

Kurtán Tibor

„Természetes eredetű és szintetikus heterociklusok sztereokémiai vizsgálata”

című akadémiai doktori értekezésének bírálata

Bírálatomat egy vallomással kell kezdenem. Amikor a Doktori Tanácstól megkaptam a felkérést Kurtán Tibor MTA doktori értekezésének bírálatára, ismerve a Szerző tevékenységét, az első gondolatom az volt, hogy nem vállalom el, lévén szintetikus szerves kémikus, akinek legfeljebb a mindennapi munkához szükséges alapvető spektroszkópiai ismeretei vannak, amelyben nem a kiroptikai módszerek állnak az vezető helyen. Több, meglehetősen szubjektív tényező játszott szerepet abban, hogy vállaltam a bírálatot. A dolgozat címében szerepel: „...szintetikus heterociklusok sztereokémiai vizsgálata”. Ez természetesen közel áll hozzám. Motiváltak ezen kívül még a CD spektroszkópia atyjához, Günther Sznatzke professzorhoz és a kiroptikai módszerek hazai meghonosítójához, Kajtár Márton professzorhoz fűződő személyes emlékeim és természetesen az a sok értékes előadás, amelyet különböző fórumokon a „debreceni iskola” munkatársaitól hallottam.

A Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén közel 25 éve folyik az a szintetikus munka, amely kezdetben igényelte a kiroptikai vizsgálatokat, majd később ez utóbbiak fejlesztésének támogatója is lett, egy nemzetközileg elismert kiroptikai iskolát teremtve. Kurtán Tibor ennek az iskolateremtő munkának kiemelkedő résztvevője. Akadémiai doktori értekezése az utóbbi 10 évben végzett munka eredményeiről számol be.

A 107 oldalas disszertáció első 30 oldalán a „Bevezetés és célkitűzések” c. fejezetben, a Szerző, rendkívül világosan fogalmazva ismerteti az alapvető sztereokémiai és kiroptikai fogalmakat. Ennek az a része, amely túlmegy az „undergraduate” szinten, rendkívül hasznos volt a magamfajta olvasó számára, aki csak egy-két különleges esetben használta kiroptikai módszereket a szerkezet meghatározására. Részletesen tárgyalja az elektronikus cirkuláris dikroizmus (ECD) abszolút konfiguráció meghatározására alkalmas módszereinek fejlődését, a több szintetikus segítséget igénylő félempirikus szabályokra épülő módszertől, a ma már könnyebben kivitelezhető kvantummechanikai számításokkal nyert (TDDFT-ECD) és a mért ECD spektrumok összehasonlításán alapuló eljárásig.

A dolgozatban ismertetett kutatómunka célkitűzései átölelik az ECD módszer fent említett fejlődésének valamennyi szakaszát, karba- és heterociklusok helicitási szabályainak félempirikus meghatározásától, a szilárd és oldat fázisú TDDFT-ECD módszer fejlesztéséig, természetes és szintetikus anyagok abszolút konfigurációjának meghatározása céljából.

A 3. fejezetben, a 63 oldal terjedelemben ismertetett új tudományos eredmények mögött, 2004 óta publikált 53, általában magasan jegyzett folyóiratban megjelent közlemény áll. Az új tudományos eredmények három nagyobb csoportba sorolhatók:

1. Helicitási szabályt határozott meg több benzol kromoforral kondenzált karba- és heterociklusra. - Snatzke a kiroptikai kutatások hőskorában, mintegy 40 évvel ezelőtt, királis tetralin és tetrahidroizokinolin származékokra vezette be a benzol kromofor helicitási szabályát. A Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén az elmúlt két évtizedben hasonló helicitási szabályokat dolgoztak ki kromán, tetrahidrokinolin, 1,4-benzodioxán és 2,3-dihidrobenczo[b]furán származékokra. Jelölt ezt a munkát folytatta. A helicitási szabályok empirikus eredetűek, egy-egy új modellre történő kiterjeszhetőségüket – különösen, ha a molekulába a kromofort erősen befolyásoló szubsztituensek kerülnek – mindig alaposan vizsgálni kell.

