

Válasz

Prof. Dr. Kálai Tamás egyetemi tanár opponensi véleményére

a „D- és L-hexózekből felépülő oligoszacharidok szintézise és biológiai jellemzése” című
MTA Doktori Értekezéssel kapcsolatban

Tisztelt Professzor Úr!

Mindenekelőtt szeretném megköszönni Önnek gyors, alapos és támogató bírálatát, valamint az elismerő megjegyzéseket, melyeket kutatási munkámmal és kutatói teljesítményemmel kapcsolatban megfogalmazott. A bírálatban felmerülő kérdésekre, illetve észrevételekre az alábbiakban szeretnék válaszolni.

Elsőként szeretnék válaszolni a szerkesztési és stilisztikai észrevételekre:

1. Jó lett volna egy rövidítés jegyzékkel is ellátni az értekezést. A műben a Szerző természetesen saját cikkeit is idézi, ildomos lett volna ezekre a szövegben másként hivatkozni (pl. római számokkal).

Válasz: Bírálómnak igaza van, egy rövidítés jegyzék csatolása és a saját hivatkozott publikációk egyedi jelölése könnyebben értelmezhetővé tehetné az értekezést.

2. Az MTA doktori értekezés egy tudományos szöveg, én személy szerint túlzónak tartottam az érzelemkifejező szavak gyakori használatát, pl. „sajnos”. A szöveg ezek nélkül is jól érthető, még akkor is, ha egy többlépéses szintézis alacsony hozamát vagy a sikertelen kromatográfiás elválasztást tárgyalja.

Válasz: Az érzelemkifejező szavak gyakori használat valószínűleg a munka és a szintetizált molekulák iránti személyes kötődés kifejezésének eszköze. Való igaz, hogy gyakori használatuk kissé túlzó lehet, de egy 40-50 lépéses szintézis során szinte már személyes kötődés alakul ki a kutató és a szintetizálni kívánt vegyület között. Vélhetően ezen személyes

kapcsolat lehet az oka az érzelemkifejező szavak gyakori használatának Erre oda fogok figyelni a jövőben.

3. A „Sugammadex” gyógyászati bevezetése...” 8. o. mondat hiányos.

Válasz: A mondat helyes: 2008-ban bevezetésre került a gyógyászatban a Sugammadex, a rokurónium vagy vekurónium okozta neuromuszkuláris blokádnak felfüggesztésének terápiájában.

4. Anomer effektusról és anomer szénatomról már hallottam, anomer helyzetről kevésbé (27. o.).

Válasz: A szénhidrátkémiában elterjedten használjuk az anomer helyzetet (vagy anomer pozíció) kifejezést is, ami valószínűleg az angol kifejezés (anomer position) tükörfordításából eredhet.

5. ...a 6-dezoxi- β -L-talofurazonil származékot (helytelen rag, 28.o.).

Válasz: A 6-dezoxi- β -L-talofurazonil származék valóban helytelenül volt ragozva.

6. Az „egy-tál” (28. o.) megnevezés a „one-pot” tükörfordítása, de a magyar szintetikus kémiai szaknyelvben az „egy-üst” vagy az „egy-lombik” kifejezés talán elfogadottabb.

Válasz: Igazat adok bírálónak az „egy-üst” vagy az „egy-lombik” kifejezés használata valóban helyesebb lett volna.

7. A 30 és 47 vegyület azonos, indokolatlan külön számmal jelölni.

Válasz: A két vegyület valóban azonos, ez elkerülte a figyelmem a javítás és a többszöri újra olvasás során, így nem került javításra.

8. A jelölt a 193 ill. 98 számmal jelölt monoszacharidokat D-glükuronsavnak ill. L-iduronsavnak aposztrofálta, noha a feltüntetett vegyületek inkább ezek védett származékai. (49. o.)

Válasz: Valóban helyesebb lett volna a „védett” kifejezés használata is ezen származékok esetén.

9. A 67. oldalon szereplő „felső felület” sem tekinthető egzakt kifejezésnek.

Válasz: Helyesebb lett volna a „cukor gyűrű C-2-es helyzetű, axiális térállású, észter védett csoportjával megegyező oldalára” kifejezés.

