

Válasz Dr. Kálai Tamás, az MTA doktora bírálata

Köszönöm Opponensemnek az értekezésem rendkívül gondos és alapos átnézését, elismerő szavait az elvégzett szintetikus munkámmal kapcsolatos értékes felvetéseit. Kérdéseire és kifejtést igénylő megjegyzéseire azok sorrendjében válaszolok.

A reakciósémákat valóban nem számoztam be, de talán a megfelelő szövegkörnyezet és a vegyületek számozása segített a dolgozat olvasásakor. A reakciósémák elkészítésekor figyelnem kellett a terjedelmi korlátozásokra, és elismerem, hogy a reakcióegyenletekben nem adtam meg a reagenseket és a reakciókörülményeket. Mentségemre szóljon, hogy ezeket a szövegben ismertettem, illetve néhány ábrán alkalmaztam az Opponensem által javasolt jelöléseket.

Elismerem, hogy a képletekben a sztereokémiai ábrázolások során a C-14 $\beta$  szubsztituens jelölése nem sikerült olyan módon, mint a C-6 $\alpha$  és C-6 $\beta$  szubsztituensek esetében, amit elsősorban a nem megfelelő külalakkal magyarázok. Természetesen az általam vizsgált valamennyi vegyületben a B és C gyűrűk anellációja cisz.

A helyesírási hibákat elírásokat gépelési hibákat elismerem, köszönettel vettem, hogy a Tisztelt Bírálóm felhívta rá a figyelmemet.

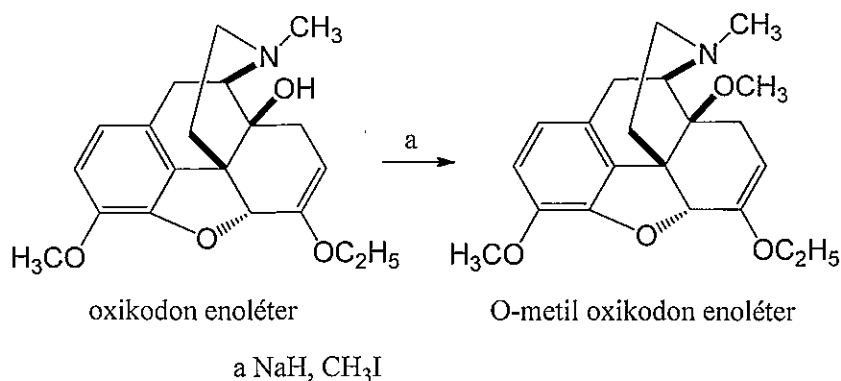
A saját eredmények bemutatásakor (22-26 oldalak) valamint a megjelent publikációban az oximok, szemikarbazonok stb. geometriai izomerjeinek az elnevezésére E és Z izomerek elnevezést használtam, a 20. oldalon az amerikai kutatók eredményeit ismertetve használtam a syn-anti elnevezést.

A klórhangyasav észterek elnevezése a szerves kémiai nevezéktanban alkil-karbonokloridát, ahogy a Bíráló is említi, bár itt a szénsavészter-klorid név is helyes. Megjegyezném, hogy a klórszénsav észter és a klórhangyasav észter elnevezéseket is használják egyes újabb kiadású tankönyvekben. A Bruckner Szerves Kémia tankönyv még a legújabb kiadásokban is klórhangyasav észter elnevezést használ.

A 37. oldalon egyébként a szulfátészterek szerkezetét jellemezve ikerionos szerkezetet említetek, ahol a nitrogén protonált állapotú. A Mitsunobu reakciók tárgyalásánál a savkomponens elnevezés mellett többször a pronukleofil elnevezést használtam.

