

Opponensi vélemény

Vedres András: "A 8-azonán-vázás vegyületek szintézise és sztereokémiája" c. kandidátusi értekezéséről

Amikor az opponens kézbe veszi Vedres András "A 8-azonán-vázás vegyületek szintézise és sztereokémiája" c. kandidátusi értekezését, több jel mutat arra, hogy nem szokványos disszertáció bírálatára kapott megbízást.

Ezt sejteti a 184 számozott oldal terjedelem, melyhez további 8 oldal képlettáblázat és római számmal külön számozott három oldalas tartalomjegyzék járul. Ezen külső jeleknél is többet mond az eredeti stílusú, "A szerző" aláírású köszönetnyilvánítás (181-182. old.), továbbá, hogy az értekezésben az összefoglaláson (183-184. old.) túlmenően "Utószó" fejezet is van (167-168. old.) és nem kevésbé kelti fel az érdeklődést, hogy a 175 tételt tartalmazó irodalomjegyzék utolsó hivatkozása "[175] Selye J.: Álomtól a felfedezésig (Egy tudós vallomásai) (Akadémiai Kiadó, Budapest, 1967, 359. o.)". Mit idéz a jelölt a sok magyar kiadást is elért Selye könyvből? A disszertáció címoldala után található motót: "...a hipotézisben értelmi szerzőjén kívül senki sem hisz, a kísérletben mindenki hisz, kivéve azt, aki elvégezte [175]".

A jelen bírálót azonban nem éri meglepetés. Részemre sem a jelölt színes egyénisége, sem az igazán figyelemre méltó, sikeres téma nem ismeretlen. Abban a szerencsés helyzetben vagyok, hogy az értekezés jelentős részeit módomban volt már hallani két kémikus világkongresszus plenáris előadásainak tárgyaként, Vedres András aspiránsvezetője, Szántay akadémikus előadásában 1977-ben Teheránban, majd 1978-ban Várnában. További részletekről az 1979-es Soproni Vegyészkonferencián több előadásban számoltak be, melyen szintén jelen voltam.

A hallottak méltán keltettek érdeklődést és váltottak ki elismerést Teheránban, Várnában, és Sopronban. Én is örömmel vettem kézbe a szokásosnál terjedelmesebb értekezést,

melynek tárgya igen izgalmas, mások által is művelt téma-terület.

Az azaszteroidok több mint két évtizede állnak a szintetikus és sztereokémiai vizsgálatok előterében. A téma-terület elméleti sztereokémiai, konformáció analízis, és gyakorlati gyógyszerkémiai vonatkozásaiban egyaránt figyelemre méltó. Az azaszteroidok szintézisével remélhető volt, hogy a szterán-vázás vegyületek hormonhatásával nem rendelkező, vagy a hatást szűkebb spektrumon mutató, új potenciális farmakonok nyerhetők. Ezt a várakozást siker koronázta. A jelen értekezés összeállításakor került forgalomba az amerikai Warner-Lambert cég ESTRAZINOL készítménye, mely az ösztradiol 8-aza-analogonja és szelektivebb ösztrogén hatású, mint a karbociklusos megfelelője.

Elméleti, konformáció analízis szempontból is különösen érdekesek az értekezés tárgyát képező 8-azaszteroidok, ahol a szterán váz B és C gyűrűje az alkaloidkémiaiban már részletesen vizsgált kinolizidin vázelem. Az értekezésben leírt munka keretében szintetizált vegyületek A-gyűrűje aromás. A szintézisek 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolinból, vagy analógjaiból indulhattak ki, kulcslépésük az emetin szintézisének sikerrel alkalmazott cikloaddíciós reakció a dihidro-izokinolinok és az α, β -telítetlen ketonok között.

Előbbiekből az aktuális, igen invenciózus témaválasztás több lényeges vonása is következik: az elméleti és gyakorlati szempontból egyaránt fontos téma, a könnyen hozzáférhető, olcsó kiindulóanyagokra épülő elegáns szintézis, mely során a korábbi alkaloidkémiai tapasztalatok hasznosíthatók. Az aromás A-gyűrű következtében a lehetséges izomerek száma csökken, ami - a téma gyógyszerkémiai vetületét figyelembe véve - szintén nem közömbös.