10. A **327-329** vegyületnél meg kellett volna tartani az R_1/R_2 jelölést, a feltüntetett képlet csak a **329-es** vegyületre igaz (71. o.).

Válasz: A **327-329** vegyületek általános képletének helyesen valóban az R_1/R_2 jelölést kellett volna tartalmaznia.

11. A „klikk-reakció” kifejezést azid-alkin dipoláros cikloaddícióra pontosítanám. A „klikk reakció” ma már jóval tágabb értelmű (92. o.).

Válasz: Elfogadom és helyén valónak tartom Bírálóm javaslatát a „klikk-reakció” kifejezés azid-alkin dipoláros cikloaddícióra történő pontosításával kapcsolatban.

12. nem kovalens kötések/másodlagos kölcsönhatások (95. o.)

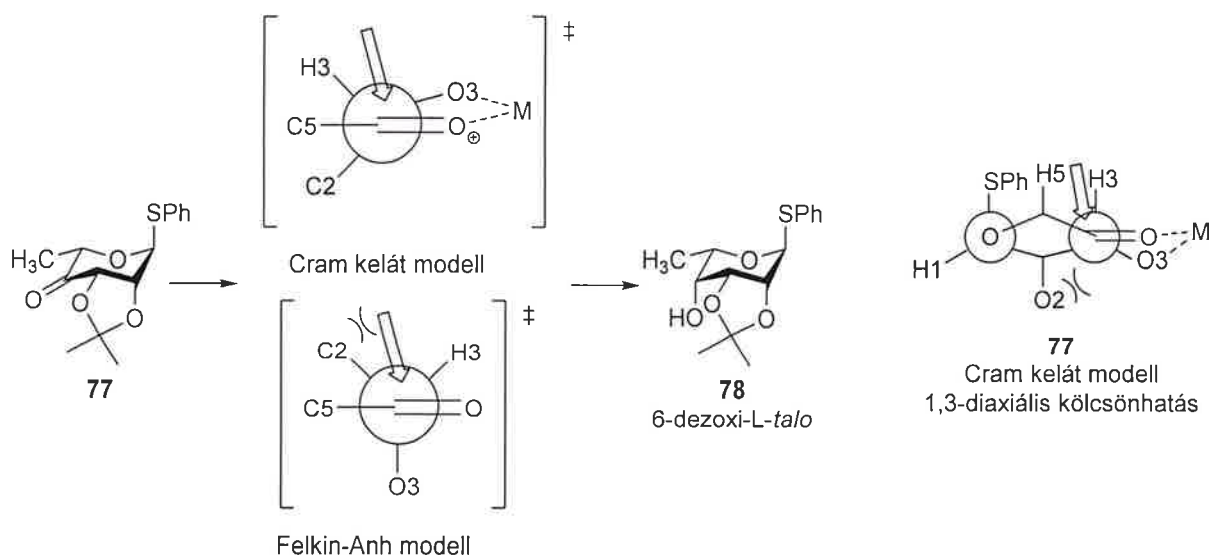
Válasz: Valóban helyesebb lett volna a „nem kovalens kölcsönhatások” helyett a „másodlagos kölcsönhatások” kifejezés használata.

A továbbiakban válaszaim következnek a bírálóban feltett kérdésekre:

1. A 28. oldalon szereplő **77** vegyület sztereoszelektív redukciójának mi lehet a kulcsa, hiszen a H^- -ion meglehetősen kicsi, így akár az α -, akár a β -oldalról támadhat?

Válasz: A szerzők leírása alapján (Frihed, T. G. *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014 (35), 7924-7939.) a várható sztereoszelektivitás Cram kelát modellje alapján megjósolható volt, és függ a C-4-*keto* csoporttal szomszédos védőcsoportoktól (**1. ábra**; a nyíl a kísérletekből

megfigyelt hidrid támadást jelzi). Itt a fém (esetünkben a nátrium) a karbonil és az α -oxigén között fog koordinálódni, egy torzult konformációt hozva létre, ennek köszönhetően a hidrid a legkevésbé szterikusan zsúfolt szubsztituenssel rendelkező oldalról, azaz a H-3 proton felőli oldalról érkezik (1. ábra). Mivel a vizsgált rendszerek ciklikus ketont tartalmaznak, a karbonil és az α szénatom közötti rotáció akadályozott. Ezért a Felkin-Anh modell nem használható, mivel hidrid támadást feltételez a szterikusan zsúfolt C-2 szubsztituens felőli oldalról, ami kedvezőtlen 1,3-diaxiális kölcsönhatáshoz vezet a belépő hidrid és a C-2 szubsztituens között, ahogy az a 77-es vegyület esetében látható.



