

Magyar

Kémiai Folyóirat

Kémiai Közlemények

130. ÉVFOLYAM, 2024

1-2.

A Magyar Kémikusok Egyesülete tudományos folyóirata
A Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Osztályának közleményei
Magyar Kémiai Folyóirat 130. évfolyam, 1-2. szám 1-74. oldal, 2024

Útmutatás szerzőknek

A Magyar Kémiai Folyóirat fő feladata egyrészt a magyar kémiai szaknyelv folyamatos ápolása, s a kémiai tudomány fejlődéséhez, az aktuális tudományos újdonságokhoz alkalmazása, egyidejűleg a minél teljesebb körű szakmai információ-csere késedelem nélkül biztosítása, s az, hogy magas szakmai színvonalon tegye hozzáférhetővé az érdeklődők számára a hazai és külföldön élő magyar kémikusok kiemelkedő tudományos kutatási eredményeit, sikereit és mutassa be a kémiai tudományok világszerte bekövetkező fejlődését, változását, a kémia legfrissebb vívmányait, alkalmazásait, az érdeklődés gyújtópontjába kerülő területeit, másrészt, hogy segítséget nyújtson következő kémikus nemzedékeknek a kémiai tudomány anyanyelven való megismeréséhez, a kémiai ismeretek, fogalmak szakmailag helyes és pontos magyar nyelvű kifejezéseinek megtanulásához.

A Magyar Kémiai Folyóirat negyedévenként jelenik meg. Eredeti magyarnyelvű közleményeket – az alább megadott, szigorúan korlátozott terjedelemben, a nemzetközi tudományos folyóiratok átlagos színvonalát elérő munkák esetén – jelentet meg, előnybe részesítve fiatal kutatók első önálló közleményeit. Összefoglaló cikkeket közöl (felkérés alapján) hazai kiemelkedő teljesítményű kutatóműhelyek hosszabb idő alatt elért eredményeiről, hazai nemzetközi konferenciákról, a nemzetközi érdeklődés gyújtópontjába került kutatási területekről, bemutatva a friss eredményeket, fejlődési irányokat, s ha van, a hazai hozzájárulást, külföldön élő, sikeres magyar származású vegyész-kutatók munkájáról, a szomszédos országokban, határainkon kívül működő magyar kémikusok közzétételre érdemes tudományos eredményeiről. Helyet kapnak a folyóiratban könyvismertetések, kémiai és rokontárgyú kiadványokról. Külön rovatként közli a korábban már a Magyar Kémiai Folyóirat-ba beolvadt Kémiai Közlemények profiljából átvéve akadémiai székfoglalók, MTA doktora címért megvédett értekezések és PhD-dolgozatok összefoglalóit és akadémiai fórumokon elhangzott egyes előadások rövidített változatát. Idegen nyelven már közzétett cikkek másod-közlését a folyóirat nem vállalja. Terjedelem túllépést csak a szerkesztőbizottság hozzájárulásával, a többlet terjedelem megváltása ellenében fogad el.

Az egyes közlemény-fajták térítésmentesen, szerkesztőbizottsági hozzájárulás nélkül kitölthető terjedelme (nyomtatott oldalak):

1. Összefoglaló közlemények a) jelentős, aktuális kutatási terület legújabb nemzetközi eredményeiről: max. 8 + 1 oldal angol nyelvű kivonat, b) kiemelkedő hazai kutatóhelyek újabb eredményeiről, ill. c) külföldön alkotó magyar származású kiemelkedő elismertségű kutatók munkásságáról: max. 6 + 1 oldal angol nyelvű kivonat.
2. Eredeti közlemények: új tudományos eredményeket bemutató, lektorált magyar nyelvű közlemények: max. 4 + 1 oldal angol nyelvű kivonat. Előnyt élveznek fiatal kutatók (pl. kiemelkedő PhD értekezések összefoglalója) és határon túli magyar kutatók munkái.
3. A „Kémiai Közlemények” rovatban a) Akadémiai székfoglaló előadások rövidítve és b) MTA Doktora védések anyagának összefoglalói: max. 4-4, továbbá c) a Szerk. Bizottság, vagy az MTA Kémiai Tud. Osztálya által kiválasztott és az Osztály szervezésében elhangzott előadás összefoglalója: max. 2 oldal + féloldalas angol nyelvű kivonat.
4. Könyvismertetés: max. fél oldal.

A megadott maximális terjedelem túllépéséhez esetenként a Szerkesztő Bizottság – a költség-többlet szerző általi megtérítése ellenében – hozzájárulhat.

A Semmelweis Egyetem Gyógyszerészi Kémiai Intézet, 1092 Budapest, Högyes Endre u. 9. címet csak akkor használják, ha a közvetlenül a szerkesztőségnek szóló, postai úton érkező levélről van szó (pl. reklamáció, elfogult bírálat vagy plágium stb. esetében).

Az irodalmi hivatkozásoknál a DOI számokat is kérjük feltüntetni.

A képleteket és ábrákat külön file-ban is, vagy csak így kérjük csatolni a közlésre beküldött kéziratokhoz.

A levelező szerző elérhetőségét (telefon, fax, e-mail cím) kérjük a név lábjegyzeteként megadni.

Az angol nyelvű összefoglalót nem abstract formában, hanem bő kivonatként (legalább 3/4 nyomtatott oldal terjedelemben) kérjük csatolni.

Kérjük, hogy a tartalomjegyzékhez a szerzők adják meg közleményük angol címét.

A kézirat elkészítését segítő mintafájlt, valamint a részletes formai követelményeket a folyóirat honlapján találja meg:

<http://www.mkf.mke.org.hu>

Magyar Kémiai Folyóirat

HUNGARIAN JOURNAL OF CHEMISTRY

és

MTA Kémiai Közlemények

A Magyar Kémikusok Egyesületének lapja

Megindította Than Károly 1895-ben

Főszerkesztő: Sente Lajos**A szerkesztőbizottság tagjai:**Borbás Anikó, Huszthy Péter, Fellingner Attila, Gelencsér András,
Keglevich György, Kurtán Tibor, Szakonyi Zsolt**Szerkesztő:** Balogh György Tibor**Technikai szerkesztő:** Dinnyés Tünde

TARTALOMJEGYZEK

FŐSZERKESZTŐI LEVÉL

Sente Lajos, Balogh György Tibor: Szerkesztői
üzenet és köszöntő a Magyar Kémiai Folyóirat
Olvasóihoz3

IN MEMORIAM

Hudecz Ferenc: Medzihradszky Kálmán, az MTA
rendes tagja. Fél évszázad a peptidek között4

Mező Gábor: 100 éve született Szekerke Mária
a rákkutatással kapcsolatos hordozó rendszerek
kifejlesztésének egyik úttörője7

DOKTORI ÖSSZEFOGLALÓK

Ambrus Rita: Szemcseméretcsökkentő eljárások
a modern gyógyszerfejlesztésben; nazális és
pulmonális hatóanyagbevitel (MTA doktori értekezés
összefoglaló).....12

KÖZLEMÉNYEK

Sohár Pál: Az infravörös (IR) spektroszkópia
bűvöletében.
Kutatói pályafutásom első fél évtizede.....19

Körmöczy Tímea: Egy- és kétdimenziós LC-MS
kapcsolt technikák bioanalitikai, lipidomikai és
metabolomikai alkalmazása44

CONTENT

EDITORIAL LETTER

Lajos Sente, György Tibor Balogh: Editorial
Greetings and Message to Readers3

IN MEMORIAM

Ferenc Hudecz: Half century with peptides:
Remembering Kálmán Medzihradszky.....4

Gábor Mező: Maria Szekerke born 100 years ago:
Pioneer of the anticancer drug targeting agents7

PHD AND DSC SUMMARIES

Rita Ambrus: Particle size reduction processes
in modern drug formulation;
nasal and pulmonary drug administration.....12

PAPERS

Pál Sohár: Under the Spell of IR-Spectroscopy:
The first half decade of my career19

Tímea Körmöczy: Bioanalytics, lipidomics and
metabolomics application of one- and two-
dimensional LC-MS techniques44

Demeter Fruzsina, Herczeg Mihály: Potenciálisan
véralvadásgátló heparin-analóg oligoszacharidok
szintézise 51

Balatoni-Oláh Zita, Varga Tamás és Szűcs Zoltán:
Radiogyógyszer-kutatás aktualitása itthon és
világviszonylatban 58

Vértes Ákos: Sósav és szójabab – Szakmai
visszatekintés 65

Fruzsina Demeter, Mihály Herczeg: Synthesis
of potentially anticoagulant heparin-analog
oligosaccharides 51

Zita Oláh-Balatoni, Tamás Varga, and Zoltán Szűcs:
Radiopharmaceutical research at home and
worldwide/internationally 58

Ákos Vértes: Hydrochloric acid and soybean –
A professional retrospective 65

Szerkesztői üzenet és köszöntő a Magyar Kémiai Folyóirat Olvasóihoz

Budapest, 2024 októberében

Tisztelt Olvasó!

A több mint 100 éves, nagy hagyományokkal rendelkező Magyar Kémiai Folyóirat (MKF) új szerkesztőiként köszöntjük Önöket. Legfontosabb feladatunknak tekintjük, hogy elődeink, Sohár Pál és Huszthy Péter akadémikusok sokéves, kiváló szerkesztői munkáját méltó módon és a tőlük megszokott színvonalon tovább folytassuk. Törekszünk a folyóirat egyik legfontosabb küldetésének, a magyar kémiai szaknyelv ápolásának megőrzésére. E törekvésünk megvalósításában az MTA 197. Közgyűlésének ünnepi nyilatkozata is megerősít minket, miszerint: „A magyar nemzet által életre hívott Akadémia soha meg nem szűnő, fel nem adható kötelezettsége – Széchenyi István szavaival – „a nemzetiség és a nyelv erősítése, terjesztése és pallérozása”. A Magyar Tudományos Akadémia a XXI. században is eleget kíván tenni Arany János óhajtatásának is. Akadémiánk nem feledti „a tudományok szakkbéli művelése mellett, a »magyar nyelven művelés« jelentőségét”, hogy „a tudós akadémiában maradjon valami az egykori nyelvművelő társaságból!”

A Magyar Kémiai Folyóirat a továbbiakban is fő feladatának tekinti, hogy a hazai és külföldön élő és alkotó magyar szakemberek kiemelkedő tudományos eredményei, sikerei magas szakmai színvonalon legyenek hozzáférhetők. A magyar nyelven történő eredményközlés fontos szerepet játszhat a fiatal hazai és a határainkon túl élő kémikus nemzedékek számára a kémiai szaknyelv szabatos és választékos elsajátításában, művelésében.

A folyóirat – a hagyományoknak megfelelően – továbbra is az alábbi közlemény típusokat jelenteti meg:

- Eredeti magyar nyelvű közlemények (előnyben részesítve fiatal kutatók, doktoranduszok első önálló munkáit)
- Összefoglaló cikkek hazai kiemelkedő teljesítményű kutatók és kutatóműhelyek eredményeiről
- Magyar származású, külföldön alkotó sikeres kémikusok munkásságának megismertetése
- A határon túli magyar kémikusok közlésre érdemes eredményeinek bemutatása

- Beszámolók hazai és itthon szervezett nemzetközi kémiai konferenciákról
- A kémiai és rokontárgyú kiadványok, könyvek ismertetése
- Egyetemi, akadémiai és magánvállalkozásban működő kémiai kutatóhelyek intézményi bemutatói
- Az akadémiai székfoglalók, az MTA doktora címért megvédett értekezések, habilitációk és PhD dolgozatok összefoglalói
- Akadémiai fórumokon elhangzott érdekesebb előadások rövidített változatai

A MKF-ban megjelenő közleményekhez egy-egy tartalmas angol nyelvű összefoglaló is tartozik.

Ami új lesz a folyóirat életében:

A MKF 2024-től kezdve **csak elektronikus formában, nyilvánosan hozzáférhető módon** jelenik meg, ezzel is lehetővé téve szélesebb körben a közleményekhez történő hozzáférést az érdeklődő olvasó számára. A folyóirat a Magyar Kémikusok Egyesülete honlapjáról érhető el, és terveink szerint hamarosan az MTA Kémiai Tudományok Osztálya honlapján is hozzáférhető lesz. Ezen túlmenően igyekszünk a Folyóiratot olyan web alapú szakmai fórumokon keresztül is reklámozni, mint a LinkedIn vagy a ResearchGate. A lap szerkesztői számára nagy megtiszteltetés és megnyugtató szakmai garancia, hogy a hazai kémia tudomány kiemelkedő művelői elfogadták a lap szerkesztő bizottságába történő felkérésünket. A Magyar Kémiai Folyóirat szerkesztő bizottságának tagjai: Borbás Anikó, Huszthy Péter, Fellingner Attila, Gelencsér András, Keglevich György, Kurtán Tibor, Szakonyi Zsolt professzorok.

Tisztelettel:

Szente Lajos
főszerkesztő

Balogh György Tibor
szerkesztő

Medzihradszky Kálmán, az MTA rendes tagja Fél évszázad a peptidek között

Hudecz Ferenc*

ELTE Szerves Kémiai Tanszék, Pázmány Péter sétány 1A, H-1117, Budapest, Magyarország

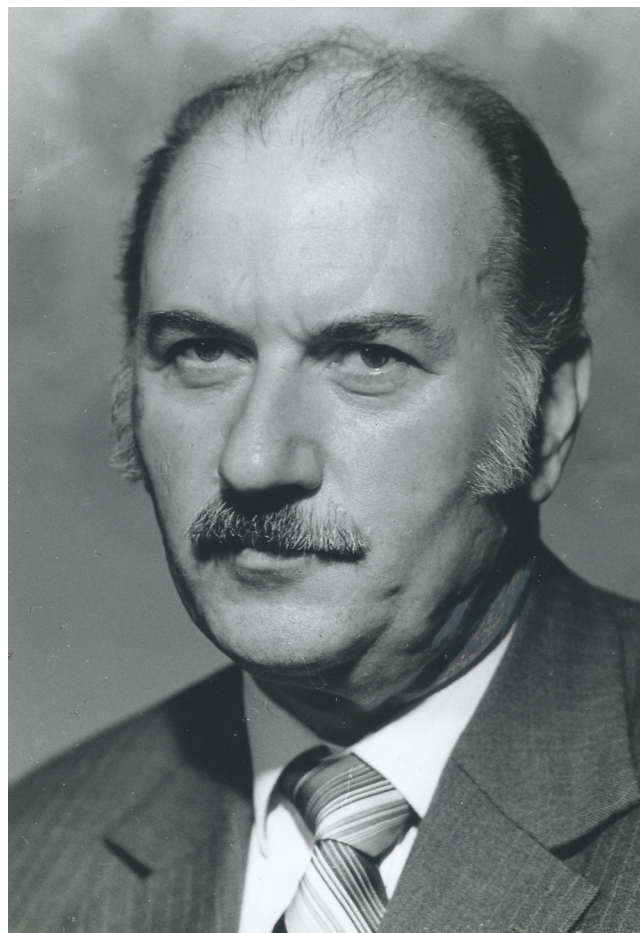
Öt éve, 2019. május 20-án, életének 92. évében hunyt el Medzihradszky Kálmán kémikus, egyetemi tanár, a Magyar Tudományos Akadémia (MTA) rendes tagja, a peptid- és biorganikus szerves kémia nemzetközileg elismert kutatója, az ELTE iskolateremtő professzora, rektorhelyettese, az MTA Kémiai Tudományok Osztályának korábbi elnöke. Kutatási területe az aminosavak, peptidek és a fehérjék kémiája, a természetes peptidek szerkezete és biológiai hatása közti összefüggések tanulmányozása volt.

Medzihradszky Kálmán 1928-ban született Rákoscabán. „Tizenhárom éves korom óta akarok kémikus lenni... Megvolt nekem Sztrókey Kálmán „Kis kémikus”-nak nevezett könyvecskéje, meg egy kémiai kísérletező-szekrény a szüleimtől, és én onnét kezdve már robbantam, színeztam, mindent csináltam a kémiában” – meséli 2008-ban az ELTE Aulájában az Akadémikusok Fórumán az ELTE korábbi rektorának, Klinghammer Istvánnak. Az egyik, vízről szóló felmérő dolgozata után tanára azt mondta: „Édes fiam, te természettudományos szakra még...”. 1946-ban érettségizett a budapesti VIII. kerületi Állami Zrínyi Miklós Gimnáziumban, majd felvették a Magyar Királyi Pázmány Péter Tudományegyetem Bölcsészettudományi Kar vegyész szakára. Az addigra Eötvös Loránd fizikus nevét viselő egyetem (Eötvös Loránd Tudományegyetem, ELTE), Természettudományi Karán (TTK) szerzett vegyész diplomát (1950), doktorált (1962). A diploma megszerzése után az ELTE TTK Szerves Kémia Tanszékének oktatója lett, tanársegéd (1950–1957), adjunktus (1958–1967), docens (1967–1971), egyetemi tanár (1971–1998), majd emeritus professor (1998-tól).

Az 1949/1950-es tanévben utolsó éves vegyészként „szaktanári engedéllyel végzett önálló búvárkodást” és kitartó munkával az IG Farben cég eljárása alapján a szikrázóan kék színű antrakinon típusú indigófestéket állított elő. Talán ennek a festéknek is köszönheti, hogy Bruckner Győző professzor felkérésére, akit 1949-ben hívták meg Szegedről a budapesti Tudományegyetem Szerves Kémiai Tanszékének élére, bekapcsolódik a poliglutaminsavak szerkezetvizsgálatába. „Fájó szívvel odahagytam hát a színezékek világát, és megkezdtem ismerkedésem a Magyarországon akkor még csak a professzor és egy-két munkatársa által művelt peptidkémiaiával” „... egy világ dőlt össze, mert a poligluta-

minsav nem színes, nem illatos, nem kristályos – csak egy óriásmolekula. Aztán ebből lett a peptidkémia Pesten”.

A természetes poliglutaminsav szerkezetvizsgálatának kutatása során fedezte fel az anthrax-poliglutaminsav-peptidek intramolekuláris transzpeptidációjának jelenségét. 1962-ben Akadémiai Díjat kapott és ugyanettől az évtől az MTA–TMB önálló aspiránsa lett (1962–1965). 1967-ben védte meg az MTA kémiai tudományok kandidátusa disszertációját „Glutaminsav-peptidek intramolekuláris transzpeptidációja és kötéstípusának meghatározása.” címmel.



* Hudecz Ferenc, az MTA rendes tagja

Tel.: +36 30 405 3964, +36 1 331 4379, +36 1 302 4808, e-mail: ferenc.hudecz@ttk.elte.hu

Érdeklődése később elsősorban a humán adrenokortikotróp hormon (ACTH) teljes kémiai szintézise felé fordult. 1960 és 1964 között megvalósította az ACTH teljes szerves kémiai szintézisét Bajusz Sándor (Gyógyszerkutató Intézet, később IVAX) és Kisfaludi Lajos (Kőbányai Gyógyszerárugyár, később Richter Gedeon Vegyészeti Gyár) által vezetett kutatócsoportokkal együttműködésben (1967). Ezt a nemzetközileg kiemelkedő új tudományos – tegyük hozzá alapkutatási – felismerés szépszámu szabadalmat, valamint hazai elismerésként 1970-ben az arany fokozatú Állami Díjat eredményezett.

Medzihradszky Kálmán értekezésével, amely az adrenokortikotróp peptidhormon biológiai hatások fragmentálásának szintézisével, jellemzésével foglalkozott, ugyanebben az évben szerezte meg az MTA kémiai tudomány doktora tudományos fokozatot. („Kortikotropin fragmenták szintézise és biológiai aktivitása.” 1969). Egy évvel később, egyetemi tanárrá nevezik ki a Szerves Kémiai Tanszéken.

Az 1970-es évektől – együttműködve munkatársaival, köztük feleségével Medzihradszky-Schweiger Hedvig tudományos főmunkatárssal – nemzetközileg is alapvetően új eredményeket értek el. Élénk nemzetközi vita után be is bizonyították, hogy a már ismert aktív centrumon kívül a peptid N-, illetve C-terminális közelében elhelyezkedő peptidszakaszok ugyancsak mutatnak melanocitákat aktiváló hatást, és a békák bőrének elsötétedését okozzák. Igazolták az alfa-melanotropin polipeptid-hormon (alfa-MSH) többszörös aktív centrumát, valamint különböző jelzett, illetve citosztatikus enkefalin-származékok és opioid receptorhoz kötődő más peptidszármazékok tervezése, létrehozása és jellemzése céljából. Tudományos eredményei, nemzetközileg elismert munkássága alapján az MTA 1982-ben levelező, 1990-ben pedig rendes tagjává választották.

Bruckner Győző nyugalomba vonulása után (1970) Medzihradszky Kálmán vette át a Bruckner által 1961-ben alapított MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport szakmai, majd szervezeti irányítását (1990–1998). Erről egy vele készült interjúban így beszél: „A csoport léte lehetőséget adott arra, hogy az Akadémia anyagi eszközökkel támogassa a Szerves Kémia Tanszéken folyó kutatásokat, s így az egyetemi hallgatókat a tudomány „frontvonalában” dolgozó szakemberek oktathassák.” 1990 és 1998 között a csoportban 120 színvonalas, nemzetközi folyóiratban közölt cikk születik, s a munkatársak 175 előadást tartanak itthon és külföldön. 1991 és 1994 között a Kutatócsoport vezetésével valósult meg – az egyik első, hazai témavezetésű európai TEMPUS program („Korszerű módszerek a biomedicinális kutatásban”), amelyben angol (University of Nottingham) és spanyol (Universidades de Barcelona) partnerekkel dolgoztunk együtt. A Kutatócsoport azóta is sikeresen szerepel hazai és EU-pályázatokon.

Az egyetemi kutató- és oktatómunka mellett az 1976-tól az ELTE TTK Vegyész Szakbizottságának vezetője, majd az ELTE rektorhelyettese (1980–1983), azt követően

az ELTE TTK dékánja (1983–1989) majd a TTK Kémiai Tanszékcsoportot vezetője (1989 – 1993). Hivatali idején kezdődött meg az ELTE lágymányosi épületegyüttesének építése.

Egyetemi pályafutása (1950–2019), valamint az MTA Peptidkémiai Kutatócsoportja tudományos munkájának irányítása mellett (1970–1998), 1976 és 1991 között az MTA Központi Kémiai Kutatóintézet Molekulárfarmakológiai Osztályát is vezette. Elsőként állítottak elő, olyan jelentős aktivitású opioid peptid származékot, amely a szinaptoszóma membránokon irreverzibilis receptor-inhibitornak bizonyult. Egy másik származék segítségével sikerült bizonyítaniuk, hogy a morfinban jelenlévő fenolos hidroxilcsoport nem feltétlenül szükséges az opioid hatás kiváltásához.

A hazai peptidkémiai kutatások eredményeinek nemzetközi elismertetésére Medzihradszky Kálmán pályája kezdetétől nagy hangsúlyt fektetett. 1958-ban részt vesz az első Európai Peptid Szimpóziumon, majd 1964-ben Bruckner Győző segítőkjeként fő szervezője – a magyar peptidkémia nemzetközi megbecsülését jelző – a Budapesten rendezett 7. Európai Peptid Szimpóziumnak. 1950-től nemzeti képviselő az Európai Peptidkémikusok Bizottságában.

1988-ban létrejön az European Peptide Society (EPS), amelynek alapító elnöksége: Geoffrey T. Young (Oxford) elnök, tagjai Medzihradszky Kálmán, Günther Jung (Németország), Albert Loffet (Franciaország) és Ernest Giralt (Spanyolország). Munkásságát, szakmai eredményeit a Társaság 2002-ben Josef Rudinger-díjjal, Pro European Peptide Society díjjal (2008) és az EPS alapításának 25. évfordulóján a Társaság közgyűlése – közfelkiáltással – az alapítótakat a 2004-ben létrehozott „Pro European Peptide Society” emlékéremmel tünteti ki, amelynek átadására 1998-ban a 25th European Peptide Symposium keretében, Budapesten került sor. Fontos megemlíteni, hogy 2002-ben két magyar peptidkémikus kapott Rudinger díjat: Medzihradszky professzor és Bajusz Sándor tudományos tanácsadó (Gyógyszerkutató Intézet, Budapest).

Fontos megemlíteni, hogy a tudományterület fejlesztésének elősegítésére Bajusz Sándorral 1996-ban létrehozzák az „Alapítvány a Magyar Peptid- és Fehérjekutatásért” alapítványt, amely működése alatt eddig közel 500 ösztöndíjat adományozott a PhD disszertációk befejezését, illetve elsősorban a nemzetközi konferenciákon történő bemutatását elősegítendő.

Medzihradszky Kálmán az ELTE professzoraként 1998-ban vonult nyugdíjba. Egy évvel később professor emeritus címet kapott és 2003-ban az ELTE diszkdoktorává avatta.

Medzihradszky professzor fontosnak tartotta és sokoldalúan támogatta az MTA és az egyetemek együttműködését. Ezt a törekvést jelzi az is, 70 évesen, 1998 és 2008 között 10 éven keresztül, működött az egyetemi MTA Kutatócsoportok

Tudományos Tanácsadó Testülete (Hálózati Tanács) matematika- és természettudományokért felelős alelnökeként.

Az ELTE munkatársai, a hallgatók, az Országos Tudományos Diákköri Tanács, valamint a Pro Renovanda Cultura Hungariae Alapítvány nagyra értékelte több évtizedes tevékenységét a tudományos utánpótlás nevelésében. Több, mint 10 évig volt az ELTE TTK Tudományos Tanácsának elnöke, az Országos Tudományos Diákköri Tanács „*Honoris Causa Pro Scientia* aranyérem” díjjal (2001), a Pro Renovanda Cultura Hungariae Alapítvány pedig „Pázmány Péter felsőoktatási díjjal” (2009) tüntette ki.

Az 1969-ben megalakult, 1972 óta szinte minden évben tudományos fórumot biztosító MTA Peptidkémiai Munkabizottság vezetője közel húsz évig (1973-1991), az MTA tagjaként (1982-2019), hat éven át az MTA Szerves és Biomolekuláris Tudományos Bizottságának elnöke (1997-2002), majd a Kémiai Tudományok Osztálya elnökeként két cikluson keresztül (2005-2011) fáradhatatlanul dolgozott és vett részt a Magyar Tudományos Akadémia tevékenységében.

Medzihradszky Kálmán személyében egy széles látókörű, nemzetközileg elismert tudóssal, iskolateremtő professzorral, szakmai vezetővel ismerkedhettünk meg, aki tudományos közéleti tevékenységével is a tudást, a teljesítményt és a minőséget szolgálta. Vezetési stílusa, gyors problémafelismerő képessége, nyílt és őszinte vitákban világosan megfogalmazott elvszerű véleménye, racionális döntései, bölcsessége – nehéz helyzetekben is – kiemelkedő szerepet játszott szakmai, tudánypolitikai kérdések és emberi konfliktusok előremutató megoldásában. Munkásságát kör-

nyezete, a hazai és nemzetközi szakmai testületek – többek között – az MTA elnöksége Akadémia Díjjal (1962), az 1998-ban alapított Bruckner Győző-díjjal (2004), az egyetem ELTE Eötvös Gyűűjével (2008), a kormányzat Magyar Köztársasági Érdemrend középkeresztje (1998) és a Csehszlovák Tudományos Akadémia Heyrovský aranyéremmel fejezte ki elismerését (1982).

Egy beszélgetésben említi: „gondosan kiépítettem a visszavonulás útját, nem kerülök légüres térbe. Közismert rólam, hogy számos hobbim van”. Rá jellemző módon, amikor az 1980-as években kaktusz-gyűűteménye kinőtte a régi lakást, kétezzer darabot az ELTE Botanikus Kertjének aján-dékozott, dékánként ápolt. Az új lakásban a gyűűteményt sikerült újraépíteni és a Botanikus kert állománya kétezer-kétszázra bővült. Öt évig az 1971-ben alakult Magyar Kaktuszgyűűjtők Országos Egyesületének vezetője volt. De nagy lelkesedéssel gyűűjtötte a bélyegeket is, az ELTE bélyeggyűűjtő körének elnökeként. Legnagyobb szenvedélye, az ábrahámhegyi hétvégi ház, a kert és az ötszáz négyszögöl szőlő volt – a metszéstől a szüreten át a borkészítésig és kóstolásig. Ezt a sokéves tapasztalatot az MTA javára kamatoztatta, amikor 2009-ben kihirdették az Első Akadémia Bormustra eredményét. A zsűriben, amelynek társelnökei Pálkás József, MTA elnöke és Hajós György kémikus professzor voltak, Medzi értékelése, tudása és véleménye is hozzájárult a győűztesek kiválasztásához – a 133 borminta megkóstolása után.

Zenekedvelő volt – nem véletlenül köszöntötte a házaspárt a 90. születésnapj ünnepségen az ELTE Művészeti Egyűűttes Bartók Béla Énekkara és az Egyetemi Koncertzenekara. Az ünnepeltek évtizedek óta jelen vannak az énekkar és a koncert zenekar fellépéseiben, élvezik előadásaikat, a közösséget.

100 éve született Szekerke Mária

a rákkutatással kapcsolatos hordozó rendszerek kifejlesztésének egyik úttörője

Mező Gábor*

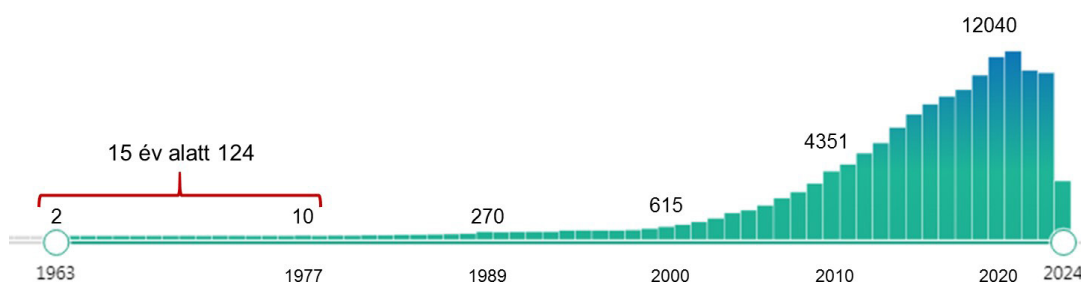
ELTE Szerves Kémiai Tanszék, Pázmány Péter sétány 1A, H-1117, Budapest, Magyarország

1. Szekerke Mária a kutató

Szekerke Mária kora egyik legkiválóbb magyar tudósa volt. Karrierje 1947-ben kezdődött Szege-
den, ekkor szerezte meg vegyészdiplomáját. Ez-
után Bruckner Győző professzor témavezetésével
dolgozik, majd 1949-ben „*summa cum laude*”
eredménnyel szerzi meg doktori fokozatát és ki-
váló teljesítménye alapján „*sub laurea Almae
Matris*” címmel avatják az Egyetem legfiatalabb
doktorává. Még ugyan ebben az évben Bruckner
professzor (aki az ELTE egyetemi tanára lett)
meghívja a Szerves Kémiai Tanszékre, ahol ta-
nársegédként kezdi meg kutatásait. Fő kutatási
területe az 1960-as évek elejétől a tumorelles
kemoterápiában alkalmazható vegyületek és azok
szelektivitásának növelése. Korát megelőzve az
első között hangsúlyozza, hogy a tumorelles
szerek szelektivitásának növelése – többek kö-
zött – megfelelő gyógyszer hordozókkal valósít-
ható meg. Kutató munkájának újszerűségét bizo-
nyítja, hogy a PubMed „drug targeting, cancer”
címszavak alatt 1963 és 1977 között összesen 124
cikket tart számon, míg manapság évente jelenik
meg ennek százszorosa a témában.