Két oldal bevezetés után az értekezés a 3-23. oldalon a benzo/a/-kinolizidinek és a 8-azaszteroidok előállítását példásan áttekinthetően, a felépítési elv szerint (AC + B gyűrű kiépítés, AB + C gyűrű kiépítés, cikloaddíció), valamint a reakció típusát (nukleofil addíció, intramolekuláris

acilezés, Bischler-Napieralski reakció, Dieckmann kondenzáció, Mannich kondenzáció, oxidáció, Pictet-Spengler reakció, intramolekuláris nukleofil szubsztitúció, Wittig reakció) is feltüntető táblázatban foglalja össze.

Kár, hogy a táblázat 86 irodalmi hivatkozása az értekezésben megjelölt "1977 közepe" (3. old. 3. sor) irodalomzárási határidőnél is jóval korábbi. A 8-azaszteroidok felépítésére 10 idézetet ([2] - [11]) ad. Közöttük a [11] több közleményt is felsoroló hivatkozás. Azonban a legújabb idézet 1975-ös ([3]). Hiányolom, hogy nem idézi "R. T. Blenkinsstaff, A. C. Ghosh, G. C. Wolf: Total Synthesis of Steroids. Academic Press, New York, London, 1974" művet, melynek 8.2. fejezete, és a könyv más részei is, a 8-azaszteroidok előállításának igen jó összefoglalása.

Az analóg benzo/a/-kinolizidinek szintézisére hozott 76 hivatkozás közül mindössze kettő 1974-es, a többi ennél is régebbi.

A disszertáció irodalmi áttekintésének nagyobb része a 8-azaszteroidok korábbi térszerkezetmeghatározásával foglalkozik. A világos okfejtésű áttekintés jól szemlélteti a kérdés összetett voltát, a mások által korábban el nem került buktatókat, a szabályok formális alkalmazásának a veszélyeit. Ez a kritikai értékelés egyben jelzi az értekezésben megoldani vállalt feladat súlyát is. A korábbi konfiguráció meghatározások egymásnak ellentmondó eredményeket szolgáltatottak. A Warner-Lambert kutatócsoport közléseit revideálni kellett. Végül az egyértelmű térszerkezetmeghatározás csak röntgendiffrakciós úton volt lehetséges.

Ebben "A 8-azaszteroidok szerkezetének meghatározása" c. fejezetben még néhány olyan szintetikus részt is tartalmazó dolgozatot idéz, mely a szintézist áttekintő irodalmi részben nem szerepel. Azonban ezek is korai közlemények. Bár a disszertáció utószavában (168. old.) két újabb keletű amerikai szabadalom ([173], [174]) hatástani vonatkozású említésére is sor kerül, kérem, szíveskedjék válaszában a 8-azaszteroidok területén az értekezés szempontjából fontosabb újabb közlésekre is kitérni.

A saját kísérleti munka leírása a 24. oldalon kezdődik. A 8-azaszteroidok új szintézisét Beke és Szántay, valamint Szántay és Rohály korábbi munkáiban szereplő, az emetin totálszintézisében is alkalmazott dihidroizokinolinok és α, β -telítetlen ketonok között bekövetkező cikloaddíciós reakciót használva dolgozta ki. E szintézissel a 12-helyzetben karbonilcsoportot tartalmazó 8-aza-nor-szteroidok, ill. a D-gyűrűben homo-, vagy bisz-homo-származékok készíthetők. A jelölt nagyszámú ilyen 8-azagonán-származékot szintetizált.

Igen behatóan vizsgálta a reakciókörülmények szerepét a cikloaddícióra. Tanulmányozta a reakciópartnerek mólarányának, valamint a közeg víztartalmának a hatását, a sav- és báziskatalízist. Kitűnt, hogy a cikloaddíciót a dihidroizokinolinban jelenlévő kiindulási amin, ill. amin sók is jelentősen befolyásolják. Ezért közel húsz különböző amin-hidroklorid reakciógyorsító hatását tanulmányozta.