1. ábra. Cram kelát modellje a redukció sztereoszelektív kimenetelének magyarázatára (a nyíl a kísérletekből megfigyelt hidrid támadást jelzi).

2. A 31. ábrán a 123 vegyületből 124 dezacetilezett származékot szintetizálja. A 123 vegyület eleve Na-só. Ezen szulfátok Na-sóinak szintézisekor erősebb lúgot használva nem lehetett volna elszappanosítani az acetyl csoporttal védett származékot egy lépésben?

Válasz: A 123-as vegyület szulfatálása során közvetlenül Na⁺-só képződik a reakcióban. A szulfátészter csoport kiépítése SO₃/TEA vagy SO₃/piridin komplex felhasználásával történik DMF-ban. A Na⁺ só cserét pedig ioncserélő gyanta (Dowex) használatával oldottuk meg. Ezen körülmények között az acetyl csoportok eltávolítására nincs lehetőség, ezért kellett egy külön lépésben, lúgos hidrolízist (3M NaOH oldat, metanol oldószerben) alkalmazni a dezacetilezéshez, vigyázva, hogy a szulfátészter csoportok már ne sérüljenek.

3. Milyen szerkezeti elemhez köthető a 121-124 vegyületek antioxidáns hatása?

Válasz: A **121-124** vegyületek antioxidáns hatása vélhetően a szabad hidroxil csoportok és a karboxil csoport jelenlétéhez, továbbá a szulfátészter csoportok ionos jellegéhez köthetők. Bár ennek igazolására további vizsgálatokat nem végeztünk, de irodalmi adatok alapján (Yu, Y. *et al.*, *Carbohydr. Polym.*, **2018**, *183*, 91-101.) elmondhatjuk, hogy antioxidáns hatásuk egyrészt származhat a szabad gyökök megkötéséből, mivel a poliszacharid láncokban található funkciós csoportok (főleg a primer helyzetű hidroxil csoportok) képesek lehetnek elektronokat átadni a reaktív oxigénfajtáknak (pl.: ROS), így stabilizálhatják és hatástalaníthatják ezeket a sejtkárosító szabad gyököket. Továbbá kedvezően befolyásolhatják bizonyos enzimek működését. Fokozhatják például a szervezet saját antioxidáns enzimjeinek (szuperoxid-dizmutáz (SOD), kataláz (CAT), glutation-peroxidáz (GPx)) aktivitását. Ezeken kívül szerepet játszhatnak az oxidatív stressz csökkentésében is. Védhetik a sejtfalakat a lipidperoxidációtól, ezáltal megőrizhetik a sejtmembrán épségét, valamint immunmoduláló hatásuk is lehet, melynek köszönhetően az immunrendszer sejtjeinek (például a makrofágoknak) aktiválásával olyan gyulladáscsökkentő és védelmi folyamatokat indukálnak, amelyek közvetve szintén csökkentik a szövetkárosító oxidatív stresszt. A szulfátészter csoportok jelenléte pedig ezt a hatást fokozhatja, ionos jellege és konformáció módosító hatása révén.

4. A bután diacetál (BDA) csoport beépítése a **130-as** (41. o.) ill. a **400-as** vegyületbe (96. o.) nem okoz-e nehézséget abban a tekintetben, hogy a molekulába további kiralitás centrumokat viszünk be, így további diasztereomerek képződése várható?

