

Válaszok
Nyulászi László akadémikus, egyetemi tanár, az MTA doktora
bírálatára

Köszönöm Nyulászi professzor úrnak, hogy doktori munkámat áttekintette és értékelte. A dolgozat elkészítésére szánható idő tekintetében kompromisszumot kényszerültem kötni, így - ahogy az bírálatában megerősítést nyert - a tudományos közleményekre kellett nagyobb hangsúlyt fektetnem.

Érteketésemben a kismolekulák és szupramolekulák kölcsönhatását vizsgáltam trifluorometil-származék/kalixarén rendszerből kiindulva a menetközben felmerülő kérdések sorvezetése mentén, számomra ez volt a kézenfekvő. A kutatómunka 15 éve során szükségképpen mind a műszerezettség, mind a számítási módszerek nagy fejlődésen mentek keresztül. Az elért eredmények súlyozásába mindig keverednek szubjektív elemek, így talán soha nem lehet tökéletes a belőle készült összefoglaló mű, ez esetben MTA doktori értekezés. Kérem válaszaimat ennek figyelembe vételével értékelje.

Észrevétel:

Az 1.4 ábra szerkesztése önmagában rámutat a dolgozat fent körvonalazott problémáira. Az ábrán szereplő vörös színű egyenes vonallal jelzett flavínium kation és a hullámos szürkével jelzett (amúgy szintelen) kromenol szerepel. Mindezekén túl sem az ábra aláírásában, sem a szövegben nem szerepel, hogy mitől hullámos a szürkével jelzett molekula, és miért egyenes vonal a másik. A szövegben szerepel, hogy a flavínium kation körül síkban rendeződnek el az kopigment molekulák, és eltolják az egyensúlyt a kromenol felől a flavílium kation irányába. Azonban arról, hogy mivel magyarázható mindez, nem található utalás a szövegben. Amennyiben az ember figyelmesen megnézi a szerkezeteket, kiderül, hogy a flavínium kation egy telítetlen konjugált rendszer, így sík és színes továbbá a sík kopigmentekkel jól stabilizálható. Ezzel szemben a kromenolban lévő telítettségénél a szerkezet megtörik, ami összhangban van a hullámvonalas felírással, és azzal, hogy a molekula nem nyel el a látható tartományban. Némi gondolkodás után tehát kiderül, hogy a jelölt egy nagyon jó és informatív ábrát csinált, viszont nem magyarázta meg sem az ábra aláírásában, sem a szövegben, hogy mit miért jelölt rajta, így az ötletes ábra nehezen érthető, és az első ránézésre meglehetősen keveset mondó lett...

Válasz:

Elfogadom bírálóm véleményét, az adott ábra magyarázatát gondosabban kellett volna elkészíteni. A malvidin két formájának (nem síkalkatú szintelen kromenol és vörös színű, sík szerkezetű flavílium kation) esetében kimaradt a szerkezetek magyarázata és ez természetesen összefüggésben van azzal, hogy a flavínium kation egy telítetlen konjugált rendszer. Azonban a szerkezet szempontjából a sziringol és kromán molekularészek egymáshoz való viszonya bizonyult fontosnak, amit – összefüggésben a telítetlen konjugált rendszer természetével – a sziringol molekularészt kapcsoló 2-es szénatom hibridizációja határoz meg. Alacsonyabb pH-n, sp^3 hibridizáció esetén a sziringol szegmens kiemelkedik a kromán molekularész síkjából, míg magasabb pH-n sp^2 hibridizáció mellett a sziringol szegmens egy síkban helyezkedik el a kromán molekularésszel, mégcsak el sem fordul a C-C kötés tengelye körül. Síkalkatú molekulákkal történő szendvicsszerű szerkezeteket eredményező kölcsönhatások elősegítik a síkalkatú flavílium kation létrejöttét és ezen keresztül a spektroszkópiai méréseink miatt is fontos telítetlen, konjugált elektronrendszer kialakulását. A pH és az utóbb említett kölcsönhatás együtt moderálja a flavílium kation – kromenol egyensúlyt. Vizsgálataink

ugyanakkor azt is mutatták, hogy a kopigmens szerkezetének nem kell feltétlenül síkalkatúnak lenni, a fenti effektust pl. a kávéssavval történő kölcsönhatás is elősegíti.

Észrevétel:

20. oldal lap teteje „...a kalixarének intenzitása megnőtt...” Persze kiolvasható a szöveggörnyezetből, hogy a kalixarénekhez rendelhető sáv intenzitása nőtt meg, de itt sem mutat jól ez a pontatlan fogalmazás...

kicsit lejjebb: „... az aromás rendszerek közötti kölcsönhatás a fluoreszcenciát csökkenti, mert a molekulapályák a kölcsönhatás következtében úgy tolódnak el, hogy a pályae energiák különbsége nem egyezik meg a gerjesztő foton energiájával.,,

Az olvasónak itt először megint vélelmeznie kell a pontatlan fogalmazás miatt, hogy a fluoreszcencia intenzitás csökkenéséről van szó. Azonban a szövegben van ezen túlmutató pontatlanság is. A fluoreszcencia intenzitása nagyon sok tényezőtől függ. Egyrészt az átmeneti momentumtól, másrészt a versengő folyamatok (belső konverzió, esetleg spinváltozással járó ISC) sebességétől. Nehezen érthető, hogy a gerjesztő foton energiájának mi köze van a pályae energiák különbségéhez, amit csak nagyon nagy elhanyagolásokkal lehet a gerjesztési energiával – és nem az intenzitással - azonosítani. Kérem a jelöltet, hogy a védésen részletesen fejtse ki, hogy mire gondolt, amikor ezt a mondatot megfogalmazta.

Válasz:

Bíráló által kifogásolt kifejezés („kalixarének intenzitása”) egy a fluoreszcencia intenzitás komplexképződés hatására bekövetkező változásának lehetséges okait taglaló bekezdés első mondatában szerepel. Ez a mondat a fluoreszcencia intenzitás kifejezéssel kezdődik, a megfogalmazással – valóban nem szerencsés módon – a szóismétlést szerettem volna elkerülni.

A pályae energiák és a fluoreszcencia intenzitása nem hasonlítható közvetlenül össze, az adott esetben arról van szó, hogy a kölcsönhatás következtében a pályae energiák megváltoznak és spektroszkópiailag szempontból az átmenethez tartozó vonal kiszélesedését okozó egyéb effektusok (rezgések, rotáció) következtében kialakuló sávok maximuma eltolódik. A változatlanul a tiszta komponens abszorpciós maximumában történő gerjesztéshez tartozó fotonok a komplexet olyan hullámhosszon gerjesztik, ahol a komplex azt kisebb valószínűséggel nyeli el, mint a tiszta komponens. Természetesen ezt a hatást több effektus is módosíthatja, például a megváltozott kvantumhatásfok is.

A fentiek csak nagyon kis és sematikus leírását adják a komplexképződés során bekövetkező fluoreszcencia intenzitás változás egy partikuláris okának. A vonatkozó fejezetben a vizsgálataink során dominánsnak talált effektusokat foglaltam össze. Ezek közül a két legfontosabb a sugárzásmentes energiavesztést okozó, oldószer molekulákkal történő ütközéses kioltás, a másik pedig a solvatációs héj megváltozása a komplex képződése során. Természetesen a kettő össze is függ és tetézi a problémát az is, hogy sok esetben protikus oldószereket használtunk. Utóbbi esetben nyilvánvaló szerepe van annak is, hogy az egyes oldószer molekulák, vagy ezek klaszterei koordinálódnak a fluorofor vagy a komplex solvatációs héjában.

Mindamellet mindkét említett effektus jól ismert a spektroszkópiában, esetünkben ez azt jelentette, hogy amennyiben a gazda-vendég kölcsönhatás során a fluorofor szerkezete merevebb lesz, ez a fluoreszcencia intenzitás növekedését eredményezi. Természetesen ez nem jelenti azt, hogy kizárólag ez határozná meg az intenzitás változását, de egyes esetekben domináns lehet. Jelentőségére egy 2012-ben végzett, az értekezésben nem tárgyalt vizsgálatunk hívta fel a figyelmet (*Supramolecular Chemistry* 24 (2012) 374-378.), melynek során rezorcinarének ill. kavítandók alkáli ionokkal alkotott komplexeit tanulmányoztuk.

Megfigyeltük, hogy a gyengébb fluoreszcencia és kisebb fluoreszcencia intenzitás változások miatt nehezebb mérni a flexibilisebb szerkezetű rezorcinarén származékok kölcsönhatásait. Ennek tükrében újraértelmezve a mintegy 10 évvel korábbi méréseinket, azt láttuk, hogy a felső peremen hidrogén, metil- ill. *t*Bu- csoportokat tartalmazó kalixarén származékok fluoreszcenciája szisztematikusan csökken. Ez magyarázható az egyre nagyobb csoportok által közvetített ütközéses kioltás fokozódásával is. Azt is fontosnak érzem megemlíteni, hogy a mérések során a stabilitás és az abszolút intenzitásváltozás között nincs közvetlen összefüggés, a stabilitást az intenzitásváltozás koncentrációfüggése (titráló komponens koncentrációjától való függése), ill. ennek a görbének a lefutása határozza meg. A fluoreszcencia intenzitása és ezen intenzitás megváltozásának mértéke a mérés kivitelezhetősége, a módszer érzékenysége miatt fontos.

