

Bírálat

Fodor Lajos

„Kondenzáltvázas kén-és nitrogéntartalmú heterociklusos vegyületek szintézise és kémiai átalakításai”

című MTA doktori értekezéséről

Ismeretes a szintetikus szerves kémiában, hogy szén-heteroatom kötés létrehozása általában könnyebben megvalósítható, mint szén-szén kötésé. Nem jelenti ez azonban egyúttal azt, hogy Fodor Lajos könnyű feladatra vállalkozott, amikor heteroatomként nitrogént és ként együttesen tartalmazó új származékok szintézisének megvalósítását tűzte ki kutatómunkája céljául, hiszen például a hatnál nagyobb gyűrűtagszámú gyűrűk előállítása nem feltétlenül egyszerű feladat. Kiindulópontot, továbbá kiváló szellemi és gyakorlati háttérrel jelentettek mindenesetre a Bernáth Gábor professzor és Fülöp Ferenc akadémikus nevével fémjelzett, nemzetközi szinten is magasra értékelt heterociklusos kémiai kutatások a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerkémiai Intézetében. A jelölt változatos szerkezetű heterociklusok, sőt több új heterociklusos gyűrűrendszer előállítását valósította meg, és ennek során hatalmas volumenű szintetikus munkát végzett. A kutatási téma megfelelően történt kiválasztását az is mutatja, hogy a kísérletek eredményeként számos biológiailag aktív származékot sikerült nyerni.

Szerkesztési, formai megfontolások

Az értekezés 127 számozott oldalt tartalmaz. A tartalomjegyzéket a rövidítések és jelölések felsorolása követi. Néhány vegyületnév itt pontatlanul szerepel (pl. a heteroatom, ha helyzetet jelöl, dőlten írandó; a „bis” magyarul „bisz”). A dolgozat egészében viszonylag kevés az elütés vagy hiba, a továbbiak felsorolásától eltekintek. A személyes vonatkozásokat is magában foglaló, kétoldalas bevezetés információt nyújt az értekezésben tárgyalt kísérleti munka előzményeiről, felsorolja a témaválasztás indokait. Noha a jelölt már itt előrebocsátja, hogy az irodalmi előzmények tárgyalása nem itt történik, hanem a saját kutatási eredmények tárgyalásakor, az egyes fejezetek elején, én itt azért hiányolok egy, a szűk egy oldalnál terjedelmesebb, átfogó, alaposabb indoklást a témaválasztást illetően. Az értekezés alapját 37 folyóiratcikk képezi, amelyek a szintetikus szerves kémia nivós

nemzetközi folyóirataiban jelentek meg, többségük a Tetrahedronban, a Tetrahedron Lettersben, vagy a Journal of Heterocyclic Chemistryben. Így, kissé szokatlan módon, a 3.-tól a 109. oldalig tartó „Új tudományos eredmények” című fejezetben az irodalmi hivatkozások számozása 38-tól indul és 293-ig terjed. A választott tárgyalásmód végülis nem okoz zavart; a mások által előállított és a saját vegyületek eltérő (római, illetve arab számmal történő) jelölése egyértelműsíti a különbséget. Az alfejezetek többnyire egymásra épülnek, így az értekezés felépítése logikus. A megfogalmazások általában tömörök, pontosak, a gondolatmenet jól követhető. Az ábrák egységes stílusban készültek, a mondanivalót helyenként táblázatok is alátámasztják. A reakciósémákon hiányolom a hozamok feltüntetését. Ez az információ azonnal mutatta volna az adott átalakítás hatékonyságát. Néhány helyen magyartalan kifejezés található; ilyen például a „deoxigenáció” vagy a „refluxáltatás”. Az értekezés végén röviden olvashatunk az eredmények gyakorlatban történő hasznosíthatóságáról. A négyoldalas összefoglalást az irodalomjegyzék követi, amely egységes stílusban került összeállításra. A kezdő és a záró oldalszám közé célszerű lett volna gondolatjelet tenni, hiszen ez is egy tartomány, és a disszertáció megelőző részeiben helyesen és következetesen ezt az írásjelet használja. Az értekezést a köszönetnyilvánítás zárja.