Válasz: A bután diacetál (BDA) csoport beépítése a **130-as** és **400-as** vegyületekbe nem okozott további nehézséget, ugyan lehetőség lenne diasztereomerek képződésére az új kiralitás centrumok kiépülésével, de irodalmi adatokat (Montchamp, J.-L. *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3897-3899; Hense, A. *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1997**, 2023-2031.) és a saját munkánkat (Herczeg, M. *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 5730-5741.) is alapul véve elmondhatjuk, hogy a két újonnan képződő acetálos centrum konfigurációjának anomer effektusok működése révén történő szabályozása teljes sztereoszelektivitást biztosít az acetálképzés során. A folyamat során a bután-2,3-dion (vagy annak származéka) reagál a diollal és egy hattagú dioxán típusú gyűrű alakul ki. Az anomer effektus miatt az acetálos szénatomokhoz kapcsolódó metoxi-csoportok az axiális pozíciót fogják előnyben részesíteni az ekvatoriálissal szemben. Enne oka, hogy hiperkonjugáció alakul ki, melynek során az

oxigén nemkötő elektronpárja (n) képes átdonálni a szomszédos C–O kötés lazító (σ^*) orbitáljára ($n \rightarrow \sigma^*$ donáció). Ez a stabilizáló átlapolás azonban csak akkor valósulhat meg hatékonyan, ha a metoxi-csoport axiális helyzetű. Ez a hatás érvényesül mindkét újonnan kialakuló acetálos centrumra. Ennek megfelelően a reakciók során minden esetben csak az egyik diasztereomer terméket izoláltunk.

5. A jelölt kutatócsoportja az *L*-cukrok szintézisének az exociklusos kettőskötést tartalmazó α -tioglükózid származék hidrobórlását használja (pl.: 54. o. **217** és **221** vegyületek). A bórvegyületek H_2O_2 -os elbontásakor nem tapasztalták-e a szulfid szulfonná v. szulfoxiddá történő oxidációját? Erre a jelölt az *L*-taloglikozid (**346**) előállításánál tesz csak utalást (76. o.).

Válasz: A kérdéses **217**-es és **221**-es vegyületek esetében nem tapasztaltuk a szulfid szulfonná v. szulfoxiddá történő oxidációját a H_2O_2 -os elbontás során. A két vegyületet jó hozammal sikerült izolálnunk a reakcióelegyekből. A célvegyületek mellett azonosítottuk még a kiindulási *D*-glüko konfigurációjú, C-6-OH tartalmú, kiindulási anyagokat néhány százalékban, de ezen kívül, más izolálható és karakterizálható mennyiségű mellékterméket nem tudtunk azonosítani a reakcióelegyekből. A **242**-es vegyület (mely –OMe csoportokat tartalmaz a C-2-es és C-3-as pozícióban) szintézise során azonban azonosítani tudtunk egy *L*-ido konfigurációjú szulfoxid származékot, mely a H_2O_2 -os elbontás során keletkezett. Ebben az esetben a képződött szulfoxid származékot egy kromatográfiásan elválaszthatatlan keverékként izoláltuk a kiindulási C-6-OH *D*-glüko konfigurációjú vegyülettel együtt. Ezek összesen ~10%-ban keletkeztek és az ^1H NMR spektrum alapján arányuk 2 : 1 = *D*-glüko : *L*-ido-szulfoxid volt, vagyis a kérdéses szulfoxid származék nem keletkezett számottevő mennyiségben.

Az *L*-gulo, *L*-galakto és további *L*-ido konfigurációjú vegyületek szintézise során nem tapasztaltuk sem szulfoxid, sem szulfon származékok képződését a reakcióban. Ebből arra következtethetünk, hogy a szulfid lehetséges oxidációja erősen függhet az alkalmazott védőcsoportoktól és a szénhidrát váz konfigurációjától.

6. Az exociklusos származékok szintézisének a jelölt AgF-ot is használ DBU ill. NaH mellett (57. oldal, **241** vegyület). Kérdésem, hogy tapasztalták-e a megfelelő szerves fluorvegyület képződését? A kevésbé drága KF/18-korona-6 is elegendő lett volna? Próbálkoztak-e más ezüstsókkal pl. ezüst-perklorát v. ezüst-acetát?

Válasz: Igen, tapasztaltuk a megfelelő fluor tartalmú származék képződését. A reakcióban, izolálhatóan, 11%-os hozammal képződött C-6-os helyzetben fluorozott D-glüko konfigurációjú szénhidrát származék.