A mérhető fluoreszcencia intenzitását módosíthatja a solvatációs héj szerkezete, ill. ennek változása is. Amennyiben a komplexképződés a kalixarén kelyhében történik, a vendégmolekula az oldószermolekulákat kiszorítja a kehelyből. Ez önmagában is változást, intenzitásnövekedést okoz. Mindez még szembetűnőbb, amikor a fluorofor lép be a gazdamolekula üregébe és eközben elveszíti a solvatációs héját. Vizes oldószerben ez különösen szignifikáns, a kölcsönhatás során a közismerten fluoreszcencia kioltó vízmolekulák távozása igen jelentős intenzitásnövekedést eredményezhet.

Észrevétel:

A 24.oldalon egy szűk féloldalas leírást ad a jelölt a 2.3.1 pontban a kinetikai paraméterek pásztázó kalorimetriás méréséről. Sajnos ebből a leírásból nem derül ki, hogy mit mérnek, mi az a H_r , és mi köze van a marha szérum albumin tranzíciójának a kalixarénekhez. Kérem, hogy térjen ezekre ki válaszában!

Válasz:

A dolgozatban tárgyalt gyenge molekuláris kölcsönhatások mérését sok bizonytalanság kíséri, ezt a kezdetekkor is tudtuk és ennek megfelelően igyekeztünk független méréseket végezni, ezeket összehasonlítani és eszerint állításokat tenni. A fluoreszcencián a van't Hoff egyenlettel meghatározott entalpiák ellenőrzésére legkézenfekvőbb módszer az izoterm kalorimetria lett volna, ahol a stabilitási állandók közvetlen meghatározása is lehetővé vált volna. Sajnos ennek kivitelezése akkor nem volt lehetséges (mintegy 20 évvel ezelőtt Vonderviszt Ferenc professzor úrral tettünk erre sikertelen kísérletet) és ilyen mérések a mai napig nehézségekbe ütköznek a műszerek nem megfelelő érzékenysége miatt. Alternatív megoldásként választottunk a pásztázó kalorimetriás méréseket, ahol a mért entalpiaváltozást - annak hőmérsékletfüggetlenségét feltételezve - össze tudtuk hasonlítani a van't Hoff egyenlettel fluoreszcencián meghatározott reakció entalpia értékekkel. Az entalpiák és a tranzíciós hőmérséklet hányadosaként az entrópia is számítható. Ha a tranzíciós hőmérséklet nem mérhető (a görbének például a kalixarén – *p*-nitrofenol komplexek gyors disszociációja miatt nincs maximuma), akkor a disszociáció hőmérsékletfüggését leíró egyenletekkel, a mért DSC görbék súlypontját alapul véve az entrópia számítható (*Thermochimica Acta* 425(1-2) (2005) 121-126.).

A fentiek mellett közvetett igazolást is kerestünk, ebben szerepet játszott az eredmények gyakorlati hasznosíthatóságának kérdése is. A vörösborokban megjelenő kopigmentáció kapcsán vizsgáltuk a molekuláris környezet (oldószer-elegy) összetételének a komplexek stabilitására gyakorolt hatását. Az itt szerzett tapasztalatok biológiai rendszerekben történő felhasználására irányult a marha szérum albuminnal történő gyenge kölcsönhatások vizsgálata. Ez amiatt is fontos, mert az albuminok a gyógyszerek és más bioaktív anyagok, köztük sajnos toxinok transzferében is igen fontos szerepet játszanak. Korábbi vizsgálataink alapján kézenfekvő volt feltételezni, hogy az aromás aminosavakkal egyes kalixarén származékok

stabil komplexet alkotnak és ez oldószer-elegyek esetében függést mutat az oldószer összetételétől. Fluoreszcenciás módszerekkel ezt igazoltuk is, azonban a gyakorlat szempontjából fontos fehérjék esetében a DSC mérések során fellépő denaturáció miatt nem láttunk esélyt a fehérjék aromás aminosav szegmensei és a kalixarének kölcsönhatásának kalorimetriás mérésére. Ugyanakkor ismert, hogy a fehérjék magasabb rendű szerkezetének stabilizálásában az aromás szegmensek kölcsönhatásainak is szerepe van. Ha a terminális helyzetű aromás aminosavakat kalixarénekkel komplexáljuk, akkor ezzel a fehérje denaturációhoz rendelhető entalpia és entrópiaváltozásokat, sőt a tranzíció aktiválási energiáját is módosítjuk. E paraméterek függést mutatnak az oldószer összetételétől, mégpedig a várakozásnak megfelelően a paraméterek szignifikáns változása egy jól meghatározott oldószer összetétel mellett következik be. E karakterisztikus oldószer összetétel megegyezik a különálló aromás aminosavak kalixarénekkel történő kölcsönhatása során mért összetételekkel. Ezen eredmények közvetlenül nem kerültek a dolgozatba, de az összefoglalásban hivatkoztam rá, mint az oldószer-elegyekben történt mérések eredményeinek gyakorlati alkalmazására (*J. Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 66(1-2) (2010) 147-151.) A kinetikára vonatkozó Kissinger egyenlet a fentiek miatt került a dolgozatba, a H_r pedig a DSC mérések során alkalmazott szkennelési sebesség.

Észrevétel:

A 25. oldalon írja a jelölt, hogy a kalixarének, mesterséges érzékelő molekulák lehetnek, különösen környezetvédelmi szempontból fontos molekulák esetén, és ezért intenzíven foglalkoznak a kutatásukkal. A későbbi saját eredmények közt is szerepel, hogy egy kavitand alkalmas lehet szenornak (52-56. oldal). Kérdezném, hogy sikerült-e a kutatások eredményeképpen időközben fontos szenor alkalmazást találni?

Válasz:

A vizsgált kalixarének közül több is ígéretes például fenolok, vagy egyes ionok kimutatására, például a kalix[4]rezorcinarén-oktakarboxilátok fenolok kimutatására, a tetrabenzó-32-korona-8 származék pedig réz(II), ill. vas(III) ionok jelenlétére bizonyult nagyon érzékenynek. Más közvetlen alkalmazást nem sikerült felmutatnunk, azonban ennek nem a kalixarének esetleg rossz szelektivitása vagy érzékenysége az oka. A másik klasszikus „befogadó” vegyületcsoporttal, a ciklodextrinekkel szemben a kalixarének sajnos sok esetben toxikusak, így nem alkalmazhatók biológiai rendszerekben. Emiatt ilyen esetekben csak immobilizált állapotban alkalmazhatók, ekkor viszont kézenfekvő elektrokémiai alkalmazásuk, például elektródmembránokba történt beépítésük. Ehhez olyan membránok kialakítása szükséges, melyek eléggé átjárhatóak a target molekulák számára, másrésztől teljes mértékben rögzítik a szenzor molekuláit. Az ilyen esetekben előnyös nem vízdoldható kalixarének alkalmazása, hogy a membránból a kalixarén ne oldódhasson ki. Jelenleg tehát nem tudok beszámolni áttörő sikerről az alkalmazások területén, jelenleg Nagy Géza professzor úr segítségével Dr. Kiss László kollégámmal, elektropolimerizáció alkalmazásával igyekszünk megfelelő membránokat előállítani platina és amorf szén elektródokon.

Észrevétel:

A 30 oldalon írja a jelölt, hogy „... összességében kevesebb benzotrifluoriddal ad komplexet..” Ez azt jelenti, hogy a komplex stabilitási állandója csökken, vagy azt akarja mondani a jelölt, hogy kevesebb fajta (helyettesített) benzotrifluoriddal alkot (stabil) komplexet?

Válasz:

A 30. oldalon szereplő bekezdésben a következő mondat szerepel: „A táblázat adatait áttekintve ez azt is jelenti, hogy a komplexek kialakulása jelentősen függ a vendégmolekulák szerkezetétől

és az egyes szubsztituensek sztérikus gátlása valószínű fontos szerepet játszik abban, hogy a kisebb kehelymérettel rendelkező kalix[4]arén származék összességében kevesebb benzotrifluoriddal alkot komplexet, mint a nagyobb kehelymérettel rendelkező 4-tercier-butilkalix[6]arén.” Az adott fejezetben annak okait írtam le, hogy a komplexképződés szempontjából tanulmányozott hét különböző benzotrifluorid származék közül kevesebb fajta molekulával alkot az adott kalixarén stabil komplexet. Ebben a korai munkában stabilitási állandó anizotrópia élettartam adatokból történő meghatározására nem vállalkoztunk, a mérések arra irányultak, hogy kvalitatíve igazolást nyerjen, hogy a fluoreszcenciás mérések által jelzett komplexek valóban létrejönnek.

Észrevétel:

A 31. oldal felső részén írja a jelölt, hogy a kalix[4]arének esetében a két átellenes aromás gyűrűn elhelyezkedő OH csoport metoxi, stb. csoporttá történő átalakításával a kehely körszimmetriája torzítható...”