Új tudományos eredmények

A jelölt munkája során a következő tématerületeken végzett kutatásokat: kondenzáltvázas tiazinok, benzotiazin- β -laktámok és benzotiazepinek előállítása, lineárisan és angulárisan kondenzált 1,3-benzotiazin- β -laktámok reakciói, tioprotoberberánok és indenoizokinolinszármazékok szintézise, 1,3-benzotiazinok és 1,4-benzotiazepinek reakciói acetilén-dikarbonsav-észterekkel. Az elért eredmények a megjelent közlemények révén, nemzetközi szinten is megmérettetésre kerültek, tudományos értékük, újdonság-jellegük így független források által is igazolást nyert. Kiemelendőnek tartom a hatnál nagyobb gyűrűtagszámú rendszerek szintézisét, a 3-aril-4-karbometoxi-izokinolinoknak a 4,5-dihidro-1,4-benzotiazepinek kéneliminációs reakciójával történő előállítását, továbbá a az 1,3-benzotiazinok és az 1,4-benzotiazepinek acetilén-dikarbonsav-észterekkel történt átalakításai során tapasztalt eredményeket és értelmezésüket.

Tekintettel a számos újonnan szintetizált vegyületre, a szerkezetigazolás a kutatások fontos részét képezte. Ehhez napjaink korszerű nagyműszeres technikáit használták (egy- és többdimenziós NMR-spektroszkópia, röntgen-krisztallográfia, tömegspektrometria, UV-spektroszkópia), és ehhez neves spektroszkópus szakemberek segítségét is igénybe vették; így a leírt molekulaszervezetek helyessége nem vonható kétségbe. A folyamatok értelmezéséhez alkalmanként a számításhoz is segítségül hívták. A spektroszkópiai adatok ismertetésére csak akkor kerül sor, amennyiben azok kiemelten fontosak.

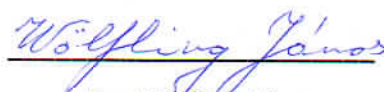
Az értekezés olvasása közben a következő megjegyzések, kérdések fogalmazódtak meg bennem.

1. Az előállított anyagok tisztítását és a termékelegyek szétválasztását frakcionált kristályosítással, valamint oszlopkromatográfiával végezték. Milyen előnyökkel járt az általában fáradságos és gyakran kevésbé hatékony frakcionált kristályosítás az oszlopkromatográfiával szemben?
2. A **183a,b** vegyületeket acetonitrilben, szobahőmérsékleten, dimetil-acetiléndikarboxiláttal 8–10 napig kevertették. Nem kísérelték-e meg a körülményeket módosítani, a reakcióidő csökkentése végett?
3. Ahol királis vegyületek keletkeztek, gondoltak-e az enantiomerek rezolválására?
4. Mi indokolja véleménye szerint az **54**, **55**, **56** jelű angulárisan kondenzált diaril- β -laktámok jelentős mértékben eltérő viselkedését a nátrium-metiláttal megkísérelt izomerizáció során?
5. Az értekezésben ismertetett adatok szerint az előállított vegyületek közül néhány jelentős antiproliferatív hatással rendelkezik, amit az *in vitro* MTT tesztek igazoltak, és biztatóan folynak az *in vivo* kísérletek is. Születtek-e ezzel kapcsolatban az értekezés benyújtása óta említésre érdemes eredmények?
6. Az értekezés 110. oldalán található „Az eredmények gyakorlati hasznosíthatósága” című fejezetben az olvasható, hogy „az értekezésben említett, már közölt eredményeinken túl más vegyületeink már nanomolos koncentrációban *in vitro* tumorellenes hatást fejtenek ki”. A téziszfűzet ugyanezen címet viselő részében ugyanakkor a következő szerepel: „Vegyületeink között jelentős tumorgátló hatásút találtunk. Néhány származék már nanomolos koncentrációban is aktív volt.” Ezek

alapján nem egyértelmű, hogy a kimagasló aktivitást mutató vegyületek az értekezésben szerepelnek-e, avagy sem.

A felsorolt pontatlanságok és hiányosságok nem különösebben rontják a gondosan összeállított értekezés értékét; kétségtelenül eléri a doktori cím megszerzéséhez elvárható szintet. Mindezek alapján a nyilvános vita kitűzését és – sikeres védelem esetén – a doktori cím odaítélését javaslom.

Szeged, 2014. április 7.



Dr. Wölfling János

az MTA doktora