

Válasz Stirling András professzor úr bírálatára

Tisztelt Bíráló!

Ezúton köszönöm meg, hogy akadémiai doktori értekezésemet részletesen áttanulmányozta, és arról alapos és kimerítő bírálatot írt. Külön köszönöm, hogy a dolgozat lényegi részének tekinthető, több mint húsz év kutatómunkáját átfogó eredményeimet, nemzetközi publikációs tevékenységemet, valamint a tézispontokban összefoglalt eredményeket új tudományos eredményként ismerte el. Nagyra értékelem azt is, hogy bírálatában több fejezetet, így különösen az „icitás” paraméterek tárgyalását, valamint kutatásaim szerteágazó jellegét is elismerően értékelte. Ugyanakkor sajnálattal vettem tudomásul, hogy értekezésemet, a rövid bevezetője alapján megítélve, jelen formájában nem tartja megfelelőnek.

Bírálatának azon részét, amely az értekezésben előforduló formai, nyelvi, szerkesztési és több helyen szakmai pontatlanságokat kifogásolja, összességében is komolyan veszem és jelentős részben elfogadom. Valóban több félreérthető vagy túl könnyed megfogalmazás maradt a dolgozatban, amelyet egy rohanás nélküli világban és egy gondosabb, szigorúbb szöveggondozás vagy lektorálás során javítani lehet volna. Ezek miatt sajnálatomat fejezem ki.

Ugyanakkor szeretném megjegyezni, hogy a bírálatban kifogásolt csupán 13 oldalas elméleti bevezető rész nem tankönyvi vagy tudományos review-jellegű összefoglalásnak készült, hanem egy rövid, orientáló célú útmutatás a saját személyes motiváció bemutatására. Ilyen keretben szükségszerűen tömörítő és egyszerűsítő megfogalmazásokat alkalmaztam. Ez természetesen nem mentesít a fogalmi és terminológiai pontosság követelménye alól, de fontosnak tartom jelezni, hogy e fejezet célja nem a kvantumkémia teljes, tudományosan és matematikailag kimerítő, tankönyvszerű tárgyalása volt. A dolgozat felépítésére a doktori eljárás egyébként nem ad követendő sémát, ezt rábízta a pályázóra. Megjegyzem, hogy az alternatívaként választható tézisszerű doktori értekezések esetében ilyen típusú bevezetőt egyáltalán nem is követelmény, ellentétben az általam is választott, nagyobb munkát igénylő hagyományos felépítésű hosszabb művekkel. A kifogásolt mondatok egy részét nem elvi félreértésként, hanem túlzottan tömör vagy didaktikus, ugyanakkor nem kellően precíz megfogalmazásként értelmezem és fogadom el a kritikát.

Az alábbiakban néhány olyan pontra szeretnék röviden reagálni, ahol a bírálóban megfogalmazott kritikát részben jogosnak, részben pedig árnyalandónak tartom.

1. A fizika és a kísérlet/elmélet viszonya

A bíráló kifogásolta azon rövid megjegyzésemet, amely szerint *a modern fizikában a kutatás középpontjába a magas szintű matematikai elméletek kerültek, a kísérleti kutatások dominanciáját részben háttérbe szorítva*. E ponton elfogadom, hogy eredeti tömör megfogalmazásom túlzottan kategorikus volt, de az állítással alapvetően most is egyetértek. Szándékom nem a kísérleti fizika jelentőségének kisebbitése volt, ezek a nagy infrastruktúrák, mint a CERN, a LIGO vagy a nagyléptékű csillagászati megfigyelőrendszerek (pl. James Webb) a modern fizika meghatározó kísérleti támaszai. Következtetésem inkább arra irányult, hogy a mai fizika számos nagy programja erősen elmélet vezérelt. A nagyléptékű kísérleti infrastruktúrák fő feladata igen sok esetben a jelenlegi (esetleg versengő) elméletek és azok modelljeinek tesztelése, finomítása vagy cáfolata. Elismerem azonban, hogy pontosabban és kiterjedtebben kellett volna megfogalmaznom állításom.

2. A kémia történeti kibontakozására tett megjegyzésem

Abban a pontban, ahol azt írtam, hogy a tudományágak közül elsőként a kémia kezdett kibontakozni még a középkor delején, Bírálóm kifogásolta, hogy a matematika és a fizika már a görögök idejében is fejlődött. Kritikáját részben elfogadom abban a tekintetben, hogy rövid megjegyzésem pontatlan volt. Nem a matematika vagy a fizika ókori eredetét kívántam tagadni, és különösen nem kívántam szembe helyezkedni Simonyi Károly klasszikus művének szemléletével, amelyet egyetemi éveim óta nagy becsben tartok, jelenleg is könyvespolcomon van. Egyrészt, a matematikát és geometriát nem sorolnán szigorúan a természettudományok közé, ezért erről én nem is kívántam nyilatkozni.

Érvelésem inkább a modern, kísérleti természettudományos gondolkodás kialakulására utalt. Ezen belül arra a folyamatra, amelyben az anyagsmeret, az alkímia és a korai kísérletorientált tapasztalati tudás fokozatosan elvezetett a módszeres kémiához és világgéphez. Az ókori görögök, néhány méréstől eltekintve (Arisztarkhosz és Eratoszthenész, Ptolemaiosz) a legtöbb fizikai és kémiai eredményüket tekintve nem kísérleti, hanem filozófiai úton kapták. Ez meg is látszódott például Arisztotelész természetfilozófiai elméletein, mint például a folytonos anyagfelfogásán és 4 elem tanán, melynek alapjai csupán elméleti konstrukción alapultak és nem támogatta semmilyen kísérleti megfigyelés. De Ptolemaiosz a Föld központú világgépe és filozófiai elvei is több mint 1000 évig tartotta magát, még akkor is, amikor a pontosabb mérések már ellentmondtak ennek (Hüpatia eredményei). Fontosnak tartom megemlíteni itt azt is, hogy az alkímisták eredményeire támaszkodva kémia tudományában már az 1800-as években a végül helyes atomelmélet terjedt el, míg a fizika ezt jóval később fogadta el mint alapvető dogmát.

3. A kémia definíciójára vonatkozó mondat

A szóban forgó mondatot, azaz „*A kémiára úgy tekintünk, mint az anyag tudománya, melyben az anyagok molekuláris összetételének és szerkezetének meghatározását végezzük*” utólag én is túl szűknek és leegyszerűsítőnek tartom, ezért a kritikát elfogadom. Ugyanakkor megjegyzem, hogy ezt inkább egy bevezető jellegű megfogalmazásnak tekintetem, semmint olyan lényegi állításnak, amely az értekezés tudományos megközelítését érdemben befolyásolná, így érzésem szerint egy a Bíráló által szándékoltnak kiragadott mondat.

