

Válasz

Prof. Dr. Novák Zoltán, MTA doktora bírálata

Tisztelettel köszönöm Dr. Novák Zoltánnak, hogy időt és munkát fordított értekezésem alapos áttanulmányozására és véleményezésére. Hálás vagyok alapos bírálatáért, munkánkat elismerő dicsérő szavaiért, éppúgy, mint a jogos kritikai észrevételekért. A bírálatban megfogalmazott véleményekre, kritikai észrevételekre és kérdésekre az alábbi válaszokat szeretném adni.

1. „A 18. ábrán a hőmérséklet, idő nincsen jelölve. A vizsgálat alapján azt a következtetést vonta le a Szerző, hogy az alkil csoportok szterikus sajátosságai befolyásolják a reakció hatékonyságát. Minél nagyobb a jelenlevő alkil csoport annál kevésbé hatékonyan játszódik le az átalakulás. Az alkil csoport tekintetében az izopropil csoport kivételesnek tűnik mert ez esetben 80% termelést értek el. (vö Et 42% és Pr 27%). Mi erre a magyarázat?”

Feltételezésem szerint, a képződő aminoalkilnaftolok képződését a szterikus gátlás mellett, az alkalmazott kiindulási aldehidek forráspontja is befolyásolja. A molekulába az Et csoport „beépítéséhez” propionaldehidből indultunk ki, melyiknek forráspontja (49 °C) alacsonyabb, mint az izopropil csoport kiépítésére szolgáló izobutil aldehidé (63 °C). Jóllehet a rendszerben lévő ammónia, illetve ezáltal folyamatosan *in situ* képződő Schiff-bázis valamelyest a rendszerben tartja az aldehidet, de az optimálisnak bizonyult 60 °C-os reakciókörülmény között az aldehid egy része elképzelésem szerint távozik a rendszerből.

2. „20. és 21. ábra: miért ezek az aldehidek lettek kiválasztva a vizsgálathoz?”

Az irodalomban akkor új technológiának számító, szilárd ammóniaforrások tesztelésekor az aldehidek kiválasztásánál a következő kritériumokat tartottuk szem előtt: *i*) legyen olyan aldehid, s ezáltal olyan aminonaftol-származék amelyiknek a szintézisét már számos kutatócsoport vizsgálta (pl. benzaldehid). Ezáltal össze tudtuk hasonlítani az általunk alkalmazott módszer hatékonyságát; *ii*) olyan aldehidet választottunk, ahol már a klasszikus módszer során is hőközlésre van szükség (alifás aldehid, egész pontosan izobutil aldehid); *iii*) a módszer alkalmazhatóságát, kiterjeszhetőségét tesztelni kívántuk számos, az irodalomban még nem alkalmazott alifás, illetve aromás, valamint heteroaromás aldehidre.

3. „Milyen hatása lenne a naftolon esetlegesen jelenlevő, különböző elektronikus hatással rendelkező szubsztituenseknek erre a reakcióra?”

A naftolon jelenlevő különböző szubsztituensek reakcióra gyakorolt hatását nem vizsgáltuk. Az alapján viszont, hogy a gyűrűben lévő heteroatom (azaz 8-hidroxikinolin, illetve 2-metil-8-hidroxikinolin szubsztrát alkalmazása) nem okozott jelentős reaktivitásbeli változást, azt a

következtetést vonhatjuk le, hogy a naftol gyűrű egyéb szubsztituensei is feltételezhetően aminoalkilezhetőek a módosított Mannich reakció segítségével.

4. „22.ábra: R csoport feloldását talán érdemes lett volna kék színnel jelölni.”

Köszönöm bírálóm észrevételét, valóban szemléletesebb lett volna az R csoportok definiálásánál is következetesen kék színt alkalmazni.

5. „23.ábra: Az R konfigurációjú termékeket miért nem lehetett nagyobb enantiomer tisztasággal kinyerni a kromatográfiás elválasztás során?”

