

Vélemény

Frank Éva „Heterociklusokkal módosított nemi hormon származékok szintézise” című MTA doktori értekezéséről.

A Szegedi Tudományegyetem Szerves Kémiai Tanszékén évtizedekre visszanyúló hagyományai vannak a szteránvázak vegyületek átalakításával, szerkezetvizsgálatával és biológiai hatás — szerkezet összefüggések tanulmányozásával kapcsolatos kutatásoknak.

A nemi hormonok szerkezeti átalakításainak célja, hogy a szintetikus vegyület minél jelentősebb farmakológiai hatást fejtsen ki, ezzel együtt minél nagyobb szelektivitást mutasson, tehát a lehetséges mellékhatások mértéke csökkenjen. Egyes, vázhoz kapcsolt heterociklust tartalmazó vegyületek enzimgátló hatása ismert. A biológiai hatás szempontjából elsődleges tényező a sejtben lévő makromolekulákkal (pl. receptor fehérjékkel) létrejövő kölcsönhatás, melyben a heterociklus vázhoz viszonyított helyzete, a heteroatom minősége és heterociklusban elfoglalt pozíciója is döntő jelentőségű. Olyan új vegyületcsaládok előállítása, amelyek a beépített csoportok változtatásával lehetőséget adnak szerkezet — hatás összefüggések feltárására, mindenképpen indokolt.

Frank Éva doktori értekezésében a szteránváz különböző pozícióihoz kapcsolódó, kondenzált vagy *spiro*-heterociklusok kiépítésének lehetőségeit térképezi fel. A heterociklusok kialakításához zömmel ismert módszereket használ fel. Az eredmények jól mutatják azt a szteroidkémikusok számára nyilvánvaló tényt, hogy a szteránvázak vegyületek gyakran mutatnak az egyszerűbb származékokhoz viszonyítva eltérő viselkedést: a szterikusan zsúfolt pozíciókban nehézkes lehet egy funkció kialakítása, ugyanakkor a szteránváz merev szerkezete gyakran vezet igen szelektív reakciók lejátszódásához.

A kísérleti munka magas színvonalú és bizonyítja, hogy Frank Éva nemzetközi szintű művelője a szintetikus és szerkezeti szerves kémiának, aki számos eredeti tudományos eredménnyel gyarapította a szteránvázak vegyületek kémiáját.

A bemutatott anyag nagyon szerteágazó. A Jelölt sikeresen valósította meg az androsztánváz különböző pozícióihoz csatlakozó izoxazolidinek, izoxazolinok, pirazolinok, pirazolok, triazolok, tetrazolok, oxadiazolok, tiadiazolok és dioxafoszforinánok valamint ösztéránvázak triazolok, izoxazolok és dioxafoszforinánok kialakítására szolgáló, gyakran többlépéses szintéziseket. Az adott heterociklus felépítését lehetővé tevő kiindulási vegyület megtervezése

és a hozzájuk vezető reakcióút kidolgozása is fontos részét képezi a munkának. Több esetben alkalmazott eredményesen mikrohullámú hőközlést a reakcióidők lerövidítésének érdekében. A legtöbb vegyületcsalád esetén a szintéziseket biológiai vizsgálatok is kiegészítették, így meggyőződhetünk egyes új vegyületek gyakorlati jelentőségéről. Az eredmények részletes ismertetésétől eltekintek, hiszen azokat a Jelölt a dolgozat végén összefoglalta.

Az értekezés a szokásos felépítést követi (Bevezetés/irodalmi áttekintés/Célkitűzés/Anyagok és módszerek/Kísérleti eredmények...). A kísérletek konkrét kivitelezéséről, a vegyületek azonosításáról a mellékelt közleményekből tájékozódhat az olvasó.

A disszertáció kiállítása példamutatóan szép, gépelési hibát szinte egyáltalán nem tartalmaz. Az irodalmi áttekintés tömören összefoglalja a heterociklusok kialakítására alkalmazott szokásos módszereket, és e vegyületek legfontosabb szerkezeti jellemzőit. Ahol létezik ilyen, kitér néhány szteránvázis példa bemutatására. Mindez meggyőzi az olvasót, hogy a Jelölt jártas a vizsgált reakciótípusok irodalmában és képes a korábbi eredmények értékelésére.

A munka magas színvonalát jól bizonyítja az értekezés témaköréből 25, nívós folyóiratban megjelent közlemény.

A dolgozattal kapcsolatban megfogalmazott észrevételeim és kérdéseim a következők.

