

Válasz Dr. Deli József, az MTA doktora, egyetemi tanár bírálatára

Tisztelettel megköszönöm Professzor úrnak, hogy időt és munkát fordított értekezésem véleményezésére. Hálás vagyok alapos bírálatáért, munkánkat elismerő dicsérő szavaiért.

Feltett kérdéseire, megjegyzéseire az alábbiakban válaszolok:

1. Az A- és D-gyűrűk biológiai hatást meghatározó szerepét a szteroidok szerkezetileg nagy diverzitást mutató alcsoportjain belül a nemi hormon származékok esetében említettem. Ezek a gyűrűk és még inkább a rajtuk lévő funkciós csoportok ugyanis alapvető fontosságúak a hormon receptorokhoz való kötődésben. Tekintettel arra, hogy a félszintézissel módosított vegyületeknél – abban az esetben, ha más irányú (pl. enzimgátló, antiproliferatív) főhatást kívánunk elérni – a hormonhatás nem kívánatos, ezért törekedni kell arra, hogy szintetikus módosításokkal ezeket a farmakofór szerkezeti elemeket kiiktassuk. Mivel a hormonreceptorhoz való kötődésben a vázat felépítő gyűrűk *transz* kapcsolódási módja és ezzel a teljes molekula háromdimenziós „lapos” szerkezete is hozzájárul (hiszen az A- és D-gyűrűkön lévő csoportok pozicionálásában vesz részt), ezért ésszerű elgondolás a gyűrűk kapcsolódási módjának megváltoztatása, esetlegesen a B-, illetve C-gyűrűk tagszámának növelésével (ún. homo származékok előállításával), vagy ezek felnyitásával az említett térszerkezeti tulajdonságok befolyásolása, megváltoztatása. Ugyanakkor azt, hogy az ilyen szerkezeti változtatások hogyan befolyásolják a hormon- és egyéb irányú farmakológiai hatást, nehéz megjósolni. Természetesen a szakirodalomban fellelhetők olyan közlemények, melyek a szteroidok B-, illetve C-gyűrűjének módosításáról és ezzel biológiailag aktív vegyületek előállításáról számolnak be, azonban ezek sokkal inkább a koleszterin, illetve az epesav származékok esetében gyakoriak (Carvalho, J.F.S. et al. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7632–7638; Abdu-Allah, H. H. M. et al. *Steroids* **2016**, *112*, 54–61; Shamsuzzaman et al. *Steroids* **2013**, *78*, 1263–1272), mintsem nemi hormon analagonoknál (Kranz, D.P. et al. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3692–3695), amelyeknél biológiai hatásvizsgálatok gyakran nem is történtek.

2. Általános következtetés arra vonatkozólag, hogy a szteránvázhhoz kondenzált vagy a *spiro*-heterogyűrűt tartalmazó származékok mutatnak-e jelentősebb biológiai aktivitást, nem vonható le. Ha pusztán az általunk előállított vegyületeket tekintjük, akkor elmondhatjuk, hogy az *N,O*-heterociklusok közül a *spiro*-származékok aktívabbnak bizonyultak, mint a kondenzált vegyületek, ugyanakkor az *N,N*-heterociklusok vonatkozásában még ilyen megállapítást sem tehetek, mivel ezek közül csupán vázhoz kondenzált pirazolinok kerültek előállításra. A tapasztalat azonban azt mutatja, hogy a hatás szempontjából sokszor a heterogyűrű vázhoz való

kapcsolódásának helye, módja, szubsztituenseinek minősége és helyzete, valamint a szteránváz jellege is lényeges szerepet játszik, így minden egyes újonnan előállított vegyület biológiai tesztelése indokolt.

3. A monoszubsztituált hidrazonokból *in situ* előállítható aciklusos azometin-imin dipólusok és az alkének [3+2] cikloaddíciójának elsődleges termékei pirazolidinek. Ezek a vegyületek gyakran már a feldolgozás, illetve a tisztítás során, a levegő oxigénjének hatására 2-pirazolinná vagy akár heteroaromás pirazollá oxidálódnak, így sok esetben nem is izolálhatók (Nájera, C. et al. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8596–8636, Shinde A.H.; et al. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3064–3069). A tapasztalatok szerint az oxidációs hajlamot a N-1' nitrogénen lévő szubsztituens elektronigénye befolyásolja. Azokban az esetekben, ha az itt lévő csoport erősen elektronvonzó (pl. benzoilcsoport), akkor a cikloaddíció során képződő pirazolidin stabilis, és már a 2-pirazolinná történő átalakításához is oxidálószer alkalmazása válik szükségessé (Rueping, M. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12864–12868). Szubsztituált fenilhidrazinokkal végzett kísérleteink azt mutatták, hogy a nitrogénhez kapcsolódó fenilcsoporton lévő szubsztituensek hasonló, de kisebb mértékű hatást fejtenek ki az elsődleges termék oxidációs készségére elektronigényüktől függően. Az elektronvonzó csoportokat (CN, NO₂) tartalmazó fenil-szubsztituált származékok csak lassan oxidálódtak pirazolinná a levegő oxigénjének hatására, ugyanakkor a legerősebb elektronküldő hatású metoxicsoport nemcsak a pirazolinná, hanem a heteroaromás pirazollá történő további oxidációt is elősegítette.

