

B i r á l a t



Magyar Angéla „D-gyűrűben módosított nitrogéntartalmú szteroidok szintézise” című doktori értekezésről

Magyar Angéla dolgozata egy szépkiállítású, kellően olvasmányos mű, melynek szerkezete, arányai jók. Az alig 3 oldalas bevezetést 35 oldalnyi elméleti rész követi. A kísérletek kellő részletességgel 20 oldalon kerültek leírásra, majd ezután következik a magyar és angol nyelvű összefoglaló, végül a Mellékletek fejezet tartalmazza a vegyületek röntgendifrakciós adatait, valamint egyéb fizikai és spektroszkópai adatokat és az elemi analízis eredményeket. A dolgozatot köszönetnyilvánítás zárja. Egy külön kötetben kerültek bemutatásra a dolgozat anyagát képviselő, részben már megjelent vagy elfogadott közlemények. Ez utóbbi kötetből derült ki, hogy a dolgozat anyagából mintegy 10 előadás vagy poszter is készült továbbá a jelölt az elmúlt évek során más, a dolgozat témájától független kutatási témákban is tevékenykedett és publikált.

Így a jelölt kutatói tevékenysége alapján már nem számít kezdőnek. A témák alapján a munka egy része német egyetemen készült és az eredmények alapján a jelölt ott is megállta a helyét.

A dolgozat lényegében két nagyobb témakörrel foglalkozik. Az első részben egy új szekopregnán származék előállítása, majd az ebből – korábbi hasonló munkák analógiájára – előállítható, heterociklussal anellált többgyűrűs rendszerek előállítása volt a cél. Utóbbi vegyületek képződését egyik esetben egy más típusú ciklizálással képződő melléktermék képződése is kísérte. A dolgozat másik nagy fejezete jellegzetes, komplexképzésre alkalmas csoportot és N-atomot tartalmazó D-homo valamint szekoszteroidok előállítását, majd az ezekkel megkísérelt enzim-analóg hidroxilezési kísérleteket írja le.

Megállapíthatjuk, hogy a dolgozat sokrétű és gazdag anyagot tartalmaz, továbbá a témaválasztás jó. Részben potenciálisan bioaktív új származékok kutatásához kapcsolódik vagy enzimatis folyamatok jobb megismeréséhez végez modell-vegyületekkel tanulmányokat. A jó helyeken elhelyezett és elfogadott publikációk mindkét téma időszerűségét is bizonyítják.

A szerző az irodalmi előzményeket és az elméleti háttérrel a megfelelő fejezetek elején kellő mértékben tárgyalja és ezt követi a saját munka ismertetése. Mindkét témakörben messzemenően támaszkodik az előzményekre. A szerkezetek felderítésénél az NMR módszerek széles tárházát alkalmazza és a dolgozat imponálóan sok röntgenkristallográfiás vizsgálatot tartalmaz. A számos színes kristallográfiás kép nagymértékben csinosítja a dolgozatot.

Az alábbiakban néhány kérdést és megjegyzést fűzök egyes részekhez.

A Bevezetés kicsit túl sokat akar markolni, ennél fogva főleg a N-tartalmú szteroidokra vonatkozó része meglehetősen eklektikus. Néha indokolatlanul a szenzáció-szerű részletekbe megy alig 3 mondaton belül (pl. batrachotoxin mérgező hatása), máskor még a képletet sem mutatja meg (pl. 5α -reduktáz gátlók).

Rész-szerkezeti képletek esetén a hiányzó maradékot célszerű az ábrákban valahol feltüntetni (pl. 2.2. ábra). Egyébként egy dolgozatban szabad ugyanazt a képletet más-más vonatkozásban többször is feltüntetni, elkerülendő a gyakori lapozgatást, míg az olvasó megtalálja az adott számhoz tartozó vegyület képletét. (Ez főleg a disszertáció végére volt jellemző.)

Alapos vizsgálattal megállapítható, hogy a 2.4. ábrában a képletekhez tartozó számok és szubsztituensek feltüntetése hibátlan ugyan, de ebben a tördelt formában nem jó, ugyanis mindegyik jobboldali képletben R^1 , R^2 , R^3 szubsztituens fordul elő. Máskor addig kell próbálkozni, míg egy megfelelő, könnyen követhető megoldást nem talál.