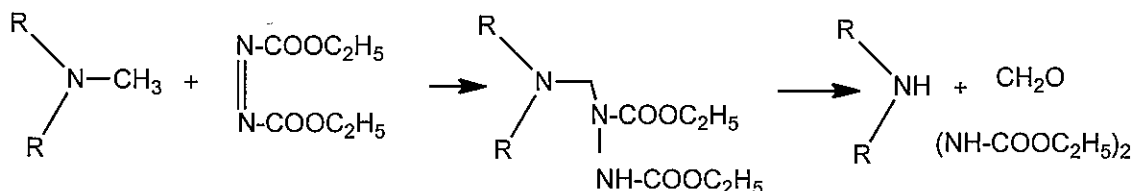
A 40. oldalon a **72** általános képletben ugyan megadtam a morfin 3,6-diszulfátészter szerkezetét, de a Bíráló ellenvetése jogos, mert ezt egy másik reakcióban kellett volna ábrázolni, mivel ez esetben nem a piridin – kéntrioxid komplex reagenst használtam hanem a kénsav – DCCI reagenst.

A 44. oldalon bemutattam egy újabb eljárást az oxikodon O-metilezésére, a hiányzó reakcióegyenletet az alábbiakban pótoltam: az oxikodont etanolos oldatban ortohangyasav trietilészterrel reagáltattam p-toluol szulfonsav jelenlétében. Ekkor a C-6 enoléter képződik ( $\Delta 6,7$  kettőskötés) amely jelen esetben védőcsoportként működik. Az enoléter C-14 hidroxilcsoportját a szokásos módon (NaH, metil jodid, dimetil formamid oldószer) O-metiléztem, majd az enoléter híg sósavas hidrolízise eredményezte a 14-O-metiloxikodont.



A 95. oldalon a 6-O-demetilezett orvinolok előállítását és reakcióit tárgyaltam, a C-6 tercier alkoholt NaH bázis alkalmazásával O-alkileztem 1-brom-2F-etánnal dimetil formamid oldószerben. Az alkilező szer természetesen nem radioaktív ez csak egy modellreakció volt a radioaktív jelzett vegyület szintézisére. A megjelent közleményben (Szücs E et al Eur J. Med. Chem. 2020, 191, 112145. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112145.) a PEO vegyületre vannak kísérleti adatok.

A 79. oldalon az N-demetilezés reakcióegyenlete nincs feltüntetve. Az alábbiakban megadom egy tercier N-metilamin dietil-azodikarboxiláttal végrehajtott N-demetilezésének általános reakcióegyenletét: a komponenseket benzolos vagy toluolos oldatban forraljuk, majd a képződő addukt etanolos ammónium klorid oldatban forralva szekunder amin, formaldehidet és hidrazin dikarbonsav dietilésztert eredményez. Az addukt hidrolízise piridin hidrokloriddal is megoldható.



### 1. kérdés.

A kodeinon és 14-OH-kodeinon oximok E/Z izomer arányát az NMR spektrumok analízisével határoztuk meg, a spektrumokat deuterált kloroformban és deuterált dimetil szulfoxidban vettük fel. Mindkét oldószerben az E/Z arány azonos volt. Ezzel párhuzamosan a folyadékkromatográfiás vizsgálatok is arra utaltak, hogy az oximok előállításakor E-Z izomerek képződtek, és ezzel a módszerrel is mérhetőek voltak az E/Z arányok.

### 2. kérdés

A morfin átmenetifém katalizált redox izomerizációs reakcióban dihidromorfinont (hidromorfon) eredményez, amely reakció a dihidromorfinon egyik előállítási módja. A kodeinből hasonlóan átmeneti fém katalizátorokkal (Pd, PtO<sub>2</sub>, Raney Nikkel) való melegítés során dihidrokodeinon (hidrokodon) képződik. Vizsgálataim szerint a morfinból és kodeinből az említett katalizátorok alkalmazásakor a hidrogénezés során mindig képződik C-6-oxo típusú melléktermék. A morfin esetében további mellékreakciókkal is számolni kell, a dihidrofurán gyűrű felnyílik és O-demetil-dihidrotebainon képződik, amely catechol szerkezetű és oxigénre érzékeny vegyület.

