

Válasz

Dr. Novák Zoltán, egyetemi adjunktus

Balogh János: Ferrocéntartalmú biokonjugátumok előállítása homogénkatalitikus karbonilezéssel

című PhD értekezéséről készített bírálatára

Mindenekelőtt szeretném megköszönni Dr. Novák Zoltán adjunktus úr opponensi véleményét.

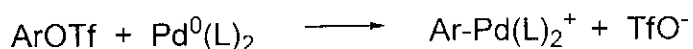
A feltett kérdések, megjegyzések és a rájuk adott válaszok a következők:

Kérdés 1: Mivel magyarázható a szabad imino csoporttal rendelkező, két ferrocenil egységet tartalmazó arginin származékok (67) nagyobb érzékenysége és instabilitása a triacilezett termékekhez képest?

Válasz 1: Elgondolásom szerint, a palládium-katalizált karbonilezés során elsőként az arginin nagyobb bázicitással (ezáltal nagyobb nukleofil erővel) rendelkező guanidino-csoportja acileződik. Az irodalomban rendkívül kevés példát találhatunk arginin és származékainak acilezési reakciójára. Egyes közlemények szerint azonban az arginin acilezése során a reakciót az argininben található guanidino-csoport bomlása kísérte; a folyamat ornitin származék képződéséhez vezetett. [H. Rink *et al.* *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 621-624; S. M. Bose *et al.* *Archives of Biochem. and Biophys.* **74** (1958) 46-56; D. L. Stalling *et al.* *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* **22** (1966) 329-335]. Kísérleteim során ferrocéntartalmú, egységes ornitin származék képződését én nem tapasztaltam. Véleményem szerint, ha az argininben található guanidino-csoport imino- és primer aminocsoportját is sikeresen acilezzük, akkor ez a bomlási folyamat megakadályozható. Azonban elektronikus és szterikus okok miatt a második ferrocenilcsoport várhatóan az alfa helyzetű aminocsoportot acilezi a következő lépésben, és csak ezután következhet be $^{\text{a}}\text{NH}_2$ -csoport acilezése. Így, az egyszeresen acilezett guanidinocsoport bomlása – elgondolásom szerint – konkurál az $^{\text{a}}\text{NH}_2$ -csoport acilezési folyamatával.

Kérdés 2: Meglepő módon a 72a aril-triflátot nem sikerült kapcsolási reakcióba vinni. Mi lehet a csökkent reaktivitásnak az oka? A katalitikus ciklus melyik lépésénél állhat le a reakció? Keletkeznek-e más termékek a reakció során? A 72a vegyületen elvégezhető-e más keresztkapcsolási reakció?

Válasz 2: Az alkenil-halogenidek palládium-katalizált karbonilezési reakciójának első lépésében az aril-halogenid Pd(0)-ra való oxidatív addíciója révén egy acil-palládium komplex képződik. Azonban, az aril-triflátok átalakítása során az előbb említett első lépés egy ionos komplex kialakulásához vezet:



[A. Jutand *et al. Organometallics* **14** (1995) 1810-1817; A Jutand *Eur. J. Inorg. Chem.* (2003) 2017-2040; C. Amatore *et al. Organometallics* **20** (2001) 3241-3249]

A katalitikus ciklus itt, az oxidatív addíciós lépésnél áll(hat) le, ugyanis az aril-triflátok esetében az aril-jodidokhoz viszonyítva ez a lépés 10^4 -szer lassabb [A. Jutand *et al. Organometallics* **14** (1995) 1810-1817]

Általános tapasztalat, hogy aminokarbonilezési reakcióba aril-triflátok csak kétfogú ligandumok, egyes esetekben dppp vagy dppb, máskor csak dppf jelenlétében vihetők [G. Ortar *et al. Tetrahedron Lett.* **39** (1998) 2835-2838; G. Ortar *et al. Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 3931-3934; R. E. Dolle *et al. J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1987) 904-905; C. F. J. Bernard *Organometallics* **27** (2008) 5402-5422]. Az én alapvető célom az alkenil-halogenidek átalakítása volt, így - miután megállapítottam, hogy az aril-triflát azonos körülmények között nem lép reakcióba – nem végeztem további kísérleteket e vegyület átalakítása érdekében.

