

Hosztafi Sándor: Morfinváz C gyűrűjében módosított vegyületek szintézise

c. MTA doktori értekezésének bírálata

A morfint úgy gondolom sem a kémia, sem a biológia és az orvostudomány művelőinek nem kell különösebben bemutatni; ismert molekula, sajnos nem csak ezekben a szakmákban, de a kábítószerrel foglalkozó egyéb területek képviselőinek is. Ami azonban a szerves kémiát illeti, az a morfin számos és fontos biológiai hatása mellett különleges szerkezete és az a tény, hogy ennek az alkaloidnak nagyon sok olyan természetes és szintetikus származéka is ismert, amelyek jelentős szerepet játszanak a gyógyszerkutatásban és a szintetikus kémiában.

A morfin és a más többi alkaloidjainak kémiájával kapcsolatos kutatásoknak nagy hagyománya és jelentősége van Magyarországon, gondoljunk csak Kabay János közismert eredményeire. A Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszéken Bognár Rezső akadémikus és Makleit Sándor professzorok és munkatársaik a morfinnal és származékaival kapcsolatos kutatásaik során számos nemzetközileg kiemelkedő eredményt értek el.

Ezen a szakterületen dolgozva Hosztafi Sándor a morfin alkaloidok területén végzett mintegy 30 év kutatómunkája eredményeit foglalta össze MTA doktori értekezésében.

Az értekezés érdemi része rövid **Előszó**val kezdődik, amelyet egy terjedelmesebb **Bevezetés** követ. Ebben szerepel a morfin család rövid bemutatása és hat oldalakon keresztül az opioid receptorok ismertetése. Ezt követi az opioidok osztályozása, opioid antagonisták valamint szerkezet-hatás összefüggések. Következő pont a **Célkitűzések**, melyben először röviden összefoglalja, hogy munkája során, tekintettel arra, hogy a C-6 és a C-14 pozícióban végrehajtott szubsztitúciók előnyösek a hatás-szerkezet összefüggések alapján, elsősorban a C gyűrűben megvalósított reakciókat tervezte vizsgálni. A C-6 szubsztituált származékok előállításánál során tanulmányozta az alkalmazott reakciók mechanizmusát is.

Ezután pontól pontra bemutatja a tervezett reakciókat részletesen. Ezeknek megfelelően kerül sor a következő nagy fejezetben a saját **Új tudományos eredmények** bemutatására, melyek minden alfejezete elején röviden ismerteti az idevonatkozó legfontosabb irodalmi tudnivalókat és előzményeket.

A dolgozat végén mintegy 8 oldalas **Összefoglalás** található és 251 irodalmi hivatkozást tartalmazó **Irodalomjegyzék**, amely szám jól mutatja a szerző tájékozottságát a téma irodalmában. Itt vannak feltüntetve a dolgozat alapját képező saját közlemények, melyek száma 42. Az értekezéshez 32 oldal terjedelmű **tézisfüzetet** csatolt.

A dolgozat alapos áttanulmányozása után kijelenthetem, hogy nagy mennyiségű és magas színvonalú, jelentős kutatási eredményeket olvashatunk az értekezésben. Hosztafi Sándor pályájának nagyjából a 80-as évektől mostanáig tartó tevékenysége során számos olyan új eredmény született, amelyek jelentős mérföldkövet jelentenek a morfin kémia fejlődésében. Az értekezésben és a tézisekben leírtakat elfogadom új tudományos eredményeknek és ezeket röviden az alábbiakban foglalhatom össze.

A dolgozatban elsősorban a morfinváz C gyűrűjében megvalósított reakciókat vizsgálta, mivel a C-6 és a C-14 pozícióban végrehajtott szubsztitúciók előnyösek a hatás-szerkezet összefüggések alapján. A C-6 szubsztituált származékok előállítása során az alkalmazott reakciók mechanizmusát is tanulmányozták. A C-6 oxovegyületek funkcionálisával lehetőséget kaptak heterociklusok kapcsolására a C gyűrűhöz. Számos állandó töltéssel rendelkező vegyületet szintetizáltak a C-6 és C-14 pozícióban szulfátészter csoport beépítésével. A Mitsunobu-reakció alkalmazásával C-6 amino-szubsztituált morfin és kodeinszármazékokat állítottak elő, illetve az aminocsoport acilezésével új C-6 szubsztituált opioidokat szintetizáltak. A tebainból és egyéb morfinán 6,8-diénekből Diels-Alder reakcióval számos új származékot állítottak elő. Új eljárásokat dolgoztak ki farmakológiai és gyógyszerfejlesztési szempontból fontos vegyületek, mint pl. adiprenorphin, a buprenorphin és az etorphin szintézisére, illetve megvalósították e vegyületek újabb analogjainak a szintézisét.