Ezzel kapcsolatban több kérdés merül fel: Egyrészt erre az elrendeződésre a „körszimmetria” megjelölés nehezen alkalmazható, a rendszer szimmetriája ennél jóval alacsonyabb, nyilván a szerző arra gondol, hogy a szimmetria csökken, és egy négyfogású helyett csak kétfogású tengellyel rendelkezik a rendszer. Ennél fontosabb azonban az a megállapítás, hogy az OH csoportok O-alkilre történő cseréjekor a hidrogénhidak megszűnnek, és a kalixarénvázat alkotó átellenes gyűrűket nyitó hatása a másik gyűrűpár záródása kíséri. Mindez egy nagyon fontos megállapítás, amit az is mutat, hogy a jelölt az összefoglalás 2. pontjában ezt a megállapítást írja le. Ott a dolgozatot alkotó 4. közleményként említve az eredeti munkát, mely a szövegben azonban 80. számú hivatkozásként van megadva. Sajnos, az eredeti cikkekre való hivatkozáson túl nem szerepel, hogy milyen vizsgálatokból vonták le ezt a következtetést, pedig ezt a megállapítás súlyja indokolná. A fentiekén túl nem tartom szerencsésnek az alkalmazott szerkesztési módot sem, mely szerint a dolgozatot alkotó közleményeket ismét külön számon megemlíti a hivatkozások között, melyek tartalmazzák egyrészt a mások munkáira való hivatkozásokat, másrészt olyan saját munkákat is, melyek nem a dolgozat részét képezik. Ez utóbbiak esetén természetesen, hogy a dolgozatban csak a végső konklúzió szerepel a megfelelő hivatkozással, a dolgozatot alkotó munkák esetén azonban elvárt az konklúziót alátámasztó eredmények ismertetése.

Válasz:

A 31. oldalon a kalixarén kehely alakjának a komplexek stabilitására gyakorolt hatását mutatom be. Amiatt írtam körszimmetriát, ill. a körszimmetria torzulását, mert a kalixarén alapvegyület esetében az alsó peremen kialakuló hidrogénkötések ciklikus rendszert hoznak létre, ez a kehelyet 'erősen nyitott' kónikus konformációban stabilizálja. Erről az 1.1.1. fejezetben a kalixarének szerkezete kapcsán igyekeztem áttekintést adni. Érdekesség az is, hogy a ciklikus hidrogénkötések iránya miatt sztereoiszomerek alakulnak ki, azonban a hidrogén atomok oxigénatomok közötti, alagúteffektussal történő tandem cseréje miatt időátlagban racem összetétel alakul ki. A ciklikus hidrogénkötés erőssége természetesen függ az oldószerrel is, magasabb pH esetén megszűnik. Utóbbi esetben azonban a kehely alakja más okok miatt is megváltozik, ugyanis vizes oldószerben az oldhatóságot hidrophil karakterű csoportokkal a felső peremen biztosítják. Ezek térkitöltése és összetett kölcsönhatásai ugyan továbbra is stabilizálhatják a kónikus konformációt, azonban az esetek túlnyomó részében a négyfogású szimmetriatengelyt kétfogású váltja fel. Ugyanez történik akkor, amikor az alsó peremen metoxi-, etoxi-, propiloxi-, stb. csoportokkal disztális szubsztitúciót valósítunk meg. Pontosítanom kell a dolgozatban közölt leírást, ugyanis a disztális szubsztitúció következtében a hidrogénkötések teljesen nem szűnnek meg, habár az OH ... OR kötések gyengülnek. Az egyensúlyi konformációt az említett hidrogénkötések mellett az befolyásolja, hogy a gyűrűket

összekapcsoló szénatom igyekszik kötéseinek tetraédes elrendeződését megtartani. Úgy érzem, hogy e megállapítások igazolást nyernek a dolgozatban leírt elméleti kémiai számításokkal. Igaz ugyan, hogy e számítások a korlátozott számítógépkapacitás és a kalixarének mérete miatt nem történhettek nagy pontossággal, de a kvalitatív kép összhangban van a kísérletekkel is. Az adott vizsgálatokra összeállított modell lényege, hogy az alapvegyületet vettük alapul és azt vizsgáltuk, hogy az adott szögben befagyasztott két szemközti gyűrű esetében a molekula teljes energiája a másik két szemközti gyűrű milyen egymáshoz viszonyított szög alatti helyzetében lesz minimális. Ezt követően a vendégmolekulát a C_2 szimmetriatengely mentén mozgattuk úgy, hogy tömegközéppontja a tengelyen maradjon (3.1.4. ábra), emellett egyébként a tömegközéppontja körül elfordulhasson. Utóbbira két okból volt szükség: egyrészt a vendégmolekula nem minden esetben rendelkezett C_{2v} szimmetriával, másrészt – ez talán fontosabb is – aromás szegmensek π - π kölcsönhatása során a gyűrűk távolságától függően a gyűrűk C_6 szimmetriatengelyük körül elfordulnak.

Észrevétel:

A pontatlan fogalmazásra/szerkesztésre további példa ugyanezen oldal 3.1.1.4 fejezetének bevezető mondata, mely szerint a „A kísérletek azt mutatták, hogy a fluoreszcencia intenzitásának megváltozása, és a kalixarén 4-klór-benzotrifluorid molekulák közötti kölcsönhatás erőssége között összefüggés van, mégpedig e két paraméter egymással arányos.” Ez utóbbi kifejezés kvantitatív megállapításra utal. Nem szerepel itt, hogy milyen kísérletekkel határozta meg a komplex stabilitást, és hivatkozás sincs megadva. A dolgozat korábbi fejezeteiben ugyan szerepel a fluoreszcencia intenzitásváltozás vizsgálata, illetve az anizotrópia élettartam vizsgálata, mely utóbbi összefüggésbe hozható a komplex stabilitásával, ugyanakkor a jelölt maga is állítja a 22. oldalon, hogy az utóbbi összefüggés bonyolult és nehezen kvantifikálható. Ilyen módon a két paraméter arányossága nem vizsgálható, és nem is került vizsgálatra a dolgozatban. A fentiek után az szerepel a következő mondatban, hogy: „Kvantitatív összefüggések felállítása céljából elméleti kémiai számításokat végeztünk.” – mutatva hogy a két mondattal előrébb szereplő arányosságot maga a jelölt sem akarta úgy leírni, ahogy az végül sikeredett.

Válasz:

A 3.1.1.4 fejezet első mondata valóban pontatlan, habár ugyanazon fluorofor esetében igaz is lehet. A mondattal arra utaltam, hogy mivel az intenzitásváltozások által jelzett komplexképződést az anizotrópia élettartam mérések alátámasztották, a fluoreszcencia intenzitása megfelelő jel a komplex stabilitások meghatározására. Azt is fontos hangsúlyozni, hogy a fototitrálás során nyert intenzitásgörbéknek a lefutása, ill. alakja a fontos a stabilitás szempontjából, nem pedig önmagában a mért fluoreszcencia intenzitás.

Észrevétel:

Szintén a 31. oldalon szerepel a kalixarének komplexképzési energiájának elméleti kémiai módszerekkel történő vizsgálata. A komplexek szerkezetének optimalása során a benzotrifluorid súlypontját a kalixarén C_2 szimmetriatengelyén rögzíti, a 3.1.4 ábrán ábrázolt módon úgy, hogy a kalixarén irányába minden esetben a benzolgyűrű mutat. Kérdésem, hogy történt-e olyan optimalás, ahol a trifluórmetil csoport fordult a kalixarén irányába. Amennyiben igen, mekkora volt a két komplex energiakülönbsége, amennyiben nem történt ilyen optimalás, mi volt ennek az indoka?

Válasz:

A 31. oldalon bemutatott, a kalixarének benzotrifluoridokkal alkotott komplexei képződési energiájának elméleti kémiai módszerekkel történő vizsgálata során megvizsgáltuk azt az esetet is, amikor a trifluormetil csoport fordult a kalixarén irányába, azonban ekkor stabil konformációt nem találtunk. Ennek a számítások során két okát véltük felismerni: Egyrészt a trifluormetil csoport fluor atomjainak erős negatív töltése és az elektrongazdag kalixarén kehely közötti Coulomb-taszítás ezt megakadályozza, másrészt, esetleges töltéstranszfer kialakulásához a trifluormetil csoportnak annyira mélyen kellene a kalixarén kehelybe süllyednie, hogy azt szterikus okok már nem engedik meg.

Észrevétel:

Megjegyzendő, hogy a számítások leírásában is pontatlanság van. A „... 6-31+G* bázissal.” végzett számítás még nem pontosan definiált. Vélhetőleg HF szintű számításról volt szó, de ezt pontosan le kellett volna írni. Szintén a 31. oldal alján szerepel, hogy a kölcsönhatási energia kiszámítása során BSSE korrekciót alkalmazott, azonban nem írja le, hogy ezt a (véltőleg) HF/6-31+G* szinten, vagy az MP2/6-311+G* szinten vagy mindkettőn végezte el. Kérem pontosítsa ezt!

