogy az előállított származékok között van-e olyan, amely valamilyen érdekes hatást mutatott?”*

Kooperáció keretében, in vitro elektrofiziológiai módszerrel, túlélő hippocampalis agyszövet modellben vizsgáltuk a KYNA Mannich-származékokat fiziológiás és ischémiás körülmények között (oxigén-glükóz depriváció – OGD). Ezek közül a **85d** és **87d** kinurénsav analógok mutattak biológiai hatást. Fiziológiás körülmények között az előbbi facilitálta, míg utóbbi gátolta a piramis sejtek működését. A **85d** esetén körülbelül 20%-kal emelkedett a mérhető mezőpotenciálok (field excitatory postsynaptic potential – fEPSP) amplitúdója, míg a **87d** esetében körülbelül 30-40%-kal csökkent. Mindemellett in vitro ischémiás modellben a **85d** jelű analóg hatására a piramis sejtek tovább voltak képesek tolerálni az ischémiás körülményeket (glükóz és oxigén megvonása), mint a kinurénsav hatására. (unpublished)

*“Végezetül pazar tárházat mutatja be Jelölt az új naftoxazinnal kondenzált heterociklusoknak. Azonban az olvasó nincs elkényeztetve, hisz a 34-es kulcs intermediert (ami itt kiindulási anyag) nem mutatja meg Szatmári Dr.”*

A 34-es kiindulási vegyület szerkezetét helytakarékosági okokból nem tüntettem fel. Valóban szerencsésebb lett volna a könnyebb áttekinthetőség miatt szerkezetét kirajzolni mivel a 34-es vegyület struktúrája csak jóval korábban, a 24. ábrán jelenik meg.

*“Az 50. és 51. ábrákon MW és hagyományos melegítéssel egyaránt elvégezték az aza-Friedel–Crafts reakciókat. Azonban nem találtam utalást arra, hogy mi volt a különbség a kétféle megvalósítás eredményét tekintve.”*

Az 50., illetve 51. ábrán található adduktok szintézisét úgy mikrohullámú hőközléssel, mint klasszikus melegítést alkalmazva elvégeztük. A körülmények párhuzamba állítása, valamint imin szubsztrát, illetve elektron dús aromás szubsztrát kitermelésre gyakorolt hatását az eredeti közleményben részleteztük. A cikk diszkussziójának ezen részét a disszertáció terjedelmi

korlátaira való tekintettel nem illesztettem be megfelelő részletességgel. Mindemellett megállapítottuk, hogy általánosságban a mikrohullámú hőközléssel elért 58-84 %-os kitermelések minden esetben jobbak voltak, mint a hagyományos hőközléssel elért közepes (42-65 %) kitermelések. A jobb konverzió mellett, megállapítottuk, hogy a mikrohullámú besugárzás a reakciókat jelentős mértékben gyorsította is.

*“Átfogó kérdésként azt tenném fel, hogy hogyan látja Jelölt Úr munkája zöldkémiai „hozamát”?”*

Kutatómunkám során folyamatosan törekedtem zöldkémiai eljárásokat beépíteni a szintézisekbe. Ennek első lépése volt a módosított Mannich reakcióban ammónia helyett szilárd ammóniaforrás alkalmazása. Mindemellett számos átalakítás esetében törekedtem a reakciókat oldószermentes környezetben (ömlesztve) végrehajtani. Itt jegyezném meg, hogy igen sok transzformáció során ez nem csak zöldkémiai törekvés volt, hanem egyszerűen a reakciók jobban mentek.

Mint ahogyan a disszertációba beépítettem, abban az esetben, amikor azt a reakció technikailag megengedte, a szintéziseket teszteltem mikrohullámú hőközléssel. A mikrohullámú reaktor ugyan nem számít közvetlen zöldkémiai eljárásnak, de azáltal például, hogy lehetővé tette, hogy a reakcióidő sok esetben akár 1/5-re csökkenjen, vagy zárt rendszerben a reaktánsokat akár forráspontjuk többszörösére fűtsük, sokkal gyorsabban és költséghatékonyabb módon vezetett a várt vegyületekhez.

Ezeken felül, jelen pillanatban is kutatásokat folytatunk a reakciók (ezen belül a módosított *aza*-Friedel-Crafts reakció esetében már vannak ígéretes előkísérleteink) golyós malomban történő tesztelésére.

A bírálóiban szereplő apróbb megjegyzésekre a következőkben reflektálnék. A formaldehid képlete a 39. ábrán valóban helytelenül szerepel, köszönöm észrevételét, a hibát, csak úgy, mint az előforduló helyesírási hibákat javítom. A disszertáció során valóban sokszor kellett eltérnem az optimális, a szöveges ismertetést rögtön követő illusztrációs elrendezéstől. Ezt a megoldást, tekintettel az ábrák viszonylag nagy számára és méretére, kompromisszumként kellett alkalmaznom a disszertációban az oldalak optimális helykitöltöttségének érdekében. A dolgozatban azokat a táblázatokat próbáltam ábraként feltüntetni, ahol a kémiai transzformáció a domináns, a fejléc az általános reakcióséma, a táblázat többi cellájában pedig a változatos szerkezetű szubsztrátok vagy termékek vannak feltüntetve.

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

Szeged, 2020. október 20.

Tisztelettel:



Dr. Szatmári István