

Szatmári István „Elektrondús aromás vegyületek átalakításai a módosított Mannich, illetve *aza*-Friedel–Crafts reakció segítségével” DSc értekezésének bírálata

Szatmári István 91 oldalas értekezésben foglalta össze elektrondús aromás vegyületek Mannich-kondenzációban, valamint *aza*-Friedel–Crafts reakcióban való átalakításait. A témaválasztás mindenképpen szerencsés: klasszikus (örökzöld) átalakítások, mint a Mannich-kondenzáció és a Friedel-Crafts reakció ötvöződik korszerű elemekkel, mint a multikomponensű reakciómegvalósítással, a Betti-bázissal és az optikai aktivitással, mindez a ma is jelentős heterociklusos diszciplinán belül.

A jól megírt irodalmi részben megismerkedhetünk az alapfogalmakkal és a módosított Mannich-reakció kiterjesztéseivel. Először is az ammónia helyett primer vagy szekunder aminok alkalmazása, ami azért is előnyös, mert ily módon elkerülhető a naftoxazin intermedier keletkezése. Változatos a termékek palettája, még különféle bisz-származékok is megtalálhatóak közöttük, no meg optikailag aktív termékek. A „nemracém aminonaftol-származékok” terminológia számomra meglehetősen furcsa. További kiterjesztés, hogy aminok helyett acetonitril (Ritter-reakció), amidok, sőt metil-karbamátok is alkalmazhatóak. A 19 oldalas irodalmi rész utolsó alfejezeteiben betekintést nyerhetünk indol-analagonok izokinolinokkal ill. más gyűrűs aminokkal megvalósított C-3 kapcsolásába, valamint a Mannich-bázisokból generált orto-kinonmetidek átalakításaiba. A tömör irodalmi összefoglaló kiválóan előkészíti a saját munka részét.

Az eredmények a következőkben foglalhatóak össze:

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 NH₃/MeOH helyett ammónium karbamátot ill ammónium-hidrogén-karbonátot alkalmaztak prekurzorként, 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 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?

Nitrocsoportot tartalmazó kiindulási anyag (az *o*-NO₂-benzaldehyd) alkalmazásával – a végső lépésben végzett redukcióval – a megfelelő aminhoz jutottak.

A további kreatív kiterjesztések sorában 1-naftol helyett 2-naftol használtak kiindulási elektrondús vegyületként. A heterociklusos aminok között az 1,2,3,4-tetrahidro- β -karbolin is felbukkan. Az aminonaftol-származékok ¹H NMR spektrumaiban tapasztalható éles OH jel alapján hidrogén-híd kötést valószínűsítettek.

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 formaldehyd volt az oxokomponens.

Az olvasóban felvetődik, hogy az előállított származékok között van-e olyan, amely valamilyen érdekes hatást mutatott?

A következőkben Jelölt a bifunkciós naftol-aminometil-származékok módosításával foglalkozott. Itt visszaköszönek a naftoxazin-származékok, melyeket a bifunkciós vegyületek szubsztituált benzaldehyde-kkel való kondenzációjával nyertek, ez esetben is MW körülmények között. Új eredmény az is, hogy ¹H NMR segítségével megállapították, hogy a termékek háromkomponensű tautomerként vannak jelen. Érdekes következtetéseket vontak le.

Azután formaldehydes gyűrűzárással próbálkozott, ami nem minden esetben sikerült, és a hozam is csak 37–49% volt. A 39. ábra elején a formaldehyd képlete hibás (HCOH). C=O ill. C=N egységet tartalmazó heterogyűrűt hozott létre foszfénes ill. 4-klórfenilizotiocianátos ciklizálással.

Végezetül pazar tárházát 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.

Logikus az átmenet a másik fő témára az *aza*-Friedel–Crafts reakciókra, ui. az egyik lehetőség szerint az előbb tárgyalt Mannich-kondenzációk imin intermediereken keresztül játszódhatnak le. Vették tehát a különféle imin egységet tartalmazó vegyületeket (pl. 3,4-dihidroizokinolinok, 4,5-dihidro-3*H*-benzo[*c*]azepin, 6,7-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin, stb.)

és elektrondús 2- ill. 1-naftollal, továbbá analogonjaikkal reagáltatták MW körülmények között. A 45. lapon az 1-naftollal való reakció csak az ábrán szerepel. Az adduktok általában közepes–jó termelésekkel nyerhetők. 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. Másrészt a hagyományos melegítést talán nem nevezném „klasszikus” hőközlésnek. Hangsúlyozni lehetett volna, hogy az aktív szubsztrátumokkal nem volt szükség semmiféle katalizátorra. Amúgy érdekesek azok a kutatások, amikor a katalizátorokat MW besugárzással próbálják kiváltani (Keglevich G., Kiss N. Z., Grün A., Bálint E., Kovács T.: Advantages of the microwave tool in organophosphorus syntheses. *Synthesis* 2017, **49**, 3069-3083; Keglevich G., Kiss N. Z., Henyecz R., Mucsi Z.: Microwave irradiation and catalysis in organophosphorus reactions. *Pure Appl. Chem.* 2019, **91**, 145-157).

Kézenfekvő, hogy az így kapott termékeket is tovább alakították a fentebb már megismert gyűrűzárási kondenzációkkal.

Az is logikus, hogy indol- és azaindol-származékokat is Friedel–Crafts reakcióba vittek, mint elektronban gazdag szubsztrátumokat.

A történetet nagyon széppé teszi egy váratlan fordulat: a királis additívként alkalmazott Betti-bázis maga is részt vett **132a** gyűrűs imin és 2-naftol tervezett reakciójában, ill a **132a** ammóniavesztés után [4+2] cikloaddícióban reagált az iminnel egy újfajta vegyületcsalád előállítását lehetővé téve. Ezekben a reakciókban is hasznos volt MW technika alkalmazása.

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

Összességében egy remek, eredményben gazdag és logikusan felépített (didaktikus) tömör értekezés dicséri Szatmári Istvánt. Külön kiemelendők a színes képletek, melyek könnyítik a megértést.

Az eredmények 30, rangos folyóiratban (főleg a Tetrahedronban, Tetrahedron Lettersben, ill. European Journal of Organic Chemistryben, Synthesisben, Beilstein Journal of Organic Chemistryben, Current Organic Chemistryben és Current Organic Synthesisben) megjelent cikk validálja. Szatmári István további 60 cikke is növeli a meritumokat.

Az értékes tartalom mellett azonban bőven előfordulnak apró pl. helyesírási hibák. Bőven vannak egybe, ill. kötőjellel történő írással kapcsolatos hibák, pl. „amin funkció”, „Mannich reakció”, „kettős kötés”, „funkciós csoport”. Vagy „a **27, 30** származékok”, és hasonlók.

Sajnos az ábrák elhelyezése nem mindig átgondolt. Az a logikus, amikor a szöveges ismertetést követi az illusztráció ill. a táblázat. Kissé zavaró, hogy a táblázatok is ábraként vannak feltüntetve, ráadásul a táblázat alján, és fejléc sincs.

A mű valamennyi tézisét elfogadom új tudományos eredményként, és a disszertációt nyilvános vitára alkalmasnak tartom. Sikeres védés után melegen támogatom Szatmári István számára az MTA doktora cím odaítélését.

Budapest, 2020. augusztus 20.

Keglevich György
egyetemi tanár
a kémiai tudomány doktora