A KF/18-korona-6 reagens egy hatékonyan használható komplex a szerves kémiai szintézisekben, melyet elsősorban "csupasz" (naked) fluoridionok előállítására használnak. Ezeket általában nukleofil szubsztitúcióknál (fluorozásnál) alkalmazzák, de megfelelő körülmények között használható eliminációs reakciók (E2-es mechanizmussal) kiváltására is. Vizes közegben a fluoridion ugyan csak gyengén bázikus, de szerves, aprotikus oldószerekben, solvatáció hiányában, rendkívül erős bázisként és erős nukleofilként viselkedik. Mivel a fluoratom kis méretű, a "csupasz" F^- ion töltéssűrűsége óriási, és rendkívül nagy affinitást mutat a protonok iránt. Ennek köszönhetően alkalmas lehet elimináció kiváltására. Ha a rendszer rendelkezik hozzáférhető β -hidrogénnel, a KF/18-korona-6 komplexből származó szabad fluoridion bázisként elvonhatja a β -protont és a távozó csoport kilépésével kialakulhat a tervezett kettős kötés.

Ezzel szemben az AgF-dal kiváltott elimináció (ami E1 mechanizmusú) esetében a reakció hajtóereje a rendkívül stabil ezüst-halogenid csapadék (esetünkben AgI) leválása. Az Ag^+ ion (mint erős Lewis-sav) koordinálódik a C-6-I halogénatomjának nemkötő elektronpárjához. Ez a koordináció rendkívüli mértékben megnöveli a szén-halogén (C-I) kötés polaritását, és szinte „kihúzza” a halogenidet a molekulából. Az AgI csapadék formájában azonnal leválik a rendszerből, hátrahagyva egy stabil karbokation intermediert. A keletkező karbokation szomszédos (β) szénatomjáról a rendszerben lévő bázis (a szabad fluoridion) leszakít egy protont, majd az így visszamaradt kötő elektronpár bezáródik a pozitív töltésű szén felé, létrehozva a szén-szén kettős kötést.

Irodalmi adatokat alapul véve, a három leggyakrabban és legáltalánosabban használt iniciátort (NaH, DBU és AgF) igyekeztünk kiválasztani vizsgálatainkhoz, más ezüst sóval (sem ezüst-perkloráttal, sem ezüst-acetáttal) nem végeztünk reakciókat. Az ezüst-perklorát, lévén erőlyes oxidálószer is és robbanásveszélyes szerves sókat is képezhet, nem biztos, hogy használható lett volna a tervezett reakciók kivitelezésére, bár mivel a ClO_4^- nagyon gyenge nukleofil, így vélhetően nem reagált volna el a halogenid kihasadással képződő karbokationnal nukleofil reakcióban, kényszerítve így a rendszert az eliminációs reakció lejátszódása felé. Azonban az AgF használata mindenképp biztonságosabban megoldható. Az ezüst-acetát reagenst érdemes lehetett volna kipróbálni az eliminációs reakcióban. Itt viszont figyelembe kell venni, hogy az acetátion nemcsak mint bázis működhet, hanem nukleofil jellege is erősebb, mint pl. a

perklorát ionnak. Emiatt az elimináció mellett itt már előtérbe kerülhet a nukleofil szubsztitúció is, hasonlóan a F^- ion alkalmazásához.

7. A jelölt elvégezte az *L*-talóz tartalmú idraparinux szintézisét. Ez az analogon nem mutatott anti-Xa aktivitást (64. o.). Esetleg számítógépes modellezéssel ezt ki lehetett volna szűrni jó előre? Sok vegyszert és időt megspórolva.

Válasz: Természetesen lett volna lehetőség számítógépes modellezéssel, pl.: dokkolási kísérletekkel vagy konformáció analízissel meghatározni a tervezett *L*-talóz tartalmú pentaszacharidok várható aktivitását. El is indultak ezek a vizsgálatok, viszont szinte egy időben a szintézisekkel, végül pedig az a furcsa helyzet állt elő, hogy hamarabb befejeződött a molekulák szintézise és biológia vizsgálata, mint ahogy a dokkolási kísérleteknek és a konformáció analízises vizsgálatoknak meg lett volna az eredménye. Egyébként utólag jó egyezést mutattak a számítógépes modellezés és a biológiai mérések eredményei, azonban közlésre még nem kerültek ezek az eredmények.

