

## Bírálat

Dr. Kiss Loránd:

### Ciklusos béta-aminosavak szelektív és sztereokontrollált funkcionálizálási

című akadémiai doktori értekezéséről

A béta-aminosavak különböző bioaktív természetes eredetű vegyületek építőelemei, valamint biológiailag értékes  $\beta$ -laktámok prekursorai. Számos  $\beta$ -aminosavszármazék, mint például a ciszpentacin, az oxetin, vagy az orizoximicin antifungális vagy antibakteriális hatással rendelkezik. Az aliciklikus vagy az oxigén vagy nitrogén heteroatomot tartalmazó heterociklusos, konformációsán gátolt  $\beta$ -aminosavak különböző új típusú, biológiailag aktív peptidek építőelemeiként is szolgálnak, így módosított származékaiknak peptid alapú gyógyszermolekulák szintézisében is lehet jelentősége. A királis enantiomertiszta  $\beta$ -aminosavak származékai aszimmetrikus szintézisekben királis építőelemként is alkalmazhatók.

Széleskörű biológiai tulajdonságaiknak köszönhetően tehát a konformációsán gátolt karbociklusos és heterociklusos  $\beta$ -aminosavakra egyre nagyobb figyelem irányult az elmúlt húsz évben. E vegyületcsalád reprezentánsai mind a szintetikus, mind pedig a biokémikusok körében egyre nagyobb figyelmet nyertek és fontos területet képviselnek napjainkban. Az intenzív fejlődést az elmúlt tíz évben megjelent több mint 300 közlemény is alátámasztja.

A béta-aminosavak előállítás, átalakítása régi kutatási területe a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Kar Gyógyszerészi Kémiai Intézetének. Így nem meglepő, hogy a dolgozat témája is e területtel foglalkozik. Jelölt munkája céljaként a regio- és sztereoszelektíven illetve sztereokontrollált módon funkcionizált aliciklusos  $\beta$ -aminosav származékok szintézisét tűzi ki, racém és enantiomertiszta formában egyaránt.

Kiss Loránd személyében Bernáth Gábor és Fülöp Ferenc nyomdokában, az általuk kialakított hagyományok egyik méltó követőjét üdvözölhetjük. Kiss Loránd 2003-ban került Szegedre, 2005-ben jelent meg az első, az értekezés témaköréhez kapcsolódó cikke. Az azóta eltelt 10-11 évben 64 közleménye jelent meg többnyire a szerves kémia névű szakmai folyóirataiban. Ebből 31 szolgál az értekezés alapjául, további 15 kapcsolódik az értekezés tárgyköréhez. A 31 közleményből 20-ban Jelölt az első szerző. A 30 kísérleti közlemény mellett egy review cikk található, érthető okokból (Chemical Reviews if= 46,57). Az értekezés témaköréhez kapcsolódó közlemények között több összefoglaló közlemény és egy könyvfejezet

is található. Mivel újabban az MTMT nem mutatja az impakt faktor értékeket, és nem számoltam ki jelölt összesített teljesítményét, így csak az MTMT-ben újonnan bevezetett folyóirat szakterületi rangsorra tudok hagyatkozni. Az elmúlt 5 évben megjelent 40 közleményből 7 az első 10%-ba, további 25 pedig az első 25%-ba esik. Azaz, az utóbbi 5 év közleményeinek 80%-a olyan folyóiratokban jelent meg, amely a szakterület első 25%-ba tartozik. Azt hiszem, ez sok mindent elmond Jelölt munkájának színvonaláról is. Itt jegyzem meg, hogy a közleményeknek nagyon kevés társszerzője van, ha jól számoltam, összesen 3 PhD hallgató munkája van benne, ez azt is jelenti, hogy Jelöltnek nagyon sok kísérleti munkát saját kezűleg kellett elvégeznie.

Az értekezés 94 oldal terjedelmű. A két és féloldalas bevezetés, célkitűzés fejezetet követi 13 oldalon az irodalmi háttér bemutatása. Jelölt 56 oldalon számol be eredményeiről, ezt követi az 5 oldal összefoglalás és az 1 oldal eredmények hasznosítása című fejezet. 14 oldalas az irodalomjegyzék 290 irodalommal, beleértve a saját közleményeket is. A dolgozat kísérleti körülményeket leíró részt nem tartalmaz, ezek megtudhatók a Mellékletek ill. a Mellékletek I. külön kötött kötetekből. A Mellékletek kötet tartalmazza a dolgozat alapjául szolgáló 31 közleményt, a Mellékletek I. az értekezés tárgyköréhez tartozó további 15 közleményt. Ennek létét nem egészen értem.