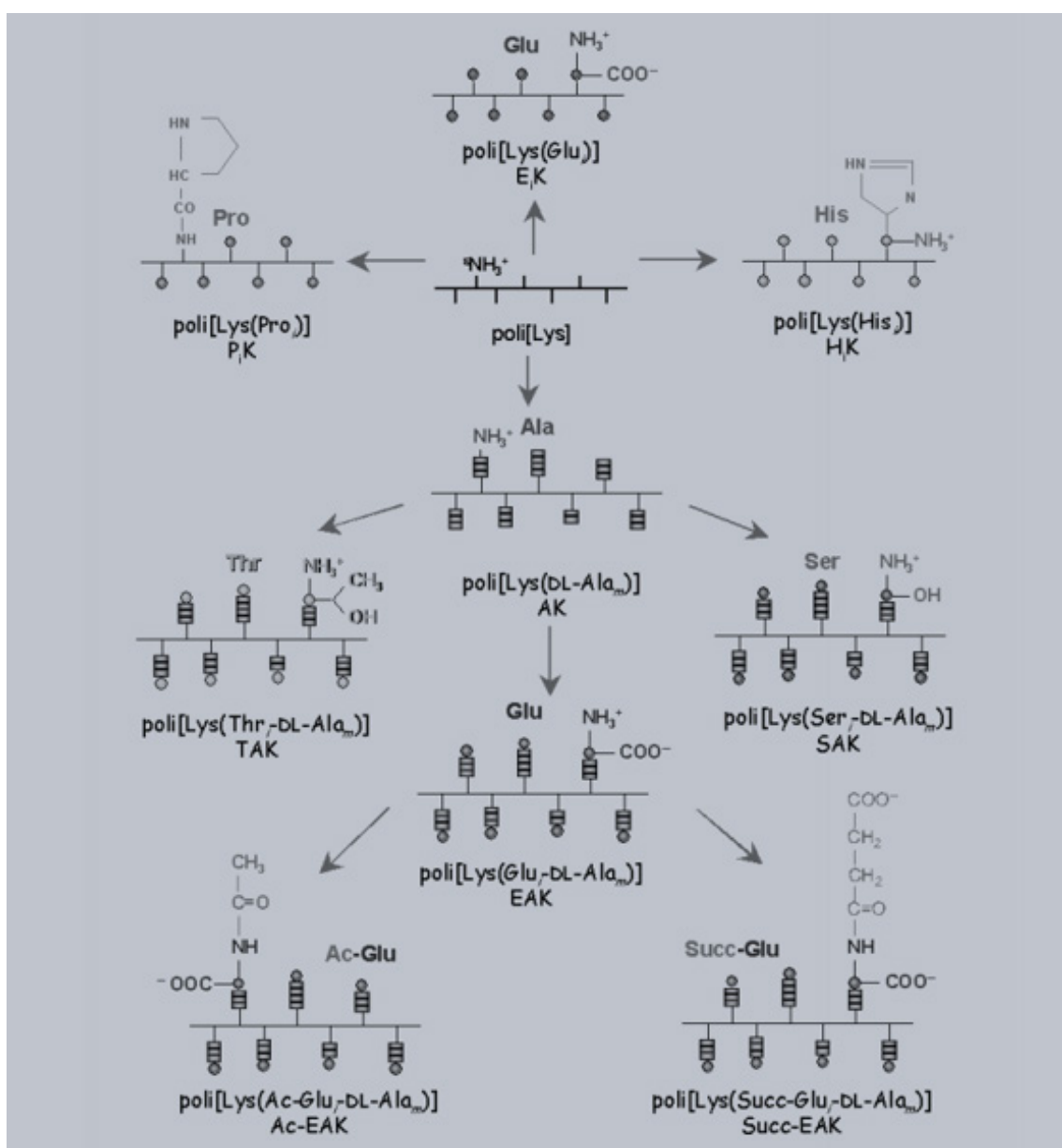
Szekerke Mária (1924-2000)
ELTE, TTK, Szerves Kémiai Tanszék tablókép



* Tel.: +36 1 372 2500/1426, e-mail: gmezo@elte.hu

1961-től az akkor megalakult Peptidkémiai Kutatócsoport munkatársaként, majd 1968-tól főmunkatársaként dolgozott azon, hogy miként lehet alkalmazni az egészséges és a tumoros sejtek különbségeit (például sejtfelszíni receptorok, metabolikus eltérések) a hatóanyagokat célzottan és szelektíven a tumorsejtekbe juttató hordozók fejlesztésében. MTA-ösztöndíjasként 1963-ban 9 hónapot tölthetett a londoni Chester Beatty Research Institute kémiai laboratóriumában, majd 1974-75-ben IREX ösztöndíj segítségével 5 hónapot a National Cancer Institute vendégkutatójaként Bethesda-ban (USA). Ezen kutatóhelyeken elmélyítette szakmai tapasztalatait a gyógyszer hordozók területén és életre szóló munkakapcsolatokat alakított ki. Fontos eredménye annak bizonyítása, hogy a peptid-alapú polimer

hordozók a tumorsejtekbe - azok fagocitáló képessége miatt - az egészséges sejteknél nagyobb mértékben jutnak be. Már 1957-ben megoldotta az L- és D- α,γ -poliglutaminsav szintézisét,¹ majd természetes fehérjéket (pl. HSA) és szintetikus polipeptideket (poli-DL-Ser és polilizin gerincű elágazó láncú polipeptidek) alkalmazott tumorellenes hatóanyagok hordozójaként.²⁻⁶ A jövőbeni célzott tumorterápiában alkalmazható, ígéretes hordozókkal kapcsolatos eredményeit többek között a Nature folyóiratban közölte. Szekerke Mária 1977-ben védte meg akadémiai doktori értekezését „Peptid-jellegű hordozók szerepe a rákellenes gyógyszertervezésben” címmel. Kutatómunkájában precíz és alapos volt, és az eredményekkel kapcsolatban az okokat kereste és tanítványait, hallgatóit is erre nevelte.



Polilizin gerincű elágazó láncú polipeptid szerkezetek

2. Szekerke Mária a Tanárnő

Szekerke Mária - ahogy mi hívtuk a „Tanárnő” - laborja az ELTE Múzeum körüti egység B épületében, a Trefort

kertben volt. Tanárnőnek nem volt külön irodája, egy kis íróasztalnál dolgozott az 5-ös laborban a számos hallgató és laboráns között. Folytonos jelenléte nagyon inspiráló légkört teremtett.



Szekerke Mária, Tanárnő asszisztensei és PhD hallgató kollégái körében
(a képen láthatók: Szilágyi Lászlóné Adrienn, Kiskó Mária, Szekerke Mária, Bősze Szilvia, Vörös Andrea, Pálvölgyi Róbert, Uray Katalin).

Annak ellenére, hogy háttal ült a laborasztaloknak - látszólag teljesen elmélyedve az irodalmazásban -, mindig tudta mi történik a háta mögött. Abban a pillanatban, hogy valami anomáliát észlelt, gyakran oda sem fordulva javasolt megoldást a problémára. Komolyabb esetben rögtön felugrott, hogy segítsen az éppen zajló munkafolyamatban. Rengeteget lehetett tanulni tőle kísérletezés közben, mind elméleti, mind gyakorlati téren. Ha kellett, saját maga mutatta meg azokat a fogásokat, amelyek fontosak voltak a jól végrehajtott kísérlethez. Apró, alkalmanként pikírt megjegyzéseiből az emberek hamar megértették, hogy Tanárnő a szorgalmat, kitartást, precizitást, a kutatáshoz való érdeklődő hozzáállást és a jó időbeosztást tartja a legfontosabb kutatók számára megszívlelendő tulajdonságnak. Mindig szóvá tette, ha valaki hosszabb időre eltűnt a laborból, le-

gyen az egy hosszúra nyúlt ebéd (Halat evett? – kérdezte), vagy akár pártgyűlés. Értékelte az egyéni kreativitást, de megtanította kollégáinak a hatékony csoportmunkát is. Néha kissé kíméletlennek tűnt, mikor egy-egy cikket, dolgozatot többször íratott át vagy egy-egy előadás próbán rengetegszer félbeszakította és keményen bírálta az éppen próbáló kollégát. Viszont mindenki, akivel dolgozott hamar megértette, hogy mindezek annak érdekében történtek, hogy a legjobbak legyünk. Amikor a nagy „fellépés”, a szakmai közönség előtti előadást megelőzően falféheren várakoztunk, mindig azzal nyugtatott minden kollégát „Ne izguljon, ehhez maga ért a legjobban”. Saját példájával, habitusával azt mutatta, hogy a kutatás intellektuális örömet adó szeretete és nem az elismertség, a pozíciók és kitüntetések hajszolása tesz valakit jó kutatóvá.



Szekerke Mária előadás tartás közben, ELTE TTK

Szekerke Máriára emlékezve önkéntelenül is nyers őszintesége jut először eszünkbe. Sem szakmai, sem a napi élet dolgaival kapcsolatban nem rejtette véka alá véleményét. Meghallgatta, tolerálta és tiszteletben tartotta mások gondolatait, személyiségét. Mélyen hitt abban, hogy a különbözőképpen gondolkozók is megérthetik és tisztelhetik egymást. Ennek talán legszebb példája Kucsman Árpád professzorral való kapcsolata, amelyet kívülállóként kutya-macska barátságnak gondolhattunk. Pedig mélyen tisztelték egymást, ami sok szép gesztusban megnyilvánult. Kucsman professzor minden születésnapján egy szál sárga rózsával köszöntötte fel Tanárnőt.



Kucsman Árpád sárga rózsával köszönti Szekerke Máriát a Tanári Klubban egy születésnap ünnepségen (Eötvös Loránd Tudományegyetem, Szerb utca).

Szekerke Mária széles szakmai ismeretei mellett nyitott volt a világ és az ország eseményeire is, járatos volt a művészetekben, bejárta a világ sok országát Mexikótól Kínáig turistaként, vagy éppen szakmai útjain. A nehézségeket

és csalódásokat magában küzdötte le, a környezetét saját problémáival nem terhelte. Másoknak kivételes empátiával, szeretettel és intuícióval segített.



Szekerke Mária a Peptidkémiai Kutatócsoportban dolgozó kollégákkal az 1990-es évek végén
(alsó sor balról jobbra: Hudecz Ferenc, Kóczán György, Mihala Nikolett, Skribanek Zsolt, Orosz György,
középső sor balról jobbra: Windberg Emőke, Nagy Ildikó, Reményi Judit, Uray Katalin,
Magyar Anna, Szekerke Mária, Medzihradszky-Schweiger Hedvig,
hátsó sor balról jobbra: Bódi József, Kiss László, horvát vendég hallgató Siniša Stipaničić,
Süliné Vargha Helga, Mező Gábor, Medzihradszky Kálmán)

Szekerke Mária tanítványának és kollégájának lenni életre szóló élmény volt és szerencsésnek érzem magam, hogy ez számomra megadatott, köszönet érte.

Irodalom

1. Bruckner V, Szekerke M, Kovács J.: Synthesis of alpha,gamma-poly-L-glutamic acid and alpha,gamma-poly-D-glutamic acid. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* **309**: 25-42 (1957)
<https://doi.org/10.1515/bchm2.1958.309.1.25>
2. Szekerke M.: Syntheses of Poly-DL-Serine Derivatives containing Cytotoxic Groups. *Nature* **199**: 280 (1963)
<https://doi.org/10.1038/199280a0>
3. Wade R, Whisson ME, Szekerke M.: Some Serum Protein Nitrogen Mustard Complexes with High Chemotherapeutic Selectivity. *Nature* **215**, pages 1303-1304 (1967)
<https://doi.org/10.1038/2151303a0>
4. Szekerke M, Horváth M, Érchegeyi J.: A New Approach to the Study of the Contribution of Peptide Carriers to Antitumor Activity; Binding of the Peptide Moiety to Human Serum Albumin. *FEBS Letters* **44**: 160-163 (1974)
[https://doi.org/10.1016/0014-5793\(74\)80716-7](https://doi.org/10.1016/0014-5793(74)80716-7)
5. Szekerke M, Driscoll JS.: The use of macromolecules as carriers of antitumor drugs. *Eur J Cancer* **13**: 529-537 (1977)
[https://doi.org/10.1016/0014-2964\(77\)90114-1](https://doi.org/10.1016/0014-2964(77)90114-1)
6. Hudecz F, Szekerke M.: Investigation of drug-protein interactions and the drug-carrier concept by the use of branched polypeptides as model systems. Synthesis and characterization of the model peptides. *Coll Czech Chem Commun* **45**: 933-940 (1980)
<https://doi.org/10.1135/cccc19800933>

Szemcseméretcsökkentő eljárások a modern gyógyszerfejlesztésben; nazális és pulmonális hatóanyagbevitel (MTA doktori értekezés összefoglaló)

AMBRUS Rita*

Szegedi Tudományegyetem Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet, Eötvös utca 6, 6720 Szeged, Magyarország

1. Bevezetés és célkitűzések

A modern gyógyszer technológia célja olyan stabil készítmények kutatása és fejlesztése, amelyek hatóanyaga megfelelő helyen és időben szívódik fel és fejti ki hatását. A korszerű szemcseméretcsökkentő eljárások (mikro-, szubmikro- és nano-mérettartomány) alkalmazása minőségi ugrást jelent a meglévő gyógyszerek hatás-optimalizálásában, valamint újabb készítmények formulálását teszi lehetővé különböző megbetegedések terápiájában.

A hatóanyagok mikronizálásával és nanonizálásával gyorsabb oldódási sebességet érünk el, s ezzel növelhetjük a készítmény biológiai hasznosíthatóságát. Azonban a kívánt méret elérése különleges szemcseméretcsökkentő (dezinTEGRÁLÓ és INTEGRÁLÓ) eljárásokat igényel, különös tekintettel a nanotechnológiára. Ez utóbbi esetében a nagyobb energiabefektetés és a hosszabb műveleti idő egyaránt fokozza az adhéziós és kohéziós erők működését, ami a prediszperziók instabilitásához vezethet. A termékek stabilizálására a műveleti paraméterek optimalizálása mellett segédanyagok jelenlétére is szükség van. Nem véletlen, hogy a gyógyszeripar folyamatosan kutatja és fejleszti azokat a szemcseképzési eljárásokat („particle engineering”), amelyek a gyógyszerforma és beviteli kapu szempontjából optimális terméket eredményeznek. Ezt a folyamatot támogatja a minőség alapú kísérlettervezés (QbD), ami magába foglalja a kritikus gyártási folyamat mutatóit, valamint a kritikus termékparamétereket is. Ez az új tendencia a tervezési tér (Design space) ismeretét is megköveteli.

A megnövelt biológiai hatékonyságú mikro- és nanorészecskék már alkalmasak arra, hogy akár alternatív beviteli kapukon (tüdő, orr), a máj (emésztőtraktus) megkerülésével jussanak el a receptorhoz. A modern gyógyszerfejlesztés jövője tehát az innovatív eljárásokkal előállított termékek irányába mutat, amelyek akár csökkentett hatóanyag-tartalmat, bizonyos esetben célzott terápiát és gazdaságosabb gyártást jelenthetnek.

Az alternatív beviteli kapuk vonatkozásában a mikrorészecskék kutatása és fejlesztése elsősorban a pulmonális terápiában jelent új vonatkozásokat, különös tekintettel a

tüdőt érintő krónikus tüdőbetegedésekben (helyi hatás). A nanorészecskéket tekintve a szisztémás és centrális hatás elérése céljából pedig az intranazális bevitel került előtérbe.

Doktori értekezésemben az alábbi célok megvalósítását tűztem ki. Korszerű, innovatív szemcseméretcsökkentő eljárások kutatása és fejlesztése, modell hatóanyagok fizikai-kémiai sajátosságainak megváltoztatásával, prediszperziók előállítása céljából. Kísérlettervezéssel megjelölni az ipar számára is hasznosítható technológiákat, valamint vizsgálati módszerek (*in vitro*, *ex vivo* és *in silico*) fejlesztése által olyan ismeretanyag megszerzése, amely segíti a modern gyógyszerkészítmények fejlesztését és gyártását. Összeségében a végső cél tehát a szemcseméretcsökkentő eljárások és az alternatív kapuknak megfelelő formulációk kettős terápiás előnyének kihasználása (dóziscsökkentés, ezáltal mellékhatások mérséklése, valamint a hordozórendszereknek köszönhetően targetálás megvalósítása). Ezáltal új lehetőségek nyújtása pl. gyors fájdalomcsillapítás és gyulladás, valamint a központi idegrendszeri kórképek kezelése. A formulálási stratégiának és beviteli kapunak köszönhetően új indikációs utak megnyitása már meglévő farmakon esetében, ezáltal módosult terápiás protokollok és korszerű gyógyszerkészítmények hatékony alkalmazására, valamint hosszútávon a kezelés költségcsökkentése is várható.

2. Experimentális rész

2.1. Alkalmazott ható- és segédanyagok

Hatóanyagok: Meloxicám, MEL (Sigma- Aldrich Kft, Magyarország); Meloxicám kálium monohidrát, MELK (Egis Zrt, Magyarország Nifluminsav, NIF (Richter Nyrt, Magyarország); Ibuprofén, IBU, Loratadin, LOR, Lamotrigin, LAM, Gemfibrozil, GEM (Sigma- Aldrich Kft, Magyarország).

Segédanyagok: Poli(vinil-alkohol), PVA (Sigma Aldrich Kft, Magyarország); Poli(vinil-pirrolidon) PVP K25, PVP C30 (BASF, Németország); Poliszorbát 80, Tween 80 (VWR International Kft, Magyarország); Poloxamer 188 (Sigma

* Tel.: +36 20 823 2139, e-mail: ambrus.rita@szte.hu

Aldrich Kft.); Polietilén-glikol, PEG 4000, PEG 6000, PEG 20 000 (Sigma Aldrich Kft.); Nátrium-hialuronát, HA (Richter Nyrt, Magyarország Mannit (Sigma Aldrich Kft); Ciklodextrin, CD (Cyclolab, Budapest); Leucin, LEU (Sigma Aldrich Kft, Magyarország); Ammónium-hidrogén-karbonát, AB (Molar Chemicals Kft, Magyarország Laktóz, InhaLac®, IH70 (Meggie excipients and technology, Németország), Trehalóz dihidrát (VWR International Kft., Magyarország); Magnézium-sztearát, MgSt (Roth Hungary, Magyarország), etanol, metanol, aceton, etil-acetát, benzil-alkohol, triacetin (Sigma Aldrich Kft).

2.2. A minták előállítása céljából használt kísérlettervezés, szemcseméretcsökkentő eljárások és módszerek

Kísérlettervezésnél alkalmazott programok: Minitab 14 (Minitab® Statistical Software, Minitab, LLC, USA), MODDE 11.1 Software (Umetrics, Svédország), Lean QbD Software® qbdworks.com (2014 QbDWorks LLC., USA). *Száraz és nedves őrlés valamint kombinált precipitációs eljárásoknál* Fritsch Pulverisette 6 Bolygómalom (Fritsch GmbH, Németország) és Retsch PM 100 MA (Retsch GmbH, Németország) acél golyókkal és cirkónium oxid őrlőgyöngyökkel; nagy intenzitású ultrahang (UH) (Hielscher UP 200S, 200W, Németország) statikus és dinamikus elrendezéssel; nagy nyomású homogenizátor (HPH) (Avestin Emulsiflex C3, Kanada) kerültek alkalmazásra. *Alternatív energiaforrásokkal asszisztált precipitációs technikák* kivitelezésére egy és nyolcfűvókás (Aitecs SEP-10S fecskendő pumpa, Litvánia) elektroporlasztót; egyedi összeállítású hideg plazma reaktorkamrát és CEM Discover (CEM Company, Anglia) kémiai szintetizáló laborméretű mikrohullámú berendezést használtunk. A *porlasztva-szárítást* (spd) Büchi B-191 „Mini” porlasztva szárító és B-90 „Nano” porlasztva-szárító (BÜCHI Labortechnik AG, Svájc) berendezéssel végeztük. A *fagyasztva-szárító* berendezés Scanvac CoolSafe 100-9 Pro típusú (LaboGene ApS, Dánia) eszköz volt. A ható- és segédanyagok fizikai keverékeit az előállított mintákkal megegyező arányban Turbula keverőben (Turbula WAB, Systems Svájc) kevertettük, majd kontrollként alkalmaztuk.

2.3. Fizikai-kémiai tulajdonságok jellemzése

A minták méretének meghatározása Leica Q500MC optikai mikroszkóppal (Leica Microsystems, Németország), Malvern Mastersizer 2000 (Malvern Instruments Ltd., Egyesült Királyság), a szubmikronos szemcseméret, polidiszperzitási index és felületi feszültség (Zetapotenciál, ZP) meghatározását fotonkorrelációs spektroszkópiával végeztük (PCS) (Zetasizer NanoZS®, Malvern Instruments; Malvern, Egyesült Királyság). A morfológiát pásztázó elektronmikroszkóppal elemeztük (Hitachi S-4700, Hitachi Scientific Ltd., Japán). A minták látszólagos és tömörített sűrűségének meghatározását Engelsmann Stampfvolumeter (J. Engelsmann AG, Németország) (Ph. Eur., 2022) segítségével végeztük. A nedvesedési peremszög meghatározását,

polaritás, interpartikuláris kölcsönhatások elemzését OCA cseppkontúr analízáló készülékkel (Dataphysics OCA 20, Dataphysics Instruments GmbH, Németország) végeztük. A hatóanyag mennyiségét spektrofotometriásan határoztuk meg (Unicam UV/VIS) (Thermo Fisher Scientific Inc., Egyesült Államok) ($n = 3$). A porröntgen diffrakció felvétele (XRPD) Bruker D8 Advance diffraktométerrel (Bruker AXS GmbH., Németország) végeztük. A termoanalitikai méréseket Mettler Toledo STARE termoanalitikai készülékkel (Mettler Inc., Svájc) végeztük. A kialakult kölcsönhatások, kémiai stabilitás vizsgálatára AVATAR330 FT-IR spektrométert (Thermo Nicolet, Unicam Magyarország Kft.) használtunk.

2.4. Gyógyszerforma, sejtkultúra és *in vivo* vizsgálatok

A termékekből történő hatóanyagfelszabadulást forgólapátos kioldókészülékben határoztuk meg. A diffúziós vizsgálatokat vertikális Franz diffúziós cellával végeztük pufferoldatok alkalmazásával (Hanson Microette Topical and Transdermal Diffusion Cell and Autosampling System, Hanson Research, Chatsworth CA, Egyesült Államok). A hatóanyag flux (J) és permeabilitási koeficiens értékeit (K_p) is meghatároztuk. A donor fázisban maradt hatóanyag mennyiséget Agilent 1260 RP-HPLC-vel detektáltuk. A hatóanyag diffúzióját horizontális diffúziós készülékkel (Side-Bi-Side™ Grown Glass, USA) is vizsgáltuk. Módosított permeabilitási vizsgálati módszer fejlesztése (geometriai paraméterek változtatása és valós idejű mérés kivitelezése), validálása és az eredmények értékelése alapján az inline hatóanyagkoncentráció detektálása AvaLight DH-S-BAL spektrofotométerrel) és AvaSpec-2048L transzmissziós merülő szonda (AVANTES, Apeldoorn, Hollandia) alkalmazásával történt. Az *ex vivo* mérésekhez a permeabilitási tesztet humán orrnyálkahártyán (mucoperiostium) végeztük (etikai engedély száma: IV/3880-1/2021/EKU) a legmagasabb *in vitro* diffúziót mutató készítmények esetében. A permeabilitás-vizsgálatokat pulmonális formulációk esetében szintén módosított horizontális diffúziós készülékkel valósítottuk meg. Az Andersen-féle készülék (ACI, Andersen Cascade Impactor) a VIII. Magyar Gyógyszerkönyvben hivatalos („D” készülék, Copley Scientific Ltd., Egyesült Királyság), amely alkalmas különböző készítmények aerodinamikai tulajdonságainak meghatározására, tüdődepozíció prediktálására. Az *in silico* vizsgálatokat továbbfejlesztett sztochasztikus tüdőmodell alkalmazásával végeztük, amely a légutakba belélegzett részecskék transzportját és depozícióját vizsgálja.

A sejt-életképességi vizsgálatokat A549 humán alveoláris epitelsejt eredetű adenokarcinóma sejtvonalon végeztük (ATCC®, USA, A549 a tüdő adenokarcinóma sejtvonal) és RPMI 2650 nazális epiteliális laphámsejtes sejtvonalon vizsgáltuk. Gyulladáscsökkentő hatás vizsgálata során *in vitro*, az RPMI 2650 sejteket 6 lyukú lemezre oltottuk és a legnagyobb nem citotoxikus

koncentrációval kezeltük őket. Az *in vivo* vizsgálatokat Sprague–Dawley patkányokon végeztük per os, intravénás (IV) és intranazális beadást követően, igazodva a hatóanyag terápiás dózisához és a testtömeghez. A vérbe és agyba jutott hatóanyag-koncentrációt elemeztük. A minták analitikai elemzése LC-MS-MS technikával történt. A vér-mintákban lévő hatóanyag mennyiségét Agilent 1260 HPLC-vel detektáltuk. A farmakokinetikai paramétereket PK Solver 2.0 szoftver segítségével határoztuk meg.

Az elektroporlasztás és plazma-szintézis eljárások kísérleti berendezéseit Dr. Radacsi Norbert állította össze, a sejtkultúrás (Dr. Deli Mária és mtsai, Dr. Burián Katalin és mtsai), *in silico* (Dr. Farkas Árpád) és *in vivo* (Dr. Gáspár Róbert és mtsai) vizsgálatok elvégzését kooperációban valósítottuk meg.

3. Tudományos megállapítások tézisei (T1-T17)

T1. Bolygómalomban, száraz ko-örléssel történő nanonizálás során, az acélgolyók mellett alkalmazott ko-örelő segédanyagok csökkentik az ütközés által átadott kumulatív örlési energiát, és stabilizálják a terméket (K1).

T2. Amorf és/vagy kristályos nanorészecske előállítását az örlési eljárás optimalizálásával, valamint az amorf, szemikristályos, illetve kristályos ko-örelő segédanyagok helyes megválasztásával lehet elérni. A ko-örelő segédanyagok (pl. PVP, PEG, PVA, mannit) alkalmazásával a szemcseméret csökkentésén túl a kristályszerkezet letörésének mértéke, valamint a hatóanyagok (MEL, LAM, NIF) oldódási sebessége és oldékonysága is befolyásolható (K1, K2).

T3. A száraz ko-örlés kritikus minőségi paraméterei (CQA-k) közül a szemcseméret és annak eloszlása, illetve a hatóanyag felszabadulása, míg a kritikus gyártási folyamat-paraméterek (CPP-k) esetében a hatóanyag:segédanyag arány, valamint az örlési idő és sebesség a legkritikusabb paraméterek a nanorészecskék előállítása során. Design Space (tervezési tér) validálásával költség és időhatékony módon mintaelőállítási módszer optimalizálható (K2, K3).

T4. A bolygómalom és a gyöngymalom előnyeinek kombinálásával fejlesztett nedves örlési eljárás alkalmas a hatóanyagok kíméletes nanonizálására. Az alkalmazott polimer-oldat viszkozitása, valamint a 0,3 mm átmérőjű cirkónium-oxid gyöngyök együttesen teszik lehetővé a műveleti idő csökkentését, elő-örlés és felületaktív anyag alkalmazása nélkül eredményeznek kívánt szemcseméretű terméket (100-500 nm). Az örlő gyöngyök mennyisége csökkenthető a hatóanyag mennyiségének növelésével, valamint ezzel a hatóanyag kristályossága is szabályozható. A prediszperzió stabilizálása szilárd hordozó felületére történő rögzítéssel vagy szárítási eljárásokkal valósítható meg (K4, K5, K6).

T5. Az ultrahangos kavitáció alkalmas, alacsony hőmérsékleten végbemenő (~40 °C) nedves örlési eljárás se-

gédanyag jelenlétében történő mikronizálásra. A hatóanyag kristályos szerkezete a kezelés hatására nem törik le, kristályossági foka nem változik, bomlás nem prediktálható. Mind a statikus, mind a dinamikus elrendezés esetén igazoltuk, hogy a kis mintatérfogat, nagy amplitúdó, 0,75 szontród pozíció eredményezi a fajlagos felület növelését, mikrorészecskék előállítását (K7, K8).

T6. Pre-szonikálással, felületnedvesítő stabilizáló (0,2-1% koncentráció) jelenlétében előállított mikroszuspenzió (6-7 μm) nagynyomású homogenizálása nanodiszperziók (400-500 nm) előállítását teszi lehetővé, ahol minőségtervezéssel (QbD, DoE) igazoltuk a prediktált, illetve experimentális adatok korrelációját. Ezáltal az előállítási folyamat megértése, megfelelő alkalmazása, a gyógyszerforma előállítására alkalmas prediszperzió minősége biztosított, szárítási folyamattal kombinálva szilárd orodiszperz gyógyszerformaként stabilizálható (K9).

T7. Különböző sajátosságú modellanyagok esetében kombinált integráló eljárással, kavitáció által asszisztált mikro/nano hatóanyagprecipitáció érhető el. A hatóanyagszemcsék megnövekedett fajlagos felületének felületi nedvesítése és amorf jellege az oldékonyság és oldódási sebesség növekedést eredményezte. Igazoltuk, hogy az oldószer-antoldószeres precipitáció során a folyamatos energiaközléssel a stabilizálók gyors felületi adszorpciója révén a nukleáció sebessége nő, míg a kristálynövekedés gátlása következik be, a PVP K25, illetve Poloxamer stabilizáló szerek (0,2%) fizikai-kémiai kölcsönhatásba kerültek a hatóanyaggal, a keletkezett amorf nanorészecskéket megfelelő módon stabilizálják, ezáltal 7 napos „holding time”-ot is biztosítva (K10-K13).

T8. Alternatív energiaforrások, összehasonlítva hagyományos kristályosító eljárással (kristályosítás megvalósítása, elektrosztatikus tér, nagyfeszültségű hideg plazma szintézis, illetve elektromágneses sugárzás által indukált oldószer evaporáció), új lehetőségként alkalmazhatók hatóanyagok szemcseméretcsökkentése céljából.

Mind az elektroporlasztás, mind a hideg plazma-szintézis kristályos, szférikus morfológiájú szubmikronos szemcsék (200-1000 nm) előállítását teszi lehetővé, mivel kristályosodásgátló védőpolimert a folyamat során nem használtunk fel. A nagy feszültségen végbemenő elektroporlasztás és plazma-szintézis a részecskék aggregációjával jár, amit hordozó felületén interaktív fizikai keveréssel preformulálás során ki lehet védeni.

A pillanatszerű oldószer-elpárolgatást eredményező mikrohullámú szintézisnél a PVP stabilizáló polimer egyedi, amorf hatóanyagszemcsék képzését teszi lehetővé. Alternatív integráló technológiák javasolhatók gyenge oldékonyságú hatóanyagok esetében farmakonjelöltek klinikai tesztelése, hatóanyaggyártás területén, illetve re-formulálás, biohasznosíthatóság javítása céljából (K14-K17).

T9. Optimalizált, nedvesörléssel előállított nano-prediszperzióból (138 nm) a szemcsék nano porlasztva-szárítással történő integrálása közvetlen alkalmazásra használható végterméket biztosít. Javaslatot tettünk szerves oldószerves összetételekre (szuszpendált hatóanyag, mukoadhezív és diszperzitást fokozó segédanyagokat tartalmazva –PVA-LEU–), amelyek 1-2 mikronos termékként, nanorészecskék agglomerátumait tartalmazva, a gyenge vízdoldhatóságú hatóanyag oldékonyságát, oldódási sebességét és permeabilitását 3-4-szeresére javítja. Ilyen formulációkat tudomásunk szerint még nem képeztek és nem vizsgáltak (K18).

T10. Igazoltuk mikronizált és nanonizált meloxikám-tartalmú prediszperziók alkalmazhatóságát innovatív folyékony nazális gyógyszerkészítmények fejlesztésére. Fizikai-kémiai vizsgálatokkal először minősítettük és vizsgáltuk meloxikám-kálium alternatív beviteli kapukon történő alkalmazását (EGIS által szabadalmaztatott termék). Megállapítottuk, hogy szintetikus és természetes polimerek interakciója befolyásolja a kioldódást, a PVP-HA tartalmú formuláció gyors ("fast release"), míg a PVA-HA alkalmazása esetén a hatóanyagfelszabadulás szabályozott („controlled release”). A nanoMEL-PVA és a MELK intranazális beadása a készítmények nagyobb relatív felhalmozódását (% DTE) eredményezte az agyban az axonális transzport révén, mint az IV adminisztráció (K19- K21).

T11. A szonikálással kombinált anti-oldószerves kicsapás alkalmas eljárásnak bizonyult loratadin-tartalmú prediszperzió preformulálására. Tudomásunk szerint először állítottunk elő loratadin nanoszuszpenzióból formulált intranazális készítményt. Mukoadhezív anyagként HA javasolható különböző koncentrációban, amely befolyásolta a rendszer fizikai-kémiai-reológiai sajátságait. Stabilitás vizsgálat során meghatároztuk a tárolási hőmérsékletet, amely révén megtartotta kedvező sajátságait a forma. In vivo tesztekkel igazolva a készítmény terápiás hatékonysága többszörösére nőtt a bevételre szánt készítménnyel összehasonlítva (K22).

A vizsgált nazális készítmények (T10-11) nem befolyásolják az orrhámsejtek életképességét. MTT-teszt és valós idejű vizsgálat segítségével először igazoltuk, hogy a hatóanyag nanorészecskéket és nátrium-hialuronátot tartalmazó folyékony gyógyszerkészítmények nem toxikusak az emberi orrhámsejtekre (K22).

T12. Száraz ko-örléssel optimalizált nanonizált lamotrigin-PVA prediszperzió mint végtermék nazális porkészítményként alkalmazható, amellyel igazoltuk, hogy bejut a központi idegrendszerbe. A PVA megfelelő mátrixot szolgáltat a LAM nanorészecskék számára a ko-örlés során, ezzel segítve kimagasló in vitro és in vivo eredmények elérését (K23).