A kémia természetesen nem pusztán szerkezet- és összetétel-meghatározás, hanem ugyanilyen lényeges tárgya a tulajdonságok, a reaktivitás, az átalakulások és a reakció összefüggések vizsgálata. Úgy vélem, eddigi munkásságom és maga az értekezés is kellően mutatja, hogy a reaktivitás és a mechanizmusok központi jelentőségét kutatásaimban mindig alapvetőnek tekintetem. Ismételten, itt tehát nem szemléleti hiányosságról, hanem egy leegyszerűsítő és egy határozottan bevezető megfogalmazásról volt szó.

4. A didaktikus egyszerűsítés és a túlzott szigorúság kérdése

Több olyan kifogásolt mondat szerepel a bírálatban, amelyet én nem önálló tudományos állításként, hanem didaktikus, orientáló célú bevezető megjegyzésnek vagy átkötésnek szántam. Ilyenek tekintem például a relatív stabilitás és az energetikai különbségek kapcsolatára, illetve a reakciók gátmagasságára tett általános megjegyzéseimet is, azaz „*A molekulák szerkezetének relatív stabilitását az energetikai különbségek határozzák meg, ...*”, amelyet tautológiának nevezett a Bíráló. Elfogadom, hogy ezek a mondatokat precízebben, szabatosabb formában is megfogalmazhattam volna. Ugyanakkor itt ismét szeretném jelezni, hogy az elméleti alapok rövid áttekintésében éppen az okozta a nehézséget, hogy egyfelől elkerüljem a leegyszerűsítő tömörséget, másfelől ne csússzak át hosszútankönyvszerű részletezésbe és bizonyos helyeken valóban a didaktikus egyszerűsítés rovására ment a pontosság. Pontosító javaslatokat szívesen veszek.

5. A kvantumkémiai és kinetikai alapokkal kapcsolatos kifogások

A bírálat jelentős része a kvantumkémiai foglalkozó bevezető több megfogalmazását kifogásolja, és ezekből a módszerek helyes alkalmazására nézve is kételyt fogalmaz meg. E ponton fontosnak tartom hangsúlyozni, hogy a Bíráló kommentjei jogosak, az elméleti alapok ismertetésében valóban több pontatlan vagy egyszerűsítést tükröző mondat szerepel, ugyanakkor ezekből nem következik egyértelműen az, hogy a konkrét számítások szakmailag hibás módszertani alapon készültek volna. A dolgozatban bemutatott eredmények döntő többsége rangos, nemzetközi folyóiratokban, szigorú szakmai bírálat mellett jelent meg. Az alkalmazott modellek, bázisok, módszerek és ellenőrző számítások sok esetben a közlemények kiegészítő anyagában, illetve a bírálói

folyamat során részletesen is vizsgálatra kerültek. Ez természetesen nem teszi közömbössé a dolgozat szövegében maradt pontatlanságokat.

Dolgozatomban valóban leegyszerűsítve azt állítottam, hogy *"A reakciók gátmagassága a legtöbb esetben megakadályozza a reakciók spontán, akadály nélküli lezajlását, legalábbis a szobahőmérséklet környékén"*, amelyre Bírálóm számtalan problémát vélelmez. Elfogadom, hogy ez a mondat önmagában, kiragadva nem kellően precíz. Ugyanakkor megítélésem szerint a bíráló ezt a megjegyzést a szövegösszefüggésből részben szándékoltan kiemelve értelmezi. A környező szövegben nem a szobahőmérséklet kitüntetett szerepét kívántam hangsúlyozni, hanem példaként és általánosan azt, hogy a molekulák energetikai viszonyai, különösen az aktiválási gát nagysága, meghatározó szerepet játszanak abban, hogy egy átalakulás adott feltételek mellett milyen valószínűséggel és milyen időskálán megy végbe.

Mikor a 9. oldalon szereplő, energetikai hajtóerőre és gátmagasságra vonatkozóan azt írtam, hogy *„Amennyiben a molekula rendelkezik a megfelelő energiával, azaz hajtóerővel, az átalakulás spontán végbe mehet”*, akkor a „hajtóerő” kifejezést nem szigorúan a klasszikus termodinamikai értelemben használtam, hanem leegyszerűsítő jelleggel arra kívántam utalni, hogy a kiindulási rendszer energetikai viszonyai alapvetően befolyásolják az átalakulás lehetőségét. Elfogadom, hogy a hajtóerő, a reakciósebesség és az aktiválási viszonyok ebben a formában valóban túlságosan közel kerültek egymáshoz.

Hasonlóképpen, a következő mondatban: *„Megfelelő hajtóerő hiányában olyan reagenseket kell alkalmazni, amelyek képesek csökkenteni a gátmagasságot, vagy melyekbe a szükséges energia már be van építve a molekuláris szerkezetébe”*; ez a megfogalmazás leegyszerűsítő volt. Természetesen nem kívántam a katalizátort a reagenssel azonos kategóriába sorolni, és a két fogalom különbségével tisztában vagyok. Szándékom arra irányult, hogy érzékeltessem, hogy egyes átalakítások kedvezőbben vihetők véghez olyan reaktívabb kiindulási anyagokkal, amelyek már magasabb energiataralmú vagy kedvezőtlenebb stabilizációjú szerkezeti elemeket hordoznak. Kutatásaim során számos olyan rendszert vizsgáltam, ahol ez a többlet-reaktivitás nem feszített gyűrűkből, hanem más szerkezeti okokból adódott, például abból, hogy egy kevésbé stabil, reaktívabb funkciós csoport szerepelt a rendszerben mint például savklorid egy észter helyet.

Amikor pedig azt írtam, hogy *„Az utóbbi esetben a reagáló molekula a reagenssel együtt már birtokolja a szükséges energetikai háttérrel, magában foglalva az úgynevezett energetikai gátmagasságot is”*, ott a megfogalmazás formája ismét félreérthető volt. Itt nem arra kívántam utalni, hogy a molekulák „magukban hordozzák” az aktiválási gátat, hanem szintén arra, hogy magasabb energiájú, reaktívabb kiindulási anyagok alkalmazása kedvezőbb kiindulási energetikai helyzetet teremthet egy reakció lezajlásához. Elfogadom, hogy egy nagyobb kontextusban, például tankönyvben ezt

tudományosan szabatosabban, a potenciális- vagy szabadenergiafelszín fogalmaival kell megfogalmazni. Megítélésem szerint a bíráló e ponton részben a leegyszerűsítő didaktikai nyelvezetből fakadó kiragadott pontatlanságot kifogásolja, nem pedig a mögöttes kémiai intuíció teljes hiányát.

