

Oppenensi vélemény

Volk Balázs: „Nitrogéntartalmú heterociklusos gyógyszerjelölt vegyületek előállítása és vizsgálataik” című MTA doktori értekezéséről

Volk Balázs az Egis Gyógyszergyárnál kutató vegyészként, majd vezetőként eltöltött utóbbi 15 év kutatási eredményeiből állította össze az MTA doktori értekezését. Az értekezés alapját 27 közlemény és két szabadalom adja a 2006-2019 közötti időszakból, melyek többségében a jelölt első vagy levelező szerző. A közlemények között megtalálhatók a szakterület kiemelkedő folyóiratai mint a Journal of Medicinal Chemistry, Journal of Organic Chemistry, European Journal of Organic Chemistry, Molecules és Tetrahedron. A jelölt ipari kutatásainak eredményeit publikálta és mutatta be az értekezésében, ami a vállalati titkok megőrzése miatt nem egyszerű feladat. Az értekezés jól szemlélteti, hogy ipari háttérrel is meg lehet találni a módját a kutatási eredmények rangos folyóiratokban történő publikálására, ami elengedhetetlen az MTA doktori cím megszerzéséhez.

Az értekezés négy biciklusos, kondenzált heterociklus alapvázának előállítási, módosítási lehetőségeit és farmakológiai vizsgálatait mutatja be 122 oldalon. A tárgyalt alapvázak az oxindol, 1,3-diazaoxindol, benzotiadiazin-dioxid és a benzotiadiazepin-dioxid. Egy rövid másfél oldalas bevezetés után az oxindolok alkilezési és átalakítási reakció következnek az értekezésben, amibe a jelölt a jobb érthetőség miatt beépítette a PhD fokozat megszerzése előtt elért eredményeket. Dicséretes, hogy ebben a fejezetben leírt eredményeket egyértelműen elkülöníti a többi, a PhD fokozat megszerzése után elért eredményektől. Az „Oxindol-karboxamidok előállítása” című fejezet után egy-egy fejezetet szentel a többi három heterociklusos származék előállítási és módosítási reakcióinak. Az irodalmi háttér némileg rendhagyó módon az egyes fejezetekbe van beépítve, ami így talán jobban segíti az önálló fejezetekben tárgyalt eredmények megértését. Az értekezéshez 212 hivatkozást tartalmazó irodalomjegyzék tartozik. A dolgozat logikusan felépített, jól követhető, elírások csak elvétve fordulnak elő benne. A szöveg jól hivatkozik az ábrákon bemutatott eredményekre. Ennek ellenére nem tekinthető könnyű olvasmánynak, mert a Jelölt nagy mennyiségű szintetikus munkát és farmakológiai vizsgálatokat igyekezett az adott korlátok között minél tömörebben bemutatni.

Az értekezés új tudományos eredményei az alábbi pontokban foglalhatók össze:

- 1) Oxindolok C-3 szelektív alkilezési reakciójának kidolgozása és az eljárás alkalmazása olyan különböző szubsztitúciós mintázatú 3,3-diszubsztituált oxindolok előállítására, melyek szelektív 5-HT₇ receptorligandumoknak bizonyultak. A vegyületcsalád metabolizmusának vizsgálata relatív HPLC retenciós időn alapuló megközelítéssel, és ¹¹C izotóp jelzett PET radioligandumok előállítása.
- 2) Hatékony szintézismódszer kidolgozása változatosan szubsztituált oxindol-1,3-dikarboxamidok előállítására, és az 1-fenoxikarbonil és 1-etoxikarbonil csoportok eltérő reaktivitásának értelmezése az amidálási reakciókban.
- 3) Új eljárás kidolgozása 1,3-diazaoxindolok előállítására és szelektív alkilezésére.
- 4) Új szintézismódszerek kidolgozása a C-4 pozícióban szubsztituálatlan benzotiadiazin-dioxidok előállítására, mezoionos származékaik előállítása és a Stevens féle átrendeződéssel analógiát mutató gyűrűszűkülési reakció felfedezése és mechanizmusának vizsgálata.
- 5) Benzotiadiazepin-dioxidok előállítása ftalid származékokon keresztül és a különbözően szubsztituált származékok eltérő gyűrűszűkülési reakciónak vizsgálata.

Az értekezéssel kapcsolatban az alábbi kérdéseim és megjegyzéseim vannak:

- 1) Az értekezés a „nátrium bázis” elnevezést használja a nátrium-hidrid és nátrium-metoxid bázisokra, melyekben a hidrid ion illetve a metoxid ion felelős a bázicitásért, és a nátrium csak ellenion. Lehet, hogy pontosabb lenne a hosszabb „nátrium iont tartalmazó bázisok” terminus használata.
- 2) 18. oldal: A Raney-nikkel katalizátorral kifejlesztett oxindol monoalkilezési reakció értékét és gyakorlati alkalmazhatóságát jól szemlélteti, hogy a módszer leírása után más kutatócsoportok is dolgoztak ki hasonló katalitikus eljárásokat alkohol reagensekre, de lényegesen drágább katalizátorokat használtak, és a termék egyes esetekben kromatográfiás feldolgozást igényelt.
- 3) 20. oldal: Hogyan értelmezhető a 3-etiloxindol paraformaldehiddel és Raney-nikkel katalizátorral végzett C-7 metilezési reakciójának regioszelektivitása? Miért nem keletkezik a C-5 metilezett származék?
- 4) 21. oldal, 19. ábra: Az alkoholból keletkező formaldehid nem vehet-e részt közvetlenül hidroximetilezési reakcióban az oxindol aktivált benzolgyűrűjével? Szükséges-e az előzetes *N*-hidroximetilezési lépés a mechanizmusban?

