**Bírálat****Mernyák Erzsébet „13 α - és 13 β -ösztánvázis vegyületek D-gyűrűjének átalakításai”
c. doktori értekezéséről**

Mernyák Erzsébet doktori munkájának témaválasztását több szempontból is jelentősnek és érdekesnek tartom. A Szegedi Tudományegyetem Szerves Kémiai Tanszékének szteroid kutatására jellemző volt a módosított szteroidok szintézise. Ezzel a kutatással felzárkózott a világon több helyen folyó, a biológiai tulajdonságok javítását szolgáló programhoz. Már-már úgy tűnik, hogy egy-egy jól választott alapvegyület csaknem valamennyi, a módosításra alkalmas szénatomja részletes vizsgálatra került. Így zömmel a C₂ és C₄, C₆, (C₁₁, C₁₂) vagy a C₁₆, C₂₁-es szénatomokon végeztek változtatásokat. Ezek a helyek a C₃, C₁₇, C₂₀-as keto-csoport jelenléte miatt alakíthatók tovább. A szegedi iskola egy merőben új gondolat folytán, egy-egy szénatom konfigurációjának megváltoztatásával új alapvegyülethez jutott. Ez alkalommal az ösztánváz C₁₃-as szénatomja konfigurációjának megváltoztatásával jutottak a mindezidáig alig vizsgált C₁₃-epi-ösztán sorba. Első pillanatban úgy tűnik, hogy az új vázon végrehajtott módosítás a normál sor analógiája. A vizsgálatok meggyőznek azonban arról, hogy a konfigurációváltozás a konformációnak olyan változásával jár, amely a korábban alkalmazott reakciók egészen más irányú lefutását eredményezi. A 13-epimer ösztán sorozat képviselői nagy valószínűséggel megváltozott biológiai és farmakológiai aktivitással rendelkeznek. A reaktivitásbeli eltérések segíthetik a már ismert reakciók értelmezését, a szelektivitásbeli különbségek pedig módot adhatnak új származékok előállítására. Jelen dolgozat jó példáját adja mindeme lehetőségek kihasználásának.

A dolgozat értékelésekor előljáróban kiemelendőnek tartom azt a figyelemreméltó publikációs listát, és ennek megfelelően azt a tekintélyes mennyiségű munkát, a több, mint száz újonnan leírt vegyületet, amelyen a dolgozat alapszik. További fő pozitívumának tartom, hogy a metodikailag széleskörű szerves kémiai megközelítésen túl - együttműködések révén - törekszik az alkalmazások irányába történő kitekintésre, illetve azok eredményeinek visszacsatolására is. Az új tudományos eredmények részletesebb felsorolásától e helyütt terjedelmi okokból eltekintek, mivel ezt a jelölt a dolgozat 4. fejezetében, illetve a tézisek 20 pontjában magyar és angol nyelven korrekt módon megtette. Az eredmények legtömörebben úgy foglalhatók össze, hogy egy sor 13 α -ösztánszármazékot állított elő, amelyek szintetikus és biokémiai szempontból egyaránt érdekesek lehetnek. Ezzel együtt rámutatott arra, hogy egyetlen atom konfigurációjának

átfordítása milyen mélyreható szerkezeti és reaktivitásbeli különbségeket eredményezhet az érzékeny módon kiegyensúlyozott szteroid alapvázon.

A disszertáció kidolgozása arányos, szerkezete világos. A jelölt az irodalmi háttér áttekintésével és a 129 irodalmi hivatkozás jó összeválogatásával számot ad szakirodalmi jártasságáról. A téma szerteágazó volta miatt indokoltnak tartom azt a megoldást, miszerint az irodalmi hátteret fejezetenként külön tárgyalja. Ezt kellőképp ellensúlyozza a bevezetés anyaga, amely meggyőzően összefogja a sokoldalú megközelítést. A receptek alapos munkáról, széles és színvonalas metodikai felkészültségről tanúskodnak.