T13. Kifejezetten szuszpenzió- és por forma teszteléséhez diffúziós vizsgáló módszert fejlesztettünk. Összehasonlító méréseket végeztünk a vertikális Franz Cella és az álta-

lunk kifejlesztett horizontális cella alkalmazhatóságával kapcsolatban. Megállapítottuk, hogy a vizsgált mikro- és nanoszuszpenziók, szilárd diszperziók esetében a horizontális cella alkalmazása javasolt, mivel kisebb szórás mellett, nagyobb farmakon diffúziót biztosít, köszönhetően a geometria elrendezésnek, a donor fázis folyamatos keverhetőségének és az in-line hatóanyag-meghatározás analitikai háttérének. A módosított diffúziós modell alkalmas a nazális/pulmonális körülményekhez igazodva (szimulált elektrolit oldatok), kis térfogatban (3-9 ml), hatóanyagnak megfelelő membrántípus és impregnálás alkalmazásával a hatóanyag diffúziójának monitorozására, ezáltal akceptor és donor fázisban lévő koncentrációjának meghatározására. Igazoltuk a rendszer in vitro és ex vivo mérési alkalmazhatóságát. Mérési protokollt dolgoztunk ki, amit validáltunk (K24-K26).

T14. Eljárás- és összetételfejlesztést végeztünk inhalációs porok hordozóalapú és hordozómentes formulálási lépéseinek kombinálásával. Igazoltuk, hogy interpartikuláris kölcsönhatások befolyásolásával (hordozó felületkezelése, hatóanyag habitus módosítása, interaktív fizikai keverés) kiemelkedően magas tüdődepozíció (~75 % FRF) érhető el, ezáltal új lehetőséget javasolva a hordozóalapú készítmények re-formulálására (K27).

T15. Igazoltuk, hogy egy lépéses eljárással mikrosuszpenzióból, „micro-in-micro” hatékony DPI rendszerek képezhetők. Megállapítottuk, hogy a LEU alkalmazásával a belélegezhető frakció növelhető, polimerekkel (PVA, PVP) módosítható a felület, míg a mikronos hordozóval (M) befolyásolható a méret és a szférikus morfológia. A kidolgozott eljárás kifejezetten alkalmas a vízben rosszul oldódó hatóanyagok szemcseméretének csökkentésére és ko-porlasztva szárítással stabil kristályos és a pulmonális alkalmazásnak megfelelő habitusú mikrokompozit fejlesztésére (K28, K29, EK9).

Oldatból segédanyagok hozzáadásával (LEU, PVA, HA, AB) először állítottunk elő inhalációra alkalmas NSAID tartalmú porózus és nem porózus DPI-ket. Megállapítottuk, hogy a porózus és nem-porózus formuláció biztonságosnak tekinthető A549-es humán alveoláris sejtvonalon 1 mg/ml-es koncentráció alatt. Összehasonlító vizsgálatok eredményei alapján kijelenthető, hogy a kis sűrűségű, nagyobb geometriai átmérővel rendelkező porózus részecskék az in vitro és in silico aerodinamikai analízise szerint előnyösebb formulációnak tekinthető, mint a nem porózus (K30, K31).

T16. Optimalizált prediszperzió nano porlasztva-szárítással történő integrálása (diszperzításfoknövelő segédanyag alkalmazásával) nano-DPI formulálását („nano-in-micro/extrafine”) valósítottuk meg, az innovatív termék nanorészecskék agglomerátumait tartalmazva kis sűrűségű, közel 1 µm MMAD-val rendelkezve, kimagasló aerodinamikai sajátságokkal, magas tüdődepozíciót jelez előre in vitro és in silico. A kétlépéses előállítási módszer összekapcsolása adaptálható gyenge vízdoldékonyságú hatóanyagok esetén

(oldódási sebesség és permeabilitás fokozásával) inhalációs porok előállítására, ami az ipar számára is alkalmazható technológiai újítás (K18, K31).

T17. Olyan vizsgálati protokoll került kidolgozásra, amely az inhalációra szánt szárazpor készítmények kutatásához és fejlesztéséhez teljes körű fizikai-kémiai, szerkezeti, morfológiai és aerodinamikai (in vitro és in silico) analízist foglal magába. Az in silico aerodinamikai modell preformulálási protokollba illesztését először javasoltuk, amely lehetővé teszi az egyénre-szabott gyógyszerfejlesztés korai fázisban történő megvalósítását (K28-K32).

4. A munka gyakorlati relevanciái Preformulálás/gyógyszerformulálás/terápiás előnyök/ „value added” készítmények vonatkozásában

Orodiszperz és per os alkalmazású készítmények re-formulálásában minőségi ugrást jelent nanorészecskék előállítása, ezáltal dóziscsökkentés, mellékhatás mérséklése és biológiai hasznosíthatóság növelése érhető el (meloxicám, gemfibrozil, nifluminsav).

A szisztémás hatású nazálisan alkalmazott gyógyszerek száma egyre növekszik. Olyan betegségek esetén érdemes ilyen készítményeket használni, amikor azonnali gyors hatásra van szükség (pl. sürgősségi fájdalomcsillapítás, epilepsziás görcsök), a betegség a bélmotilitást is érinti, így az enterális felszívódás változik, valamint amelyek esetén hosszantartó gyógyszeres terápia szükséges és ezzel az egyszerű adagolási móddal növelhető a beteg „compliance” (meloxicám, loratadin). Külön előnyt jelent hatóanyagok intranazális agyba juttatása, központi idegrendszeri hatás kiváltása céljából neurodegeneratív kórképek kezelése (meloxicám, lamotrigin).

A meloxicám elsőként választható nem szteroid gyulladáscsökkentő szer, mivel pulmonális alkalmazása során az acetil-szalicilsavra jellemző hiperszenzitivitási reakciók nem észlelhetők. Azonban ilyen indikációval meloxicám-tartalmú készítmény nincs forgalomban, először vizsgáltuk annak lehetőségét, hogy inhalációs összetétel formulálásával („szuper generikumként”) megcélizzuk a tüdő bronchiális régióját. Egyéb nem szteroid gyulladásgátlók is alkalmazhatók a lokális gyulladásos folyamatok visszaszorítására, így újonnan fejlesztett készítmények eljuttatva az alveolusokig potenciális szereplői lehetnek a terápiának. Különböző kórfolyamatok hatékonyabb vagy kiegészítő kezelése: cisztás fibrózis, COPD, tüdőgyulladás stb. A munka újdonságát jelzi az SZTE Innovációs pályadíjának elnyerése (2022) és ipari megkeresés az összetétel és technológia vonatkozásában.

A kutatási terület hazai-nemzetközi-ipari partnerségi kapcsolatokat erősítette. Az eredmények segíthetik originális nanogyógyszerek generikus formában történő gyártását, illetve esetleges originális nanogyógyszer fejlesztését.

Köszönetnyilvánítás

Hálásan köszönöm Mentoromnak, *Prof. Dr. Révész Piroskának*, az Intézet korábbi vezetőjének, hogy szakmai hitelességével, tudományos szemléletével megszerettette velem a gyógyszer-technológiai kutatásokat. Inspirált új témák megismerésére, külföldi kapcsolatok kiépítésére, ipari partnerekkel történő együttműködésekre. Biztatása mindig beigazolódott, miszerint a kemény, kitartó és alázatos munkának meglesz az eredménye. Hálás köszönettel tartozom TDK és PhD témavezetőimnek *Prof. Dr. Kata Mihálynak és Dr. Aigner Zoltán† docensnek*, hogy megismertették és megszerettették velem a kutatómunkában rejlő lehetőségeket. A tudományos szemlélet, amit kaptam tőlük, meghatározóvá vált további tevékenységemben is. Köszönet munkahelyem jelenlegi vezetőjének, *Prof. Dr. Csóka Ildikónak*, hogy teret engedett és támogatta kutatómunkám megvalósítását. Példaértékű vezetői szemlélete/stratégiája, szakmai és erkölcsi meglátásai, építő kritikái hozzájárultak oktatói és kutatói pályám kiteljesedéséhez. Nagy támogatást jelentettek különböző GINOP, EFOP, TÉT kutatási projektek valamint a következő egyéni kutatási pályázati támogatások: Magyar Zoltán Kutatói Ösztöndíj, Bolyai János Kutatói Ösztöndíj, Új Nemzeti Kiválósági Program, Fiatal Kutató II. kategória, MTA Gyermekek nevelő kutatók tudományos előmenetelének támogatása (KGYNK), OTKA-K és rangos szakmai díjak: MGYT elnökségi kitüntetés Szebellédy László Emlékérem, SZTE Az év fiatal kutatója.

Külön köszönöm *Szüleimnek, Férfjemnek és Kisfiamnak*.

Hivatkozások (A tézisek alapját képező közlemények)

- Kürti, L; Kukovecz, Á; Kozma, G; Ambrus, R; Deli, M; Szabó-Révész, P. *Study of the parameters influencing the co-grinding process for the production of meloxicam nanoparticles*. Powder Techn. **2011**, 8, 210-217
<https://doi.org/10.1016/j.powtec.2011.05.018>
- Gieszinger, P; Csóka, I; Pallagi, E; Katona, G; Jójárt-Laczovich, O; Szabó-Révész, P; Ambrus, R. *Preliminary study of nanonized lamotrigine containing products for nasal powder formulation*. Drug Des Devel Ther. **2017**, 14, 2453-2466
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S138559>
- Gieszinger, P; Tomuta, I; Casian, T; Bartos, Cs; Szabó-Révész, P; Ambrus, R. *Definition and validation of the Design Space for co-milled nasal powder containing nanosized lamotrigine*. Drug Devel Ind Pharm. **2018**, 9, 1622-1630
<https://doi.org/10.1080/03639045.2018.1483388>
- Bartos, C; Szabó-Révész, P; Bartos, Cs; Katona, G; Jójárt-Laczovich, O; Ambrus, R. *The effect of an optimized wet milling technology on the crystallinity, morphology and dissolution properties of micro- and nanonized meloxicam*. Molecules, **2016**, 21(507), 11
<https://doi.org/10.3390/molecules21040507>
- Bartos, Cs; Jójárt-Laczovich, O; Katona, G; Budai-Szűcs, M; Ambrus, R; Bocsik, A; Gróf, I; Deli, M A; Szabó-Révész P. *Optimization of a combined wet milling process in order to produce poly(vinyl alcohol) stabilized nanosuspension*. Drug Des Devel Ther. **2018**, 12, 1567-1580
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S159965>

- K6. Bartos, Cs; Ambrus, R; Katona, G; Gáspár, R; Márki, Á; Ducza, E; Ivanov, A; Tömösi, F; Janáky, T; Szabó-Révész P. *Transformation of meloxicam containing nanosuspension into surfactant-free solid compositions to increase the product stability and drug bioavailability for rapid analgesia*. Drug Des Dev Ther. **2019**, 13, 4007-4020
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S220876>
- K7. Bartos, C; Szabó-Révész, P; Ambrus, R. *Optimization of technological parameters by acoustic cavitation to achieve particle size reduction*. Farmacia (Bukarest). **2014**, 14, 34-47
- K8. Bartos, C; Kukovecz, Á; Ambrus, R; Farkas, G; Radacsi, N; Szabó-Révész, P. *Comparison of static and dynamic sonication as process intensification for particle size reduction using a factorial design*. Chem Eng Process. **2015**, 87, 26-34
<https://doi.org/10.1016/j.cep.2014.10.015>
- K9. Iurian, S; Bogdan, C; Tomuță, I; Szabó-Révész, P; Chvatal, A; Leucuța, S; Moldovan, M; Ambrus, R. *Development of oral lyophilisates containing meloxicam nanocrystals using QbD approach*. Eur J Pharm Sci. **2017**, 10, 356-365
<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.04.011>
- K10. Ambrus, R; Kocbek, P; Kristl, J; Sibanc, R; Rajko, R; Szabó-Révész, P. *Investigation of preparation parameters to improve the dissolution of poorly water-soluble meloxicam*. Int J Pharm. **2009**, 7, 153-159
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.07.009>
- K11. Ambrus, R; Amirzadi, N N; Sipos, P; Szabó-Révész, P. *Effect of sonocrystallization on the habit and structure of gemfibrozil crystals*. Chem Eng Techn. **2010**, 6, 827-832
<https://doi.org/10.1002/ceat.200900568>
- K12. Ambrus R; Amirzadi N N; Aigner Z; Szabó-Révész P. *Formulation of poorly water-soluble gemfibrozil applying power ultrasound*. Ultrason Sonochem. **2012**, 6, 286-291
<https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2011.07.002>
- K13. Alshweiat, A; Katona, G; Csóka, I; Ambrus, R. *Design and characterization of loratadine nanosuspension prepared by ultrasonic-assisted precipitation*. Eur J Pharm Sci. **2018**, 11, 94-104
<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.06.010>
- K14. Radacsi, N; Ambrus, R; Szunyogh, T; Szabó-Révész, P; Stankiewicz, A; Van Der Heijden, A; Ter, Horst JH. *Electrospray crystallization for nanosized pharmaceuticals with improved properties*. Cryst Growth Des. **2012**, 7, 3514-3520
<https://doi.org/10.1021/cg300285w>
- K15. Ambrus, R; Radacsi, N; Szunyogh, T; Van der Heijden, A; Ter, Horst JH; Szabó-Révész, P. *Analysis of submicron-sized niflumic acid crystals prepared by electrospray crystallization*. J Pharm Biomed Anal. **2013**, 7, 1-7
<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2012.12.001>
- K16. Radacsi N; Ambrus R; Szabó-Révész P; Van Der Heijden A; Ter Horst JH. *Atmospheric pressure cold plasma synthesis of submicrometer-sized pharmaceuticals with improved physicochemical properties*. Cryst Growth Des. **2012**, 6, 5090-5095
<https://doi.org/10.1021/cg301026b>
- K17. Radacsi, N; Stefanidis, G. D; Szabó-Révész, P; Ambrus, R. *Analysis of niflumic acid prepared by rapid microwave-assisted evaporation*. J Pharm Biomed Anal. **2014**, 6, 16-21
<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2014.04.020>
- K18. Party, P; Kókai, D; Burián, K; Nagy, A; Hopp, B; Ambrus, R. *Development of extra-fine particles containing nanosized meloxicam for deep pulmonary delivery: in vitro aerodynamic and cell line measurements*. Eur J Pharm Sci. **2022**, 13, 106247
<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2022.106247>
- K19. Kürti, L; Gáspár, R; Márki, Á; Kápolna, E; Bocsik, A; Veszelka, S; Bartos, C; Ambrus, R Vastag, M; Deli, MA; Szabó-Révész, P. *In vitro and in vivo characterization of meloxicam nanoparticles designed for nasal administration*. Eur J Pharm Sci. **2013**, 7, 86-92
<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2013.03.012>
- K20. Bartos, Cs; Ambrus, R; Sipos, P; Budai-Szücs, M; Csányi, E; Gáspár, R; Márki, Á; B Seres, A; Sztojkov-Ivanov, A; Horváth, T; Szabó-Révész, P. *Study of sodium hyaluronate-based intranasal formulations containing micro- or nanosized meloxicam particles*. Int J Pharm. **2015**, 10, 198-207
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.06.046>
- K21. Bartos, C; Ambrus, R; Kovács, A; Gáspár, R; Sztojkov-Ivanov, A; Márki, Á; Janáky, T; Tömösi, F; Kecskeméti, G; Szabó-Révész, P. *Investigation of Absorption Routes of Meloxicam and Its Salt Form from Intranasal Delivery Systems*. Molecules. **2018**, 13, 784
<https://doi.org/10.3390/molecules23040784>
- K22. Alshweiat, A; Csóka, I; Tömösi, F; Janáky, T; Kovács, A; Gáspár, R; Sztojkov-Ivanov, A; Ducza, E; Márki, Á; Szabó-Révész, P; Ambrus R. *Nasal delivery of nanosuspension-based mucoadhesive formulation with improved bioavailability of loratadine: preparation, characterization, and in vivo evaluation*. Int J Pharm. **2020**, 579, 119166
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119166>
- K23. Ambrus, R; Gieszinger, P; Gáspár, R; Sztojkov-Ivanov, A; Ducza, E; Márki, Á; Janáky, T; Tömösi, F; Kecskeméti, G; Szabó-Révész, P; Bartos, C. *Investigation of the Absorption of Nanosized lamotrigine Containing Nasal Powder via the Nasal Cavity*. Molecules. **2020**, 15, 1065
<https://doi.org/10.3390/molecules25051065>
- K24. Bartos, Cs; Szabó-Révész, P; Horváth, T; Varga, P; Ambrus, R. *Comparison of Modern In Vitro Permeability Methods with the Aim of Investigation Nasal Dosage Forms*. Pharmaceutics. **2021**, 12, 846
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13060846>
- K25. Gieszinger, P; Kiss, T; Szabó-Révész, P; Ambrus, R. *The Development of an In Vitro Horizontal Diffusion Cell to Monitor Nasal Powder Penetration Inline Pharmaceutics*. **2021**, 6, 809
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13060809>
- K26. Varga, P; Ambrus, R; Szabó-Révész, P; Kókai, D; Burián, K; Bella, Zs; Fenyvesi, F; Bartos, Cs. *Physico-chemical, in vitro and ex vivo characterization of meloxicam potassium-cyclodextrin nanospheres*. Pharmaceutics. **2021**, 14, 1883
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111883>
- K27. Benke, E; Farkas, A; Szabó-Révész, P; Ambrus, R. *Development of an Innovative, Carrier-Based Dry Powder Inhalation Formulation Containing Spray-Dried Meloxicam Potassium to Improve the In Vitro and In Silico Aerodynamic Properties*. Pharmaceutics. **2020**, 19, 535
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12060535>
- K28. Pomázi, A; Ambrus, R; Sipos, P; Szabó-Révész, P. *Analysis of co-spray-dried meloxicam-mannitol systems containing crystalline microcomposites*. J Pharm Biomed Anal. **2011**, 8, 183-190
<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2011.05.008>
- K29. Pomázi, A; Buttini, F; Ambrus, R; Colombo, P; Szabó-Révész, P. *Effect of polymers for aerolization properties of mannitol-based microcomposites containing meloxicam*. Eur Polymer J. **2013**, 10, 2518-2527
<https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2013.03.017>
- K30. Chvatal, A; Farkas, A; Balásházy, I; Szabó-Révész, P; Ambrus, R. *Aerodynamic properties and in silico deposition of meloxicam potassium incorporated in a carrier-free DPI pulmonary system*. Int J Pharm. **2017**, 9, 70-78
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.01.070>

- K31. Chvatal, A; Ambrus, R; Party, P; Katona, G; Jójárt-Laczkovich, O; Szabó-Révész, P; Fattal, E; Tsapis, N. *Formulation and comparison of spray dried non-porous and large porous particles containing meloxicam for pulmonary drug delivery*. Int J Pharm. **2019**, 8, 68-75
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.01.034>
- K32- Party, P; Bartos, Cs; Farkas, Á; Szabó-Révész, P; Ambrus, R. *Formulation and In Vitro and In Silico Characterization of "Nano-in-Micro" Dry Powder Inhalers Containing Meloxicam*. Pharmaceutics. **2021**, 18, 211
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020211>

Particle size reduction processes in modern drug formulation; nasal and pulmonary drug administration

Modern pharmaceutical technology is focused on formulations that are targeted to the exact site at the appropriate time, with maximum efficiency and with reduced side effects. Nanoparticle engineering has been developed and reported for pharmaceutical applications. In this approach, poorly water-soluble compounds are formulated as nanometer-sized (< 1000 nm) drug particles. Nanoparticulate technology offers increased bioavailability, improved absorption, and the potential for drug targeting. The main question of our work is, how can we use and apply the prepared nanosized systems (as predispersions) in drug formulation (to reach local or systemic effect) to get effective therapies for different diseases. Therefore, we should find cost-effective production by new technological processes containing the most important technological and material parameters.

The main focus of my research work is the development of modern, innovative particle size reduction processes for the production of predispersions by modification the physico-chemical properties of model active ingredients, Using experimental design to identify technologies that can also be used by industry, as well as by developing test methods (in vitro, ex vivo and in silico) to acquire knowledge that helps the development and production of modern pharmaceutical formulations.

In this work, different methods were used to decrease particle size into the micro- or the nanosize range. They can be divided into two main categories: bottom-up and top-down techniques. These two categories are not separated sharply, because the combination of the top-down and the bottom-up technique is necessary to control the particle size. Basically, we focused on the following methods: research and development of dry/wet milling; ultrasonic-assisted nanoprecipitation and preparation of nanocarriers by nano spray drying.

We developed formulations for per os, nasal and pulmonary application. The applied model drugs were nonsteroidal anti-inflam-

matory agents such as meloxicam. Different type of excipients e.g. PVA, PVP, PEG, Leucine, Inhalac, Mannitol, Hyaluronic acid were used. Characterization of micrometric and physicochemical properties, structure, compatibility, stability, in vitro, ex vivo and in silico properties took a part of the scientific evaluations. The innovative formulations could play a significant role in modern therapies. We monitored the dry/wet grinding parameters and the factors affecting nano-precipitation, used alternative energy sources based on solvent evaporation, designed compositions and production parameters in the 1-5 µm and 100-500 nm particle size ranges. A predispersions (liquid and solid formulations of nanosuspensions) were produced with innovative technological solutions (formation of particles with a specific habit), optimized the products, and in some cases the intermediate product as final products (stabilizers, drying procedures, composition, toxicity) could be used. Furthermore, with preformulation tests, we determined the additives necessary for alternative drug intake (pulmonary, nasal) and their applicable concentrations in the case of different dosageforms. We developed a new preparation protocol for delivering nanoparticles to the lungs by developing a „nano-in-micro” inhalation product (innovative product). In silico aerodynamic model was introduced as a part of inhalation investigation protocol. A horizontal diffusion model for the examination of suspensions and powders (geometric arrangement, real-time analysis, membrane impregnation, small volume). was also used.

Based on these results, we carried out research and development of innovative product compositions containing nano-sized active ingredients, which may be suitable for intranasal and pulmonary intake, e.g. for the treatment of neurodegenerative and pain treatment (nasal powder and nasal spray containing meloxicam) and chronic obstructive pulmonary diseases (inhalation powder containing meloxicam). The results can help the production of extra generic forms, as well as the development of possible original nanomedicines.

Az infravörös (IR) spektroszkópia bővületében Kutatói pályafutásom első fél évtizede

SOHÁR Pál*

Ez az írás nem tudományos közlemény, még csak nem is tudománytörténet, hanem egyfajta témaorientált életrajz, személyes élményekkel, a szakmai működésemmel összefüggő, részben utóbbihoz legfeljebb lazán kapcsolódó események fölelevenítésével. Mindazonáltal azt remélem, hű képet nyújt a korszak, az 1960-as évtized tudományos életéről, a magánélet mindennapjairól és egy akkor hazánkat meghódító, új nagyműszeres módszer – az infravörös (IR) spektroszkópia – meghonosodásáról, elterjedéséről, jelentőségének felismeréséről a kutatómunkában és ezzel összefüggően, bár csak rövid ideig tartó, ám addig nem tapasztalt mértékű diadalmenetről a tudomány hazai világában.

1. Romantikus ismerkedés az IR-spektroszkópiával

„Cherchez la femme”

Az 1957/58-as tanév negyedéves egyetemi hallgatói a vérbefojtott forradalom és szabadságharcot követő hatalom-restaurációjának rémuralmat hozó napjaiban a félelem és reménytelenség nyomasztó érzését a tanulásba menekülve, felfokozott tudásszomjjal igyekeztek maguktól elúzni. Legalábbis sokan voltak, közöttük én is, akik a szakmai ismeretekbe merülve próbáltak menekülni a kilátástalanság vigasztalan valóságából. A BME (a Budapesti Műszaki Egyetem) Vegyészkarán akkoriban úgyszólván ismeretlen volt – az ELTE-vel ellentétben – a speciális kollégiumok intézménye: a legkiválóbb hallgatók számára tartott, s a tudományok speciális, pl. különösen nehezen emészthető témákat, vagy akkor újdonságnak számító szakterületeket ismertető, fakultatív kurzusok. Ekként különösen időszerű volt akkoriban ilyen előadás-sorozatok meghirdetése. A BME-n a legelső között volt Varsányi György, a Fizikai-Kémiai Tanszék docensének 1957 őszi félévére meghirdetett IR-kurzusa. [1]

Varsányi a spektroszkópiák iránti elkötelezettségét a Szegedi Tudományegyetemen, a Fizikai Kémiai Tanszéken szerezte, ahol egyetemi diplomamunkáját végezte. A Kiss Árpád professzor vezette tanszék volt a hazai spektroszkópiai és kvantumkémiai kutatások bölcsője. A Kiss Árpád iskolából számos, a tudományterület későbbi kiemelkedő szaktekintélye került ki, többek között, Varsányi mellett, Láng László, a KFKI vezető kutatója, BME-professzor, a hazai UV-spektroszkópia egyik legkiválóbb specialistája, az MTA külső tagjai, Sándorfy Kamill a Montreal-i egye-

tem professzora, az alkalmazott IR-spektroszkópia első monográfiájának társszerzője és Paunz Rezső Izraelben működött kvantumkémikus professzor.

Mivel, mint említettem, korábban nem voltak a Vegyészkaron „speckoll”-ok, az előadók, így Varsányi is, reklámozni kellett az előadásokat és toborozniuk a leendő hallgatókat. A fiatal Varsányi természetesen erősen vonzódott a különösen szép és csinos hallgatónőkhöz, s közülük hívta meg a tanulmányokban is kimagaslóakat előadásaira. Közöttük volt későbbi feleségem is, aki iránt akkoriban már heves vonzalom ébredett bennem. Így aztán, bár én nem kaptam meghívást, jelentkeztem én is az IR kurzusra. Az előadások azonban igen tömény elméleti anyagot, sok és nehéz matematikai levezetést, nehezen emészthető, elvont fogalmakat tartalmaztak, s ennek következményeképpen a hallgatók lassanként elmaradoztak az előadásokról, s mire vizsgára került a sor, másodmagammal (a másik fiú hallgatóval) egyedül maradtunk. Így lett belőlem IR-spektroszkópus. [2]

2. Diplomamunka – Inaskodás a BME-KKKI IR-laborban

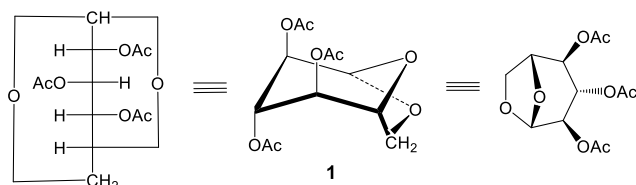
„Végbe sosem viszed, mit a természet tilt.”

Sikeres IR-speckoll vizsgámnak köszönhetően a diplomamunkámat, [3] ötödéves vegyészmérnök hallgatóként – rendhagyó módon, két tanszéken – a BME Szerves-kémiai Technológiai és Fizikai Kémiai Tanszékein végeztem. Diploma-témául a triacetil-levoglükózán (I) titáنتetrakloridos komplexek előállítását és szerkezetük felderítését kaptam. A szintetikus munkát a Technológia-, az előállított új vegyületek szerkezetigazolását a Fizikai Kémiai Tanszéken, IR spektroszkópiával végezhettem.

A szénhidrátok egyes – Friedel-Crafts típusú – reakcióiban a TiCl_4 a katalizátor, de egyes esetekben a szénhidráttal képezett komplexei, mint közbenső termékek, reakciókomponensként vehetnek részt a folyamatban. Korábban csak monofunkciós vegyületek ilyen reakcióit vizsgálták, polifunkciós vegyületek komplexeit csak a BME Technológiai Tanszékén állították elő, s ezek szerkezetére vonatkozó adat nem jelent meg az irodalomban.

* Tel.: +36 1 376 5253, e-mail: pal.miklos.sohar@ttk.elte.hu

Az **1** vegyület acetál-részletet tartalmazó cukoranhidrid [4], s nem anhidro-cukor. Utóbbiak ui. félacetálok, glükózidos hidroxil-csoportot és éterkötést tartalmaznak. TiCl_4 hatására **1** anomerizáció közben klórozódik. A klórszármazék sokféle átalakítása lehetséges és így hasznos kiinduló vegyülete további cukorszármazékok előállításának. **1** a TiCl_4 -dal többféle, közöttük 3:2 (TiCl_4 :**1** összetételű) komplexet képez, s feltételezték, hogy ezek a klórozási reakció közti termékei. Ennek alapján írták le a reakció hipotetikus mechanizmusát.



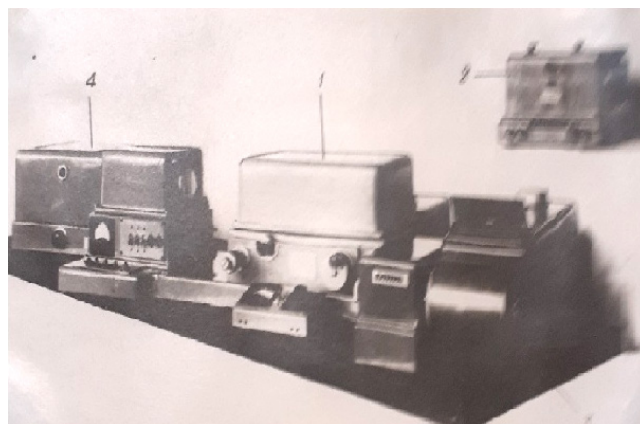
A reagensek relatív mennyiségének függvényében keletkező többféle termék előállítása önmagában nem volt nehéz: a reagensek összeöntésekor a keletkező komplex csapadékként kivált az oldatból, s ezt csak le kellett „nuccsolni” t. i. szűrni. Csakhogy szűréskor a sárga, vagy narancsszínű reakciótermékek sósav távozása közben elbomlottak: a szűrőn fehér TiO_2 és a változatlan cukorszármazék maradt. Az irodalom tanulmányozásával kiderítettem, hogy a komplexek instabil, higroszkópos, a levegő nedvességének hatására elbomló anyagok.



1. ábra. Saját tervezésű szárazkamra (drybox)

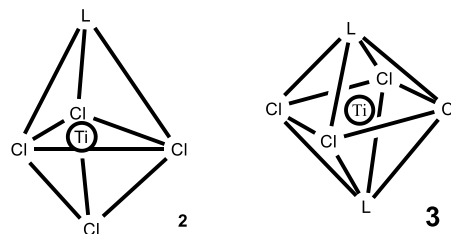
A probléma áthidalására szárazkamrát (1. ábra) szerkesztettem, amelyet szárított nitrogéngázzal megtöltve nedvességmentes atmoszférában végeztem el a reakciót, és a szűrletet paraffinolajban (nujol) szuszpendálva vittem IR-vizsgálatra. Lehetséges, hogy szárazkamrá a szintetikus kémia-történet első „dry-box”-a.

Az IR spektrumok felvételére a BME Fizikai Kémia Tanszékén működő és az MTA Központi Kémiai Kutatóintézetével közösen használt műszerével, egy egysugarmentes, szovjet gyártmányú IKSZ-11 (Infra-Krasznűj Szpektrometer, 2. ábra) berendezéssel került sor. Ezidőtájt az IR-spektroszkópia hazánkban még alig ismert mérési módszer volt, s mindössze két, már akkor korszerűtlennek minősülő spektrométer, a már említett, s egy azonos típusú másik Veszprémben, a MÁFKI Bor György vezette laboratóriumában működött. A BME-n lévő IR-labor vezetője Varsányi György professzor volt, s a méréseket Holly Sándor tud. munkatárs és Imre Lajos technikus végezték. Ők ketten vezettek be az IR-mérések mesterségébe.



2. ábra. Az IKSZ-11 egysugarmentes IR-készülék

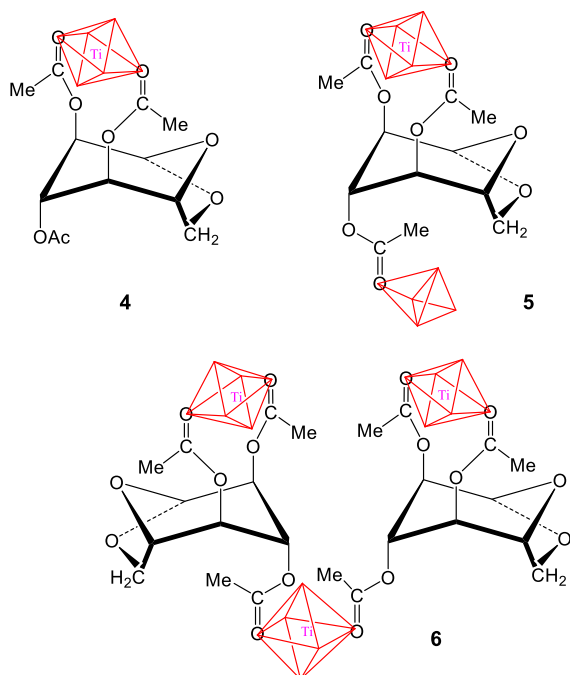
A $3d^2 4s^2$ elektronkonfigurációjú Ti két típusú komplexet képezhet: 1:1 komplex esetén $3d^2 4s^2 p^6$ (**2**), 1:2 komplex létrejöttékor stabilis, 12 elektronos $3d^4 4s^2 p^6$ szerkezet (**3**) alakul ki. Az **1** szubsztrátumban négyféle elektrondonor, t. i. oxigén van jelen, az előállított vegyületek szerkezetének felderítéséhez tehát azt kellett tisztázni, hogy hány és mely oxigén vesz részt a komplexképzésben.



