

Válasz Dr. Szőkő Éva egyetemi tanár opponensi véleményére

Mindenekelőtt köszönetet mondok Dr. Szőkő Éva egyetemi tanárnak, hogy időt és fáradságot fordított értekezésem áttanulmányozására, opponensi véleményének elkészítésére. Úgy vélem alapos bírálatával, értekezésem hibáinak feltárásával lehetőséget nyújt dolgozatom szakmai értékének növelésére. A bírálói véleményben megfogalmazott megjegyzésekre és kérdésekre az alábbi válaszokat adom.

Az általános észrevételekre, bírálói megjegyzésekre adott válaszok:

1. Egyetértek a bíráló megjegyzésével, a 70. és 84. oldalon szereplő triviális állítások elhagyhatók lettek volna a disszertációból, tudományos értékük nincsen.
2. Ahogyan azt a dolgozatomban is tárgyaltam a királis felismerést eredményező folyamatok nagyon összetettek, a királis felismerés mechanizmusára egyértelmű és általánosan érvényes összefüggések csak nagyon ritkán fogalmazhatók meg. Amint azt az értekezés címének megválasztása sugallja, ennél nagyobb eséllyel fedezhetünk fel általánosítható összefüggéseket a szerkezet és a retenció között. Természetesen ezen tény ellenére törekedtem az enantioszelektivitás és a királis felismerés valamint a szerkezet között összefüggéseket is feltárni, de amint azt a bírálói megjegyzések és kérdések is mutatják, ezek még jelentős szerkezeti analógiát mutató vegyületeknél is komoly hiányosságokat mutathatnak.
3. Erre a tényre vezethető vissza az a bírálói észrevétel is, mely szerint a dolgozatban szereplő ábrákon, ill. táblázatokban bemutatott eredmények nincsenek mindig teljes összhangban a szövegben leírttal. A megállapítást köszönöm és elfogadom, bár minden esetben figyelmesen próbáltam megfogalmazni a levont következtetést, megemlítve, hogy a leírt megállapítás korlátozottan érvényes. Természetesen a disszertációban a tárgyalt 36 közleményből nem minden került bemutatásra, és minden bizonnyal az is előfordult, hogy az ábrák megválasztásánál nem az adott állítást leginkább alátámasztó adatokat mutattam be. Fontosnak tartom kiemelni, hogy számos esetben a megfogalmazott következtetések a dolgozatban bemutatottaknál nagyobb számú kísérleti adaton alapulnak, sajnos ezt nem hangsúlyoztam az értekezésben. A bíráló észrevételét elfogadom, alaposabb átnézéssel kiszűrhetők lettek volna ezek a hiányosságok.
 - a. A 15. ábra alapján kifogásolt megállapítást a dolgozatban említett E10 hivatkozáson kívül vizsgáltuk az E7, E8, E9 és E11 közleményekben. A propilszubsztituensre minden esetben igaz volt a kifogásolt megállapítás, etilszubsztituens esetén kétségtelenül több kivétel is található a megállapítás alól. Köszönöm az észrevételt.
 - b. A β^2 - és β^3 -aminosavaknál teljes mértékben egyetértek az észrevétellel, a ZWIX(–) oszlopon eluálódta nagyobb retenciós idővel a vizsgált vegyületek, az állítás hibásan szerepel a dolgozatban.
 - c. A 68. oldalon a **89cd** vegyület esetén valóban csak a retencióra igaz a dolgozatban szereplő állítás, a szelektivitásra nem.
 - d. A 69. oldalon a β -aminohidroxámsavak tárgyalásánál észlelt ellentmondás feltárását köszönöm. A kifogásolt mondatoknak így kellett volna szerepelniük: „Megfigyeléseink szerint a diendo helyzetben lévő funkciós csoportot tartalmazó vegyületeknél (**119cd**) a kettős kötés jelenléte mindkét kolonnán kisebb k_1 , α és R_S értékekhez vezetett. A diexo

helyzetben levő funkciós csoportot tartalmazó vegyületek (119ab) a ZWLX(+) oszlopon ezzel ellentétesen viselkedtek, míg ZWLX(-) oszlopon a retenció csökkent, a szelektivitás és a felbontás nőtt.”

- e. Az F3. táblázat első sorában sajnos rosszul szerepeltettem a vegyület azonosítóját, helyesen **149**. Így a **149** és **150** vegyületek kromatográfiás adataiból már a dolgozatban leírt megállapítás következik. Egyetértek a bíráló megjegyzésével, a **154** és **155** vegyületeknél valóban csak a retencióra igaz a megállapítás, a szelektivitásra nem, köszönöm, hogy erre felhívta a figyelmemet.
- f. A β^3 -aminosavak aromás gyűrűjén bekövetkező szubsztitúció által kifejtett hatás tárgyalásából kiérződő ellentmondásosság az egyes szubsztituensek eltérő hatásaira vezethető vissza. Köszönöm a bírálói észrevételt, figyelmesebb megfogalmazással minden bizonnyal elkerülhető lett volna az egyes szövegrészek között kifogásolt ellentmondásosság.
- g. A 71. oldalon szereplő, a két ikerionos állófázisra vonatkozó állítás hasonlóan a korábban említettekhez, nem csak a dolgozatban bemutatásra került eredményekre támaszkodik, ettől függetlenül igazat kell adjak a bírálói kritikának, túlzottan általánosító, számos kivétel található a leírt megállapítás alól.

