

Bírálat Dr. Hosztafi Sándor „Morfinváz C gyűrűjében módosított vegyületek szintézise” című MTA doktori értekezéséről

Dr. Hosztafi Sándor az Alkaloida Vegyészeti Gyár Kémiai Kutatási Osztályán és a SOTE Gyógyszerészeti Kémiai Intézetében végezte kutatásait és 32 évnyi kutatómunkáját foglalta össze értekezésében, amelynek alapjául 42 db, jórészt (40 db) angol nyelvű közlemény szolgált. Az angol nyelvű bírált cikkekből a jelölt tizenhatban volt első vagy beküldő szerző, tehát kijelenthetjük, hogy a publikált eredményekhez érdemi hozzájárulása volt.

Ahogy a Szerző az előszóban írja, Magyarország a preparatív morfinkémiai kutatás területén nagyhatalom volt az ötvenes évektől a 2010-es évekig, azonban az Alkaloida Vegyészeti Gyár profilváltása, a Debreceni Egyetemen az Alkaloidkémiai Kutatócsoport szűkülése, majd megszűnése után szinte csak a Jelölt kutatócsoportja foglalkozik érdemben ezzel a tématerülettel immáron a Semmelweis Egyetemen. Bár a morfinkémiai kutatások több mint 100 évre nyúlnak vissza, mégis a kutatások időszerűségéhez nem férhet kétség: nemcsak a krónikus fájdalmak kezelésére szolgáló biztonságosabb fájdalomcsillapító megtalálása, hanem a bizonyos társadalmakban szinte civilizációs betegségnek tekinthető „opiát-járvány” elleni harc is motiválja az ezen a területen dolgozó kutatókat. Utóbbi probléma nagyságát jól illusztrálja, hogy az Amerikai Kémiai Társaság külön folyóirat számot szentelt a kérdésnek 4 évvel ezelőtt (Chemistry and Engineering News, 2017, 45. szám).

Morfinkémiával mind külföldön, mind Magyarországon foglalkoztak és foglalkoznak kutatócsoportok és ezek a kutatások jórészt funkciós csoportok átalakítására, a morfinváz izotópos jelölésére szorítkoznak, hiszen a kvaterner szénhez kapcsolódó tiramin szerkezeti elemek (vagyis az A, B, D gyűrűk) konzervatív résznek tekinthetők, ennek drasztikus megváltoztatása a fájdalomcsillapító hatás megszűnését eredményezi. A kutató számára szinte csak a „C” gyűrű változtatása jelent némi játékteret, amivel a μ -, κ -, és δ -receptor affinitásokat, agonsita és antagonistá hatásokat tudja finom hangolni. Azonban ez sem könnyű pálya, hiszen a morfinvázon 5 sztereogén centrumot, elektrofil és nukleofil reakciócentrumokat is találhatunk. Így a kemo-, regio- és sztereoselektív reakciók kivitelezése nagy tapasztalatot, körültekintést igényel.

Dr. Hosztafi Sándor munkássága is az előbbieken ismertett kutatások irányvonalát követi: morfinan C-6 ketonok funkcionalizálása, C-6 hidroxil származékok funkcionalizálása, indollal és benzofuránnal kondenzált morfinváz szintézise, 14-O-metilmorfin származékok szintézise, szulfátészterek, glükozidok és glükuronidok szintézise, C-6 aminomorfinánok szintézise, az

„A” és „C”-gyűrűn halogénezett származékok (F, Cl, Br, I) szintézise és ezek átrendeztetése apokodein és apomorfin származékokká, továbbá a „C” gyűrűben áthidalt származékok az ún. Bentley-vegyületek szintézise és vizsgálata.

Az értekezés arányos felépítésű, a bevezetésben a természetes és mesterséges morfin-származékok ismertetésével, csoportosításival, szerkezet-hatás összefüggéseinek feltárásával foglalkozik, beleértve az opioid receptorok osztályozását és azok exogén ill. endogén szubsztrátjainak tárgyalását is. Ezt követi a célkitűzés, ill. anyagok és vizsgálati módszerek ismertetése, majd 75 oldalon keresztül az érdemi tudományos munkáját mutatja be a Szerző. Az értekezés tézisszerű összefoglalással, egy 251 db hivatkozást magában foglaló irodalomjegyzékkel, ill. egy második, az értekezés alapjául szolgáló hivatkozások jegyzékével és köszönetmondással zárul.

Megjegyzem, hogy a 117 oldalas értekezés meglehetősen tömör és nem könnyen olvasható mű.

Amit hiányoltam, az az ábrák és a táblázatok számozása, feliratozása. A Szerző a feltüntetett reakcióegyenletek nyilaira hol felírja a használt reagenseket, hol nem (leginkább nem), egy számmal több vegyületet jelöl (van, amikor 8-10 vegyületet is), legalább az „a, b, c, d” stb. jelölést meg lehetett volna fontolni az alapvegyület származékainak/analogonjainak megkülönböztetésére.