Vizsgálataim és az IR-spektrumok igazolták, hogy – háromféle összetételű, 1:1 (**4**), 1:2 (**5**) és 3:2 (**6**) komplex keletkezik és, ellentétben a korábbi feltételezésekkel, 3:1 komplex nem képződik,

- a komplexek nem intermedierei a klórozási, illetve epimerizációs reakcióknak,
- a komplexekben a TiCl_4 nem az acetálos oxigénekhez, hanem az észter-karboniln koordinálódik,
- a korábban feltételezett reakciómechanizmus nem helytálló, s helyette új mechanizmust javasoltam.

A 4-6 szerkezeteket az elemanalízis-adatok és a $\nu\text{C}=\text{O}$ illetve $\nu\text{C}-\text{O}$ frekvenciáknak az 1 spektrumában mérhető képest észlelt eltolódása és előbbieik száma alapján sikerült felderíteni. A komplex spektrumában az acetálos $\nu\text{C}-\text{O}$ frekvenciák változatlanok, míg a $\nu\text{C}=\text{O}$ sávok jelentősen eltolódnak a kisebb hullámszámok irányába (a CO -kötésrend a koordináció hatására gyengül). A triacetil-levoglükózán (1) spektrumában két karbonil sáv jelentkezik 1740 és 1765 cm^{-1} -nél, kb. 2:1 intenzitásarányban (a hetes gyűrű azonos oldalán lévő két, illetve az ellenkező oldalán lévő egy acetyl-csoportnak megfelelően). Az 1:1 komplex (4) esetén az intenzívebb sáv eltolódik és felhasad (1670 és 1640 cm^{-1}), jelezve, hogy a hetes gyűrű azonos oldalán lévő két karbonil tetragonális-bipiramisos (3 típusú) szerkezetet alakít ki egy TiCl_4 molekulával. A nagyobb frekvenciájú sáv alig eltérő frekvenciával 1760 cm^{-1} -nél lép föl.



Az 5 1:2 komplex spektrumában három $\nu\text{C}=\text{O}$ sáv észlelhető 1710, 1670 és 1640 cm^{-1} -nél. Tehát itt mindhárom karbonil koordinálódik. Kettő, hasonlóan 4 esetéhez, 3 típusú, a hetes gyűrű másik oldalán lévő harmadik karbonil pedig 2 típusú trigonális-bipiramisos szerkezettel. A 6 3:2 komplex spektrumában ugyancsak három $\nu\text{C}=\text{O}$ sáv található, mindhárom eltolódva a kisebb hullámszámok irányába.

Diplomamunkámnak figyelemreméltó utóélete is volt: témavezetőm (konzulensem), Deák Gyula és Holly Sándor tovább folytatták az általam megkezdett kutatásokat és er-

ről több publikációt is közzétettek, sőt Holly Sándor e témából írta akadémiai doktori disszertációját.

3. Közveszélyes munkakerülő szerepben

*„Wenn die Not aufs Höchste steigt
Gott der Herr die Hand uns reicht.”
(Hol legnagyobb a baj, közel a segítség.)*

Részvételem az 1956-os szabadságharc és forradalom eseményeiben katasztrofális „kaderlapot” termelt számomra, amellyel megterhelten bocsátott útjára friss diplomámmal az egyetem. Bár semmi konkrét tettem bizonyítéka nem került a hivatalosság birtokába, az, hogy negyedmagammal (a száz körüli létszámú évfolyamunkról) nem voltam hajlandó belépni a DISZ-be, és az 1957 tavaszán sorra került „káderezéskor” (világ- és politikai nézeteimről folytatott kikérdezésemkor) nem voltam hajlandó „megbánást” tanúsítani, elegendő volt a lesújtó politikai minősítésemhez, melynek kíséretében több hónapon át nem tudtam elhelyezkedni. Ekkor a BME táviratban figyelmeztetett: „Ha rövid időn belül nem lesz állása, közveszélyes munkakerülőnek minősül”, és visszavonják épp, hogy csak megszerzett diplomám. Rokoni segítséggel protekciós álláshoz jutottam – higiénikusként – a Kelenföldi Tejipari Vállalatnál és fél évet állatorvosi munkakörben tevékenykedtem. Az első munkahelyemen eltöltött rövid idő különben élménydúsan telt: beutaztam a fél országot és egészségügyi jelentéseket készítettem az Egészségügyi Minisztérium számára tejüzemekről.

A mottóul választott idézet, Humperdinck „Jancsi és Juliska” operájának záró versei és zeneszerzetem segített hozzá, hogy képzettségemnek megfelelő munkához juthassak. 1960 kora őszen egy Károlyi kerti koncert szünetében összecsalálok az ugyancsak zenekedvelő mentorommal, Varsányi professzorral. Ő szerezte első munkahelyem a Gyógyszerkutató Intézetben (GYKI), amelynek aztán két évtizeden át voltam szerkezetkutató spektroszkópusa.

A szovjet „testvéri segítséggel” eltiport forradalom és szabadságharc bukása után, a Szovjetunió baráti támogatást nyújtott a romokban heverő, éhező és kommunista terror alatt nyögő Magyarországnak. És mi lehetett volna nagyobb és sürgetőbb segítség, mint három elavult és használhatatlan infravörös spektrométer?

Ekként három IKSZ-12 (az IKSZ-11 „korszerűsített”, de éppoly elavult változata) érkezett hazánkba, melyek egyike a GYKI, a másik kettőt a Kőbányai Gyógyszerárugyár (KÖGYO, ma Richter) és a szegedi József Attila Tudomány Egyetem (JATE) Fizikai Kémiai Tanszéke kapta. A GYKI vezetése Varsányi professzorhoz, mint a hazai IR spektroszkópia elsőszámú szaktekintélyéhez fordult, hogy ajánljon szakembert, aki a műsért üzembe helyezné és működtetné. Varsányi pedig engem ajánlott. Így lettem a GYKI munkatársa, s így jutottam képzettségemnek megfelelő munkához.

4. Kilátástalan kezdet, először az ELTE-n, mint vendégkutató

„Per aspera ad astra”

Spektroszkópusi pályafutásom így a GYKI-ban kezdődött meg 1960. január 1-én. Az Intézet ekkor, és még öt évig, a Rottenbiller utcában, egy eredetileg lakóházként szolgáló épületben működött. Az IKSZ-12 készüléket kicsomagolatlanul, a szállítási ládákban, s vele engem, egy ablaktalan, kb. 6 m²-es kamrában helyezték el. A helyiséget eredetileg hűtőszobának használták, ahol különféle állati szerveket, állati májat, hasnyálmirigyet, stb. tároltak, amelyekből gyógyszerek alapanyagaként felhasználható vegyületeket vontak ki.

A szobának nem volt szellőzése, sem vízcsap, sem elektromos csatlakozó, csupán a gyorsan romló állati szervek bűze áradt a falakat borító faburkolatból. A világításról egy asztali lámpa gondoskodott, amelyet egy hosszú, az ajtó alatti résen kivezetett kábel csatlakoztatott a folyosón lévő dugaljhoz. A berendezés ezen kívül egy rozoga székből és egy konyhaasztalból állt.

A szakirodalom tanulmányozása ürügyén igyekeztem minél kevesebb időt tölteni „műszerlaboromban” és egyben „dolgozószobámban”. Szerencsére az intézet igazgatója, Vargha László akadémikus, a nemzetközi szaktekintélynek számító cukorkémikus átlátta, hogy ilyen elhelyezés nem teszi lehetővé sem az IR berendezés üzembe helyezését, sem a normális munkát.

Vargha rokoni kapcsolatban volt (sógorok voltak) Bruckner Győzővel, az ELTE Szerves Kémiai Intézetének nagy hírű professzorával, a magyar szerves kémia kiemelkedő személyiségével. Így aztán „családi alapon” együttműködési megállapodást kötöttek, amelynek értelmében a Tanszék megfelelő helyet biztosít az IR-készülék számára, és vele, mint működtetőjét, vendégkutatóként befogadja személyemet is. Viszonzául, az üzembehelyezést követően IR-vizsgálatokat végzek a Tanszék számára is, és később bevezetem egy fiatal munkatársukat a mérések gyakorlatába, a műszer kezelésébe és az IR-spektrumok szerkezetkutatásbeli alkalmazásaiba. Így lettem tagja – hat éven át – a tanszéki munkaközösségnek.

5. Az IKSZ-12 spektrométer „felélesztése”: kalandozó műszer-rekonstrukció

„Multis ictibus dicitur quereus.”

(Csak sok fejszeesapással vágthatjuk ki a tölgyfát.)

Az ELTE Szerves Kémiai Intézete akkor, 1960-ban, a Trefort Kertben, a Than Károly építtette „B” épületben működött. Itt kaptam helyet egy, a Múzeum körút felé néző ablakú szobában, s itt került sor a műszer nagy izgalommal várt kicsomagolására. Az üzembe helyezéshez segítséget is

kaptam: a GYKI Műszaki Osztály vezetője és egy műszermérnök, Kliburszky Béla személyében.

Naivan azt gondoltam, hogy a ládából kiszabadított műszer-egységek összekapcsolása és áram alá helyezése után egyből mérésre készen lesz majd az IKSZ-12, és máris vehetem fel a berendezés jó működését bizonyító, s kalibrálásra is alkalmazott vizsgálati minta, a polisztirol spektrumát. Lelkesedésem azonban hamarosan lehűtötte a rideg valóság: a műszer „lelkét” képező egységek közül a vákuum-termoelem és az optikai erősítő rendszer használhatatlan állapotban érkezett, az utóbbi két legfontosabb része, a torziószálas, tükrös galvanométer és a szelén-fotocellák – tán a szállítás során? – tönkrement.

Közel egy évig tartott a műszer működőképes állapotba hozása. E feladathoz nem voltak meg még a legalapvetőbb ismereteim sem. A műszaki osztályvezetőtől nemhogy segítséget nem kaptam, de ehelyett hozzá nem értéssel, fontoskodással, folytonos gáncsoskodással és tehetetlenségével kerékkötője volt a munkának. Szerencsére a műszermérnök, Kliburszky Béla nagy tudású, találékony, ügyeskező, kitűnő szakember, ráadásul rendkívül művelt, barátságos és jókedélyű ember volt, akitől sokat tanulhattam, és aki nélkül nem sikerült volna az IKSZ-12-be lelket lehelni.

A friss diplomás fiatal kezdő beilleszkedését a munkahelyi körülmények közé számomra ez a két ember befolyásolta: egyikük megnehezítette, a másik viszont nagyban segítette. A műszaki osztály vezetője szerencsétlen sorsú, frusztrált ember volt. Érettségi előtt leventeként frontszolgálatra vezényelték, és képzettség híján csak azért tölthette be az osztályvezetői posztot, mert a nagyhatalmú személyzeti vezetőnő barátja volt. Állandó kisebbségi érzés, pozícióféltés gyötörte, s ez minden és mindenki iránt rosszindulatot keltett benne. Sovány vigaszul egy-egy mulatságos „bekö-pésével” vidám perceket is szerzett, ami nem járult hozzá kapcsolatunk szívélyesebbé válásához. Egy ilyen feledhetetlen mondása ekként hangzott: „Ha a műszer mutatóját kikössük, akkor a műszer stangál (sic!).”

Kliburszky Béla bácsi – a talpig úriember, aki soha durva szót nem ejtett ki a száján, és soha senkit nem bántott meg – ekként jellemezte: „A Misi – az egy nagy ló!” Emlékezetesek bölcselkedései is. Egy ezek közül: „Palikám! Tudod-e, hogy mi a házaselet thrragédiája? (Béla bácsi ui. raccsolt): Hát az, hogy ha benyúlsz a paplan alá, s megfogsz egy lábat, nem tudod, hogy a magadét fogod-e vagy az asszonyét.”

Komolyra fordítva a szót: A legnehezebb feladatnak a vákuum-termoelem megjavítása, pontosabban egy új létrehozása bizonyult. Ez a műszer detektora, ez érzékeli a vizsgálati mintán áthaladó infravörös sugárzást, amelynek különböző hullámhosszú komponenseit szelektíven abszorbeálják a vizsgálati minták, s az ekként változó intenzitású sugárzás megfelelő áramot kelt a detektorban. Maga az érzékelő egy bimetal fólia, amely egy üvegrudacsákra felerősítve van összekötve az elektromos vezetékkel, amely aztán

a keletkező áramot a galvanométer tekercsére vezeti. Az érzékelőt üvegbúrába rögzítve a búrát vákuum alá kell helyezni. S ez képezi a dolog nehézségét! A vákuum létesítések u. i. a levegővel együtt kiszívódhat a bimetál fólia. De ha ez nem is történne meg, a tökéletes vákuum létrehozása sem sikerül mindig. (A búrába adszorbenst is elhelyezünk, de az csak minimális mennyiségű levegőt képes megkötni.) Ezért aztán csak igen sok sikertelen próbálkozás után tudtunk végül használható detektort építeni. A munkában segítségünkre volt a BME Fizikai Kémiai Tanszékének docense, a kitűnő vákuumtechnikus Demján Sándor.

A következő megjavítandó egység a torziósszálas, tükrös galvanométer volt. Ennek tükre ui. törötten, torziós szála pedig szakadtan érkezett. Az egység feladata a detektorból érkező igen gyenge áram optikai úton történő fölerősítése. A tükröre vetített fény szelencellákra esik, s azokban a detektorból érkezőnél jóval intenzívebb áram indukálódik. A tükrőről érkező, s a szelencellákra eső fény mennyisége, s vele az általa létrehozott áram erőssége a tükrő helyzetétől függ, amelyet pedig a detektor torziós szálon és egy elektromos tekercsen átfutó áramának intenzitása változtat. A szolenoidot magam szerkesztettem Béla bácsi tanácsai alapján. Először is megfelelő átmérőjű és anyagú fémhuzalról kellett gondoskodni. Ezt keresztapám segítségével, aki az Albertfalvai Zománchuzalgyár főkönyvelője volt, a gyártól szereztem. A huzalt egy megfelelő méretű fadarabkára kellett feltekercselni és sellakkal összeragasztani, majd a fabetépet eltávolítani. Előbb azonban ki kellett számítani a huzal hosszát, a menetek számát és méretét, amihez irodalmazással kísérleti fizikai ismereteket kellett gyűjtenem. Torziós szálat Kanadából, Sándorfy Kamill professzortól, későbbi kedves barátomtól, az MTA külső tagjától, és az IR-spektroszkópia szerkezetkutatási alkalmazásairól megjelent első szakkönyv [5] társszerzőjétől kaptam. Postán, egy levél lapjai közé rejtve, borítékban küldte el Kamill bátyám a torziós szálat. A tükröt a MOM-ban csiszolták Láng László professzor, az UV-spektroszkópia hazai első számú szakértője közbenjárására, aki másodállásban a MOM osztályvezetője volt.

A harmadik megjavítandó egység az optikai erősítő volt, pontosabban ennek kiégett szelencelláit kellett pótolni. Hosszas nyomozás végén kiderült, hogy hazailag kizárólag a KFKI-ban (Központi Fizikai Kutató Intézet) használnak szovjet gyártmányú szelencellákat. A KFKI munkatársa, a kitűnő műszerépítő spektroszkópus, Szőke József felajánlott szelencellákat, csupán az intézetből való kihozatalt nem vállalta. Ez ugyanis rendkívül bonyolult, szinte reménytelen feladatnak tűnt. A KFKI-t azidőtájt szovjet fegyveres katonák őrizték és csak nehezen megszerezhető hivatalos engedéllyel lehetett az intézet területére bejutni. Onnan valamit kihozni szinte lehetetlen volt. Kísérleteink legális kihozatali engedély megszerzésére sorozatosan kudarcot vallottak. Kénytelen voltam magamra vállalni a kockázatos feladatot, hogy kicsempésszem a szelencellákat. Nagy keservesen megkaptam a látogatási engedélyt „szakmai konzultációra” Szőkéhez és felbuszoztam Csillebércre.

Szerencsésen átstem a bebocsátási ceremónián, és egy fegyveres őr elkalauszolt a Szőke laborba. Jóska átadta a szelencellákat, de figyelmeztetett, hogy mindketten nagy bajba kerülhetünk, ha elcsúsznak illegális rakományommal. A szelencellákat gondosan elhelyeztem személyi igazolványom lapjai közé, mert ezt belépésemkor ellenőrizték, s remélhettem, hogy kilépéskor nem ismétlik meg a vizsgálatot. Tervem bevált, az akció sikerrel járt!

Minden együtt volt hát az IKSZ-12 beindításához, s ebben nem is csalódtunk. 1961 elején a műszer mérésképes állapotban volt, és sor kerülhetett az első spektrum-felvételekre.

6. Rémalom, avagy mérés az IKSZ-12 spektrométerrel

*„Nehéz gond élénkíti elménk”
(Ovidius)*

A korszerű spektrométerekkel a minta előkészítése, behelyezése a műszerbe, és a mérési paraméterek beállítása után gombnyomásra elindul az IR-spektrumok regisztrálása, és néhány percen belül elkészül a kinyomtatott felvétel. Csakhogy az IKSZ-12 távolról sem volt korszerűnek tekinthető, és egy spektrum elkészülte, legjobb esetben is, ha a mérést nem hiúsította meg semmilyen zavaró tényező, legalább két napot vett igénybe.

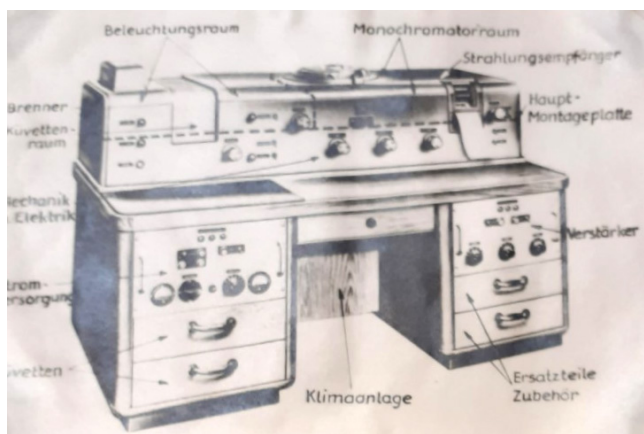
A sugárforrás (Nernst stift) fényintenzitása meredeken változik a hullámszám (illetve a frekvencia) függvényében, s ezért a mérendő IR- hullámszám-tartomány (650-4000 cm⁻¹) csak több szakaszban regisztrálható, az ésszerű regisztrálópapír-méretet figyelembe véve. A műszer „egysugaras” jelzője arra utal, hogy a referens (az oldószer, szilárd minta esetén az „üres” KBr pasztilla, fólia mérésekor pedig az üres küvetta), majd pedig a vizsgálandó mintát tartalmazó oldat, pasztilla vagy fólia külön-külön mérendőek. A spektrum a százalékos fényelnyelés a hullámszám függvényében, ha a referensen áteső fényintenzitás 100 %. De, mint jeleztem, a fényintenzitás rohamosan változik a hullámszámtól függően, tehát minden mérési ponton más a nagysága.

A %-os fényelnyelés meghatározását ezért a következőképpen kellett elvégezni. A referens és a minta spektrumának egy-egy szakaszát ugyanarra a papírra regisztrálva lefényképeztük és a képet matt üveglapra vetítettük. Egy plexi lapra derékszögű körvonalú hálózatot karcoltunk. Az átfogó és egyik befogó kijelölte csúcsból kiindulva a másik befogó felé menő vonalakat karcoltunk, úgy, hogy a vonalak egymástól egyenlő távolságban érik el utóbbit. Tíz vonal esetén az egyes vonalak az átfogó és a „másik befogó” metszéspontját 100 %-nak tekintve 10, 20, ..., 90, 100 %-ot jelentenek. A vonalzó vízszintesen úgy elcsúsztatva, hogy a plexi lapon a mérendő hullámszám-értéknél a referens görbe a 100 % vonalra essen, a minta elnyelési százaléka a vonalhálózatról leolvasható. Ezt a műveletet a külön-külön mért spektrumszakaszok regisztrátumairól készült fotókon a mérési pontosságtól függően, pl 1, 5 vagy 10

hullámszámonként elvégezzük és a leolvasott %-adatokat feljegyezzük. Mivel a kivetítés sötétet követelt, az adatokat diktafonba mondvá kellett rögzíteni, majd világosban visszahallgatva milliméter-papírra beírva jutottunk a szokásos hullámszám versus elnyelési százalék regisztrátumhoz, az IR-spektrumhoz. Maga a mérés, a fotózás, a film előhívása és megszáritása, majd a mérési adatok feljegyzése és kirajzolása ideális esetben is másfél-két napot vett igénybe.

Bármily fáradtságos is volt, az első fent vázolt módon kapott spektrumokat izgatottan, kitörő örömmel, igazi sikerélményként fogadtuk! S a legérdekesebb része munkánknak csak ezután, a mérési eredményeket értelmezve, a spektrumokból nyert információkat a szerkezet-felderítésben felhasználva következett!

A mérés azonban gyakran sok bosszúsággal járt. Hol a műszer valamelyik egysége hibásodott meg (pl. kiégett a sugár- vagy a fényforrás, „megsüketült” egy szelencella, elhomályosodott a galvanométer tükre, áramszünet volt, nem sikerült a fotózás, etc., etc.), hol valami külső tényező okozott zavart. Csupán egyet említve ezek közül: a szobámmal szomszédos volt egy szeminárium helyiség, ahol egy ping-pong asztal is állt, s ha éppen nem folyt ott oktatás, a tanszéki személyzet gyakran nagy asztalitenisz csatákat vívott. Az optikai erősítő (a szelencellás-berendezés és a galvanométer) a két szoba közötti falon, egy konzolon foglalt helyet, ekként oldottuk meg a rezgésmentes elhelyezést. Amikor valamelyik pingpong játékos nagyot dobantott, a konzol, s a rajta lévő mozgásba jöttek és a spektrumban egy óriási elnyelés sáv keletkezett! A több órás mérés kárba veszett, jómagam pedig heves összetűzésbe bonyolódtam sportszerető kollégáimmal.



3. ábra. Az UR-10 kétsugarmentes IR spektrométer

Az IKSZ-mérések okozta kínlódás szerencsére csupán alig egy évig tartott. Akkor ui. a Szerves Kémia Tanszék kapott egy modern, kétsugarmentes UR-10 elnevezésű keletnémet gyártmányú műszert (3. ábra). Ezzel megismételtem az előző év IKSZ-12-vel készült méréseit. Kiderült, hogy a spektrumok minősége kifogástalan volt és a sok kínlódással készült mérések helyes eredményekkel jártak. Ettől kezdve a Tanszék és a GYKI együttműködése annyiban módosult,

hogy a méréseket az UR-10 műszerrel, rövidesen közösen, a Tanszék frissen felvett fiatal munkatársával, Ruff Ferenc, későbbi kiváló kutatóval, egyetemi tanárral végeztük. A szobám megtarthattam, s cserében Ruff Ferencet segítenem kellett a műszer, a mérések és a spektrumértelmezés tudnivalóinak megismerésében. A két intézet együttműködésének jegyében az első, IR-méréseket kérő kollégák között több ELTE oktató (Vajda Miklós, Brucknérné Wilhelm Adrienn, Császár János, Körmendy Károly, és még többen) is volt. Első tudományos közleményem Körmendy társ-szerzőségével az ELTE *Annales Univ. Sci.* folyóiratában, német nyelven jelent meg. [6]. Eleinte Ruff Ferencel közösen igyekeztünk megoldani a szerkezet-felderítési feladatokat, de hamarosan ő már önállóan foglalkozott a rá háruló problémák megoldásával. Kitűnő, nagy tudású, eredményes kutató, kellemes együttműködő partner és kolléga, ideális munkatárs volt. Később a tanszék legsikeresebb kutatásában, kénvegyületek szerkezetfelderítésében, kvantumelméleti, reakciókinetikai vizsgálatában vezető szerepe volt. Az e témában Kucsman Árpád és Kapovits István professzorokkal együtt elért eredményeiket Széchenyi-díjjal ismerték el.

7. Hazai ismertséget/szakmai kapcsolatokat termő IR-műszer-szakértőként

„Nem mindenki muzsikos, kinek hangszere van.”
(Varro)

Az IKSZ-12 sikeres „felélesztésének” hamar híre ment, és a két további műszer „boldog” tulajdonosa, a szegedi (akkor József Attila nevét viselő) tudományegyetem (JATE) és a Kőbányai Gyógyszerárugyár (KÖGYO, ma – újra – Richter Gedeon) megkeresett, hogy installáljam az ő spektrométereiket is. Így került sor „házon kívüli” vendégszerepléseimre, hamarosan az egész ország kémiai kutatóhelyeire kiterjedő tudományos együttműködésem beindulására.

A szegedi készülék a Fizikai Kémiai Tanszékra került, s a tanszék vezetője, a koordinációs vegyületek, komplexek UV-vizsgálatának kiemelkedő szakértője, Császár József professzor hívott meg. Szerencsére kiderült, hogy a szegedi IKSZ példány sokkal jobb állapotban volt, mint a GYKI-ban újjáépített párja, és ezért rövid időn belül sikerült mérésre képes állapotba hozni a berendezést. E siker nyomán később a tanszék több munkatársát is belföldi tanulmányútra küldte hozzám Császár professzor.

A szakmai kapcsolatnak sok év múltán egy számomra kissé mulatságos utójátékára is sor került. Egy napon, 1987 vége felé, teljesen váratlanul, Márta Ferenc akadémikus, a KKKI akkori főigazgatója felhívott telefonon és arra kért, hogy keressem föl, mert szeretne velem beszélni. Fogalmam sem volt, hogy mit akarhat, mert addig csak távolról ismertem, s nem volt vele semmiféle kapcsolat. Kiderült, hogy Császár prof. nyugdíjba vonulása miatt megüresedett a szegedi Fizkém-en (melynek Császár előtt ő is vezetője volt)

a tanszékvezetői poszt, s ennek betöltésére szemelt ki. Azt akarta megtudni, hogy vállalnám-e a feladatot.

A dolgot ekként adta elő: „Mivel Bérces (Bérces Tibor akadémikus, Márta szegedről magával hozott munkatársa) nem vállalja, rád gondoltam.” Szóval, ha nincs ló, jó a számár is! Életkörülményeim nem tették volna lehetővé sem a Szegedre költözést, sem az „ingázást” (utóbbit lelkiismereti okokból sem vállaltam volna: véleményem szerint a tanszékvezetői poszt megkívánja a folytonos jelenlétet, s az ingázást ezért tanszékvezetőként lelkiismeretlenségnek tartottam volna), de azért vonatra ültem és meglátogattam a tanszéket. Szemügyre véve az ott találtakat, végleg elhárítottam a megtisztelő felkérést.

A KÖGYO-ban valamivel nehezebb volt a műszerelésztés, de a hibás alkatrészek cseréjét, a GYKI készülékkel kapcsolatban már kitaposott utakat használva, sikerült megoldani, és itt is működőképes állapotba hozva tovább erősíthettem műszerszakértői nimbuszom. A meghívóm a gyár Alkalmazott Fizikai-kémiai Kutatólaboratóriumának munkatársa, a fiatalon, tragikus körülmények között elhunyt Bajer Jenő volt. Később ennek a részlegnek a vezetője Görög Sándor akadémikus lett. Vele később, más formában alakult ki szakmai kapcsolat. Az első nagyterű – 250 MHz-es – NMR-készülék beszerzését a Richter és az EGYT (mai EGIS) közösen finanszírozta. Az EGIS, amelynek tulajdonába került a spektrométer, s amelynek akkor, mint az Önálló Szerkezetkutató Osztály vezetője, munkatársa voltam, kompenzációként az én szakértői közreműködésem ajánlotta föl a Richter szerkezetkutatói feladataiban. [2]. Ezen együttműködés keretében több száz Richter-minta vizsgálatát végeztük el osztályomon a gyár számára.

Beszámolóm „műszerszakértői” működésemről annak egy humoros epizódjával „színesítem”. E szakértelmem a hiedelem szerint nem korlátozódott az IKSZ-12 készülékekre, hanem az 1960-as évek elején megjelenő NDK gyártmányú, sokkal modernebb, kétsugármenetes UR-10 típusú spektrométerekre is kiterjedt. 1962-ben a Központi Orvostudományi Kutató Intézet is hozzájutott egy UR-10 berendezéshez, és az üzembeállítást követően, alig néhány nap elteltével, üzemzavar lépett föl: a készülék egyáltalán nem funkcionált. A működtető kutató engem kért segítségül, mert röstellte, hogy alig pár nap után, máris segítséget kérjen a német gyártó cégtől.

Nem szívesen vállaltam a feladatot, mert a bonyolult elektronikával és beállítás-érzékeny optikával működő készülékhez használójaként csak nagyon felületesen, a műszerek működését illető alapismeretek hiányos birtokában joggal féltem, hogy nem tudom megoldani a problémát. De ismét szerencsém volt: nem derült fény a műszerműködés rejtelsei terén fennálló tájékozatlanságomra. Az elektromos csatlakoztató dugalj ui. nem volt bedugva a konnektorba. Nem árultam el a probléma okát, mert nem akartam megsegényíteni kollégám. Így aztán egy darabig piszkálgattam a készülékben, de igazából egyetlen mozdulattal sike-

rült „megjavítanom” az UR-10-et, működtetőjének nagy öröme, aki nem győzött hálálkodni és szakértői hozzáértésem dicsérni.

A Wander-gyár (később EGYT, majd EGIS) 1963-ban ugyancsak hozzájutott egy UR-10 készülékhez, s kezelésével nekik is nehézségeik támadtak. Ők is (személy szerint Simonyi István, az Analitikai Osztály vezetője) hozzám fordultak segítségért. Amikor sikerült a műszer hibáját megtalálnom és megjavítanom, nem sejtettem, hogy majd két évtized elteltével a gyár és meghívóm munkatársaként térek vissza az EGYT-be.

8. Kudarcos kezdet: az iskolapénz megfizetése. Tanulságos tévedések

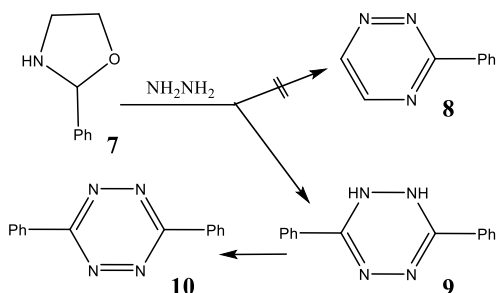
„Tévedni emberi dolog”

Nem mentegetődzés, csupán ténymegállapítás: a legtöbbször igen bonyolult szerkezetű IR-spektrum sokkal áttetelesebben ad információkat a molekulaszervezetről, mint a jóval informatívabb, egyszerűbb felépítésű NMR-spektroszkópia, és még inkább, mint a szerkezeteket valószínű atomtávolságokkal és vegyértékszögekkel papírra rajzoló krisztallográfia. Az elemi összetételt illetően pedig a tömegspektrometria nyújt minden tévedést kizáró adatokat. Ezek a nagyműszeres módszerek azonban kutatói pályafutásom kezdetén, az 1960-as évtized első felében még nem voltak hozzáférhetők a hazai szerkezetkutatás számára. Sőt, az IR-módszer is csak akkoriban volt elterjedőben, kevés tapasztalat, adat volt fellelhető a szegényes szakirodalomban. Így aztán nem meglepő, hogy kezdetben egy-két, később tévesnek bizonyult szerkezetre következtettem az IR-spektrumokból.

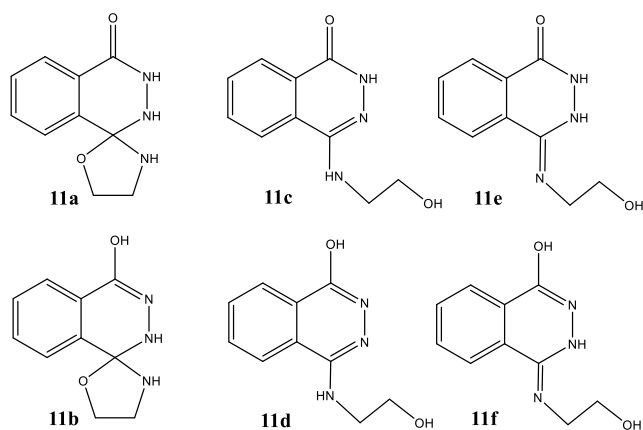
Kutatói pályafutásom első szakaszában a legintenzívebb együttműködés első cikkem társszerzőjével (v.ö. 6. pont) Körmeny Károllyal, az ELTE Szerves Kémia Tanszék docensével alakult ki. Körmeny a fenil-oxazolidin (7) hidrazinos reakciójával egy sárga színű csapadékhoz jutott, amely szűrés közben élénk lila anyaggá alakult. Viszonylag sávszegény IR-színképét a mono-szubsztituált benzolokra jellemző „fenil-sávok” uralták. Ezeken kívül 1390 cm⁻¹-nél a C=N kötést jellemző frekvenciájú rendkívül intenzív sáv jelentkezett, míg OH, NH és CH₂ csoportokra jellemző maximumok nem voltak a spektrumban. Mindebből és az elemianalízis adatokból aromás szerkezetre, az as-triazin (8) képződésére következtettünk.

