

Fodor Lajos: „Kondenzáltvázas kén- és nitrogéntartalmú heterociklusos vegyületek szintézise és kémiai átalakításai” c. MTA doktori értekezéséről

Fodor Lajos kutatásai a Szegedi Egyetem Gyógyszerészi Vegytani (ma Gyógyszerkémiai) Intézetének hat évtizedes szerves kémiai iskolájára épültek. Bár a szerző a nyolcvanas évektől a Szent István egyetemhez kapcsolódó gyulai Pándy Kálmán Kórházban folytatta munkáját, ahol a kísérletes háttér lényegesen szerényebb volt az Alma Mater-énál, dicséretes módon továbbra is fenntartotta a szakmai kapcsolatot a Szegedi Egyetemmel. Ezen elmélyült együttműködésnek, valamint további kialakított hazai és külföldi kooperációknak köszönhetően, és nem utolsósorban saját szakmai érdeklődésétől vezéreltetve, a kandidátusi cím elnyerése utáni harminc évben magas fokú kutatómunkát végzett. A színvonalat legmeggyőzőbben a megjelent közlemények jelzik: a jelen értekezés anyaga 37 kimagasló jelentőségű, többnyire magas impakt faktorral rendelkező folyóiratcikkekben jelent meg. Mindezen közlemények a kandidátusi fokozat megszerzése után jelentek meg, tehát vitathatatlanul új eredmények.

A disszertációt átlapozva azonnal kitűnik szerző mély szeretete a szintetikus kémia iránt. Ez egy igazi, preparatív kémiai központú értekezés, ahol nem marad el egyetlen termék jellemzése, leírása, szerkezetük diszkussziója, a lehetséges, főként farmakológiai alkalmazások elemzése és - nagyon szerencsés módon - egyetlen esetben sem menekül el a lejátszódó kémiai folyamatok mechanizmusának elemzése elől.

Az értekezés szerkezete bizonyos vonatkozásban szokatlan, ezt a szerző mindjárt az írásmű elején be is jelenti: a szokásos „irodalmi előzmények – saját vizsgálatok – összefoglalás” beosztás itt elmarad, helyett a tárgyalásra kerülő mind a hat fejezet külön-külön tartalmazza az odatartozó korábbi irodalom ismertetését. Teljesen egyetértek a szerzővel e tekintetben. Az értekezés ugyanis rendkívül adatgazdag, időnként szerteágazó, és szinte lehetetlen lett volna egy olyan általános „előzmények” fejezetet szerkeszteni, mely a teljes áttanulmányozás végéig kellően felkészíti az olvasót az új anyag megértésére. Szintén jó és szellemes megoldás római számmal és arab számmal megkülönböztetni a más forrásból ismert, ill. a jelen értekezésben leírt vegyületeket.

Meglehetősen általánosra sikerült az értekezés címe és talán szűkíthető lett volna. Nem derül ki belőle ugyanis, hogy a tárgyalt kutatások középpontjában végig izokinolin- és tia-izokinolin (főként benzotiazin) gyűrűrendszerek szerepelnek. Szerző központi gondolata éppen e köré épül fel: hogyan lehet egy-egy heteroatom jelenlétében vagy pozíciójában eltérő gyűrűvázakkal hasonló reakciókon alapuló átalakulásokat kiváltani, és főként az eltéréseket értelmezni. A 6 fejezetből 5 fejezet foglalkozik benzotiazinokkal, egy fejezet pedig az ezekkel rokon benzotiazepinekkal. A fentiekben „szerteágazónak” jellemzett tematika tehát igenis koherens, a fejezetek – ahogy a szerző a bevezetésben említi – valóban egymásra épülnek. Az egyes vegyülettípusok bizonyos szerkezeti hasonlósága így számos esetben kínál összehasonlítási alapot, ami a szerkezetvizsgálatokat és értelmezéseket megkönnyíti.