- 5) 24. oldal: A „nem megfelelő inertizálás esetén” helyett az „inert körülmények nem megfelelő biztosítása esetén” lenne a szerencsésebb. Az „inertizálás” ezt követően is többször szerepel.
- 6) 28. oldal, 25. ábra: A reakciósorban szereplő **33** vegyület C-3 etil csoportja a **32** prekursorban és a belőle keletkező **30** vegyület esetén is az R¹ általános csoporttal van helyettesítve. Szerencsésebb lett volna, ha a **33** vegyületben is a C-3 etil szubsztituens helyett R¹ szerepel.
- 7) 30. oldal: A **39** → **37** átalakítás során az ömledékes 120-180 °C reakciókörülmény helyett a reakciópartnerek acetonitriles oldatát bepárolták, majd a két szilárd anyag elegyét szobahőmérsékleten kevertették. Nem lehetséges, hogy már az acetonitril bepárlása során végbement a kívánt nukleofil szubsztitúció?
- 8) A **30e**, **30v** és **30w** racém vegyületek enantiomereit diasztereomer sóképzéssel elválasztották, és vizsgálták az enantiomerek receptorkötődését és *in vivo* aktivitását, de az abszolút konfigurációt alkalmas egykristály hiányában nem határozták meg. Hasonló szerkezetű, optikailag aktív oxindol származékok irodalmi adatai alapján vagy más módszerrel nem lett volna-e lehetséges meghatározni az enantiomerek abszolút konfigurációját?
- 9) 77. oldal, 63. ábra: A 63. ábrán bemutatott **94** oxindol származék C-5 szelektív metilezési reakciója kivitelezhető lett volna-e *t*-BuOK bázissal a 60. ábra irodalmi példája alapján?
- 10) 81-82. oldal: A **101a** vegyület egykristály röntgendiffrakciós szerkezetében mérhető kötéstávolságok összhangban vannak-e a 71. ábra bal oldali határszerkezeti formával? A jobb oldali határszerkezetnél egy pozitív töltésű nitrogén kapcsolódik a karbonil szénhez, de ugyanakkor konjugáció is megvalósul, ami csökkentheti a karbonil vegyértékrezgés hullámszám értékét. Hasonló módon a **129a** és **130a** röntgendiffrakciós szerkezeteiben a N-S kötéstávolságok összhangban vannak-e kötésrenddel?
- 11) 84. oldal, 74. ábra: A 74. ábrán bemutatott alapvázaknál a bioaktivitás leírásához szemléletes lett volna néhány vegyületet konkrétan bemutatni, amit a Jelölt feltehetően az oldalszám korlát miatt nem tett meg.
- 12) 102-103. oldal: A **144** képletű vegyületek aza-Stevens típusú gyűrűszűkülési reakciójánál kizárható-e a gyökös mechanizmus? Mit várható a reakció sztereokémiáját tekintve, ha optikailag aktív kiindulási anyaggal végzi el a gyűrűszűkülési reakciót?
- 13) 109. oldal: gépelési hiba a „hexillítium” megadásánál.

- 14) 112. oldal: Milyen mechanizmus várható a **179**→**180** átalakításnál, melynek során egy azid és egy nitro csoport reakciójában alakul egy oxadiazol-*N*-oxid gyűrű?
- 15) A dolgozat értékes részét képezi a benzotiazepin-dioxidok termikus gyűrűszűkülési reakciója, melynek során részletesen vizsgálták a termékek és intermedierek szerkezetét és a reakció mechanizmusát. Lehet-e szintetikus jelentősége a 121. és 125. ábrákon bemutatott diasztereoszelektív Diels-Alder reakcióknak kondenzált tetralin származékok előállítására, melyek a reaktív *orto*-kinodimetán intermedierek jelenlétét igazolták?

Az értekezésben és a tézispontokban bemutatott kutatási eredményeket a kutató saját és új tudományos eredményeinek fogadom el, melyek jelentősen hozzájárultak a szakterület fejlődéséhez. A jelölt értékes eredményekben gazdag értekezést nyújtott be, és komoly érdemeket szerzett az adott heterociklusok szintézisében, módosításában és farmakológiai vizsgálatában. Hatékonyan járult hozzá, hogy a vegyületcsaládokban elért kísérleti eredményeket és az eltérő reaktivitást logikusan értelmezhessek. A doktori értekezés tudományos eredményei és színvonala teljesítik az MTA doktora cím megszerzésére támasztott követelményeket.

Mindezek alapján javaslom Volk Balázs értekezésének nyilvános vitára tűzését, az értekezés elfogadását, és sikeres védelem esetén az „MTA doktora” cím odaítélését.

Debrecen, 2020. 02.06.

Kurtán Tibor

tanszékvezető egyetemi tanár