Mivel nem voltam biztos a 8 szerkezetben és az analízisadatok sem voltak elég meggyőzőek, kérésemre megismételték (más kutatóhelyen is) az elemianalízist, s kiderült, hogy a nitrogéntartalom nagyobbak adódott, mint az első méréseknél. Felmerült ezért, hogy valójában a 3,6-difenil-tetrazinról (9) van szó, amely a sárga dihidro-intermedierből (10), annak atmoszférikus oxidációjával, spontán aromatiszálódás közben, képződik. [7a] Utánanézve az irodalomban kiderült, hogy 9 már a XIX. század vége óta ismert ve-

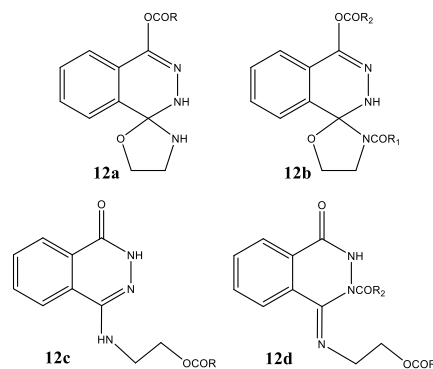
gyület, s olvadáspontja és jellegzetes színe megegyezik az általunk előállított anyagével. Levonva az eset tanulságát, tudatosodott bennem, hogy a sikeres kutatómunka kulcsfontosságú része, első lépése, az alapos irodalmazás.



Másik kezdeti „botlásom” is a Körmendy-témához fűződik. Az ő kutatómunkájának legfontosabb „alapvegyülete” az általa spirooxazonnak elkeresztelt spirooxazolidin-gyűrűt tartalmazó ftalazin-származék (11a-f). Ennek acetilezésével a 12a mono-, és 12b diacetil-származék keletkezését várta, amit az analízisadatok alátámasztottak. Az IR-spektrumokban azonban nem jelentkezett 12a esetén az enolészterekre jellemző 1730 cm^{-1} körüli $\nu\text{C=O}$, illetve 12b spektrumában az 1670 cm^{-1} körül várható amid-I sáv. A 12a vegyület esetén az NH csoport elektronküldő hatásával magyaráztuk a vártnál kisebb frekvenciát, de a diacetil-vegyületnél csak egy speciális (kváziaromás) szerkezetet feltételezve próbáltuk indokolni az amid-I sáv, az észterkarboniléhoz közeli, 1700 cm^{-1} -nél nagyobb frekvenciáját.



Későbbi preparatív, s a közben hozzáférhetővé vált NMR vizsgálatok alapján kiderült, hogy a spirogyűrű felnyílásával kialakuló primer hidroxilcsoport észtereződik, és a monoacetil-származék (12c) vártnál kisebb $\nu\text{C=O}$, illetve a 12d diacetil-származék „anomálisnak” hitt nagyobb karbonil-frekvenciája az észter-csoporttól származik és az alifás észterekre jellemző tartományban van. Utólag megtaláltuk az irodalomban [8] annak leírását, hogy az oxazolidinek hajlamosak a gyűrű-lánc tautomériára és 11 az eredetileg feltételezett két tautomer forma (11a,b) mellett elvileg további négy tautomerként (11c-f) is létezhet. Így, mielőtt mások tették volna, magunk publikáltuk a helyes 12c,d szerkezeteket, korrigálva a korábban tévesen leírtakat. [9]



Mindezek ismét rávilágítottak az irodalmazás fontosságára. Ma már, a hatalmas és egyre bővülő adattömeget tartalmazó adatbázisok számítógépes hozzáférhetősége idején nem kíván sok munkát az irodalom áttekintése, de szakmai pályafutásom kezdetekor hetente fél-egy napot kellett a könyvtárban tölteni, hogy csupán a legfontosabb és hozzáférhető, s az éppen aktuális témába vágó publikációkat átolvashassam. Okulva a történekből azt is elhatároztam, hogy igyekszem elmélyíteni szerves kémiai ismereteimet, és csak kellő óvatossággal fogadom el együttműködő partnereim szerkezeteket illető feltevéseit.

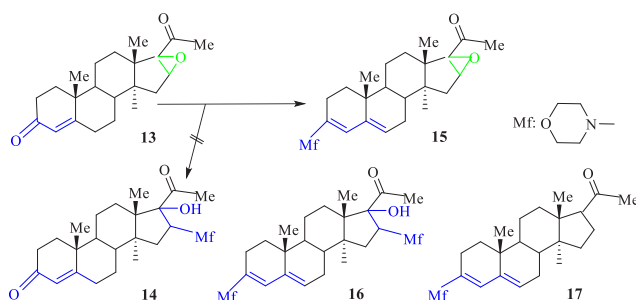
9. Az első sikeres szerkezet-felderítés és az első tudományos előadás

„Merni kell!”
(Goethe)

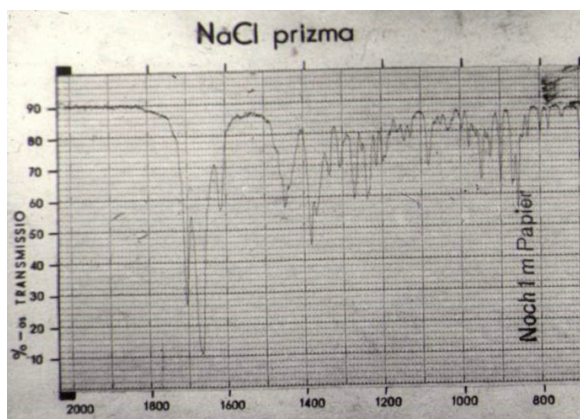
Az IR-spektroszkópia az 1960-as évek elején a kémikusok legtöbbjé számára jószerével ismeretlen volt Magyarországon. Amikor pedig megjelentek az első műszerek, bizalmatlanság és gyanakvás fogadta az új szerkezetkutató módszert. Elterjedten afféle „úri huncutságnak” tartották, és nemigen bíztak abban, hogy ismeretlen szerkezetek felderítésére alkalmas lehet. Vargha László professzor, a GYKI igazgatója, bár eleinte ő is tartózkodó volt az IR-módszerrel szemben, jó vezetőként és minden új iránt nyitott kutatóként, amint működőképes lett az IKSZ-12 intézetében, talán a példamutatás szándékától is vezérelve, elsőként keresett meg egy szerkezetazonosítási problémával. Először tanácsára csak egy éppen akkor alkalmazott reagens, az etilénimin spektrumának felvételére került sor munkatársa, Horváth Tibor megkeresésére, de hamarosan egy valódi probléma tisztázásához is segítségem kérte. (Az első IR-spektrum, amelyet, megismételve az IKSZ-12-vel már előzőleg elvégzett mérést, az UR-10 készülékkel 1961. március 7.-én felvettem, így az etilénimin volt.)

Vargha elsősorban szénhidrátkémikus, és e terület nemzetközi hírű szaktekintélye volt, de az intézet más kutatási projektjeit is irányította. Munkatársaival potenciális gyógyszerként alkalmazható szteroidok előállításával is foglalkozott. Egyebek között Rados Márta kutatótársával 16,17-epoxi-progeszteron (13) aminok hatására bekövetke-

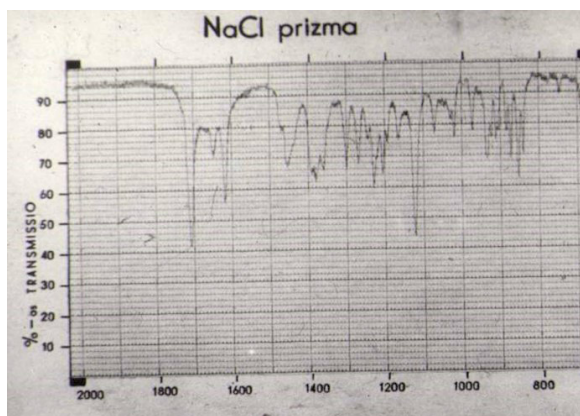
ző gyűrűfelynyítésével további reakciók kiindulási anyagául szolgáló amino-alkoholokat (pl. **14**, R = morfolin) kívántak előállítani. Feladatom a **14** szerkezet igazolása volt.



A várt reakció – a **14** típusú amino-alkoholok keletkezése – helyett azonban a 3-oxo csoporton lejátszódó addícióval, s ezt követő vízkilépéssel 3-morfolino-3,5-dién szerkezetű származék (**15**) keletkezett. Ezt a **13** IR spektrumában 1665 cm⁻¹-nél lévő intenzív, ketonokra jellemző karbonilsáv (4. ábra) eltűnése igazolta a termék spektrumából (5. ábra, R = morfolin). Helyette a konjugált C=C-kettős kötések gyenge sávjai jelentkeznek: az R = morfolin vegyületnél 1630 és 1610 cm⁻¹ közelében. A morfolin beépülését erős 1100 cm⁻¹-es νC–O étersáv, az oxirángyűrű változatlan jelenlétét a rá jellemző 900 és 850 cm⁻¹-es sávpár jellemzi.



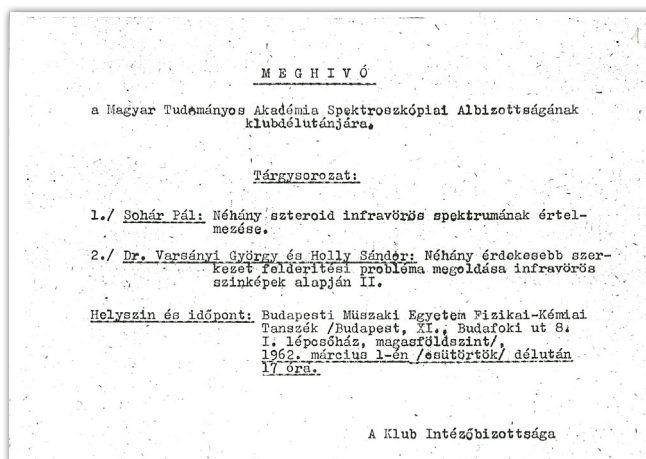
4. ábra. Az epoxi-progeszteron (13) IR-színképe



5. ábra. A 3-morfolino-epoxi-progeszteron (15) IR-színképe

Az irodalmi adatoknak ellentmondó eredményt szintetikus kémikus kollégáim fenntartással fogadták. Jómagam biztos voltam az általam javasolt szerkezet helytállóságában és arra kértem Vargha profot, hogy előadhassam az MTA Anyag- és Molekulaszerkezeti Munkabizottságának ülésén ezt a szerkezetfelderítési munkát. Ő hozzájárult, ahhoz azonban nem, hogy társszerzőként megnevezem őt és munkatársát. Így került sor első, tudományos kutatói munkámat bemutató előadásomra. (6. ábra) [10] Az eredmények publikálását azonban nem engedélyezte.

Szerettem volna munkatársaimat meggyőzni igazamról, s ennek érdekében javasoltam, hogy az amino partnert a reakcióban kétszeres sztöchiometrikus mennyiségben alkalmazzák. Sikert is ily módon előállítani az addíció mellett a gyűrűfelynyással képződő aminoalkoholos részt is tartalmazó vegyületet (**16**), s ekként preparatív is igazolni az eredetileg keletkezett vegyület IR-alapján javasolt szerkezetét. A progeszteron és morfolin reakciójával pedig megkapták a **16** vegyület A-gyűrűben analóg szerkezetű 3-morfolino-3,5-dién-származékát (**17**), bizonyítva az általam feltételezett addíció + vízkilépéses reakció lehetőségét.



6. ábra. Első szakmai előadásom meghívója

A történet ezzel nem zárult le. Évekkel később, a nagybeteg Vargha prof., akinek akkor már minden lépés nehezebbé esett, kezében a vaskos *J. Am. Chem. Soc.* egy kötetével váratlanul belépett az irodámba, letette a kinyitott könyvet elé és csak ennyit mondott: „Pali, sajnálom, hogy nem mi közöltük.” Rámutatott a lapra, ahol egy cikkben az általam felfedezett reakciót, az aminok addícióját enonokra publikálták. Ez az eset rávilágít Vargha László emberi nagyságára, amellyel kiváta addiginál is nagyobb tisztelem és nagyrabecsülésem.

Vargha professzort ekként sikerült megnyernem az IR-módszer számára. De úgyszólván minden kollégát egyenként, egy-egy őket érintő szerkezetfelderítési feladat sikeres megoldásával kellett az IR számára meghódítanom.

10. Az első, nemzetközi folyóiratban közzétett publikáció

„Dolgozz, teremts:
Semmit sem ér a zene,
amelyet senki sem hall.”

Intézetigazgatóm, a szteroidokkal kapcsolatos sikeres vizsgálataimnak köszönhetően, de talán példaadási célból is, sűrűn igénybe vette közreműködésem kutatómunkájában. Egyebek között egy korábban előállított, de szerkezetét illetően tisztázatlanul maradt cukoranhidrid-származék szerkezetigazolására kért. Segítségül három, ismert szerkezetű analóg (**18-20**) mintáját is megkaptam spektrumaik összehasonlító vizsgálatához.

A **19** vegyület átkristályosítási maradékából új, eltérő szerkezetű analóghoz jutottak. A molekula az analízisadatok alapján a **18-20** analógokéval azonos elemi összetételű cukoranhidrid-származék kellett legyen, vagyis csak az anhidridgyűrű tagszáma volt kérdéses. A szerkezet felderítését a $\nu_{\text{as}} \text{CH}_2$, $\nu_{\text{s}} \text{CH}_2$ és νCH sávok, valamint a négy vegyület és parciálisan deuterált származékaik νOH , illetve νOD sávjainak elemzésével, az eltérő típusú hidrogénkötésekre jellemző különbségek felhasználásával sikerült megoldani.

A $\nu_{\text{as}} \text{CH}_2$ - $\nu_{\text{s}} \text{CH}_2$ sávpár a $2850\text{-}2950 \text{ cm}^{-1}$ tartományban jelentkezik, még hozzá a modellvegyületek spektrumának tanúsága szerint külön-külön a CH_2OH és CH_2OC csoportoké.

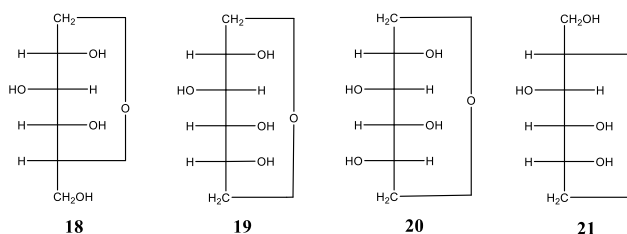
A **18** vegyület spektrumában a CH_2OH csoportok sávpárja intenzívebb és nagyobb hullámszámoknál jelentkezik (2940 és 2885 cm^{-1} -nél, míg a CH_2OC csoportoké 2920 és 2850 cm^{-1} -nél lép föl). A **19** és **20** molekulák esetén, amelyekben csak CH_2OC csoportok vannak, csupán egy sávpár van 2850 és 2950 cm^{-1} között. Mivel az ismeretlen vegyület esetén ebben a tartományban két sávpár található, a kétféle metilén-csoport jelenléte bizonyítottan tekinthető.

A biztos szerkezetű **18-20** spektrumában az *axiális* és *ekvatoriális* csoportok νCH sávja szétválik a $2955\text{-}3000 \text{ cm}^{-1}$ -es intervallumban. A molekula-modellek szerint legkedvezőbb konfigurációk esetén **18**-ban 1:2, **19**-ben 1:3, míg **20**-ban 2:2 az *ax-eq* arány. Ezt tükrözi a νCH sávok intenzitása, jelezve azt is, hogy az *axiális* csoportoknak nagyobb a frekvenciája. Ilyen hullámszámoknál az ismeretlen szerkezetű molekula spektrumában három νCH sáv van, valószínűsítve, hogy a gyűrű-tagszám 6 és így – lévén, hogy a **18** vegyületről nem lehet szó – csak a **21** szerkezet jöhet szóba.

Az asszociációs (hidrogénhidas) szerkezetek részletesebb vizsgálata az IR-spektrumok alapján vált lehetővé, s bár a hidrogénkötések élettani és anyagi tulajdonságokat befolyásoló fontos szerepe az 1960-as évek elején még alig volt ismert, a jelenség – csupán tanulmányozhatóvá válása révén – az érdeklődés homlokterébe került.

A molekulamodelleket megvizsgálva az IR-adatokkal egybehangzó asszociációs szerkezeteket lehetett valószínűsíteni.

A **18** és **21** szerkezetekben a primer és szomszédos szekunder OH intramolekulárisan asszociál, míg a két másik szekunder OH csoport csak intermolekuláris H-hidakat létesíthet. A **19** vegyületben két-két OH csoport intramolekulárisan asszociál. Végül **20** esetén három OH láncszerű H-kötéseket létesít, a negyedik OH pedig monomer: nem asszociál.



Nehézzvízben oldva a mintákat az OH-csoportok részben OD-csoportokra cserélődnek (a savanyú, mobilis H atomok $\text{H} \rightarrow \text{D}$ cseréje révén), mégpedig az intermolekuláris H-hidakban résztvevők jóval nagyobb mértékben, mint az intramolekulárisan asszociáltak. A négy vizsgált vegyületnél mért OD/OH intenzitásarányok (ezek **18** és **21** esetén azonosak, **19** és **20** vegyületeknél viszont jelentősen eltérők: rendre 63:37, 63:37, 25:75 és 60:40) megerősítették az IR-sávok és -frekvenciák, illetve -intenzitások alapján a minták térszerkezetére és gyűrűtagszámára vonatkozó következtetéseimet.

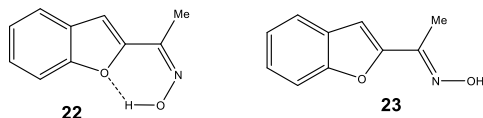
E vizsgálatokról jelent meg első nemzetközi folyóiratban, nevezetesen a Tetrahedronban megjelent közleményem. [7b, 11-12]. Megjegyzendő, hogy a „nyugati”, külföldi folyóiratokbeli közzétételt 1964-ben csak a nagytekintélyű Vargha akadémikus társszerzősége tette lehetővé. Kezdő kutatóknak akkoriban az idegen nyelvű publikálás majdnem kizárólag csupán az *Acta Chimica Hungarica*-ban volt lehetséges és ahhoz is intézeti és minisztériumi engedély kellett. A GYKI-ban még az 1970-es évtized vége felé is a publikálás feltétele az intézet és a Gyógyszeripari Tröszt írásos engedélye volt. Előbbi az intézet kutatási igazgatóhelyettese, az állami díjas Toldy Lajos adhatta meg. Így fordulhatott elő az a humoros eset, hogy a vele közös cikkünkhöz ő írta alá az engedélyt, azaz cikkének közzétételét önmagának engedélyezte.

11. Benzofuril-metil-ketoximok. A *syn* és *anti* izomerek megkülönböztetése az IR-spektrumok alapján

„A természetben nem létezik két hasonló dolog,
amelyek mindenben egyeznének.”
(Leibnitz)

Ocskay György, a SZEVIKI (Szerves Vegyipari Kutatóintézet) munkatársa, Vargha László aspiránsaként benzofuril-metil-ketoxim-származékokat állított elő, amelyek *syn* (**22**) és *anti* (**23**) izomerjeinek megkülönböztetésére a BME Fizikai Kémiai Tanszékét kérték fel. Az izomerek szerkezetének igazolására a tanszéken Raman vizsgálatokat

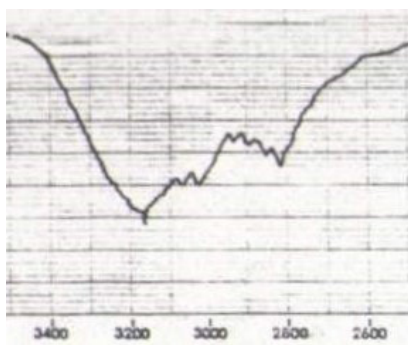
végeztek (IR műszer akkor még nem volt hazánkban) és az eredményeket 1958-ban az *Acta Chimica Hungarica*-ban publikálták. [13] A szerkezetekre vonatkozó feltételezéseiknek azonban bizonyos szintetikus kémiai vizsgálatok elmentmondottak, és a spektrumértelmezés egyes részletei is vita tárgyává váltak.



Vargha professzor ezért e vegyületek IR-vizsgálatára kért, hogy a Raman-adatok alapján javasolt izomer szerkezetek helytállóságát ellenőrizzük.

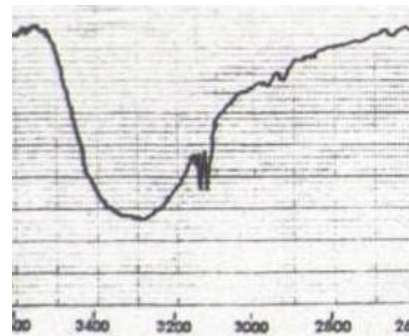
A 10. pontban leírtak, valamint savamidok spektrumainak rendellenes tulajdonságai arra sarkalltak, hogy alaposabban tanulmányozzam az asszociációs szerkezetek IR-jellemzőit, s az ezek kínálta lehetőségeket a különböző hidrogénhíd-típusok felismerésére. Kézenfekvő volt feltételezni, hogy a benzofuril-metil-ketoxim izomereknek (22, 23) jellegzetesen eltérő H-hidas szerkezetük van. A *syn* izomerekben ui. az oxim-hidroxil a gyűrűs oxigénnel stabilis, hattagú intramolekuláris asszociációt alakíthat ki, míg az *anti* izomerekben az OH csoportok között csak intermolekuláris hidrogénkötések létesülhetnek.

Az intra- és intermolekuláris hidrogénhidak megkülönböztetésére több lehetőséget is kínálnak az IR-spektrumok. A νOH sáv frekvenciája a merev gyűrűs szerkezetű intramolekuláris asszociáció esetén nagyobb frekvenciájú, mint a lazább, változó $\text{X}\cdots\text{H}\cdots\text{Y}$ atomtávolságokkal és kötésszögekkel létesülő intermolekuláris kapcsolatok (kivéve a kelátokat). Ugyanezért a sávalak is jellegzetesen eltérő: az intra-hidak sávja élesebb, az inter-kapcsolatoké szélesebb, gyakran diffúz. (A vegyértékrezgési frekvencia utóbbi esetben nagyobb intervallumban változhat.) Mivel az inter-hidak instabilabbak (inkább hozzáférhetők), hígítás hatására könnyebben szétbomlanak, és a monomer csoportok νXH frekvenciája nagyobb, sávja élesebb. Ugyanezért nehézvíz hatására az XH csoportok nagyobb arányban cserélődnek XD csoportokra (v. ö. 10. pont).



7. ábra. Az anti furil-metil ketoxim (22) IR-spektrumrészlete az OH-sávval

Ezeket a jelenségeket felhasználva biztonságosan megkülönböztethetők az izomerek. Az *anti* izomerek spektrumában [7. ábra, 22 spektruma] szélesebb, kisebb frekvenciájú a νOH sáv, mint a *syn* izomerében [8. ábra, 23 spektruma], hígításkor az *anti* izomer esetén a νOH sáv nagyobb mértékben gyengül, s váltja fel az éles, nagyobb hullámszámú monomer sáv, továbbá nagyobb mértékű az OH csoport deuterálódása.



8. ábra. A *syn* furil-metilketoxim (23) IR-spektrumrészlete

E vizsgálatokból kitűnt, hogy az izomerek Raman-adatok alapján feltételezett szerkezete téves: éppen fordított! Számomra kellemetlen volt, hogy volt egyetemi oktatóim közleményét cáfoljam. Ezt a dilemmát úgy hidaltam át, hogy Varsányi professzort felkértem a megírandó cikk [14] társszerzőjéül, s ő vállalta is, és érdemben járult hozzá a kézirat kidolgozásához. Ezzel közös felfogásunkat követte, hogy ti. a tudományban minden állítás addig érvényes, amíg meg nem cáfolják, és a helytálló eredményekhez gyakran tévedések során át vezet az út.

12. Az első konferencia-előadások

„Tisztelni kell a régieket és elismerést kell mutatnunk azok iránt, akik utunk egyengették, ám nem szabad feledni, hogy ők is emberek, mint mi, s ők is tévedhettek.”
(Bacon)

A sors úgy hozta, hogy első nemzetközi konferencia-előadásomra hamarabb (1963 nyarán) került sor, mint első hazai konferencián tartott magyar nyelvű előadásomra. A német nyelvű előadást [15] az előző pontban leírt cukoralkohollokkal kapcsolatos vizsgálatokról tartottam a VII. ECMS (European Congress on Molecular Spectroscopy) rendezvényen. Úgy tudom, ez volt a háború utáni első, kémiai tárgyú nemzetközi rendezvény Magyarországon. A kommunista diktatúra a tudományos élet terén is szigorú elszigeteltségben tartotta a keleti blokk országait. Az ECMS megrendezése ezért kivételes eseménynek számított, és engedélyezése a rendező, Kovács István akadémikus kiváló pártkapcsolatainak volt köszönhető. Kovácsot „málenkij robot”-ra hurcolták, majd a munkatáborból – midőn kiderült, hogy akkor már a végzés előtt állt műegyetemi hallgatóként – a Lomonoszov Egyetemre irányították egyetemi tanulmányai befejezésére. Diplomája megszerzését és alapos „ká-

derképzést” követően, oldalán orosz feleséggel, megbízható pártkatonaként térhetett haza. Hamarosan egyetemi tanár és a KFKI (Központi Fizikai Kutatóintézet) igazgatója lett, valószínűleg mindkét funkció legfiatalabb képviselőjeként. Nemcsak a kétatomos molekulák spektroszkópiájának volt szakértője, de egy népszerűvé vált popsztár szerzőjeként a dal címéről az „ezüstgitáros Kovács” névre szert téve vált széles körökben ismertté. Az ő kedvéért engedélyezték a nemzetközi, „nyugati” résztvevőkkel lezajló konferenciát.

Előadásomhoz hozzászólt Günther Sznatzke, későbbi bonni, majd bochumi professzor is, aki a szünetben folytatandó diskuszióra kért. Akkor még ugyancsak hiányos nyelvtudásom okán nagy megkönnyebbülésemre kiderült, hogy valamelyest tud magyarul. A diskurzus eleinte elég akadozottan ment. Ő ui. számomra alig érthető bécsi dialektusban hadart, míg viszont nehezen követte az én magyar válaszaimat. Javaslatomra felcserélve a nyelveket folytattuk a beszélgetést, ő beszélt magyarul, én pedig németül. Ettől kezdve pompásan ment a társalgás. Mindketten lassan, a szavakat keresgélve beszéltünk, időt engedve a másiknak, hogy felfogja a beszélgetőtárs által mondottak értelmét. Sznatzke a CD-spektroszkópia kiemelkedő szakértőjeként később nemzetközi hírnévre tett szert. Széleskörű kapcsolatokat épített ki magyar kutatókkal. Magyar ösztöndíjasok egész sorát fogadta Bonnban, s később Bochumban is.

Alig pár héttel később Szegeden, a Vegyészkonferencián került sor első magyar nyelvű konferencia-előadásomra. [16] Az előadás, melynek témája a benzofuril-metil-ketoxim származékok *syn-anti* izomerjeinek szerkezetigazolása volt, (v.ö. 11. pont) nemcsak szakmai kihívást jelentett számomra, de az előadás alapjául szolgáló vizsgálataim eredménye „diplomáciai manőverezésre” is kényszerített, egy kínos helyzet sikeres elsimítása érdekében, ahogy azt az előző pontban leírtam.

Az üléseelnök a hazai szerves kémia egyik kiemelkedő szakértője, Fodor Gábor professzor volt. Amint befejeztem az előadást, Fodor megdicsérte a sikeres szerkezetfelderítést, s külön is méltatta „a nagyszerű, új műszeres szerkezetvizsgálati módszer, a Raman-spektroszkópia sikeres alkalmazását”. Ebből kiderült, hogy előadásomnak csak a bevezető mondataira figyelt, ahol a Raman-vizsgálatokat említettem, amelyek eredményét IR-mérésekkel cáfoltam. Erre azonban Fodor már nem figyelt.

13. Intézetén kívüli tudományos együttműködések. Egy évtizedek múltán is az érdeklődés homlokterében álló, kiemelkedő kutatási eredmény: a dezmotrópia

„Ritkák, s ezért kívánjuk őket”
(Shakespeare)

Az ELTE Szerves Kémiai Tanszéken eltöltött vendégkutatói években a befogadó intézmény kutatóival való tudományos együttműködést a Tanszék és a GYKI közötti szerződés feladatomból jelölte meg. Így a kezdetektől munkahelyem, a

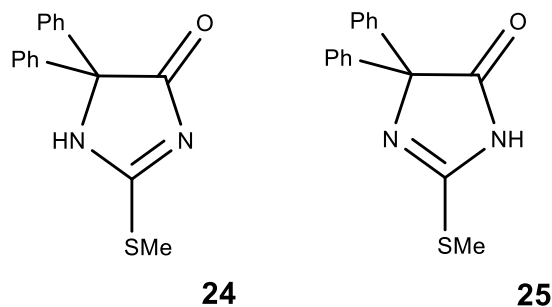
GYKI kutatói mellett a Tanszék oktatóinak a kutatásaiban is részt vettem. Az intézetén kívüli együttműködésem körét tovább bővítette közreműködésem a JATE és a Richter gyár IR-készülékeinek üzembe helyezésében való részvétele. Ennek nyomán ugyanis szerkezetigazolási problémákkal is megkerestek a két intézmény kutatói. De más úton is gyarapodtak tudományos együttműködésem.

Az 1960-as évek legintenzívebb együttműködése a BME Szerves Kémiai Tanszékével, közelebbről a Lempert Károly professzor vezette kutatócsoporttal jött létre. Több száz, sőt valószínűleg több ezer általuk szintetizált minta, többnyire új vegyület szerkezetigazolását végeztem el, s ezekből az eredményekből tucatnyi közös publikáció született.

Egy hidantoin-származék, a 2-metiltio-5,5-difenil-imidazol-4-on (**24**) vizsgálatakor azt tapasztalták, hogy a vegyületet szublimálva egy merőben eltérő kémiai tulajdonságokkal rendelkező, ismeretlen új, fehér, kristályos anyag képződik. Ennek szerkezetfelderítésére kértek.

Később kiderült, hogy ez a szublimált anyag DMSO-ból átkristályosítva reverzibilisen visszaalakul az eredeti **24** vegyületté.

Mindkét IR spektrumban megjelentek az NH, SMe, Ph, C=N és karbonil-csoportok jellemző sávjai, mindössze utóbbi frekvenciája változott jelentősen: a **24** vegyület spektrumában 1685 cm⁻¹-nél lévő igen intenzív νC=O sávot a szublimált anyag esetén egy valamivel gyengébb maximum helyettesíti 1730 cm⁻¹-nél. Ebből nyilvánvaló volt, hogy a szublimált anyag **24** tautomerje, a **25** vegyület. A νC=O sáv kisebb frekvenciája **24** esetén azzal magyarázható, hogy a konjugált C=N–C=O lánc polarizálódik az elektronszívó karbonil-oxigén hatására a C⁺–N=C–O⁻ határszerkezetnek megfelelő elektroneloszlás irányába, ami a C=O kötésrend gyengülésével, s ezzel a νC=O sáv kisebb frekvenciák felé való eltolódásával jár. [17]

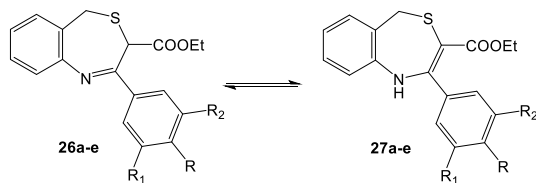


Szerves kémikus kollégáim kételkedve fogadták az általam javasolt szerkezeteket, mert mindkét vegyület hosszú időn át változatlanul eltartható volt szilárd állapotban, márpedig az irodalom szerint a tautomerek tisztán nem tárolhatók. Oldatban, a körülmények függvényében, eltérő összetételű keverékek képződnek, szilárd fázisban pedig vagy hasonlóképpen keverékek vannak jelen, vagy egyikük, s mindig ugyanaz a tautomer szerkezet létezik. Tisztán elkülöníthető

és tartósan változatlan egységes tautomerek, un. dezmotrópok rendkívül ritkán fordulnak elő. A korábbi irodalomban dezmotrópok létezéséről csak egy-két, nem egyértelműen bizonyított esetről voltak adatok. Érthető módon ezért szintetikus vegyész partnereim csak hosszas rábeszélésemre egyeztek bele az általam megállapítottak publikálásába. [18, 19]

Kétségeik azonban a közlést követően sem oszlottak el. Ennek bizonyítéka, hogy évekkel később krisztallográfiai vizsgálatot kezdeményeztek a dezmotrópok szerkezetigazolása céljából. A röntgendiffrakciós mérések, amelyeket az MTA KKKI Kálmán Alajos vezette kutatócsoportjában végeztek el, az általam javasolt szerkezeteket bizonyították. [20] Ez a feltevésem iránti bizalmatlanság azonban számomra igencsak termékenynek bizonyult: kezdetét jelentette a Kálmán Alajos professzorral kialakult több évtizedes, sikeres és termékeny együttműködésnek, ami több tucat közös közleményt eredményezett.

