

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

Az ópiumalkaloidok között a morfin és emblematikus származékai hosszú időre visszatekintve talán a legismertebbek nem csak a tudományban, hanem a mindennapi életnek sajnos sokszor nem kívánatos területein is. A vegyületcsoport természetes és félszintetikus képviselőinek a szintetikus- és szerkezeti kémiája, ezzel szoros összefüggésben a receptor-kölcsönhatásokra, és a kiváltott biológiai válaszokra fókuszáló biokémiája napjainkban is intenzív kutatások tárgyát képezik. Az orvosi és klinikai alkalmazások területén a kívánt fájdalomcsökkentő hatások növelése mellett a tolerancia vagy a dependencia háttérbe szorításának, valamint a toxicitás csökkentésének a céljából szükség van újabb és újabb származékok kifejlesztésére, minél pontosabb szerkezet-hatás összefüggések megállapítására. Mivel a morfinváz vegyületek funkcionálizálása mellett gyűrűtranszformációs reakciók is lejátszódhatnak, és a poliheterociklusba további komplex molekuláris részek is változatos módon beépíthetők, a különböző receptorokkal kialakuló kölcsönhatások ismeretében az új származékok körének szisztematikus tervezésén alapuló kiterjesztésére továbbra is lehetőségek egész sora kínálkozik. Mindezek alapján elmondható, hogy a Jelölt több évtizedes tudományos kutatásának ma is aktualitása és jövője van. Hosztafi Sándor eredményesen folytatta a terület nemzetközi szinten is elismert művelőinek, a Debreceni Egyetem kiváló professzorainak, Bognár Rezsőnek és Makleit Sándornak a munkáját, jelentősen bővítve az értékes morfinváz származékok körét, gazdagítva kémiájukra és a szerkezet-hatás összefüggésekre vonatkozó ismereteket.

A tézisekben is összefoglalt, szigorúan referált folyóiratokban is publikált tudományos eredményeket elfogadom. Ezeket tömörített formában a következőkben foglalom össze. Különböző hatásprofilokkal rendelkező új morfinváz származékok, közöttük észterek, hidrazonok, oximok, aminok és farmakológiai szempontból különösen fontos ikerionos szulfát észterek egész sorát állította elő a C-gyűrűben végrehajtott, elsősorban a C-6 és C-14 pozíciókat érintő funkcionálizálásokkal. Tríciummal végzett katalitikus reakcióval a 7-es és 8-as pozíciókban tríciummal jelzett, receptor-kötődés vizsgálatokhoz szükséges, szék konformációjú telített C-gyűrűs modellekhez jutott. Koenigs-Knorr reakcióval megvalósította C-3 és C-6 kapcsolt glikozidok szeletív szintézisét. Az A és C gyűrűkön szulfatált vegyületek szerkezetét elsősorban UV és IR spektroszkópiai módszerekkel igazolta, melyek szintézisére gondosan optimalizált eljárásokat alkalmazott ügyelve többek között a morfinváz hasadásával járó Hoffmann elimináció elkerülésére. A morfin vázszerkezetének bővítésével spirociklusos származékokat szintetizált, valamint további funkcionálizálásokra alkalmas kondenzált és áthidalt gyűrűket tartalmazó vegyületeket is előállított. Piloty-Robinson reakciókörülmények optimalizálásával nagyobb hatékonysággal állított elő több ismert és új C₂-szimmetriájú, pirrollal

kondenzált NORBNI analógot. Egy, az 1-brómnaltrexonból képződő termékből tríciummal kétszeresen jelölt származékot állított elő. Fischer eljárás szerint indollal kondenzált morfinok, továbbá egy analóg mechanizmus szerint lejátszódó, *O*-fenilhidroxilaminnal kiváltott annulációs reakció segítségével benzofuránnal kondenzált morfinok szintézisét valósította meg. A C-gyűrűben konjugált dién tartalmú morfinánszármazékok aktivált dienofil komponensekkel végrehajtott Diels-Alder reakciójával és azt követő fémorganikus átalakításokkal polifunkcionalizált áthidalt gyűrűs vegyületekhez jutott. Savas körülmények között kiváltott átrendeződési reakciókkal halogénezett apomorfín/apokodein származékokat állított elő. NMR paraméterek alapján együttműködés keretén belül meghatározta a különböző térszerkezetekkel rendelkező termékmolekulák relatív, ezzel együtt abszolút konfigurációját, mivel a morfinvázban levő eredeti kiralitáscentrumok konfigurációja eleve adott.