1.1. Jelölt meghatározta az izokromán kromofor helicitási szabályát, számos újonnan szintetizált ismert konfigurációjú izokromán származék ECD adatai alapján. Igazolta, hogy helyes Snatzke azon feltételezése, hogy a tetralinra meghatározott helicitási szabály érvényes a szubsztituálatlan izokromán kromoforra is. Igazolta azt is, hogy szemben a tetralin kromoforral, az izokromán esetében a benzolgyűrűnek az elektroneloszlásra erősen ható szubsztituensei sem befolyásolják a kiroptikai viselkedést. Az eredmények alapján meghatározta számos természetes és szintetikus előállított molekula eddig ismeretlen abszolút konfigurációját, több esetben a kiroptikus és más módszereket kombinálva. Az ismert abszolút konfigurációjú szekunder alkoholokból oxa-Pictet-Spengler reakcióval előállított, két kiralitáscentrumú, potenciálisan dopaminerg izokrománok NMR és kiroptikai vizsgálatai megerősítették a korábban megállapított helicitási szabályt, de az is kiderült, hogy 1-arilpiperazinilel szubsztituens esetén a helicitási szabály már nem alkalmazható.

1.2. Meghatározta az izokromán 1-oxo származéka, a dihidroizokumarin kromofor helicitási szabályát és ez alapján hozzárendelte több természetes anyag abszolút konfigurációját. A phomolakton esetében a hozzárendelést TDDFT-ECD számítások is igazolták.

1.3. Az előzőeknél bonyolultabb eredményt adott a tetralon kromofor vizsgálata. Irodalmi adatok és TDDFT-ECD számítások azt mutatták, hogy az észlelt Cotton effektus előjele a benzolgyűrű szubsztitúciójától is függ. Ezért a kísérletileg kapott ECD spektrumokat mindig egybe kellett vetni a TDDFT-ECD számítások eredményével. Jelölt a mért és a számított ECD spektrumok alapján meghatározta öt, gombából izolált tetralon származék (coniothyronone A-D, herbaron) abszolút konfigurációját.

2. A dolgozat legfontosabb tudományos eredményei a szilárd fázisú TDDFT-ECD módszer kidolgozásához és alkalmazásához fűződnek. Ezt egy 2009-ben megjelent összefoglaló közlemény és egy 2012-ben megjelent könyvfejezet is jelzi. Kurtán Tibor társszerzői ezekben a publikációkban a tudományterület legismertebb külföldi képviselői. – A konformációsan flexibilis vegyületek abszolút konfigurációjának oldatban történő meghatározásához szükséges TDDFT-ECD számításokat nagymértékben megnehezíti az a követelmény, hogy a helyes eredmény feltételezi, hogy jól azonosították az oldatban lévő fő konformereket és jól határozták meg azok arányát. Számos figyelembe veendő konformer esetében az ECD spektrum számolása rendkívül idő- és gépigényes. Szilárd fázisú ECD mérés esetében viszont, a spektrum számolásához általában csak egy, a röntgen diffrakciós mérésből rendelkezésre álló konformert kell figyelembe venni.

2.1. Jelölt kidolgozta a mikrokristályos szilárd fázisú ECD mérés technikáját, elérve ezzel, hogy a „debreceni iskola” a világ élvonalába került ennek az új spektroszkópia módszernek az alkalmazásában. E munka során, 2005 óta, nemzetközi együttműködésben 24, nagy szerkezeti diverzitású, természetes anyag abszolút konfigurációját határozták meg, miközben a módszert finomították.

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?

2.2. Jelölt példákat mutat be és magyarázatot ad a szilárd fázisú ECD mérésekben esetenként fellépő intermolekuláris kölcsönhatások okozta anomáliákra.

