

## Kurtán Tibor doktori értekezésének bírálata

A fény és anyag kölcsönhatását tudományosan magyarázni tudjuk ugyan, de igazán nem értjük. A fény, illetve az anyag részecskéire a klasszikus fizika törvényei helyett a kvantummechanika szabályai érvényesek. Jellemző módon a 2012. évi Fizikai Nobel-díjat még mindig olyan alapvető kísérleti módszerek létrehozásáért ítelték oda, amelyek megengedik egyedi kvantum rendszerek (pl. fotonok) mérését és befolyásolását. Mindazonáltal a fényt kristályok és oldatok vizsgálatára legalább másfél évszázada használják a kísérletező kutatók. Munkájuk során számos spektroszkópai módszer fejlődött a legmodernebb anyagvizsgálati eszközökké, amelyek molekulák szerkezetének részletes vizsgálatára alkalmazhatók.

Kurtán Tibor doktori értekezése természetes eredetű és szintetikus heterociklusok sztereokémiai vizsgálatával, lényegében e molekulák abszolút konfigurációjának meghatározásával foglalkozik. Szakmai területe a szerves kémia és kiroptikai spektroszkópia. Dolgozatában kritikusan értékeli s egyben alkalmazza a helicitási szabályokat, amelyek kezdetben tapasztalaton nyugvó, de mégis spekulatív módon kötötték össze a molekulák szerkezetét az észlelt spektrumvonalak frekvenciájával, valamint intenzitásával és a későbbiek során számos esetben korrekcióra szorultak. Széleskörű nemzetközi együttműködés keretében a vizsgálati eszközök tárházát kapcsolja be a kutatásokba: ismert konfigurációjú molekulákat szintetizál, ezek konformációs sajátosságait NMR spektroszkópai módszerekkel jellemzi és a mért kiroptikai spektrumokat kvantumkémiai számításokkal reprodukálja.

Vizsgálatait kiterjeszti természetes forrásból izolált bonyolult szerkezetű anyagokra és bekapcsolódik a sztereokémiai jellemzés egyik legújabb módszerének kidolgozásába. Ez egyesíti szilárdfázisú minták kiroptikai vizsgálatát a mikrokristályos anyagból meghatározott röntgendiffrakciós szerkezettel és a kísérletileg meghatározott CD spektrumok *ab initio* kvantumkémiai (TDDFT-ECD) számításával. Ezáltal lehetővé válik szinte reménytelennek tűnő feladatok megoldása, többgyűrűs, sok kiralitás-centrumot tartalmazó vegyületek abszolút konfigurációjának meghatározása is.

Kis enantiomerfeleslegű, vagy racém formában izolált természetes ill. szintetikus anyagok esetében királis HPLC és online csatolt CD spektroszkópai módszert alkalmaz a vizsgált anyagok abszolút konfigurációjának meghatározására.

A dolgozat dokumentált eredményekben rendkívül gazdag, több mint 50 publikáció anyagát tartalmazza. Ezek közül az alábbiakat emelem ki.

A természetes eredetű **ascochin** abszolút konfigurációjának meghatározása az alábbi módszerek kombinációjával: származék szintézise, NMR vizsgálat, CD spektroszkópia, helicitási szabály és TDDFT számítás.

Négy természetes eredetű **coniothyronone** származék abszolút konfigurációjának meghatározása NMR konformáció analízis, CD spektroszkópia és TDDFT ECD számítással, ami lehetővé teszi a helicitási szabály biztonságos alkalmazását.

Szilárd fázisú TDDFT ECD módszer kidolgozása és alkalmazása 24 természetes eredetű anyag abszolút konfigurációjának meghatározására, különösen a konformációsan flexibilis **ximaolid** származékok esetében.

Oldatban mért CD spektrumok és számított TDDFT ECD spektrumok összehasonlításával 22 természetes eredetű anyag abszolút konfigurációjának meghatározása különösen a tengeri eredetű actinomicétából izolált **oxyamicin** és a sztereogén N-N tengelyt tartalmazó **dixiamycin** esetén.

