

Bírálat

Dr. Frank Éva:

Heterociklusokkal módosított nemi hormon származékok szintézise

című akadémiai doktori értekezéséről

A Szegedi Tudományegyetem Természettudományi Karának Szerves Kémiai Tanszékén a szteránvázas vegyületekkel folytatott kutatások több évtizedes múltra tekintenek vissza. A szteroidok, beleértve a természetes nemi hormonok és származékaik szintetikus szerkezetmódosítását is a mai napig a Tanszék egyik fő kutatási profilját képezi. Frank Éva személyében Schneider Gyula és Wölfling János nyomdokában, az általuk kialakított hagyományok egyik méltó követőjét üdvözölhetjük.

Frank Éva több mint 20 éve dolgozik a tanszéken, az azóta eltelt időben 53 közleménye jelent meg többnyire a szerves kémia nivós szakmai folyóirataiban. Ebből 25 szolgál az értekezés alapjául, mely az utóbbi 10 év eredményeiből született. További 11 közlemény jelent még meg ugyanebben az időszakban, amelyek nem kapcsolódnak az értekezés tárgyköréhez. A 25 közleményből 12-ben Jelölt első szerző, 11-ben utolsó szerző, és 20 közleményben levelező szerző. Mivel újabban az MTMT nem mutatja az impakt faktor értékeket, így kénytelen voltam utánanézni és kiszámolni jelölt összesített teljesítményét. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények impakt faktora meghaladja a 70-t. Az MTMT-ben újonnan bevezetett folyóirat szakterületi rangsor alapján a 25 közleményből 3 az első 10%-ba, további 11 pedig az első 25%-ba esik. A további 11 közleményből 5 esik a Q1 kategóriába. Azaz, az utóbbi 10 év közleményeinek 50%-a olyan folyóiratokban jelent meg, amely a szakterület első 25%-ba tartozik. Azt hiszem, ez sok mindent elmond Jelölt munkájának színvonaláról is.

Az értekezés 120 oldal terjedelmű. Az 5 oldalas bevezetés fejezetet követi 25 oldalon az irodalmi háttér bemutatása. A másfél oldalnyi célkitűzést követi egy oldalon az anyagok és módszerek leírása. Jelölt 61 oldalon számol be eredményeiről, ezt követi a 6 oldal összefoglalás. 16 oldalas az irodalomjegyzék 297 felhasznált irodalommal, melyet az értekezés alapjául szolgáló 25 saját közlemény követ, a dolgozatban való felbukkanásuk sorrendjében. A dolgozat kísérleti

körülményeket részletesen leíró részt nem tartalmaz, ezek megtudhatók a Mellékletben elhelyezett közleményekből.

A Jelölt értekezése összeállításakor tehát követte az akadémiai doktori értekezések formai előírásait, és sikerült több éves munkáját összefogottan és világosan bemutatnia.

A 61 oldal terjedelmű 5. fejezetben ismertetett új tudományos eredmények mögött tehát a 2007 óta publikált 25, általában magasan jegyzett folyóiratban megjelent közlemény áll. Az új tudományos eredmények négy fő csoportba sorolhatók:

- 1) A szteránvázhhoz kondenzált öttagú heterociklusok előállítása
- 2) Szteránvázas öttagú spiro-N,O-heterociklusok szintézise
- 3) Szteránvázhhoz kapcsolódó öttagú aromás heterociklusok szintézise
- 4) Szteránvázas hattagú diheterofoszforinánok szintézise

Az első témakör az androsztánváz D-gyűrűjéhez 16,17-helyzetben kondenzált izoxazolidinek és pirazolinok, valamint az androsztánváz A- és D-gyűrűjéhez kondenzált izoxazolinok szintézisével foglalkozik, mely 7 közlemény eredményeit fedi le.

A második témakör egy közleményre alapulva az androsztánvázas 16-spiro-izoxazolinok előállítását mutatja be.

A harmadik témakör a legrészletesebb, és egyben a legnagyobb terjedelmű, 10 közlemény eredményeit mutatja be, 27 oldalon. Itt írja le jelölt az androsztán- és ösztránvázas triazolok és tetrazolok előállítását, ezen belül az androsztánváz 16-os helyzetéhez metilén-hídon keresztül kapcsolódó triazolok és tetrazolok előállítását, az ösztránváz 16 α -helyzetéhez kapcsolódó triazolok előállítását, az androsztán- és ösztronváz 17 α - és 15 β -helyzetéhez kapcsolódó triazolok, valamint az androsztánváz 1 α -helyzetéhez kapcsolódó triazolok előállítását. Itt szerepel az ösztronvázas izoxazolok előállítása is röviden. Hosszabb terjedelmet kapott az androsztánvázas 17-exo-heterociklusok előállítása, ezen belül a 17-(4'-formil)-pirazolok, a 17-(1',2',4')- és 17-(1',3',4')- oxadiazolok és a kén analóg 17 β -(1',3',4')-tiadiazolok előállítása.