Az értekezéssel és a tézisekkel kapcsolatos megjegyzéseimet és kérdéseimet a következőkben sorolom fel.

1. Az elírásokat és sajtóhibákat nem kívánom felsorolni, csak néhány; acetyl, ipszilonnal, a szokásos S_N2 helyett $SN2$, morfinán helyett csaknem mindenhol morfinan, pedig úgy tudom azt á-val írják. Több helyen keveredik az egyes szám 1. és a többesszám 1. személy. A szerkezetre utaló előtag, pl. N-metil- alig néhány helyen dőlt betű.

2. A disszertáció legtöbb ábráján nagyon hiányzik a számozás azokon az atomokon, ahol az átalakulás végbemegy, sokszor egyes vegyületek emlegetésekor nincs is hozzátartozó ábra, többször a szövegtől igen távolra illeszti be a képleteket és így néha nehéz az eredmények nyomon követése.
3. A legtöbb előállított új vegyületnél nem látjuk a biológiai hatást, legfeljebb egy vagy két mondatban utal rá az egyes alfejezetek végén. Hiányolok egy olyan kisebb fejezetet, azaz egy hatástani elemzést, amelyben bemutatja az új vegyületek biológiáját, receptorkötődést és/vagy hatást vagy hatásokat, esetleg adatokkal és utalást arra is, sikerült-e olyan vegyülethez jutni, amely ígéretesen tovább fejlesztésre került.
4. 27., 29. oldalak: a dolgozatban ismertetett heterociklusos gyűrűket tartalmazó származékokon kívül tervezték-e más farmakofór összekapcsolását morfinnal és/vagy származékaival? Ismertek-e az irodalomban morfint tartalmazó hibridek?
5. Milyen elgondolások alapján választották ki a hidroxilcsoportok acilező komponenseit (32. old.)?
6. 53. oldaltól: az aminoknál a leírtakon kívül vizsgálták-e az aminok más jellegű funkcionálizálási lehetőségeit, pl. heterociklusos gyűrű bevitelét ebbe a pozícióba?
7. Milyen céllal alakították át a megfelelő halogénszármazékokat a bemutatott apomorfin ill. apokodein származékokká. Volt valamilyen hatástani elgondolás?
8. Összefoglalás: 39 pontban sorolja fel az eredményeket, konkrét reakciókat, és új származékokat. Sajnálatos, hogy ez elég nehezen áttekinthető, kár, hogy nem sikerült általánosabban megfogalmazni a szép eredményeket.
9. A **Tézisek** –bár sajnos az 1. pontban leírt megjegyzéseim helyenként ide is vonatkoznak– kiváló összefoglalását adja az elvégzett több évtizedes kutatómunka szép és jelentős eredményeinek. Előnyös, hogy a Tézisek nem csak a 42, a dolgozat témáját érintő publikációt tartalmazzák, hanem a 7 review és a kapott vegyületek analitikáját és farmakológiáját bemutató közleményekkel együtt mintegy 65 publikáció kerül felsorolásra.

Összefoglalva: Hosztafi Sándor MTA értekezése jelentős eredményeket tartalmaz és jelentősen hozzájáról a morfin és származékai kémiájához. Az áttanulmányozott dolgozat és a publikációk alapján a munkát alkalmasnak tartom arra, hogy Hosztafi Sándor az MTA doktora fokozatot

elnyerje, tudományos eredményeit elismerem és javaslom a nyilvános védés kitűzését valamint sikeres védés után az MTA doktora fokozat odaítélését támogatom.

Dr. Hazai László

egyetemi magántanár

Budapest, 2021. január 18.