A doktori műben a tartalomjegyzék, a rövidítések felsorolása és az *Előszó* után a 15 oldal terjedelmű *Bevezetésben* kerül sor a morfin vegyületek és az opioid receptorok bemutatására, a molekulák agonista és antagonisták hatás szerinti osztályozására, a molekuláris hatásmechanizmusok tárgyalására, a morfinváz funkcionális változtatásával és szerkezeti változtatásával járó aktivitásbeli változásoknak az összefoglalására, a végén kiemelve a C-gyűrűn elhelyezkedő C-6 és C-14 szubsztituensektől, valamint a telítetlen/telített jelleggel kapcsolatos alternatív kád/szék konformációktól származó hatástani hozzájárulásokat. A *Célkitűzésekben* a Szerző felsorolja a tervezett új célvegyületek körét. A munka során felhasznált anyagok, vizsgálati módszerek és kutatási színterek bemutatására a rövid 3. fejezet van szentelve. Érdekes módon az új tudományos eredmények bemutatására a tartalomjegyzék sugalta szerkesztés szerint csak a hét alfejezetre osztott 4. fejezet van dedikálva. Nem értem, hogy a morfinvázon vizsgált Misunobu reakcióktól kezdve a további eredmények miatt, és milyen logika szerint lettek külön számozással ellátott fejezetekre és alfejezetekre tagolva. Valójában Jelölt a dolgozatban a 4-8 fejezeteiben mutatja be munkájának részleteit és tudományos eredményeit, de minden résztemának irodalmi előzményét a megfelelő alfejezet elején tárgyalja. Ezzel a rendhagyó szerkesztési móddal kapcsolatban meg kell jegyezem, hogy az olvasó részéről sokszor nagy figyelmet igényel az irodalmi előzmények és saját eredmények megkülönböztetése. A dolgozatot az ötoldalas *Összefoglalás*, a hivatkozott 252 közleményt felsoroló némileg több, mint 14 oldalas *Irodalomjegyzék*, az értekezés alapját képező 42 saját közlemény kétoldalas jegyzéke és a *Köszönetnyilvánítás* zárja.

Mint ahogy fentebb már jeleztem, a nem hagyományosan szerkesztett dolgozat nagyon nehezen olvasható, de nem csupán az irodalmi előzmények és a saját tudományos eredmények nem megfelelő elkülönítése, és azok sokszor átfedő tárgyalása miatt, hanem igen jelentős mértékben azért is, mert az ábrák mellett sokszor a szövegben említésre kerülő vegyületek sincsenek számozva,