4. A Δ^{16} -17-(1',3',4')-oxadiazolok és a 17-(1',3',4')-tiadiazol származékok kémiai stabilitása között nem találtunk különbséget. Mindkét szteránvázhoz kapcsolt heteroaromás gyűrűrendszer stabilis, a reakció körülmények, a feldolgozás, a tisztítás, valamint a farmakológiai vizsgálatok során nem szenvedtek változást. Kristályos anyagokról van szó, amelyek mind szilárd állapotban, mind oldatban hosszú ideig eltarthatók bomlás nélkül. A Δ^{16} -17-(1',3',4')-tiadiazolok diacilhidrazinokból Lawesson-reagens segítségével kivitelezhető szintézise a 16,17-helyzetű kettős kötés jelenléte miatt nem volt sikeres, mert ez utóbbi valószínűleg konjugációs kölcsönhatása folytán negatívan befolyásolta a gyűrűzárás lejátszódását, ugyanakkor mellékreakciók előtérbe kerülését eredményezte. A telítetlen tiadiazolok kerülő úton történő előállítására, mely nyilvánvalóan a kettős kötés védését tette volna szükségessé, végül nem tettünk kísérletet. Bár az 1,3,4-tiadiazolok a megfelelő oxigéntartalmú származékokhoz képest gyakran hatásosabbak a S-atom O-atométól eltérő sajátságai miatt (Hu, Y. et al. *Chem Rev.* **2014**, *114*, 5572–5610), a 16,17-telített származékok esetén (ahol az 1,3,4-oxadiazolok és az 1,3,4-tiadiazolok is rendelkezésünkre álltak) azt tapasztaltuk, hogy az O $\rightarrow$ S csere mind a C_{17,20}-liáz

enzimgátlási, mind az antiproliferatív vizsgálatok során kevésbé aktív vegyületeket eredményezett (Kovács, D. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *98*, 13–29; Kovács, D. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 1265–1268).

5. A doktori munkában ismertetett kutatásaink túlnyomó része öttagú, *N*-, *O*- és *S*-atomokat tartalmazó heterociklusos gyűrűk szteránvázon történő kialakítására épült. Ilyen értelemben a hattagú foszfortartalmú heterociklusokkal foglalkozó témakör eltér a többitől. Azonban az utóbbi 10 év alatt szerencsém volt együttműködni Keglevich professzorral – aki köztudottan a foszforkémia nemzetközi szaktekintélye –, és egy kicsit elkalandozni a foszfortartalmú vegyületek világába is. Mivel akkoriban a *P*-tartalmú heterociklusok szteránvázon történő kialakítására nem találtunk irodalmi példát, érdekesnek találtuk különösen a hattagú dioxa- és oxazafoszforinánok szintézisét. Ezen vegyületek előállítása viszonylag egyszerű, azonban a *P*-epimerek elválasztása, valamint a heterogyűrű oldatbeli konformációs viselkedésének és a szteránváz ezt befolyásoló hatásának zömében NMR spektroszkópiai módszereken alapuló vizsgálata nagy kihívást jelentett számomra. Mivel az együttműködésből több tudományos közlemény született, semmiképpen nem akartam kihagyni ezeket az eredményeket az értekezésből.

6. A foszfortartalmú dioxa- és oxazafoszforinánok előállítása során a királis *P*-atom jelenléte miatt a legtöbb esetben két epimer keletkezését tapasztaltuk. Mivel oszlopkromatográfiával ezeket nem mindig sikerült tökéletesen elválasztani egymástól, ezért azok arányát az epimerkeverékeket tartalmazó nyerstermékekről felvett ¹H-NMR spektrumok alapján határoztuk meg. Az összetartozó epimerek 1-1 különböző kémiai környezetben lévő, azaz egymástól jól elkülönülő kémiai eltolódásnál jelentkező protonját kiválasztva a csúcsok alatti területek adtak felvilágosítást az arányra. Ezek minden esetben kerekített értékek, nyilván az epimerek hozzávetőleges arányát lehet ilyen módon meghatározni.

Válaszom végén ismét megköszönöm Dr. Deli József professzor úr bírálatát, az értekezéssel kapcsolatban felmerülő kérdéseit. Bízom abban, hogy kérdéseire kielégítő válaszokat adtam és munkámat továbbra is érdemesnek találja a támogatásra.

Szeged, 2017. október 17.



Frank Éva