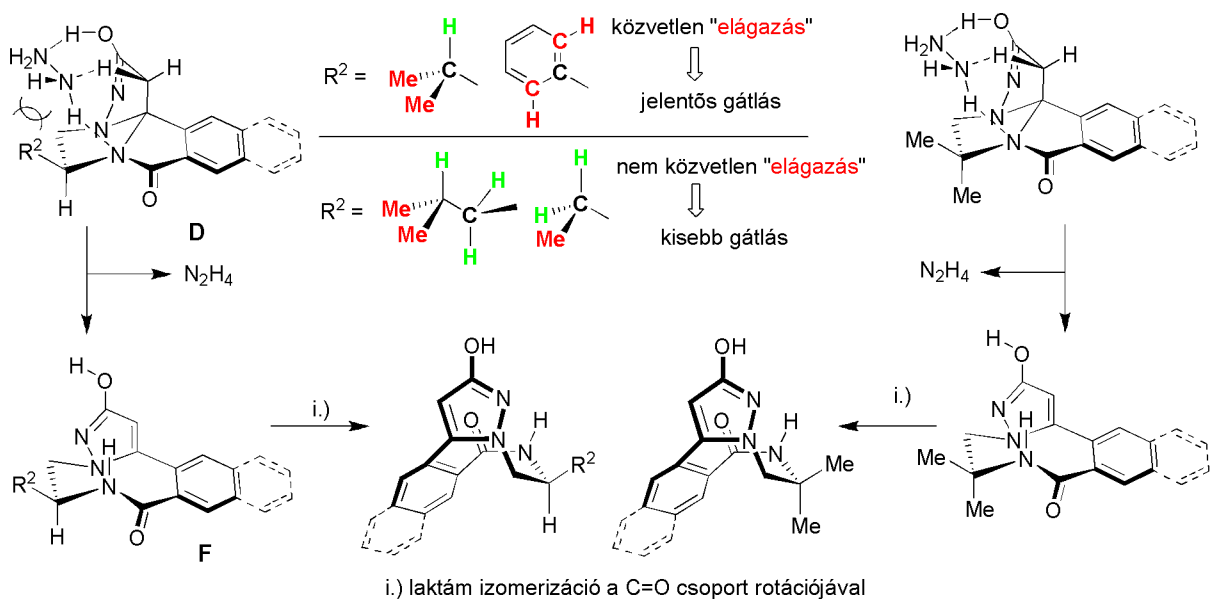


Válasz Dr. Patonay Tamásnak, az MTA doktorának

Köszönettel tartozom Tisztelt Bírálónak, hogy mélyreható alaposággal végigtanulmányozta könnyű olvasmányak nem tekinthető disszertációm, amelyet sok tekintetben jogos és tanulságos kritikával illetett. A bírálatában feltett kérdésekre és észrevételeire az alábbiakban válaszolok.