vagy ha mégis, számozásuk nem követ egy egységes logikát. Az X vagy R csoportokkal szubsztituált általános képlettel ábrázolt vegyületek gyűjteménye gyakran csak egy számmal van ellátva, viszont más esetekben a számok konkrét vegyületeket takarnak a szubsztituensek pontos megadásával. Kívánatos lett volna egy egységes rendszert használni. Az olvasó helyzetét tovább nehezíti, hogy az ábrákon szereplő reakciókra és szerkezetekre vonatkozó leírások is többnyire csak nehezen találhatók meg a szövegben. A műben foglaltak nyomonkövetését tovább rontja, hogy a reakciók ábrázolásánál a reagensek és körülmények csak esetenként vannak feltüntetve. Egy komplex térszerkezetekkel jellemezhető vegyületcsoport kémiaiát tárgyaló mű olvasása közben az olvasóra az sem gyakorol jó benyomást, hogy a C-5 centrum konfigurációjától eltekintve a morfin és egyéb vázak térszerkezetére utaló jelölésmódok sem kerültek mindig alkalmazásra (pl. a *D*-gyűrűre vonatkozólag). Az apokodein vázának számozását is meg kellett volna adni a dolgozatban pl. a **144** vagy **145** szerkezeti képleteken. Különösen zavaró és bosszantó, hogy egyes leírt átalakítások egyáltalán nincsenek ábrával illusztrálva, a kiindulási anyagok és a termékek számozatlanul, triviális nevekkkel ellátva, a reagensek és körülmények pedig zárójelben szerepelnek a szövegben, ezért sokszor a reakció első ránézésre nem is értelmezhető. Tipikus példa: „*A C-7-szubsztituált 6,14-endoetheno-tetrahidrotebain- vagy oripavin-származékok higany (II)-acetáttal (higany oxid – 1,5m ecetsav) forralva C-15 – C-16 didehidrovegyületekké alakíthatók, melyek enaminnal szerkezettel rendelkeznek*” (82. oldal alján, ahol a zárójelben a reagens *in situ* előállítására történik utalás egy szóköz beiktatása nélkül és a koncentráció kisbetűs jelölésével). A vázak számozásának híján a témán kívülállónak nem egyértelmű, hogy a Diels-Alder addukt 6,14-endoetheno-tetrahidrotebainban a *D*-gyűrűben találhatóak a C-15 és C-16 szénatomok, csakúgy, mint a morfinvázas oripavinban. Ennek az egyéb úton megszerzett ismertetnek a birtokában máris értelmezhető az enaminnal képződése és a **191** vegyület jelzett borohidriddel végzett triciálása. Nem csak ennek a példának a kapcsán kell szót tenni, hogy a morfinvázas vegyületek triviális neveit és atomszámozását nem napi szinten használó bírálónak a mondanivaló pontos megértéséhez az eredeti, esetleg nehezen hozzáférhető hivatkozott közleményeket kellett megkeresni. Más esetekben, ha erre nincs is szükség, az írott szöveg és az ábrák tartalmának az összevetése végig rendkívül sok lapozgatást és keresgélést igényelt. Ide kívánczik, hogy a dolgozat címére is tekintettel egy kiemelt ábrán a morfinváz számozása mellett a gyűrűk alfabetikus jelölését is kívánatos lett volna megadni. A dolgozat címe sem fedti le teljes mértékben a tartalmat, mivel a dolgozatban tárgyalt, *A*-gyűrűn végzett halogenezések és triciálási, valamint glikozilációs reakciók is az elvégzett munka részét képezik. Amellett, hogy a tudományos tartalom is egy jóval igényesebb szerkesztést és képi megjelenítést érdemelt volna, rendkívül bosszantó módon a felületes, helytelen mondatszerkesztésre, elírásra és szakmailag pontatlan fogalomhasználatra szintén számtalan példa található a dolgozatban, melyekből csak az alábbi

néhány jellemző példát ragadom ki messze a teljesség igénye nélkül (a dolgozatból átemelt idézetek dőlt betűvel).

- (i) „A morfin C-6 alkoholos hidroxilcsoport eliminációjakor a C-6 dezoximorfin erősebb hatású” (Értekezés: 16. oldal 2. bekezdés eleje). A mondanivaló érthető, de a megfogalmazás enyhén szólva is kívánnivalókat hagy maga után.
- (ii) „.... a C-14 hidroxil-subsztituált vegyületek terápiás indexe is sokkal nagyobb, mint a 14-H vegyületek esetén” (Értekezés: 17. oldal 2. bekezdés eleje). A bíráló megjegyzése ugyanaz, mint az (i) pontban.
- (iii) „Ezért a μ opioid receptor karakterizálása esszenciális a morfin fájdalomcsillapító hatásmechanizmusának és az addiktív **potenciál** a megértésében” (Tézisek: 1. oldal 1. bekezdés) A bíráló megjegyzése ugyanaz, mint az (i) pontban.
- (iv) „A 4,5-epoximorfinan C-6 ketonok Fischer-indol és Piloty pirrol szintézisek alkalmazásával terveztünk új származékokat előállítani”. (Tézisek: 2. oldalon 2.1b. pont első bekezdése)
- (v) „A morfinváz hatás-szerkezet összefüggések összefoglalása” (Értekezés: 17. oldalon az ábra alatti felirat, melyet pl. a következő módon lehetett volna szabatosabban megfogalmazni: „a különböző módon subsztituált morfinváz vegyületekre vonatkozó szerkezet-hatás összefüggések bemutatása”).
- (vi) „A C-6 dezoxi-vegyületek származtathatók a **C-6 hidroxil-vegyületekből** a hidroxilcsoport eliminációjával, vagy a C-6 ketonokból redukcióval.” (Értekezés: 16. oldal 2. bekezdésben). A hidroxilcsoport eliminációja alatt többnyire víz kilépésével járó olefinképzést értünk, a keton redukciója pedig legtöbbször szekunder alkohol szintézisét jelenti. Utóbbi esetben a redukció pontos módszerét is meg kellett volna említeni. Ebben a példában a „**hidroxil-vegyületek**” helyett „hidroxilvegyületek” lenne a nyelvtanilag helyes magyar forma.
- (vii) „A morfin C-3 szulfátészterezése befolyásolja a **C-15 ekvatoriális proton** multiplétjének a kémiai eltolódását, **0,35 ppm downfield shiftet jelent**” (Értekezés: 41. oldalon az 5. sor végén kezdődő mondat). Ehhez a példához fűződő megjegyzések: (a) a „**C-15 ekvatoriális proton**” helyett „a C-15 szénatomhoz kapcsolódó ekvatoriális proton” a pontos meghatározás; (b) a „**0,35 ppm downfield shiftet jelent**” helyett a „0,35 ppm értékkel tolódik el az alacsonyabb térerő felé” a helytálló magyar változat.
- (viii) Sok helyen vegyesen szerepelnek a vegyületek nevei magyar és angol helyesírás szerint. Például: *oxikodon* és *oxymorphon* (Értekezés: 16. oldal 2. bekezdés végén). Az „oximorfon” helyett az „oxymorphon” használata a máshol is fellelhető a dolgozatban. Ugyanígy a farmakofór helyett az angol „**pharmacophor**” szerepel többször a 13. oldalon.