A 23. ábrán feltüntetett, az R konfigurációjú termékek esetében kapott relatíve alacsonyabb enantiomer tisztasági értékeknek technikai magyarázata van. A racém vegyületek mg-os mennyiségű elválasztását Chiralcel OD-H szemi-preparatív oszlopon valósítottuk meg, manuális frakciószedéssel. Ennek megfelelően a némely esetben “csak” 90 %-os enantiomer felesleg az alkalmazott technika pontatlanságának tudható be.

6. „26.ábra: hogyan alakul ki **41**-es benz[*a*]akridin váz? 2 óra reakcióidőt követően milyen hatékonysággal állítható elő **41** vegyület?”

A **41**-es benz[*a*]akridin kialakulását a disszertációban jóval később a 81. ábrán mutattam be. Kialakulásánál első lépésben egy *retro*-Mannich reakcióban, morfolin-vesztéssel a **273b** *o*-QM, vagy **273a** *aza-o*-QM alakul ki, amely reaktív köztitermék végül vízvesztéssel, aromatizálódáson keresztül stabilizálódik a **41** származékká. Talán szerencsésebb lett volna a **41**-es benz[*a*]akridin kialakulásának mechanizmusát itt, a 3.1.1. fejezetben bemutatni, ám választásom azért esett mégis a 3.3.2. alfejezetre, mert ez a rész fókuszál leginkább az *o*-QM-ek, vagy *aza-o*-QM-ek transzformációira. Az eredeti közleményből sajnos nem került beépítésre az az optimalizált reakciókörülmeny, amikor a **41** vegyület a leghatékonyabban nyerhető ki. Ebben az esetben 5 óra reakciót alkalmaztunk a katalitikus hidrogénezésre, a **41** származékot pedig ekkor 69 %-os izolált hozammal állítottuk elő.

7. „27.ábra: a 46%-os termelés a keverékre vonatkozik vagy **43** vegyület tisztán került kinyerésre?”

A **43** vegyület előállításakor éppen az tűnt fel, hogy az irodalomban a származék keletkezését 78%-os kitermeléssel írták le (Deb, M. L.; Dey, S. S.; Bento, I.; Barros, M. T.; Maycock, C. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 9791.). Abban az esetben amikor megismételtük az irodalmi eljárást, meg sem közelítettük a leírt 78%-ot, sőt az általunk optimalizált eljárás során is csak a 27. ábrán feltüntetett 46%-os kitermelést értük el. Az alacsony termelést azzal magyaráztuk, hogy a reakció során a **43** *N*-alkilezett termék, illetve a **44** α -arilezett termék párhuzamosan képződik, amelyikről addig a szakirodalom nem tett említést.

8. „Milyen általános reaktivitást vár a különböző átalakításokban dihidroxinaftalinok esetében? Volt-e esetleg próbálkozás bármikor a kutatási periódus során ilyen bifunkciós szubsztrátumok átalakítására.”

A dihidroxinaftalinok alkalmazása kiindulási vegyületként mindenképpen izgalmas felvetés. Kuruczleki Nóra (*Új szubsztituált dihidroxinaftalin-származékok szintézise a módosított aza-Friedel-Crafts-reakció alkalmazásával*, szakdolgozat, SZTE, GYTK, Gyógyszerkémiai Intézet) szakdolgozómmal vizsgáltuk az 1,7-dihidroxinaftalin, illetve az 1,6-dihidroxinaftalin módosított aza-Friedel-Crafts-reakcióban történő alkalmazhatóságát. Az eredmények azt mutatták, hogy amennyiben az 1,7-dihidroxinaftalint reagáltattuk 3,4-dihidroizokinolinnal a reakció szelektíven a 2-helyzetben játszódott le. A reakciót ezután kiterjesztettük egyéb gyűrűs imineket (6,7-dihidrotieno[3,2-*c*]piridint, 3,4-dihidro- β -karbolint vagy 4,5-dihidro-3*H*-benz[*c*]-azepint) alkalmazva. Ezen gyűrűs iminek esetében is csak a 2-es helyzet szubsztitúcióját tapasztaltuk. Megvizsgálva ezután elektrondús aromás komponensként az 1,6-dihidroxinaftalint az előbb említett gyűrűs iminekkal szintén csak a 2-es helyzet szubsztitúcióját tapasztaltuk.

