

Opponensi vélemény

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

Szatmári István a fenti címen benyújtott értekezését a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerkémiai Intézetében végzett kutatásai során elért eredmények alapján készítette a szintetikus szerves kémia területén. Az értekezés felépítése tökéletesen megfelel az MTA Doktori dolgozatokkal szemben állított követelményeknek. A doktori mű eljén található a Tartalomjegyzék, ezt követi egy 1 oldalas jegyzék a legfontosabbnak ítélt rövidítésekről. A bevezetést és célkitűzéseket követően a Szerző részletes, de kellően tömörített összefoglalást ad a munka központját képező módosított Mannich reakcióról és szintetikus alkalmazásainak irodalmi háttéréről, valamint *orto*-kinonmetidek ismert átalakításairól. Ezt követően kerülnek bemutatásra a saját eredmények három fő alfejezetben: 1. bifunkciós vegyületek szintézise módosított Mannich reakcióval; 2. módosított aza-Friedel-Crafts reakció alkalmazása heterociklusok szintézisében; 3. Amino-naftolok, -kinolinok és -izokinolinok átalakítása [4+2] cikloaddíciós reakcióban. Ezt követően kerül összefoglalásra a doktori kutatómunka, majd az eredmények hasznosíthatóságának bemutatása után az Irodalomjegyzékkel zárul a dolgozat szakmai része. Az irodalomjegyzékbe külön csoportosítva szerepelnek a doktori értekezés alapját képező saját közlemények, a Szerző értekezéséhez kapcsolódó és nem kapcsolódó saját közlemények, valamint a munka témájához fűződő további publikációk. A Szerző 30, nemzetközi folyóiratban megjelent publikációt használt fel az értekezés anyagának összeállításához, melyek döntő többsége Q2 és Q1-es besorolású. A Jelölt 13 munkának az első szerzője, és 3 publikációban szerepel levelező szerzőként. Szatmári István a dolgozatában 66 publikációt sorol fel, aminek társszerzője, az MTMT adatbázis alapján azóta ez a szám 73-ra emelkedett. Eddigi munkásságára eddig 796 független hivatkozás érkezett.

A dolgozatban felhasznált kísérleti módszerek, átalakítások korszerűek a kitűzött céloknak megfelelően lettek megválasztva, csakúgy, mint a szerkezetmeghatározáshoz használt analitikai eszközök és módszerek.

A dolgozat kivitelezése alapvetően magas színvonalú, kevés hibát tartalmaz, és csak néhány elgépelés vagy rosszul szerkesztett mondat fordul elő benne. Szakmai szempontból talán kifogásolható, hogy az irodalmi bevezetőben és a saját eredmények tárgyalásánál sok helyen hiányoznak a reakciókörülmények (oldószer, hőmérséklet, reakcióidő stb.), a molekulák számozásai sokszor nagyon bonyolultak, sok helyen feleslegesek (pl. 12., 13. és 14. ábra).

A Doktori Értekezés legfontosabb eredményei a következők:

Szatmári István munkája során,

1. Alifás aldehidekből, 2-naftolból ammóniás metanolban, illetve ammónia forrásként ammónium-karbamátot vagy ammónium-hidrogénkarbonátot alkalmazva új, 1-aminoalkil-2-naftolok szintézisét valósította meg.
2. a reakció kiterjeszhetőségét bemutatta glioxilsavval és szalicilaldehiddel kivitelezett reakciók sikeres megvalósításán keresztül.
3. Az aminonaftolok előállíthatóságát bemutatta számos nitrogént tartalmazó telített gyűrűs heterociklusos molekulával is.
4. A kidolgozott eljárás segítségével, királis aminok felhasználásával enantiomertiszta vegyületek szintézisét valósított meg, és megmutatta, hogy a keletkezett *N*-naftilmetil csoportot tartalmazó aminonaftolok ligandumként felhasználhatók Noyori-hidrogénezési reakcióban, amelyben akár 92%-os ee-vel tudták redukálni a választott aldehid szubsztrátot.
5. Kinurénsav (KYNA) vázon is végrehajtottak számos átalakítást aldehidek és aminok felhasználásával, gyógyszerkémiai célokat figyelembe véve, és megmutatták, hogy ez a szubsztrátum is aminoalkilezhető szelektíven a 3-as pozícióban.