Évtizedek múltán ismét felbukkant kutatómunkám horizontján a dezmotrópia jelensége, mégpedig az SZTE Gyógyszerkémiai Intézetével évtizedeken át folyó rendkívül kiterjedt és eredményes közös kutatások keretében. Bernáth Gábor professzor korábbi munkatársa, Fodor Lajos professzor, a gyulai Megyei Kórház Kémiai laboratóriumának vezetője állított elő benzotiazepineket, amelyek újabb példáját szolgáltatták, ez esetben imin-enamin típusú (26a-e, 27a-e) dezmotrópok keletkezésének. [21]



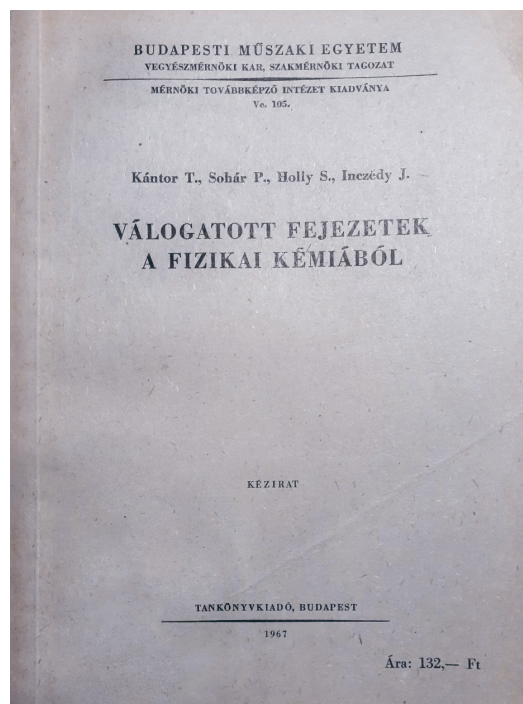
a: R = R₁ = R₂ = H; b: R = Cl, R₁ = R₂ = H; c: R = Me, R₁ = R₂ = H; d: R = OMe, R₁ = R₂ = H; e: R = H, R₁ = R₂ = OMe

14. Visszatérés: Előadások a BME Mérnök-továbbképző tanfolyamán. Jegyzetírás

*„A minket ért sérelmet kezdetben feledni, és évek múltán megőrizni, egyaránt nehéz.”
(La Bruyère)*

A BME-től „útravalóul” kapott káderlap és az eredményeképpen átélt kanosszajárás, ti. kudarcos álláskeresés rossz emlékei arra készítettek, hogy évekig messze elkerüljem Alma Materemnek még a környékét is. Hét évnek kellett elteltie diplomaszerezésemet követően, hogy szakmai kapcsolatba kerüljek az egyetemmel. Egykori tanítómesterem és mentorom, Varsányi György vendégprofesszori megbízást vállalt Algériában (úgynevezett TESCO-szerződéssel) és arra kért, hogy helyettesítsem és tartsam meg helyette IR-spektroszkópiai tárgyú előadásait a BME Mérnök-továbbképző Intézetének tanfolyamán. A megtisztelő felkérést természetesen örömmel vállaltam. Egyik hallgatóm, az MTA későbbi külső tagja, az ETH kiváló profesz-

szora, Pretsch Ernő volt. Ez a tanfolyam hozzá juttatott első terjedelmesebb szakmai művem, a tanfolyam segédanyagául szánt egyetemi jegyzet (9. ábra) megírásához.



9. ábra. BME Mérnök-továbbképző. Jegyzet

A jegyzet megírásával eredetileg Holly Sándort, Inczedy Jánost és Kántor Tibort bízták meg. Inczedy és Kántor határidőre el is készültek fejezeteikkel (Atomspektroszkópia, illetve Fizikai kémiai egyensúlyok és Fizikai kémiai folyamatok időbeli lefolyása), Holly viszont november végén még hozzá sem fogott az 1967. december 31.-i határidős munkához. Ekkor Pólos László, a jegyzetkiadások szervezője, engem keresett meg, hogy vállaljam el a fejezet megírását, mert különben a kiadó felbontja a szerződést és a két kész fejezetbe befektetett munka kárba vész. Határidőre elkészültem a 160 oldalas anyaggal, a „Molekulaspektroszkópia. Az infravörös és Raman színeképek elmélete.” című fejezettel. [22] Holly végül egyetlen sort sem írt a jegyzetből, de ragaszkodott a társszerzőkénti feltüntetéséhez, én pedig beleegyeztem. Egyrészt mert adósának éreztem magam, amiért hallgatóként munkatársával, Imre Lajossal ők tanítottak meg mérni az IR-készülékkel, másrészt, mert fiatal pályakezdőként számomra komoly lehetőség volt, tekintélyes kollégák társaságában, az egyetemi jegyzet társszerzőjének lenni.

Nem sejthettem, s biztosan ma sem tudom, de ez a bravúros gyorsasággal megírt jegyzet hozzájárulhatott, hogy első ajánlóm az akadémia levelező tagságra Inczedy János volt, akivel a jegyzetírást követően, majd két évtizeden át, semmiféle kapcsolatban sem voltam és ezért az ajánlást – amely teljesen váratlanul ért – feltehetőleg a közös jegyzetnek, illetve Inczedy professzor személyem iránti érdeklődésének köszönhettem, amelyet a jegyzet megírása felkeltett.

15. Előadások az MTA Sztereokémiai Kutatócsoportjában

*„Példa nélkül semmit sem lehet helyesen tanítani, sem tanulni.”
(Columella)*

Valószínűleg a JATE Fizikai Kémiai tanszékén a műszerfellesztés és/vagy a szegedi konferencia-előadás lehetett az ötletadója Fodor Gábor professzor meghívásának, hogy tartsak munkatársainak heti két órában féléves tanfolyamot az IR spektroszkópiáról. Fodor, a korszak kimagasló szerves kémikus szaktekintélye, 1957-ig a JATE Szerves Kémiai tanszékének volt professzora, de az 1956-os forradalom és szabadságharcbeli szerepéért (az egyetemi munkástanács elnökének választották) elveszítette állását. Mint az MTA Sztereokémiai kutatócsoport (SZKKCS) vezetője, Budapesten, a Wander (később EGYT, majd EGIS) gyár Gém utcai telephelyén fabarakokban kapott helyet munkatársaival. Ide jártam ki 1965 első felében, minden héten előadásokat tartani. Kiváló, neves kutatók voltak a csoport tagjai, s igyekeznem kellett, hogy kellően felkészülve bizonyítsam hozzáértésem. Munkatársaival együtt Fodor is meghallgatta az előadásokat, amelyek végén, Fodorral az élen, valósággal elárasztottak kérdésekkel. Alaposan fel kellett hát készülnöm az órákra, hogy felelni tudjak a záporozó kérdésekre. Rövidesen mintákat is kaptam a csoport tagjaitól, hogy szerkezetüket IR-méréssel igazoljam.

A megfejtendő problémák egyike számomra humoros, de ugyanakkor komoly tanulsággal szolgáló eredménnyel járt. A Fodor-csoportban egyebek közt tropánvázis vegyületek kvaternerezési reakcióit tanulmányozták. Egy soklépéses reakció termékeként gyönyörű fehér-kristályos vegyületet nyertek, s ennek a nagy izgalommal várt végterméknek a szerkezetigazolását kérték. Egyik reakciólépés N-metilezés volt, amit metil-jodiddal végeztek. A termék IR-színképe [7c] feltűnően sávszegény volt, ami egyszerű, szimmetrikus szerkezetre utalt. Csupán négy intenzív sáv jelentkezett a spektrumban, 3015, 1490, 1410 és 950 cm^{-1} -nél. Ezek rendre a metil-csoport vegyérték- és deformációs rezgéseirez rendelkeztek. Kézenfekvő volt feltételezni, hogy az anyag a tetrametil-ammonium jodid, amit aztán az olvadáspont is alátámasztott. [7d] Ez az eredmény a preparatív munkát végző kollégáimnak nagy csalódást okozott, számomra viszont azzal a tanulsággal szolgált, hogy ismeretlen vegyület esetén mindig mérlegelni kell, hogy a várt reakciótermék helyett gyakran a reagenseket, vagy az oldószert, a katalizátort, esetleg más, a reakcióelegybe kerülő anyagot, vagy esetleg ezek valamilyen átalakulása útján keletkező nem várt vegyületet különítenek el. Többször előfordult pl., hogy az oldószeres üvegek dugóját a légmentes elzárás érdekében paraffinnal vonták be, s végtermékként a jól oldódó és kristályosodó paraffint különítette el, s küldte vizsgálatra a szintetikus vegyész.

A Mérnöktovábbképző tanfolyamához írott jegyzet és az SZKKCs előadásokhoz készített vázlatok szolgáltak,

mint később kiderült, afféle előtanulmányokként, az IR-monográfia megírásához.

16. Mellékállásban az Akadémiai Műszerügyi Szolgálatnál

*„Dolgozni nem szégyen,
de szégyen tétlenül élni.”
(Hésziodosz)*

Az 1965-ös év az SZKKCS-beli előadások mellett még két fontos eseményt hozott számomra: az Akadémia Műszerügyi Szolgálat (AMSZ) külföldi tanulmányútra ment IR-szakemberének helyettesítőjeként mellékállást vállaltam az AMSZ-nál, és az ELTE Múzeum körüli „B” (kémiai) épületéből Újpestre költöztem a GYKI új központi telephelyére. Ezzel lezárult több, mint fél évtizedes vendégkutatói működésem a Szerves Kémia Tanszéken, és fel kellett építenem, immár másodszor, egy új IR-labort, beüzemelnem a GYKI új UR-10 készülékét, és kialakítanom a labor munkarendjét.

Az AMSZ Perkin-Elmer gyártmányú IR-készüléke a BME Szerves Kémia Tanszékén működött, és bér munkában, megbízással, IR spektrumfelvételeket, illetve szerkezetigazolási feladatokat vállalt olyan szintetikus munkát végző kutatók számára, akik munkahelyén nem volt IR-spektrométer. Heti öt órában, szombatonként (szabad napomat fölálodozva) mértem, vettem föl a spektrumokat, értékelésüket hétköznap esténként és vasárnap otthon végeztem. Egy év alatt 216 minta mérésére került sor, ezek közül 46 spektrum bér munka keretében, a többi 170 „lakbérként” a BME Szerves Kémia Tanszéke számára készült. (Ez óránként kb. egy mérést jelentett. Összehasonlításképpen, a külföldi tanulmányúton lévő kolléga, teljes munkaidőben, egy év alatt kevesebb, mint fele ennyi mérést végzett el.) Bár egy éven át szinte minden szabad időm ráment a mellékállású munkára, végeredményben számomra mégis igen hasznos volt, nemcsak a szerkezetfelderítésbeli tapasztalatszerzés szempontjából, hanem mert szaporította szakmai együttműködéseim körét. Többek között így kerültem id. Szántay Csaba és Hideg Kálmán professzorokkal kutatási kapcsolatba, amely később több közös közleményt eredményezett. [pl. 23, 24]

17. Az első szabadalom

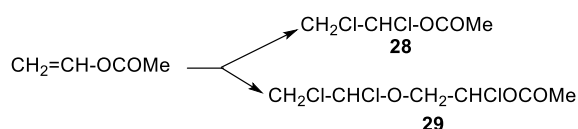
*„Ne maior sit benignitas, quam facultas!”
(Annyit, amennyit tudsz, adományozzál, de ne többet!)*

Az ipari kutatóként eltöltött három évtized a szabadalmak terén nem volt túl termékeny, s mindössze 9 patent szerzői között fordul elő a nevem (a több országban is elfogadottakat nem tekintve). Igaz, ennek főként a szabadalmakbeli részesedést illető averzióm az oka. Úgy voltam ezzel, mint az állófogadásokkal: megalázónak éreztem beállni a tülekedők közé a legjobb falatokért, inkább kockáztattam, hogy mire gyérül a zsákmányra vadászók hada, kiürülnek a tá-

lak, s – ahogy nem egyszer történt – éhen maradok. Ezért sokszor átengedtem a társszerzőségem fiatalabb, beosztott munkatársaimnak, lemondva saját részesedésemről, s többször is úgy kerültem be egy-egy szabadalomba, hogy ez csak később jutott tudomásomra.

Első szabadalmam [25] egy intermedier előállításával kapcsolatos, amely reakció igen gyatra termeléssel járt, s eredetileg a nem kívánt és nagy arányban képződő ismeretlen melléktermék szerkezetfelderítését kérték a szintetikus munkát végző kollégáim. A reagensként előállított, s a vinilacetát klórozásakor keletkező vegyület (**28**) mellett azonos összetételű melléktermék keletkezett.

Az ismeretlen szerkezetű melléktermék és **28** IR-spektrumát összehasonlítva arra következtettem, hogy **28** és dezacetilezett bomlásterméké éterkötést kialakítva a **29** vegyületté alakult. Ebből kiindulva azt javasoltam, hogy dolgozzanak hígabb oldatban, magasabb hőmérsékleten és nagyobb klórozószerszemesleget alkalmazva. [26] A célvegyület ilyen körülmények között drasztikusan megnövekedett arányban keletkezett: emlékeim szerint a termelés 20 % körülről négyszeresére, kb. 80 %-ra növekedett.



Ez az IR-méréseken alapuló sikeres javaslat megnyerte az IR-spektroszkópia iránt addig szkeptikus, s az ezeket a kutatásokat irányító kollégámat a módszer számára. Sőt „átesett a ló túloldalára”: amit a számára végzett későbbi vizsgálatok során megállapítottam, azt órákulumnak tekintette, és olyan problémák megoldására is kért, amire az IR nem volt alkalmas. Amikor egy-egy mérés eredményeiről tájékoztattam, minden szavam gondosan feljegyezte labornaplójába, s ha valaki kétségre vonta, amit intézeti beszámolóin a munkájáról mondott, fő érve igazának alátámasztására így szólt: „Sohár mondta...”. Ez aztán még inkább tudatosította bennem felelősségem, hogy ti. minden következtetésemmel, feltevésemmel esetleg tévútra vezethetem kollégáimat, tehát minden szavam, állításom alaposan meg kell fontolnom, mielőtt bármit is mondanék vagy leírnék a spektrumokból levont következtéseimről.

18. IR-iskola

„Tanítva tanulunk”
(Seneca)

Műszerfelélesztői működésem, előadásaim a BME-n a Varsányi helyetteseként tartott IR-speckoll és a Mérnöktoábbképző tanfolyam keretében, továbbá az MTA Sztereokémiai Kutatócsoportjában, szakértői munkám az MTA Műszerügyi Szolgálatánál és szakmai együttműködéseim az ELTE és a BME kutatóival, és persze GYKI-beli munkatársaimmal ismertté tette nevem IR-szakértőként a

hazai tudományos közéletben. Ennek következményeként sorozatban kerestek meg a kémiai kutatóhelyek, elsősorban az egyetemek, hogy az akkor még Magyarországon alig ismert, új szerkezetkutató módszer mérés technikájának és szerkezetkutatásbeli alkalmazásainak elemi ismereteit vezetésemmel laboratóriumomban ismerhessék meg munkatársaik.

Hat évtized múltán már nem emlékszem biztosan, hogy ki mindenki töltött egy-két hetet vagy hónapot vendégkutatóként nálam, de az biztos, hogy jó néhány, többségükben nálam idősebb, már szakmai tekintélynek örvendő kollégát vezethettem be az IR-spektroszkópia rejtelseibe. Az első „tanítványok”, ha nem tévedek, a debreceni, akkor Kossuth Lajos Tudományegyetem (KLTE) névre hallgató intézmény Szerves Kémia Tanszékéről érkeztek: Szabó Sándor és Dinya Zoltán, akik addig UV-spektroszkópiával foglalkoztak és akkor készültek átnyergelni az IR-spektroszkópiára.

Egy népesebb „csapatot” a Szegedi Gyógyszervegyetani Intézet delegált hozzám. Ennek külön története van, s abban is egyedi, hogy sok évtizedes gyümölcsöző szakmai kapcsolat, több száz közös publikációt eredményező együttműködés kezdetét jelentette. A dolog úgy kezdődött, hogy a tanszék egy *Acta Chim. Hung.*-ban publikálandó IR-témájú munkáját én kaptam bírálatra. Kiderült, hogy az IR-spektrumokból valószínűsített szerkezet téves volt. Nem csupán ezt állapítottam meg, de a helyes szerkezetre is javaslatot tettem bírálatomban. Az intézetvezető és egyben első szerző először igen rossz néven vette a kritikát, de amikor a tanácsomra elvégzett szintetikus szerkezetigazolás bizonyította az általam ajánlott szerkezetet, a nehezítést teljes bizalom és respektus váltotta fel. Nem csupán a cikk társszerzőségét ajánlották fel (amit elhárítottam, s ezért csak a köszönetnyilvánítások keretében méltatták a tőlem kapott „hasznos tanácsokat”), de az ezután elkészült kézírataikat a folyóirathoz beküldés előtt rendszeresen megküldték, azt kérve, hogy véleményezzem a leírtakat.

„Előlektorálási” közreműködésemet tovább bővítették azzal a kéréssel, hogy fogadjam vendégkutatókként a tanszék oktatóit, hogy nálam ismerkedjenek meg az IR-spektroszkópia tudományával. Klivényi Ferenc és Stájer Géza docensek, Szabó József és Dombi György tanársegédek nevére emlékszem, de talán többen is lehettek a SZOTE oktatói, akiket bevezethettem az IR-spektroszkópia rejtelseibe. Ők mindenesetre később közös közlemények társszerzőiként váltak sok éven át együttműködő partnereimmé. Időközben a tanszék új vezetőt kapott kedves barátom, Bernáth Gábor professzor személyében, akivel több évtizeden át végeztünk közös kutatásokat, amit több mint másfélszáz közös közlemény dokumentál.

A pécsi és veszprémi egyetemokről, a Növényvédelmi Kutatóintézetből is voltak belföldi tanulmányúton vendégkutatóim, nyári és üzemi gyakorlatok keretében pedig hazai és 1990 után erdélyi egyetemi hallgatók, külföldi ösztöndíjasok is gyarapították a tanítványok seregét.

19. Ferrocén először. A ferricínium-sók szerkezetbizonyítása

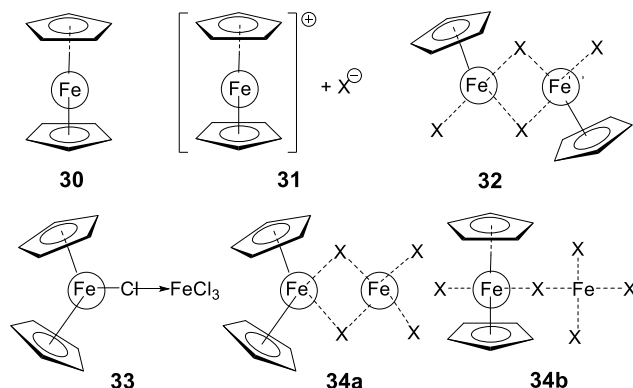
„Ritka madár,
mint a fekete hattyú”
(Juvenális)

A ferrocén-kémia kutatói pályafutásom során – mint egy bűvópatak – több éves szünetekkel, háromszor is fölbukkant. Első találkozásunkra, az 1960-as évek második felében, GYKI-beli kollégám és kedves barátom Kuszmann János professzor közvetítésével került sor.

A ferrocén (FC = **30**) unikális, érdekes szerkezete azonnal felkeltette érdeklődésemet. A Chinoin gyár megbízásából Kuszmann ferricínium sókat (köztük a ferricínium-kloridot, -bromidot és -jodidot) állított elő, s a termékek szerkezetigazolására kért. Ekkor még az IR-spektroszkópia volt egyedüli nagyműszeres eszközöm az ismeretlen szerkezetek felderítésére.

Utánanézve az irodalomban kiderült, hogy e vegyületek szerkezete nem bizonyított és a szerkezetéről több vitatott feltételezés is megjelent a szaklapokban. Pavlik és mtsai a ferrocén és az $\text{FC} \cdot \text{Fe}_2\text{X}_4$ összegképletű ferricíniumsók szerintük hasonló IR-spektrumából arra következtettek, hogy a **31** ionpárról van szó [27]. Fritz és Schäfer viszont éppen az IR-spektrumok eltérései alapján a **32** szerkezetet javasolták. [28] Maitlis és Brown azt tapasztalták, hogy a ferricínium sók redukciója kvantitatíve ferrocént eredményezett. Ezért a **32** szerkezetet elvetették, s helyette a **33** formát javasolták. [29]

Felvéve **30** és a sók IR spektrumát azt tapasztaltuk, hogy utóbbiakban mindössze négy intenzív sáv jelentkezik, míg **30** spektrumában több, bár részben gyenge elnyelési maximum látható. A csoportelméleti megfontolások (un. leszámlálás) arra az eredményre vezettek, hogy a D_{5h} szimmetriaosztályba sorolható ciklopentadién gyűrűnek négy IR-aktív sávja (normál-frekvenciája) lehet, míg a D_{5d} szimmetriájú ferrocén esetén egyes normálrezgések csatlódnak, és ezért több, bár részben gyenge IR-aktív sáv léphet föl a spektrumban. Mindezek alapján a mindkét vas körül tetraédres **34a** szerkezetet javasoltuk, azzal, hogy eltorzulhat a **34b** síkszerkezet irányába, mégpedig az X ligandumok növekvő térkitöltésével fokozódó mértékben, aminek következtében megjelennek, növekvő intenzitással, az eredetileg (**34a** esetén) tiltott sávok is. [30] Ezt a feltevésünket az $\text{X} = \text{Cl} \rightarrow \text{Br} \rightarrow \text{I}$ sorrendben intenzívebbé váló gyenge sávok alátámasztják. A **33** szerkezet az egyik vasatom körüli kedvezőtlenebb sík-trigonális elrendeződés és a ciklopentadién-gyűrűnek a normálrezgések csatlódlását inkább segítő nagyobb (120° -os) szöge (ez a szög **34a** esetén 109°) miatt valószínűtlen.



A ferrocén másodsor, bő két évtizeddel később, bukkant föl kutatásaimban. Csatóné Nagy Ágnes akadémiai doktori értekezésének bírálatára kértek fel. Bírálatomban a kutatómunka néhány kiegészítését is javasoltam, egyes feltételezések alátámasztásául. Ebből aztán együttműködés és néhány publikáció született, amelyekben ferrocén-származékok NMR- és ciklikus voltammetriás vizsgálatainak eredményeiről számoltunk be. [pl. 31, 32] Csatóné tragikus, korai lehunytja sajnos idő előtt véget vetett ennek a sikeresnek induló együttműködésnek.

Harmadszor, újabb egy évtized múltán, akkor került érdeklődésem fókuszába a ferrocén-kémia, amikor az MTA pályázatán 1999-ben önálló akadémiai kutatócsoport megalapítására kaptam lehetőséget. Négy évtizeden át vegyész-kollégáim kutatási témáiban vettem részt, eleinte csak IR, majd később IR és NMR spektroszkópiai mérésekkel és a spektrumok értelmezésével, szerkezetigazolással vagy szerkezetfelderítésekkel hozzájárulva munkájuk eredményeihez, sikerességéhez. Saját kutatási téma választására nem volt lehetőségem, legfeljebb a szerteágazó kutatási témákból valamilyen közös, ismétlődő jellegzetességet kiválasztva szűrhettem le általánosabb érvényű összefüggéseket. Ezt a közreműködői szerepet zokszó nélkül vállaltam, sőt missziónak tekintettem, hogy szintetikus területen működő kollégáimnak, akiknek nem állt rendelkezésére műszer és/vagy az IR és NMR spektroszkópia terén tapasztalt szakember, segítségére legyek. De azért mindig szerettem volna saját kezdeményezésű, magam választotta témájú, önálló kutatásokat is végezni. Erre nyílt lehetőségem az MTA-ELTE Spektroszkópiai Szerkezetkutató Csoport létrejöttével.

Kutatócsoportom saját kezdeményezésű kutatási témájaként a ferrocén-kémiát választottam. Ekkorra már az IR-spektroszkópia fő kutatási módszerből, a hatékonyabb NMR-spektroszkópia és tömegspektrometria, valamint a krisztallográfia árnyékában kiegészítő mellékszereplővé szorult vissza, de azért a molekulák „ujjlenyomataként” és alapinformációk forrásaként továbbra is nélkülözhetetlen segédeszköze maradt a kémiai szerkezetkutatásnak. Mindazonáltal e korszak közleményeiben többé már nem játszott főszerepet. [33, 34]

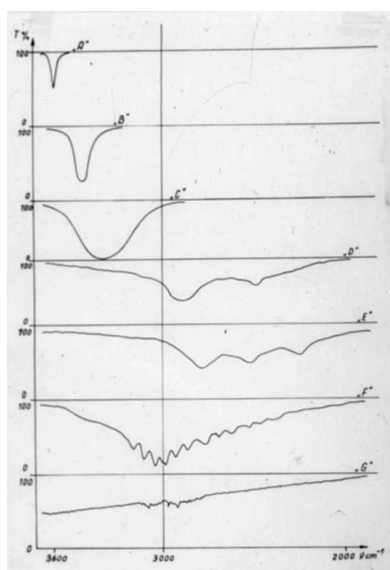
20. OH sávok, ciklikus dimerek

„Az anyag megmarad,
míg a forma változik.”
(Ronsard)

Pályafutásom első négy évtizedében mind munkahelyi feladatkörmében, mind pedig munkahelyeimen (GYKI, EGYT/EGIS, ELTE) kívüli együttműködéseim résztvevőjeként szintetikus kutatásokat végző kollégáimat kellett segítenem az általuk előállított új vegyületek szerkezetének felderítésével, illetve bizonyításával. Vagyis az IR-spektroszkópia szakértőjeként, mások kezdeményezte kutatásokban kellett közreműködnöm. De a kezdetektől élt bennem a vágy, hogy saját magam választotta témával is foglalkozhassam. Erre azonban – mint említettem már – csak pályafutásom vége felé nyílt lehetőségem, amikor pályázatot nyertem egy MTA-kutatócsoport létrehozására (1999-ben).

Addig, saját kezdeményezésű kutatások híján, az együttműködések kapcsán összegyűlt tapasztalataim igyekeztem felhasználni, hogy azokból általánosítható következtetéseket levonva, egy adott témában önálló vizsgálatokat végezzek. Kutatómunkám során ismételten felmerült a hidrogénhidás szerkezetek felhasználhatósága a szerkezetmeghatározásokban. Ezért ésszerű volt, hogy az asszociációs szerkezetek IR-jellemzőivel, s ezen belül elsősorban a H-hidas szerkezetekben részt vevő OH és NH, illetve NH₂ csoportok sávjainak tulajdonságaival részletesebben is foglalkozzam.

A téma iránti érdeklődésemet különösen az un. kelát-szerkezetek jellegzetes sávjai keltették fel. Ez a megfigyelésem egy addig nem vizsgált érdekes jelenség önálló elméleti kutatására érdemesnek ígérkezett. De a különböző H-hidas szerkezetek és ezek jellegzetesen eltérő IR-sávjainak rendszerezése és a közöttük meglévő összefüggések felismerése és értelmezése is vonzó alapkutatási feladatnak tetszett.



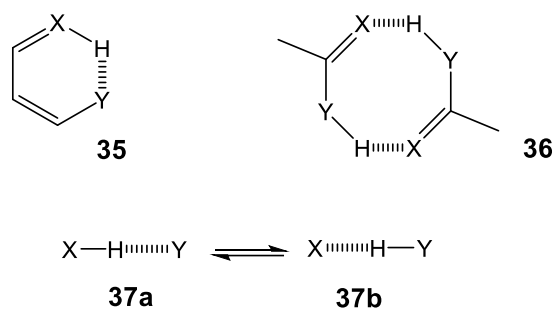
10. ábra. OH-sávkontúrok

Felhasználva irodalmi adatokat és a munkahelyi feladatokkal összefüggésben, illetve együttműködések keretében vizsgált molekulák spektrumait, a vOH sávok különböző H-hidas szerkezetekre jellemző alábbi sajátosságait találtam jellegzeteseknek (10. ábra):

- A monomer, hidrogénkötésben nem résztvevő OH-csoportok sávja a nagy frekvenciánál lép föl és éles kontúrjai vannak.
- Az intramolekuláris H-hidas szerkezeteket élesebb körvonalú és nagyobb hullámszámú sávok különböztetik meg az intermolekuláris asszociációt jellemzőektől, de a monomerek sávjainál ez utóbbiakra is kisebb hullámszámok és jelentősen nagyobb intenzitások jellemzőek.
- Egyes molekulák vOH sávja két vagy három igen széles, kis hullámszámú részmaximumra tagozódik. A részmaximumok frekvenciakülönbsége száz hullámszám nagyságrendű lehet.
- Nagyon erős H-hidak esetén a vOH és vNH sávok extrém kiszélesedése és többé-kevésbé felismerhető részmaximumok sorozatára tagolódása figyelhető meg.
- A folytonosan konjugált, hattagú gyűrűs hidrogénkötések (kelátok, **35**) vOH és vNH sávjai szélsőségesen diffúz kontúrokkal lépnek föl, s gyakran egyáltalán nem is észlelhetőek (észrevehetetlenül beleolvadnak a spektrum alapvonalába).
- A gyűrűs savamidok a savakéhoz hasonló ciklikus dimer asszociációt (**36**) létesítenek. E szerkezetekre a 3000 cm⁻¹-nél kisebb hullámszám-tartományban fellépő, rendkívül diffúz, ekvidisztáns részmaximumokra tagolt vNH sáv jellemző.

A részmaximumok megjelenésének magyarázatára elméletet dolgoztunk ki. [35, 36] A jelenséget a H-kötésben részt vevő hidrogén pillératomok közötti belső oszcillációjával (**37a,b**) értelmeztük. Ez a mozgás hasonló az inverzióhoz és a belső rotációhoz, s ebből kiindulva analóg matematikai formulákkal értelmeztük a részmaximumok megjelenését.

A főként a β-laktámokra jellemző nyolctagú gyűrűs dimer asszociációk (**36**) 3000 cm⁻¹-nél kisebb hullámszámú, diffúz vNH sávok megjelenésének eseteit részletesen vizsgáltam. E vizsgálatok eredményeit cikksorozatban publikáltam [pl. 37]. Amidin-, ftálhidrazid-, piridin-, izonikotinsavtioamid-, kinazolin-, hidantoin- és imidazolin-származékok esetén figyeltem meg ezt a H-hidas dimer szerkezeteket jellemző IR-sávtypust.



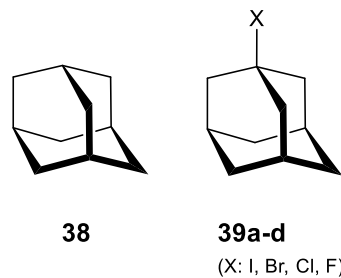
Ehhez a témához kapcsolódik, hogy teljesen váratlanul meghívást kaptam a koppenhágai 1965-ös 8. ECMS kongresszusra. A fiatal, pályakezdő számára rendkívül megtisztelő felkérésnek eleget téve az asszociációs szerkezetek IR-jellemzőivel foglalkozó kutatásaimról jelentettem be előadást, amelyet el is fogadtak. Lelkesen készültem első „nyugati” utamra, első külföldi tudományos előadásomra. Szobát foglaltam, repülőjegyet rendeltem. Derült égből villámcsapásként éltem meg, amikor közölték velem, hogy nem kapok vízumot, nem utazhatok. A repülőjegy-rendelést nevémben lemondták, s erre szólítottak fel a szállodai foglalást illetően is. (Mindezt – mint később kiderült – a fél évtizeddel korábbi, 1956-tal kapcsolatos „bűneimet” felróvó BME-kaderlapnak köszönhettem, de természetesen nem ezzel, hanem a „munkatársaimmal nem megfelelő viselkedés”-emmel indokolták, t.i. számon kértem a Műszaki és az Anyagbeszerzési Osztályokon el nem végzett munkáikat.) Mást nem tehettem, mint hogy a téma társszerzőjét, korábbi professzoromat és mentoromat, Varsányi Györgyöt kérjem meg, hogy tartsa meg az előadást. Mivel egy más témában ő is előadója volt a rendezvénynek, ezt nem vállalta, de azt igen, hogy előadásom anyagát „egy plakátra feldolgozva” magával vigye és kifüggeszse a kongresszus színhelyén, s az esetleges érdeklődőket tájékoztassa kutatásainkról. Akkor még nem jöttek divatba a poszter-előadások, s így talán plakátom lehetett a tudománytörténet egyik első posztere!

