



## Válasz Dr. Mernyák Erzsébet bírálataira

Hálásan köszönöm Mernyák Erzsébet Adjunktus Asszonynak, hogy a nyári időszakban, a szűk határidők figyelembevételével is elvállalta doktori dolgozatom bírálatának elkészítését. Köszönöm a disszertációmmal kapcsolatban tett szakmai észrevételeit, javító szándékú megjegyzéseit, tanácsait.

A bírálatban szereplő kérdésekre válaszaim a következők:

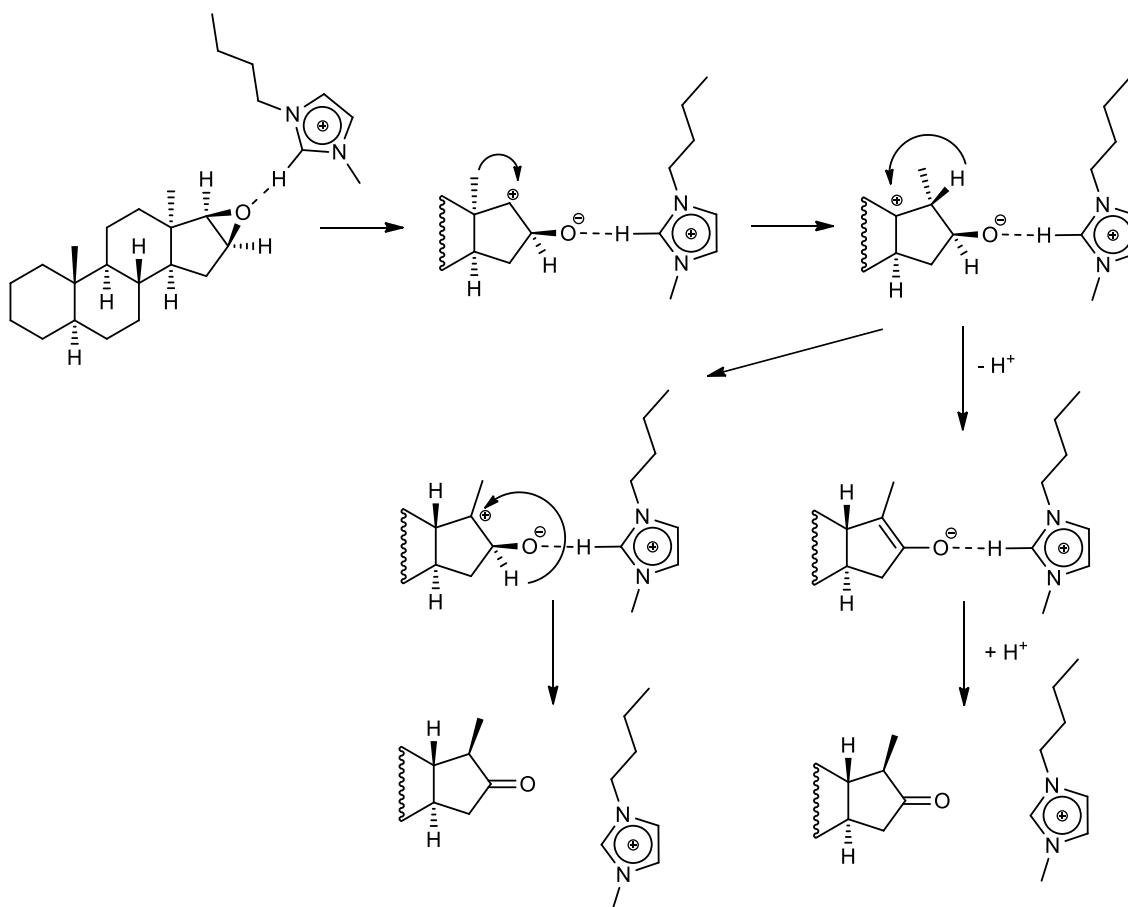
**1. A disszertáció 2.3.1. pontjához kapcsolódóan, felmerül a kérdés, hogy egy nem természetes alapvázzal rendelkező, 13 $\alpha$ -metil szteroiddal végrehajtva a 65. ábrán bemutatott reakciólépéseket, milyen sztereokémiát mutatna a 16-keto-17-metil származék, és az annak továbbalakításával kapott vegyületek várhatóan milyen biológiai aktivitást hordoznának?**

A kutatócsoport korábbi eredményei alapján a szteroid alkén epoxidálása során csak a 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epoxid keletkezett. Úgy vélem, hogy egy 13 $\alpha$ -metil-szteroid esetében már az epoxidálás során 16 $\beta$ ,17 $\beta$ -epoxid származék állna elő. A szakirodalomban található olyan példa is, amikor az epoxidálást magnézium-monoperoxifitalát jelenlétében hajtották végre. Ekkor is a 16 $\beta$ ,17 $\beta$ -epoxid keletkezett nagyobb mennyiségben (16 $\beta$ ,17 $\beta$ -epoxid : 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epoxid = 56 : 44)<sup>1</sup>. A Wagner-Meerwein átrendeződés során a gyűrűnyitási lépést követően a metilcsoport vándorlása történik meg, amely során a sztereokémia nem változik, tehát a metilcsoport továbbra is  $\alpha$ -térállású maradna. Ezt követően a  $\beta$ -hidrogénatom vándorlásának sztereokémiája határozza meg a gyűrűk kapcsolódási módját, így ennek megfelelően a 13-as szénatomhoz  $\beta$ -pozícióban kapcsolódna a hidrogén, tehát egy 16-oxo-18-nor-13 $\beta$ -szteroidot kapnánk. Az átrendeződést követően a 17-es szénatomhoz kapcsolódó metilcsoport térállása is megváltozhat. Két egymást követő hidridvándorlás, vagy protonleadással képződő enoláton keresztül alakulhat ki a keton, ez 17 $\beta$ -származékhoz vezethet. A 16-os és 17-es szénatomokhoz kapcsolódó funkcióscsoportok minősége és térállása jelentősen befolyásolja a biológiai hatást.