A 10. oldalon kifogásolt mondat, amelyben azt írtam, hogy *"A modern szerves és gyógyszerkémia célkeresztjében lévő tipikus szerves molekulák számos, különböző tulajdonságokkal rendelkező telítetlen funkcionális csoportokat tartalmaznak, amelyek eltérő módon reagálnak az alkalmazott reagensekkel"* erre Bírálóm ezt írta: *"nem minden funkciós csoport telítetlen, nagyon sok nem az, pl. alkohol, éter, amin, halogének, stb.; egy ilyen nyilvánvaló dolgot leírni egy akadémiai értekezésben, hogy különböző funkciós csoportok másképp reagálnak, az szükségtelen; - ilyen állításoknak inkább ismeretterjesztő kiadványokban van helye"*

Ebben a pontban bízom benne, hogy Bírálóm és köztem csupán értelmezési különbség áll fenn. Mondatomban határozottan nem azt állítottam, hogy csak telítetlen funkciós csoportok léteznek, hanem azt, hogy a modern szerveskémia célpontmolekulái gyakran több, egymástól eltérő reaktivitású, közöttük telítetlen, funkciós csoportot is tartalmaznak. A megfogalmazás természetesen pontosabb lett volna, ha úgy fogalmazok, hogy *„számos, különböző tulajdonságú funkciós csoportot”* tartalmaznak. A mondat eredeti szándéka nem egy elemi szerves kémiai alaptétel megfogalmazása volt, hanem annak előkészítése, hogy miért válik bonyolulttá többféle reakciócentrum együttes jelenlétében a szelektivitás és a mechanizmus értelmezése.

Szintén a 10. oldalon *"A reakciók mechanizmusának elméleti módszerekkel történő tanulmányozása és a funkciós csoportok reaktivitásának becslése még egy egyszerűbb reakció esetében is rendkívül nehézkes és komplex lehet, mivel elkerülhetetlen, hogy minden egyes elemi lépésnél számos egyéb reakció komponensre figyelembe vegyünk."* állításomra Bírálóm erre az alábbi rövid kifogást adja *" egyáltalán nem elkerülhetetlen, ezt hívják modellezésnek."* Bírálóm megjegyzését értem, ugyanakkor itt úgy vélem, hogy eredeti mondatom célja részben félreérthetően került visszaadásra. Természetesen a modellezés lényege éppen az, hogy a vizsgált rendszert egyszerűsítésekkel és közelítésekkel kezelhetővé tegyük. Állításom nem arra vonatkozott, hogy minden lehetséges kölcsönhatást ténylegesen figyelembe kell venni, hanem arra, hogy még viszonylag egyszerű reakciók esetén is számos olyan tényező merül fel, például konformációs szabadság, entrópia figyelembevétele, oldószerhatás, több lehetséges reakcióút, mellékreakciók, explicit vagy implicit kölcsönhatások, amelyek közül többnek a figyelmen kívül hagyása a mechanizmus vagy az energetikai viszonyok hibás leírásához vezethet. Ebben az értelemben a mondat a modellezés gyakorlati nehézségére, nem pedig annak lehetetlenségére kívánt utalni. Több tudományos publikációt olvasva, de saját tapasztalatom is azt mutatja, hogy az elméleti szakemberek a jelenlegi számításos módszerekkel még viszonylag egyszerű, a laborban mindennapos rutin, szerves reakciók

esetében sem adnak minden esetben a kísérlettel maradéktalanul összhangban álló leírást. Ez nem a modellezés értékét csökkenti, hanem annak jelenlegi korlátaira utal.

A 12. oldalon ismét kritika ért, hogy „*a mechanizmus elemi lépések sorozata, melyeket definíció szerint reverzibiliseknek tekinthetünk*”. Elfogadom, hogy a reverzibilitás önmagában nem definíciós eleme az elemi lépés fogalmának. Szándékom itt nem az elemi lépés formális definíciójának megadására irányult, hanem arra az általános mechanisztikus szemléletre, hogy az elemi lépésekhez a legtöbb esetben elvileg hozzárendelhető a fordított folyamat is. Ebben az értelemben a megjegyzés mögött a mikroreverzibilitás elve állt.

Elfogadom, hogy Bírálóm Plank eredményével kapcsolatosan a kvantálás esetében tett egy mondatom ismét egy leegyszerűsítő rövidítést alkalmaztam, de például mi konkrétan így tanultuk egyetemen fizikából. Ugyanakkor egyetértek, hogy tudományosan precízebb valóban az a megfogalmazás, hogy Planck a fekete-test sugárzás leírásában az elektromágneses állóhullámokat reprezentáló oszcillátorok energiájának kvantálását vezette be, amúgy elsőként hipotetikusán. Az évszámot elírtam és helyesen 1900.

A 16. oldalon említett mondat, azaz "*A Schrödinger-egyenlet évtizedekkel megelőzte korát, mivel ennek akár egyszerű vagy közelítő megoldásához is komoly numerikus számítási teljesítményre lett volna szükség.*" A bíráló szerint „*sok esetben nagyon jól és viszonylag könnyen meg lehet (meg lehetett!) oldani. Pl. elektron-a-dobozban modellre, egyszerű szórási problémákra a megoldás tananyag az alap-kvantummechanika órákon; nem világos, hogy mikor mondhatjuk, hogy "évtizedekkel megelőzte korát" és miért?*”

A Schrödinger-egyenletre vonatkozó eredeti megfogalmazásom pontosításra szorul. Nem arra kívántam utalni, hogy az egyenlet egyszerű modellrendszerekre ne lett volna már megjelenése idején is kezelhető vagy akár analitikusan megoldható. Szándékom inkább az volt, hogy hangsúlyozzam, a Schrödinger-egyenlet fogalmi és szemléleti értelemben előzte meg korát. A kvantummechanika megszületésének időszakában a klasszikus fizikai intuíció még alapvetően a pályákban mozgó részecskék képére épült, miközben a Schrödinger-formalizmus a fizikai rendszer leírását egy absztrakt hullámfüggvényre és annak operátoros, sajátérték-problémaként értelmezett kezelésére helyezte át. Ebben az értelemben ez a matematikai formalizmus jelentős fizikai szemléleti ugrást jelentett a korábbi modellekhez képest. Emellett az is igaz, hogy a valódi atomi és különösen a molekuláris sokrészecske-problémák gyakorlati, széles körű alkalmazása csak későbbi közelítő módszerek és numerikus eljárások fejlődésével vált lehetségessé.

Ezen bíráló szintén kifogásolja azt a dolgot, hogy leírt megfogalmazásomat, hogy „*az időfüggő egyenlet megoldása szerves kémiai rendszerek leírásában szükségtelen*”. Ezzel kapcsolatban megint pontosítani szeretném álláspontomat. Nem azt kívántam állítani, hogy az időfüggő Schrödinger-egyenletnek nincs értelme a szerves kémiában, hanem azt, hogy a szerves kémiai reakciók döntő többségének értelmezéséhez a gyakorlatban a statikus, potenciálisenergia-felületeken alapuló megközelítés elegendő és ez az

általánosan elfogadott gyakorlat. A legtöbb szerkezet, reakcióút, átmeneti állapot, aktiválási szabadentalpia és reakcióenergia meghatározása ilyen módon történik, és ez a megközelítés az oldatfázisú, nem fotokémiai szerves reakciómechanizmusok túlnyomó részében megfelelő leírást ad. De természetesen egyetért kell értenem azzal, hogy reakció-dinamikai vagy kvantumdinamikai jelenségek, valamint egyes fotokémiai folyamatok esetében az időfüggő leírás kiemelt jelentőségű lehet.