Itt jegyzem meg, hogy az értekezés témaköréhez kapcsolódó közlemények száma az irodalomjegyzék szerint 17 (32-48 sorszámúak), a Melléklet I-ben azonban csak 15 közleményt találtam.

A dolgozatban a saját munkát feltüntető közlemények sorszáma nyilvánvalóan meghatározott logikai sorrendet követ. Az olvasó tájékozódását nagyban megkönnyítette volna, ha a mellékletekben lefűzött különlenyomatok is ezt a logikát követik, és nem a legújabb közleményektől halad időben visszafelé. További segítség lett volna, a mellékletek tartalomjegyzékében a közlemények címének a feltüntetése is.

A Jelölt értekezése összeállításakor fő vonalaiban tehát követte az akadémiai doktori értekezések formai előírásait, és sikerült több éves munkáját összefogottan és világosan bemutatnia.

Kiss Loránd kísérleti munkáját és eredményeit négy fő fejezetben foglalta össze:

- 1) Ciklusos  $\beta$ -aminosavak funkcionálizálási a gyűrű C=C kötésének átalakításával
- 2) Fluortartalmú ciklusos  $\beta$ -aminosavak előállítása
- 3) Egyéb módszerek funkcionálizált  $\beta$ -aminosavak szintézisére
- 4) Ciklusos  $\beta$ -aminosavak átalakításai természetes vegyületekké

Az első fejezet a legrészletesebb, és egyben a legnagyobb terjedelmű, 27 közlemény munkáját fedi le. Itt írja le jelölt a többnyire ciklohexén és ciklopentén gyűrűk kettőskötéseinek segítségével elvégzett funkcionálzási reakciókat., melyek a következők:

Első lépésben szelektív epoxidálással epoxi-vegyületeket alakítottak ki, melyek különböző úton történt nyitásával jutottak különböző hidroxil-vegyületekhez. Ciklohexánváz  $\beta$ -aminosavakból kiindulva regio- és sztereoselektív jódlaktonizáción alapuló stratégiával telítetlen hidroxilezett  $\beta$ -aminosav származékok sztereoiszomerjeit állították elő.

Telítetlen öt- illetve hattagú  $\beta$ -aminoészterek jódl-indukálta oxazolidinon illetve oxazinon származékok képzésével valósították meg ciklopentán- illetve ciklohexánváz hidroxilezett ciklusos  $\beta$ -aminosav származékok regio- és sztereoselektív szintézisét.

Norbornén- és *diendo*-norbornénváz  $\beta$ -aminosavak oxidatív gyűrűnyitásával végrehajtották difunkcionalizált ciszpentacin származékok sztereokontrollált szintézisét.

Diszubsztituált ciszpentacin származékok sztereokontrollált szintézisét megvalósították norbornénváz és oxanorbornénváz  $\beta$ -aminosavakból kiindulva ruténium tartalmú katalizátorok alkalmazásával, gyűrű nyitó metatézissel is.

Monociklusos, telítetlen  $\beta$ -aminosavakból kiindulva, sztereokontrollált oxidatív gyűrűnyitással változatosan funkcionizált aciklusos  $\beta$ -aminosav származékokat állítottak elő.

*N*-heterociklusos  $\beta$ -aminosav származékok előállítására sikeresen alkalmazták az oxidatív gyűrűnyitást követő redukív gyűrűzárás stratégiát, ily módon piperidinváz, azepánváz és *N*-áthidalt biciklusos  $\beta$ -aminosav származékokat nyertek.

A C=C kötésre történő, nitril-oxiddal végzett 1,3-dipoláris cikloaddícióval elvégezték az aliciklusos  $\beta$ -aminosavak funkcionizálását, és a reakciókörülmények illetve a szubsztrát változtatásával az átalakulások szelektivitását is tanulmányozták. Az így kapott izoxazolin vázzal kondenzált  $\beta$ -aminoészterek heterogyűrűjének redukív nyitásával szelektíven multifunkcionalizált, ciklusos  $\beta$ -aminosav származékok izomerjeit állították elő.

Végrehajtották a telítetlen, ciklusos  $\beta$ -aminosavak funkcionizálását sztereoselektív aziridinálást követő aziridin gyűrűnyitással is.

És végül telítetlen  $\beta$ -aminosavakból kiindulva, ezek C=C kötésének átalakításaival, palládium-katalizált keresztkapcsolásos reakció segítségével aril-szubsztituált aliciklusos  $\beta$ -aminosav származékokhoz jutottak.

