

Bírálat

Ispán Dávid „Változtatható polaritású oldószerek alkalmazása szteroidok Claisen-Schmidt reakciójában” c. Ph.D. értekezéséről

Ispán Dávid doktori értekezése mind formai, mind tartalmi szempontból megfelel a Pannon Egyetem Kémiai és Környezettudományi Doktori Iskola követelményrendszerében megfogalmazott elvárásoknak.

A választott kutatási téma nemcsak a szintetikus szerves kémiai vonatkozásai, hanem a szintetizált vegyületek gyógyászati alkalmazási lehetőségei miatt is jelentős nemzetközi érdeklődésre tarthat számot.

A disszertáció fejezetei arányosak, megfelelően tagoltak. A Jelölt a „Bevezetés és célkitűzés”-ben világosan megfogalmazza a célokat, amelyeket munkája során sikeresen meg is valósít. Ezt követi az „Irodalmi összefoglaló” fejezet, amelyben részletesen tárgyalja a kutatás előzményeit. Bemutatja egyes természetes és nem természetes alapvázalattal rendelkező szteroidok szerkezeti és biológiai jellemzését, az ionfolyadékokat és a változtatható polaritású oldószereket, valamint a választott reakciótípusról is tájékoztatja az olvasót. A „Kísérleti eredmények és értékelésük” fejezet egy kiválóan felosztott és tagolt része a disszertációnak. Szemléletes ábrák és táblázatok segítik az eredmények megértését. A reakcióegyenletekben nemcsak a számozott vegyületek, hanem a legfontosabb reakciókörülmények, sőt gyakran az elért hozamok is szerepelnek. Az „Összefoglalás” röviden, tömören, logikusan csoportosítva mutatja be a legfontosabb eredményeket.

A **három** angol nyelvű publikáció a szakterület színvonalas folyóirataiban jelent meg. Az angol, illetve magyar nyelvű tézisfüzet szakmai és nyelvi szempontból is megfelel az elvárásoknak.

A doktori munka alapvető célja olyan szerves bázis/alkohol rendszerek vizsgálata volt, amelyek reverzibilis ionfolyadékként viselkednek. A guanidin származékokat szteroidok Claisen-Schmidt kondenzációs reakciójában tesztelte. A preparatív szerves kémikus bíráló átérzi a munka mennyiségét és jelentőségét, és nagyra értékeli a nagy gondossággal végzett kísérleti munkát, és az eredmények részletekbe menő elemzését. A leírtak meggyőzően mutatják a Jelölt felkészültségét, alapos, körültekintő és eredményes kísérleti munkáját, a tématerületen való jártasságát.

Az értekezés legértékesebb eredményei a következők:

1. A Jelölt új eljárást dolgozott ki szteránvázis ketonok vagy aldehidek Claisen-Schmidt reakciójának végrehajtására. Enyhe körülmények között, jó hozammal sikerült előállítani a kívánt szteroid származékokat. A katalizátorként és oldószerként használt bázis szén-dioxiddal történő ionfolyadék kialakítását követően többször újrafelhasználható volt a hozamok jelentős csökkenése nélkül.
2. Összesen 46 új szteránvázis vegyületet állított elő, amelyek potenciálisan biológiailag aktívak.
3. Több új ionfolyadék előállítását is megvalósította, azok szerkezetét is igazolva.
4. A reverzibilis ionfolyadékokat elsőként alkalmazta szteroidok szintézisében.
5. Megállapította a Claisen-Schmidt reakcióban alkalmazott kétértékű alkohol pontos szerepét.
6. A kísérleti eredményeit több esetben kvantumkémiai számításokkal is alátámasztotta.

Az előbírálát végén felsoroltam a dolgozattal kapcsolatos megjegyzéseimet, a javasolt javításokat. Az észrevételeimet és a megjegyzéseimet a Jelölt maradéktalanul elfogadta, és minden javítást elvégzett. Az előbírálát során számos, a reakciókörülmények optimalizálására, a szerkezetvizsgálatra, valamint a reagensek kiválasztásának szempontjaira vonatkozó kérdésemet már megválaszolta a Jelölt. A javított dolgozat olvasása folyamán, a szteroidkémiaiban valamennyire jártas bírálóban, ezen szakterülettel kapcsolatos kérdések merültek fel:

1. A disszertáció 2.3.1. pontjához kapcsolódóan, felmerül a kérdés, hogy egy nem természetes alapvázal rendelkező, 13α -metil szteroiddal végrehajtva a 65. ábrán bemutatott reakciólépéseket, milyen sztereokémiát mutatna a 16-keto-17-metil származék, és az annak továbbalakításával kapott vegyületek várhatóan milyen biológiai aktivitást hordoznának?
2. Mit gondol, a 13β - vagy a 13α -metilszteroidok 16-keto származékai (pl. ösztránvázis 17-dezoxi, 16-keton vegyületek) hogyan reagálnának benzaldehid származékokkal a disszertációban vizsgált körülmények között? Milyen regioszelektivitást várna? Van-e hasonló példa a szakirodalomban?
3. Hiányolok a dolgozat végén, vagy az Összefoglalásban egy olyan bekezdést, amelyben beszámolna arról, hogy történtek-e biológiai vizsgálatok az újonnan előállított szteroidokkal,

és ha igen, milyen eredményekre jutottak. Kérem, emelje ki, hogy a disszertációban célvegyületként említett heterociklusos szteroidokat milyen biológiai hatásvizsgálat céljából állította elő?

