

Opponensi vélemény

Frank Éva: „Heterociklusokkal módosított nemi hormon származékok szintézise”

c. MTA doktori értekezéséről

A doktori munka célkitűzése nagyon is indokolt: szerző arra vállalkozott, hogy néhány nemi hormon szteroidmolekula olyan új származékait szintetizálja, melyek heterociklusos szerkezeti részt tartalmaznak akár kondenzált, spiro-kötésű vagy szubsztituens formájában. Az eredeti szteroidmolekula ilyen szerkezeti változtatása hatástani szempontból nagyon ígéretes, hiszen az új heterociklus jelenléte előnyösen változtathatja a molekula biológiai hatását. Különösen fontos a törekvés az ilyen új származékok előállítására, hiszen e vegyületek elsősorban egy kiemelt területen: a rákbetegség gyógyításánál kerülhetnek felhasználásra.

Egy nagyszerű szintetikus munkát vehettem kezembe, amikor a bírálatra vállalkoztam. Azonnal kitűnt, hogy Szerző a preparatív szerves kémia mestere. Ezt egyaránt jelzi az írásmű szintéziscentrikus stílusa, a precíz ábrák és a kutatási munka eredményét leíró publikációk kísérleti leírása. A végzett kutatás alapvetően új, hiszen a szintetizált, heterociklusokat tartalmazó szteroidszármazékok korábban nem voltak ismertek. Bár a disszertáció alapvetően szintetikus kémiai jellegű, Szerző lényeges energiát fordított az új vegyületek hatásvizsgálatára is. Így a dolgozat jelentősége a kémián túlmutat, és értékes hozzájárulást nyújt néhány gyógyászati vonatkozáshoz is.

A 118 oldalas dolgozat leíró része kifejezetten olvasmányos. Nagyon jónak tartom a 30 oldalas irodalmi áttekintés beosztását és stílusát. Ebben a fejezetben szinte minden, a kutatómunka során megvalósított gyűrűzárási reakció alapvető tárgyalása megtalálható. Ez nagy segítség volt az áttanulmányozáskor, hiszen az új eredmények értékelésekor az olvasó már kellő ismeretekkel rendelkezik a leírt kémiai átalakítások megértéséhez. A következő két rövid („Célkitűzés” és „Anyagok és Módszerek” című) fejezetet követően közel 60 oldalon keresztül olvashatunk az új kutatási eredményekről. Ezeknek az eredményeknek az újdonságát és jelentőségét meggyőzően támasztja alá a kizárólag nívós szakfolyóiratokban belőlük megjelent 25 közlemény.

A dolgozat rendkívüli mennyiségű kísérleti munkát ír le. Dicséret illeti a szerzőt, hogy mindezt gyakorlatilag hibátlan és esztétikus ábrákkal tudta megjeleníteni. A tézisek új tudományos eredményeket írnak le. A dolgozat stílusa kifejezetten jó, hibát csak elvétve találtam.

Mindezen dicsérő megjegyzések mellett ki kell térnem néhány kérdésre és kritikai megjegyzésre is, melyek megtétele opponensi kötelességem. Mindezt három kategóriában csoportosítom: a) a disszertációról mint írásműről; b) vélemények és kérdések a dolgozatban foglalt kémiai tartalommal kapcsolatban; c) formai megjegyzések.

a) A disszertációról mint írásműről

- Nagyon hasznos a dolgozat elején szereplő rövidítésjegyzék, bizony sokszor kellett belenézni az olvasás során. Mégis egy rövidítés nagyon hiányzott: az „1,3-DC”. Azt hiszem, a „háziakon” kívül kevesen gondolnak azonnal ennek a jelentésére. Elég soká tartott mire rájöttem, hogy ez mit jelent. Legalább az első alkalommal (6. o. cím) ki lehetett volna írni, hogy 1,3-dipoláris cikloaddíció. Volt, ahol később ezt meg is találtam a dolgozatban (31.o. 1. sor).

- Szellemes és praktikus megoldás a kétféle hivatkozás-jelölés (szögletes zárójelben a saját munka, felső indexben az irodalmi hivatkozás). Másnak is javaslom.

- 29.o. 2. bek. A diheterofoszforinánokról szóló irodalmi részt szívesen tanulmányoztam volna ábra segítségével. Sajnos ilyen ábra nincs. Kár.