A reakció során a kiindulási szteránváz as aril-triflátot teljes egészében átalakulatlanul visszakaptam. Egyéb melléktermék képződését nem tapasztaltam. **72a** vegyületet csoportunk korábban különféle keresztkapcsolási reakciókban (Heck-, Stille-kapcsolás) sikeresen átalakította.

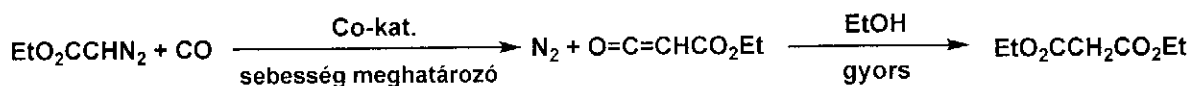
Kérdés 3: A β -laktámok előállítására irányuló optimálási kísérletek alapján megállapítható, hogy az etil-diazoacetát és a ferrocenil-imin arányának növelése kedvezően hat a β -laktám képződésére. Az etil-diazoacetát mennyiségének növelésével azonban az EDA:Co₂(CO)₈ arány is változik. Lehet-e ennek hatása a β -laktám képződésére?

Válasz 3: Véleményem szerint helyesen az EDA:Co₂(CO)₈ aránya is, és nem kizárólag az EDA:imín aránya felelős a β -laktám képződéséért.

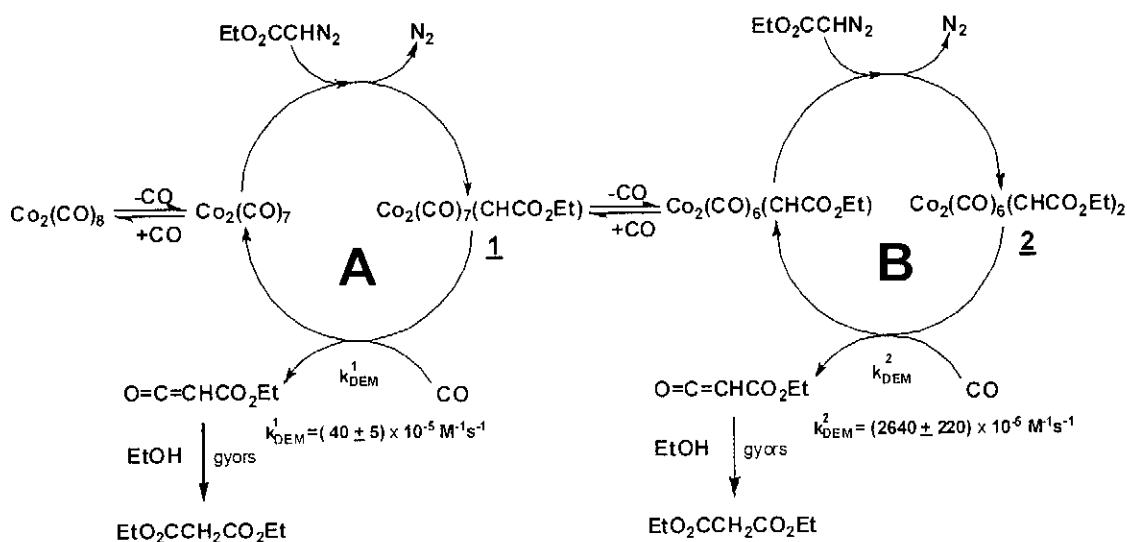
Korábban Ungváry és kutatócsoportja elvégezte az etil-diazoacetát oktakarbonil-dikobalt jelenlétében lejátszódó kobalt-katalizált átalakításának reakciókinetikai vizsgálatát.

(N. Ungvári *et al. Inorg. Chim. Acta* **363** (2010) 2016-2028)

Az etil-alkohol, mint nukleofil reagens jelenlétében elvégzett kísérleteik szerint az etoxikarbonil-ketén képződése a sebesség meghatározó lépés.



A folyamat során etoxikarbonil-ketén kétféle, egymással kapcsolatban álló katalitikus ciklusban képződik. A **B**-vel jelzett, két etoxikarbonil-karbén hidas komplexet tartalmazó ciklusban a mérési eredmények szerint 66-szor gyorsabban keletkezik az etoxikarbonil-ketén. Az etil-diazoacetát főlegesen való alkalmazása a 2-vel jelölt kobalt-komplex kialakulását, ezáltal az etoxikarbonil-ketén kialakulását segíti elő.