9. „Hogyan értelmezhető az a magyarázat, hogy a naftol nukleofilítása befolyásolja a szelektivitást? A 28.ábra kapcsán arra a következtetésre jut, hogy az alkalmazott gyűrűs amin (30. ábra β -karbolin is ide tartozik) szerkezete határozza meg a szelektivitást. Milyen egységes szerkezet és mechanizmus magyarázattal írhatók le a szelektivitást befolyásoló tényezők?”

Azt a tényt, hogy az α -arilezett termék keletkezését csak abban az esetben tapasztaltuk, amikor elektrondús aromás vegyületnek a 2-naftolt alkalmaztuk, a naftolok nukleofilitásbeli különbségével (azaz az α -, illetve a β -szénatomon lévő elektronsűrűséggel) magyaráztuk. A gyűrűs aminből, valamint benzaldehidből *in situ* kialakuló iminiumsó stabilitása, tautomer egyensúlya (pl. 30. ábra: **58a-58b**) további tényező, amely főként a gyűrűs amin szerkezetéből kifolyólag befolyásolja az α -arilezett termék kialakulásának lehetőségét. Véleményem szerint a termékszelektivitás ezen tényezők együttesétől függ, és akár a naftolok iminiumsókra gyakorolt stabilizáló hatása (deprotonálódásukon keresztül) is befolyásolhatja az α -arilezett termék képződését. Minderre pontos magyarázatot modellezési számításokkal lehetett volna adni, de ilyenek nem történtek.

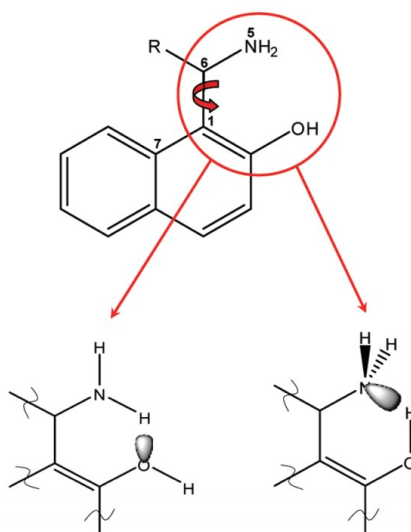
10. „A Noyori-féle hidrogénezésről nem készül összefoglaló ábra, holott nagyon demonstratív lett volna ábrázolni az irodalmi adatok mellett az elért eredményeket a szöveges értékelésen túl.”

Bírálómnak igaza van, talán szemléletesebb lett volna egy összefoglaló ábra, esetleg táblázat, amelyekben az irodalmi adatok mellett a saját eredményeinket összehasonlítjuk. Az összehasonlító táblázat elhagyása mellett végül egyrészt a disszertáció terjedelmi korlátai miatt döntöttem. A másik ok az volt, hogy a Noyori-reakció tekintetében számos kutatócsoport kiváló enantioszelektivitásról számol be. A publikált *ee* értékek szinte függetlenül az alkalmazott kiindulási aldehidszubsztráttól elérik, vagy meghaladják a 95 %-ot. Az általunk szintetizált, tesztelt ligandumok esetében a legjobb *ee* értéket (92%)

abban az esetben értük el, amikor a Noyori-reakcióban az aldehid szubsztrát *p*-metoxibenzaldehid, az alkalmazott királis ligandum pedig a (–)-**63** volt. Ez az *ee* érték ugyan kifejezetten jónak mondható, viszont a kutatás legfontosabb konklúziójának mégis azt tartom, hogy az irodalomban először rámutattunk arra, hogy a Noyori-reakció nem csak alacsony hőmérsékleten megy végbe, és az általunk alkalmazott ligandumok esetében, a 60 °C-on mikrohullámú reaktorban végrehajtott modellreakciók gyorsabban lejátzódtak, anélkül, hogy az enantioszelektivitás értékek szignifikáns romlását tapasztaltuk volna.