Az értekezés legfontosabb tudományos eredményeiként a következőket emelem ki:

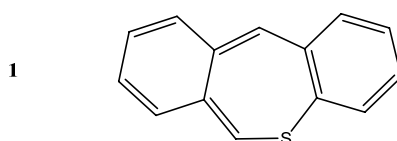
- Izomer 1,3-benzotiazinokhoz és 3,1-benzotiazinokhoz vezető gyűrűzárások és a vegyületcsalád intermolekuláris átrendeződései;
- 4,9-dihidro, 2,5-dihidro és 2,9-dihidrotiazinoindolok előállítása;
- Indolokból kiinduló Bischler-Napieralski reakcióknál átrendeződések megfigyelése és értelmezése;
- tiazinokkal kondenzált β -laktámok gyűrűbővülési, benzotiazepinekhez vezető reakcióinak kidolgozása;
- angulárisan és lineárisan kondenzált benzotiazin- β -laktámok reakciókészségének összehasonlítása és értelmezése;
- kéneliminációs reakciók megvalósítása;

- tioprotoberbán váz kialakítása;
- benzotiazinok és benzotiazepinek reakcióinak feltárása acetilén-dikarboxilátokkal.

Mindezen tárgyú fejezeteket végig kíséri az alapos szerkezetigazolás ismertetése és a reakciómechanizmusok elemzése, alátámasztása. A dolgozatban megfogalmazott következtetések a feltárt adatok és kísérleti eredmények alapján helytállóak. A stílus általában jó, néhány helyen túlságosan tömör. A szerkezeti képletek, ábrák esztétikusak, jól egészítik ki a szöveges leírásokat.

Az értekezés tanulmányozása során az alábbi megjegyzések és kérdések fogalmazódtak meg bennem:

1. 6.o. 3. sor: Nem értek egyet a „kétirányú gyűrűzárás” kifejezéssel. **VII** gyűrűzárása nyilvánvalóan egyirányú és **IV**-t eredményez, azonban ha előbb átrendeződés megy végbe, akkor keletkezik **III**. A gyűrűzárások tehát egyirányúak.
2. 9.o. 10. ábra: Mi az oka, hogy a szubsztituátlan **1aa** nem zár gyűrűt?
3. 9.o.: a „kevert gyűrűzárás” mechanizmusa a leírtak alapján nem érthető, csak feltételezhető. Pl. a **2z** hogyan keletkezik? Talán átacileződés megy végbe?
4. 12.o.: 1. bekezdés: milyen irodalmi példák alapján történtek a szintézisek?
5. 18.o.: alsó 3 sor: arról olvashatunk, hogy a szerző s 3-aminometil-indol (**LIII**) nagy tételben is jól járható szintézisére törekedett. Végül is mi lett a megoldás? Erre nem találtam választ. A 25. ábrára nézve úgy tűnik, hogy talán a nitril (**LI**) hidrazinhidrátos redukciója vált be.
6. 19.o.: a 26. ábrán bemutatott reakciómechanizmus feltételezi a **15a-f** karbónium ion átmeneti képződését. Van bármilyen kísérleti adat ennek feltételezésére? Biztos, hogy van ilyen közti termék?
7. 34.o.: 43. ábra feltételezi, hogy a *cisz* és *transz* termékek 4 elektronos elektrociklizációval, azaz periciklusos reakcióban képződnek. Minthogy azonban kísérletileg termékelegyek mutathatók ki, felmerül annak lehetősége, hogy talán szó sincs előegyensúlyról és elektrociklizációról, és ezért egyszerűen nem szelektív, kétlépéses a reakció. Számos olyan eset ismert, hogy egy adott átalakulás többféle mechanizmussal is végbemehet, tehát az irodalomban is részletesen tanulmányozott Staudinger reakció nem biztos, hogy minden esetben periciklusos átalakulás. Kérdezem, hogy az értekezésben leírt kísérletek során történt-e bármilyen vizsgálat (pl. oldószereffektus, feltételezett előegyensúly gátlása, stb.) a periciklusos jelleg alátámasztására?
8. 44. o.: alsó szakasz: a kísérletező szakember szakmai múltja alapján a szintézisek csoportosítása kifejezetten szubjektív, semmiképpen se tekinthető szakszerűnek.
9. 48.o.: a bemutatott benzotiepinek közül az aromás benzolgyűrűt tartalmazó származékok a stabilak, míg a kinoidálisan kondenzált CXII bomlékony. Gondolt a szerző arra, hogy ennek a vegyületnek a stabilitását egy további kondenzáló benzolgyűrűvel növelni lehetne, vagyis: gondoltak az **1** szintézisére és továbbalakítására?



