

Válasz

Prof. Dr. Szatmári István 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 reagálni a két szerkesztési, stilisztikai észrevételre:

1. A 7. táblázatban a **361** vegyület a reakcióegyenletben 3., ugyanakkor a táblázat részben a 4. reakciómetódusnál van feltüntetve.

Válasz: Köszönöm Bírálóm észrevételét, valóban elírás történt, a táblázathoz csatolt ábrán hibásan van feltüntetve a **361**-es vegyület keletkezésének reakciója. A **361**-es vegyület a táblázat adatainak megfelelően a 4. sorban jelzett körülmények között keletkezett.

2. A 89. oldalon említi az Atlanti törfarkú rák állattal kapcsolatban, hogy „*A törfarkú rák vérplazmája számos vízóldékony molekulát tartalmaz,...*” ugyanakkor ízeltlábú állatok esetén érdemesebb a vérnyirok plazmája / plazmafrakciója kifejezést használni.

Válasz: Igaza van Bírálómnak, valóban szerencsésebb lett volna a vérnyirok plazmája / plazmafrakciója kifejezések használata.

A továbbiakban válaszaim következnek a bírálatban feltett kérdésekre, megjegyzésekre:

1. Az átalakítások során történtek-e kísérletek a reakciók átültetésére folyamatos rendszerű, mikrohullámasszisztált reaktorokba, esetleg mechanokémiai átalakítások implementálására golyós malom alkalmazásával? A szobahőmérsékletű reakciók kivitelezése során elérhető lehet-e magasabb hozam folyamatos mikrohullámú energiaközlés mellett folyamatos levegőhűtés alkalmazásával, szobahőmérsékleten tartandó a reakcióközeget?

Válasz: Ugyan nem ismeretlen a szénhidrátkémia területén sem a mikrohullámasszisztált vagy mechanokémiai átalakítások lehetősége, de kutatásaim során szinte minden esetben a „hagyományos” szintetikus szerves kémiai átalakítások módszereit használtam. Monoszacharidok C-6-os helyzetébe történő metilénszulfonát csoport beépítéssel próbálkoztam mikrohullámú aktiválással, de sajnos nem vezettek kielégítő eredményre, nagyon sok volt a bomlástermék és a reakció hozama elmaradt a „hagyományosan” kivitelezett reakcióétól. Folyamatos rendszerű reaktor, vagy automatizált glikozilezési reakciók kivitelezése felmerült a szintézisek során, mint lehetőség, de csak elvi szinten, a gyakorlatban nem volt alkalmam kipróbálni ezeket a módszereket. Viszont nagyon érdekes lehetőségeket vetnek fel a jövőre nézve.

2. Általános cukorkémiai kérdésem volna, hogy a tioariles és triklóracetimidátos kapcsolás során csupán a sztereoszelektivitás és reaktivitás a különbség, mindkét esetben szükségesek oxidatív körülmények? A 28. ábrán a **107** vegyület szintézisének alkalmazott NIS-t TMSOTf mellett, ugyanakkor a 29. ábrán a **111** vegyület, vagy a 42. ábrán a **18** és **192** vegyület esetén a csak TMSOTf volt az aktiváló ágens. Mi volt ennek az oka?

Válasz: A tioariles és triklóracetimidátos kapcsolási reakciók legfontosabb különbsége a reaktivásban rejlik, bár stabilitásbeli eltérések is vannak. Általánosan elmondható, hogy a tioaril származékok stabilabbak, jobban és könnyebben tisztíthatók, a triklóracetimidát származékok bomlékonyabbak, sokszor még az oszlopkromatográfiás tisztítási körülményeket sem viselik el bomlás nélkül. A tioariles glikozilezési reakciók oxidatív körülményeket igényelnek, az aktiváláshoz szükség van pl.: NIS-re az alkalmazott sav mellett. Viszont a használt savas karakterű reagens (pl.: AgOTf, TMSOTf, TfOH) erősségével szabályozható az aktiválás. Ugyanakkor triklóracetimidát távozó csoport esetében az aktiváláshoz elegendő a savas körülmény oxidatív reagens alkalmazása nélkül. A kérdésben megjelölt vegyületek esetében, a 28. ábrán feltüntetett **107**-es származék kapcsolási körülményei hibásan vannak felírva, valójában NIS nem szükséges az aktiváláshoz. Sajnos ez a hiba elkerülte a

figyelmemet a javítás során. A többi esetben viszont már jól vannak feltüntetve az alkalmazott körülmények.