A negyedik fő területen belül a foszfor tartalmú vegyületek előállítása és konformáció vizsgálata került leírásra, ezen belül az ösztronváz D-gyűrűjéhez 16 β ,17 β -helyzetben kondenzált diheterofoszforinánok, az ösztrán- és androsztánvázas 16-spiro-(1',3',2')-dioxafoszforinánok, valamint az androsztánvázas 17 β -(1',3',2')-dioxafoszforinánok szintézise és vizsgálata.

Az első három területen szintetizált vegyületek farmakológiai vizsgálatokra is kerültek, melyek eredményeiről jelölt a fejezetek végén számol be.

Az előállított vegyületek - melyek számát még megbecsülni is nehéz - tisztítása túlnyomósos és normál fázisú oszlopkromatográfiával történt, a reakciók lefutásának és a termékek tisztaságának ellenőrzése vékonyrétegekromatográfiával. Az előállított vegyületek szerkezetének meghatározása nagy műszeres módszerekkel (egy és két dimenziós NMR, MS, HRMS, IR és röntgenkristallográfia) alkalmazásával sikerült. Számos esetben elméleti számítások segítették a kísérletes munkát. Mindez széleskörű kooperációban valósulhatott meg, melynek vezér egyénisége nyilvánvalóan Frank Éva.

Az értekezés jól felépített és megszerkesztett munka, fogalmazása jó, kiállítása példa értékű. A nem kimondottan szerves szintetikus kémikus bíráló számára azonban nem bizonyult túl könnyű olvasmánynak. Kevesebb kémia talán több lett volna a laikusabb olvasó számára.

Mivel szűkebb szakterületem nem a szintetikus szerves kémia, ezért az egyes reakciókon, reakciómechanizmusokon való csemegézést meghagyom ehhez jobban értő bíráló kollégáimnak. Pár egyszerű kérdésem, megjegyzésem a következő:

1. Jelölt megállapítja, hogy a szteroidok biológiai hatásait nagymértékben az A- és D-gyűrűk határozzák meg. Van-e a B- és C-gyűrűknek is valamilyen biológiai hatást meghatározó szerepük?

2. Levonható-e olyan általános következtetés, amely szerint a szteránvázhhoz kondenzált, avagy a *spiro*-heterogyűrűt tartalmazó származékok mutatnak jelentősebb biológiai aktivitást?

3. Mi lehet a magyarázata annak, hogy csak a **(34d)** jelzésű, *p*-metoxifenil (*p*-OMe-C₆H₄)-csoportot tartalmazó arilpirazolin-származék oxidálódott a megfelelő, **(36d)** jelzésű heteroaromás arilpirazollá, a többi kilenc származék esetében pedig miért nem következett be az oxidáció (40-41. oldal)?

4. Ha össze kívánjuk hasonlítani a $\Delta^{16-17-(1',3',4')}$ oxadiazol-származékok és a 17-(1',3',4')-tiadiazol-származékok stabilitását, mely származékok a stabilabbak? Próbálkoztak-e esetleg a megfelelő $\Delta^{16-17-(1',3',4')}$ -tiadiazol-származékok előállításával is (75-77. oldal)? Érdekes lehetett volna ugyanis összehasonlítani a 16,17-helyzetű kettős kötést egyaránt tartalmazó oxadiazol- és tiadiazol-származékok farmakológiai hatásait.

5. Az O-, S- és N-tartalmú öttagú szteroid-heterociklusok előállítása és vizsgálata mellett miért éppen az ötvegyértékű P-atomot tartalmazó, hattagú heterogyűrűs vegyületek előállítását és vizsgálatát tűzték ki célul?

6. Az ösztránvázas 16-spiro-1',3',2'-dioxafoszforinán-2'-oxid-epimerek esetében meghatározott termékarányok számértékei (57. ábra alján közölt táblázat; 87. old.) egész számok, avagy kerekített értékek? A kérdés feltehető az androsztánvázas 17β -(1',3',2')-dioxafoszforinán-2'-oxid-epimerek előállítását szemléltető 60. ábra alján közölt táblázat (92. old.) megfelelő termékarányainak számadataira vonatkozóan is.

Összefoglalva megállapítom, hogy a Dr. Frank Éva dolgozata egy évtized céltudatosan tervezett és végrehajtott programjáról számol be. A benyújtott értekezésben foglalt eredmények messzemenően megfelelnek az akadémiai doktori értekezés követelményeinek. Mindezek alapján javaslom Frank Éva MTA doktori értekezése nyilvános vitájának a kitűzését és ennek alapján az MTA Doktora cím odaítélését.

Pécs, 2017. október 9.

Dr. Deli József
az MTA doktora