10. 50-57.o.: a leírt dezmotrópia megfigyelését az értekezés egyik kiemelkedően értékes részének tartom.
11. 69.o.: a 99. oldalon bemutatott reakciómechanizmus logikus lépéseket tartalmaz. Két kérdésem vetődött fel ezekkel kapcsolatban:

- a) a **113→115** lépés valóban értelmezhető a feltételezett keletrop (1+4) ciklizációval. Kéndioxiddal végbemenő hasonló átalakulás régóta ismert, de elemi kénnel van erre irodalmi példa? Valóban reakcióba léphet egy dién – esetleg egy aktivált dién – elemi kénnel? Irodalmi vizsgálódásaim során idáig ilyen nem találtam. Ha ez a reakció általánosíthatóan kivitelezhető, akkor egy új tiofén-szintézis alapját képezhetné. Gyorsan megjegyzem, hogy nem csoda, hogy a reakcióban korábban felszabaduló kénatom nagyon reaktív, és ezért komoly probléma lehet megtalálni a jelen célra azt a kénforrást (pl. elemi kén oldott állapotban, porban, polisulfid alakban).
- b) a **107** termék csak annak az extra kénmennyiségnek a felhasználódásával keletkezhet, ami a **106** képződésénél szabadul fel. Hogy magyarázza a szerző, hogy a **106** hozama mégis szignifikánsan alacsonyabb, mint a **107** terméké?
12. 72.o.: egyik kiemelkedő érdemének érzem az értekezésnek, hogy szerző felismerte a retro-Staudinger reakció előnyét, vagyis azt, hogy a Staudinger-reakció átmeneti megvalósítása a védőcsoport szerepét töltheti be.
13. 76.o.: a kvantumkémiai számítások eredménye kitűnő egyezést mutat a kísérleti értékekkel. Éppen ezért hiányoltam annak a megadását, hogy az ún. „energetikai adatok” (2. táblázat) mit fejeznek ki? Pl. képződéshőt vagy totál elektron-energiát?
14. 97.o. 135. ábra: a szerző az ábra elemzésében a 96.o. alján a **CCXVI→CCXVII** átalakítást „1,4-dipoláris cikloaddícióként” idézi. Nem értem ezt az elnevezést, hiszen a bemutatott gyűrűzárás világosan 1,6-dipoláris ciklizáció, és ennek megfelelően hattagú ciklust eredményez. Nem volt módon ellenőrizni McKillop cikkét, de ha ő nevezte el volna így, vele is vitába szállnék.
15. 107.o.: 147. ábra: nem értem a szaggatott vonalat a **185** képletben. Mindenesetre a **184** és **185** nehezen lehet mezomer viszonyban akkor, ha a szaggatott vonal kötést jelent. Inkább vegyérték-izomériára gondolnék. Kérem szerzőt, fejtse ki, hogy értelmezi ezt.
16. Kémiai elnevezési és ábrázolási hibák:
- 7. o.: az **1u** helyes neve: „4-klór-N-(m-toliltio-metil)-benzamid”.
 - 11. o.: 14. ábra: a **XIX** vegyület ugye tiokarbamid és nem karbamid?
 - 34. o.: 43. o.: felső képletsor baloldali képlet: a nitrogénatomon hiányzik a pozitív töltés!
 - 45. o.: 63. ábra: a második képlet alá talán a **66 a-j** számozás kellene?
 - 48. o.: 68. ábra: a **CIX** képletből hiányoznak a kettőskötések!
 - 58. o., valamint több más helyen, 62., 72., 73. o. stb.: a reagens helyes neve: „nátrium-metoxid” és nem „metilát”.
 - 82. o. 7. sor: „szulfiniláció” furcsán hangzik, „szulfinileződés” jobban.
 - 85. o. alulról 3. sor: „D gyűrű 9 helyzete” helyett „D gyűrű 9-es helyzete” kellene.
 - 88. o. utolsó sor: az 5-tioxilopinin minden bizonnyal a **143** szerkezettel rendelkezik, ezt oda kellett volna írni. Több más helyen sem szerepelnek számok a vegyületnevek után (pl. 92. o. alulról 2. sor), ami nagyon megnehezíti az írásmű követését.
 - 95. o.: a CCIV képlet hibás! A hídfő nitrogénnek és a 4-es szénatomnak telítettnek kell lenniük, akkor semleges a molekula.
 - 97. o.: 135. ábra: a CCXVI képletben hiányzik a nitrogén atomon a pozitív töltés.