8. A jelölt a 72. oldalon azt írja, hogy „Érdekes módon azonban a DBU-közvetítette eliminációs reakció csak alacsony hozammal eredményezte a várt telítetlen vegyületet (**216**), és a DBU-val konjugált kvaterner amidínium só (**316**) jelent meg főtermékként 55%-os hozammal. Ez feltehetően a benzilcsoportok aktiváló hatásának volt köszönhető.” Kérem, értelmezze a benzilcsoportok aktiváló hatása alatt mit ért?

Válasz: A „benzil csoportok aktiváló hatásával” kapcsolatban valószínűleg máshogyan kellett volna fogalmaznom, hogy egyértelműbb legyen, mire is gondoltam valójában. A szénhidrátkémiában használjuk az „armed-disarmed” (felfegyverzett-leszerelt) kifejezést, amellyel egy védett monoszacharid (vagy oligoszacharid) egység reakciókészségét jellemezhetjük a védőcsoportok minőségének függvényében. A koncepció lényege, hogy a cukorgyűrűn lévő védőcsoportok megváltoztathatják pl.: az anomer centrum vagy esetünkben egy exometilén funkciós rész aktivitását, lehetővé téve, ezek részek reaktivitásának növelését vagy akár csökkentését is.

Ezen jelenség elméletét elsőként Bert Fraser-Reid és munkatársai (Fraser-Reid, B. et al., *Pure & Appl. Chem.*, **1993**, 65, (4), 779-786.) dolgozta ki a pentenil-glikozidok kutatásával kapcsolatban, melynek alap megállapítása az volt, hogy a glikozilezési reakciók során a glikozil-donor egy pozitív töltésű intermedieren, az úgynevezett oxokarbénium-ionon

keresztül fog reagálni. Az, hogy ez az ion milyen könnyen alakul ki, a gyűrűhöz kapcsolódó védőcsoportok elektronos és konformációs tulajdonságaival befolyásolható. Az úgynevezett "armed" (felfegyverzett, megnövelt reakciókészségű) védett szénhidrátok jellemzően éter típusú védőcsoportokat (pl.: -OBn) hordoznak. Az éter típusú védőcsoportok elektronküldő (vagy kevésbé elektronszívó) tulajdonságúak. A glikozilezési reakciót tekintve stabilizálhatják a kialakuló oxokarbénium-ion pozitív töltését, de egy 5,6-exometilén funkciós rész elektroneloszlására is hatással lehetnek, megnövelve annak reakciókészségét. A "disarmed" (leszerelt, csökkent reakciókészségű) szénhidrátok jellemzően észter típusú védőcsoportokat (pl.: acetátok, -OAc, vagy benzoátok, -OBz) hordoznak. Az észter csoportok erősen elektronszívó tulajdonságúak, csökkenthetik az elektronsűrűséget a gyűrűben, ezáltal destabilizálhatják a pozitív töltésű oxokarbénium-iont a glikozilezési reakcióban. Az ilyen jellegű vegyületek lomha, kevésbé reaktív molekulák lesznek.

A szintézisek során az „armed-disarmed” hatás jelentősége abban áll, hogy a klasszikus oligoszacharid-szintézisek során minden egyes kapcsolási lépés után külön tisztítási és újravédési lépésekre van/volt szükség, ami időigényes és ronthatja a hozamokat. Az „armed-disarmed” elv ezt küszöböli ki az úgynevezett "one-pot" (egy-üst) vagy kemoszelektív szintéziseknél. Ennek lényege, hogy összekeverve egy „armed” donort és egy olyan „disarmed” egységet, amelynek van egy szabad hidroxil csoportja (ez esetben akceptor), az aktiválószer hatására kizárólag az „armed” donor fog reagál, és összekapcsolódik a „disarmed” akceptorral. Az így kapott diszacharid ugyan még mindig hordozza a "disarmed" védőcsoportokat, de egy erősebb aktiválószer hozzáadásával, a reakciókörülmények változtatásával (magasabb hőmérséklet) vagy a védőcsoportok cseréjével (pl. éterre alakítással) ez a diszacharid később maga is "felfegyverezhető", és donorrá alakítható a következő lánchosszabbításhoz.

A modern szénhidrátkémiában ez a koncepció már továbbfejlődött, így ma már beszélünk szuper-armed (szuper-felfegyverzett) és szuper-disarmed (szuper-leszerelt) építőelemekről is, amelyek még precízebb, többlépéses szelektív szintéziseket tesznek lehetővé.