Az online csatolt HPLC-CD módszer alkalmazása racém **effusin A** vizsgálatára. Ez egy gombából izolált racém diketopiperazin alkaloid, amelyen bonyolult gyűrűs szerkezetek mellett három flexibilis oldallánc található. A relatív konfigurációt NMR NOE mérésekből határozták meg, de a konformációanalízist a konformerek számának csökkentése érdekében egy származékon végezték el, amelyben az eredeti vegyület normál-amil csoportját metilre cserélték. Ezzel lehetővé vált az abszolút konfiguráció meghatározása. Az **effusin** példáját azért emeltem ki, mert jól jellemzi Kurtán Tibor kutatásainak sokszínű, komplex jellegét.

Néhány bíráló megjegyzésem a következő.

A bevezetésben említi, hogy az egyes kötés körüli rotáció konfigurációs különbséget okozhat, ha elég lassú ahhoz, hogy izolálni lehessen. Ez így igaz, de a kiroptikai spektroszkópia szempontjából nem csak az izolálható királis konformerek befolyásolják a spektrumot, hanem azok is, amelyek nemkovalens kötésekkel egy felületen (pl. fehérje molekulán) stabilizálódnak. Ez a jelenség nagyon látványos indukált CD spektrumokat hoz létre.

A **papyracillánsav-metil-acetálja (66a)** homokirálisnak bizonyult a **papyracillánsavval** (68. oldal). A vegyületekben 3 aszimmetriacentrum van, közülük a 4- és

7-szénatomok konfigurációja megegyezik, de a 6-metil ellentétes térállása miatt ezek inkább diasztereomerek.

A 73. ábra aláírásában a lila vonal nem 1'(R)-101, hanem 1'(S)-102, ahogy a spektrumon helyesen látszik.

A 94. ábrán a C8a,O1,C2,C3 torziós szög pozitív. Miért nem a magasabb CIP prioritású O1,C8a,C5a,O4 torziós szöget használja?

Néhány elütést felsorolok:

A c betű a 10. oldalon egyszer fénysebességet, egyszer koncentrációt jelöl.

A Fresnel egyenletben (11. oldal)  $\lambda_0$  a *fény vákuumban mért sebessége cm-ben*

cm-ben mért sebesség nincs, a  $\lambda$  szimbólum a hullámhosszra van fenntartva.

Ugyanitt a fajlagos forgatóképesség számítására a koncentrációt nem g/ml-ben, hanem nehezen érthető történeti okokból g/100ml egységben mérik.

A **közelmúltban Snatzke és munkatársai** . . . ref. 78 (32-33. old). A hivatkozott dolgozat több mint 30 éves.

Összefoglalóan megállapítom, hogy az értekezés magas színvonalú munkáról számol be. Érdeméül említem olvasmányos stílusának világos, lényegretörő jellegét, mindenféle dagályosság elkerülését.

A sztereokémiával, ill. kiralitással foglalkozó hazai szakemberek munkáit elég jól ismerem, többüknek bírálója voltam. Olyan széleskörű nemzetközi együttműködéssel készült munkával, mint Kurtán Tibor doktori munkája, nem találkoztam. A debreceni szerves kémiai iskola jeles képviselőjeként együttműködik a kiroptikai spektroszkópia kísérleti vonatkozásában a New York-i Columbia Egyetem CD-laboratóriumával (Nina Berova), technikai kérdésekben a Jasco céggel (Ettore Castiglioni), a TDDFT ECD módszer kidolgozásában a Pisai Egyetem CD laboratóriumával (Gennaro Pescitelli), természetes anyagok vizsgálatában a Paderborn-i Egyetem Kémiai Intézetével (Karsten Krohn és munkatársai), a Kínai Akadémia híres Shanghai-i Materia Medica Intézetével (Yue-Wei Guo és munkatársai), a Guangzhou-i Dél-Kínai Tenger Óceánológiai Intézetével (Changsheng Zhang és munkatársai) és a Qingdao-i Kínai Óceán Egyetem Tengeri Gyógyszerek Laboratóriumával (Dehai Li és munkatársai). Társszerzőinek száma becslésem szerint

meghaladja a 100 főt. Annak a kísértésnek, hogy megsámoljam őket ellenálltam, amikor az egyik dolgozat szerzői között 6 különböző Zhang-ot találtam. Az egész munka egy nagyzenekari koncerthez hasonlítható, amiben Kurtán Tibor több hangszeren is játszik és időnként a karmesteri pálca is az övé.

A disszertáció tudományos eredményeit elegendőnek tartom az MTA doktori cím megszerzéséhez. A nyilvános vita kitűzését javaslom.

Budapest, 2014-02-07.

.....

Simonyi Miklós