3. A 29. ábrában feltüntetett **117** vegyület kiindulási anyagai etánszulfonsav részleteket tartalmaznak, ugyanakkor maga a termék „**H**” monomere C-6 szulfátészter.

Válasz: Köszönöm az észrevételt. Valójában a „**H**” monoszacharid egység is C-6 metilénszulfonsav csoportot tartalmaz, ebben a formában a **117**-es vegyület szerkezet hibásan lett feltüntetve az ábrán.

4. A 35. ábrán bemutatott C-6 hidroxilaktiválás és C–C kapcsolás kifejezetten elegáns. Esetleg terveztek itt közvetlen OH → S (IV) cserét szulfít prekursorokkal (hasonlóan mint <https://doi.org/10.1016/j.sna.2025.117385>; <https://doi.org/10.1021/acsapm.6c00111>) vagy terveznek-e a jövőben ilyen átalakításokat? Mi volt a láncnövelés oka?

Válasz: Ezen származékok esetében nem terveztünk közvetlen OH → S cserét szulfít prekursorok alkalmazásával. A két említett publikációban leírt módszert sem próbáltuk ki. Korábbi munkánk során vizsgáltuk a közvetlen szulfít beépítés lehetőségét persav prekursor használata mellett, de nem közvetlenül –OH csoportra, hanem exometilén származékokra addíciós reakcióban (Herczeg, M. *et al.*, *Org. Lett.*, **2009**, 11, (2), 619-2622.). Ezeket a reakciókat váltottuk ki a 35. ábrán bemutatott reakciókkal, így már lehetőségünk volt közvetlenül etilészter formában beépíteni a szulfonsav részt.

A láncnövelés oka az volt, hogy megmaradjon a bioortogonalitás a szulfátészter → metilénszulfonsav csoportok cseréjével. A kén atom ugyanolyan távolságra legyen a cukorgyűrűtől mindkét esetben (C-6-O-S vagy C-6-C-S). Az volt a feltételezésünk, hogy az így kiépített szulfonsav rész stabilabb lehet, jobban ellenállhat enzimatis hasításoknak a szervezetben, mint a szulfátészter csoportok.

5. A 41. ábrán feltüntetett **193** vegyület szintézise esetén tervezték-e a diazometán kiváltását más metilező ágenssel? Gondolok itt akár a zöldkémiaiban igen elterjedt katalitikus metilezésre dimetil-karbonáttal vagy a finomvegyszerként forgalmazott trimetilszil-diazometánra, metil jodidra (esetleg az uronsav ezüstsójának -lévén a glikozidos hidroxil acetillel védett- leválasztása után). Ugyanezen ábrán a **27** vegyület keletkezése során tapasztalták-e a másik aceton távozását? Ha igen, mivel sikerült azt visszaszorítaniuk? A **200**

benzilidén acetál szintézise során gondolkodtak-e más, desztillációval könnyebben eltávolítható oxo-vegyülettel történő védésre (*tert*-butil metil keton vagy egyszerűen aceton)?

Válasz: Igen terveztük kiváltani a diazometánt, más kevésbé kellemetlen és könnyebben kezelhető metilező szerrel. A későbbi kísérleteink során metil-jodidot alkalmaztunk erre a célra, ehhez az oxidáció során képződő karbonsav funkciót sóvá alakítottuk NaHCO₃-tal és ezt már lehetett észtereszíteni az említett reagenssel. Jó alternatíva lehetett volna a bírálóm által említett két reagens is, de ezeket nem próbáltuk ki, mivel mind a diazometános, mind a metil-jodidos észterképzés kiválóan működött, így nem volt szükség további alternatívák keresésére.

