

Wölfling János, az MTA doktorának, egyetemi tanárnak a „*Kondenzáltvázas kén- és nitrogéntartalmú heterociklusos vegyületek szintézise és kémiai átalakításai*” című MTA doktori értekezéséről írt bírálata

1

olyan laboratóriumban próbáltam elsajátítani, ahol a tisztítási ill. elválasztási technikák közül a kristályosítás elsőbbséget élvezett más technikákkal, így az oszlopkromatográfiával szemben). Kevés kivételtől eltekintve (pl. bomlékony vegyületek) a reakcióelegy feldolgozását ma is kristályosítással kezdem. Szerencsés véletlenek folytán pl. diasztereomer párok szétválasztása is megoldható volt (az egyik izomer kristályosításkor kiválik, míg diasztereomer párja az anyalúgban marad). Természetesen a legtöbb esetben az oszlopkromatográfia nem nélkülözhető. A „hagyományok” szerepét az is mutatja, hogy egyes laboratóriumokban a nyers reakciótermék tisztítása, elválasztása mindig oszlopkromatográfiával történik, de vannak olyan laboratóriumok is, ahol ezt pl. szublimálással oldják meg.

2. A 183a,b vegyületeket acetonitrilben, szobahőmérsékleten, dimetil-acetilén-dikarboxiláttal 8-10 napig kevertették. Nem kísérelték-e meg a körülményeket módosítani, a reakcióidő csökkentése végett?

Válasz: A két 1,5-benzotiazocin izomer előállításáról egy előzetes publikációnak szánt *Tetrahedron Letters* közleményünkben számoltunk be. A munkát e területen tovább folytatjuk. Jelenleg zajló kutatásaink a reakció optimalizálását, mellékreakciók tanulmányozását és 1,4-, ill. 4,1-benzotiazepinekből benzotiazonin vázas vegyületek előállítását célozzák.

Próbáltuk a reakciókörülményeket változtatni, pl. megkíséreltük acetonitril helyett oldószerként metanolt, toluolt használni, de a reakcióidőt nem sikerült csökkenteni, a hőmérséklet emelése viszont a végtermékek bomlását idézte elő. Hasonló eredményre jutottak Voskressensky és munkatársai a különböző kondenzált tetrahidropiridinek és alkinek reakcióinak tanulmányozása során is (*Tetrahedron* **2010**, 66, 5140–5148; 9421–9430). Harmadik közleményünkben viszont leírják, hogy a tetrahidrotieno[3,2-*d*]azocin hasonló reakcióban metanolban napok helyett néhány óra alatt keletkezik (*Tetrahedron* **2008**, 64, 10443–10452).

3. Ahol királis vegyületek keletkeztek, gondoltak-e az enantiomerek rezolválására?

Válasz: Az enantiomerek rezolválását nem terveztük. Természetesen kiemelkedő biológiai aktivitás esetén ez nem kerülhető meg.

4. *Mi indokolja véleménye szerint az 54, 55, 56 jelű angulárisan kondenzált diaril- β -laktámok jelentős mértékben eltérő viselkedését a nátrium-metiláttal megkísérelt izomerizáció során?*

Válasz: A kísérleti tapasztalatok és a DFT számítások összhangban vannak. A számítások igazolták, hogy a benzotiazinok és izokinolinok esetében a β -laktám gyűrűn vicinálisan elhelyezkedő aril szubsztituensek *transz*-térállásuk esetén stabilabbak *cisz*-párjukhoz képest, míg benztiazepin esetén ez megfordul. Ezzel magyarázható, hogy az azeto-benzotiazepin származékoknál az izomerizáció nem megy végbe. Az azeto-benzotiazinok és azeto-izokinolinok esetén a *cisz*→*transz* epimerizáció végbemegy ugyan, összhangban a számításokkal, de utóbbi esetben lényegesen lassabban és rosszabb termeléssel, valamint mellékreakció (retro-Staudinger termék) kíséretében. Ennek okát a metilén-metilén, ill. kén-metilén kötőszögek és kötéstávolságok különbözősége miatt fellépő eltérő gyűrű feszülésekben látjuk. A kérdés további tisztázását a folyamatban lévő *cisz/transz* izomerpárok röntgenkristallográfiai vizsgálata segítheti.

5. *Az értekezésben ismertetett adatok szerint az előállított vegyületek közül néhány jelentős antiproliferatív hatással rendelkezik, amit az in vitro MTT tesztek igazoltak, és biztatóan folynak in vivo kísérletek is. Születtek-e ezzel kapcsolatban az értekezés benyújtása óta említésre érdemes eredmények?*
6. *Az értekezés 110. oldalán található „Az eredmények gyakorlati hasznosíthatósága” című fejezetben az olvasható, hogy „az értekezésben említett már közölt eredményeinken túl más vegyületeink már nanomolos koncentrációban in vitro tumorelles hatást fejtenek ki”. A téziszfüzet ugyanezen címet viselő részében ugyanakkor a következő szerepel: „Vegyületeink között jelentős tumorgátló hatásút találtunk. Néhány származék már nanomolos koncentrációban is aktív volt”. Ezek alapján nem egyértelmű, hogy a kimagasló aktivitást mutató vegyületek az értekezésben szerepelnek-e, vagy sem.*

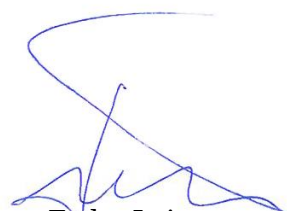
Válasz az 5. és 6. kérdésre: Az értekezésben szereplő vegyületek közül két olyan gyűrűrendszer rendelkezik említésre méltó biológiai hatással, melyet a szakirodalomban már közzétettünk. Így az izobrasszinin és analogonjainak szintéziséről és antiproliferatív hatásáról (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 6273–6276.), valamint az indeno-izokinolinok hasonló tulajdonságairól (*Lett. Org. Chem.* **2011**, 8, 450–453.) jelent meg publikációnk.

A legígéretesebb antiproliferatív hatással rendelkező gyűrűrendszerünk biológiai aktivitásáról a szakirodalomban még nem közzétettünk adatokat (néhány származék szintézisét már leírtuk).

Az óvatos fogalmazás okaként megemlítem, hogy vegyületeink a Szegedi Egyetem gyógyszerre fejlesztési tervei közt szerepelnek. Jelenleg a több mint hatvan vegyületünk *in vitro* MTT teszten kiválasztott nanomolos koncentrációban ható molekulák *in vivo* vizsgálata zajlik (A549 tüdőkarcinóma ellen NSG immunhiányos állatban és 4T1 emlőkarcinóma ellen BALBC immunkompetens egerekben). Két általunk szintetizált vegyületünk *in vivo* vizsgálatokban jelentősen csökkentette a tumor méretét. Farmakológus kollégáink a vegyületek további kémiai optimalizációját, ezen belül is az oldékonyság javítását javasolják. Bírálóm utolsó kérdésére azt válaszolom, hogy az *in vivo* vizsgálatra kiválasztott vegyületek közül egynek szintézise szerepel értekezésemben.

Végezetül ismételten megköszönöm Bírálómnak, hogy tudományos tevékenységemről elismerő véleményt alakított ki és támogatta a doktori értekezés nyilvános vitára bocsátását.

Gyula, 2014. április 28.



Fodor Lajos