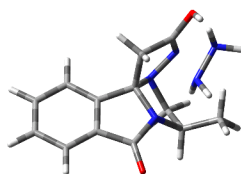
- 1.) A héttagú [1,3]-tiazepin gyűrűt tartalmazó **9a-e** ikerionok és a nyolctagú [1,3,4]-tiadiazocin gyűrűt tartalmazó **13a-e** tetraciklusok mellett valószínűleg polimer típusú termékek is képződnek az 1,4-dibrómbutánnal kivitelezett dialkilezési reakciókban. A gyűrűzárások esélye a képződő gyűrűk méretének növekedésével nagymértékben csökken, ami a rendszer entrópiájának kedvezőtlen változásával hozható összefüggésbe. Erre vezethető vissza, hogy az 1,2-dibrómetánnal- és 1,3-dibrómpropánnal végzett reakciók jobb termeléssel játszódtak le.
- 2.) A 40. ábrán szereplő vegyületek esetében a térszerkezeteket az egységesség érdekében egységes módon tüntettem fel, ami természetesen felveti a Tisztelt Bírálóm által említett problémákat. Ez az ábrázolás helyesen tükrözi e vegyületek relatív konfigurációját, ezen túlmenően az R²-etilcsoportot tartalmazó **27** és **36** ikerionokat, valamint az ezekből diasztereoszelektív gyűrűtranszformációval képződő **33a,b**, **37a**, **38a** és **38a*** 5-etil-szubsztituált tetraciklusokat leszámítva az abszolút konfigurációt is. A racém formában szintetizált **27** és **36** ikerionokkal ellentétben a velük rokon **24-26**, **28** és **29** ikerionokat a sztereokémiai egységesség forrásának tekinthető α -aminosavak redukciójából származó 2-aminoetanolok beépítésével kaptuk.
- 3.) Tisztelt Bírálónak egy, a gyűrűtágulási reakciók lefutásával kapcsolatos kérdése az 5,5-dimetil-szubsztituált tetraciklusok pirazolodiazocinokká történő átalakulásának szelektivitására vonatkozik. Ezzel kapcsolatban először meg kell említenem, hogy dezacilezett, de nem gyűrűtágult termékek csak a hidrazinnal kiváltott transtformációk után voltak izolálhatóak. A kérdésre adott válasz e reakcióknak a dolgozat 49. ábráján vázolt feltételezett mechanizmusában keresendő. Eszerint a gyűrűtágulásban kulcsszerepet játszó **D** típusú szerkezetek kialakulását olyan R²-csoportok gátolják, melyekben a vázhoz kapcsoló szénatomon közvetlen elágazásként további két széntartalmú csoport található (*i*-Pr, Ph). Ezzel hozható összefüggésbe, hogy az R² etil- és izobutil-szubsztituált tetra- és pentaciklusok gyűrűtágulási reakciói még hidrazinnal is viszonylag magas kitermeléssel mentek végbe, mivel a vázhoz közvetlenül kapcsoló szénatomhoz legalább két hidrogén kapcsolódik, vagyis az említett R²-csoportokon belül a gyűrűrendszerrel távolabb kerülnek az elágazást jelentő metil-, ill. izopropilcsoportok, így kisebb mértékben akadályozzák a **D** típusú szerkezetek kialakulását. A geminális 5,5-dimetil-szubsztituált analogonok hidrazinnal kiváltott reakciói során az *endo* orientáltságú metilcsoport viszonylag kis méretének köszönhetően nem gyakorol jelentős gátlást egy analóg reaktív intermedier képződésére.



1. ábra

A **31c** vegyület gyűrűtágulási reakcióinak az esélyét valószínűleg nagymértékben csökkenti a deprotonálás közvetlen közelében, az 1-es helyzetben elhelyezkedő, ebben a pozícióban minden bizonnyal viszonylag nagy térkitöltésűnek tekinthető etilcsoport, így könnyebben előtérbe kerülhetnek egyéb átalakulások is, pl. a laktámok gyűrűfelnylési reakciói. Egy ilyen reakciótípusra egy példa a **69b** hidrazonként izolált **68b** triciklusos vegyület képződése, bár a prekursor nem 1-etilszármazék, hanem 1-metilszármazék volt. A nem túlságosan kedvező tapasztalatok miatt a **31c** vegyületen kívül további 1-etilszármazékok gyűrűtágulási reakcióival nem próbálkoztunk.

- 4.) A dolgozat 49. ábráján a „D” és „E” szerkezetekben szaggatott vonallal feltüntetett kölcsönhatások a CH csoport várható savasságát tekintve valóban nem tekinthetők hidrogénhídnak. Az ábrázolásnak ezzel a módjával inkább azt akartam érzékeltetni, hogy a gyűrűtágulási reakció lépés során (pl. **D**→**F**) az új kötések mely atomok között alakulnak ki, illetve szűnnek meg. A 43. oldal első bekezdésének vége felé szereplő, az 5-*endo* helyzetű szubsztituensek lehetséges szerepére vonatkozó megállapítást annyiban kellett volna kiegészítenem, hogy a **23a-c** és **40a-c** N-acilpirazolinok hidrazinnal kiváltott transzformációja is feltehetően dezacileződéssel indul, majd **D**-vel analóg típusú szerkezeteken keresztül halad tovább (1. ábra), mely folyamatot az *endo* helyzetű metilcsoport minden bizonnyal csak kismértékben gátolja.