Válasz:

A dolgozat 31. oldalán leírt számításmenet miatt összetett, mert a viszonylag nagyméretű kalixarén molekulák nem tesznek lehetővé egylépéses, geometriaoptimalizációt is tartalmazó nagy pontosságú számításokat. E kényszer miatt a következő szegmentált számításokat végeztük: először szemiempirikus módszerrel optimalizáltuk a kölcsönható molekulák és komplexeik geometriáját, majd az így kapott geometriákat, most már az egyensúlyi állapothoz közeli állapotból indítva 6-31+G* bázissal finomítottuk. Eszerint a geometria optimalítása HF/6-31+G* szinten történt. Ezt követően az így kapott geometriákra MP2/6-311+G* szinten kiszámítottuk a rendszer teljes energiáját. Ez az energia tehát a HF/6-31+G* szinten optimalizált geometriához tartozik. A kalixarén alapvegyületek komplexei esetében a BSSE korrekciót az MP2/6-311+G* szintű számításokhoz végeztük el.

A fentiekhez kapcsolódóan szeretném megemlíteni, hogy azzal magam is tisztában vagyok, hogy sem a bázisok, sem az MP2 szintű perturbációs korrekció nem tartozik a nagy bázisok, ill. pontos módszerek közé. Azonban a fenti gondolatmenetnél jobb megközelítést – az irodalom alapján én úgy látom – nemcsak nekem, másoknak sem sikerült kidolgoznia. A következőkben felvetett kérdések is erre vonatkoznak, ezért szeretném itt ezt kiemelni: MP2 szintű geometriaoptimalizációt feltehetően a nagy méret és az alacsony szimmetria miatt még a legkisebb bázissal sem tudtam véghezvinni. Ugyanakkor az MP2 számításokat szükségesnek véltem elvégezni, mert a kölcsönhatások során kis energiaváltozások voltak várhatók.

Észrevétel:

Egy további kérdés merül fel az AM1 szinten végzett optimalizások kapcsán. Az ab initio számításokat minden komplex konformáció esetén elvégezték, vagy csak a legstabilabb szerkezeteket vizsgálták tovább ab initio szinten?

Válasz:

A szemiempirikus számításokkal közelített, legstabilabbnak talált konformációból tovább indítottuk a geometriaoptimalizációt HF/6-31+G* szinten. Az optimalizáció során többféle módszert is kipróbáltunk (Steepest Descent, Fletcher-Reeves, Polak-Ribiere, Newton Raphson) és ezeket eleve úgy állítottuk be, hogy a kis energiagátakkal elválasztott energiaminimumok között át tudjon lépni, az algoritmus a szerkezetet a mélyebb energiához tartozó konformerbe tudja átvinni. A kalixarén alapváz esetében szerencsére nincs is sok különböző konformer és a

mélyebb energiájú jól meghatározható. Ezen az úton haladva mindig az AM1 szinten legstabilabbnak talált szerkezetet számítottuk *ab initio* szinten.

Észrevétel:

A 32. oldalon írja, hogy a (befagyasztott) kalixarénekkal kialakított komplexek energiájából kivonták a szétválasztott molekulák azonos módszerrel számolt energiáit. A kalixarén energiáját nyilván a rögzített geometrián számolták, azonban a leírásból nem derül ki, hogy az aromás vegyületet a saját optimált geometriáján, vagy a komplexben kialakult geometrián vették figyelembe.

Válasz:

A kölcsönhatási energia számításakor a vendégmolekula esetében a saját optimált geometriájához tartozó energiát vettük figyelembe.

Észrevétel:

A 33. oldalon szerepel, hogy az aromás vendégmolekula és a kalixarént alkotó aromás gyűrűk π -rendszerének kölcsönhatása stabilizálja a komplexeket. Kérdésem, hogy milyen bizonyíték támasztja alá ezt a feltételezést? Például mekkora a távolság a gyűrűk között?

Válasz:

Annak bizonyítása, hogy az aromás szegmenseket a π -elektronok kölcsönhatása stabilizálja a π -elektron felhők átfedése mutatja. A gyűrűk távolsága, mivel nem párhuzamosan helyezkednek el, változó (3-6 Å), a kehely alján közelebb helyezkednek el egymáshoz, ez megegyezik sok, π - π kölcsönhatásként említett irodalmi adattal (pl. *J.Mol.Struct.(THEOCHEM)* 41 (1988) 407-412.; *ACS Cent. Sci.* 6 (2020) 420-425.) Ugyanakkor párhuzamos gyűrűk esetében általánosan elfogadott, hogy a gyűrűk egymáshoz viszonyított mintegy 1,5 Å-el elcsúsztatott szerkezetéhez rendelhető a legmélyebb energia. Azt, hogy ez bizonyítja-e a π - π kölcsönhatást, nehéz megmondani, mert - ahogy azt a 33. oldal leírása is mutatja - a kölcsönhatásban CH ... π kötések is részt vehetnek. Ezt támasztja alá az is, hogy gázfázisban a legstabilabb a T elrendezésű szerkezet (*J.Phys. Chem. A* 111 (2007) 3446-3457.), amit nyilvánvalóan csak a CH ... π kötések stabilizálhatnak.

Észrevétel:

A 3.1.5. ábrán szereplő pontok mellett egy görbe szerepel. Kérdésem, hogy ezt a görbét az illusztráció kedvéért berajzolta, vagy görbeillesztés eredménye. Amennyiben az előző, ezt meg kellett volna említeni. Szintén ehhez az ábrához kapcsolódó kérdés, hogy az energiagörbe legalacsonyabb energiájú pontja nem pontosan 90°-nál látható. Ez csak az ábrázolás miatt van így, vagy valóban nem pontosan 90°-nál van a minimum?

Válasz:

A 3.1.5. ábrán szereplő pontokra egy görbét illesztettem, azonban a kisszámú illesztett pont miatt ez csak személetesnek tekinthető. Emellett ú.n. B-spline illesztés történt egy polinommal, tehát nem egy modell által felvetett egyenlet illesztése, így az illesztett görbe nem bír elméleti tartalommal. Mindezek miatt nem jelenthető ki, hogy a minimum valóban nem pontosan 90°-nál található.

Észrevétel:

A 3.1.6 és a 3.1.7 ábrák esetén a vízszintes „tengelyen” a vegyületek szerepelnek, míg a függőleges tengelyen valamely mért vagy számított mennyiségek. Ilyen esetekben nem beszélhetünk korrelációról. Korreláltatni lehetne a különböző mennyiségeket (pl. ΔI_{rel} vs.

kölcsönhatási energia), és úgy tűnik, hogy ilyen összefüggés létezik is. A fenti ábrák esetén egy további kérdés, hogy az ábrák aláírásában energia szerepel. *Miért nem a szabadentalpiát vizsgálták?* A 33. oldalon diszkutálja az entrópia szerepét a komplexképződés során, és dolgozatban a későbbiekben is többször esik szó a képződési entalpia és az entrópia ellentétes irányú változásairól, ennek tükrében különösen van jelentősége annak, hogy melyik mennyiséget használjuk.

Válasz:

A 3.1.6 és a 3.1.7 ábrák szerkesztésében az ábraaláírások, ill. a tengelyfeliratok nem szerencsések, a korreláció kifejezést viszont helyesnek érzem. Mindkét esetben egy mennyiség, mégpedig az alkil-láncban szereplő szénatomok száma az, amihez az y tengelyen feltüntetett adatokat viszonyítottuk. Az említett szénatomszámot az előzőekben hoztuk összefüggésbe a kalixarén gyűrűk hajlásszögével, azonban kétségkívül a szénatomok számát fel kellett volna tüntetni a vegyületek mellett, ahogy az az ábra alatt szerepel is.

Az említett ábrák mondanivalója az, hogy a számított kölcsönhatási energiák monoton függést mutatnak az alkil-láncban szereplő szénatomok számától. A fentebb említettek miatt a szabadentalpia, ill. az ehhez szükséges rezgési-rotációs adatok számítására nem láttunk lehetőséget. Emiatt szerepel energia a szabadentalpia helyett.

Észrevétel:

A 35. oldalon szerepel a megállapítás, hogy a stabilitási állandó logaritmusának korrelációja a kölcsönhatási energiával azt mutatja, hogy a van't Hoff egyenlet használható a termodinamikai paraméterek kiszámítására. Azt gondolom, hogy a van't Hoff egyenlet érvényességében bátrabban meg lehet bízni, a fenti megállapítás sokkal inkább azt támasztja alá, hogy (i) a fluoreszcencia relatív intenzitáscsökkenése (hiszen ezt mérték) valóban korrelál az egyensúlyi állandóval (ii) hogy az entrópiajárulék a különböző komplexek képződése esetén hasonlóan változik.

Válasz:

Bírálómnak a 35. oldalhoz kapcsolódóan, a van't Hoff egyenlet alkalmazhatóságára vonatkozó kiegészítését köszönöm, mondanivalóm szerint a számított kölcsönhatási energia és a kísérletileg meghatározott log K értékek azonos tendenciájából következik, hogy egyrészt a fluoreszcencia relatív intenzitáscsökkenése valóban korrelál az egyensúlyi állandóval és az entrópiajárulék a különböző komplexek képződése esetén hasonlóan változik. Ha nem így lenne, akkor az entalpia sem mutatna korrelációt a log K értékekkel.

Észrevétel:

A 3.1.8 ábrán a relatív intenzitásváltozás pozitív értéként van feltüntetve. Ez azt jelentené, hogy ebben az esetben a komplexképződés a fluoreszcencia intenzitásának növekedésével jár?