6. Naftoxazinok szintézisét megvalósította **34** aminodiol és **38** diaminaftolból kiindulva is, melynek eredményeképpen összetettebb heterociklusos vázrendszereket alakított ki. A benzaldehid részleten bevitt funkciós csoportok elektronikus sajátosságainak segítségével összehasonlította az előállított molekulák gyűrű-lánc tautomerizációs egyensúlyát, és megállapította, hogy a transz-kinazolin forma a domináns, illetve hogy annak mennyisége növekszik az aromás gyűrűn helyet foglaló szubsztituens elektronküldő karakterének növekedésével.
7. Egy ötletes megoldásnak köszönhetően bizonyította, hogy a gyűrűrendszer tovább növelhető abban az esetben, ha a trifunkciós szubsztrátumokhoz (**34** és **38**) bifunkciós aldehid kerül reakciópartnerként. Az előállított új szerkezetek 3 aszimmetriacentrumot tartalmaznak, de a reakciók során csak egyetlen diasztereomer keletkezik, melynek szerkezetét NMR spektroszkópia segítségével határozta meg, illetve DFT számítások segítségével magyarázta a nagyfokú szelektivitást.
8. A bifunkciós aminoaftolokból kiindulva szalicilaldehid majd egy következő lépésben egy másik aldehid felhasználásával naftoxazino-kinazolin származékokat állított elő, növelve ezzel a szintézisstratégia kiterjeszhetőségét.
9. 3,4-dihidroizokinolin-vázis vegyületek, mint stabil gyűrűs iminek alkalmazhatóságát vizsgálta Schiff-bázis alternatívaként az elektrondús aromás vegyületekkel történő reakciók vizsgálatában és mikrohullámú besugárzás alkalmazásával sikeresen valósította meg a szén-szén kötés kialakítását a két reakciópartner között.
10. A módosított aza-Friedel-Crafts reakció segítségével előállított bifunkciós amino-naftol származékokat a korábbi munkákban is alkalmazott gyűrűzárási stratégia mentén alakította tovább új naftoxazino vegyületek előállítása céljából. Ezeket az átalakítások jó, kiváló hatékonysággal valósította meg.
11. Megmutatta, hogy az indol és azaindol váz 3-as pozícióban szubsztituálható gyűrűs iminek (3,4-dihidroizokinolin, 4,5-dihidro-3Hbenz[c]azepin, 6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin, 3,4-dihidro- β -karbolin) segítségével új szén-szén kötés kialakulása közben.
12. Megmutatta, hogy az 1-aminobenzil-2-naftol és 3,4-dihidroizokinolin mint gyűrűs imin reakciójában fenilnaftoxazino-izokinolint keletkezik termékként. Bizonyította, hogy a Betti-bázis retro-Mannich reakción keresztül orto-kinonmetiddé alakul, amely a gyűrűs iminrel [4+2] cikloaddícióban vesz részt, és a reakciót kiterjesztette további iminekre is.
13. A cikloaddíciós reakciót vizsgálta hexahidro-2-kinoxalinonnal is és az eredmények alapján megállapította, hogy ebben az esetben az átalakulás nagyfokú diasztereoselektivitással játszódik le.

Kérdések és megjegyzések a Doktori Értekezésben bemutatott eredmények kapcsán:

1. A 18. ábrán a hőmérséklet, idő nincsen jelölve. A vizsgálat alapján azt a következtetést vont 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?
2. 20. és 21. ábra: miért ezek az aldehidek lettek kiválasztva a vizsgálatához?
3. Milyen hatása lenne a naftolon esetlegesen jelenlevő, különböző elektronikus hatással rendelkező szubsztituenseknek erre a reakcióra?
4. 22.ábra: R csoport feloldását talán érdemes lett volna kék színnel jelölni.
5. 23.ábra: Az R konfigurációjú termékeket miért nem lehetett nagyobb enantiomer tisztasággal kinyerni a kromatográfiás elválasztás során?

6. 26.ábra: hogyan alakul ki **41**-es benz[a]akridin váz? 2 óra reakcióidőt követően milyen hatékonysággal állítható elő **41** vegyület?
7. 27.ábra: a 46%-os termelés a keverékre vonatkozik vagy **43** vegyület tisztán került kinyerésre?
8. Milyen általános reaktivitást vár a különböző átalakításokban dihidroxinaftalinok esetében? Volt-e esetleg próbálkozás bármikor a kutatási periódus során ilyen bifunkciós szubsztrátumok átalakítására.
9. Hogyan értelmezhető az a magyarázat, hogy a naftol nukleofilitása 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?
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.
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?
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.
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 karakterének 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.)?
14. Kísérletet tett a módosított aza-Friedel-Crafts reakció megvalósítására indolok és gyűrűs iminek felhasználásával. A reakciókörülmények optimalálásával 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.
15. Betti-bázisokból képzett orto-kinonmetid köztitermék kialakításán keresztül gyűrűs iminek cikloaddíciós reakciójában új naftoxazino izokinolinokat állított elő diasztereoszelektíven. Megvalósítható-e a Betti-bázis képzés és az imin cikloaddíciós lépés egy üstben?
16. Mivel magyarázható a primer szekunder és tercier 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?
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 diasztereoszelektivitást a dihidrotienopiridinnel képzett termékekre (**271**, **272** és **278-279** párok). Megfigyelhető-e ugyanez a trend a másik két imin (dihidroizokinolin és karbolin) esetében is?

Összességében a doktori kutatás témajaként választott területet a Jelölt alaposan, szinte minden lehetséges szintetikus aspektusból körüljárta. A többkomponensű reakciók által kínált szerkezeti változatosság kiaknázásra került, amit a számos új szerkezetű vegyület előállítása is alátámaszt, valamint a kísérletek hiteles adatokra támaszkodó eredményeinek bemutatásán és értékelésén keresztül jól felismerhető a témában rejlő szintetikus potenciál. Az értekezésben összefoglaltakat új tudományos eredményként elfogadom és a doktori értekezés nyilvános vitára bocsájtását támogatom.

Budapest, 2020. október 23.



Novák Zoltán