A kvantumkémiai módszertani fejezet több pontjára tett bírálói észrevételekkel kapcsolatban összességében elfogadom, hogy a szövegben több helyen leegyszerűsítő vagy terminológiai nem kellően feszes megfogalmazás maradt. Ez különösen a Schrödinger-egyenlet, a variációs elv, a Born–Oppenheimer-közelítés, a Hartree–Fock-formalizmus, a báziskészletek, valamint a DFT egyes elemeinek rövid, néhány mondatos ismertetésére vonatkozik. A fejezet eredeti célja az lett volna, hogy egy-két oldalas rövid, orientáló áttekintés adjak, nem pedig a kvantumkémia teljes formális apparátusának tankönyvszerű kifejtését. Elfogadom, hogy ez a tömörítés több helyen fogalmi pontosság rovására ment és negatív képet ad képességeimről.

A Schrödinger-egyenlet kapcsán például nem volt helyes a Ψ és az E mennyiségeket leegyszerűsítve, mint „paraméterekként” említenem. Ezek nyilvánvalóan a megoldás során meghatározandó ismeretlenek. Ugyancsak pontatlanul fogalmaztam, amikor a teljes problémát úgy írtam le, mintha az „önmagában nem lenne megoldható”, hiszen helyesebben azt kellett volna hangsúlyoznom, hogy analitikus megoldás csak néhány idealizált modellrendszer esetén ismert, míg a valós atomi és molekuláris rendszerek túlnyomó részében közelítő módszerek szükségesek.

Az időfüggetlen Schrödinger-egyenlet tárgyalásánál sem volt szerencsés a „*molekula teljes energiája*” és a „*kölcsönhatásokat leíró Hamilton-operátor*” megfogalmazás, mivel ez túl szűk és hiányos leírás. Helyesebb egy sokkal hosszabb kifejtés mentén általános kvantummechanikai rendszerről, valamint a kinetikus és potenciális tagokat egyaránt tartalmazó Hamilton-operátorról kellett írnom, azonban erre nem vállalkoznék.

A Born–Oppenheimer-közelítés rövid leírásánál elfogadható a bírálat mondanivalója, amely az egyenlet „elektronikus” és „potenciálisenergia-tagot tartalmazó” részre való szétbontását sugallta. A helyes értelmezés természetesen az, hogy a teljes molekuláris probléma közelítő szétválasztása elektronikus és magmozgási részre történik, miközben mindkét leírásban megjelennek kinetikus és potenciális hozzájárulások is.

A Hartree–Fock módszer ismertetésénél is több helyen egyszerűsítéssel éltem a tömörség kedvéért. A „legegyszerűbb ab initio módszer” és az „ α - és β -elektronok között nincs kölcsönhatás” fordulatok nem kellően pontosak. Az a megállapítás, hogy „*nem a HF módszer a legegyszerűbb ab initio számítási módszer, hanem a fizikatörténetileg fontos sima Hartree módszer például sokkal egyszerűbb*”, nem tudom kommentálni, soha nem találkoztam ezzel a módszerrel, de elismerem, hogy ez az én személyes korlátom.

Természetesen itt a Hartree–Fock formalizmusban a módszer korlátja nem a kölcsönhatás teljes hiánya (pl. Coulomb benne van), hanem az elektronkorreláció elnagyolása. Más pl a variációs elvre és a Møller–Plesset perturbációelméletre általam megfogalmazott mondatok pontatlannak találtattak és hatásosabb lett volna egy tankönyvből szó szerint kimásolni a megfelelő részeket.

A báziskészletek tárgyalásánál szintén érkeztek jogosak terminológiai kifogások. A „bázisfüggvények nagysága” helyett pontosabb a báziskészlet méretéről, összetételéről vagy a bázisfüggvények számáról írni. Az effektív magpotenciálokkal, a törzselektronok implicit kezelésével (pl. nemcsak fémek, hanem a jód is ide tartozik) és az alkalmazott báziskészletek szerepével kapcsolatos megjegyzéseimet is a kritikák alapján pontosítanám.

A DFT ismertetésénél elfogadom Bírálóm azon észrevételét is, hogy a megfogalmazásom több ponton túl általános volt. Igen, nem minden funkcionál empirikus paraméterezésű, így nem volt helyes azt sugallani, hogy a DFT-módszerek ezért nem tekinthetők szigorúan *ab initio* jellegűnek. Szándékom inkább a gyakorlatban széles körben alkalmazott, részben paraméterezett funkcionálokra utalt, azonban valóban nem vagyok szakértője e területnek ellentétben Bírálómmal. Ugyancsak elfogadom, hogy a diszperziós korrekciók és a PBE/PBE0 funkcionálok alkalmazási területe kapcsán tett megfogalmazásaim szűkítőek és pontatlanok voltak. Az egyenletek számozásának hibája sajnos egy tördelési hiba volt, amit röstellek, mert egy alaposabb átnézés ezt észrevette volna.

A PCM oldószermodell tárgyalásánál helye van a javításnak, miszerint a modell szempontjából triviálisan nem az oldószermolekula, hanem természetesen az oldott anyag által kijelölt üreg mérete és alakja a releváns bemeneti elem. Hasonlóan jogos kifogás a Zn^{2+} -ionra tett állításom is, ahol nyilvánvalóan nem általában az élő szervezetek leggyakoribb ionjaira, hanem az átmenetifém-ionként betöltött szerepére kívántam utalni.

Valóban hibásan használtam a Born-Haber ciklust a 121. oldalon, elfogadom, hogy ez valóban inkább Hess ciklus. Végül, a Bírálóm karbonilcsoportra tett észrevételét is elfogadom, de itt természetesen nem a karbonilcsoport „alcsoportjaira”, hanem értelemszerűen a karbonilcsoportot tartalmazó vegyületek különböző típusaira, például aldehidekre, ketonokra, karbonsavszármazékokra, kívántam utalni.

A Bíráló konkrét kérdéseire adott válaszaim:

1. kérdés: *A 3. fejezettel kapcsolatban: 29-30. old. A 3-as termék minor terméknek van jelölve, mégis a gátmagasságok szerint ennek a vegyületnek kéne keletkeznie többségben. A termodinamikai hajtóerő valóban a 6-osra mutat, de annak nincs lehetősége képződni; a gátmagasságok alapján a 3-as terméknek kellene képződni nagy mennyiségben. (ahogy azt már korábban megjegyeztem, a 3.1 ábrán A-val jelölt út (a 6-os*

termékhez vezető út) a 3.2 energiadiagrammon a B-vel jelölt profil, és a B út a 3.1 ábrán pedig az A a 3.2 ábrán.) 30. old. Milyen energiákat tüntet fel a 3.2. ábra?