Válasz:

Munkánk során mindig a 3.1.9 ábrán alkalmazott ábrázolásmódot alkalmaztuk, tehát a relatív intenzitásváltozást pozitív értéként tüntettük fel, mert az intenzitás megváltozásának abszolút értéke fontos a számítások szempontjából. Az ehhez kapcsolódó 3.1.8. ábrán látható, hogy a 4-klór-BTF jelenlétében az **1db** kalixarén fluoreszcencia intenzitása csökken.

Észrevétel:

A 3.1.5. és a 3.1.6 ábrákon az energiaértékek Ry-ben szerepeltek, a továbbiakban (3.1.2 táblázat, 3.1.11. ábra) az adatok kJ/mol-ban vannak megadva. Mi indokolja ezt az eltérést? Az olvasónak segítség lenne, ha a dolgozat adatai egymással összevethetőek lennének. A kJ/mol-

ban megadott adatokkal kapcsolatban felmerül az értékes tizedesjegyek kérdése. A dolgozatban több helyen szerepelnek század kJ/mol pontossággal megadott kísérleti (pl 3.1.2 táblázat) illetve számított (pl. 40. oldal) adatok. Amíg a mért adatoknál az értékes tizedesjegyek megállapítása a mérési körülmények és a pontosság alapos elemzése után tehető meg (erre nem találtam utalást a dolgozatban), az itt alkalmazott elméleti számítások esetén még a tized kJ/mol pontossággal történő megadás is túlzó, bár ez utóbbi elterjedt az irodalomban.

Válasz:

A 3.1.5. és a 3.1.6 ábrákon szereplő energiaértékek véletlenül maradtak Ry egységben, a táblázatokban és más helyeken a tudományterületen elfogadottabb kJ/mol egységeket használtam. Kísérleti adatokra vonatkozóan a pontosság szempontjából a szórás vettem alapul, ennek számítását a párhuzamos mérésekből végeztem. A van't Hoff egyenlet alkalmazása során a szórásra vonatkozóan egy ponton lép fel komolyabb probléma, mégpedig ott, hogy a log K értékek számításakor a szórás nem lesz szimmetrikus, ill. nem követi a normális eloszlást. Ezt az aszimmetriát tudva, a K értékek szórásának félértékszélességén kiszámítottam a log K értékeket és ez alapján határoztam meg az értékes tizedes jegyeket. Az elméleti számításokra vonatkozóan elfogadom azt az észrevételt, hogy a tized kJ/mol pontosság is túlzó, de szerintem ezt nem a számított energiaérték valós értékhez való viszonya, hanem az adott közelítésben alkalmazott iterációs algoritmus pontossága, ill. az algoritmusban alkalmazott konvergenciakritérium határozza meg. Az adott esetben a konvergenciakritérium a HF módszerben 10^{-6} kJ/mol, a geometriaoptimalizációra 10^{-2} kJ/mol volt.

Észrevétel:

A 40. oldalon található egy meglehetősen közelítő eljárás, melynek során a félempirikus AM1 szinten meghatározott „átlagolt” geometriákból kiindulva a Hyperchem algoritmus segítségével kaptak átmeneti állapotot. Kérem a jelöltet, hogy fejtse ki, hogyan kapta meg az „átlagolt” geometriát, illetve, hogy mit jelent az ezen konformerek AM1 szinten számított teljes energiája? Az „átlagolt geometriát” még optimálták AM1 szinten? Hogyan győződtek meg, hogy a Hyperchem által megkeresett átmeneti állapot valóban átmeneti állapot-e? Ami a következtetést illeti, a leírás alapján sajnos nem értelmezhető az állítás, mely szerint „Az általunk vizsgált kalixarének megőrzik kónikus konformációjukat” Melyek az „általunk vizsgált kalixarének?” Két mondattal korábban az 1ca „konformer” szerepel. 1ca a 2.1 táblázat alapján nem egy konformer, hanem egy szerkezet, melynek sok konformere lehet. Azonban, ha ezt így fogjuk fel, akkor sem derül ki, hogy a számítás szerint ennek melyik konformere a stabilabb, mivel csak az energiakülönbség van megadva. Mivel a gát nem túl nagy, a rendszer a stabilabb konformációban tartózkodik. Ez lenne a kónikus konformáció? Amennyiben igen, mi biztosítja, hogy a többi („általunk vizsgált kalixarének?”) mindegyike ugyanezt a konformációt preferálja?

Válasz:

A 40. oldalon az **1ca** kalixarén kónikus konformerének stabilitására vonatkozó vizsgálatok eredményeit írtam le. Az 'általunk vizsgált kalixarének' kifejezés alatt az adott fejezet elején említett foszfonsav és foszfonsav észter származékokat értem. A stabilitás vizsgálata amiatt fontos, mert az alsó peremen a disztális funkcionálisítás következtében a kónikus konformerek stabilitásában meghatározó ciklikus hidrogénkötés gyengül, két hidrogénkötés biztosan nem vesz részt a stabilitás biztosításában, ezért kérdéses volt, hogy a kónikus konformáció továbbra is fennmarad-e. Két lehetőséget láttunk ennek meghatározására : nagyobb pontossággal, 0 K hőmérsékleten harmonikus közelítésben kiszámított rezgési állapotokból a partíciós függvény felhasználásával számított szabadentalpiát számítjuk, vagy 298 K-re molekuladinamikai

módszerrel átlagolt geometriát számítunk és ebből nyerünk információt az egyes konformerek stabilitására. Utóbbi esetben természetesen gyengébb közelítést alkalmazhattunk, viszont egy korábbi munkánkban (aszimmetrikus olefinek vizsgálata, *J. Physical Chemistry A* 106 (2002) 6319-6324.) szerzett tapasztalatok alapján ekkor a Rice-Ramsperger-Kassel-Marcus effektus is részlegesen figyelembe vehető. Emiatt a molekuladinamikai megközelítést alkalmaztuk. Az **1ca** molekula két – kónikus és részlegesen kónikus konformeréből indulva, 0 K-en történt geometriaoptimalizációt követően kezdtük a molekuladinamikai számításokat. A 0 K-ről adott hőmérsékletre történő felfűtés közben a növekvő kinetikus energia miatt körültekintően kell eljárni, a HyperChem ehhez felajánl egy felfűtési algoritmust, amit a kiválasztott hőmérsékleten esetünkben 10 ps hosszúságú szimuláció követett. A 10 ps hosszúságú szimuláció alatt a molekula Z-mátrixa minden időponthoz rögzítésre került, az adott geometriát e mátrixok átlagolásával határoztuk meg. Az így meghatározott, rögzített geometriákhoz AM1 szinten számítottunk teljes energiákat. Ezen energiákat tekintettük a két – kónikus és részlegesen kónikus konformer teljes energiájának. A továbbiakban reaktánsként tekintve a kónikus konformert, terméknek tekintve a részlegesen kónikus konformert, átmeneti állapotot kerestünk. Ez a gyakorlatban úgy történik, hogy a program számára pontosan meg kell adni, hogy a reaktáns egyes atomjai hol szerepelnek a termékben. Ezt követően az algoritmus a reaktánstól a termék irányába változtatja a geometriát, egyrészt keresi a nyeregpontot és folyamatosan figyeli a virtuális frekvenciák számát. Amikor egyetlen virtuális frekvencia marad, ezt fogadja el az átmeneti állapotnak és az ehhez a geometriához tartozó energia és a reaktáns geometriához tartozó energia különbségeként számítja az aktiválási energiát. A kónikus konformer teljes energiája 37,32 kJ/mol-al kisebb, mint a részlegesen kónikus konformeré, a nyeregponthoz tartozó energia pedig 63,26 kJ/mol-al nagyobb, mint a kónikus konformeré. A számításmenet mai szemmel meglehetősen összetettnek tűnhet, ma inkább választanék egy rezgési-rotációs analízis felhasználásával számított szabadentalpia számító módszert, azonban akkor a fentebb vázoltak tűntek kivitelezhetőnek.

Észrevétel:

A 41. oldalon azt írja a jelölt, hogy az alacsonyabb permittivitású oldószerekben a molekulák valószínűleg merevebb szerkezettel rendelkeznek. *Kérdésem, hogy ezt az elgondolást mivel támasztja alá a jelölt? Hogyan minősíti egy molekula szerkezetének a merevségét, és ez miért függ az oldószer permittivitásától? Ez az állítása minden molekulára vonatkozik, vagy csak az itt tanulmányozott rendszerekre?*

Válasz:

Nem gondolom, hogy valamennyi molekula esetében teljesülne az, hogy szerkezetük merevebb lenne kisebb permittivitású oldószerekben, azonban az ütközéses kioltás gyengébb lehet, ha egy merevebb szerkezet kevesebbszer ütközhet a környezet oldószer molekuláival. E magyarázat csak egy lehetőség, ami magyarázná, hogy alacsonyabb permittivitású oldószerben azonos moláris abszorbanancia mellett miért figyelhetünk meg magasabb fluoreszcencia intenzitást. Mivel az átmeneti momentumok is eltérőek lehetnek és a magyarázathoz hozzájárulhatnak, emiatt használtam a 'valószínű' kifejezést.

