Forró Enikő:

ÚJ ENZÍMES STRATÉGIÁK LAKTÁM ÉS AMINOSAV ENANTIOMEREK SZINTÉZISÉRE

című doktori értekezésének bírálata

30 évvel ezelőtt minden negyedik gyógyszer racém formában került forgalomba. Ez a gyakorlat napjainkra lényegesen megváltozott. Az újonnan forgalomba kerülő gyógyszerek között már alig fordulnak elő racemátok. A rezolválási és bioanalitikai módszerek kifejlesztése nyomán felhalmozódtak az enantiomerek farmakológiai hatására vonatkozó ismeretek és további impulzust adtak enantiomer-tiszta hatóanyagok előállításának. Így a sztereoszelektív szintézismódszerek területén nagy fejlődés történt. Negyedszázada ismeretes, hogy enzímek szerves oldószerekben is működnek. Ennek a felismerésnek nyomán jelentős érdeklődés fordult az enzímek enantio-szelektív tulajdonságainak a szerves kémiában történő alkalmazása felé is. Forró Enikő dolgozata ezen a területen az utóbbi évtizedben elért saját eredményeit foglalja össze. Mivel a laktámok és aminosavak számos gyógyszer szintézisének intermedierjei, e vegyületek enzímes úton nyert enantiomerjei nagymértékben segítik korszerű gyógyszerek előállítását. Ezért a végzett munkának - elméleti jelentősége mellett - fontos gyakorlati vonatkozásai vannak.

A kutatás módszerei jól tükrözik munka nehézségeit. Egy sikeres eljárást az enzím fajtája mellett annak formája, az alkalmazott oldószer, a hőmérséklet, a víztartalom, a reakció előrehaladásának követésére használható analitikai módszerek együttesének alkalmas megválasztása teszi lehetővé. A követelmények is sokrétűek. A reakció legyen nagy szelektivitású, minél teljesebb, gyorsabb és környezetbarátabb. Ez sok előkisérletet, a sikerrel kecsegtető útakat továbbfejlesztő, majd optimalizáló, a félmikro méretű reakciókat preparatív rezolválássá fejlesztő munkát igényel. A dolgozat egy-egy enantiomer előállítását többféle módszerrel is leírja, amiből látható a szerző törekvése, hogy az adott célra egyre jobb eljárásokat találjon.

A dolgozat új eredményeit az alábbiakban foglalom össze.

1. Okténgyűrűvel kondenzált N-hidroximetil-β-laktám aszimmetrikus O-acilezésén át a nikotinos kolinerg agonista anatoxin-a enantiomer intermedierjeit állította elő.
2. Nem védett β-laktámok enantioszelektív gyűrűnyitásán keresztül, továbbá β-aminoészterek enantioszelektív hidrolízise útján előállított különféle β-aminosav enantiomereket, köztük a gombaellenes hatású ciszpentacint és annak származékait, valamint az antidiabetikus hatású sitagliptin egyik intermedierjét.
3. γ-Laktámok enantioszelektív gyűrűnyitásán keresztül cisz-γ-aminosavakat, egyebek között a virusellenes abacavir és carbovir gyógyszerek intermedierjeit állította elő.
4. A (2*R*,3*S*)-3-fenilizoszerint, ami a tiszafából izolált, bonyolult szerkezetű, antitumor hatású paclitaxel (taxol) oldalláncának intermedierje, nagytisztaságú enantiomer formában háromféle eljárással is kinyerte: β-laktám enantioszelektív gyűrűnyitása útján, racém észter enantioszelektív hidrolízisével, valamint egy un. enzímes domino reakció segítségével. Az utóbbi eljárás a vegyület mindkét enantiomerjét produkálta.
5. Az aminosavak gázkromatográfiás analízisére kidolgozott és alkalmazott un. dupla derivatizálási technika lehetővé tette az enantioszelektivitás folyamatos követését, másszóval a dolgozat eredményeinek elérését.
6. Az eredmények gyakorlati jelentőségét bizonyítja két szabadalom értékesítése, több mint 20 enantiomer termék kereskedelmi forgalmazása.

Néhány bíráló megjegyzésem nem érinti a dolgozat eredményeit.

1. A talidomid említése nem szerencsés annak példájául, hogy az egyik enantiomer egy nem kívánt hatás hordozója. 1995-ben bizonyították a szer racemizációját az emberi szervezetben, ami kizárja azt, hogy jó enantiomerről beszélhessünk (T. Eriksson et al. Chirality 1995, 744-52).

2. A tézisek 3. oldalán az enantiomerfelesleg számítására adott 1. és 2. képletek felcserélődtek.
3. A szerző szerint az enzim aktív centruma egy „alagút" mélyén helyezkedik el. Igaza van abban, hogy az alagút végét nem szoktuk látni, mégis találóbb kifejezés az üreg.
4. A vegyületek számozása nem teljesen következetes. Az **5**, **14**, és **20** vegyületek a 16, 17, 19. ábrákon butirátok, a 24. ábrán hidroximetil alakúak.

Összefoglalva megállapítom, hogy Forró Enikő dolgozata egy évtized céltudatosan tervezett és végrehajtott programjáról számol be. Az eredmények tudásunkat jelentősen gazdagították az enzímekkel végrehajtott szerves reakciók területén. Tudományos érdemei mellett a munka nagy gyakorlati jelentőségű. Az eredmények meghaladják az MTA doktori cím megszerzéséhez támasztott követelményeket. A nyilvános vita kitűzését javasolom.

Budapest, 2011. április 18.

Simonyi Miklós