Válasz: Az ábra az N-propargilmorfolin-N-oxid Meisenheimer-átrendeződésének és egyéb átalakulásainak számított energiadiagramját foglalja össze protikus oldószerekben, ahol a két fő termék az aldehid (6) és a Meisenheimer-termék (2). Az A és a B utat valóban összekevertem a két említett ábrán és az energia alatt a reakciók entalpiaprofilját mutatom be. Mivel a kutatás során több különböző protikus oldószert vizsgáltam mind kísérletesen, mind számításos módszerekkel, ezt az ábrát csupán szemantikus összefoglalásnak szántam. Az itt alább csatolt táblázat bemutatja, hogy a kísérletesen az egyes oldószerekben megmért termékarányok jelentősen eltértek egymástól. Fontos azonban, hogy az általam hivatkozott, a JACS folyóiratban megjelent közleményben ezek a termékaránnyal kapcsolatos részletes számítások még nem kerültek feldolgozásra, a kísérleti adatokat társzerzőimmel csak az *Eur. J. Org. Chem.* folyóiratban közöltük elő-előközleményként. A táblázat adataiból látható, hogy az általam az ábrán bemutatott példa a metanolban megvalósított reakciót reprezentálja, amelyben a 2-es Meisenheimer-termék a kedvezményezett, azonban ez csak egyetlen eset a több vizsgált oldószer közül. Mint a kutatást kivitelező kutatóban azonban az rögzült, hogy a legtöbb oldószerben a 6-os aldehidkomponens volt a fő termék. Elismerem, hogy ebből valóban zavaró feszültség keletkezett a szöveg és az ábra között. A termékarányok részletesebb számításos feldolgozását célzó további közlemény végül az élet kiszámíthatatlan alakulása miatt nem készült el, noha utólag úgy érzem, ezt a munkát érdemes lenne folytatni és lezárni.

termék:	6	2
MeOH	0.83	1.00
EtOH	1.52	1.00
nPrOH	1.45	1.00
iPrOH	2.38	1.00
tBuOH	3.63	1.00

2. kérdés: 32. old. 3.2.1 fejezet: mennyiben egyensúlyiak a körülmények a mikrohullámos kísérletek során, hogy állapotfüggvényeket használhassunk? 34. oldal. Milyen fizikai modellel értelmezhető a túlmelegedett térfogatarány hőmérsékletfüggésére feltételezett exponenciális lecsengés összefüggés?

Válasz: Köszönöm Bírálóm valóban lényeges és szakmailag fontos kérdését. A mikrohullámú reakciókörülmények egyensúlyi jellege valóban nem tekinthető magától értetődőnek. A válaszomat több irányba bontom és sajnos inkább hipotézisekkel fogok érvelni, semmint bizonyítékokkal. Egyrészt, itt valóban a mikrohullámú reakcióvezetés ún. „mágikus hatását” kell figyelembe venni, amely két irányból közelíthető meg.

Megítélésem szerint a mikrohullámú reakcióvezetés során a rendszer szigorú termodinamikai értelemben nem feltétlenül teljesen egyensúlyi, mivel lokális hőmérséklet-inhomogenitások, átmeneti túlmelegedési gócok és térben nem homogén energiaelnyelés is kialakulhat. Az általam modellezett nem egyensúlyi túlmelegedési folyamat során kis térfogatokban az oldószer MW abszorpciója következtében igen jelentős túlmelegedést hoz létre. A jelenség pontos kimérése nem egyszerű és nekem erre nem volt lehetőségem, azonban ennek a hőmérséklet inhomogenitásnak a meglétére több tény is utal:

- 1) Ismert, hogy a mikrohullámú reaktorokat forgalmazó cégek is azzal igyekeznek érvelni, hogy ők a még hatékonyabbak a hőmérséklet homogenizálásában.
- 2) Sok magas hőmérsékleten vezetett reakció esetén jelentős kátrányosodás figyelhető meg, amely sokkal magasabb helyi hőmérsékletre utal.
- 3) A nyomás alatt kivitelezett reakciók pontos hőmérséklet mérésére nincs lehetőség, a hőmérsékletet egy IR detektor végzi a kémcső oldalán, amely nem lát be az oldatba.

Ezeknek megfelelően az állapotfüggvények használatát ebben a munkában közelítő jelleggel és mikroszinten alkalmaztam, azzal a feltételezéssel, hogy ezek a mennyiségek a rendszer fő tendenciáinak kvalitatív értelmezésére még alkalmasak.

A túlmelegedett térfogatarány hőmérsékletfüggésére alkalmazott exponenciális lecsengést nem egy elvből levezetett fizikai törvényként, hanem fenomenológiai modellként vezettem be. A mögötte álló intuíció az volt, hogy a kisebb mértékű lokális túlmelegedések gyakoribbak, míg a nagyobb hőmérsékleti túllövések térfogataránya gyorsan csökken, mivel ezek statisztikailag ritkábbak és a hődiffúzió miatt kevésbé tartósak. Az exponenciális alak ezt a monoton, gyors ritkulást egyszerűen és kevés paraméterrel képes visszaadni, ezért választottam ezt az illesztési formát. Megjegyzem, hogy volt egy modellem, amelyben $\exp(-X^2)$ függvény szerint csenget le a modell, lényegében ez nem okozott jelentős változást.

A másik hipotézis azon alapul, hogy a nagyenergiájú mikrohullámú gerjesztés nem egyensúlyi vibrációs és rotáció módusokat gerjeszt a reaktáns vagy reagens molekulában. Ez a vibrációs szinteken megjelenő nem termikus egyensúly, analóg módon a gerjesztett elektronállapotokhoz, jelentősen csökkenthetné az aktuális aktiválási energiát. A mikrohullámú energiaelnyelés mechanizmusa azonban más, így ez a hipotézist elvettem. Oldatban ugyanis a domináns hatás elsősorban nem közvetlen molekuláris vibrációs gerjesztés, hanem a dielektromos veszteségen alapuló hőtermelés. A 2,45 GHz-es sugárzás energiája (amely kb. 12,24 cm hullámszámnak és 0.0817 cm^{-1} -nek felel meg) a vibráció gerjesztéséhez túl alacsony, ilyen körülmények között a mikrohullámú besugárzás alapvetően dipólusrelaxáció és ionvezetési veszteség útján melegíti a közeget és a vibrációs módusokban termikus eloszlás alakul ki.

A modell tehát nem egy szigorúan bizonyított mikrohullámú fizikai leírás, hanem egy olyan munkahipotézis, amely a megfigyelt reakciógyorsulás egyik lehetséges értelmezésére

szolgált. Elfogadom, hogy ennek fizikai alátámasztása további, célzott kísérleti vizsgálatokat igényelne és magam szívesen részt is vennék egy ilyen tanulmányban.

3. kérdés: 43. old. a 3.14 ábra profiljai olyan reakciómechanizmusokat ábrázolnak, amelyek mérhetően 500 K felett mennének végbe termikus körülmények között, a reakciógátak, illetve a "közti termékek" képződéshőjének alapján. Például, a sebességmeghatározó lépésben képződő TS20 gátja a resting state-hez viszonyítva $102.1 + 153.3 = 255.4$ kJ/mol, ami irdatlan magas a cikkben említett hőmérséklethez képest (150 °C). Itt persze számíthat a mikrohullámú besugárzás, viszont akkor nincsenek egyensúlyi körülmények, nem? Az is idevágó kérdés, hogy milyen hőmérsékletet használtak a profil kiszámolásához?