---

<sup>1</sup> Mernyák, E.; Schöneck, B.; Lange, C.; Kötteritzsch, M.; Görls, H.; Wölfling, J.; Schneider, G. *Steroids*, **2003**, 68, 289-295.

Egy  $13\alpha$ -metil-szteroidból kiindulva a fentebb említettek szerint egy  $13\beta$ -szteroidot kapunk, amelynek szerkezete a normál hormonokéhoz hasonló. A vázhoz kapcsolódó funkciócsoportoktól függően a hormonális hatások mellett a biológiai hatások igen változatosak lehetnek. Ismeretes, hogy a 16-ketoösztadiolt menopauza kezelésére használják, azonban ennél a vegyületnél a 17-es pozícióban egy hidroxilcsoport kapcsolódik a szteránvázhhoz, amelynek a receptorhoz való kötődésben kiemelt szerepe van.



2. *Mit gondolsz, a  $13\beta$ - vagy a  $13\alpha$ -metilszteroidok 16-keto származékai (pl. ösztéránvázas 17-dezoxi,16-eton vegyületek) hogyan reagálnának benzaldehid származékokkal a disszertációban vizsgált körülmények között? Milyen regioszelektivitást várnál? Van-e hasonló példa a szakirodalomban?*

Egy 17-dezoxi-16-oxo szteroid esetében az aldehid két szénatomhoz is kapcsolódhat: a 17-es-hez és a 15-öshöz. Azt, hogy melyik szénatomra lépne be az aldehid, azt az adott szénatom CH-savassága és a szterikus hatások döntenek el. Megvizsgálva a szakirodalomban



található, hasonló szerkezetű vegyületekről készült röntgendiffrakciós képeket úgy vélem, hogy egyik esetben sincs jelentős szterikus gát. A vegyületek szerkezetét tovább vizsgálva úgy gondolom, hogy a C17-es és a C15-ös pozíció között nincs nagy elektronikus különbség, így egyértelműen nem lehet megmondani, hogy melyik szénatomhoz kapcsolódna az aldehid. Mindazonáltal a kísérleti tapasztalatok azt mutatják, hogy a szteroid 17-es pozíciójában könnyebb bizonyos átalakításokat végrehajtani, mint a 15-ös helyzetben.

Egy 17-dezoxi-16-oxoszteroid előállítása szakirodalomból ismert (3-metoxiösztro-13 $\alpha$ -metil-1,3,5(10),15-tetraén hidroborálása, hidrogén-peroxidos kezelés, majd a termék alkohol Jones-oxidációja)<sup>1</sup>, de ilyen vegyületek Claisen-Schmidt kondenzációjának vizsgálatára nem találtam példát. Hasonló szerkezetű vegyületek (17-alkilidén szteroidok) szintézisét azonban már végrehajtották Wittig-reakció segítségével<sup>2</sup>.

**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?***

A doktori munkám során előállított vegyületek biológiai vizsgálatai még nem történtek meg, azonban terveink között szerepel a vizsgálatok elvégzése a Pécsi Tudományegyetemmel együttműködve. A 17-oxoszteroidok esetében néhány vegyület tumorelles hatása szakirodalomból ismert (17 $\beta$ -HSD1 inhibitor), azonban a hormonális hatások miatt nem történtek *in vivo* vizsgálatok. A 17-klór-, valamint 17-imidazolilszteroidok bomlékonyak, ami megnehezíti a biológiai méréseket. A legígéretesebbek a 15-arilidén-16-oxo-18-nor-13 $\alpha$ -származékok. A kutatócsoportban előállított, hasonló alapvázal rendelkező szteroid esetében jelentős fájdalomcsillapító hatást tapasztaltak a TRPV1 ioncsatorna (kapszaicin receptor) modulálásán keresztül, az *in vivo* kutatások jelenleg is folyamatban vannak. Éppen ezért az általam előállított nem természetes alapvázal rendelkező szteroidok esetében is szeretnék

---

<sup>2</sup> Peters, R. H.; Crowe, D. F.; Avery, M. A.; Chong, W. K. M.; Tanabe, M. J. *Med. Chem.* **1989**, 32, 1642-1652.



# Pannon Egyetem

Mérnöki Kar

Természettudományi Központ

vizsgálni a fájdalomcsillapító hatást a már említett ioncsatorna esetében. Ezzel kapcsolatban már folynak egyeztetések a pécsi kutatócsoporttal.

Mindezek mellett további cél, hogy az előállított szteroidokat tovább alakítva (pl.: az  $\alpha,\beta$ -telítetlen funkció gyűrűzárásával) vizsgálhassuk a vegyületek tumorelles hatását is.

Hálásan köszönöm Mernyák Erzsébet Adjunktus Asszonynak, hogy észrevételeivel és tanácsaival hozzájárult dolgozatom színvonalának emeléséhez.

Veszprém, 2023. szeptember 11.

Ispán Dávid  
doktorjelölt