11. „32. ábra: a diszkusszióban említett megállapítást, mely szerint a hidrogén híd O-H...N irányban alakul ki mutassa be az ábra segítségével, és adja meg a hidrogén híd kötés erősségét. Mit jelentenek a piros négyzettel jelölt koordinátához tartozó szerkezetek?”

Amikor NMR-technikával észrevettük, illetve kvantitatív módon vizsgálni kezdtük az aminonaftol prekursorokban kialakuló hidrogén híd kötések, első lépésként azt tanulmányoztuk, hogy a hidrogén híd kötés N-H...O irányban vagy O-H...N irányban alakul ki (1. ábra). A diéderes szög változtatásával számtalan lokális minimum-konformert határoztunk meg. A disszertáció 32. ábráján a **26a**, illetve **20** vegyületek esetében számolt minimum-konformerek relatív energiaértékeit ábrázoltuk a diéderes szög függvényében. A kézzel jelölt pontok az O-H...N irányban kialakuló hidrogén híd kötésekre vonatkoznak, míg a piros értékpontok az N-H...O irányban kialakulóakra. Tekintettel arra, hogy az N-H...O esetében a globális minimum-konformer értéke is kb. 7 kcal/mol körül voltak, az N-H...O hidrogén híd kötések kialakulására számolt további energiaértékek ábrázolását nem tartottam szükségesnek.



1. ábra

12. „39.ábra: mivel magyarázható, hogy **15** vegyületből kiindulva nem sikerült a várt naftil származékot előállítani? Az ábrán jelölt többi átalakításban ezzel a szubsztráttal nem adódott probléma.”

A **15** vegyület formaldehiddel történő gyűrűzárását több reakciókörülményt tesztelve is kipróbáltuk. Az általunk alkalmazott oldószerek (kloroform, metanol, DMF) egyike sem vezetett a várt termék keletkezéséhez. A magasabb forráspontú oldószerek esetében természetesen magasabb

reakcióhőmérsékleteket is teszteltünk (80 °, 100 °C, 120 °C), de ezen körülmények között is csak a kiindulási vegyület bomlását tapasztaltuk. Végezetül, aldehidforrásként a paraformaldehidet is kiprobáltuk, de sajnos ebben az esetben sem tudtuk a várt naftoxazint izolálni.

13. „48.ábra: 2-metil-8-kinolinol esetében miért nem keletkezett termék a **132a** dimetoxi származékkal végzett reakcióban? Ez egy speciális eset vagy általánosítható a reaktivitás leírásában a két partner elektronikus karaktrének hatása? A további esetekben is csak szubsztituátlan alapvázak reakcióiról számol be. Kiterjeszhető-e az átalakítások olyan építőelemekre, amelyek valamilyen továbbalakítható funkciócsoportot tartalmaznak (halogének, boronsav, észter, amid stb.)?”

A 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolin 3,4-dihidroizokinolinhoz viszonyított alacsonyabb reaktivitása nem volt általánosítható. Mindazonáltal, Bírálómnak azon felvetése, mely szerint a szubsztituensek elektronikus karaktere, befolyásolhatja a szubsztrát reaktivitását, teljesen helytálló lehet. Ennek megfelelően feltehetőleg a metoxi-csoportok elektronküldő sajátsága csökkenti a gyűrűs imin reaktivitását, amely megmagyarázhatja, hogy a **132a** vegyület és a 2-metil-8-kinolinol reakciójával miért nem képződött a várt termék.

A reakció kiterjeszhetőségét olyan továbbalakítható csoportokra, mint például halogének, boronsav, amid, nem vizsgáltuk. A halogének, és/vagy boronsav kiépítését mindenképpen megfontolandó és tesztelendő felvételnek tartom Bírálóm részéről, melyek megfelelő kapcsolás után potenciálisan axiális kiralitással rendelkező molekulákhoz vezethetnek. Az észter-funkció kiépítése a molekulába már felmerült kutatócsoporton belül. Ekkor a 4-hidroxikinolin-2-karbonsavat (KYNA) és származékait teszteltük, mint speciális 1-naftol analógokat, a módosított *aza*-Friedel-Crafts reakcióban. Az eddigi eredményeink alapján a kapcsolás nem jön létre a fent említett elektronikus aromás vegyület, valamint az általunk tesztelt gyűrűs iminek között.