21. Szimmetrikus kis molekulák IR-spektruma. Csoportelméleti vizsgálatok

„A szépségnek kiváltsága,
hogy a szíveket magához vonzza.”
(Cervantes)

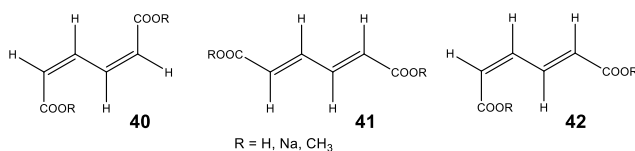
A *syn-anti* izomerek megkülönböztetéséről, majd pedig az asszociációs szerkezetekről, illetve ezek νOH és νNH sávjainak tulajdonságairól és elméleti értelmezéséről írott közös publikációkat korábbi egyetemi professzorommal, Varsányi Györggyel, több más témában folytatott együttműködésekről számot adó további közös közlemények követték. Ezek szimmetrikus kis molekulák IR-spektrumának részletes elemzéséről készültek: a normálrezgéseknek az IR-sávokhoz csoportelméleti alapon való hozzárendelésére összpontosítva. Az adamantán- és mukonsav-származékok vizsgálatát én kezdeményeztem, és Varsányi professzor azal is megtisztelt, hogy saját fő kutatási témájába, a benzolszármazékok spektrumértelmezésébe is bevont.

Az adamantán (38) IR-sávjainak hozzárendeléséről vizsgálataink idején egyetlen kutatócsoport publikációi [pl. 38] voltak megtalálhatók az irodalomban, a tercier szénatomon (szimmetrikusan) halogén-szubsztituált származékok (39a-d) IR-vizsgálatával pedig előttünk ugyancsak csupán egy kutatócsoport foglalkozott, akik csak a spektrumok empirikus leírását közölték, [39] a sávok hozzárendeléséről nem volt irodalmi adat.



Az adamantán egyes IR-sávjainak téves hozzárendelését korrigáltuk, és elvégeztük a **39a-d** származékok spektrumsávjainak asszignációját a normálrezgésekhez. Eredményeinket a szerkesztő felkérésére egy, az Elsevier kiadásában megjelent kötetben [40] és magyarul is publikáltuk. [41] A GYKI kutatójaként eltöltött két évtized lezárulta után, öt éve már az EGYT munkatársaként írtam meg egy adamantán-témájú közleményt. Ez volt az utolsó, még a GYKI-ban végzett vizsgálataim eredményeit bemutató, ottani kollégáimmal közös cikkünk. [42]

A Varsányi professzorral közös, a kis, szimmetrikus molekulák IR-spektrumának elméleti értelmezése céljából végzett kutatásaink részét képezte a mukonsav-származékok (savak, Na-sók és észterek) vizsgálata. A *cisz-cisz* (40), *transz-transz* (41) és *cisz-transz* (42) izomereket szimmetriaosztályokba, pontcsoportokba sorolva (40 és 41 a C_{2h} , 42 a C_s pontcsoportba sorolható) elvégeztük a leszámítást (megállapítva a normálrezgések számát) és hozzárendeltük a spektrumsávokat a normálrezgésekhez. Összehasonlítva az izomerek IR-jellemzőinek (frekvenciák, sávintenzitások) eltéréseit értelmeztük az IR-spektrumok és az izomerek térszerkezete közötti összefüggéseket. [43] Vizsgálatainkról előadást jelentettünk be a madridi IX. ECMS kongresszusra. [44] Másodszor fordult elő, hogy nem kaptam vízumot a kiutazáshoz, hogy megtarthassam elfogadott előadásom. Helyettem az intézetigazgató utazott el a rendezvényre, amelynek témája számára teljesen idegen volt. Részvételét a kongresszuson ekként indokolta: „Madridban még nem jártam.”



Varsányi kutatómunkájának gyűjtőpontjában benzolszármazékok IR-spektrumának részletes tanulmányozása, az IR-sávok hozzárendelése normálfrekvenciákhoz és a különböző szubsztitúciós módok (a szubsztituensek, száma, mérete, elektronaffinitása, stb.) spektrumokra gyakorolt hatásának felderítése, s e hatások rendszerezése, értelmezése állt.

Varsányinak a témáról írott, s 700 benzolszármazék részletes IR-vizsgálatát tartalmazó monográfiája [45] az e tárgykörben kutatók máig legfontosabb forrásmunkája. Egykori

tanítványaként számomra igen nagy megtiszteltetés volt, amikor megkért, hogy vegyek részt ezekben a kutatásaiban. A közös vizsgálatok eredményeiről közös publikációink jelentek meg. [46, 47]

22. Tanulmányút a bonni egyetemen, egy több évtizedes együttműködés és barátság kezdete

*„A világ minden kincse
sem ér fel egy jó baráttal.”
(Voltaire)*

Az 1960-as évek második felében a szokatlanul kis hullámszámoknál fellépő ν_{NH} sávokról megjelent cikksorozatam különlenyomatainak megküldését kérte Heinrich Wamhoff, a bonni egyetem szerves kémiai intézetének fiatal kutatója. Feltűnő volt ez az élénk érdeklődés, de azt nem sejtettem, hogy egy sok évtizedes szoros szakmai együttműködés és barátság kezdetét jelentette. Később kiderült, hogy Wamhoff és intézeti főnöke Friedhelm Korte professzor, a Tetrahedron folyóirat akkori főszerkesztője, felkérést kapott, hogy a heterociklusos vegyületek kutatásának friss eredményeiről fejezetet írjanak a Thieme Kiadó „Methoden der Organischen Chemie” (Houben-Weyl) sorozatába. Publikációim pontosan beleillettek a fejezet tematikájába, s ez volt az oka a különlenyomataim iránti érdeklődésnek. A különlenyomat-küldéseket sűrű levélváltások követték, és Wamhoff hamarosan Budapestre látogatott, hogy személyesen is megvitathassunk szakmai kérdéseket.

Wamhoffnak már előzetesen is voltak magyarországi kapcsolatai. Az 1956-os magyar forradalom és szabadságharc lelkes csodálója volt: magyar menekülteket fogadott be otthonába, segített nekik a németországi egzisztenciateremtésben, később pedig sorozatosan magyar ösztöndíjasokat vett fel kutatócsoportjába.

A személyes konzultációból szoros szakmai együttműködés alakult ki közöttünk, s ennek folyományaként 1970-ben vendégkutatói meghívást kaptam a Bonni Egyetem Kekulé Intézetébe. Két hónapot töltöttem Bonnban, s mivel az intézetben nem volt IR-szakember, ezalatt egyfajta „közintézménnyé” váltam. Szobám ajtaja előtt sorban álltak az intézet kutatói és a diákok, hozták az anyagaikról készült IR-spektrumokat, hogy „megszakértsem” ezeket, és segítsék a szerkezetek felderítésében. Hazautazásom napján, bőröndjeimet cipelve a vasútállomás felé tartottam a Meckenheimer Allén (ez egy kétoldalt fasorral és járdával szegélyezett, az Andrássy útra emlékeztető széles út, amely az egyetem főépületétől nyílegyenesen a vasútállomáshoz vezet), amikor egy diák még utánam rohant egy IR-spektrumot lobogtatva, hogy – míg befut a vonatom – ugyan nézzem már meg, mi lehet a minta szerkezete.

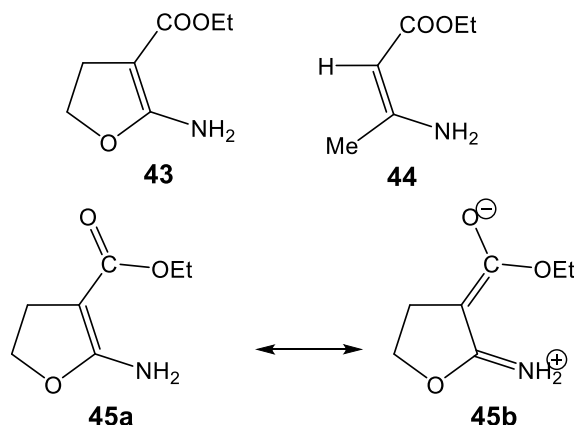
Mint említettem, a Friedrich Wilhelms Egyetem Szerves Kémiai Intézetében a legkülönbözőbb témában előállított új vegyületek szerkezetfelderítésében kellett részt vennem, de természetesen a legtöbb vizsgálatot vendéglátóm, Wamhoff

számra végeztem. Az ő akkori kutatásai a heterociklusos β -enamino-észterekre összpontosultak. Ezek IR spektrumának részletes értelmezése és a szerkezetigazolásban hasznosítható jellegzetességek felismerése jelentette ottani munkám súlypontját. Az eredményekről akkor két közlemény készült, [48, 49] de később még ezeket több is követte, akkor már az NMR-módszert is bevonva vizsgálataink eszköztárába. [pl. 50]

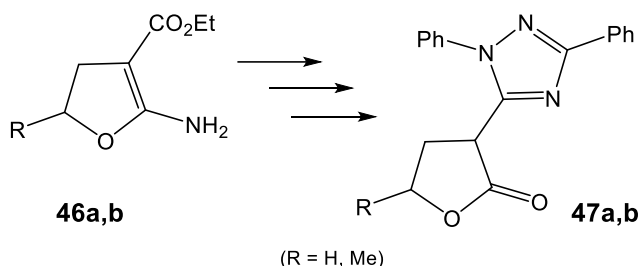
Több tucat enamino-észter IR-vizsgálatát végeztem el. Közülük több, újonnan előállított vegyület szerkezetét kellett igazolnom. Ezen túl kérdéses volt, hogy valóban kialakul-e kelát-típusú szerkezet az észter- és amino-csoportok részvételével, ahogy az irodalomban állították. [51] Ez ugyanis nem volt összhangban a vegyületek kémiai tulajdonságaira, reaktivitására és reakcióira vonatkozó bonni vizsgálatokkal.

Az IR-spektrumok $\nu_{\text{as}}\text{NH}_2$ és $\nu_{\text{s}}\text{NH}_2$ sávjainak nagy frekvenciája és éles körvonalai nem jellemzőek a kelát-szerkezetekre. Ezeket ui. kisebb frekvenciájú, diffúz és sokszor az alapzajba beleolvadó (eltűnő) elnyelések jellemzik. [7e, 7Ab] (E sávok pl. a **43** és **44** vegyület spektrumában, CHCl_3 oldatban mérve, 3500 és 3360 cm^{-1} -nél jelentkeznek. [48]) Megállapítottuk ekként, hogy az irodalommal ellentétben, hasonlóan, mint pl. az antranilsav-etilészter esetében, [7f] az enamino-észterek sem kelát-szerkezetűek.

Felhasználva a vegyületcsoport nagyszámú tagjának spektrumadatait, feltételeztük, hogy a hasonló frekvenciájú „tisztá” $\nu\text{C=O}$, $\nu\text{C=C}$ és βNH rezgésekhez rendelhető sávok helyett ezek csatolásából származó „kevert”, un. csoportrezgések elnyelési maximumai jelentkeznek, amit a **45a** és **45b** mezomer határszerkezetekkel szemléltethető elektrondelokalizáció közvetít. Feltevésünk bizonyítására deutériumra cseréltük az NH_2 csoport hidrogénjeit. Mivel a βND rezgés jóval kisebb frekvenciájú, nem csatolódik a $\nu\text{C=O}$ és $\nu\text{C=C}$ rezgésekkel, s így a deuterált vegyületek spektrumában „tisztá”, s ezért nagyobb frekvenciájú $\nu\text{C=O}$ és $\nu\text{C=C}$ sávok jelentkeznek (a csoportrezgésekben nagy súllyal résztvevő βNH frekvencia ui. ezeknél kisebb, s ezért a csoportrezgések frekvenciái kisebbek, mint a „tisztá” $\nu\text{C=O}$ és $\nu\text{C=C}$ sávoké).



Egyéb bonni munkáim közül egy bonyolult, soklépéses átalakulás egyik termékének szerkezetigazolását említem. A kiinduló vegyületből, amely természetesen egy β -en-amino-észter (**46a,b**) volt, a PhClC=N-NHPh fenil-hidrazon-származékkal reagáltatva, etanol-eliminációval járó többszöri átrendeződéssel képződött a **47a,b** 1,2,4-triazol és γ -butirolakton-gyűrűket tartalmazó termék. Ennek az IR-adatok alapján feltételezett szerkezetét később preparatív vizsgálatok igazolták. A termék spektrumában a lakton-karbonil sáv a várt frekvenciatartományban 1778, illetve 1775 cm^{-1} -nél jelentkezik, s ugyancsak azonosíthatók a monoszubsztituált fenil csoportokat és a triazolgyűrűt jellemző sávok. [49]



A sors úgy hozta, hogy első ösztöndíjas utamat negyed század múltán mindössze még egy követte, s az is Bonnba vezetett (vendégprofesszorként töltöttem egy hónapot a Kekulé Intézetben). Magam helyett viszont több tucat fiatalabb munkatársamat juttattam hozzá külföldi tanulmányúthoz, legtöbbjüket éppen a bonni egyetemre.

23. Egy új heterociklus szintézise: IR-anomália, értelmezése és krisztallográfiai igazolása

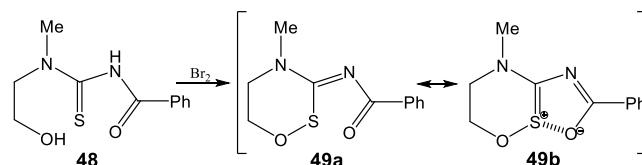
„Együttműködve sokkal messzebbre jutunk, mint külön bárki is eljuthatna.”
(Voltaire)

A hidantoinok dezmotrópiája témában az IR-spektroszkópiái és a krisztallográfiai vizsgálatok sikeres együttes alkalmazása nem maradt folytatás nélkül. Évekkel később egy új, addig nem leírt heterogyűrűs, 1,2,4-oxatiazin-vázis vegyület szerkezetigazolása tette szükségessé a két mérési módszer együttes alkalmazását. [52]

A **48** vegyület bróm hatására bekövetkező oxidatív gyűrűzárásával előállított **49** molekula IR-spektrumában az 1600-1800 cm^{-1} -es tartományban nem volt elnyelési maximum, ahol a karbonilcsoport $\nu\text{C=O}$ sávjának megjelenése volt várható. Ezt egy erős $\text{S}\cdots\text{O}$ nem kötő kölcsönhatással értelmeztem, ami a CO-kötésrend mezomer **49a** és **49b** határszerkezetekkel szemléltethető gyengülésével, s vele a $\nu\text{C=O}$ IR-frekvencia csökkenésével jár.

A **49** molekula röntgendiffrakciós vizsgálata feltevésemet egyértelműen bizonyította. Az $\text{O}\cdots\text{S}$ atomtávolság a van der Waals sugarak összegénél (3,25 Å) jóval kisebbnek

(2.255 Å) bizonyult, míg a CO kötéshosszat jelentősen nagyobbak (1.247 Å) jelezte a mérés a szokásosnál.



Ez a vizsgálat elmélyítette és intenzívebbé tette a Kálmán Alajos professzor és közöttem megindult együttműködést, ami később több tucat közös publikációban öltött testet.

24. „TTT” kutatási együttműködések

„Csak együtt lehet nagy dolgokat véghezvinni.”
(Demokritosz)

Jó sorsom úgy hozta, hogy szakmai pályafutásom kezdetétől munkahelyemen kívül is, mint spektroszkópus, illetve szerkezetkutató specialista igen sok együttműködés résztvevőjévé váltam. Botsínálta műszerszakértőként már a kezdet kezdetén kapcsolatba kerültem a JATE Fizikai Kémiai Intézete és a Richter gyár munkatársaival, az ELTE vendégkutatójaként az egyetem oktatóival és közvetítésükkel a BME, a KOKI és a JATE Szerves Kémiai Tanszéke kutatóival.

A BME-n a Mérnöktovábbképzőn és a speciálkollégiumon tartott előadásaim, s az előbbihez írott jegyzet, valamint az MTA Sztereokémiai Kutatócsoportjánál tartott IR-kurzus, az MTA Műszerügyi Szolgálatnál mellékállásban eltöltött év mind-mind bővítették együttműködői köröm. Legfőként azonban a Holly Sándorral írott IR-monográfia [7] növelte ismertségem. További szakmai kapcsolatot eredményezett, hogy Toldy Lajos, a GYKI kutatási igazgatója többször megkért intézeti és intézeten kívüli kollégák segítségére akadémiai értekezéseik megírásában. Ez nemcsak a fogalmazásbeli javításokat jelentette, de a disszertációk felépítéséhez, szerkesztéséhez is tanácsokat kellett adnom. Részt vettem a szakmai hibák felfedezésében, korrekciójában, javaslatokat tettem bizonyítások, értelmezések hiányosságainak pótlására, esetleges kiegészítő kísérleti munkák elvégzésére, stb. Mindez aztán a későbbiekben szakmai együttműködések kiinduló pontjává vált.

Sok kollégát fogadtam munkahelyemen hosszabb-rövidebb tanulmányutak keretében, akik az IR-spektroszkópia szerkezetkutatói alkalmazásainak lehetőségeit megismerni, a módszer mérés-technikai és elméleti ismereteit elsajátítani jöttek hozzám. Ezek a tanulmányutak is szakmai együttműködésekhez vezettek. Így aztán szinte valamennyi hazai, kémiával foglalkozó intézménnyel közös kutatásaim jöttek létre.

Mivel a hazai műszerezettség hosszú időn át igen elmaradott volt, és részben ezzel is összefüggésben nagy volt a hi-

ány az IR-szakértőket illetően is, valóságos egyszemélyes hazai intézmény lettem az IR-spektroszkópia terén. Csupán a KKKI-ban és a veszprémi MÁFKI-ban folyt az 1960-as években IR-kutatás, s így ezek a kutatóhelyek monopolhelyzetben voltak e téren. Jómagam missziónak tekintetem, hogy a műszerek és szakemberek hiányában hátrányosabb körülmények között dolgozó kutatótársaim munkáját segítsem.

Az együttműködéseket azonban nem mindig támogatta munkahelyem vezetése. Vargha László akadémikus, a GYKI nagytekintélyű, bölcs és emberi tulajdonságaiban is kiváló igazgatója, látván hogy intézeti feladataim maradéktalanul ellátom, mindenben támogatta, sőt bátorította is szakmai kooperációimat. Az ő nyugdíjba vonulása után azonban beköszöntött a „TTT-korszak”. Így jellemezhetem az akkori kulturális élet hírhedt irányítási elvére hajazó vezetői hozzáállást intézetem kívüli kapcsolataimhoz. TTT, azaz támogatott < túrt < tiltott: e három kategóriába sorolhatom ezeket. (A < jel a kategóriákba sorolt esetek számára utal.)

Legszorosabb, legtartósabb és időszakonként részfoglalkozású szerződésekkel legalizált együttműködéseim a SZOTE Gyógyszerkémiai Intézetével, a Növényvédelmi Kutatóintézetével és az EGYT-vel voltak, ahol témavezető partnereim Bernáth Gábor professzor, Matolcsi György és Pallos László professzor voltak. A legtöbb, több száz vizsgálatot a BME Szerves Kémiai Tanszékének, Lempert Károly akadémikusnak, valamint kedves barátom, a bonni Friedrich Wilhelms Egyetem szerves kémikus professzora, Heinrich Wamhoff kutatócsoportjának végeztem. Csupán néhányat felsorolva a rendszeresen IR-vizsgálatokért és szakértelemért hozzám fordulók közül, részt vettem Deák Gyula (KOKI), Hideg Kálmán (POTE), Messmer András (KKKI) professzorok, Szántay Csaba akadémikus és természetesen az ELTE Szerves Kémia Tanszék több oktatójának a kutatómunkájában is.

A Bernáth professzor vezette SZOTE-együttműködés 1970-ben kezdődött, de egy évtizeden át csupán alkalmi jelleggel, és intenzívvé az 1980-as években vált, amikor az IR-spektroszkópia kutatómunkámban már háttérbe szorult és az NMR vette át a főszerepet.

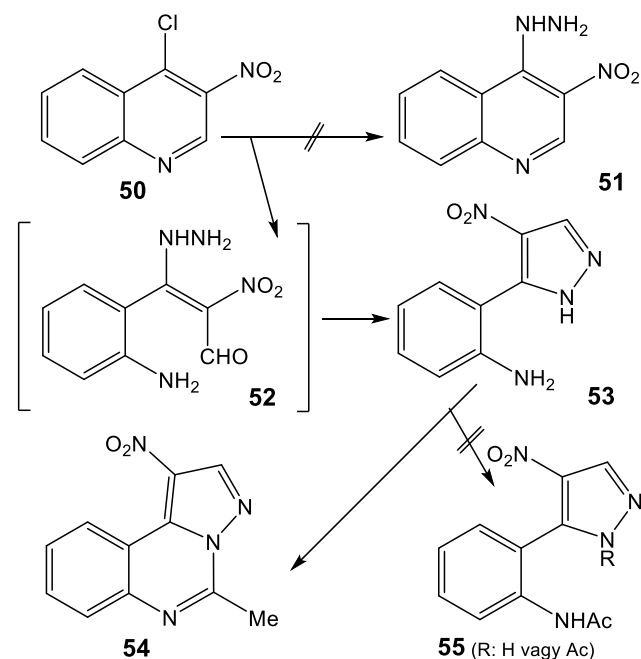
A GYKI-n kívüli közös kutatásaim közül a kivételesen „támogatott” esetek közé tartozik az EGYT-vel, későbbi munkahelyemmel folyó együttműködés. Kezdeményezője majdani EGYT-beli főnököm és kedves barátom, Pallos László professzor, a gyár akkori osztályvezetője, későbbi kutatási igazgatója volt. Azért is választottam ezt a vizsgálatot a jelen írásban bemutatottak közé, mert egyike volt számos „elvetélt” kutatási eredményemnek, amelyet iparjogvédelmi okokból a vizsgálatok elvégzésének idején nem publikálhattunk. (Hasonló okokból jó néhány érdekes és értékes kutatási eredményem maradt örökre az asztalfiókban.) Kivételesen, ugyan csak jóval később, és csak magyar

nyelven csupán egy részlete látott napvilágot ennek a munkánkknak. [26]

A 3-klór-4-nitro-kinolin (50) hidrazinos reakciója várt termékének kémiai tulajdonságai és elemanalízis adatai nem voltak összeegyeztethetők a várt szerkezettel (51). A termék IR-spektruma alapján kellett kideríteni szerkezetét. Segítségül megkaptam a végtermék cetsavanhidriddel készített származékát is.

Az ismeretlen spektrumában megjelentek a nitro- és amino-csoportok és az orto-diszubsztituált benzolgyűrű sávjai: $\nu_{\text{as}}\text{NO}_2$: 1510 cm^{-1} , $\nu_{\text{s}}\text{NO}_2$: 1320 cm^{-1} ; $\nu_{\text{as}}\text{NH}_2$: 3350 cm^{-1} , $\nu_{\text{s}}\text{NH}_2$: 3250 cm^{-1} ; $\gamma_{\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}}$: 765-760 cm^{-1} , de a νNH sáv szerkezete és frekvenciája (részmaximumokkal tagolt, diffúz elnyelés a 3600-2200 cm^{-1} -es intervallumban) nem a hidrazinokra jellemző. Ilyen sávjuk pl. az imidazoloknak és pirazoloknak van. [7Aa] Fentiek alapján feltételeztem, hogy az 52 intermediereken át az 53 vegyület keletkezett.

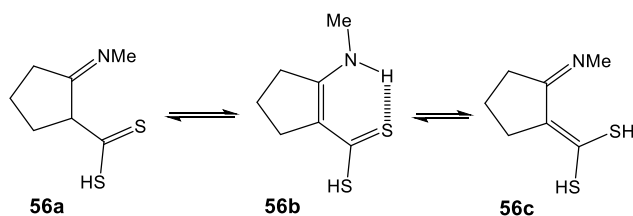
A feltételezett 53 szerkezet alátámasztásul készült acilezett termék nem a várt mono- vagy diacetil-vegyület (55), hanem előbbi gyűrűzárt származéka (54). Ezt a νNH és amid-sávok hiánya igazolja. Megjelenik viszont a spektrumban a $\nu\text{C}=\text{N}$ sáv 1625 cm^{-1} -nél. A háromgyűrűs vázú molekula igazolja a feltételezett 53 szerkezetet.



A Növényvédelmi Kutatóintézet (NÖVIKI) negyedszázadon át voltam szakmai kapcsolatban, szakértői szerződések keretében. Az együttműködés kezdeményezője Matolcsy György volt, akivel „nemzetközi közvetítésen át” kerültem szakmai partnerségbe: Matolcsy a bonni egyetemen ösztöndíjasként ismerkedett meg Wamhoff professzorral, s Matolcsy az ő javaslatára fordult hozzám szerkezetkutatási problémáival.

A NÖVIKI-vel közös kutatásaink egyik témája gombaelles növényvédőszeres szintézise volt. Az e célból előállított új vegyületek között olyan molekulák is voltak, amelynek szerkezetigazolása során előfordultak kedvenc elméleti kutatási területemre eső problémák, pl. kelát-szerkezetek és tautomer rendszerek.

Az **56** molekula pl. három (**56a**, **b**, **c**) tautomer formában létezhet, s az **56b** és **56c** tautomerekben kelát-típusú asszociáció alakulhat ki. Az IR-spektrumban nincs νNH sáv, s ez az **a** vagy **c** izomerek mellett szólna, de a **b** tautomerben hattagú gyűrűs, folytonosan konjugált kelátgyűrűs szerkezet ($\text{N-H}\cdots\text{S=}$ szerkezetű H-híd) lehetséges, amelynél a νNH elnyelés nem azonosítható (beleolvad az alapzajba) [7Ab], s így az IR adatokból nem derül ki egyértelműen a tautomer szerkezet. Az $1650\text{--}1350\text{ cm}^{-1}$ között megjelenő három sáv csoportrezgés jellegét a deuterált származék spektruma igazolja. Ha ezek valamelyike tiszta βNH sáv volna ui., akkor a megfigyeltnél jóval nagyobb frekvenciacsökkenés következne be ezek egyikénél (az 1610 , 1510 és 1360 cm^{-1} -es sávok mért frekvenciacsökkenése 30 , 50 , illetve 5 cm^{-1}). A csoportrezgések az **56a** tautomerben nem valószínűek, **56c** esetén pedig nem várható 30 és 50 cm^{-1} mértékű frekvenciaváltozás. (A βSH rezgések frekvenciája jóval kisebb, mint a βNH analógé, s ezért ennek részvétele a csoportrezgésekben nem lehetséges.) Az **56b** szerkezetet végül az ^1H NMR adatok igazolták, egyebek között a kelátokra jellemzően nagy δNH eltolódás (12.4 ppm) jelentkezésével. Ilyen nagy eltolódásnál SH-jel nem lehetséges. Az e vizsgálatainkról írott közlemény [53] igen nagy visszhangra talált (a független hivatkozások száma >170), s fél évszázad múltán is hivatkoznak rá.



25. Az első magyar IR-monográfia

„A jó alkotást sem idő, sem más művek nem feledtetik”

A 14. pontban leírtam, mint került sor – számomra teljesen váratlanul – részvételemre a BME Mérnöktoábbképző Intézetének tanfolyamához segédanyagként szánt jegyzet megírásában. A történet kisvártatva – részben azonos szereplőkkel – megismétlődött. A Műszaki Kiadó eleget teendő a kor követelményeinek (ti. hogy az 1960-as évtized első felében az infravörös spektroszkópia népszerűsége rohamos növekedésnek indult, és alkalmazásának robbanásszerű elterjedése következett be a hazai kémiai kutatómunkában), magyar nyelvű szakkönyv, egy IR-monográfia megírására szerződött a Bor György-Holly Sándor szerzőpárossal.

A lejáró határidőkkel visszatérően reménytelen csatákat vívó, egyébként azonban kiemelkedő szakértelmű és sikeres

kutatómunkát végző IR specialista Holly egy hasonló habitusú, szakmailag kiváló, de bohém természetű és a terminusok betartásával szintén hadilábon álló szerzőtársat kapott Bor György személyében. (Bor György volt, Varsányi György mellett, az IR-módszer hazai úttörője és első kémiai kutatásbeli gyakorlati alkalmazója Magyarországon.) Így aztán, hasonlóan a 14. pontban említett jegyzet esetéhez, a könyv kézírata sem készült el, többszöri határidőmódosítást követően sem. A Kiadó végül szerződésbontást helyezett kilátásba, és mivel Bor véglegesen visszalépett a kézirat megírásától, engem kértek fel, hogy vállaljam helyette a társszerzőséget. Vállaltam! A szakmai pályafutása elején lévő, fiatal szakember számára a könyvírás ui. igen kecsegtető lehetőséget kínált a tudományos közéletbeli ismertség és megbecsültség elnyeréséhez. Meglehet, ha tudtam volna, milyen nehézségek árán készül el a mű, nem biztos, hogy vállalkoztam volna a feladatra.

Társszerzőmmel abban állapodtunk meg, hogy a kézirat megírását fele-fele arányban vállaljuk. Az elméleti, kvantummechanikai alapokat tárgyaló részt én, a műszerek szerkezetét, működését és a mérés technikai ismereteket tartalmazót Sándor írja. A csoportfrekvenciákról, funkciós csoportok IR-jellemzőiről szóló fejezetek és a példatár megírást nagyjából azonos terjedelemben, megosztva vállaltuk.

Az 1960-as évtized közepe életem egyik legmozgalmasabb, legeseménydúsabb korszaka volt. Ezekre az évekre esett – egyebek között – költözésem az ELTE-ről a GYKI nemrég elkészült újpesti telephelyére, ott az IR labor berendezése, a munka megszervezése, új munkatársak betanítása, kandidátusi értekezésem megírása és védelme, a fokozat elnyerésének feltételéül szabott két nyelvvizsga letétele és második és harmadik gyermekünk születése. Ezekhez csatlakozott az IR-monográfia megírása.

A könyvírás sok egyéb teendőm mellett is igen gyors ütemben, könnyen ment. Igaz ugyan, hogy napi tíz-tizenkét órát dolgoztam, beleértve a hétvégeket is. Az otthoni, gyerekek és háztartás körüli minden feladatot feleségem vállalta át, biztosítva számomra a nyugodt, zavartalan munkahelyi és otthoni munkát, s a szeretetteljes, gondoskodó családi légkört. A könyvírást igen jelentősen megkönnyítették számomra a BME-jegyzet és az egyetemi, valamint a Sztereokémiai Kutatócsoportnál tartott előadásokhoz írott vázlatok.

A könyv általam megírandó része határidő előtt elkészült, s csak a kézirat legépelése volt hátra. Kiderült azonban, hogy társszerzőm az ő részének csupán töredékét írta meg, és kilátástalan volt, hogy a maradékkal határidőre elkészülhessen. Terminusmódosítást kértünk, s kaptunk, de annak elteltével is reménytelen maradt a kézirat teljessé tétele belátható időn belül.

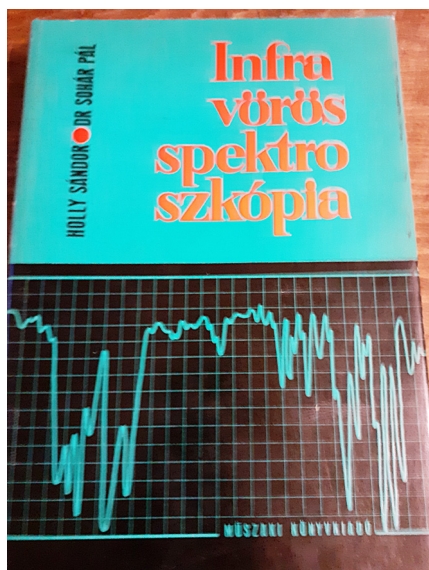
Társszerzőm ekkor arra kért, hogy a különböző funkciós csoportok IR-jellemzőiről általa megírandó pontok közül vállaljak át egyet. Ezt a kérését aztán többször is megismételte, de hiába írtam meg az eredetileg általa vállalt pontot-

kat, a neki maradtakkal még mindig késésben volt. Ekkor a példatár fele-fele arányát kérte társszerzőm módosítani. Az átvállalt könyvrészek megírásáért cserében Sándor felajánlotta, hogy technikuskője legépeli az én kéziratomat. Számomra ez nagy segítség volt, mert megtakaríthattam a gépelés rengeteg időt rabló, s igen terhes, monoton, idegölő „rabszolgamunkáját”. Az „alku” létrejött és a KKKI IR-laborjának technikuskője, becenevén „Masuka” heti két napon megjelent Újpesten és felügyelettemmel legépelte a leendő könyv kéziratának általam megírt részét. (Természetesen akkor még nem voltak számítógépek, sőt elektromos írógépek sem, s egy régi ütött-kopott masinán kellett dolgoznia, az elírásokat, mellélütéseket festékekkel javítani, gyakran teljes oldalakat újra gépelni.)