Összefoglalva: Ispán Dávid doktori értekezésében és az ezek mögött álló közleményekben gondos, alapos, körültekintő vizsgálatokkal végzett értékes és hasznos eredményeket mutat be. A disszertáció világosan tanúsítja a Jelölt szakmai felkészültségét, a tématerület ismeretét és a kísérleti technikákban való jártasságát. A Jelölt téziseit elfogadom. Az értekezés a doktori disszertációval szemben támasztott követelményeknek eleget tesz, azt nyilvános vitára alkalmasnak tartom, és sikeres védés esetén a doktori (Ph.D.) fokozat odaítélését javaslom.

Szeged, 2023. szeptember 08.

Dr. Mernyák Erzsébet

egyetemi adjunktus

Megjegyzések, javítandó hibák:

1. Az értekezés alig tartalmaz formai hibát, néhány elütés található csupán benne.
2. A 14. oldalon mit ért a „gyűrűk egymáshoz viszonyított konfigurációjának megállapításán”?
3. A 14. oldalon említi: „nagy gyógyászati jelentőségük van” – ide hiányzik egy irodalmi hivatkozás.
4. A 16. oldalon „tumoros elváltozások kezelésére...” – hiányzik az irodalmi hivatkozás.
5. A 17. oldalon az 5. ábra feletti bekezdésben túl általánosan fogalmaz, nem világos, hogy milyen inhibitorokról van szó, és valószínűleg nemcsak a 15- vagy 16-szubsztituált származékok rendelkeznek ilyen hatással.
6. A 18. oldalon az aromás A-gyűrűben a kettős kötések elhelyezése helytelen. A [10] hivatkozás után szerepel a pont, egyébként pedig a szögletes zárójelek előtt.
7. A 18. oldalon, a 7. ábra feletti mondatban milyen gátlásról van szó?
8. Kérem ellenőrizni, hogy a *cisz/transz* előtagok dőlt betűkkel szerepelnek-e minden esetben.
9. A 23. oldalon a „Korábbi munkák során...” mondat végéről hiányzik az irodalmi hivatkozás.
10. A 33. ábrán helytelenül szerepel az 5-ös jelű vegyület képlete: hiányzik a 18-as szénatom.
11. Az 55. és az 56. oldalon azt írja, hogy az „oldalláncban aromás gyűrűt tartalmazó ösztronszármazékokat” kívánt előállítani, mert azok potenciális 17 β -HSD1 vagy 17 β -HSD2 inhibitorok. Túl általánosnak tartom a megfogalmazást, nem mindegy, hogy hol található az aromás „oldallánc”, továbbá az is jelentős befolyással van az inhibitor hatásra, hogy 3-OH vagy 3-OMe vegyületekről van szó. Ön elsősorban a metiléter sorban dolgozott, szükség lenne olyan irodalmi hivatkozásokra (és egy kis pontosításra), amelyekből kitűnik a metiléterek inhibitor hatása.
12. A *terc*-butanol megnevezés, rövidítés többféleképpen szerepel a dolgozatban, érdemes volna ellenőrizni, és egységesíteni.
13. A 76. és a 92. oldalon említi, hogy az „irodalomból ismert”. Az irodalom helyett a szakirodalom kifejezést javaslom alkalmazni.
14. A trifluoroetanol helyesen trifluoretanol.

15. A 79. oldal második bekezdésében pontosítás szükséges, ugyanis úgy is érthető, hogy magának a karbonilcsoportnak nő a C-H savassága. Nem erről van szó, hanem egy metilketon vagy metilénketon α -szénatomjának nő a C-H savassága.

16. A 131. oldalon angol elnevezés maradt, továbbá az NMR-adatokban is találhatók angol nyelvű rövidítések. Ez utóbbiak többször előfordulnak, érdemes lenne rákeresni az egész dolgozatban, és javítani, pl. brs.

17. A 140. oldalon a **41e**-jelű vegyület és későbbi társai elnevezésében a metilén részletet metilidénre javaslom javítani.

18. Az Összefoglalásban (149. old.) a Michael helyett Micael szerepel.

19. Az Összefoglalás második bekezdésében kissé ellentmondásos az alkohol komponens szerepe, hatása a reakció kimenetelére, kérem javítani.