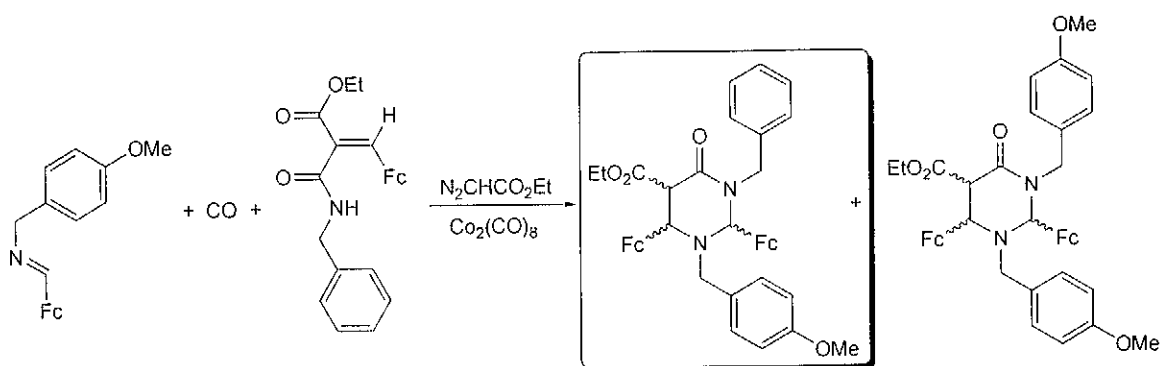


Kérdés 4: A ferrocenil iminek (**76**) a dolgozatban hol *szin*, hol *anti* állásban szerepelnek az ábrákon. Van-e ennek jelentősége az átalakításokban?

Válasz 4: A ferrocenil-iminek ábrázolása során sajnos nem voltam következetes. Véleményem szerint a *szin* térállású vegyületek azok, amelyek termodinamikailag stabilisabbak. A doktori disszertációm szerkesztése során a ferrocénvázis iminek ábrázolásának egységessége célszerű lett volna jobban odafigyelnem.

Kérdés 5: Előállíthatók-e a pirimidinon vázas vegyületek **78** ferrocenil-metilidén-malonsav származékokból kiinduló reakcióban?

Válasz 5: Kísérleteket végeztem arra vonatkozóan, hogy közvetlenül a ferrocenil-imin és a ferrocenil-metilidén-malonsav származék reakciójában, valamint az előbb említett körülmények között kobalt katalizátor hozzáadásával előállíthatók-e a pirimidin-4-on vázas vegyületek. Sem az első, sem a második esetben nem sikerült pirimidinon vázas termék keletkezését kimutatnom. Azonban, az alábbi kísérletben sikerült „vegyes” pirimidin-on származékot szintetizálnom:



Ez azt mutatja, hogy a szén-monoxid nyomás alatt az etil-diazoacetátból és az oktakarbonil-dikobaltból egy olyan aktív katalizátorrendszer alakul ki, amely elősegíti a hetero-Diels-Alder reakció lejárásodását.

Kérdés 6: Mivel magyarázható, hogy csak a metilén egységet tartalmazó $Fc-CH=N-CH_2-R$ Schiff bázisok esetében keletkeznek a **88**, **89** pirimidinon vázas vegyületek? Mi a CH_2 csoport szerepe?

Válasz 6: Egyértelmű magyarázat nem adható arra a kérdésre, hogy miért kizárólag a metilén egységet tartalmazó $Fc-CH=N-CH_2-R$ Schiff bázisok esetében keletkeznek a **88**, **89** pirimidinon vázas vegyületek. Elgondolásom szerint az előbb említett iminekben a nitrogén atom szterikusan jobban hozzáférhető. Ez segítheti elő a [4+2] cikloaddíciós reakció lejárásodását.

Tisztelettel köszönöm Dr. Novák Zoltán úrnak az értekezésemről alkotott kedvező véleményét, javító szándékú megjegyzéseit, javaslatait.

Veszprém, 2011. február 21.

Balogh János
Balogh János