Észrevétel:

A 41-42. oldalon szerepel a feltevés, hogy a nagyobb permittivitású oldószerek molekulái erősebb kölcsönhatást hoznak létre a kalixarén azon π -elektronjaival, melyek meghatározóak a semleges aromás vendégmolekulákkal kialakuló kölcsönhatásban. *Kérem a jelöltet, fejtse ki, mire alapozza a feltételezését? Nem lehet, hogy a pusztán a vendégmolekula és az oldószer kölcsönhatásának a változásával értelmezhető a komplex stabilitásának változása?*

Válasz:

A kisebb méretű kehellyel rendelkező befogadó molekulákkal történő kölcsönhatás során feltételezhető, hogy a semleges aromás vendégmolekula elveszíti solvatációs héját. Ha a vendégmolekulának az oldószer molekuláival történő kölcsönhatása magasabb permittivitású oldószerben erősebb, akkor ez önmagában is magyarázhatná, hogy a komplex stabilitása ekkor kisebb, hiszen a molekulák asszociációjából származó kölcsönhatási energia egy részének a solvatációs héj lebontására kell fordítódnia. Ugyanakkor ez nem magyarázná a kölcsönhatást kísérő entrópiaváltozásnak a permittivitás növekedésével együtt járó csökkenését. Amikor a vendégmolekula solvatációs héjából a magasabb permittivitású oldószer erősebben kötött molekulái eltávoznak, ez nagyobb rendezetlenséget eredményez. Eszerint nagyobb permittivitású oldószerben nagyobb entrópiánövekedést (vagy egyre kisebb csökkenést) kellene tapasztalnunk, azonban ennek épp az ellenkezője történik. Ezt a 3.1.22. ábra is alátámasztja, ahol a permittivitás függvényében – vendégmolekulától függetlenül – mindig teljesül, hogy az oldószer-relaxációs idő kölcsönhatás során bekövetkező változása az oldószer permittivitásának növekedésével csökken. Ha a magasabb permittivitású oldószer molekulái a gazdamolekulához erősebben kötődnek, akkor ez az oldószer molekuláinak orientációját gyorsítja, ami végül rövidebb oldószer-relaxációs időt eredményez.

Észrevétel:

A 43. oldal 3.1.14. ábráján feltűnő, hogy a kalix[6]arén-hexaszulfonát kétszeresen protonált formája egy meglehetősen széles és éppen a semlegesnek tekinthető pH tartományban (kb pH 6-9) stabil. *Van ennek valami szerkezeti kémiai oka?* Hasonló kérdés felmerül a tio-analóg esetén is (57. oldal)

Válasz:

A kalix[6]arén származékok esetében a kónikus konformáció egy lapított kehely alakú, ahol két disztális gyűrű egymáshoz viszonyítva csaknem párhuzamos helyzetet vesz fel. Ebben a konformációban a két egymáshoz közel kerülő protonált szulfonát csoportok semlegesek, míg a másik négy, deprotonált szulfonát csoport igyekszik egymástól távol elhelyezkedni. E szerkezeteket szemiempirikus módszerrel ellenőriztük, ahol a számításmenetben egy korai munkánkban alkalmazott metódust követtünk (*J.Mol.Struct. (THEOCHEM)* 315 (1994) 187-190.). A tio-analóg esetében (kalix[4]arénről van szó) a helyzet hasonló, a két disztális gyűrű összehajlását a másik két gyűrűn lévő negatív szulfonát csoportok taszításának eredményeképp széthajlás kíséri.

Észrevétel:

A 44. oldalon található 3.1.15 ábrán inzertként szerepel (fekete háttérben) különböző vizsgált vendégmolekulák számított elektroneloszlása, mely a bevezető/irodalmi részben(!) 2.4 ábraként már szerepelt, de ott nem derült ki, hogy saját eredményről van szó. Ez azonban csak az eredeti közlemények átvizsgálása során derül ki, az ábra aláírásában erről említés nem szerepel, és a szövegben sem találtam utalást a vendégmolekulák elektroneloszlásának részletes analizésére. Ugyanakkor, a 46. oldal tetején szerepel egy a komplexek stabilitásával kapcsolatba hozott és nem diszkutált állítás, mely szerint a (vendég molekulák) π -elektronjainak sűrűsége a *p*-nitro-fenoltól a *para*-nitro-krezolig nő (mindez az átlagos szerves kémiai ismeretekkel összhangban van).

Válasz:

Az említett ábrákon a *p*-nitrofenol, *p*-klór-fenol, fenol és *p*-krezol elektroneloszlása látható. A bemutatott elektroneloszlás saját számítások eredménye, azonban egyrészt amiatt, mert ismert, másrészt amiatt, mert azon publikációkban, ahol szerepeltek nem e számításokra épültek az eredmények, külön diszkusziójukat nem ítéltam fontosnak.

Észrevétel:

A 45-47 oldalakon többször szerepel a komplexex B3LYP/6-311+G* szinten meghatározott szerkezete. Sajnos a dolgozatban nem találtam meg, hogy ezek az eredmények melyik közleményhez köthetők, azaz, hogy a számítások a mérésekkel egy időben, vagy csak a dolgozat megírásakor készültek el. Mostanra ugyanis közismert, hogy a B3LYP funkcionál nem képes a vizsgált komplexekben fontos diszperziós kölcsönhatások leírására. Kérem, hogy kommentálja ezt a dolgozatban szereplő szerkezetek megbízhatóságát illetően!

Válasz:

Bírálom által említett számítások mintegy 10 évvel ezelőtt, a vonatkozó publikációk megírását követően készültek, ezért nem szerepelnek a közleményekben. (Ugyanakkor a számított szerkezetek alacsonyabb szintű számításokkal szerepelnek a közleményekben.) A számítások elvégzésére a munkám MTA Kémiai Tudományok Osztálya Anyag és Molekulaszerkezeti Munkabizottsága előtt történt bemutatását követően, bírálóm ott tett észrevétele alapján került sor. Sajnos akkor nem sikerült ennél pontosabb számításokat végezni és tekintettel arra, hogy úgy érzem, ez téziseimet nem érinti, valamint az azóta megváltozott kutatási irány miatt erre most sem került sor. Szeretném azonban megemlíteni a következőket: Egyik doktorandusz (Lemli Beáta, PhD, 2010) tanítványommal anilin és szén nanocsövek kölcsönhatását tanulmányoztuk (*J. Phys. Chem. C* 114 (2010) 5898–5905) és ehhez PW91LYP és MPWB1K, valamint diszperzió-korrigált BP86-D funkcionálokat használtunk. Tehettük ezt a rendszer magas szimmetriája miatt. Sajnos a rendelkezésünkre álló számítógépes kapacitás miatt ezt nem sikerült a kalixarén komplexekre alkalmaznunk.

Észrevétel:

A 45. oldalon szerepel a következő állítás: „...habár a konformáció a legtöbb esetben elsődleges a semleges molekulákkal kialakított komplexek tekintetében, azonban emellett sok esetben a molekularezgéseknek is jelentős szerepe lehet.” Sajnos ennek a mondatnak nem tudtam megfejteni az értelmét. Kérem a jelöltet, világítsa meg, hogy a komplexex mely tulajdonságának tekintetében és minek a konformációja (a komplexnek? a gazdának? a vendégnek?) elsődleges, és ehhez mi közük lehet a molekularezgéseknek?

Válasz:

A benyújtott értekezésemben a befogadó molekulák ürege alakjának (disztális aromás gyűrűk szögének) a komplexek stabilitására gyakorolt hatását tanulmányoztam. Az ott tárgyaltak alapján magyarázható volt a kísérleti úton meghatározott komplex képződés entalpiaváltozása és a számított, disztális gyűrűk által bezárt szögtől függő kölcsönhatási energia közötti összefüggés. Egyes, nem aromás vegyületek, konkrétan koronaéterek kölcsönhatásai esetében azt találtuk (*Chem. Phys. Lett.* 533 (2012) 45-49.), hogy a molekularezgések entrópiájáról, ill. ennek megváltozása meghatározó lehet az aromás vegyületek gazda-vendég kölcsönhatásának leírásában. Az adott helyen Billes professzor úr vonatkozó cikkét idéztem, a saját, fentebb említett cikkünk hivatkozása véletlenül kimaradt.

Észrevétel:

A 46. oldalon szerepel „... a jól ismert entalpia – entrópia kompenzációs effektus...” Ehhez hiányolom az idézetet (hiszen jól ismert), valamint annak a diszkusszióját, hogy a molekulák milyen körére igaz mindez. Úgy gondolom, hogy az itt bemutatott szép példa az entalpia – entrópia kompenzációra az egész munkának egy fontos és értékes szelete, és több, mint egy már korábban is ismert általános természeti törvénynek egy újabb illusztrációja.