A 27-es vegyület képződése során tapasztalható volt kismértékű acetál hasadás az 1,2-es pozícióban is, de nem számottevő mértékben. Az alkalmazott körülmények között jó hozammal kinyerhető volt a célvegyület, nem volt szükséges további optimalizálás. Ha szükséges lett volna, hígabb savoldat vagy a hőmérséklet csökkentése jelenthetett volna megoldást a második acetál hasadásának meggátlására.

Az acetálozási reakciót irodalmi példákat (van Boeckel, C. A. A. *et al.*, *J. Carbohydr. Chem.* **1985**, 4, 293-321; Tabeur, C. *et al.*, *Carbohydr. Res.*, **1996**, 281, 253-276; Kuszmann, J. *et al.*, *Carbohydr. Res.* **2004**, 339, 1569-1579; Chen, C. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, (14), 3875-3879;) követve valósítottuk meg. Ezen publikációkban minden esetben benzaldehidet használnak acetálozó reagensként, így mi is ezt az utat követtük. Hasonlóan az irodalmi példákhoz, mi is egy komplex termékelegyet kaptunk a reakcióból, mely tartalmazta a 3-*O*-metil-L-idóz α/β -piranóz- és α/β -furanózgyűrűs formából az összes lehetséges 4,6-*O*-acetál, valamint egyéb 1,2/5,6-diacetálok is. Ebből a termék keverékből nyertük ki a számunkra szükséges 4,6-*O*-acetál származékot. Valószínűleg használható lett volna más egyéb acetálozó szer is, mint például az említett *tert*-butil metil keton vagy az aceton, de figyelembe véve, függően az acetálozó szertől és a molekulán lévő hidroxil csoportok térállásától, 1,3-dioxán (hattagú) és 1,3-dioxolán (öttagú) gyűrűk is kialakulhatnak az említett reakcióban. Acetonnal például mindkét típusú gyűrű kialakulhat a megfelelő térállású hidroxil csoportok között. Ez tovább bonyolíthatta volna a termékösszetétel, csökkentve így a célvegyület mennyiségét, tovább nehezítve a tisztítási folyamatot. Ebből kifolyólag maradtunk az irodalmi példánál, amik viszont kiválóan reprodukálhatóak voltak.

6. Általánosan a C-6 jódszármazékok mint exociklusos alkén prekursorok mennyire voltak, voltak-e fényérzékenyek? Esetleg gondolkodtak-e más halogén alkalmazásában, pl. Appel-reakció CCl_4 -dal.

Válasz: Az általunk előállított C-6 jód származékok esetében nem tapasztaltunk fényérzékenységet. A feldolgozási, tisztítási és karakterizálási lépések során nem tapasztaltuk a molekulák bomlását, vagy esetleges átalakulását. Azt viszont megjegyezném, hogy minden származékot, a felhasználásig, fagyasztoóban tároltunk, ahol nem érte őket fény. Így viszonylag hosszú ideig, akár hónapokig is eltarthatók voltak.

Más halogén alkalmazásán nem gondolkodtunk, a tozil távozócsoportot próbáltuk ki glükóz származékok esetén, ahol is DBU-val indukáltuk az eliminációt, de a reakciók hozamai elmaradtak a C-6-I származékokhoz képest. Vélhetően a tozil csoport reakciókészsége, ilyen körülmények között, elmaradt a jódéhoz képest. A halogénszármazékok közül viszont a jódszármazékoknak a legnagyobb a reaktivitása, az Appel-reakcióval is kialakítható bróm- és klórszármazékokhoz képest, így ezek kipróbálását nem terveztük vizsgálataink során.