14. „Kísérletet tett a módosított *aza*-Friedel-Crafts reakció megvalósítására indolok és gyűrűs iminek felhasználásával. A reakciókörülmények optimalizálásával kiváló termelés értékek mellett tudta izolálni a kívánt termékeket. Ennél a rendszernél is kérdésként merül fel, hogy az alapvázak alkalmazásán túlmenően lehetőség van-e továbbalakításra alkalmas funkciócsoportot tartalmazó heterociklusos vegyületekkel elvégezni a reakciókat? Az indol-2-karbonsav erre egy kitűnő példa, de a 61.ábrán található összefoglaló táblázatban is minden esetben csak az alapvázakat tartalmazó kapcsolt termékek szerepelnek, egyik vázon sem található funkciócsoport. A szén-szén kötés kialakításán túl nagyon fontos egyrészt tudni, hogy a jelenlevő szubsztituensek hogyan befolyásolják a kapcsolás kimenetelét, másrészt fontos, hogy milyen továbbalakítási lehetőségek kínálkoznak. Ezen túlmenően felmerült-e bármelyik rendszerrel kapcsolatban az a lehetőség, hogy megfelelő szubsztituensek alkalmazásával axiális kiralitással rendelkező molekulákat állítsanak elő? Ezek a reakciók magukban hordozzák ezt a lehetőséget.”

Az indol módosított *aza*-Friedel-Crafts reakcióban történő alkalmazásánál, a szintézist ki tudtuk terjeszteni az indol-2-karbonsavra. Más szubsztituált indolt nem teszteltünk. Véleményem szerint a

reakció sikerének fő meghatározó tényezője az indol-származék 3-as szénatomján lokalizált elektronsűrűség. A 61. ábrán feltüntetett azaindoloznál, abban az esetben ha az indol-2-karbonsav megfelelő aza-analógja kereskedelmi forgalomban elérhető volt (5-azaindol-2-karbonsav, 6-azaindol-2-karbonsav, illetve 7-azaindol-2-karbonsav) kísérletet tettünk a módosított *aza*-Friedel-Crafts reakcióra. Több reakciókörülményt és/vagy gyűrűs imint tesztelve, egyetlen esetben sem tapasztaltuk a várt termék keletkezését.

A C-3 szubsztituált, módosított *aza*-Friedel-Crafts reakció segítségével aminoalkilezett indolszármazékok, megfelelő szubsztrátválasztás esetén axiális kiralitást mutathatnak. Mindezt főként a kapcsolt, részlegesen aromás gyűrű aromatiszálásával tudom elképzelni, amely származékok rezolválás után kiváló kulcsvegyületei lehetnek újabb kutatási projekteknek.

15. „Betti-bázisokból képzett *orto*-kinonmetid köztitermék kialakításán keresztül gyűrűs iminek cikloaddíciós reakciójában új naftoxazino izokinolinokat állított elő diasztereoselektíven. Megvalósítható-e a Betti-bázis képzés és az imin cikloaddíciós lépés egy üstben?”

Arra kísérletet, hogy minden kiindulási vegyületet együtt próbáljunk reagáltatni a cikloaddíciós termék izolálása érdekében, még nem tettünk. Mindemellett a reakciót két okból kifolyólag nem gondolom optimálisnak: *i*) éppen a 69. ábra egyik konklúziója az, hogy amennyiben a rendszerben ammónia, benzaldehid és 2-naftol jelen van, úgy a stabil **254**-es naftoxazin képződése preferált; *ii*) azt is többször tapasztaltuk, hogy amennyiben a rendszer 2-naftolt, valamint gyűrűs imint tartalmaz, a módosított *aza*-Friedel-Crafts reakció is le fog játszódni.