A dolgozat kivitelezése kifejezetten igényes, tipográfiai hibák csak elvétve fordulnak elő benne. Az ábrák és a táblázatok esztétikusak és jól követhetők. Megkönnyítette volna azonban az olvasó amúgy nem egyszerű feladatát, ha a reaktánsok és reakciókörülmények – ahol az lehetséges – a nyilakra rövidített formában felkerülnek. Hasznosak a röntgendiffrakciós szerkezetmeghatározás eredményeit szemléltető ábrák, de sokkal szemléletesebbek sőt élményszerűbbek lehetnek volna valódi sztereoábraként - megadva a lehetőséget, hogy ténylegesen a molekulák belsejébe pillantsunk. A nyelvezet szabatos és kevés kivétellel magyaros is. Negatív példaként csak a 27. ábra feliratát említem, aminek magyar megfelelőjét nem lett volna nehéz megtalálni.

Az egyes részekkel kapcsolatos konkrét megjegyzéseimet, illetve kérdéseimet az alábbiakban sorolom föl.

A 20. és 143. oldalon, valamint a tézisek 2.8. pontjában is szerepel az a megfogalmazás, miszerint a **16e** vegyület terahidropiranyl-acetáljának (**23, 24**) lúgos szolvolitikus átalakulásával sikerült igazolniuk, hogy a szabad hidroxil-funkció jelenléte szükséges a Grob-fragmentáció lejátszódásához. Véleményem szerint ez a tény már régóta nem szorul igazolásra, hiszen Grob maga is több példát említ az eredeti közleményben, és a Szteroidkémiai Kutatócsoport korábbi publikációi is direkt analógiát nyújtanak. Helyesebb lenne a fordított gondolatmenet: az alkoholát funkció kialakulásának szükségessége a Grob által leírt koncertikus fragmentációs mechanizmus érvényességét igazolja az adott folyamatban.

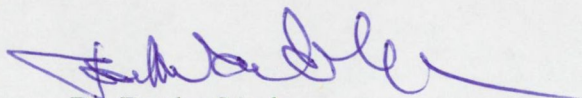
Az 1.3 fejezetben tárgyalt, intramolekuláris addícióval kialakított új tetrahidropirán-, illetve δ -lakton származékok szintézisének egyik célja olyan struktúrák kialakítása volt, amelyek alkalmasak aktív hatóanyagokkal való hibridmolekulák kialakítására. Milyen módon tervezik létrehozni az új hibrideket? A farmakológiai hatás szempontjából előnyösebbek-e a leírt származékok, illetve a belőlük kialakítható, valamint az irodalmi részben is említett merev vázhibridek, mint az egyszerű, mozgékony oldallánccal összekapcsolt konjugátumok?

A homoösztron származékok receptorkötődési vizsgálatainak módja – mivel ezek érthető módon nem szerepelnek a kísérleti részben – valamivel részletesebb leírást igényelt volna a jobb érthetőség kedvéért. Az 1. táblázatban szereplő SR rövidítés értelmezése - szelektivitási arány - is csak három oldallal később bukkan elő. A jelölt a kötődési vizsgálatok egyik tanulságaként – irodalmi példára hivatkozva - megállapítja, hogy a D-gyűrű hattagúvá bővítése nem befolyásolhatja jelentősen a kötődés erősségét, mivel az ösztrogén receptor kellőképpen képes kitágulni. E megállapítás jogosságáról azonban az olvasó nem tud meggyőződni, mivel a kísérletek referenciaanyaga a 3,17 β -ösztradiol volt, viszont az új vegyületek 17-es helyzetben nem OH, hanem oxo-csoportot tartalmaznak. Mivel az új vegyületek jellegzetessége a 13-as epimerizálás mellett éppen a D-gyűrűbővülés, célszerű és érdekes lett volna magára az ösztronra mért kötődési adat feltüntetése is a táblázatban, amely az irodalomban valószínűleg hozzáférhető. Kérdésem, hogy lehetséges-e, az ilyen összehasonlítás az irodalom alapján?