7. A 45. ábrán feltüntetett **222** származék szintézisekor felmutatott védőcsoport-stratégia igen elegáns. Gondolkoztak-e itt a C-6 hidroxil szelektív aktivációján (így elhagyva annak tritil-kloridos védését) akár az $\text{S}_{\text{N}}1/\text{S}_{\text{N}}2$ reakciókészségük általános különbözősége alapján (pl. Appel-reakció) vagy sztérikusán gátolt, csökkentett reaktivitású szulfonil klorid aktiválószerrel (2,4,6-triizopropilbenzolszulfonil klorid, *p*-metoxibenzolszulfonil klorid) alkalmazásán?

Válasz: Vizsgáltuk annak lehetőségét, hogy közvetlenül a szabad hidroxil csoportokat tartalmazó etiltio-származékból elő tudnánk-e állítani a 6-jód származékot, de csak a 45. ábrán is bemutatott reakció körülményt (PPh_3 , I_2 , imidazol) próbáltuk ki. Ezen körülmények között viszont képződött di-jód származék is és egyéb, jelentős mennyiségű, bomlástermék képződését is tapasztaltuk. Így ezen kialakítási lehetőséggel a továbbiakban nem foglalkoztunk, annál is inkább, mivel korábbi szintézisekből a szelektíven védett C-6-OH származék a rendelkezésünkre állt. Viszont a bírálóm által említett reakciókat (Appel-reakció vagy a sztérikusán gátolt, csökkentett reaktivitású aktiválószerrel) mindenképp érdemes lehet kipróbálni a jövőben. Ez viszont további érdekes kérdéseket vethet fel. Ugyanis ilyen esetben (C-6-I csoport jelenléte mellett) érdekes lehet a tervezett védőcsoportok kialakítása. Például a NaH-dal kiváltott éterezési reakció (benzil csoportok beépítése) nem biztos, hogy

kivitelezhető lenne a jó eliminációja nélkül. Egy ilyen szintetikus útvonalhoz vélhetően át kellene tervezni az alkalmazott védőcsoport stratégiát.

8. A 46. ábrán feltüntetett **232-234** benzilidénszármazékok kialakításakor mi volt az oka a benzaldehid dimetil acetál használatának (benzaldehyd helyett)?

Válasz: Mind a benzaldehid, mind a benzaldehid dimetil acetál jól alkalmazható és elterjedten használhat acetálozó szer a szénhidrátkémia területén. A kettő között különbség a két különböző reakcióból adódik. A benzaldehiddel végzett reakció egy acetálozás, egyensúlyi savkatalizált reakció, melyben vízkilépés történik. A benzaldehid dimetil acetállal végzett reakció viszont egy áacetálozás, mely ugyan szintén sav katalizált egyensúlyi folyamat, de itt metanol kilépése történik meg víz helyett. Ezen utóbbi egyensúlyi reakció eltolása a termékképződés irányába egyszerűbben megoldható a metanol kidesztillálásával a rendszerből. Megfelelő körülmények között (50 °C, csökkentet nyomás) jelentősen csökkenthető a reakcióidő és növelhető a reakció hozam, továbbá csökkenthető az alkalmazott sav mennyisége és erőssége is.

9. A 49. ábrán szereplő **252** származék szintézisekor a sztereoszelektivitás teljes hiányát figyelték meg (idóz vagy iduronsavval szemben). Kimondható-e itt, hogy ehhez a C-6 helyzetben hidrogénkötés akceptor vagy donor hidroxil- vagy karboxil csoport szükséges, azaz az oxigénatom koordináló hatása?