Jelölt azt tapasztalta, hogy a tetrahidrokinolin származékok közül a p-nitro-anilinnal keletkezik a legkevesebb transz izomer. A megfigyelésen túlmenően próbálta-e ezt magyarázni?

Elvileg a Prins-típusú termékbe beépülő anion fluoratomon kívül más is lehetne, ha nem BF_3 -éterát Lewis savat használna. Próbált-e más Lewis savat e reakcióhoz?

A gyűrűzárás folyamatának elemzésekor miből gondolja, hogy **24** és **25** valóban egyensúlyban vannak?

Végül találtak-e a szteroid-tetrahidrokinolinok vagy **21** Prins termék esetében valamilyen biológiai hatást? (Jelölt a bevezetés fényében ezzel adós maradt.)

A Biomimetikus hidroxilezések fejezet bevezetésében ki lehetett volna térni arra, hogy Cu(I) komplex esetén milyen binukleáris komplex keletkezik, melyben csak az egyik ligand képes hidroxileződni és közben hogyan változik a Cu ion oxidációs állapota. (Ez nyilván az irodalmi háttérből tudható lenne, de az olvasó nem feltétlenül kell, hogy e tudással rendelkezzen.)

A 2.3.1.1. fejezetben ügyes szintetikus lépéskombinációkkal jut el a kívánt vegyületekhez. Néhány esetben a leírtakhoz képest előnyösebb hozamú megoldást is alkalmaz és a melléktermékeket is izolálja. A szövegben viszont **41** és **42** esetén félreérthető és zavaró az alkalmazott rövid elnevezés. **41**-re pl. N-(2-piridil)-metil-származék valamint **42**-re piridil-karbonil-származék szerencsésebb név lett volna.

A 2.15. ábrát jobb lett volna a 2.3.1.2. fejezet szövegrészébe illeszteni, hiszen oda tartozik.

A 2.3.1.2. fejezetben (25. old) **50** Beckmann átrendeződéséhez egyéb Lewis savak között vizes TiCl_3 -ot is használt. Milyen meggondolásból végezte ezt? Ez ugyanis inkább egy redukáló szer.

A **40** és **49** vegyületek komplexálásához használt Cu(I) vegyületeket milyen meggondolások alapján választották?

Mennyire ismert a hidroxiláló enzimek szerkezete? A kísérletek során kizárólag a 2-piridil-csoport fordul elő. Más heterociklus nem alkalmazható sikeresen?

Alapjában véve a Cu(II) komplexekkel végzett kísérleteknél is a redukció után Cu(I) komplexen keresztül megy a hidroxilezési folyamat, mégis az eredmények különbözők. Vajon, ha a Cu(II)(Tf)₂-vel végrehajtott kísérletekben a Cu(I) komplexhez

hasonlóan a hiányzó benzol is jelen lenne, nem hasonlítanának az eredmények?
Nem merült ez fel ötletként?

Mivel a D-homoösztron származékoknál a $\text{Cu(I)Tf}(\text{C}_6\text{H}_6)_{0,5}$ komplexálás volt sikeres és a másik Cu(I) reagens nem vált be, érthetetlen, hogy **63** Cu(I) kísérleteinél miért nem ezt a komplexáló reagenst próbálták ki. Nem végeztek ilyen kísérleteket?

Véleményem szerint **63** és **69** imino-nitrilekkel végzett kísérletek sikertelenségének 2 fő oka lehet. Egyrészt a nitril, mint „harmadik fog” elfoglalhatja az oxigén molekula kapcsolódásának a helyét, továbbá e vegyületekben a két bázikus N-atom 1,3 és 1,4 helyzetű, szemben a D-homoösztron származékokkal, ahol 1,5 helyzetben található a 2 nitrogénatom.

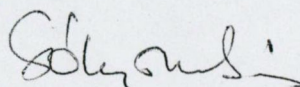
A dolgozatban elírás, gépelési hiba alig van. Gyakran előfordul viszont, hogy a vegyület száma nem félkövér. A görög α helyett néha a betű található. Némely mondat szerkesztéssel nem értek egyet, az O_2 pedig esetenként oxigénként kiírható, de „ O_2 -nel” biztosan helytelen.