1.) Az ábrák többsége gondosan megtervezett és segíti a szöveg megértését. Egy-egy szintézisút kidolgozásának részleteit általában egyetlen ábra tartalmazza, a túlzott tömörítés azonban több esetben azt eredményezi, hogy az ábra nem pontosan mutatja be pl. a kiindulási vegyület(ek) és termék(ek) viszonyát, és az csupán a szöveg gondos áttanulmányozása után válik érthetővé. Néhány példa: a 20. ábra alapján nehéz követni, hogy a bemutatott reakciók közül melyik játszódik le szelektíven. A 16 α ,17 α -helyzetben kondenzált pirazolinok előállításánál (24. ábra) nem világos, hogy a mikrohullámú módszer esetén is kimutatták-e a **38a** vegyület képződését, ahogyan azt az ábra sugallja (a szöveg erről nem szól). A 44. ábrán a **117**, **118** vegyületek **XVIIIa** reagenssel kivitelezett reakciója nem **121a-e** és **122a-e** képződését eredményezi (ahogyan az ábra elsőre sugallná), hanem csupán **121a** és **122a**-hoz vezet. A **b-e** származékok előállítása a másik, szintén ebbe a képletbe „torkolló” reakcióúton történt. Hasonlóképpen az 56. ábrán egyetlen képlettel ábrázolt **160-165** vegyületekhez két különböző reakcióút vezet: az egyikkel **160-164**-et (**155-159**-ből kiindulva), a másikkal csupán **165**-öt (**151** kiindulási anyagból) állították elő.

Az ábrák többsége bemutatja az elért hozamokat, de különösen az 5. fejezet első részében ezek az adatok több helyen hiányoznak.

- 2.) A **13** oxim izoxazolidinekhez vezető gyűrűzárását Lewis sav katalizátor jelenlétében sikerült szelektíven megvalósítani (20. ábra), míg a **14b-e** származékok termikus 1,3-dipoláris cikloaddíciója szintén szelektív volt, de a másik sztereoizomert eredményezte. Történt-e esetleg kísérlet a Lewis sav katalizált változatra vonatkozóan az utóbbi esetben, és ha igen, változott-e a sztereoszelektivitás?
- 3.) A D-gyűrűhöz kondenzált pirazolinok előállítása során a **6** keton reakciója hidrazinnal ecetsavas közegben ment végbe (25. ábra), míg metilhidrazin reakciója során PTSA katalizátort is használtak. A magyarázatban kitér rá, hogy a metilhidrazin esetén az aromás származékoknál alkalmazott módszer (PTSA katalizátor etanolban) nem vált be. Ecetsav oldószerben szükséges volt a PTSA használata metilhidrazin átalakításakor?
- 4.) Egyes réz-katalizált azid-alkin cikloaddíciókat CuI/PPh₃ katalizátor jelenlétében hajtottak végre diklórmétánban és toluolban az oldószer forráspontján. A első reakció esetén a szövegben Jelölt megemlíti, hogy az átalakításokat levegő kizárása nélkül végezték. Így volt ez a magasabb hőmérsékleten kivitelezett reakciónál is? A kérdés oka, hogy ennek a katalizátornak a hátrányaként éppen azt szokták említeni, hogy mind a Cu(I), mind a foszfin oxidációra való hajlama miatt általában inert atmoszférára van szükség. Nem tapasztalták-e foszfin-oxid képződését? Még egy apró megjegyzés: az alkalmazott katalizátor és ligandum szubsztátumhoz viszonyított arányát célszerű lett volna az ábrákon jelezni.
- 5.) A CuI jelenlétében végrehajtott CuAAC reakciók esetében gyakran tapasztalják jód-triazol melléktermék képződését. Tudtak-e ilyet kimutatni a reakcióelegyben, történtek-e erre vonatkozó vizsgálatok?
- 6.) Mikrohullámú besugárzással lényegesen rövidebb reakcióidő alatt, de hasonló hozamokkal jutottak a termékekhez (5.1.4. és 5.3.3.3. pont). Az első esetben a szöveg utal rá, hogy magasabb hőmérsékleten (150 °C-on) mikrohullámú körülmények között melléktermékek képződését mutatták ki. A 100 °C-on kivitelezett kísérletek esetében nem volt ilyen? Ha a hőmérséklet növelésével nem, a reakcióidő megemelésével lehetett-e volna még jobb hozamokhoz jutni? (Az utóbbi kérdés elsősorban a 45. ábrán közölt 64-85% közötti hozamokra vonatkozik.)
- 7.) Mivel magyarázható, hogy az androsztánvázás 17β-(1',3',4')-oxadiazolok előállítása során a **127f** szemikarbazon ciklizációja sikertelen, míg **128f** vegyületé sikeres volt? A vonatkozó közleményben nemkívánatos, de meg nem nevezett mellékreakcióra hivatkoznak a sikertelen próbálkozás esetén.
- 8.) Egy utolsó apró megjegyzés: EWG helyett legalább a szövegben helyesebb lenne az elektronszívó csoport használata.

A felvetett kérdések és észrevételek azonban távolról sem érintik azt a véleményemet, hogy Frank Éva értekezése egy részleteiben átgondolt, gondosan kivitelezett kutatói munka eredményeit mutatja be.

A tézispontokban foglaltakat új tudományos eredményként elfogadom és a doktori művet nyilvános vitára alkalmasnak tartom.

Veszprém, 2017. szeptember 12.

Skodáné Földes Rita
az MTA doktora