16. „Mivel magyarázható a primer szekunder és terciar aminonaftolok reaktivitási sorrendje a 69.ábrán bemutatott kísérletben? Hogyan keletkezik **254** vegyület és hogyan kell értelmezni a fekete és kék görbék azonos lefutását a megfelelő konverzióértékek mellett?”

A 69. ábrán közölt [4+2] cikloaddíciós eredmények óta jónéhány más prekursor segítségével teszteltük a reakciót. Azt tapasztaltuk, hogy a reakció „lefutását” a távozó molekula (69. ábra esetében benzilamin, illetve *N*-metil-benzilamin) szerkezete és azon belül is főként bázikus karaktere határozza meg. Amennyiben a távozó amin bázikus jellege, azaz nukleofilicitása kellően magas, úgy a rendszer visszalakul a kiindulási aminonaftol prekuzorrá.

Bírálómnak igaza van. Kissé zavaró a 69. ábrán a fekete és kék görbék azonos lefutása. Ezen két görbe azt hivatott bemutatni, hogy a **20** primer aminonaftolból kiindulva a reakció gyorsan lejátszódik, viszont a **242**-es, valamint **254**-es termékek egymás mellett párhuzamosan keletkeznek; így a **242** származék előállítására ez a reakcióút nem optimális. Következő logikus kérdésként felmerülhet a **242:254** vegyületek arányának időbeli alakulása. Ezt főként a disszartáció terjedelmi korlátai miatt nem részleteztem. Mindemellett a nyerstermék NMR-ek alapján azt tapasztaltuk, hogy kb. 40:60 % a **242:254** vegyületek egymáshoz viszonyított aránya. A kérdést tovább bonyolítja, hogy a **254** vegyület háromkomponensű tautomer elegy (nyílt láncú, *transz*-naftoxazin, illetve *cisz*-naftoxazin) formájában van jelen és az epimer naftoxazinok szingulettjei részben átfednek a **242** vegyületre jellemző

szingulettel. A **254** vegyület kialakulását azzal magyaráztuk, hogy a **20**-as Betti bázis az általunk alkalmazott reakciókörülmények között részlegesen elemeire bomlik, és párhuzamosan a kiváló kristályosodási hajlammal rendelkező **254**-es naftoxazin képződik.

17. „76. és 78 ábra: nehezen értelmezhető a és b vegyületek jelentése. Az ábra zavaró mert több termék is fel van tüntetve, de a reakció teljes mértékben szelektív. Itt érdemes lett volna a jobb áttekinthetőség kedvéért csak a valóban izolált termékek pontos szerkezetét megadni. DFT számítások segítségével magyarázta a nagyfokú regio és diasztereoselektivitást a dihidrotienopiridinnel képzett termékekre (**271**, **272** és **278-279** párok). Megfigyelhető-e ugyanez a trend a másik két imin (dihidroizokinolin és karbolin) esetében is?”

Valóban jobb lett volna a 76. és 78. ábrán csak a ténylegesen keletkező termékek szerkezetét feltüntetni. Választásom azért esett mégis erre az ábrázolásmódra, mert így áttekinthetőbbnek gondoltam az olvasó számára, hogy milyen *orto*-kinonmetid intermedierek képződhetnek (amelyek relatív stabilitására történtek is DFT számítások), illetve ezek hogyan alakulhatnak tovább epimer heterociklusokká. A számításokat a Potsdami Egyetem Szerkezetanalitika Tanszékének professzorával (Prof. Dr. Erich Kleinpeter) folytatott kooperáció keretében végeztük. A vegyületek „mérétere”, illetve az együttműködő partner számítási kapacitására való tekintettel, részletes DFT számítást (minimum geometria-keresést, illetve szerkezet optimalizálást) csak a **269-270** és **276-277** vegyületpárokra végeztük. Tekintettel azonban arra, hogy ezen vegyületek esetében a szelektivitás teljes mértékben megegyezett a tionopiridinnel kondenzált heterociklusok esetében tapasztalttal, terjedelmi korlátok miatt sem az eredeti közleménybe, sem pedig a disszertációba nem fűztem bele.

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, 2020. november 10.

Tisztelettel:



Dr. Szatmári István