

## Opponensi vélemény

### Herczeg Mihály „D- és L-hexózekből felépülő oligoszacharidok szintézise és biológiai jellemzése” című MTA doktori értekezéséről

Herczeg Mihály értekezését a Debreceni Egyetem Gyógyszerészi kémia Tanszékén végzett szintetikus szerves kémiai, ezen belül szénhidrátkémiai kutatásai során elért eredményei alapján készítette.

Az MTA Doktori értekezés felépítése messzemenőleg megfelel az MTA által támasztott formai és stílusi követelményeknek. A 123 oldalas dolgozat a 2 oldalas, igen részletes tartalomjegyzéke után az MTA Doktori mű fő tárgyát képező (Lektinek és L-Ramnóz származékok kivételével) szénhidrátok lényegesebb publikált irodalmi háttéréről kapunk részletes, 27 oldalas irodalmi áttekintést. Az említett fejezetben betekintést nyerhetünk a szénhidrátkémia alapjaiba, a szénhidrátok biológiai szerepébe, gyógyászati alkalmazásaiba, az L-szénhidrátok előfordulásába és szerepébe, a véralvadás általános folyamataiba és a kapcsolódó (analóg) szénhidrátszármazékok szerkezetébe, szerepébe továbbá a mű igen szerves részét képező L-hexózek és azok dezoxi-származékainak szintézisébe. Az irodalmi rész befejezését Herczeg Mihály doktori képzése alatti tevékenységének összefoglalása adja. A következő „Heparin-analóg oligoszacharidok előállítása és biológia vizsgálatai – Saját Eredmények” fejezet Herczeg Mihály, az alcímben említett témakörben elért tudományos eredményeit mutatja be. A részletezett témakörök a következők: kisebb tagszámú heparinoidok szintézise és biológiai vizsgálata, az idraparinux szintézisének optimalizálási módszerei, valamint 6-dezoxi-L-talóz tartalmú idraparinux-analóg szintézise, L-hexóz tioglikozid donorok széleskörű, gazdaságos előállítása, a szintetikus munka során mellékreakciókban keletkezett DBU-tartalmú cukorkonjugátumok vizsgálata továbbá az irodalomban első L-guluronsav monomeregységet tartalmazó véralvadásgátló pentaszacharid szintézise. A következő fejezetben megismerkedhetünk a lektinek és L-Ramnóz tartalmú oligomerek kapcsolatával, biológiai háttérével, majd a szerző bemutatja a módosított, ramnóztartalmú szénhidrátszármazékok szintézise terén elért tudományos eredményeit. A dolgozat további fejezeteiben bemutatásra kerülnek az eredmények hasznosíthatóságai, összefoglalásra kerül az MTA doktori mű egésze, felsorolásra kerülnek az értekezés háttérét adó, és annak alapjául szolgáló tudományos publikációk. A mű köszönetnyilvánítással zárul.

Az irodalomjegyzékben feltüntetett 30 publikációban (ebből egy könyvrészlet) Herczeg Mihály szerző, ezekből 11 esetben első szerző, további 10 esetben levelező- vagy megosztott levelező szerző. A téziszűzetben feltüntetett értekezés alapjául szolgáló közlemények között ez a szám rendre 9 és 10. A felsorolt publikációk jelentős része Q1, kisebb része Q2 besorolású. Munkásságára a bíráló elkészültekor az MTMT adatbázis alapján 460 független hivatkozás érkezett.

A dolgozat szerkesztése, kivitelezése igen magas színvonalú, fogalmazási hibát, elgépelést a bíráló csak elvétve talál. Egyedüli észrevételeim a következők: A 7. táblázatban a **361** vegyület a reakcióegyenletben 3., ugyanakkor a táblázat részben a 4. reakciómetódusnál van feltüntetve. A 89. oldalon említi az Atlanti tőrfarkú rák állattal kapcsolatban, hogy „A tőrfarkú rák vérplazmája számos vízdoldékony molekulát tartalmaz,...” ugyanakkor ízeltlábú állatok esetén érdekesebb a vérnyirok plazmája / plazmafrakciója kifejezést használni. Az értekezés számos, igen érdekes, ugyanakkor bonyolultabb szerkezetű szénhidrátot és azok kémiai manipulációját mutatja be. Ilyen széleskörű tudományos anyag bemutatásakor a könnyeb és gyorsabb áttekinthetőség érdekében a gyűrűs szénhidrátok esetén a Haworth-, valamint a nyílt láncú esetekben azok Fischer-féle ábrázolása előnyösebb lehet. Mindezen megjegyzések ellenére a művet magas színvonalúnak, jól és átláthatóan szerkesztettnek vélem.