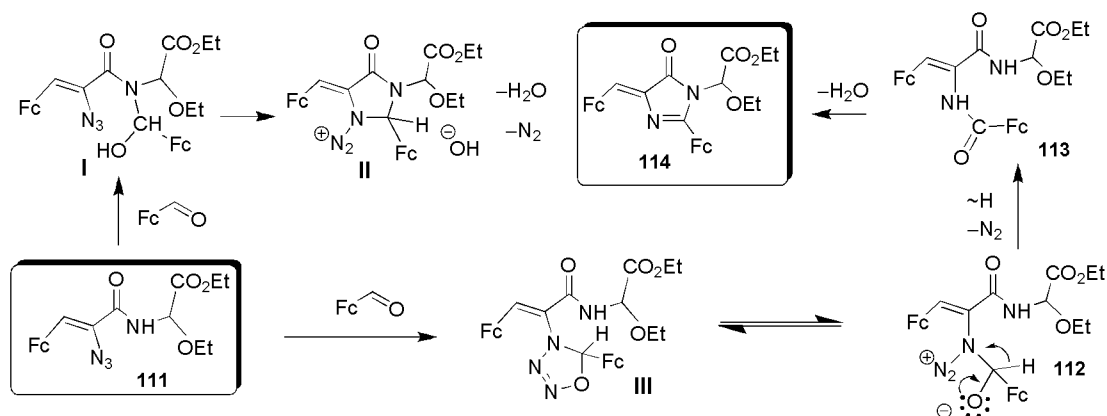


Egy „D” típusú, HF/3-21+G** módszerrel optimalizált szerkezet (R²=Me)

2. ábra

A gyűrűtágulási reakciók kapcsán felmerült kérdésekre adott válaszok alátámasztásának érdekében elvégeztem egy 5-*endo* helyzetű metilcsoportot tartalmazó „D” típusú szerkezet elméleti modellezését (2. ábra). A számolt „D” típusú szerkezeten belül a hidrazin egyik nitrogénatomja és a vele hidrogénhid kölcsönhatásban levő iminohidrin OH proton között számolt távolság 2,004 Å. Utóbbi egységen belül e hidrogénhidnak köszönhetően az N-C-O-H torziós szög 180° helyett 131.2°. A hidrazin másik nitrogénje és a tetraciklus fentebb már említett CH csoportjának *endo* helyzetű hidrogénatomja között az optimalizált szerkezetben 2,488 Å távolság adódott, ami Tisztelt Bírálóm véleményével összhangban valóban meghaladná a hidrogénhidakra jellemző távolságot.