Érdekes eredményként adódott, hogy az amin-hidrokloridok katalizáló hatása nem az amin báziserősségétől függ, hanem a rendűségnek és a nitrogénatom térgátlásának van fő szerepe.

Vizsgálta a cikloalkén-ketonok és a különböző dihidroizokinolinok relatív reakciókészségét is. Ugyancsak tanulmányozta a cikloaddíció oldószerfüggését. A 39. oldali táblázatban kilenc oldószer esetén mért sebességeket foglalta össze.

Az előbbieken ismertetett igen alapos, a reakciósebességet befolyásoló számos tényezőre kiterjedő vizsgálat a reakció sztereoszelektivitásának tanulmányozásához is szükséges volt.

A három kiralitáscentrumot tartalmazó 8-azaszteroidok elvileg négy diasztereoizomer recemát formájában keletkezhetnek. Ezek közül a reakciók többségében kettő, néhány vegyület esetén három racemátot izolált. Behatóan vizsgálta a reakciókörülmények hatását az egyes izomerek keletkezési arányára.

Az értekezés nagyon figyelemreméltó része "A 8-azagona-
-12-on származékok térszerekezete" c. fejezet. A 44-81. ol-
dalon sokoldalúan vizsgálja ezt az elméletileg érdekes, i-
gen összetett kérdést. Először a lehetséges izomerek kon-
formációs energiáit veszi számba, majd a savas és lúgos
epimerizációt tárgyalja. Térszerkezeti következtetéseit az
epimerizációs kísérleteiből, a merkuri-acetátos dehidrogé-
nezési reakció szelektivitásából, a Bohlmann sávok alapján,
valamint n.m.r. és tömegspektrum adatokból vonja le.

A 77-81. oldalon foglalkozik a hiányzó izomerek tér-
szerkezetével. Azon igen érdekes eredményét, hogy a 6 D-homo-
-szteroid-ke-ton esetén az allo módosulat nem képződik, míg
az 5 ke-ton esetén, ahol a D-gyűrű öttagú, az epiallo izomer
mellett éppen az allo konfigurációjú fordul elő, a cisz-
-transz X-dekalonok és a cisz-transz 4-hidrindanon izomerek
ellentétes relatív stabilitásával, valamint a 8-as hely-
zetű nitrogénatom nem kötött elektronpárjának térigényével
értelmezi.

A nitrogén nem kötött elektronpárjának térigényével
kapcsolatban idézi a metilcsoport térigényéhez hasonló mé-
retre utaló irodalmat, valamint a hidrogénatom méretéhez
hasonlító közléseket. A jelölt okfejtésében a metilcsoport-
tal ekvivalens térigényt veszi figyelembe, sőt a 79. oldali
képletekben még el is túlozza ezt a méretet.

Valójában az elektronpár esetén nem beszélhetünk egyet-
len méretről, hanem az elektronpár elektrosztatikus hatása
érvényesül és ez a közeg és a szomszédos szubsztituensek,
vagy a gyűrűben lévő heteroatom függvénye. Valójában az újabb
eredmények alapján a nitrogén kötetlen elektronpárjának a
hidrogénnél is kisebb a térigénye (összefoglalólag lásd pl.:
W. L. F. Armarego: Stereochemistry of Heterocyclic Compounds,
Part I. Nitrogen Heterocycles, Wiley-Interscience, New York,
1977, 158-159 old.). Mégis helyénvaló a disszertációban

indoklás nélkül alkalmazott, nagyobb térkitöltést fel-
tételező álláspont, mivel ez esetben a nitrogén elektronpár
és az oxocsoport különhatása is érvényesül. Feltételelezhető,

hogy ennek a következménye egyes nem várt reakció, pl. a kvaternerezéskor fellépő fragmentáció is.

Különben az irodalom számozása elcsúszott. A 79. oldali [152], [153] és [154] idézet az irodalomjegyzékben a [158], [159] és [160] szám alatt megadott hivatkozásokra vonatkozik. Ugyan így pl. a 81. oldali [156] hivatkozás az irodalomjegyzékben [162] szám alatt van.