A Szerző az értekezése elején közöl egy távolról sem teljes rövidítés jegyzéket, de legalább ekkora segítséget jelentett volna, ha a triviális névvel vagy a betűszavakkal jelölt vegyületek szerkezetét (esetenként számozását is) táblázatban foglalja össze. Pl. naloxon, naltrexon, funaltrexamin, oxikodon, oxymorfon, szalutaridin, diprenorfin, buprenorfin, TRK 820, U-50488H, thevinon, nepenton, orvinol triviális nevek kavalkádjában a téma nem szakavatott művelői nehezen igazodnak el.

Az értekezést olvasva találkozhattunk olyan szövegrészekkel is, amelynek tartalmát a szerző képlettel/reakcióegyenlettel nem illusztrálta, pl. 40. oldalon a 3,6-*O*-diszulfát képződését nem tünteti fel, 44. oldal utolsó bekezdésében C-6 enoléter képződését és átalakításait sem illusztrálta. Hasonlóképpen járt a 60. oldalon a kinetikusan kontrollált termék képződésének illusztrálása, 79. oldalon az *N*-demetilézés dietil-azodikarboxiláttal történő végrehajtása vagy a 95. oldalon ismertetett Williamson-szintézis 1-brom-2-fluoretánnal. Itt számomra sem derül ki, hogy ez ténylegesen végrehajtott reakció volt ¹⁸F jelzett vegyülettel, vagy csupán lehetséges opcióként veti fel a Szerző.

A képletekben a sztereokémia pontosabb ábrázolására is törekedhetett volna: pl. az 59. oldalon szereplő képletek 14-es szénatomon lévő szubsztituensek az ábrázolás szerint béta-térállásúak, míg pl. 60. oldalon lévő képletekben ugyanezen szubsztituensek térállását nem jelöli. Hasonlóképpen a 85. oldalon lévő tercier alkoholok 20. szénatomjának konfigurációs viszonyait is lehetett volna pontosabban illusztrálni.

A szövegben előfordulnak helyesírási hibák, elütések is: pl. 13. oldalon farmakofor, 29. oldalon, a nyílakon C_4H_7Br -nek, ill. $p-BrC_4H_4N_2H_3$ -nak kellene szerepelnie, 40. oldal d6 (6-os alsó index), 47. oldalon dihidromorfin-3-glükoronidot, 61. és 72. oldalakon, oldalon „morfin”-t kellett volna írni „morfine”, helyett, a 66. oldali ábráról lemaradt a $p-CF_3$ szubsztituens. A névvel jelölt reakciókat kötőjellel írjuk a magyar helyesírás szabályai szerint, pl.: Mitsunobu-reakció, von Braun-módszer, Swern-oxidáció, Schiemann-reakció. A 49. oldal első bekezdésének utolsó mondatának nincs alanya. Az értekezés alapját képező saját közlemények jegyzékéből a 42. közleményt 2020-ban és nem 2012-ben fogadták el.

A kémiai elnevezés szabályai szerint a syn-anti izomerek helyett inkább E/Z izomerek megnevezést kellett volna használni (Clark, A. et al. Introduction to Stereochemistry, RSC: 2020) a 20. oldalon, a 28. oldalon a klórhangyasav vinlészter helyett a vinil-karbonokloridát esetleg vinil-kloroformát elnevezés szabályosabb lett volna, hiszen ezek a képződött vegyületek szénsav és nem hangyasav származékok. A 35. oldalon található észterek szerintem nikotinsav észterek és nem nikotinsavas észterek, a 37. oldalon „a tercier nitrogén ionizált állapotban van” helyett talán a „protonált” szabatosabb kifejezés lett volna. A Mitsunobu-reakciónál (53. oldal) a „savkomponens” helyett találóbba a „pronukleofil” elnevezés, ill. az „allilvándorlás” helyett a „kettőskötés vándorlás” vagy „allilátrendeződés” elnevezés a helyesebb (hiszen a kettőskötés vándorol és nem az egész allilcsoport).

Bírálati tisztebeli adódóan a következő kérdéseket teszem fel a jelöltnek:

- 1.) A 25. oldalon szereplő **26** oxim E/Z izomer arányait $CDCl_3$ -ban vizsgálták. Számoltak-e azzal, hogy a deuterokloroform mindig tartalmaz nyomnyi savat, amely izomerizációt eredményez? Elvégezték-e ezeket a vizsgálatokat pl. $DMSO-d_6$ -ban is?
- 2.) A 34. oldalon a szerző a következőket írja: „A morfin katalitikus hidrogénezése során, ha a reakciót alkoholban vagy híg savakban hajtottuk végre, nem kaptunk egységes terméket az átrendeződés miatt.” Itt milyen átrendeződésről van szó?