Az értekezés legfontosabb tudományos eredményeinek a következőket tartom:

1. Előállított 12 idraparinux és 1 fondaparinux fragmens triszacharidot, melyek polimerizációs fokuk miatt véralvadás-gátló hatással nem, de tumoros sejtnövekedés-gátló hatással rendelkeznek kiváló szelektivitással vagy gyulladásgátló hatással bírnak. Az előállított módosított triszacharidok szubsztitúciós mintázata (ügyelve a biokompatibilitásra) igen széleskörű, izoláltak a teljesség igénye nélkül szulfát, szulfonát, szulfamát továbbá karboxilátfunkcionalizált trimereket.
2. Az aminocukrok és területén szerzett preparatív tapasztalatait átültette szulfonsavtartalmú cukorszármazékok szintetikus stratégiájába. A gondos optimalizálás bemutatása után izolált számos  $\text{CH}_{\text{akt}}-\text{C}(\delta^+)$  kapcsolással láncnövelt etil-etánszulfonát fragmenst tartalmazó maltooligomert ismerhetünk meg az értekezésben. A szintetizált C<sub>7</sub>-monomereket tartalmazó cukor szulfonátszterek széleskörű (antivirális, antitumor, gyulladáscsökkentő) biológiai vizsgálata során felfigyeltek ezen vegyületek gyulladásgátló hatására.
3. Az idraparinux, mint választott pentaszacharid szintézisét optimalizálta. Első lépésként a kiindulási monoszacharid szintjén megtörtént az optimalizáció. A szintetikus szempontból problematikus iduronsav-monomert metilészterként építette be a pentamerbe. A reakcióútvonalaikat tovább optimalizálta széleskörű védőcsoport-manipuláció stratégiákat alkalmazva. Aktivált glikozid donorokkal és uronsav prekursorokkal sikeresen rövidítette és tette hatékonyabbá az egyébként igen hosszadalmas szintetikus útvonalat. Ezen felül sikeresen alkalmaztak C-5 epimerizációs módszert a kiindulási tioglikozidokra, így lényegesen könnyebben jutott el a szintézis egyik legsarkalatosabb pontjához, az L-idóz részlet kiépítéséhez. A reakciók jelentős része magas sztereoszelektivitással zajlott. Mindezen optimalizálási stratégiák segítségével az idraparinux szintézisét sikeresen rövidítették 38 lépésre. Az idraparinux kémiai szerkezetét igyekezett optimalizálni a biológiai hatás megtartásával 6-dezoxi-L-talóz, mint iduronsav helyettesítő alkalmazásával.
4. Az idraparinux szintetikus optimalizálása során szerzett tapasztalatait felhasználta további 8 L-monoszacharid és 6-dezoxi-L-monoszacharid szintéziséhez. Ezen szintézisek kiindulási anyagai az igen könnyen elérhető D-glükóz és -mannóz. A C-5 epimerizációs reakciókat (exociklusos alkének kialakítása majd hidrobórlás) sikerrel alkalmazta, a 8 tervezett reakció közül 7 sikeresen (L-manno tioglikozid monomer kivételével) zajlott, nyerve a megfelelő L-tioglikozid építőelemeket. Vizsgálta a védőcsoportok sztereokontrol-tulajdonságait.
5. Herczeg Mihály a bíráló 4. pontjában tárgyalt szintézisek során DBU-alapú kvaterner amidínium fragmenseket (*allo*, *altro*, *manno* és *glüko* izomer) tartalmazó monoszacharidokat is feltüntetett az értekezésében. Ezen heterociklusos cukorkonjugátum vegyületek szintézisét optimalizálta (összesen 22 vegyület), kooperációs keretek között vizsgálta azok biológiai hatását, ahol igen potens gombaellenes hatást fedeztek fel.
6. A korábban már lényegesen optimalizált idraparinux szerkezeti módosítását hajtotta végre, az L-iduronsav részletet L-guluronsavra cserélte. A 382 célvegyület biológiai vizsgálata bizonyította, hogy ezen C-2 epimer alkalmazásával a véralvadásgátló hatás 50 %-a megmarad, ugyanakkor a szintetikus útvonal jelentősen egyszerűsödik. Ezen megállapítás köszönhető a korábban bemutatott optimalizációs tapasztalatoknak és a magas sztereoszelektivitásnak. Az izolált vegyület összességében nem toxikus és kiváló antikoaguláns hatással rendelkezik bizonyítván, hogy az egyébként nehezen előállítható L-iduronsav kulcsmonomer nem kizárólagos feltétele a véralvadásgátló hatásnak.
7. rHPL és szénhidrátok kötődési vizsgálataihoz előállított számos, (klaszterhatást kiaknázandó) multivalens L-ramnobiozid származékot. A glikozidokat a modern szerves kémia egyik legtöbbet idézett reakciójával, az azid-alkin click-reakcióval kapcsolta a (összesen 4-féle) hordozó