9. A szerző értekezésének 91. oldalán azt írja, hogy „Ismert ugyanis, hogy a multivalencia növeli a szénhidrát-ligandumok affinitását a lektinek felé egy ún. klaszterhatáson keresztül,^{212,213} ehhez a hatékony többértékű kölcsönhatás létrehozásához azonban a monovalens ligandumok megfelelő távolságára és orientációjára is szükség van. Kérem, értelmezze, mi ez a klaszterhatás.

Válasz: A szénhidrát-ligandumok klaszter hatása alatt azt a jelenséget értjük, melynek során több ligandum egyidejű, csoportos kapcsolódása egy receptorhoz lényegesen erősebb kötést eredményez, mint az egyedi, különálló ligandumok kötődéseinek az összege eredményezne. Ez a hatás leggyakrabban a szénhidrát-fehérje kapcsolatoknál (pl.: lektinek és glikánok interakciója) jelenik meg, ahol az egyedi kötések rendkívül gyengék lennének, de a klasztereződés révén biológiailag stabil kapcsolódás jöhet létre. A hajtóereje több tényező összességéből adódik, egyrészt amikor az első ligandum összekapcsolódik a receptorral, a többi ligandum fizikailag közel kerül a szomszédos receptorhelyekhez (ezért fontos a ligandumok megfelelő távolsága és orientációja), drasztikusan megnövelve így a ligandumok helyi koncentrációját. Másrészt, az első kötés kialakulása után a további kötések létrejöttéhez már nem kell nagymértékben csökkenteni a molekulák szabad mozgását (entrópiáját), így a kapcsolódás energetikailag sokkal könnyebbé válik, továbbá, ha az egyik ligandum el is válik a receptortól, a többi még rögzítve tartja a molekulát, így a levált ligandum gyorsan vissza tud kapcsolódni, mielőtt a teljes komplex szétesne. A jelenség biológiai megjelenése pl. a vírusok és baktériumok fertőzése esetén figyelhető meg. Sok kórokozó (pl.: az influenza vírus) multivalens módon, sűrűn elhelyezkedő ligandumokkal kapcsolódik a gazdasajt felszínéhez a stabil fertőzés érdekében. Az antitestek (pl. IgM) pedig azért rendelkezhetnek több kötőhellyel, hogy a klaszter hatást kihasználva szorosabban rögzíthessek az antigéneket. A klaszter hatásnak gyakorlati jelentősége pl. a gyógyszertervezés során lehet. A kutatók tervezhetnek olyan nanomolekulákat vagy polimereket, amelyek felületén több ligandum is található (pl. dendrimerek). Ezzel a klaszter hatással sokszorosára növelik a gyógyszer hatékonyságát és a célzási pontosságát.

10. A 391-397 vegyületek esetében (94. o.) ellenőrizték-e, a végtermékek Cu^+ ion tartalmát?

Válasz: A reakciók során katalitikus mennyiségű (0,1 ekv./alkin) CuI -ot használtunk. A vegyületek tisztítása pedig oszlopkromatográfiásan történt szilikagél tölteten. Ezen körülményeket és módszereket alkalmazva nem tapasztaltuk Cu^+ ion szennyező jelenlétét vegyületeinkben, így nem tartottuk szükségesnek ellenőrizni a végtermékek Cu^+ ion tartalmát. Azt azonban mindenképp figyelembe kell venni, hogy az oszlopkromatográfiás tisztítás után is maradhat réz-szennyezés a termékben. Ez gyógyszerhatóanyagok szintézisének probléma lehet, ezért fejlesztették ki a gyűrűfeszültség indukálta azid-alkin klikk reakciót, ami nem igényel Cu(I) -katalízist. Ez a reakció egy azid csoport és egy gyűrűs alkin (leggyakrabban

ciklooctin származék pl.: dibenzociklooctin, biciklononin) között megy végbe katalizátor alkalmazása nélkül.

Végezetül ismételtén köszönöm Tisztelt Bírálónak az értekezésem gondos értékelését, támogató véleményét, valamint az építő jellegű feltett kérdéseket.

2026. szeptember 08.

Tisztelettel:



Dr. Herczeg Mihály