- 100. o.: nem szerencsés (mint pl. a **167** és **174** esetében) különböző gyűrűvázaknak (itt tiazin és tiazepin) ugyanazt a vegyületszámot adni.

17. Néhány nyelvi (nyelvtani, szóhasználatbeli) hibát is találtam:

- sajnos a szerző is átveszi a napjainkban tért hódító szóvirágot: 4. o.: „ennek okán” ; helyette lehetne: „emiatt”.
- ha a „mint” szó állapotot jelöl, nem írunk eléje vesszőt! (19.o. alulról 7. sor helyesen: „tribromiddal mint bróm forrással”)
- 62. o. utolsó bekezdés: „visszafolyáson tartottuk” rosszul hangzó szókép, helyette: „visszafolyó hűtővel hevítettük”.
- 93. o. 4. sor: „mediálni” szó nem létezik. Ez olyan, mint Amerikába szakadt hazánkfia, aki „dráivol” és nem vezet. (Sajnos viszont sokan már „lájkolnak”, bár csak ne tennék.)
- 100. o. alulról 5. sor: „elemi analízis” helyett: „elemanalízis” a helyes.
- 102. o. 2. sor: sajnos nagyon elterjedt az „alternatíva” helytelen használata. Ez a latin szó mindig két (és csak kettő!) lehetséges esemény, megoldás, szerkezet, stb. megvalósulási lehetőségét jelzi. A mondat szó szerint azt fejezi ki, hogy a **177/181**, vagy a **176/180** alternatívák közül mindkét esetben az egyik vegyület jön létre. Többszöri elolvasás után azonban kitűnt, hogy mindig a **181** keletkezik, a többi három pedig nem, ugye jól értettem? Ez esetben az „alternatíva” helyett a „lehetőség” a helyes kifejezés. (milyen egyszerű, igaz, hogy sajnos magyarul van)
- 104. o. alsó bekezdés: a „nem egyszer” után nem kell vessző, valamint „komoly kihívást jelent” – egyes szám!
- 108. o. sajnos a szerző az értekezés végére nagyon elfáradt: a legutolsó mondat teljességgel érthetetlen („konformációjával”; mi a birtokos? Mivel szemben helyezkednek el a kettőskötések?)

A dolgozat azon részei, ahol kritikával éltem, nem érintik az értekezés érdemi részét: a nívós kutatási eredményeket, melyek jelentősen gazdagították a tudományterületet. A számos értékes, új szerkezetű vegyület főként a gyógyszerkutatáshoz nyújthat értékes kiindulási alapot.

Mindezek alapján javaslom Fodor Lajos értekezésének nyilvános vitára tűzését, az értekezés elfogadását, és sikeres védelem esetén az „MTA doktora” tudományos fokozat odaítélését.

Budapest, 2014. január 22.

Dr. Hajós György
MTA TTK professor emeritus,
MTA doktora, egyetemi magántanár