Ezen kívül a magyar és az angol nyelvhez sem sorolható görögös „glucosid” típusnév használatát szintén el kellett volna kerülni.

- (ix) „*bór tribromiddal*” (Értekezés: 21. oldal 2. bekezdésben) helyett egybeírva „brómtribromiddal”.
- (x) „*hidrogén bromidos sóját*” megjelölés (Értekezés: kétszer szerepel a 25. oldal 2. bekezdésében) kerülendő, ehelyett hidrogén-bromid sója, vagy hidrobromidja lenne megfelelőbb. A sók hasonló megjelölése több helyen is szerepel.
- (xi) „*¹H és ¹³C spektrumát*” (Értekezés: 23. oldal) helyett felső indexben elhelyezett számokkal „*¹H- és ¹³C-NMR spektrumát*” lett volna a helyes változat.
- (xii) „*NOE effektus*” (Értekezés: 102. oldal alján). Mivel a rövidítés (Nuclear Overhauser Effect) utolsó betűje az effektusra utal, ennek a szónak a használata szükségtelen.
- (xiii) „*a H-7, H-8, H-14, H-5 és különösen a H-6 jelek eltolódása volt magasabb, mint az anyavegyületben, de jelentős a változás a C-9, a C-10 és a C-16 protonok kémiai eltolódásaiban is*”. (Értekezés: 41. oldal, 1. bekezdés közepe). nyilván a H-9,10 és H-16 protonok kémiai eltolódásairól van szó.
- (xiv) „*...ez a vegyülettípus intenzív fluoreszcens tulajdonságú és az analitikai meghatározások során jelentős*” (egy második, de befejezetlen tagmondat az Értekezés 102. oldal VI.8. pontjának 2. és 3. sorában leírva). A bíráló megjegyzése ugyanaz, mint az (i) pontban.
- (xv) Vegyületek helytelen elnevezésére egy kirívó példa: „*8-bróm-morphotebain-2-methyl éter*” (Értekezés: 70. oldal) helyett 8-bróm-2-metoximorfotebain lenne a csoportfunkciós nomenklatúra alapján a megfelelő és magyar elnevezés.

A dolgozat tartalmával kapcsolatos kérdések és felvetések:

1. A 14-hidroxi-6-oxoszármazékokból képzett oximok Beckmann és/vagy Schmidt átrendeződésével történtek-e próbálkozások C-gyűrűhomológ laktámok előállítására melyek esetlegesen több ponton alakíthatnának ki kötéseket az egyes opioid receptorokkal?
2. A **107** és **113** jelzett aminokban mi a beépült tríciumok relatív térállása?
3. A Jelölt említi, hogy a dihidrokodeinon és a 14-hidroxi-dihidrokodeinon oximokban a H-5b proton kémiai eltolódása 5,0 ppm, míg a dihidrokodeinon O-metil oximban és a 14-hidroxi-dihidrokodeinon O-metil oximban ugyanennek a protonnak a jelei 4,9 és 4,96 ppm-nél jelentkeznek. Véleményem szerint ezek az eltolódás adatok nem diagnosztikusak, ehelyett NOE mérésekre kellett volna alapozni az izomer szerkezetek meghatározását. Történtek-e egydimenziós vagy kétdimenziós NOESY mérések a térben közeli protonok, ezzel együtt a váz térszerkezetének az azonosítására?