A kísérleti részben, a 79. oldalon a **9a, 10a** vegyületek átalakításáról szóló rész végén található általános leírás ebben a formában inkább a diszkusszió megfelelő helyére, a 9. oldalra kíváncozna, én azonban megfogalmazását konkrétabbá, receptszerűbbé tenném.

A fenti észrevételekkel együtt ezt a munkát kimagasló színvonalúnak ítélem meg. Véleményem szerint a doktori iskola követelményeit a jelölt dolgozata és munkája teljes mértékben kielégíti. Sikeres védés után a doktori fokozat odaítélését messzemenően javaslom.

Szeged, 2002. november 21.



Dr. Bottka Sándor
a kémiai tudomány kandidátusa
tudományos főmunkatárs



Bírálat

Mernyák Erzsébet

„13 α - és 13 β -androsztánvázis vegyületek D-gyűrűjének átalakításai” című PhD értekezéséről

Mernyák Erzsébet dolgozatával a Szegedi Egyetem Szerves Kémia Tanszékén évtizedek óta nagy sikerrel folytatott szteroidkémiai kutatásokba kapcsolódott be.

A D-gyűrűben különböző szubsztituenseket tartalmazó, új *epi*-ösztron-származékok szintézise több szempontból is jelentős lehet. Egyrészt lehetőség nyílik a térszerkezet és a beépített szubsztituensek közötti összefüggés tanulmányozására, másrészt olyan biokémiai szempontból fontos molekulák szintézisére, amelyek akár diagnosztikai, akár gyógyászati alkalmazást nyerhetnek. A témaválasztás tehát a szteroidok szerkezetkutatásának, valamint biokémiai felhasználásának szempontjából is jelentős.

A dolgozat 160 számozott oldalból áll, melynek első 75 oldala a célkitűzéseket, valamint az irodalmi előzményeket és kísérleti eredményeket tartalmazza. Ezt követi a 67 oldalas, a kísérletek kivitelezését és az új vegyületek spektroszkópiai jellemzését bemutató fejezet. A 129 hivatkozást tartalmazó irodalomjegyzék tükrözi, hogy a Jelölt jól ismeri a kutatási témájával kapcsolatos korábbi eredményeket.

A dolgozat felépítése arányos. Rendkívül szerteágazó, sokoldalú tematikája miatt valóban szerencsés, és az érthetőséget növelő megoldás az irodalmi előzmények fejezetenkénti ismertetése. Felépítése arányos, nyelvezete általában helyes, dicséretre méltóan kevés szövegszerkesztési, vagy nyelvhelyességi hiba található benne (pl. 1. oldal 18. sor, 3. oldal 2-3. sor, 7. oldal 14. sor, 16. oldal 19. sor, 18. oldal 5. sor, 27. oldal 7. és 11. sor, 78. oldal 17. sor, 89. oldal 14. sor). Néhány kémiai helyesírási hiba is előfordul (mmol mmól helyett, metil-csoport metilcsoport helyett, stb.). Általában érzem az angol kémiai helyesírás megjelenését, amelyben a magyarnál sokkal több az egybeírás (pl. hidroximetil a hidroximetil helyett, stb.). Ez nyilván az angol nyelvű közlemények elnevezéseinek átvételéből adódik.

A dolgozat egyes megállapításaival kapcsolatban az alábbi kérdéseket, illetve megjegyzéseket teszem:

Nem derül ki, hogy a **2b** vegyületet milyen hozammal állították elő. Az irodalmi módszerhez képest történt módosítás nyilván eredményezett valamilyen hozam-növekedést. Bár nem új vegyületről van szó, célszerű lett volna ezt is megemlíteni.

A „17-es keton” megfogalmazás a 7. és 8. oldalon noha érthető, nem szerencsés. Helyesebb lenne a vegyület számát megadni, vagy 17-keto-származékról beszélni.