A második fő rész a fluor tartalmú ciklusos  $\beta$ -aminosavak előállítása, melynek kulcslépései a hidroxil-fluor illetve oxo-difluor csere voltak. Egy új módszerrel az aziridin gyűrűvel kondenzált ciklusos  $\beta$ -amino-észterek heterogyűrűjének fluoriddal történő nyitásával hatékony és szelektív módszert dolgoztak ki a fluor atomnak a cikloalkán vázra történő bevitelére.

A harmadik részben jelölt glicin-észterek  $\alpha$ -klóriminekre történő addíciójával  $\alpha,\beta$ -diamino észterek sztereoisomerjein keresztül intramolekuláris gyűrűzárással aziridinaminokarboxilátok sztereoisomerjeit állította elő. Ezekből intramolekuláris aziridin gyűrűnyitást követő gyűrűzárással négytagú, *N*-heteroatomot tartalmazó  $\beta$ -aminoésztereket nyert.

A negyedik részben pedig bemutatja a tasiromin és epitasiromin alkaloidok előállítását ciklookténváz *cisz*- $\beta$ -aminosavból kiindulva. Így egy példát is láthatunk arra, hogy mire hasznosíthatók az előzőekben előállított vegyületek.

Az értekezés legértékesebb és egyben legtöbb új eredménnyel szolgáló részének az első fejezetet, tartom, melynek alkalmazásával természetes alkaloidok szintézisére is lehetőség nyílt,

Az értekezés jól felépített és megszerkesztett munka, fogalmazása, és kiállítása is jó. Bár kerestem, de a tartalomjegyzékben található apró bakin kívül nem találtam elírást. Időnként egy-egy mondatot ugyan kétszer kellett elolvasnom, mert elsőre bonyolultságuk miatt nem fogtam fel, de másodjára már igen.

Mivel szűkebb szakterületem nem kimondottan a szintetikus szerveskémia, ezért az egyes reakciókon, reakciómechanizmusokon való csemegézést meghagyom ehhez jobban értő bíráló kollégáimnak. Pár egyszerű kérdésem, megjegyzésem a következő:

20.oldal: 83-as vegyület sztereoselektív epoxidálása: irigylem, hogy 100%-ban sztereoselektíven kapta meg a termékeket, nekem ez a karotinoidoknál sosem sikerül. A *meta*-klór-perbenzoesavon kívül próbálkoztak-e mással is végezni az epoxidálást?

26.oldal: Ha jól értettem, akkor a **93** azidvegyülettel és a nemszimmetrikus etil-propioláttal elvégezve a cikloaddíciót, mind Cu(I) katalizátor jelenlétében, mind annak hiányában ugyanazt a **118** számú vegyületet kapták regioszelektíven. Egyéb nemszimmetrikus acetilének esetén csak a Cu(I) katalizátor jelenlétében vált regioszelektívvé a reakció. Tudnak erre magyarázatot?

70.oldal: 3.4 fejezet: A felsorolt indolizidinváz vegyületek közül többen számos hidroxilcsoportot tartalmaznak a biciklusos vázon (pl. kasztanoszpermin), aminek köszönhetően egyes glikozidáz enzimek jó inhibitorai és ezzel összefüggésben rendelkeznek sokféle kedvező biológiai hatással. Vajon a vázolt

stratégiával lehetőség lenne-e ezen vegyületek analogonjait is előállítani, melyek különböző orientációjú plusz hidroxilcsoportokat tartalmaznak pl. a tasirominhoz képest?

78.oldal Az eredmények hasznosítása: " Az általunk szintetizált változatosan funkcionizált új ciklusos aminosav származékok biológiai vizsgálatok alapját is képezik" írja jelölt. Jó lett volna legalább a fő irányokat megadni, mely területeken indultak el biológiai vizsgálatok.

Összefoglalva megállapítom, hogy Jelölt egyszerű és hatékony szelektív szintézismódszereket dolgozott ki a ciklusos  $\beta$ -aminosavak funkcionizálásaira, ennek eredményeként pedig nagyszámú, változatosan szubsztituált, nagyfokú kémiai diverzitással rendelkező származékot állított elő. A vegyületeket illetve a szintézis technikákat sikeresen alkalmazta természetes vegyületek előállítására is.

A Dr. Kiss Loránd által benyújtott értekezésben foglalt eredmények messzemenően megfelelnek egy akadémiai doktori értekezésnek. Mindezek alapján javaslom Kiss Loránd MTA doktori értekezése nyilvános vitájának a kitűzését és ennek alapján az MTA Doktora cím odaítélését.

Pécs, 2016. március 07.



Dr. Deli József

az MTA doktora