- 5.) A **93** pirazonon képződését tárgyalva az O→N allilvándorlás alatt úgy vélem ugyanazt a folyamatot értettem, amit Tisztelt Bírálóm is említ, miszerint ez tulajdonképpen nem más, mint egy [3,3'] szigmatróp átrendeződés. Sajnálom, hogy a dolgozatban erre nem tettem említést.
- 6.) A kérdésben szereplő százalékos összetételek izolált kitermelésekre vonatkoznak, másrészt sajnálatosan az 59. ábrán a **104c** és **105c** pirazolokra megadott 30% és 32% értékek elírás folytán nem helyesek, ezeket ugyanis 20%, ill. 22% hozammal sikerült izolálni. Alaposabb áttekintés után azt is meg kellett állapítanom, hogy további figyelmen kívül hagyásuk köszönhetően összecszerelődött a két ábrán is megjelenő **100c** triciklusra vonatkozó két termelési érték is (az 57. ábrán 24-28% helyett **11-28%**, 59. ábráján pedig **11%** helyett **24%** szerepel).
- 7.) Tisztelt Bírálóm által a **109** imin képződésére javasolt mechanizmusával egyetértek. Ilyen értelemben valóban nem szerencsés az általam használt „protonvándorlás” kifejezés, mert valóban nem molekulán belüli 1,2-migrációról történik.
- 8.) A **111**→**112** átalakulást az azidocsoport N1 atomjának konjugációra visszavezethető csökkent nukleofilitása miatt Tisztelt Bírálóm valószínűtlennek gondolja, és a **114** imidazonon képződésére első lépésként reálisabbnak tartja az amid részlet NH-csoportjának a formilferrocénen történő addícióját (**111**→**I**; 3. ábra). Az ezzel induló reakcióút, ha az imidazonon gyűrű záródásával (**I**→**II**) folytatódik, ugyancsak az azidocsoport nukleofil szerepét kell, hogy feltételezze, emellett utóbbi lépés a rossz távozó csoportként ismert hidroxidion kilépésével jár együtt. E mechanizmusban a **114** végterméket eredményező, víz és a kiváló távozó csoport dinitrogén képződésével járó elimináció kétségtelenül egy kedvezményezett lépésnek tűnik. Másrészt, az azidocsoport nukleofil szerepével kapcsolatban felmerülő probléma áthidalását jelentheti annak feltételezése, hogy formilferrocénnel végbemehet egy [2+3] típusú 1,3-dipoláris cikloaddíció, és az így képződő **II** oxatriazolnak az O1-N5 kötés mentén történő reverzibilis felnyílása szolgáltatja a **112** intermediert (3. ábra). A ciklokondenzációt megelőző **112**→**113** lépés pedig megfelel egy jó távozó csoport kilépésével lejátszódó anionos vándorlásnak, melyre számos példa ismeretes. Végül meg kell jegyezni, hogy mivel döntő érv alapját képező kísérleti adatok nem állnak rendelkezésre, egyik mechanizmus sem zárható ki, a **114** végtermék képződése mindkettő alapján formailag kielégítően értelmezhető.

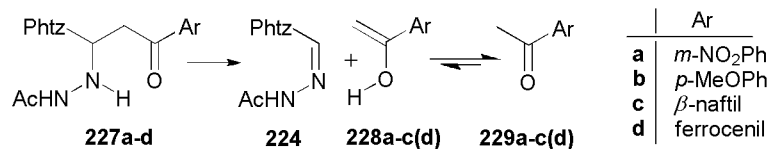
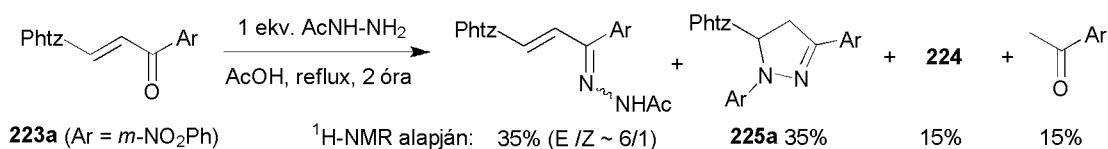