Válasz: Összehasonlítva a védett idóz (pl.: **244-es**, **211-es**, **212-es** származékok), illetve iduronsav (**98-as** származék) tartalmú akceptorral végzett glikozilezési reakciókkal (ahol teljes sztereoszelektivitást tapasztaltunk) a **252-es** vegyület előállítását valószínűsíthető a C-6-os helyzetben lévő oxigén koordináló hatása. Bár ennek bizonyítására nem végeztünk külön vizsgálatok. Ugyanakkor figyelembe kell venni bizonyos sztérikus okokat is. A **251-es** diszacharid akceptor talóz részén lévő terminális CH₃-csoport térkitöltése kisebb, mint a védett idóz vagy iduronsav származékokban lévő –OR vagy –COOR csoportok és más lehet a térbeli elrendeződésük is, ami befolyásolhatja a donorból képződő karbokationnal való aktív komplex kialakulását.

10. Az 52. ábrán bemutatott **267** vegyület eliminációs reakciójában AgF alkalmazásakor felfigyeltek 6-dezoxi-6-fluor származékok képződésére. Tekintettel a modern

gyógyszerkémiail trendekre, tervezik-e ezen vegyületek kizárólagos szintézisét, a termékek biológiai vizsgálatát, további fluorozott cukorszármazékok előállítását? Történtek-e ezekkel biológiai vizsgálatok?

Válasz: A 6-dezoxi-6-fluor származékokat csak, mint melléktermékeket izoláltuk. Ezen származékokkal nem történtek biológia vizsgálatok, és nem is terveztük ilyen származékok további szintézisét ezen a kutatási vonalon belül, bár tekintve a gyógyszerkémiail trendeket (ahol meglehetősen sok fluor tartalmú aktív származékot szintetizálnak és vizsgálnak, sőt már gyógyszerként is alkalmaznak) ígéretes terület lehet további kutatások szempontjából.

11. Azon reakcióknál, ahol a DBU alkalmazása melléktermékekhez vezetett (melyek ugyanakkor értékes gombaellenes hatású vegyületek lettek), tervezték-e esetleg ismeretesen organokatalitikus aktivitású (dialkil-)karbamidok alkalmazását vagy a reakciók végrehajtását DMPU vagy DMI oldószerekben (<https://doi.org/10.1039/c7gc02690k>), továbbá más bázis alkalmazását mint Cs_2CO_3 , NaOAc, *t*BuOK vagy proton-spongya?

Válasz: Vizsgálataink szinte kizárólag a DBU-ra, mint iniciátorra korlátozódta ezen kísérleteink során. Egy esetben próbáltunk alkalmazni DABCO-t az elimináció kiváltására, de ebben az esetben a várt 5,6-telítetlen termék képződését nem is tapasztaltuk, csak a kvaterner imínium só képződött a reakcióban. Az említett organokatalitikus aktivitású (dialkil-)karbamidok kipróbálását nem terveztük, bár használatuk ígéretesnek tűnik. Oldószerek közül vizsgáltuk mind az eliminációs, mind a nukleofil reakció kimenetelét toluolban, THF-ban, acetonitrilben és DMF-ban. Az eredmények azt mutatták, hogy lehet finomhangolni a reakciók kimenetelét az oldószer változtatásával, viszont a két említett oldószer (DMPU, DMI) nem került látókörünkbe, ugyanakkor áttanulmányozva a mellékelt irodalmat mindenképp érdemes és megfontolandó lehet későbbi kipróbálásuk. Bázisok közül, a dolgozatban szereplőkön kívül (NaH, DBU, AgF) kipróbáltuk a *t*-BuOK egy korábbi munkánkban (Herczeg, M. et al., *Eur. J. Org. Chem.*, 2018, 25, 3312-3316.) teljesen éter védett származékon, azonban a várt 5,6-telítetlen származék helyett 4,5-telítetlen-6-dezoxi származék képződött főtermékként a reakcióban, így ezen bázis további alkalmazásának lehetőségét nem vizsgáltuk. Kísérletet tettünk a C-6-I elimináció kiváltására acetonban K_2CO_3 bázis használatával is, itt viszont több napos reakció idő és melegítés hatására sem történt változás a reakcióelegyben. Egyéb bázisok (Cs_2CO_3 , NaOAc vagy proton-spongya) alkalmazásának lehetőségét nem vizsgáltuk kísérleteink során.