- 3.) Amikor a morfin, ill. kodein szulfátésztereit szintetizálták (40. o.) nem tapasztaltak-e apomorfinhoz/apokodeinhez vezető átrendeződési reakciót, hasonlót, mint ami a 71. oldalon szerepel (bár utóbbit metánszulfonsavval váltották ki)?
- 4.) A dihidrokodein származékok átrendeztetetők-e apokodeinekké (71. o.), ha nem akkor mi indokolta a **152**, **153** és **154** vegyületek előállítását?
- 5.) Végeztek-e biológiai vizsgálatokat a halogénezett (F, I) apokodeinokkal/apomorfinokkal és milyen eredménnyel?
- 6.) Mi a 81. oldalon szereplő **186**-os vegyület képződésének feltételezett mechanizmusa?
- 7.) A Jelölt mesterien alkalmazza az *O*-demetilézési és *N*-demetilézési reakciókat, a legkülönbözőbb reakciókörülményeket alkalmazva. *O*-demetilézésnél használ HBr-ot, BBr₃-ot, KOH-t dietilénlikolban, sőt DIBALH-s deprotekción is. Hasonlóképpen az *N*-demetilézést brómcíánnal, vinil-kloroformátokkal és dietil-azodikarboxiláttal is végzi.
Lehet-e valamit mondani arra vonatkozóan, hogy mikor melyik módszer a célravezető?
- 8.) A jelölt értekezésében nagyszámú morfinszármazékot állított elő. Ezek közül volt-e olyan (ha nem titok) amelyik preklinikai (részletes toxikológiai) vagy klinika 1 fázisig eljutott?

Ezek a kérdések, megjegyzések nem kisebbítik dr. Hosztafi Sándor érdemeit és munkásságának az alábbi eredményeit tartom fontosnak és a Jelölt saját eredményeinek ismerem el:

- C-6 4,5-epoximorfinán ketonok funkcionálizálása oxoreagensekkel, a „C” gyűrűhöz kapcsolt heterociklusos származékok előállítása, spektroszkópai jellemzése és az új vegyületek triciált származékjainak szintézise.
- Új, „C” gyűrűben módosított származékok szintézise, a C6 és C14 alkoholos hidroxilcsoportok észterizálása szerves és szervetlen savakkal és ezek biológiai vizsgálata.
- Új, 14-*O*-metilmorfin és 14-*O*-metilkodein és ezek származékjainak, szintézise és vizsgálata.
- Morfinszármazékok C-3 és C-6 szénhidrát konjugátumainak (fázis II. metabolitjainak) szintézise és spektroszkópai jellemzése.
- A C-6 helyzetben amino-, *N*-acilamino- és ftálimidocsoportot tartalmazó morfin-, dihidromorfin-, kodein- és dihidrokodein-származékok szintézise és biológiai vizsgálata.
- A morfin és a kodein „A” gyűrűjén halogénszubsztituált származékok előállítása és átrendeztetése apokodein és apomorfin származékokká.

- Új, a „C” gyűrűben áthidalt morfin-származékok (thevinion, dihidrothevinon, nepenton, dihidronepention) szintézise, különös tekintettel az α -dihidrothevinon és β -dihidrothevinon elválasztására és reakcióik (beleértve az izomerizációkat) tanulmányozására.
- Új eljárás kidolgozása a buprenorphin és diprenorphin szintézisére, a magas specifikus aktivitású tríciummal jelzett buprenorphin előállítására.
- Számos 6,14-endo etheno (ethano)-7-szubsztituált oripavin C-3 danzilszármazékot állított elő és vizsgálta a vegyületek analitikai alkalmazási lehetőségeit.
- Elsőként írta le 6-demetoxitebain és a 7-halogeno-demetoxitebainok Diels-Alder adduktjait 4-fenil-4*H*-1,2,4-triazolin-3,5-dionnal.
- Vizsgálta a nepenthon reakcióit Cr(II) komplexekkel, a keletkezett termékek szerkezetét NMR és röntgenkristallográfiás mérésekkel igazolta.
- Előállított több 6,14-endo-(etheno)ethano-orvinol C-6-helyzetben *O*-demetilezett származékát.

Álláspontom szerint dr. Hosztafi Sándor munkássága jelentősen hozzájárult a morfinvázis vegyületeken végrehajtható szerves kémiai reakciókkal kapcsolatos ismertekhez, a gyógyszerészeti tudományokat is jelentősen bővítette szerkezet-hatás összefüggések és opiát receptor-szubsztrát molekulák kölcsönhatásának feltárásával. Így javaslom az értekezés nyilvános vitára tűzését és sikeres védelem esetén az MTA doktori cím odaítélését a Jelölt számára.

Pécs, 2021. január 15.

Dr. Kálai Tamás

MTA doktora