- Alapjában véve egyetértek szerzővel azzal, hogy az új származékok hatásvizsgálatainak eredményiről ír, azokat elemzi. Mégis úgy érzem, hogy néhány helyen ezeket az elemzéseket rövidebbre lehetett volna fogni, különösen ott, ahol nyilvánvaló, hogy a szintetizált heterociklusok hatása messze elmarad a referencia-vegyületekétől.

b) Vélemények és kérdések a dolgozatban foglalt kémiai tartalommal kapcsolatban

- 11.o. 5. sor. Nehezen értem, hogyan képződik pirazolin gyűrű 4-centrumos mechanizmussal. Átnéztem az idézett Padwa-cikket, de az sem segített. Az erre vonatkozó bekezdés alsó részét

nehezen lehet érteni. Az idézett cikkben kettőskötést tartalmazó tozilhidrazonokat vizsgáltak Lewis savval, és áthidalt gyűrűs vegyületeket nyertek.

- 24.o. 13.ábra. A formilpirazolok itt leírt képződése bonyolult folyamat, éppen ezért a reakció mechanizmusa kiemelt jelentőségű. Mi az irodalmi forrása az itt közölt mechanizmusnak?

- 36.o. 1. bek. (ugyanígy 39.o.) Szerző itt elméleti számításokra hivatkozik. Ezek eredményéről, azon kívül, hogy alátámasztják a megfigyelt átalakulásokat, nem nyilatkozik. A számításokról valami részletet kellett volna leírni, pl. átmeneti állapotok energiája, termékek energiatartalmának összehasonlítása, stb.

- 35.o. 20. ábra: nem lehet tudni, hogy az ábra bal alsó részén levő specifikációs táblázat melyik képlethez tartozik, így értelmezhetetlen. Éppen ezért a 36.o. 2. bekezdése sem érthető. Úgy érzem, hogy itt a tömörségre való törekvés az érthetőség kárára történt.

- 37-38.o. Mi lehet az oka, hogy **24** könnyen oxidálódik **25**-té?

- 39.o. 2. bek. Érdekelne, hogy a feltételezett „ionos mechanizmus” során milyen ion képződésére gondol a szerző?

- 48.o. Erősen vitatkozni szeretnék Szerzővel a 2. bek. utolsó két mondatában leírtakkal kapcsolatban. Nem értem, hol szerepelhet itt enolát tautomer. Ha bázis hatására deprotonálódás megy végbe és enolát keletkezik, akkor az egy konjugált rendszer, ahol tautomériának nincs értelme. Továbbá: gondolt a szerző arra, hogy t-butoxid anion alkalmazása azért vezethet a kálium-hidroxidos átalakítástól eltérő termékhez, mert a nagy térigényű anion nehezen tudja megközelíteni a H-2 atomot? Szintén felvethető, hogy ilyen esetben a H-4 is elvileg leszakítható proton formájában.

- Általános kérdésem: miért fontos sok esetben a 17-OH funkció jelenléte, miért nem felel meg a célvegyületekben a 17-oxo csoport? Pl. 49.o. **46a** vs. 54 o. **65, 67**, 56.o. **72, 73.**, vs. 60.o. **92**.

- 58.o. ábra alatti 1. bek. Az azoimid addíciója 1,4-addícióval, formailag azonban a C-15-C-16 kettőskötésen (1,2) történik. Az „1,4-addíció és azt követő tautoméria” megjelölés lett volna pontos leírása a folyamatnak.

- 76.o. 48. ábra. Nagyon érdekes eredménynek tartom a Lawesson-reagenssel elvégzett, pirazolidin-tionhoz vezető váratlan reakciót. Az eredetileg tervezett célvegyületet később kerülő módon sikerült jó termeléssel előállítani.

c) Formai megjegyzések.

- 13.o., 3. bekezdés, 5. sor. „Sztereospecifikusan” helyett „sztereoszelektíven” a helyes kifejezés.
- 34.o. 5.1. fejezet címe: „öttagú, részlegesen telítetlen heterociklusok” helyesebb lett volna, hiszen majdnem minden más heterociklus a jelen címhez tartozhatna.
- 37.o. alulról 5. sor, „elektronikus karakter” helyett „elektronigény” szebb lett volna.
- 39.o. 2. bek. 2. sor. „ionos” helyett „ikerionos” lenne a szabatos kifejezés.
- 54.o. 31. ábra: „GWE” helyett EWG – sajtóhiba.

Mindezen megjegyzések ismertetése után ismételten meg kell állapítanom, hogy a dolgozat rendkívül magas szinten elvégzett preparatív kémiai munkáról tesz tanúbizonyságot. Kritikai észrevételeim egyike sem érinti a dolgozat érdemi részét, ugyanakkor azok figyelembe vételét Szerzőnek szívből javaslom.

A fentiek alapján az értekezés nyilvános vitára bocsátását javaslom, és sikeres védelem esetén az MTA doktora cím odaítélését melegen ajánlom.

Budapest, 2017. július 27.



Hajós György
professzor emeritus, MTA doktora
egyetemi magántanár