molekularészletekhez, változatos linkereken keresztül. Vizsgálta a vegyületek a cukorrészletre vonatkozó értékűségét, a hordozó milyenségét, valamint az alkalmazott linkerek (etilénglikolt kiemelve) hatását a kötődésre. A rHPL biofilm-képződést gátló hatásának pontosabb feltérképezéséhez előállított 2 új, egy  $\alpha$ -(1,2)- és egy  $\alpha$ -(1,3)-kötésű ramnolipid származékot, melyek közül az  $\alpha$ -(1,3)-kötést tartalmazó származék jelentősen potensebbnek bizonyult. Kidolgozták a *Pseudomonas aeruginosa* Psl exopoliszacharid pentaszacharid részletének totálszintézisét. A jó hozammal rendelkező lineáris stratégia 26 lépést vett igénybe.

A doktori értekezésben bemutatott eredmények kapcsán az alábbi kérdéseim, megjegyzéseim merültek fel:

1. Az átalakítások során történtek-e kísérletek a reakciók átültetésére folyamatos rendszerű, mikrohullámasszisztált reaktorokba, esetleg mechanokémiai átalakítások implementálására golyós malom alkalmazásával? A szobahőmérsékletű reakciók kivitelezése során elérhető lehet-e magasabb hozam folyamatos mikrohullámú energiaközlés mellett folyamatos levegőhűtés alkalmazásával, szobahőmérsékleten tartandó a reakcióközeget?
2. Általános cukorkémiai kérdésem volna, hogy a tioariles és trikóracetimidátos kapcsolás során csupán a sztereoszelektivitás és reaktivitás a különbség, mindkét esetben szükségesek oxidatív körülmények? A 28. ábrán a **107** vegyület szintézisének alkalmazott NIS-t TMSOTf mellett, ugyanakkor a 29. ábrán a **111** vegyület, vagy a 42. ábrán a **18** és **192** vegyület esetén a csak TMSOTf volt az aktiváló ágens. Mi volt ennek az oka?
3. A 29. ábrában feltüntetett **117** vegyület kiindulási anyagai etánszulfonsav részleteket tartalmaznak, ugyanakkor maga a termék „H” monomere C-6 szulfátészter.
4. A 35. ábrán bemutatott C-6 hidroxilaktiválás és C–C kapcsolás kifejezetten elegáns. Esetleg terveztek itt közvetlen OH  $\rightarrow$  S (IV) cserét szulfit prekursorokkal (hasonlóan mint <https://doi.org/10.1016/j.sna.2025.117385>; <https://doi.org/10.1021/acsapm.6c00111>) vagy terveznek-e a jövőben ilyen átalakításokat? Mi volt a láncnövelés oka?
5. A 41. ábrán feltüntetett **193** vegyület szintézise esetén tervezték-e a diazometán kiváltását más metilező ágenssel? Gondolok itt akár a zöldkémiaiában igen elterjedt katalitikus metilezésre dimetil-karbonáttal vagy a finomvegyszerként forgalmazott trimetilszilil-diazometánra, metil jodidra (esetleg az uronsav ezüstsójának -lévén a glikozidos hidroxil acetillel védett- leválasztása után). Ugyanezen ábrán a **27** vegyület keletkezése során tapasztalták-e a másik aceton távozását? Ha igen, mivel sikerült azt visszaszorítaniuk? A **200** benzilidén acetál szintézise során gondolkodtak-e más, desztillációval könnyebben eltávolítható oxo-vegyülettel történő védezésre (*terc*-butil metil keton vagy egyszerűen aceton)?
6. Általánosan a C-6 jódszármazékok mint exociklusos alkén prekursorok mennyire voltak, voltak-e fényérzékenyek? Esetleg gondolkodtak-e más halogén alkalmazásában, pl. Appel-reakció CCl<sub>4</sub>-dal.
7. A 45. ábrán feltüntetett **222** származék szintézisekor felmutatott védőcsoport-stratégia igen elegáns. Gondolkoztak-e itt a C-6 hidroxil szelektív aktivációján (így elhagyva annak tritil-kloridos védelmét) akár az S<sub>N</sub>1/S<sub>N</sub>2 reakciókészségük általános különbözősége alapján (pl. Appel-reakció) vagy szterikusan gátolt, csökkentett reaktivitású szulfonyl klorid aktiválószerrel (2,4,6-triizopropilbenzolszulfonil klorid, *p*-metoxibenzolszulfonil klorid) alkalmazásán?
8. A 46. ábrán feltüntetett **232–234** benzilidénszármazékok kialakításakor mi volt az oka a benzaldehid dimetil acetál használatának (benzaldehyd helyett)?