Válasz: Köszönöm Bírálóm valóban lényeges és szakmailag fontos kérdését. A mikrohullámmal vezetett reakciók számításos és elméleti vizsgálata során magam is többször szembesültem azzal a problémával, hogy a számított aktiválási entalpiák némely esetben a kísérleti körülményekhez képest aránytalanul magasnak adódtak. Az érintett energiaprofilhoz tartozó termodinamikai korrekciók számításánál 423 K hőmérsékletet alkalmaztam, ami megfelel a reakció körülményeinek, ugyanakkor tapasztalatom szerint ez a bemeneti paraméter változtatása a teljes energiaviszonyokat csak korlátozott mértékben módosítja.

Bírálóm megjegyzése továbbá jogos abban, hogy a resting state-hez viszonyított effektív gátat kell figyelembe venni, azonban ezt a pontot én a 16-os intermediarre helyezném. Ebben az esetben $133,4 + 102,1 = 235,5$ kJ/mol nagyságrendű érték adódik, amely még így is lényegesen magasabb annál, amit az adott reakció 150 °C körüli körülményei alapján várnánk. Ugyanakkor értelmezésem szerint a profil elején szereplő 13→16 lépések részben a Ni(II)-katalizátor kialakulásához és aktiválódásához kapcsolódnak, ezért ezeket a tényleges katalitikus átalakulástól részben elkülönítve kezeltem. Emiatt tartottam célszerűnek a reakció lényegi részét inkább a 17-es komplexből kiindulva értelmezni, míg a 16 → 17 lépést és a korábbi lépéseket a katalizátor-aktiválás szemléltető szakaszának tekintettem. A 16 → 17 lépés során a Br-anion disszociációja energetikailag valóban igen kedvezőtlen folyamatnak, önmagában ez 189 kJ/mol energiabefektetés, amely egy nagyon erős Ni–Br kötésre utal. Ezen disszociáció túlbecslésnek több lehetséges oka lehet. Egyrészt elképzelhető, hogy az alkalmazott kémiai modell nem teljes, vagy nem a legmegfelelőbb koordinációs környezetet írja le. Például lehet, hogy egy $\text{NiBr}_2\text{L}_2 + \text{Br}^- \rightarrow [\text{NiBr}_4]^{2-} + 2 \text{L}$ (ahol L = ligandum) egyensúly jó ellenpont lett volna a 16 → 17 lépés energetikai kompenzációjára. A számítások során több kémiai modellváltozatot is kipróbáltam, például olyanokat is, amelyekben a fémcentrum környezete eltérő ligandszámot tartalmazott, de végül a közölt modell mellett döntöttünk. Másrészt az is lehetséges, hogy az alkalmazott DFT-szint és báziskészlet átmenetifémes rendszerre nem adott kellően jó kvantitatív leírást. Ennél összetettebb, nagyobb méretű modellek

esetében azonban a számítási költség erősen korlátozta a magasabb szintű módszerek alkalmazhatóságát.

Véleményem szerint a $17 \rightarrow 3$ folyamatot helyesen modelleztem, ezek az energiák összhangban vannak a kísérlettel. Óvatosságból, ezen számításokat azért elsősorban kvalitatív mechanisztikus modellként értelmezem, nem pedig kvantitatív kinetikai becslésként. A profil legfontosabb eredményének azt tartottam, hogy a lehetséges reakcióút belső logikáját, a katalizátor aktiválásának problémáját, a kulcslépések egymáshoz viszonyított helyzetét képes volt szemléltetni és a $\text{Ni(II)} \rightarrow \text{Ni(IV)}$ illetve a $\text{Ni(0)} \rightarrow \text{Ni(II)}$ kérdést meg tudta válaszolni.

4. kérdés: *Szintén releváns kérdés az, hogy milyen energiaértékek alapján lehet kijelenteni, hogy egy reakció nem zajlódik le, ha egy 255.4 kJ/mol ($\approx 61 \text{ kcal/mol}$) nagyságú gát jelenléte a reakcióúton nem probléma? Azt is szeretném megtudni, hogy miért entalpiát választottak a reakciómechanizmus értelmezésére, miért nem Helmholtz szabadenergiát, ami releváns a reakció körülményei alapján?*

Válasz: Az elmúlt mintegy 20 év tapasztalata alapján arra a tapasztalatra jutottam, hogy az elméleti számítások során kapott energetikai adatok közül az elektronikus energia (E), a zérusponti energia (ZPE), a belső energia (U) és az entalpia (H) általában értelmezhető és viszonylag megbízható mennyiségek. Ezzel szemben a számolt entrópia (S) megbízhatósága gyakran kérdéses. Ennek több oka van. Egyrészt a számításokat többnyire egyetlen konformerre végezzük el, ami a valós konformációs térnek csak erősen korlátozott reprezentációja. Másrészt addíciós és eliminációs reakciók esetén az entrópiatag különösen torzulhat, mivel a számolt translációs és rotációs hozzájárulások formálisan gázfázisra vonatkoznak, miközben a vizsgált rendszerek tipikusan oldatfázisban viselkednek. Emiatt ezekben az esetekben a számolt entrópiaértékek gyakran nem tekinthetők kellően megbízhatónak. E probléma kiküszöbölésére magam is tettem kísérleteket, de bevallom, nem találtam általánosan kielégítő megoldást. Mivel az entrópia bizonytalansága közvetlenül átterjed a szabadentalpiára (G) is, ilyen esetekben a szabadentalpia-alapú következtetések is óvatosan kezelendők.

5. kérdés: *A 4. fejezethez kapcsolódó kérdésem: A 10. és később a 47. oldalon bevezetett "System Chemistry" koncepció ugyanolyan névvel már megjelent a kémiában (lásd pl. 10.1039/C7CS00117G, 10.1021/cr2004844, Journal of Systems Chemistry 2010, 1:1; stb.) és nagyjából úgy foglalható össze, hogy a rendszerkémia azt vizsgálja, hogy több molekula kölcsönhatása vagy egymással való reakciója után a kapott rendszer egésze milyen új, a különálló molekulákból meg nem jósolható tulajdonságokat mutat. Érdekes lett volna ennek a kontextusában értelmezni az itt bevezetett Systems Chemistry koncepciót. Nem volt sosem probléma abból, hogy a Systems Chemistry név még tanszékek nevében is megjelenik, de más értelmezésben?*

Válasz: Bírálóm fontos terminológiai kérdésre hívta fel a figyelmemet kérdésében. Utólagos irodalmi ellenőrzés alapján észleltem magam is, hogy a „systems chemistry”

kifejezés az általam 2009-ben bevezetett koncepciót megelőzően már jelen volt a nemzetközi szakirodalomban kb 2005-től, és más kontextusban elsősorban komplex többkomponensű (azaz nem egy molekula) molekuláris hálózatok, emergens tulajdonságok, autokatalitikus rendszerek és prebiotikus kémiai folyamatok leírására használták. Amikor azonban saját koncepciómat kialakítottam, ezzel az előzménnyel nem találkoztam. Saját kiindulópontomat inkább a systems biology szemléletének kémiára való átfordítása jelentette. Az általam javasolt megközelítés középpontjában nem több molekula hálózati viselkedése állt, hanem az egy molekulán belüli, konjugációban álló telítetlen funkciós csoportok kölcsönhatási rendszere. Ebben az értelemben a használt elnevezés nálam ettől eltérő jelentést hordozott. Utólag ugyanakkor indokoltnak látom annak jelzését, hogy a terminus a nemzetközi irodalomban más jelentéstartománnyal is rendelkezik. Megjegyzem továbbá, hogy számomra utólag megnyugtató volt, hogy az általam használt alak többes számban ('systems') szerepelt, ami legalább formailag is némileg elkülöníti ezt a használatot.