Válasz:

Az entalpia – entrópia kompenzációról és annak kritikájáról nagyon sok közlemény jelent meg, ezek közül talán Kenneth Connors: *Chemical Kinetics: The Study of Reaction Rates* (VCH, New York, 1990) című könyvét kell idéznem. A matematikai megközelítés a szabadentalpia Gibbs-féle kifejezéséből és az Arrhenius egyenletből indul ki, ezeket logaritmálva a van't Hoff, ill. Eyring – Polányi egyenletekhez jutunk és itt kezdődik a baj. Ugyanis az, hogy az entalpia és az entrópia változása között egyenes arányosság legyen, feltételezi, hogy a hőkapacitás legalább a vizsgálatok tartományában konstans legyen. Ez egyszerű rendszerek – például kalixarén gazda – aromás vendég esetében teljesülhet, a gyenge kölcsönhatás a molekularezgések járulékait valószínű nem változtatja meg jelentősen. Ugyanakkor makromolekulák esetében például toxinok albuminok felületére történő adszorpciója a fehérje jelentős konformációváltozását eredményezi, ami a molekularezgésekben is szignifikáns változásokat okoz. A fentiek két újabb közlemény is részletesen taglalja (*Curr Protein Pept Sci.* 19(11) (2018) 1088–1091.; *Protein Science* 10 (2001) 661–667.), azonban a szigorú kritika konklúziója mégiscsak az, hogy a kompenzáció azért áttekinthetetlen, mert nagyon sok effektus gyakorol hatást az egyensúlyra. Sok szerző a vizes környezetben kialakuló hidrogénkötések szerepét említi. Ezt mi is fontosnak tartjuk és úgy gondolom, hogy a dolgozatomban szereplő víz és primer alkoholok esetében is hangsúlyossá válik. Éppen emiatt a dolgozatban szereplő vizsgálatokat követően munkatársaimmal a primer alkoholokban kialakuló klaszterek szerkezetére, a klaszterszerkezetek megoszlásának hőmérsékletfüggésére vonatkozóan (*J. Phys. Chem. B* 115 (2011) 3936-3941.) ill. e klasztereknek aromás gyűrűhöz történő koordinációjára vonatkozóan (*J. Phys. Chem. A* 115 (2011) 10556–10564.) végeztünk vizsgálatokat. Oldószer elegyekben kialakuló klaszterek szerkezetére vonatkozó legfrissebb vizsgálatainkról teszek említést a 3.4. fejezetben (*J. Chem. Phys.* 146 (2017) 144308.). Jelenleg Raman mérésekkel kísérleti evidenciát igyekszünk találni a klasztereloszlás hőmérsékletfüggésére és egyúttal a klaszterek rezgési entrópiajárulékainak értelmezésére (*Chem. Phys. Lett.* 756 (2020) 137827.). Úgy érzem, hogy a fentebb említettek jelzik a probléma összetettségét, ez az oka annak, hogy a jelenleg rendelkezésre álló eredményeink egyenlőre nem teszik lehetővé a kérdéskör megbízható tárgyalását, azonban vizsgálataink ezirányban folyamatban vannak.

Észrevétel:

A 47. oldalon szerepel az első bekezdés végén a mondat: „Az oldószermolekulák ilyen elrendeződését a vonatkozó kvantumkémiai számítások is megerősítették.” Az olvasó keresi, hogy hol, és milyen számításokról van szó, de nem találja. Tovább olvasva a művet viszont kiderül, hogy az előbbi mondat egy átvezetés szeretne lenni, ugyanis a következő fejezetben lesz szó ezekről a számításokról. Nem lesz ugyanakkor világos, hogy pontosan milyen szintű számításokat végzett a jelölt. A szövegben AM1 molekuladinamikai számításokat említ, és ennek megfelelőek a következtetései, a 3.1.17 ábra aláírásában azonban B3LYP/6-31++G* optimalás szerepel. A korábbiakban (45. oldal) B3LYP/6-311+G* számítást említ. Az eltérés csak sajtóhiba, vagy volt valami indoka a különböző bázisok használatának?

Válasz:

Az idézett számítások a kalix[6]arén gazda molekulának aromás vendég molekulákkal alkotott komplexei egyensúlyi konformációjának számítására vonatkoznak. A 3.1.17 ábrán az említett gazda molekula *para*-, ill. *orto*-krezollal alkotott komplexét tanulmányoztuk. Mivel várható, hogy az *orto*- és *para*-krezol aromás gyűrűjének eloszlása – ha kismértékben is – de eltér, az emiatt fellépő eltérő kölcsönhatások esetleg az eltérő konformációban is kifejezésre jutnak. Tekintettel arra, hogy ebben az esetben a polarizációs függvények jelentősége hangsúlyos, ezért

választottunk ennek megfelelően nagyobb bázist. Igaz ugyanakkor az is, hogy egy korábbi válaszomban említettek miatt a B3LYP funkcionált nem tudtuk jobbra cserélni.

Észrevétel:

A 48. oldalon szerepel a fluoreszcencia spektrumok komplexképzés hatására bekövetkező változásának összevetése egy kónikus és részlegesen kónikus kalixarén esetén. A két komplexálatlan kalixarén spektruma meglepően szinte teljesen azonosak, csak az intenzitásban látszik különbség (3.1.19 ábra). A kalixarén konformációnak nincs hatása az emisszióra? A két konformer abszorpciós spektruma is azonos? Itt az a kérdés merül fel továbbá, hogy a komplexképzés nem detektálható-e más módon, pl. NMR spektroszkópiás mérésekkel?

Válasz:

A kónikus és részlegesen kónikus kalixarén származékok 3.1.19 ábrán bemutatott emissziós spektrumai meglepően hasonlóak, normálásukat követően az 530 nm környékén látható csak kisebb eltérés. Abszorpciós spektrumuk sem mutat jelentős eltérést. Az NMR mérések ma már lehetőséget kínálnak hasonló komplexek vizsgálatára, de olyan esetekben, amikor például a kalixarén kehely egésze rezgőmozgást végez, ez a mozgás az NMR méréseket annál inkább zavarja, minél hosszabb az NMR időablaka, ill. minél kisebb az alkalmazott moduláció frekvenciája. Ma már a 800 MHz-es NMR készülékekkel esély van a szerkezet meghatározására, de mi ilyen vizsgálatokat ezideig nem végeztünk.

Észrevétel:

Az 52-56 oldalakon részletesen szerepel egy rezorcinarén és egy vele rokon kavitanid gazdamolekula komplexképzési sajátosságainak vizsgálata, és az entrópia szerepének analízise, különös tekintettel a szenzorként történő alkalmazásra. A fejezetben nem találtam hivatkozást saját közleményre, és az érdekes eredményeket sem találtam meg sem a munkát alkotó közleményekben, sem az összefoglalóban. Ez a dolgozat megírásakor még nem publikált eredmény volt? A részleteket illetően két kérdésem van. Az 53. oldalon a 3.1.24 ábrán bemutatott fluoreszcencia spektrumok jelentősen eltérnek a gerjesztő fényforrás energiájának függvényében. Kérdésem, hogy ez minek tudható be? Ritka kivételektől eltekintve a fluoreszcencia a legalsó gerjesztett állapotból történik a Kasha szabály szerint, és noha intenzitásváltozás lehetséges, a sávok helye kevéssé függ a gerjesztési energiától.

Válasz:

Sajnos a saját közleményre hivatkozás véletlenül lemaradt, a vonatkozó vizsgálatok a *J. Phys. Chem. B* 115 (2011) 3339-3343. közleményünkben kerültek publikálásra, tehát a dolgozat megírásakor már publikált eredmény volt. A 3.1.24 ábrán bemutatott spektrumok közül a 280 nm-es gerjesztéshez tartozó csúcs az oldószer Raman csúcsa, ami éppen egybeesik a fenol ugyanitt megjelenő emissziós csúcsával. Az átfedés miatt ez a csúcs kiértékelésre nem alkalmas, ehelyett a kalixarén egy hosszabb hullámhosszon történő gerjesztését kísérő emissziót, ill. ennek a vendégmolekula megjelenésekor bekövetkező intenzitáscsökkenését mértük. Itt a fenol abszorpciós spektrumán kívül esett a gerjesztés, vagyis a kalixarén származékok emissziója külön mérhető volt. Mindezek miatt természetesen a Kasha-szabály sem sérült.

Észrevétel:

A fullerének esetén a 3.1.30 és a 3.1.32 ábrák aláírásánál hiányzik a számítási módszer megadása (a szövegből az derül ki, hogy HF/6-31G* számításokról van szó). A hivatkozott közleményben (13), viszont AM1 optimálást követő HF/6-31G* számítás szerepel, és nem derül ki a leírásból, hogy az ab initio szinten is történt-e optimálás. Hogy ez megtörtént, azt az

valószínűsíti, hogy komplexképződési energiát sem a dolgozatban, sem az eredeti közleményekben (13,14) nem ad meg, és az optimált szerkezetet tulajdonképpen csak illusztrációnak használja.

Válasz:

A 3.1.30 és 3.1.32 ábrákon bemutatott szerkezetek optimalálása megtörtént ab-initio szinten, azonban az igen kis bázisok és a perturbációs korrekciók hiánya miatt ezeket a szerkezeteket csak illusztrációnak használtam. Az energiaértékek számításra kerültek, de pontatlanságuk miatt nem hasonlítottam össze őket a kísérleti eredményekkel.