12. Az 55. ábrán feltüntetett **324-326** → **327-329** → **330-331** C-5 epimerizációs reakcióknál gondolkodtak-e alumínát vagy borátészter alkalmazásán Meerwein-Verley-Ponndorf reakcióban, majd (a katalizátor esetleges elválasztása nélkül) sztereoszelektív Oppenauer-oxidációban, esetleg más típusú transzfer hidrogénezésen?

Válasz: Etanolban történő transzfer hidrogénezésen (Pd(OH)-C, Et₃Si) gondolkodtunk, de mivel kétségesnek ítéltük meg a sztereokémiai kimenetelét a reakciónak, így nem került kipróbálásra. Egyéb transzfer hidrogénezési módszeren nem gondolkodtunk. Azonban átgondolva bírálóm kérdését, kifejezetten érdekes lenne kipróbálni az Oppenauer-oxidációt aceton oldószerben (ez jelenthetne megoldást az oxidációs problémákra is a **328**-as vegyület esetében), majd a katalizátor elválasztása nélkül, oldószercserével (pl.: etanolra) végrehajtani a Meerwein-Verley-Ponndorf reakciót. Tanulmányozva a redukciós lépés mechanizmusát, nagyon érdekes lenne vizsgálni a reakció sztereokémiai kimenetelét, hogy hogyan tudna kialakulni a hat-tagú átmeneti komplex és ez mennyiben befolyásolná az *L-ido* → *L-altro* átalakulást, vagyis a C-4 epimerizációt.

13. Az 56. ábrán bemutatott **352**, **353** ciklusos enol-éterek keletkezése a Mitsunobu-epimerizáció alatt feltehetően alkiles észterhasadás terméke? Ha igen, gondolkodtak-e csökkentett távozóképeségű (pl. *p*-metoxibenzoesav, vagy alifás) karbonsavak alkalmazásán?

Válasz: Sajnos nekünk nem volt már lehetőségünk optimalizálni ezt a reakciót, mivel kevés kiindulási anyag állt csak rendelkezésünkre, mire elértünk ehhez az átalakításhoz. A kiindulási anyag újra gyártása pedig nagyon költséges és hosszadalmas lett volna. Így a pontos mechanizmust illetően is csak az irodalmi példákra tudunk hagyatkozni. A kérdéses 4-dezoxi-3,4-telítetlen melléktermék vélhetően az antiperiplanáris 3-H_{axiális} és az oxifoszfóniumion közttermék E2 eliminációjával keletkezett, amit feltehetően sztérikus okok (cukor konfiguráció) és az észtercsoport jelenléte segít elő (Frihed, T. G. et al., *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 7924-7939; Alfredsson, G. et al., *Acta Chem. Scand.*, **1973**, 27, 724-726; Piacenza, L. P. L. et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1985**, 703-709). Ha a mellékreakció valóban ezen mechanizmus szerint játszódik le, akkor a csökkentett távozóképeségű karbonsavak alkalmazása sem jelentett volna megoldást, mivel az elimináció még az acil-csoport beépülése előtt megtörténik.

14. A 68. ábrán bemutatott hatások alapján a **396** vegyület a legpotensebb jelölt. Ezen származék ramnobiozidra nézve négyértékű, ugyanakkor a szövegben a háromértékűeket tüntette fel, mint legpotensebb gátlószerek. Megjegyezném, hogy a tézisfüzetben már helyesen, a négyértékűek szerepelnek, mint legerősebb gátlószerek.

Válasz: Köszönöm bírálóm észrevételét, valóban elírás történt a szövegben. A négyértékű ramnobiozid származékok mutatták a legerősebb gátló hatást a kérdéses vizsgálatokban.

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

2026. szeptember 08.

Tisztelettel:


Dr. Herczeg Mihály