A 175 tételes irodalomjegyzékből a vonatkozó összefoglalókat idézve több hivatkozás elhagyható lett volna. Pl. az egyik reakciópartner, az 1-acilcikloalkének előállítására megadja az Oláh monográfiát [88]. Ezen összefoglaló mű után idézi az 1937-es [89] és az 1911-es [90]-es eredeti közleményt, és további kapcsolatos közleményeket. A dihidroizokinolin és cikloalkén-alkil-keton alapanyagokat összefoglaló 2. táblázatban 11 irodalmi hivatkozást ad meg, közöttük két magánközlést.

A jelölt az öttagú és hattagú D-gyűrűt tartalmazó a 8-azagona-12-on származékok esetén tapasztalt relatív stabilitásokat, az izomerizációt értékelve alkalmazza a transz- α -dekalon cisz-izomert meghaladó stabilitására vonatkozó ismereteket, ill. a cisz- és transz-4-hidrindanon esetén tapasztalt fordított stabilitási relációt.

Saját vizsgálatainkból egy még közelebbi analógiát említhetnek. A cisz-2-amino-1-ciklopentánkarboxamid, vagy a cisz-2-hidroxi-1-ciklopentánkarboxamid kondenzáltvázas, két heteroatomos hattagú heterociklusokká zárható, míg a megfelelő transz-izomerek nem. Ezzel szemben a ciklohexánvázzal kondenzált megfelelő telített heterociklusok esetén fordított a képződési, vagy stabilitási reláció. A ciklohexánvázas transz izomerből képződik könnyebben és stabilabb is a képződött részlegesen, vagy teljesen telített tetrametilén heterociklus. Ez a jelen értekezés előbbi megfigyelésével analóg.

Szintén alaposan kidolgozott "A 8-azagona-12-on származékok reakciói" c. rész (82-116. old.). A pK_A értékekből

következtetett a sztereoizomer vegyületek konformációjára. Ezzel a céllal tanulmányozta az izomer bázisok kvaternerezésének a kinetikáját is. Nagyon érdekes, hogy az allo konfigurációjú 5a azaszteroid-ke-tonból a metil-jodidos kvaternerezés során fragmentációval dihidroizokinolin-metajodid keletkezett. A B- és D-gyűrű 1,3-axiális hidrogénjei mellett itt a nitrogénnel transzannuláris oxocsoport szerepét is figyelembe kell venni, mely a gyűrűkád konformációjában nyilvánvalóan közel kerül a nitrogénhez. A jelölt ezt igen szemléletesen ábrázolja is a 83. oldali képletben, a szövegrészben azonban az oxocsoport szerepét nem hangsúlyozza. Miért?

Véleményem szerint az oxocsoport szerepe döntő, és a disszertációban adott magyarázat: "a nitrogénatom pozitív töltése szétfeszíti a vázat" - nem elégséges. Egyedül a térgátlás legfeljebb reakciósebességi különbségeket okoz, de ilyen könnyen bekövetkező fragmentációt aligha. Utóbbi minden bizonnyal elektrosztatikus tényezők jelenlétét is feltételezi. A kvaternerezési különbségekből levezetett térszerkezetek meggyőzőek.

Hasonló céllal tanulmányozta az izomerek oximképzését és deoximálási reakcióját. Vizsgálta, hogy a 6a, 6b, 6c, 5a és 5b ketonokból hány izomer oxim képződik és a legmegfelelőbbnek talált savas deoximálási reakció során visszanyeri-e a kiindulási ketont, vagy a deoximálási folyamatot vázizomeráció kíséri. Behatóan tárgyalja a folyamat kinetikáját is. Elemzi az oximok ¹H-n.m.r. adatait. A konfigurációk kettős rezonancia mérések alapján meggyőzően meghatározhatók voltak. A 32, 33 és 34 oxim E-, míg a 35 oxim Z-geometriájú.

Igen figyelemreméltó alátámasztása a más úton is valószínűsített térszerkezeteknek, hogy a 34 oximban a 12-es helyzetű oxigénatom és a sikképletben távolinak tűnő, de a térben és a konformáció ábrázolásban valójában közel kerülő, 1-es helyzetű aromás proton kémiai eltolódása igen magas. E rész okfejtése is igen mélyenszántó. Figyelemreméltó a keton → oxim → keton átalakulás kapcsán tapasztaltak ma-

gasszinvonalú értékelése.