Észrevétel:

A 65. oldalon leírt állítás, mely szerint a 7-es pH-n a „...vas(II) és a vas(III) ionok egyaránt jól oldódnak vizes oldószerekben.” két szempontból is furcsa. Egyrészt a vizes oldószer (többes szám!) kitétel oldószerkegyeket jelentene, holott itt (beállított ionerősségű) vízről van szó. Másrészt ez az állítás így általánosságban nem igaz, az ásványvizek vas(II) mentesítése éppen azon alapszik, hogy a vas(III)-hidroxid oldhatósága jóval kisebb, mint a vas(II)-hidroxidé. Ez persze nem zárja ki, hogy a használt 10^{-4} koncentrációtartományban pH=7-nél még nem okoz problémát a vas(III) csapadék képződése, de maga a leírt mondat pontosításra szorul.

Válasz:

A kérdéses mondat valóban nem helyes, inkább az alábbi megfogalmazást használnám: A 0.1 M tetraetilammonium-perkloráttal beállított ionerősség és 7-es pH-jú TRIS-puffer alkalmazása mellett a vas(III) ionok oldhatóságát is elfogadhatónak találtuk.

Észrevétel:

A vas ionok szerepét vizsgálva fontos megállapítás, hogy a vas(II) ionok komplexeinek stabilitása eltér a vas(III) ionokétól. Mivel a Fe(II) ionok vizes közegben a levegőből származó oldott oxigén hatására Fe(III) ionokká oxidálódnak, fontos a mérések során a levegő kizárása. Sem a dolgozatban, sem az eredeti közleményben nem találtam meg, hogy ezzel foglalkoztak volna. Az adott kísérleti körülmények között kizárható az oxidáció lehetősége?

Válasz:

Az oxidáció lehetősége a mérések során felmerült, ezért a kezdetektől oxigénmentesített vízzel dolgoztunk és a méréseket argon atmoszférában megismételtük. A két mérés összehasonlításából azt láttuk, hogy az oxigénmentesített víz, ill. azt követően zárható küvetták alkalmazása többnyire elegendő a mérés alatt esetleg bekövetkező oxidáció kizárásához. Ugyanakkor a termodinamikai paraméterek méréséhez sok hőmérsékleten volt szükség a spektrumok felvételére. Anyagtakarékosság miatt ezekben az esetekben egy-egy mintát sok eltérő hőmérsékleten mértünk, így ugyanazon minta esetenként kettő-négy órán keresztül volt a készülékben. Ezekben az esetekben a küvettát argonnal töltöttük fel, majd légmentesen lezártuk.

Észrevétel:

A 72. oldalon szereplő állítás semmitmondó, kár volt beleírni a dolgozatba. „Ennek (ti. a fluoreszcencia intenzitáscsökkenése) oka a komplexek stabilizálásában résztvevő π -elektronok szerepében keresendő, melyek a fluoreszcencia folyamatában gerjesztődnek.”

Válasz:

Az észrevételt elfogadom.

Észrevétel:

A 74. oldalon szereplő állítás pontosításra szorul. „... a specieszek kinetikus energiája szobahőmérsékleten a mintegy 5 kJ/mol-nál kisebb szabadentalpia változással járó folyamatok esetén a komplexképzést kizárja...” Ez a szabadentalpia különbség természetesen nem egy stabil komplexet jelent, de semmi esetre sem a komplexképződés „kizárását”. Amennyiben a folyamat ilyen mértékben endergonikus, az 5 kJ/mol érték (a sztöchiometriától függően) mintegy 10% komplex jelenlétét jelenti. A 78. oldalon, ugyanez az állítás már abszolút értékben (azaz az exergonikus folyamatokat is beleértve) 3.8 kJ/mol-ra módosult. -3.8 kJ/mol esetén a reaktánsok többsége már komplex formában van.

Válasz:

A komplexképződéssel kapcsolatban valóban nem szerencsés kizárásról beszélni, azonban az állítás a gyakorlatban igaz, vagy legalábbis igen közel áll a valósághoz. Az adott szövegkörnyezetben természetesen csak exergonikus reakciókról lehet szó, az adott energiaváltozásokat mindig energiacsökkenésre vonatkozóan értelmeztem, tehát a negatív előjelek használata szükséges. Azonban az állítás, hogy számottevő komplexképződés nem történik összhangban van azzal, hogy 0.0001 M-os gazda és ugyanekkora vendégmolekula koncentrációt feltételezve, szobahőmérsékleten a komponenseknek mindössze 0.046 százaléka van komplexben. Igaz, hogy ez az érték ezerszer töményebb, azaz 0.1 M-os gazda, ill. vendég koncentrációnál már 25 százalék, de semmi esetre sem mondhatjuk, hogy -3.8 kJ/mol szabadentalpia csökkenés mellett a reaktánsok többsége már komplex formában van.

Észrevétel:

A 82. oldalon megtalálható állítás szerint a molekuladinamikai szimulációk azt mutatják, hogy 9 mol %-os etanol koncentráció esetén a molekula koordinációs szférájában (ami egy kb. 5 Å távolságnak felel meg a molekulához képest) az etanol koncentrációja mintegy 50 mol%. Kérdésem, hogy milyen elrendeződésben található itt az etanol molekulái? A 87. oldalon azt írja a jelölt, hogy a kisebb dipólusmomentumuk miatt az etanolmolekulák kevésbé kötődnek a malvidinsavhoz, mint a víz. A szimulációban mutatkozó jelentős szolvatáló etanol-többlet arra utal, hogy a 87. oldalon szereplő feltételezés nem helytálló. A 88. oldalon az előző gondolatmenetet összegző megállapításban is az szerepel, hogy a „...kritikus 8%-os etanolkoncentráció elérésekor a ... az etanol metilcsoportjával a malvidin kromán szegmense felé fordul...” Ez azt jelenti, hogy a kromán szegmens az apoláris fragmenssel szívesen kötődik. Mit gondol minderről a jelölt?

Válasz:

Az adott fejezetben leírtakat helytállónak érzem, ugyanis a kötődés szempontjából a szabadentalpiát kell figyelembe vennünk. A pozitív töltésű kromán molekuláris részhez a nagyobb dipólusmomentummal rendelkező vízmolekulák ugyan erősebben kötődnek, azonban a rendezettség növekedésével az entrópia csökken, ezért a kizárólag vízmolekulákból álló szolvatációs (hidratációs) héj kevésbé lehet preferált, mint az ugyan gyengébben kötött, de ugyanakkor kisebb rendezettséget mutató etanol molekulákból álló szolvatációs héj. Minderre a kísérletek összessége utal, tehát nem lehet azt csak az oldószer-relaxáció, vagy csak a molekuladinamikai számításokból levonni. A molekuladinamikai szimuláció szobahőmérsékleten történt és az ott 100 ps-os időtartam alatt megfigyelt átlagos oldószer-molekula megoszlást mutatja. Az a kérdés, hogy milyen eloszlásban található az etanol molekulák, nem válaszolható meg egyértelműen, mert az a szimuláció során változik. Az adatsorokat újra átnézve azt látom, hogy a víz és etanolmolekulák térben váltakozva fordulnak elő egymás mellett, ami a vegyesmolekulás klaszterek nagyobb stabilitását valószínűsíti. Két

évvel ezelőtti, metanol – víz elegyre vonatkozóan végzett vizsgálataink ezt az elképzelést erősítik (*J. Chem. Phys.* 146 (2017) 144308.).

Észrevétel:

85. oldalon szerepel a megállapítás, hogy a „...kisebb vízmolekulák gyorsabb forgást végezhetnek, pontosabban rotációs diffúziójuk nagyobb, mint az etanol molekuláké.” Igaz, hogy a vízmolekulák kisebbek, viszont mindegyikük két hidrogénhid kölcsönhatásra képes, és így sokkal jobban klasztereződik az etanolnál. Ennek hatását nem kell figyelembe venni a magyarázatkor?

Válasz:

Tömbfázisban a professzor úr által felvetett klaszterképződés bizonyára kifejezettebb a víz esetében, azonban egyelőre nem tisztázott az a kérdés, hogy a szolvatációs héjban történik-e klaszterképződés. Az előző kérdésre adott válaszból is következik, hogy a számítások nem mutatnak egyértelmű klaszterképződést, de ezt az eredményt a szimuláció során alkalmazott erős közelítő módszer is okozhatja. Ugyanakkor például primer alkoholok elegyében az antracén szolvatációs héjára vonatkozóan végzett vizsgálatok klaszterképződésre utalnak. Az mindenesetre figyelemre méltó, hogy a szolvatációs héj moláris összetétele az oldószerkomponensekre nézve 50-50 %.

Észrevétel:

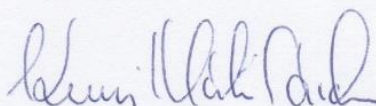
96-97. oldal „...vizsgálataink során a szolvatációs héj szerkezetének meghatározásában a hidrogénkötések nagyon fontosnak bizonyultak...” Noha ezzel a megállapítással teljes mértékben egyetértek, azonban magában a dolgozatban konkrét a hidrogénhid-kötéseket analizáló vizsgálatok nem szerepeltek, inkább általános okfejtéseket lehetett találni. Így a bizonyultak szó használata ebben az összefüggésben túlzó.

Válasz:

Az észrevételt elfogadom.

Végezetül ismételtelen köszönöm Nyulászi professzor úr bírálatát, dicsérő és kritikus megállapításait, valamint eredményeim pozitív megítélését. Tisztelettel kérem válaszaim elfogadását.

Pécs, 2020. október 20.



Dr. Kunsági-Máté Sándor