Nem tűnik ki világosan a dolgozatból, hogy a **9a**, **10a** illetve a **9d**, **10d** vegyületek szerkezetbizonyítása miatt az acetálok segítségével történt. Nem váltak külön a jellemző protonok jelei az ¹H-NMR-ben? Jó lett volna erre kitérni, hiszen az átalakításnak nyilván volt valamilyen oka.

A **16h** vegyületet milyen kiindulási anyagból állította elő? Az elméleti rész 18. oldalán, valamint a kísérleti rész 3.2.6. pontjában **9a**-t jelöli meg kiindulási vegyületként. Ugyanakkor az elméleti részben a benzil-védőcsoport lehasadásáról beszél, ez a csoport a **9d** vegyület használatára utal.

A 71-74 termékek szerkezetbizonyításának leírása (38. oldal) pontatlan. A 16-os proton jelének csak az alakja, nem pedig az eltolódása utalhat két diaxiális és két axiális-ekvatoriális csatolásra. A Jones-oxidáció véleményem szerint legfeljebb a 17a-proton kémiai eltolódásának megállapítását segítheti, a konfigurációét nem, hiszen mind a 17α-, mind a 17β-termékből azonos 17a-keto-vegyület keletkezik (ugyanúgy, mint a 73. oldalon 150-ből és 151-ből is **2b**). A 17a-proton jele nyilvánvalóan nem csak 85-92, hanem 93-94 spektrumából is eltűnik, a megfogalmazás így pontatlan. A 17-es proton jele az analitikai rész tanúsága szerint 5.9 ppm-nél jelenik meg, nem 6.9-nél. A jelalak: „dupla dublett” vitatható, hiszen a 15-ös, allil-helyzetű protonokkal való csatolást is figyelembe véve a jel ennél valószínűleg bonyolultabb (az analitikai részben is multipliett megjelölés szerepel). Egyébként sem világos, hogy két dublettre gondol, vagy „dublett dublettje” jelalakra, bár mivel csak egy (a 17-es) protonról beszél, gondolom, az utóbbiról lehet szó.

A 48. oldal utolsó előtti sorában valószínűleg valójában a nem aktivált dienofileknek (nem „diéneknek”) N-aril-iminekkal végbemenő reakciójára gondol.

Az 56. oldalon a „két olyan aromás proton lenne, ... amelyek közvetlen közelében csak heteroatomok szerepelnének” megfogalmazás talán pontosabb lenne így „két olyan aromás proton lenne, ... amelyektől 3 kötésre nincsen proton”, vagy „ ... amelyektől 3 kötésre heteroatom van”. A megállapítás persze helyes, csak a megfogalmazás pontatlan.

Az 57. oldal 8. sorában a „kettős kötésű proton” megjelölés helytelen, például „kettőskötésben lévő szénatomhoz kapcsolódó proton” lenne az egyik helyes meghatározás.

Érdekes megfigyelés a 13α -ösztron-származékok reakcióiban a *normál* sorhoz képest tapasztalt szelektivitás-növekedés. A Bevezetésben a Jelölt maga is említi, hogy az *epi*-vegyületek flexibilis gyűrűrendszere miatt éppen az ellenkezője lenne várható. Az ugyanitt közölt magyarázat „létezhetnek olyan konformációk, amelyek képződése specifikussá teszi a folyamatot” kissé túl általánosnak tűnik. Az elvégzett kísérletek és konformációvizsgálatok alapján jutott-e valamilyen általános következtetésre ebben a kérdésben?

A felsorolt apróbb hibák ellenére a dolgozatot nagyon szép munkának tartom. Imponáló a nagy számú, pontosan karakterizált új vegyület leírása. Az eredmények értékét jól tükrözi a már közölt és megjelenés alatt álló publikációk száma és színvonala. Az említett hiányosságok nem vonnak le a munka értékéből, így sikeres védelem esetén a Ph.D. fokozat odaítélését messzemenően támogatom.

Veszprém, 2002. november 6.

Skodáné Földes Rita

Skodáné Dr. Földes Rita

egyetemi docens