Írja, hogy az 5 ketonból kapott 36-39 oximok térszerkezetét még nem derítették fel (97. old.). Azóta történt-e munka ezen a téren?

A jelölt azonban nem elégedett meg az eddigiekben ismertetett immár többszörös térszerkezet alátámasztással. Tanulmányozta a szteroid-ketonok alkohollá történő redukcióját is. Először számbaveszi az elvileg lehetséges, korántsem egyszerű izoméria viszonyokat (98-102. old.), táblázatosan feltünteti a lehetséges izomerek entalpia tartalmát, majd ezután tér rá az egyes redukciós eljárások során tapasztaltak elemzésére. A 102-108. oldalon diszkutált redukciós eredmények, majd az ezt követő, az alkoholok relatív acilezési sebességét tárgyaló rész, jó kísérletező készségről és egyben igen magasszintű elméleti ismeretekről tanúskodik.

A alkoholok relatív acilezési sebességének vizsgálatán túlmenően az Oppenauer szerinti oxidációs sebességüket is tanulmányozta. Ez is alátámasztotta az alkoholok térszerkezetére más úton levont következtetéseit. A térszerkezetre további adatokat az azaszteroid-alkoholok és acetil-származékaik shift-reagens segítségével felvett n.m.r. spektruma alapján nyert.

Kár, hogy az igen figyelemreméltó hatású, gyógyszerre fejlesztésre kiemelt származékokról, így a 32 és 33 oximokról (EGYT 1781 és EGYT 1623) és társaik farmakológiai vizsgálatáról csak az "Utószó"-ban ír igen röviden. Igaz, ez már az értekezés 167. oldala. Kérem, a farmakológiai vonatkozásokra válaszában és előadásában szíveskedjék bővebben kitérni.

Kiemelendő az értekezés rendkívül alapos kísérleti része (117-168. old.). Ennek szerkesztése is igen gondos. Elősegíti az olvasmányossá tételt az utalás, hogy az adott módszer alkalmazása az elméleti rész hányadik oldalán szerepel.

A kísérletek kiemelkedő készségű kísérletezőről tanúskodnak, aki a modern preparatív szerves kémia teljes fegyvertárát fölényes biztonsággal kezeli. A spektroszkópiai módszerek széleskörű alkalmazásáról és a reakciók kinetikai értékeléséről már az előzőekben szóltam.

Az értekezés stílusa világos, nyelvezete szakszerű. Néhány kifejezése azonban furcsán hat. Pl. a gyakran viszsztatérő "főztük" és "visszafolyóztuk" szóhasználat. A képletek szépen rajzoltak, áttekinthetők. Gépelési hiba alig található.

Összefoglalólag megállapítható, hogy Vedres András értekezése egy általános érdeklődésre számot tartó, elméleti szempontból jelentős, farmakológiai vonatkozásaiban igen ígéretes vegyületcsalád új, elegáns szintézisét, a szintézist befolyásoló tényezők részletes elemzését, a termékek számos reakcióját és térszerkezetfelderítését tartalmazza. Az értekezést a kandidátusi értekezésekben szokatlanul sokoldalú és mélységű kidolgozás, kiemelkedő kísérleti technika és briliáns okfejtés jellemzi. A bonyolult szerkezetű termékek konfigurációját és konformációját több, független eljárással egybehangzóan és meggyőzően igazolta.

A disszertáció külön kiemelendő értéke, hogy benne igen magasszinvonalú elméleti szerves kémiai és sztereo-kémiai vizsgálatok gyakorlati, gyógyszerkémiai jelentőségű modelleken történtek.

A kiváló értekezés mindenben megfelel a kandidátusi értekezéssel szemben támasztott követelményeknek. Vitára bocsátását és sikeres védés esetén a "kémiai tudományok kandidátusa" tudományos fokozat odaitélését a legmelegbben javasolom.

S z e g e d, 1981. március 20.

Bernáth Gábor

/Bernáth Gábor/

a kémiai tudományok doktora