Az összefoglalásokból **63** és **69** képletek kimaradtak, a szövegben viszont említésre kerülnek. Az angol összefoglalás feltűnően ritkán használ szenvedő szerkezetet, pedig az angol szereti. Így a szöveg helyenként stílusosan gyengének mondható. Az utolsó mondat nem érthető. Talán az alábbi verzió jobb lehet:

This can be explained by the structurally different Cu(I)-O species, resulting in different activities as well.

Összefoglalva a dolgozatot igen jónak ítélem, a tézisekben kiemelt eredményeket elfogadom és nyilvános vitára alkalmasnak tartom. Sikeres védelem után a jelöltet az egyetemi doktori fokozat elnyerésére méltónak ítélem.

Budapest, 2004. január 19.



Sólyom Sándor
a kémiai tudomány doktora

OPPONENSI VÉLEMÉNY

Magyar Angéla: D-gyűrűben módosított nitrogéntartalmú szteroidok szintézise

c. Ph.D. értekezéséről



Jelölt dolgozata megfelel az általános kívánalmaknak, 107 oldal hosszúságú, az irodalomjegyzék 89 hivatkozást tartalmaz, az eredményeket számos ábra teszi szemléletesebbé. Az értekezés gondos munka, stílusa jó, formai hibákat inkább csak elvétve találunk benne.

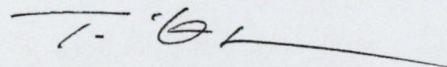
Opponens viszont szívesen olvasott volna az előállított vegyületek felhasználási lehetőségeiről is. A munka tartalmi bírálatkor előjáróban meg kell jegyeznünk, hogy a mögötte álló publikációs háttér (4 közlemény, köztük 3-ban Magyar Angéla első szerző, 7,663 összimpakt faktor) jóval meghaladja az SZTE Doktori Iskolájának vonatkozó előírásait. A leírt preparatív munka gondos tervezésen alapul, az alkalmazott analitikai módszerek igényesek, a gondosság egyébként az egész munkára jellemző. Opponens külön kiemelkedőnek tartja az enzimreakciók szerves kémiai szintézisekkel történő felhasználására vonatkozó kísérleteket, amelynek során jelölt sikerrel használ fémkomplexeket a fenti célra, azaz az enzim aktív centrumának modellezésére. Ez elméleti érdekességen túl környezetvédelmi szempontból is jelentős.

Opponens véleménye szerint ugyanakkor az előzmények bemutatása, az irodalmi háttér tárgyalásra kissé elnagyolt. A szteroidok az élő szervezet fontos szabályozó anyagai, építőkövei, de a módosított nitrogéntartalmú szteroidok fontossága ezen belül a laikus olvasó számára nem nyilvánvaló. A csatolt közlemények tartalmazzák a jelölt által előállított,

egyébként nagyszámú és jól jellemzett vegyület összes fizikai-kémiai jellemzőit, ezért ez a dolgozatból elhagyható lett volna. Ugyanakkor az értekezés nem tartalmazza azt a pontokba szedett eredményösszefoglalót, amelyet jelölt a téziseiben szerepeltet. Ez egyébként összesen 26 pontot tartalmaz, ami kissé túlméretezettnek tűnik. Az viszont egyértelműen megállapítható, hogy a dolgozat számos új tudományos eredményt tartalmaz, következtetései megalapozottak.

Összefoglalva: Opponens megállapíthatja, hogy a fenti jelentéktelen kifogások nem érintik a munka lényegét, annak értékét nem csökkentik. Mindezek alapján Magyar Angéla doktori értekezését nyilvános vitára bocsáthatónak tartom, a fokozat odaítélését sikeres védelem esetén melegen ajánlom. A dolgozat következtetéseit elfogadom, jelölt részére a **Ph.D. cím** odaítélését támogatom.

Szeged, 2004. január 16.



Prof. Dr. Tóth Gábor
Egyetemi tanár
az MTA doktora