A konkrét észrevételekre, megjegyzésekre adott válaszok:

1. Ikerionos állófázisokon eddig közölt valamennyi általunk vizsgált modellvegyület esetén igazoltuk a mozgófázis MeCN-tartalmának növekedésével járó retenciónövekedést. (Csak zárójelben jegyzem meg, hogy a válasz megírásának idejében találtunk egyelőre egyetlen kivételt ezen viselkedés alól. Erre példát Dr. Gáspár Attila bírálatára adott válaszómban mutatok be.) Anionos állófázisokról lényegesen kevesebb kísérleti adat áll rendelkezésünkre, ennek megfelelően az értekezésben az anionos állófázisokra vonatkozó szerkezeti hatásokat nem tárgyaltam. Az anionos és az ikerionos állófázisok retenciós mechanizmusának alaposabb összehasonlítása természetesen bennünk is felmerült. Erre a dolgozatban egy rövid bekezdés erejéig tértem ki. A kifogásolhatóan rövid tárgyalás oka az, hogy nem igazán találtunk olyan modellvegyületeket, melyek mind az anionos, mind az ikerionos kolonnákon megfelelő szelektivitással elválaszthatók lettek volna. A disszertációban az 5.1.1.1. fejezetben Fmoc (és más védőcsoporttal) ellátott modellvegyületek esetén észlelt különbségeket tárgyalom. Valószínűleg nem volt teljesen világos a megfogalmazás, de ebben az esetben természetesen ugyanazokra a modellvegyületekre tettem megállapítást, összevetve az anionos és az ikerionos kolonnákon tapasztalt retenciós viselkedést. Mivel az ikerionos szelektor az anioncserélő szelektortól a kationcserélő funkcióban különbözik, így más logikusnak tűnő feltételezés bennem nem merült fel az észlelt eltérő viselkedés lehetséges magyarázatául. Természetesen szükségszerű lenne a feltételezés alátámasztása kísérleti adatokkal.
2. Az ellenionok koncentrációjának hatása kapcsán lényeges különbségeket tártunk fel a monoionos és az ikerionos állófázisok között. Összevetve a monoionos állófázisokkal a retenció kisebb mértékben változik ikerionos állófázisokon, de ez még mindig azt jelenti, hogy a szokásos kromatográfiás körülményeket alkalmazva, monoionos vegyületek esetén a retenció körülbelül harmadára csökkenthető az ellenionok koncentrációjának egy nagyságrenddel való növelésével. Ikerionos állófázisokon ikerionos vegyületeket

elválasztva tovább csökken az ellenionok koncentrációjának növelésével elérhető retenciósökkenés, itt már csak megközelítőleg felére lehet csökkenteni a retenciót az ellenionok koncentrációjának egy nagyságrenddel történő növelésével, így egyet kell értek a bíráló észrevételével, ilyen körülmények között kétségtelenül nem lehet a kívánt mértékben hangolni a retenciót.

3. A β^3 -aminosavaknál vizsgáltuk a szubsztituens méretének hatását a kromatográfiás jellemzőkre és kvantitatív összefüggéseket írtunk le. Az alkalmazott szövegkörnyezetből valóban nem következik az említett állítás. Arra kívántam vele utalni, hogy ugyan a szubsztituens a dolgozatban tárgyalt módon befolyásolja a retenciót és szelektivitást, de a meghatározó kölcsönhatások közül az ionpárpékpépződés továbbra is fontos szerepet tölt be, erre azonban kísérleti adatokat a dolgozatban nem, csak az idézett közleményben mutattunk be (E10). Köszönöm, hogy erre a hiányosságra felhívta a figyelmemet.
4. Sajnos a szekunder aminosavak deprotonálódásának hőmérsékletfüggésére kísérleti adataink nincsenek. Nagyon szépen köszönöm a felvetést, azt gondolom, hogy ennek a meghatározásával jelentősen lehetne növelni egy későbbi tudományos közlemény értékét.
5. A 29. ábrán bemutatott Chirobiotic T oszlopon kapott eredményeket csak irodalmi analógiákra támaszkodva értelmeztem az ionos kölcsönhatások megerősödésével. Teljes mértékben egyetértek a bírálói megjegyzéssel, a modellvegyületek pK értékeiből nem következik, hogy a vizsgált pH tartományban csökkenjen a retenció. Mivel ezekben az eluensrendszerekben mindössze 10 v% volt a szerves módosító aránya, így feltételezhető, hogy a vizes közegre meghatározott savi disszociációs állandók jelentősen nem változnak meg. A dolgozatban bemutatott eredményekhez hasonlóan más Chirobiotic oszlopokon is hasonló jelenséget figyeltünk meg (E21: Chirobiotic T2, E24 és E27: Chirobiotic TAG), illetve korábban Armstrong és munkatársai (Chirality, 1995, 474) is hasonló eredményekről számoltak be teikoplanin alapú kolonnát vizsgálva. Az említett irodalmi analógiák alapján feltételezem, hogy a makrociklusos antibiotikum alapú szelektorokra jellemző viselkedés a dolgozatban említett ionos kölcsönhatásokon túl összefüggésben lehet a szelektor szerkezetének ezzel együtt szolvatáltságának pH változás hatására bekövetkező módosulásával, és így a pH közvetve is befolyásoló hatással bír a kromatográfiás paraméterekre.

Végezetül újra megköszönöm Dr. Szőkö Évának disszertációm bírálatának elkészítését, munkám eredményeinek elismerését és hiányosságainak feltárását, mellyel hozzájárult dolgozatom szakmaiságának növeléséhez, valamint köszönöm az értekezésem nyilvános vitára tűzésének támogatását.

Szeged, 2018. november 30.



Ilisz István
egyetemi docens

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszeranalitikai Intézet