6. kérdés: *Az. 5. fejezethez kapcsolódó kérdéseim: 101. old. "Az exoterm reakciók (pl. a redukciós és oxidációs folyamatokban) során felszabaduló és az intenzív hűtés által elvezetett hő a kevésbé hatékony humán energiamenedzsmentet reprezentálja." Ez szerintem pont az ellenkezőjét mutatja: az ember már képes olyan folyamatokat is uralni, amelyek térben és időben is elkülönülnek a saját testétől, ami nagyon eredményes menedzsment. Ráadásul az a kérdés inkább, hogy egy adott stratégia optimális-e egy adott célhoz: mind az enzimkatalízis az élő szervezetekben, mind a nagy volumenű termelés a reaktorokban a kitűzött célra jól optimált. Például az enzimkatalizált $\text{NH}_3 + \text{H}_2$ termelés a pillangós növényekben nem alkalmas tömegtermelésre.*

Válasz: Bírálóm kritikájával kapcsolatban azt kívánom megjegyezni, hogy ebben a részben nem azt állítottam, hogy az emberi technológia általában kevésbé eredményes vagy rosszabb energiamenedzsmentet valósít meg, mint a biológiai rendszerek. Szándékom arra irányult, hogy rámutassak arra, hogy a biokémiai átalakítások rendszerint rendkívül finoman hangolt, szobahőmérséklet környékén megvalósított, alacsony hőveszteséggel járó, és enyhe körülmények között működő folyamatok, míg a laboratóriumi és ipari kémia nincs korlátozva, és így gyakran nagyobb energiatartalmú reagensekre, szélesebb hőmérséklettartományra, valamint intenzív fűtésre és hűtésre támaszkodik. Ebben a szűk energetikai értelemben kívántam a biológiai rendszerek kivételes hatékonyságát hangsúlyozni. Rövid kutatásom szerint a pillangós növények által kb. 60 millió tonna/év ammónia-származék termelődik, amely mellett az emberi, ipari ammóniatermelés jelenleg nagyjából 190 millió tonna/év. Így Bírálóm megjegyzése, hogy biológiailag ez nem tömegtermelés véleményem szerint túlzó.

7. kérdés: 103. old. "Az enzimkatalizált reakció miatt a folyamathoz csak enyhe aktiválási gát társul (TS3), így szobahőmérsékleten is lezajlik a folyamat. Az alacsony energiájú reagens és energiagát miatt ez egy igen takarékos energiagazdálkodást eredményez"; szerintem ez az összehasonlítás azért nem fair, mert van egy nagyon értékes és nehezen előállítható katalizátor a biokémiai folyamatban, aminek az ideális működéséhez nagyon jól definiált körülmények szükségesek. Egy analóg példa a következő hipotetikus állítás: az árammal fűtés azért energiahatékonyabb, mint a fatüzelés, mert az áram a konnektorból jön, a fát meg még fel is kell hasogatni. Mi a szerző véleménye erről a talán provokatív gondolatról?

Válasz: Bírálóm felvetését lényegében elfogadom, azt fontos szempontnak tartom és ezek kifejezetten üdítő beszélgetéseket indítanak el. Valóban, az általam tett összehasonlítás leegyszerűsítő volt, mert elsősorban a közvetlen reakciólépés energetikájára koncentrált, miközben nem vett kellő mértékben számításba egy lényeges rendszerszintű tényezőt, magának az enzimkatalizátornak az előállítási, fenntartási és működtetési „költségét”, valamint az optimális biológiai működéshez szükséges szigorúan szabályozott körülményeket. Ebben az értelemben a bírálói analógia találó: egy folyamat energiahatékonyasága nem ítélné meg kizárólag a közvetlenül vizsgált lépés alapján, ha a szükséges háttérfeltételek energiaigénye rejtve marad.

Szándékom eredetileg arra irányult, hogy a konkrét reakciólépés csupán a kémia szintjén mutassam meg. Az enzimkatalízis gyakran alacsony aktiválási gáttal és enyhe körülmények között teszi lehetővé az átalakulást. Ugyanakkor elfogadom, hogy ez önmagában még nem elegendő ahhoz, hogy a teljes rendszert általánosan „takarékosabbnak” minősítsük. A nagyképet tekintve tehát Bírálóm megjegyzése értékes, az enzimek rendkívül hatékony katalizátorok, de e hatékonyság értékeléséhez a biológiai rendszer teljes fenntartási és előállítási igényét is figyelembe kell venni.

8. kérdés: 119. old. "A neutrális formának (122) deprotonálódása igen kedvezőtlen a molekula szempontjából, mivel az anionban a COO⁻ negatív töltésű csoportja térben közel kerül a hídfő nitrogén nemkötő elektronpárjához, így a nemkötő elektronpárt tulajdonképpen belenyomja az amidkötésbe, ezzel planarizálva és erősebb CO–NH konjugációba kényszerítve, ami a rövidebb C–N kötéstávolságokban is megjelenik. Az fentiekben vázolt folyamat szignifikánsan erősíti ezt az amidkötést, ezzel csökkentve a reaktivitását. Ezt a jelenséget a penicillin-G savfunkciójának magasabb kísérleti disszociációs konstansa ($pK_a = 2.7 \pm 0.1$) is alátámasztja, ami gyengébb savasságot jelent, mint az analóg aminosav származékok (valin és cisztein $pK_a \approx 2.1-2.4$) esetében." Számomra nem világos, hogy egy kb 0.5-os pK_a különbség miért erősítené meg azt, hogy deprotonált formában a penicillin karboxilát csoportja kölcsön tud hatni egy közelben lévő atomcsoporttal.

Válasz: Ebben az esetben úgy érzem, hogy félreértés van. Nem a 0.5 pKa különbség erősíti meg a penicillin amidkötését, hanem ez csak egy tünete ennek az effektusnak. Tehát az analóg aminosavhoz képesti gyengébb savi állandó azzal magyarázható, hogy a keletkező anion enyhén kedvezőtlenebb környezetbe kerül a közeli amidcsoport miatt.