4. A 48%-os azeotróp hidrogénbromiddal a C-3 pozícióban erőteljes körülmények között kiváltott **81**→**82** O-demetilizáció (44. oldalon a felső ábra) mellett nem tapasztalták a C-16-os metoxycsoport analóg hasadását? Milyen kitermeléssel sikerült izolálni a **82** monoétert? A kétszeres éterhasítás mellett az adott körülmények között nem kell-e számolni apomorfin típusú termék képződésével járó vázátrendeződés lehetőségével?
5. Tekintettel a lehetséges rotamerekre és azok eltérő populációjára, csupán NMR mérésekből kapott információk, köztük akár NOE kölcsönhatások alapján hogyan állapították meg egyértelműen a tebain és aktivált vinil komponensek Diels-Alder ciklizációját követő Grignard reakcióval, vagy Cr(II)-reagenssel végzett redukcióval nyert alkoholokban az új kiralitáscentrum konfigurációját? Véleményem szerint az egyes diaszteromerek rotamerjeire végzett kvantumkémiai konformációanalízisek, és az NMR mérések eredményeinek összevetésére feltétlen szükség lett volna a karbinol termékek relatív konfigurációjának a biztos megállapításához.
6. A **227** molekulának az acilezett nitrogén anionos 1,2 vándorlásával, a karbonilcsoport regenerálódásával és a C-O kötés felhasadásával végbemenő képződését érdemes lett volna röviden tárgyalni.
7. A Cr(II) reagenssel kiváltott **193**→**230** reduktív átrendeződés mechanizmusát érdemes lett volna a doktori műbe beemelni, nem csak utalni rá. Hogyan értelmezi, hogy a pH csökkentésével ez az átrendeződés kerül előtérbe a kevésbé savas közegben lejátszódó **193**→**229** karbonil redukció helyett?
8. A **119** dién Mitsunobu körülmények között való képződésének a mechanizmusát szintén be kellett volna mutatni a doktori műben.
9. Milyen előzetes hatástani megfontolások alapján kerültek kiválasztásra a Diels-Alder reakciónál használt dienofil komponensek és a szekunder átalakításnál alkalmazott Grignard reagensek?
10. Kondenzált öttagú heterociklusokkal kondenzált gyűrűrendszerek felépítése céljából történtek-e próbálkozások a kodeinon típusú enon vegyületek dipoláris [3+2] cikloaddíciójára *in situ* generált azometin-ilidekkel, nitril-oxidokkal, N-oxidokkal, szerves azidokkal, vagy egyéb dipoláris reagensekkel?
11. A szulfátészterek konformációs viszonyaival kapcsolatban említi, hogy a C és D gyűrűk térszerkezetére korábban szilárd fázisú ¹³C-NMR vizsgálatok elemzése alapján csavart szék – csavart kád és szék – kád konformációkat állapítottak meg (Értekezés: 41. oldal). Mivel konkrétabb információt tartalmazó irodalmi utalás nem található ennek az állításának az alátámasztására, kérem, hogy az oldatban lassan egymásba alakuló izomerekben pontosan mi a C és D-gyűrűknek a receptor-kötődésekben fontos szerepet játszó

konformációja (pl. egy lehetséges izomerben: C-gyűrű csavart kád; D-gyűrű félszék, stb.). Az egyes gyűrűk konformációváltozása külön-külön vagy szinkron játszódik le? Milyen kísérleti adatokból lehet erre következtetni?

Összefoglalva a bírálói véleményemet hangsúlyozom, hogy Hosztafi Sándornak a morfin és származékai kémiájának területén elért tudományos eredményei jelentősek és meghatározó mértékben gazdagítják a terület ismeretanyagát, de a dolgozat szerkesztésében, kivitelezésében, valamint az egyébként nívós és nagyvolumenű tudományos tartalom bemutatásának igényessége messze elmarad az elvárásoktól. Mindazonáltal a tudományos eredmények minőségére és mennyiségére való tekintettel javaslom a benyújtott doktori mű és a tézisek nyilvános vitára való bocsátását, sikeres védés esetén Hosztafi Sándornak az MTA doktora cím odaitélését. Ugyanakkor kérem, hogy a Jelölt többek között ennek a bírálóknak az alapján a benyújtott dolgozatához és téziseihez utólag csatoljon egy, a megfelelő korrekciókkal ellátott hibajegyzéket.

2021 április 2.



Csámpai Antal

az MTA doktora, egyetemi tanár