2.3. A szilárd fázisú technikával meghatározta az oldatban bonyolult egyensúlyi rendszert mutató papyracillánsav abszolút konfigurációját és korrigálta egy származékának az irodalomban közölt szerkezetét.

2.4. Szénhidrátok 1,3-dioxolán és 1,3-dioxán típusú (1- és 2-naftil)etilidén ketál származékainak és diglikozil dikalkogénidek abszolút sztereokémiájának meghatározásához Jelölt a korábban alkalmazott eszköztár valamennyi elemét (oldatban és szilárd fázisban mért ECD spektrumok, röntgen diffrakciós analízis és TDDFT-ECD számítások) bevetette, jól demonstrálva ezzel, hogy miként kell az egyes mérésekből kinyert információkat kombinálva eljutni az eredményig.

3. A korábban megszerzett számítási és mérési tudás és gyakorlat tette lehetővé, hogy Jelölt vállalkozhasson a 2011 és 2013 közötti időszakban 24 természetes eredetű, többségében bonyolult szerkezetű molekula abszolút konfigurációjának TDDFT-ECD módszerrel történő meghatározására oldatban. Ezekben az esetekben sem a félempirikus szabályok, sem a szilárd fázisú módszer nem volt alkalmazható (így röntgen diffrakciós mérés sem állt rendelkezésre), az oldatban lévő konformerek és populációik számítására volt szükség, amelyet adott esetben NMR mérések támogattak. Jelölt néhány tanulságos példát részletesen bemutat.

3.1. Meghatározta az sp^3 hibridizációjú sztereogén N-N tengelyt tartalmazó atropizomer dixiamicin A és B abszolút konfigurációját és ennek során irodalmi adatokat is korrigált.

3.2. Meghatározta az austalide M és P, hét palmarumicin sztereoizomer ill. származék és a preussomerin BG1 természetes anyagok abszolút konfigurációját. Ez a munka ismét felhívja a figyelmet arra, hogy a rokon szerkezetű vegyületek abszolút konfigurációjának meghatározásánál, az ECD spektrumok egyszerű egybevetése milyen buktatókat rejt.

3.3. A dolgozat utolsó részében Jelölt bemutatja, hogyan lehet a királis HPLC elválasztást ECD spektropolariméteres detektálással összekapcsolva az elválasztott sztereoizomereket sztereokémiailag jellemezni. A módszer alkalmazását több példán is szemlélteti.

Kérdésem: 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.

A dolgozat – a rendkívül nehéz téma és a rengeteg közölt információ ellenére is – logikus, jól szerkesztett, olvasmányos. Kevés elírást találtam, amelyeket az általam olvasott példányban megjelöltem, de felsorolásukat feleslegesnek tartom.

Összefoglalva elmondható, hogy a dolgozat Kurtán Tibornak az utóbbi 10 évben végzett, a kondenzált benzol kromoforok félempírikus helicitási szabályainak meghatározására, a szilárd fázisú TDDFT-ECD módszer, valamint az oldatban mért ECD spektroszkópia – beleértve a HPLC-ECD módszert - fejlesztésére és alkalmazására irányuló tevékenységének eredményeit mutatja be. A tézisek az eredményeket korrekt módon foglalják össze, ezeket itt megismételni nem tartom szükségesnek. Lényeges elmondani, hogy a debreceni kiroptikai iskola, amelynek Kurtán Tibor meghatározó személyisége, nemzetközileg is élvonalbeli és elismert. Munkájuk jelentősen támogatja a hazai szerves- és gyógyszerkémiai kutatásokat, amelyben a sztereokémiai aspektusok figyelembe vétele alapvetően fontos.

Mindezek alapján javaslom Kurtán Tibor „Természetes eredetű és szintetikus heterociklusok sztereokémiai vizsgálata” című doktori értekezésének nyilvános vitára bocsátását és - sikeres védelem után - számára az MTA doktora fokozat odaítélését.

Budapest, 2014. jan. 25.

Simig Gyula

a kémiai tudomány doktora