9. A 49. ábrán szereplő **252** származék szintézisekor a sztereoszelektivitás teljes hiányát figyelték meg (idóz vagy iduronsavval szemben). Kimondható-e itt, hogy ehhez a C-6 helyzetben hidrogénkötés akceptor vagy donor hidroxil- vagy karboxil csoport szükséges, azaz az oxigénatom koordináló hatása?
10. Az 52. ábrán bemutatott **267** vegyület eliminációs reakciójában AgF alkalmazásakor felfigyeltek 6-dezoxi-6-fluor származékok képződésére. Tekintettel a modern gyógyszerkémiai trendekre, tervezik-e ezen vegyületek kizárólagos szintézisét, a termékek biológiai vizsgálatát, további fluorozott cukorszármazékok előállítását? Történtek-e ezekkel biológiai vizsgálatok?
11. Azon reakcióknál, ahol a DBU alkalmazása melléktermékekhez vezetett (melyek ugyanakkor értékes gombaellenes hatású vegyületek lettek), tervezték-e esetleg ismeretesen organokatalitikus aktivitású (dialkil-)karbamidok alkalmazását vagy a reakciók végrehajtását DMPU vagy DMI oldószerekben (<https://doi.org/10.1039/c7gc02690k>), továbbá más bázis alkalmazását mint Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOAc, *t*BuOK vagy proton-spongya?
12. Az 55. ábrán feltüntetett **324–324** → **327–329** → **330–331** C-5 epimerizációs reakcióknál gondolkodtak-e alumínát vagy borátészter alkalmazásán Meerwein-Verley-Ponndorf reakcióban, majd (a katalizátor esetleges elválasztása nélkül) sztereoszelektív Oppenauer-oxidációban, esetleg más típusú transzfer hidrogénezésen?
13. Az 56. ábrán bemutatott **352**, **353** ciklusos enol-éterek keletkezése a Mitsunobu-epimerizáció alatt feltehetően alkiles észterhasadás terméke? Ha igen, gondolkodtak-e csökkentett távozóképeségű (pl. *p*-metoxibenzoészav, vagy alifás) karbonsavak alkalmazásán?
14. A 68. ábrán bemutatott hatások alapján a **396** vegyület a legpotensebb jelölt. Ezen származék ramnobiozidra nézve négy értékű, ugyanakkor a szövegben a három értékűeket tüntette fel, mint legpotensebb gátlószerek. Megjegyezném, hogy a téziszüzetben már helyesen, a négy értékűek szerepelnek, mint legerősebb gátlószerek.

A felvetett kérdések és észrevételek a dolgozat minőségét nem érintik. Herczeg Mihály értekezése egy részleteiben átgondolt, precízen kivitelezett kutatói munka eredményeit mutatja be, melyek mind szintetikus, mind farmakológiai szempontból is komoly érdeklődésre tarthatnak számot.

A mű valamennyi tézisétfogadom új tudományos eredményként, a disszertáció nyilvános vitára bocsájtását támogatom, sikeres védeés után melegen támogatom Herczeg Mihály számára az MTA Doktora cím odaítélését

Szeged, 2026. július 6.



Szatmári István

intézetvezető egyetemi tanár, az MTA doktora