3. ábra

- 9.) A **134** foszforiminobutadién hidrolízise valószínűleg a reakcióelegy feldolgozásánál következett be, melynek során a bepárolt reakcióelegyet előzetesen nem vízmentesített toluol-aceton elegyben oldva vittük rá szilikagéllal töltött kromatográfias oszlopra. Ennek a ténynek a tükrében valóban nem helytálló a dolgozatból idézett mondatrészlet.
- 10.) A „fázistranszfer” kifejezést – meglehet nem teljes joggal - arra értettem, hogy oldott hidroxidionoknak a jelenlétét a viszonylag apoláros CH_2Cl_2 -MeOH 50:1 elegyben a tetrabutilammóniumionok biztosítják. Elvileg hasonló körülményekkel lehetne számolni abban az esetben, ha az adott oldószer elegyben alig oldódó szilárd nátrium- vagy káliumhidroxidot valamilyen tetrabutilammónium só segítésével oldatba vinni. Ekkor szilárd-folyadék „fázistranszfer” kifejezést lehetne használni.
- 11.) A **155b** etilészter hidrolízisét megkíséreltük metanolban oldott káliumhidroxiddal forrásponton végrehajtani, de a reakcióelegy vékonyréteg kromatográfias vizsgálata letapadó bomlástermékek mellett számos, közepes retenciós idővel jellemezhető vegyület képződését mutatta. Egyéb hagyományosnak mondható módszert nem próbáltunk ki. A C módszer alkalmazásától azt reméltük, hogy az adott körülmények között kevésbé szolvatált, ezért nukleofilként aktívabb hidroxidionok már szobahőmérsékleten is alkalmasak az észter hidrolízisére. Miután a reakcióban hidrolízis helyett a dihidropirimidin N-metoximetileződése játszódott le, az ebben az esetben célvegyületként szereplő karbonsavat a benzilészter katalitikus hidrogénezésével sikerült csaknem kvantitatív hozammal előállítanunk.
- 12.) Tisztelt Bírálóm megjegyzésével egyetértünk, ugyanis a **170** triciklus képződésére a kétlépéses út csak akkor zárható ki egyértelműen, ha az *endo*-**172a**→**170a** és az *exo*-**172a**→**170a*** *oxa*-Cope átrendeződések tisztán kinetikai kontrol mellett játszódódnának le.
- 13.) A dolgozatban arról tettem olyan említést, hogy a *Z*-**191** fumarát intermedier a *Z*-konfigurációval rendelkező exociklusos kettőskötést tartalmazó, így intramolekuláris S---O kölcsönhatással is stabilizált **189** tiazolonhoz vezető ciklizációja irreverzibilis. Az *E*-**191** maleát analóg gyűrűzárása egy olyan tiazolonhoz vezetne, mely az exociklusos kettőskötés izomerizációjával alakulhatna a **189** tiazolonná. Bár ez az izomerizáció teljességgel nem zárható ki, feltételeztük, hogy az egyébként valószínűleg kisebb koncentrációban jelenlevő *E*-**191** maleát elsősorban a könnyen

epimerizálódó *cisz*-**190** diésztert eredményező intramolekuláris konjugált addícióban vehet részt.

