

Válasz

Simig Gyula, a kémia tudományok doktora, egyetemi magántanár, az EGIS Gyógyszergyár nyugalmazott kutatási igazgatójának a „*Természetes eredetű és szintetikus heterociklusok sztereokémiai vizsgálata*” című MTA doktori értekezésemről írt bírálata

Mindenekelőtt megköszönöm a Bírálómnak, hogy alaposan áttanulmányozta az értekezésemet és téziseimet, és bírálataát jóval az adott határidő előtt elkészítette.

Bírálóm kérdéseire az alábbiakban válaszolok:

1) *Napjainkban eltűnni látszanak a technikai akadályai annak, hogy a nehéz atomot nem tartalmazó molekulák abszolút konfigurációját egykristály röntgen diffrakcióval határozzuk meg. Kérdésem: melyek azok az esetek, amelyekben előnyösebb a szilárd fázisú ECD módszert alkalmazni?*

Válasz: Cu K_{α} sugárzást használva az abszolút konfiguráció valóban meghatározható akár már oxigén atomot tartalmazó molekulák röntgendiffrakciós vizsgálatával is, ha megfelelő minőségű egykristályt sikerül előállítani. Ilyenkor a szilárd fázisú ECD módszer az oldat és szilárd fázisú konformerek összehasonlítására nyújthat lehetőséget. A kristályrácsban egy flexibilis molekula a kristályosodás során az alacsony energiájú oldat konformertől vagy konformerektől lényegesen eltérő konformációt is felvehet. Figyelembe véve, hogy a mért ECD spektrumok az abszolút konfiguráció mellett a konformációtól is függenek, az oldat és szilárd fázisú mért és számolt spektrumok összevetésével az oldat és szilárd fázisú konformerek közötti különbségek azonosíthatók. Egy farmakológiailag aktív származék esetén a szilárd fázisú szerkezet mellett fontos lehet az oldatban jelen lévő konformer(ek) azonosítása a további analógok tervezése és szerkezet-hatás összefüggések vizsgálata szempontjából. A tapasztalataink szerint a röntgendiffrakciós vizsgálatok a technikai lehetőség ellenére sok esetben jelenleg is csak a relatív konfigurációt határozzák meg, illetve találoztunk olyan esettel is, ahol a röntgendiffrakcióval hozzárendelt vitatott abszolút konfigurációt a szilárd fázisú TDDFT-ECD módszerünkkel módosítottuk. A Cambridge CSD adatbázis 2010-es adata alapján 68.600 királis vegyület röntgendiffrakciós vizsgálatából mindössze 8.000 esetben határozták meg az abszolút konfigurációt, amiből mindössze 586

tartalmazott csak könnyű atomokat (C, H, N, O). Ennek alapján jelentős mozgástér van a TDDFT–ECD módszer alkalmazására az abszolút konfiguráció meghatározására.

2) Mi a HPLC-ECD módszer előnye akkor, ha a cél a fő sztereoizomer abszolút konfigurációjának a meghatározása? Ez esetben alapvonal elválasztás kell a HPLC-ben, ami azt is jelenti, hogy az anyag tisztán izolálható. Ez lehetőséget ad pl. más oldószerekben történő mérésekre, nem vagyunk az eluenshez kötve.

válasz: A HPLC-ECD módszer kis mintaigényű analitikai módszer, ami akár 40-200 µg-nyi mintából lehetővé teszi az elválasztott enantiomerek ECD spektrumainak és ECD kromatogramjainak lemérését HPLC átfolyó cella alkalmazásával és az abszolút konfigurációjuk hozzárendelését. Racém minta esetén az enantiomerek HPLC-ECD spektrumainak felvételéhez nem szükséges alapvonal elválasztás, hanem az enantiomerek részleges elválasztása is elegendő. Ha optikailag aktív állófázisú HPLC-vel izolálni is kívánjuk az elválasztott sztereoizomereket, preparatív királis kolonnákra és lényegesen több eluensre van szükségünk, ami megnövekedett költségeket jelent. Ha racém királis vegyületek esetén csak a sztereokémia és az ECD spektrum közötti összefüggést kívánjuk vizsgálni, ez költséghatékonyan és kis mennyiségű mintával kivitelezhető a királis HPLC és az ECD spektrométer összekapcsolásával. Királis nem racém molekulák bizonyos egyensúlyi rendszerei – például keto-enol tautóméria vagy gyűrűs félacetálok epimerizációja csak HPLC-ECD módszerrel tanulmányozható hatékonyan. A királis kolonnáink eluensei elsősorban hexán/izopropanol és hexán/diklór-metán rendszerek, amik jól használhatók az ECD spektrumok felvételére.

Végezetül ismételten megköszönöm Bírálómnak, hogy a tudományos munkámról elismerő véleményt alakított ki és támogatta a doktori értekezésem nyilvános vitára bocsátását.

Debrecen, 2014. február 26.

Kurtán Tibor
egyetemi docens