9. kérdés: *Itt a tematika kedvéért összevonnék két kérdést. Illetve, a 123. old. Kérem, hogy kommentálja az alábbi gondolatokat (most úgy tekintem, hogy elfogadtuk, hogy az 5.32 E ábrán látható profil magas aktiválási gátakat és nagy reakcióenergiákat tükröz).*

i) a feszült laktám gyűrű felnyílása valóban jelentős hőfelszabadulással jár, de a magas gátak mégsem mutatnak egy gyors reakcióra;

ii) a kapott energiaprofil mennyiben egyeztethető össze a korábban fontos szempontnak tartott biológiai, hatékony energiamedzszmenttel (104 old.)? Azaz hogy alacsony reakcióenergiák és alacsony gátak figyelhetők meg a biokémiai utakon: itt egyik sem tűnik igaznak.

Válasz: A 123. oldalon az 5.32/E panelen szereplő 156,4 kJ/mol érték valóban elírás; ez az ábra újrarajzolása során keletkezett hiba, a helyes érték a 136,4 kJ/mol. Köszönöm Bírálónak ennek azonosítását, amely valóban az ábra gondos ellenőrzésére utal.

Egyetértek Bírálóm azon megjegyzésével is, hogy a ~141 kJ/mol körüli aktiválási gátak még így is jóval magasabbak annál, mint amit egy 37 °C-on lezajló biológiai folyamattól első közelítésben várnánk. Ezzel kapcsolatban fontosnak tartom hangsúlyozni, hogy saját számításos elemzésem eredetileg elsősorban egy kismolekulás modellrendszer (csak penicillin) belső energetikai viszonyainak feltárására irányult, párhuzamosan a kísérleti vizsgálatokkal. Ezekben a kismolekulás DFT-vizsgálatokban alacsonyabb gátmagasságú, a kísérleti tapasztalatokkal kvalitatívan összhangban álló hidrolitikus aktiválási viszonyokat kaptam, és a gyűrűfelnyílást egyértelműen erősen exoterm folyamatként írták le az eredmények.

A nagy, ONIOM alapú modell esetében magam is úgy látom, hogy a kapott energiaértékek kvantitatív szempontból torzítottabbak, mint a kismolekulás modellek eredményei. A vizsgálat készítésének időpontjában e módszer alkalmazásában még korlátozottabb tapasztalattal rendelkezttem, és a igen-igen drága számítások terjedelmét a rendelkezésre álló számítási kapacitás is jelentősen behatárolta. A társzerzőkkel együtt végül azt tartottuk közölhető és tudományosan vállalható eredménynek, hogy az ONIOM modell segítségével a teljes mechanisztikus útvonal egy reakciókoordináta mentén végigkövethető volt, és a „szuperaktív” szerkezet kialakulását belső protonátadással kvantumkémiai alapon racionálisan le tudtuk vezetni. Ugyanakkor elfogadom, hogy a kapott abszolút energiaértékek nem egyeznek a várt értékekkel.

Ennek egyik lehetséges oka véleményem szerint az, hogy egy mintegy 6900 atomos rendszerben a teljes energia rendkívül érzékenyvé válik számos, egymással összefüggő szerkezeti tényezőre, így például a vízmolekulák és távolabbi aminosav-oldalláncok közötti hidrogénkötések nem kontrollálható átrendeződésére, illetve a nagy számú gyenge kölcsönhatás összegzett változására. Ezek a hozzájárulások a teljes energiaprofil kvantitatív helyzetét érdemben eltolhatják. Emiatt ezt a vizsgálati részt magam sem tekintem teljesen lezárt projektnek, hanem inkább olyan iránynak, amely fontos mechanisztikus felismeréseket adott, de energetikai szempontból további munkát igényelne.

Bírálom azon megjegyzése, hogy az aktiválási gátakat a resting state-hez kell viszonyítani, nem pedig a közvetlenül megelőző intermedierhez, teljes mértékben jogos. Ezt az elvet én magam is prioritásnak tartom, és a publikációimban ezt a szemléletet követtem. A kifogásolt ONIOM energiaprofil esetében ugyanakkor éppen az a problémám, hogy a modelltől származó abszolút energiaértékeket kvantitatív értelemben nem tartom kellően megbízhatónak. Emiatt ezeket az eredményeket inkább az egyes részlépések közötti relatív energetikai változások, illetve a mechanizmus kvalitatív belső logikájának szemléltetésére tartom alkalmasnak, mintsem pontos kinetikai becslések alapjául. Ezért az érintett közleményben nem erre az energiaprofilra helyeztem a fő hangsúlyt.

10. kérdés: *124. old. a 4 diasztereomer pár vizsgálatánál miért nem azt a protonált konformert vizsgálták, amire a szuperaktív jelzőt adják? (egyébként a korábban bemutatott adatok nagyobb amidicitás értéket adnak, mint amikor nincs H-kötés a laktám N és a karboxilcsoport között.)*

Válasz: Köszönöm Bírálóm logikus kérdését. Azért csak az úgynevezett aktív konformert vizsgáltam, mert több diasztereomer esetében a megfelelő szuperaktív konformer nem volt felrajzolható (L,D,L, L,L,D) így nem lett volna egységesen kezelhető a koncepció. Elfogadom ugyanakkor, hogy az aktív konformerben az amidicitásérték magasabb, ezért ezt a módszertani korlátot célszerű lett volna külön jelezni.

Örömmel vettem, hogy az értekezés bevezetőjében végül több olyan mondat is szerepelhetett, amely nem vált kritikai észrevétel tárgyává. Ugyanakkor a bírálat egyes pontjain úgy éreztem, hogy bizonyos megjegyzések inkább egyes, önmagukban kiragadott megfogalmazásokra vonatkoznak, mintsem az értekezés teljes mondanivalójára. Megítélésem szerint emiatt néhány kritikai észrevétel a szöveg egészéhez képest aránytalan hangsúlyt kapott. Mindazonáltal elfogadom, hogy több helyen pontosabb, tömörebb megfogalmazás lett volna indokolt és a jövőben ezeket az értékes szempontokat fokozottan figyelembe fogom venni.

Ismét hálásan köszönöm Bírálómnak, hogy bírálatában az „icitás” paraméterek bevezetését és tárgyalását kifejezetten jól sikerültnek nevezte, valamint elismerően szólt kutatásaim sokrétűségéről, a kísérleti és elméleti megközelítés együttes alkalmazásáról, illetve a szintetikus munkától kezdve, a fotokémián át, a neurobiológiai alkalmazásokig terjedő szakmai aktivitásomról. Ezek a megállapítások számomra különösen értékesek, mert jól tükrözik életpályám és törekvésem, hogy különböző részterületek között valódi szakmai hidakat építsek.

Végül köszönöm a Bíráló részletes, kritikus és komoly szakmai súlyú bírálatát. Észrevételeit a dolgozat hiányosságainak feltárásában és pontosabb önértékelésem kialakításában is hasznosnak tartom. Ugyanakkor tisztelettel fenntartom azt az álláspontomat, hogy a dolgozatban bemutatott tudományos eredmények, valamint azok nemzetközi fogadtatása és publikált formában történt szakmai validációja indokoltá teszi az értekezés nyilvános vitára bocsátását.

Tisztelettel és nagyrabecsüléssel:

Budapest, 2026 április 8.



Mucsi Zoltán