## 3. kérdés.

A piridin – kén trioxid komplex csak a fenolos és a szekunder és terciar alkoholos hidroxilcsoportokkal reagál, nem tapasztaltunk átrendeződési reakciót, sem aromás szubsztitúciót. A piridin – kén trioxid komplexet alkalmazták a szteroidok szulfátésztereinek az előállítására is, mellékreakciókat nem közöltek.

## 4. kérdés

Néhány biokémiai vizsgálat történt a C-1 halogén-szubsztituált morfinokkal kapcsolatban. Az opioid receptorkötődési teszten a halogénezett morfinok kismértékű affinitáscsökkenést mutattak a receptoron a morfin anyavegyülettel összehasonlítva. A dihidromorfin C-1 halogénszármazékait csak a megfelelő halogénezett dihidrokodeinekből tudtuk előállítani bór tribromidos O-demetilezéssel a biológiai vizsgálatokhoz.

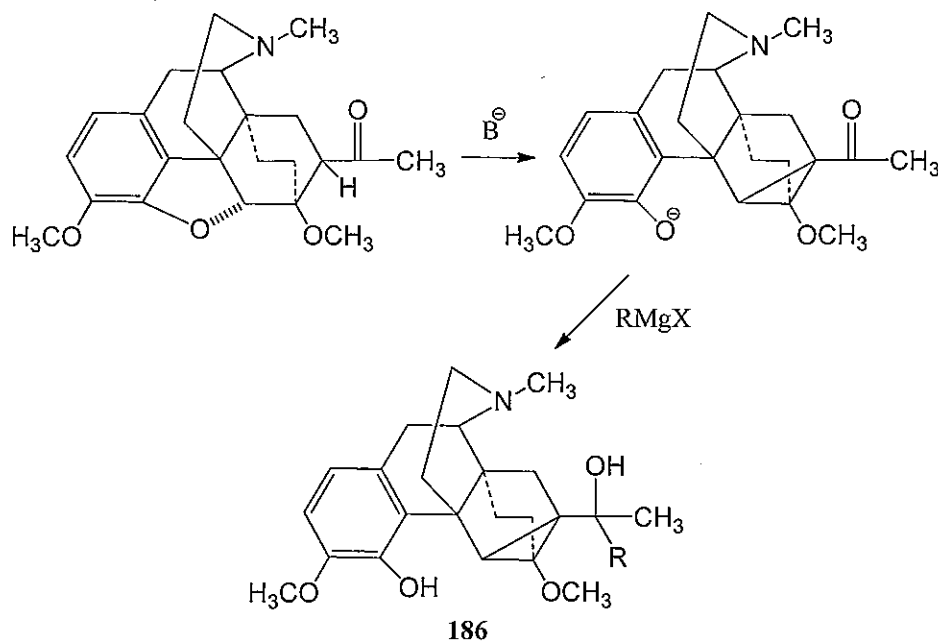
A dihidrokodein átrendeződési reakciója nem oldható meg mivel a C-gyűrűben nem tartalmaz kettőskötést, és nincs lehetőség a C-gyűrű aromatizálódásához. Említem, hogy a kodein C-8-OH izomerjei (pl. pszeudokodein) melyek  $\Delta$  6,7 kettőskötést tartalmaznak, szintén átrendezhetőek apokodeinné.

## 5. kérdés.

A C-1 helyzetben fluort tartalmazó morfin származékok biológiai vizsgálata nem történt meg, bár ez indokolt lett volna. A jódszubsztituált vegyületek előállításakor az elsődleges szempont a legalább közepes hozamú eljárás kidolgozása volt, mivel ezek a vegyületek elsősorban a radioaktív jelölések miatt fontosak. Itt elsősorban a jód 125 izotóp érdekes pl. a metabolizmus vizsgálatoknál, valamint a C-1 jódszubsztituált morfin és kodein származékok katalitikus dehalogénezése tríciummal egy gyorsan lejátszódó reakció és ezzel a molekulát tríciummal lehet jelölni.