- 14.) A 85. ábrán feltüntetett **217**, valamint **219** és **220** típusú vegyületek a **215** diacetilfenotiazinok és az 1,1'-diformilferrocén reakciójából származnak. Ez az információ sajnos nem egyértelműen adódik az említett ábra szerkesztéséből. [hozamok: 17% (**217**, R=H); 43-65% (**219**, **220**: R=H, Me, Et)].
- 15.) A feltételezett π - π kölcsönhatásra közvetett bizonyítékként szolgálhat az a tény, miszerint a fenotiazin részlet protonjaitól származó $^1\text{H-NMR}$ jelek az egymás fölött elhelyezkedő kondenzált benzolgyűrűk kölcsönös anizotróp árnyékoló hatása következtében jellemzően 0,25-0,40 ppm értékkel alacsonyabb eltolódásnál jelentkeznek, mint pl. a **216** típusú *mono*-kalkonokról készült felvételeken.
- 16.) Kísérleti tapasztalataink szerint a **225a-d** pirazolinok az adott körülmények között (forró ecetsav) stabilnak bizonyultak. Tisztelt Bírálóm szerint a **224** acetilhidrazon képződésére elvileg feltételezhető a **223** enonszármazékok *retro*-Claisen-Schmidt reakcióját követő, hidrazinnal végbemenő kondenzáció is. Felvetésének megfelelően egy kontrol kísérletben elvégeztem a **223a** nitrofenilszármazék és egy ekvivalens acetilhidrazid reakcióját, oldószerként ecetsavat használtam. A reakcióelegy bepárlása után $^1\text{H-NMR}$ segítségével meghatároztam a képződött termékek szerkezetét és arányát (4. ábra). Mivel az *E/Z* izomer ketohidrazonok és a **225a** pirazolin mellett egyértelműen azonosítható volt a **224** hidrazon, valamint a megfelelő metilketon, az acetilhidrazid aminocsoportjának támadásával képződő **227** típusú adduktok fragmentációja valószínű elemi lépésnek tekinthető. E feltételezés mellett szólnak a dolgozatban ismertetett kísérleti tapasztalatok is, melyek szerint fragmentációt a **223d** ferrocenilszármazék reakciója során nem figyeltünk meg, míg a **223a** nitrofenil-szubsztituált prekursor reakciójában a **224** vegyület szintén viszonylag jelentősebb mennyiségben képződött, s emellett még a lehasadó ketont is sikerült azin formában izolálni. A fragmentációt a kettőskötés- és proton áthelyeződése kíséri, vagyis ez a lépés lényegében az $\text{Ar}(\text{C}=\text{X})\text{CH}_2$ részlet tautomerizációjával jár együtt (4. ábra), ezért ez a bruttó folyamat a **229a-d** aril-metil-ke-tonok tautomerizációs egyensúlyával vonható párhuzamba. A **228/229** tautomer párok optimalizált szerkezetére DFT számításokkal kapott tautomerizációs egyensúlyi állandók (dolgozat: 7. táblázat) összehasonlításából egyértelműen adódott, hogy a **229d** acetilferrocén tautomerizációs készsége legalább három nagyságrenddel kisebb, mint a többi modell ketoné, ennek megfelelően az analóg fragmentáció is kedvezőtlen lépésnek tekinthető. Ezzel szemben, a kísérleti tapasztalatokkal összhangban az elektronszívó arilcsoportot tartalmazó **229a** ketonnak a **227a**→**224**+**228a** fragmentációs lépéssel analóg, szintén a **228a** enolt eredményező izomerizációja bizonyult a számolások szerint a legkedvezőbb folyamatnak.



4. ábra

- 17.) A **251d** iminokarbonsav az adott körülmények között nem lép reakcióba, a bomlástermékek mellett mintegy 70-75% hozammal lehetett a reakcióelegyből visszanyerni. E modellnek a megfelelő észteréhez és a többi iminéhez viszonyított csökkent reaktivitását ikerionos szerkezetével értelmeztük, ami nem teszi lehetővé a kellően aktivált jodoimmínium kation képződését.
- 18.) A lehetséges reaktív **250I-n/A** jodoimmínium kationok DFT modellezésével (B3LYP / DGZVP) kapott szerkezetekben az immínium részlet és a nitrogénhez kapcsolódó aromás gyűrű síkjai közel merőlegesek egymásra ($\Theta = 80,3^\circ$), míg ugyanazon módszerrel kapott eredmények szerint a protonált **250I-n/B** iminekben a C=N kötés és az N-fenilcsoport síkjai által bezárt szög jóval kisebb ($\Theta = 20,9\text{--}23,6^\circ$), amely jelentősebb mértékű konjugációt tesz lehetővé. A **250/A** típusú kationok esetén a konjugációhoz jelentős mértékben hozzájáruló HOMO a C-aril- és az jodoimmínium csoportokon koncentrálódik, az N-arilcsoportra gyakorlatilag egyáltalán nem terjed ki. Utóbbinak a C=N kötés síkjára nézve csaknem teljesen merőleges pozíciója valószínűleg a nitrogénhez kapcsolódó terjedelmes jódatom közelségének köszönhető, mely ily módon kerülhet legtávolabb az N-arilcsoport H2 és H6 atomjaitól.

Végezetül ismételten megköszönöm Bírálóm alapos munkáját, kritikai észrevételeit és egyes problémák, valamint mechanizmusok további, pontosabb és alaposabb megfontolására ösztönző hasznos kérdéseit.

2012-02-13.

Csámpai Antal