## 6. kérdés

A tevinon és a  $\beta$ -dihidrotevinon reakciója Grignard reagenssel általában többkomponensű reakcióelegyet eredményez. A Grignard addíció mellett Grignard redukcióval is számolni kell, valamint a  $\beta$ -dihidrotevinon reakciójában a Grignard reagens bázisként is funkcionálhat: ekkor a C-7 protont eltávolítva a 4,5-oxid gyűrű felnyílik és C-4 fenolát anion képződik illetve a C-7 karbanion a C-5 szénatomon kialakít egy ciklopropán gyűrűt, azaz C-5 – C-7 kötés jön létre. Ezután a C-7 acetyl csoport reagál a Grignard reagenssel és kialakul a terciar alkohol. A  $\beta$ -dihidrotevinon származékoknál ez a mellékreakció számottevő mértékű, a melléktermék (186 számú vegyület) 7-13 % hozammal nyerhető.



## 7. kérdés

## O-demetilezés:

A hatásos opioidok a C-3 pozícióban szabad fenolos hidroxilcsoportot tartalmaznak, ezért a szintézisek során az O-demetilézési reakciók kiemelt fontossággal bírnak. Hatékony, magas hozamú szelektív módszereket kell alkalmazni az aril-metiléterek hasítására és figyelembe kell venni az adott molekula funkciós csoportjait a módszer kiválasztásakor.

## Savas reagensek

A 48 %-os HBr több C-3 metoxiszubsztituált morfin származék O-demetilezésére alkalmas kivéve a kodeint vagy a 14-OH-kodeint, melyek savas közegben átrendeződhetnek vagy elbomlanak. A 14-OH-kodeinon és az oxikodon O-demetilézése megoldható a reagenssel, és a hozamok közepesek. A 48 %-os HBr nem használható a tevinolok (Bentley vegyületek) O-demetilezésére sem. A piridin sósavas sója (tulajdonképpen ionos folyadék) alkalmazható az oxikodon O-demetilezésére, de a reakció extrém körülmények (200 °C ömledékfázis, nitrogén alatt) között valósítható meg.

## Bór tribromid

A reagens egy Lewis savnak tekinthető, az opioidok között széleskörűen alkalmazható, magas hozamot biztosít viszonylag enyhe reakciókörülmények között. A reakcióelegyek feldolgozása történhet vizes ammónia oldattal, vagy metanollal. Utóbbi esetben az illékony trimetil borát képződik és az O-demetilezett vegyület HBr sója.

## Kálium hidroxid - dietilénlikol

Az erősen nukleofil reagens 200 °C felett O-demetilézi a tevinolokat, az eljárást többször használtam pl. az etorfin és buprenorfin szintéziseknél.

## Litium szelektrid (litium tri-szekunder butil bórhidrid)

Ez a reagens tette lehetővé a tebain szelektív O-demetilézését a C-3 helyzetben, a módszerrel oripavin állítható elő.

## N-demetilezések

Mivel az N-metilcsoportot tartalmazó tercier aminok számos szerves kémiai reakciót tolerálnak, az N-demetilezés nem egyszerű feladat. Hatékony magas hozamú módszerek kidolgozása célravezető, melyek kemoszelektívek és viszonylag enyhe reakciókörülményeket igényelnek. A több funkciós csoportot tartalmazó vegyületeknél figyelembe kell venni a molekula reaktivitását, valamint sav- és lúgérzékenységét, a legtöbb esetben könnyen eltávolítható védőcsoportokat kell alkalmazni.

### von Braun – reakció

Előnyösen alkalmazható a legtöbb morfin származék N-demetilezésére, a képződő cianamid származékokat híg ásványi savakkal, lúggal vagy lítium alumínium hidriddel lehet hidrolizálni, a molekula sav vagy lúg érzékenységére való tekintettel. Az eljárás hátránya, hogy a reagens brómcian toxikus, feleslegben kell alkalmazni, ami a reakciók feldolgozását is megnehezíti.

### Klórszénsav észterek

Több reagens alkalmazása ismert a szakirodalomban, de újabban csak a klórszénsav vinilésztert és a klórszénsav  $\alpha$ -klóretilésztert használják. Mindkét észter az N-demetilezési reakcióban magas reaktivitással a közttitermék karbamidsav észterek teljes konverzióval képződnek. A karbamát bontása enyhe reakciókörülmények (metanolos melegítés) megy végbe, a szekunder aminok (N-norvegyületek) > 90 %-os hozammal nyerhetők. A 14-OH-morfin származékok esetén az acil védőcsoport esetleges O – N acilvándorlási reakcióját megelőzendő, savas hidrolízist kell alkalmazni.

### Dietil azodikarboxilát

A reagens gyakorlatilag a legtöbb opioid N-demetilezésére használható, bár a norvegyületek hozamai változhatnak. A reakcióban képződő addukt alkoholos  $\text{NH}_4\text{Cl}$  oldattal vagy alkoholos piridin hidroklorid oldattal enyhe körülmények között bontható. Korábban csak ez a reagens volt alkalmazható a tebain N-demetilezésére.

### Módosított Polonovski – reakció

A tercier N-metil amin N-oxid sósavas sója vizes metanolban vas (II) sókkal vagy vas (II) komplexekkel vagy vasparral reagálva a szekunder amint adja, de a reakcióban az anyavegyület tercier N-metil amin is izolálható 5 – 15 %-os hozammal. Ez a reakció is alkalmas a tebain és az oripavin N-demetilezésére. A von Braun-reakcióban vagy a klórszénsav észterek hatására a tebain C-9 – N kötése felnyílik, és fenantrénvázas vegyület keletkezik.

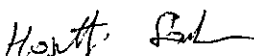
## 8. kérdés

A kutatócsoportom által szintetizált vegyületek farmakológiai vizsgálatát a Semmelweis Egyetem Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézetében, valamint a New York-i Memorial Sloan Kettering Cancer Center-ben vizsgálták. Az opioid agonista és antagonistá hatást patkányokon és egereken vizsgálták, de a hatásos vegyületek esetén történtek toxicitás vizsgálatok is. Ezeket az in vivo adatokat az SZBK Biokémiai Intézete kiegészítette részletes receptorkötődési vizsgálatokkal, vagyis a kutatómunka során arra törekedtünk, hogy az ígéretes vegyületeket in vivo és in vitro tesztekkel egyaránt jellemezzük. Két kutatási projektet említek, amelyben részt vettem és mindkét esetben humán klinikai vizsgálatok is történtek. A hatékony köhögéscsillapító és

fájdalomcsillapító hatású azidoetilmorfint Prof. Makleit Sándor kutatócsoportja fejlesztette ki, a vegyületből további új származékokat szintetizáltunk, és prekursorokat állítottunk elő a radioaktív jelzett vegyület szintéziséhez. Az Alkaloida Vegyészeti Gyárban kifejlesztett nyújtott hatású morfin szulfát tablettáknak történő klinikai vizsgálatához szintetizáltam a morfin metabolitjait a folyadékkromatográfiás mérésekhez.

Ismételten köszönöm Dr. Kálai Tamásnak, a kémia tudomány doktorának az értekezésem alapos áttanulmányozását, tárgyilagos bírálatát és elismerő véleményét, valamint azt hogy az értekezést alkalmasnak találta a nyilvános vitára. Köszönöm, hogy az elért tudományos eredményeket újnak fogadta el.

Budapest, 2021. március 22.

  
Hosztafi Sándor