Keserves, fáradságos munka volt a kézirat legépelése! Sok bosszúsággal járt, de igyekeztünk a dolgokat, ahol lehetett, humoros oldalukról szemlélve elviselhetőbbé tenni.

Egy ilyen esetet feleleveníték itt: az IR-elméletben fontos szerepe van a „term”-eknek (hullámszám-dimenziójú $[\text{cm}^{-1}]$, a kvantumállapotokat jellemző mennyiségek). A term kifejezés gyakran előfordul könyvünk elméleti fejezetében. Masuka nem ismerte ezt a szakkifejezést és többes számú előfordulásait (termek) *termékre* „helyesbítette”. Mire észrevettem a hibát, már több tucatszor előfordult. Ezeket megtalálni és javítani fáradságos és főként bosszantó dolog volt. Több hasonló javítanivaló is akadt, ami sok időt rabolt, de végül elkészült a teljes nyomdakész kézirat. A nyomdai korrektúrákra ráment évi szabadságom is (az utolsó Balatonlellén, nyaralás közben került sor).

A könyv [7] máig versenytárs nélküli magyar IR-monográfia (11. ábra), amelyből több generáció fiatal szakemberei ismerkedtek meg eme nélkülözhetetlen szerkezetkutatási nagyműszeres módszer alapvető tudnivalóival, s amelyet a kémiai szerkezetigazolás területén tevékenykedő kutatók ma is alpműként használnak.

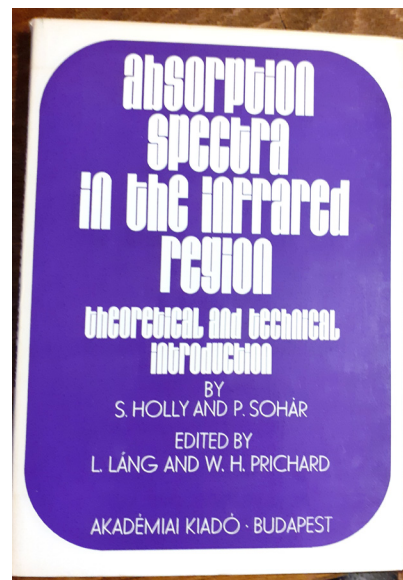


11. ábra. Holly-Sohár Infravörös spektroszkópia

IR-könyvünk születéstörténete nem zárult le a magyar nyelvű megjelenéssel. Már a megírására a Műszaki Kiadóval kötött szerződésben is szerepelt idegen nyelvű kiadásának lehetősége, illetve terve. Az akkori rendelkezések értelmében magyar szerzők műveinek idegen nyelvű kiadására kizárólag az Akadémiai Kiadó volt jogosult, s könyvünk esetében erre igényt is tartott. A könyv megjelenését követően hamarosan megindultak a tárgyalások külföldi kiadókkal a német és angol nyelvű megjelentetésről.

A német kiadást egy NDK kiadóval (névire nem emlékszem már) közösen tervezte az Akadémiai Kiadó. A szerződés létrejött, és elkészült a német nyelvű fordítás is (a fordító, s egyben lektor, egy Malewsky nevű szakember volt). A német változat azonban végül mégsem látott napvilágot: hosszas alkudozások következtek a német kiadó és az Akadémiai Kiadó között a terjesztési jogokról, és nem sikerült megállapodniuk. A közös kiadás terve végül meghiúsult.

Az angol nyelvű kiadás sem volt zökkenőmentes! Több potenciális partnerrel sem sikerült megállapodnia az Akadémiai Kiadónak, bár – ha jól emlékszem a Hilger céggel – már az átdolgozás részleteiről (lényegében a magyar változat alapos tömörítéséről) is közös nevezőre jutott a magyar fél. Végül az Akadémiai Kiadó önállóan, a Láng László szerkesztette „Absorption Spectra in the Infrared Region” sorozatának bevezető köteteként (12. ábra) jelentette meg a könyvet, de a tervezett közös kiadás számára átdolgozott formában. (Így lett H. Prichard is, akit a Hilger a könyv lerövidítésére vonatkozó javaslatával bízott meg, a kötet másik társszerkesztője.)



12. ábra. Az IR könyv angolnyelvű kiadása

Ha már szóba került a Láng László szerkesztette, s az Akadémiai Kiadó gondozásában közreadott IR-atlasz, erről annyit érdemes megjegyezni, hogy 1974 és 1980 között öt kötete jelent meg, „kollaborátorként” Holly Sándor és jó-

magam közreműködésével és mintegy 1500 kettőnk által mért spektrumot tartalmazott. A számítógépes adatbankok korszakát megelőzően több ilyen atlasz került forgalomba, főként az IR spektrométereket gyártó cégek (pl. Hilger, Perkin-Elmer) szerkesztésében, és nagy segítséget jelentettek az IR-szerkeztfelderítésekkel foglalkozó kutatók számára.

IR-könyvünk idegen nyelvű megjelentetésének ügyeit az Akadémiai Kiadó nagytekintélyű és nagyhatalmú főosztályvezetője, bizonyos Róthné intézte, illetve felügyelte, akivel sorozatos heves vitákba bonyolódunk a legkülönbözőbb, többnyire nem túl lényeges formai, esztétikai, szerkesztési (pl. a kihagyandó vagy rövidítendő részek, táblázatok, ábrák, képletek mérete, elhelyezése, elrendezése, stb.) kérdések kapcsán. Sándorral magunk között csak „Infrarótné”-ként emlegettük a harcias, ellentmondást nem tűrő amazont.

A kiadás [7A] hosszan tartó sikert ért meg: megjelenése után közel fél évszázaddal, maig gyakran hivatkoznak rá, az azóta forgalomba került sok tucat rivális kiadvány és a módszert illetően a tudományterületi ismeretek és a mérés-technika robbanásszerű fejlődése ellenére is.

Az NMR spektroszkópia az 1960-as évek második felétől kezdődően egyre inkább kutatómunkám fő eszközévé vált, háttérbe szorítva az IR-vizsgálatokat, de azért nem lettem hűtlen „első szerelmemhez”, az infravörös spektroszkópiához sem: az IR-spektrumok értelmezése továbbra is megmaradt mint a szerkeztfelderítés első lépése, és továbbra is gyakran a szerkeztbizonyítás perdöntő információforrásának bizonyult.

Irodalom

- Sohár P.: 100 éve született Varsányi György. *Magyar Kémikusok Lapja*, **76**(9), 262-264 (2021). <https://doi.org/10.12946/rg29/262-264>
- Sohár P.: *Elveimhez híven, konokul*. Lexica kiadó, 104 (2016).
- Sohár P.: *A triacetil-levoglükózán titánetetrakloridos komplexek előállítása és infravörös spektroszkópiai vizsgálata*. (Diplomamunka, BME, 1959).
- Pictet, A., Castan, P., *Helv. Chim. Acta*, **3**(1), 645-652 (1920) <https://doi.org/10.1002/hlca.19200030160>
- Jones, R. N., Sándorfy, C.: *Infrared and Raman spectroscopy to the elucidation of molecular structure*. In: Weissberger, A.: *Chemical applications of spectroscopy*. Interscience, New York (1956).
- Körmendy, K., Sohár, P. und J. Volford, J.: *Ann. Univ. Sci. (Budapest, Eötvös Univ.)*, 61-88 (1962).
- Holly S., Sohár P.: Infravörös spektroszkópia. Műszaki Kiadó, Budapest, 1968. a) 183-184; b) 208-209; c) melléklet 57; d) pp. 188-189; e) 80; f) 77; 7A. Holly, S., Sohár, P.: Absorption spectra in the infrared region. Theoretical and technical introduction. (Szerk.: Láng, L., and Prichard, W. H.). Akadémiai Kiadó, Budapest (1975). p. a)132; b) 92-93
- Bergmann, E. D., Gil-Av, E., Pinchas, S.: *J. Amer. Chem. Soc.*, **75**, 358 (1953). <https://doi.org/10.1021/ja01098a031>
- Körmendy, K., Sohár, P., Pfisztner-Freud, A., Ruff, F.: *Acta Chim. Hung.*, **60**, 151-161 (1969).
- Sohár P.: Néhány szteroid infravörös spektrumának értelmezése. MTA Spektroszkópiai Albizottság, Budapest, BME, 1962. III. 1.
- Sohár P.: Cukoralkoholok konfigurációjának és gyűrűtagszámának meghatározása, asszociációs viszonyaik vizsgálata IR szinképek alapján. MTA Spektroszkópiai Albizottság, Budapest, BME, 1962. X. 4.
- Sohár, P., Vargha, L. and Kasztreiner, E.: *Tetrahedron*, **20**, 647-653 (1964). [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)98627-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)98627-2)
- Schay, G., Varsányi, Gy., Dullien, F.: *Acta Chim. Hung.*, **15**, 273 (1958).
- Sohár, P., Varsányi, Gy., Vargha, L. and Ocskay, Gy.: *Acta Chim. Hung.*, **40**, 431-443 (1964).
15. Sohár, P., Vargha, L. und Kasztreiner, E.: *Ermittlung von Assoziationsverhältnissen, Konfiguration und Ringgliederzahl bei Zuckeralkoholen mit Anhidroring und ihren partiell deuterierten Derivaten auf Grund des Infrarotspektrums*. VII. European Congress on Molecular Spectroscopy, Budapest, 1963. VII. 22.-27.
- Sohár P., Varsányi Gy., Vargha L. és Ocskay Gy.: A furilketoximok asszociációs viszonyainak és acilszarmazékaik konformációjának vizsgálata az IR szinkép alapján. Vegyészkonferencia, Szeged, 1963. IX. 5.-7.
- Sohár P.: *Szerkeztvadászati spektroszkópiával a molekularenetegben*. Akadémiai székfoglaló. MTA Kémiai Tudományok Osztálya, Budapest (2001).
- K. Lempert, J. Nyitrai, P. Sohár and K. Zauer: *Tetrahedron Letters*, 2679-2684 (1964).
- K. Lempert, J. Nyitrai und P. Sohár: *Tetrahedron Letters*, 1795-1799 (1965).
- K. Lempert, J. Nyitrai, K. Zauer, A. Kálmán, Gy. Argay, A. J. M. Duisenberg and P. Sohár: *Tetrahedron*, **29**, 3565-3569 (1973). [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)93518-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)93518-5)
- P. Csomós, L. Fodor, A. Csámpai and P. Sohár: *Tetrahedron*, **66**, 3207-3213 (2010). <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.02.084>
- Kántor T., Sohár P., Holly S., Inczédy J.: Válogatott fejezetek a fizikai kémiából. (Egyetemi jegyzet. Mérnöktoábbképző Intézet). Tankönyvkiadó, Budapest, 1967.
- Cs. Szántay, L. Novák and P. Sohár: *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **57**, 335-343 (1968).
- K. Hideg, O. Hideg-Hankovszky und P. Sohár: *Chem. Ber.*, **107**, 2079-2083 (1974). <https://doi.org/10.1002/cber.19741070629>
- Gyimesi J., Tóth G., Gimesi I., Bajusz S., Horváth M., Sohár P.: Eljárás glikolaldehid-triacetát előállítására (GO 954). Magyar szabadalom 154.155 (1967. VIII) <https://doi.org/10.1126/science.155.3765.954>
- Sohár P.: *Magyar Kémikusok Lapja*, **30**, 100-109 (1975).
- Pavlik, I. and Klikorka, J.: *Coll.*, **30**, 664 (1965). <https://doi.org/10.1135/cccl19650664>
- Fritz, H. P. und Schäfer, L.: *Z. Naturforsch.*, **19**, 169 (1964). <https://doi.org/10.1515/znb-1964-0222>
- Maitlis, P. M. und Brown, J. D.: *Z. Naturforsch.*, **20b**, 597 (1965). <https://doi.org/10.1515/znb-1965-0622>
- Sohár, P., Kuszmann, J.: *J. Mol. Structure*, **3**, 359-368 (1969). [https://doi.org/10.1016/0022-2860\(69\)87032-8](https://doi.org/10.1016/0022-2860(69)87032-8)
- Nagy, Á. G. and Sohár, P.: *J. Organomet. Chem.*, **390**, 217-225 (1990). [https://doi.org/10.1016/0022-328X\(90\)85033-U](https://doi.org/10.1016/0022-328X(90)85033-U)
- Nagy, Á. G. Sohár, P. and Márton, J.: *J. Organomet. Chem.*, **410**, 357-364 (1991). [https://doi.org/10.1016/0022-328X\(91\)83009-S](https://doi.org/10.1016/0022-328X(91)83009-S)

33. a. Sohár P.: *Szerkezetvadászat spektroszkópiával a molekularenetegben*. Akadémiai székfoglaló. MTA Kémiai Tudományok Osztálya, Budapest (2001).
b. Sohár P.: *Magyar Kémiai Folyóirat – Kémiai Közlemények*, **108**, 277-290 (2002).
34. a. Sohár P.: *Alkonyi szerkezetnyomozás. Poliheterociklusok és ferrocén-vegyületek szintézise, szerkezet-felderítése és komplex nagyműszeres vizsgálata*. Akadémiai székfoglaló. MTA Kémiai Tudományok Osztálya, Budapest (2007).
b. Sohár P.: *Magyar Kémiai Folyóirat – Kémiai Közlemények*, **113**, 62-73 (2007).
35. Sohár, P. and Varsányi, G.: *Spectrochim. Acta*, **23A**, 1947-1948 (1967).
[https://doi.org/10.1016/0584-8539\(67\)80079-5](https://doi.org/10.1016/0584-8539(67)80079-5)
36. Sohár, P. and Varsányi, G.: *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **55**, 189-201 (1968).
37. Sohár, P.: *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **57**, 425-444 (1968).
38. Mecke, R., Spiesecke, H., *Chem. Ber.* **88**, 1997 (1955).
<https://doi.org/10.1002/cber.19550881231>
39. Landa, S., Hala, S., *Coll. Czech. Chem. Comm.*, **25**, 2692 (1960).
<https://doi.org/10.1135/cccc19602692>
40. P. Sohár, Z. Zubovics and Gy. Varsányi: *Magyar Kémiai Folyóirat*, **75**, 432-440 (1969).
41. P. Sohár, Z. Zubovics and Gy. Varsányi: *Adamantene-Part II: Spectroscopic study* (In „Molecular Structures and Vibrations”. Ed. S. J. Cyvin, (*Id. FI*). Elsevier, Amsterdam, 358-362 (1972).
42. P. Sohár, J. Kuszmann and A. Néder: *Tetrahedron*, **42**, 2523-2532 (1986).
[https://doi.org/10.1016/0040-4020\(86\)80017-5](https://doi.org/10.1016/0040-4020(86)80017-5)
43. P. Sohár and Gy. Varsányi: *J. Mol. Structure*, **1**, 437-448 (1968).
[https://doi.org/10.1016/0022-2860\(68\)87018-8](https://doi.org/10.1016/0022-2860(68)87018-8)
44. P. Sohár and Gy. Varsányi: *Infrared spectra of muconate-isomers*. IX. ECMS (European Congress on Molecular Spectroscopy), Madrid (Spanyolország), 1967. IX. 10.-15.
45. Varsányi G.: *Vibrational spectra of benzene derivatives*. Academic Press, New York (1969).
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-714950-9.50007-7>
46. Gy. Varsányi and P. Sohár: Infrared spectra of 1,2,3,5-tetrasubstituted benzene derivatives, I. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **74**, 315-333 (1972).
<https://doi.org/10.1002/lipi.19720740516>
47. Gy. Varsányi and P. Sohár: Infrared spectra of 1,2,3,5-tetrasubstituted benzene derivatives, II. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **76**, 243-268 (1973).
48. Wamhoff, H., Dürbeck, H. W. und Sohár, P.: *Tetrahedron*, **27**, 5873-5891 (1971).
[https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)91752-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)91752-1)
49. H. Wamhoff und P. Sohár: *Chem. Ber.*, **104**, 3510-3518 (1971).
50. Szilágyi, G. Sohár, P. und Wamhoff, H.: *Synthesis*, 698-700 (1980).
51. Dudek, G. O., *J. Org. Chem.*, **30**, 548 (1965).
<https://doi.org/10.1021/jo01013a061>
52. Sólyom, S. Sohár, P. Toldy, L., A. Kálmán, A., Párkányi, L.: *Tetrahedron Letters*, 4245-4248 (1977).
53. Bordás, B. Sohár, P. Matolcsy, Gy. and Berencsi, P.: *J. Org. Chem.*, **37**, 1727-1730 (1972).
<https://doi.org/10.1021/jo00976a011>

Egy- és kétdimenziós LC-MS kapcsolt technikák bioanalitikai, lipidomikai és metabolomikai alkalmazása*

KÖRMÖCZI Tímea**

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszeranalitikai Intézet,
Somogyi utca 4., 6720 Szeged, Magyarország

1. Bevezetés

A bioanalitika az analitika biológiai minták analízisével foglalkozó tudományterülete, amely magába foglalja a felvetett biológiai kérdés megválaszolásához szükséges analitikai módszer megtervezését, a mintavételt, a mintaelőkészítést, a módszerfejlesztést, validálást, az analitikai mérés végrehajtását és legvégül a kapott adatok kiértékelését és értelmezését.

A biológiai minták analízise során a vizsgált vegyületek forrásukat tekintve egyrészt lehetnek a vizsgált szervezetben természetes módon jelenlévő anyagok, azaz endogének, másrészt a környezetből valamilyen módon bejutott/bejuttatott vegyületek (exogének), melyek különböző biokémiai folyamatokban vesznek részt és alakulnak át. Kutatásunk az „omikák” tudományterületén belül az anyagcsere kis molekulatömegű termékeivel, azaz a metabolitokkal foglalkozó metabolomikára, valamint gyakran a metabolomika részeként emlegetett, a sejtekben, szövetekben és biológiai folyadékokban található lipidek összességét vizsgáló lipidomikára terjed ki.

A bioanalitika egyik legelterjedtebb kapcsolt technikája a folyadékkromatográfiával kapcsolt tömegspektrometria (LC-MS). Napjainkban széles körű elterjedése figyelhető meg a gyógyszerkutatás, igazságügy, élelmiszeripar, népességügy, az orvos-biológiai kutatások (proteomika, metabolomika, biomarkerkutatás), az orvos-diagnosztika vagy akár a környezetvédelem bioanalitikai területein. Az egydimenziós folyadékkromatográfia az egyik legjelentősebb elválasztási technika az összetett biológiai mátrixok vizsgálatánál. A komplex minták mérése során a nagyszámú komponensek koelúciója megnehezítheti azok minőségi és mennyiségi meghatározását. Ezekre megoldást nyújthat az offline vagy online kétdimenziós folyadékkromatográfias módszerek alkalmazása (2D-LC), amely két kromatográfias rendszer összekapcsolását jelenti.

Munkánk során célunk volt egydimenziós és online kétdimenziós LC-MS bioanalitikai módszerek kifejlesztése, melyek alkalmazása olyan orvos-biológiai kérdések megválaszolására nyújt lehetőséget, mint a szorongásos megbetegedés állatmodelljének lipidomikai megközelítésű

vizsgálata, a dimetiltriptamin (DMT) koncentrációjának meghatározása patkány agyban és vérplazmában kiváltott iszkémia esetében, valamint az egyik legújabb szintetikus kannabinoid (4F-MDMB-BICA) metabolitjainak azonosítása a fogyasztás tényének megállapításához. A kísérleti eredmények bemutatása több részre tagolódik a kidolgozott analitikai módszereknek és témáknak megfelelően, melyekben az eredmények bemutatása mellett röviden ismertetem a módszerfejlesztést és a hozzá kapcsolódó orvos-biológiai problémafelvetéseket.

2. Eredmények

2.1. A szorongó és nem szorongó egerek vérplazma foszfolipidjeinek vizsgálata gyors HILIC-HRMS módszerrel

A pszichiátriai rendellenességek egyik leggyakoribb zavar a szorongás, mely betegség kialakulása nem teljesen tisztázott. Azonban a sejtmembránt alkotó foszfolipidek (glicerofoszfolipidek és szfingofoszfolipidek) meghatározó szerepet játszanak a betegség kialakulásában¹. A foszfolipidek amfipatikus tulajdonságúak, egyrészt egy poláris fejcsoportból, másrészt pedig apoláris zsírsav lánc(ok)ból állnak. Munkánk során célul tűztük ki egy átfogó, gyors analitikai módszer kidolgozását, mely alkalmas a foszfolipid osztályok elválasztására vérplazmából.

Az általunk alkalmazott hidrofil kölcsönhatáson alapuló folyadékkromatográfias elválasztás (HILIC) esetén a retenciót főként a poláris fejcsoportok hidrofil tulajdonságai határozzák meg². A mintaelőkészítés során egy ammónium-formiáttal módosított Folch extrakciót alkalmaztunk annak érdekében³, hogy a lizofoszfátidil-kolin (LPC), foszfátidil-kolin (PC), lizofoszfátidil-etanolamin (LPE), foszfátidil-etanolamin (PE) és szfingomielin (SM) osztályokhoz tartozó specíesek formiát ionnal képzett kvázi molekulaionjait detektálni tudjuk negatív ionizációs módban. A módszer kidolgozáshoz és a relatív mennyiségi meghatározáshoz belső standardként 10 foszfolipid osztályt lefedő nem endogén foszfolipid keveréket alkalmaztunk. A mintaelőkészítés visszanyerése átlagosan 78% volt, míg a mátrixhatás 84–99% közé esett, mely mutatja a mérsékelt ionel-

* Körmöczi Tímea azonos című PhD értekezéséhez kapcsolódó tézisfüzet alapján készült.

** Tel.: +36 62 545 925, e-mail: kormoczi.timea@szte.hu

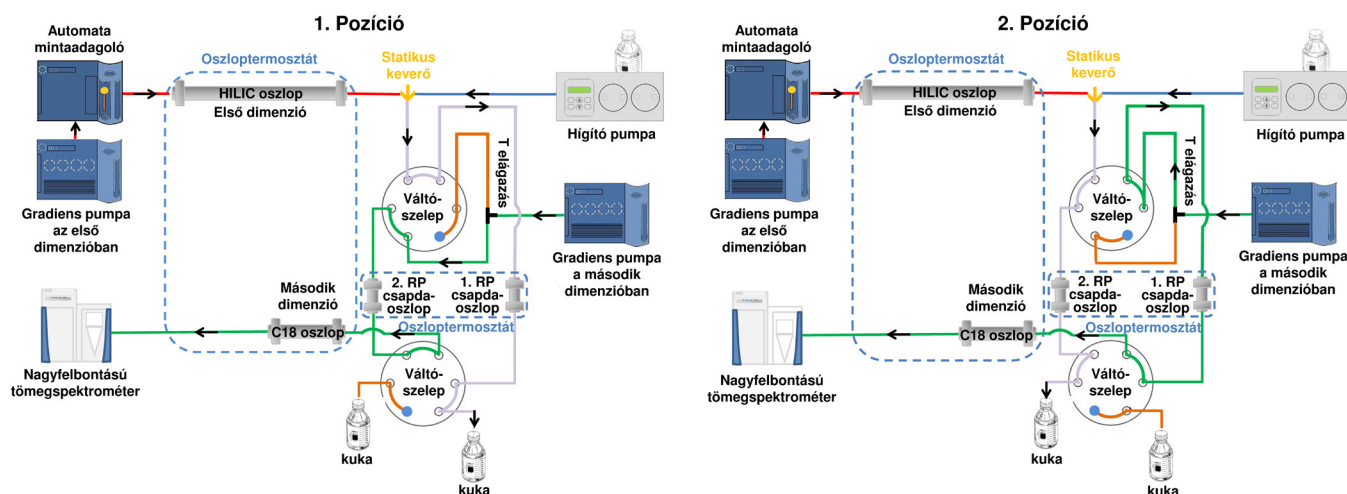
nyomó hatást az elektroporlasztásos ionizáció (ESI) során. Kivételt ez alól a foszfatidil-serin (PS) jelentett, ahol a mátrixban található, vele együtt eluálódó komponensek feltételezhetően csökkentik a mozgófázis felületi feszültségét, ezáltal javítják a porlasztás hatékonyságát, valamint segítik a PS standard deprotonálódását folyadék-gázfázisban. A kidolgozott HILIC- nagy felbontású tömegspektrometriás (HRMS) módszerünket végül 8 szorongó és 8 nem szorongó egér vérplazma foszfolipid tartalmának összehasonlítására alkalmaztuk.

A kidolgozott HILIC-HRMS módszerrel összesen 130 endogén foszfolipidet azonosítottunk. Meghatároztuk az egyes foszfolipid osztályok összmennyiségét és a szorongó és nem szorongó egereknél kapott értékeket összehasonlítottuk. Mindegyik foszfolipid osztályra elmondható, hogy a szorongó egerekben nagyobb mennyiségben fordultak elő a nem szorongó egyedekhez képest. A SM, LPC, LPE és foszfatidil-inozitol (PI) foszfolipid osztályok esetében szignifikáns különbség volt megfigyelhető. Az eredmények statisztikai kiértékelését követően igazoltan elkülönül a szorongó és nem szorongó egerek csoportja, míg az OPLS-DA eredményekkel alátámasztottuk, hogy a különbséget a két csoportban szignifikánsan különböző foszfolipidek adják. Az S-diagram segít értelmezni az OPLS-DA eredményeit, mutatta a lehetséges alul- és felül szabályozott biomarkereket. 35 foszfolipid volt szignifikánsan különböző a két egércsoport vérplazmájában, melyek közül csupán két komponens, a PC 38:4 és a PC 42:6 volt alacsonyabb szabályozású a szorongó egerekben⁴.

2.2. A szorongó és nem szorongó egerek három agyterületének foszfolipid vizsgálata online átfogó 2D-UHPLC-HRMS módszerrel

Az előző pontban említett foszfolipidek vizsgálatára több mérési lehetőség áll a rendelkezésünkre. Az agy komplex

összetétele miatt egy online átfogó kétdimenziós rendszert dolgoztunk ki (1. ábra). Az első dimenzióban a főbb foszfolipid osztályok HILIC elválasztását követően az adott frakció foszfolipid komponenseinek gyűjtése egy fordított fázisú (RP) csapdaoszlopon történt. A csapdaoszlop alkalmazása lehetőséget nyújt a foszfolipidek dúsítására a komplex mátrixból, melynek eredményeként keskeny csúcsokat kapunk a második dimenzióban, ellentétben a hurok esetében tapasztalt csúcscsúszéledő hatással. További előnye, hogy nincs térfogati megkötés, illetve a hurok esetében tapasztalt oldószer összeférhetlenséget is csökkenteni lehet^{5,6}. A második dimenziós C18 állófázis alkalmazásával, az azonos osztályhoz tartozó foszfolipidek kromatográfiás visszatartását a zsírsavláncok száma és hossza, valamint a kettős kötések száma és elhelyezkedése befolyásolja², így a második dimenzióban az adott foszfolipid osztályba tartozó egyes foszfolipid komponensek elválasztása történt, melyet HRMS detektálás követett. A kétdimenziós módszerünk valójában két módszerből állt, a két pozíciónak és a szeleppállásoknak megfelelően. Az 1. Pozícióban amíg az első dimenzió mozgófázisa az 1. RP csapdaoszlopon dúsul, addig párhuzamosan a 2. RP csapdaoszlopon a korábban már csapdázódott foszfolipid osztályok elválasztása és detektálása történik a második dimenzióban (1. ábra). A 2. Pozícióban az 1. RP csapdaoszlopon dúsított foszfolipidek elválasztása és detektálása történik. Az első dimenziós kromatográfiás mozgófázisát 5 frakcióra szedtük, mely frakciók második dimenziós elválasztása során ugyanazt a gradiens programot alkalmaztuk annak érdekében, hogy azonos kromatográfiás körülményeket biztosítsunk az egymáskövető két HILIC frakcióban jelenlevő PC és PS speciestek számára. A mérések során két analitikai módszert használtunk, amelyek csak a szeleppállásokban különböztek. Erre a páratlanszámú frakciók miatt volt szükség, így az adott mérés utolsó frakciója és a következő mérés első frakciója nem ugyanazon a csapdaoszlopon dúsult.



1. ábra. Az online átfogó 2D-UHPLC-HRMS rendszer sematikus ábrája a két szeleppállásban.

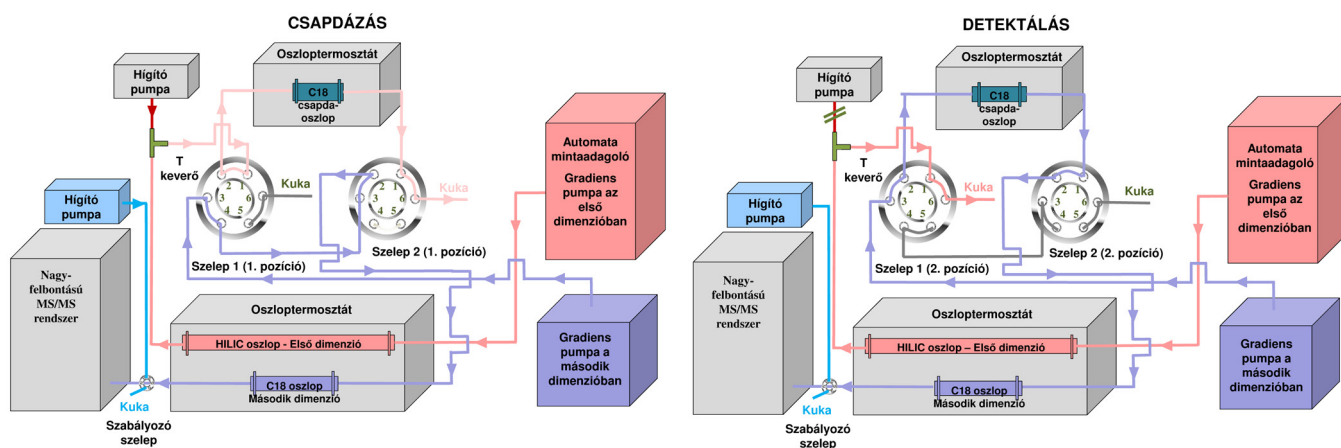
Rágcsálókön végzett korábbi kísérletek azt mutatták, hogy a prefrontális kéreg, a hippocampus, az amygdala, a BNST és a talamusz meghatározó szerepet játszhat a fenyegetés észlelésében, a szorongás feldolgozásában és a válaszreakció kivitelezésében, melyek az evolúció során tovább öröklődnek és hasonló szerepet tölthetnek be az ember esetében is¹. A vérplazma mintaelőkészítés során alkalmazott módosított Folch extrakció átlagos visszanyerésének 85% feletti értéke egy hatékony extrakciós módszerre utal. A mátrixhatás átlagos értékei 63-88% között mozogtak, ami elfogadható ionelnyomó hatás, tekintettel az agyszövet összetettségére. Feltételezésünk szerint a szorongó és nem szorongó egerek agyi foszfolipid összetételében különbség lehet, melynek igazolására az új online átfogó 2D módszereinket alkalmazva, 8 szorongó és 9 nem szorongó eger 3 agyrégióját (prefrontális kéreg, ventrális hippocampus, dorzális hippocampus) hasonlítottuk össze.

A mérések során 151 endogén foszfolipidet azonosítottunk. Eredményeink alátámasztják azt a megállapítást, hogy az idegszövetek nagy mennyiségben tartalmaznak plazmánsavat és plazmánsavat, amelyeknél a glicerinváz első szénatomján lévő észter kötés helyett éter vagy vinil-éter kötés található⁷. A plazmalógének és éter-analógok döntően a PE és PC osztályokban voltak jelen. A kapott adatokat statisztikailag értékeltük ki, mely során igazoltuk, hogy az egyes agyi régiók foszfolipid osztályai eltérnek-e a szorongó és nem szorongó egyedek között. Jelentős különbséget figyeltünk meg 4 foszfolipid osztály esetén 2 agyrégióban. A PE jelentősen csökkent a szorongó egerek ventrális hippocampusában. Hasonló tendenciát vettünk észre a PS esetében a prefrontális kéregben, azonban a lizofoszfátidil-glicerín (LPG) és foszfatidsav (PA) növekedést mutatott a nem szorongó egerekhez képest. A többváltozós statisztikai adatelemzést követően igazoltuk, hogy a szorongó és nem szorongó egerek agyi foszfolipid összetétele elkülönül egymástól. A három agyterület 151 vizsgált foszfolipidje közül 37 foszfolipid esetében szignifikáns különbséget figyeltünk meg, melyek közül csak a PE 40:5 mutatott szignifikáns, de eltérő irányú változást az összes vizsgált agyrégióban⁸.

2.3. Endogén és exogén DMT koncentrációjának hatékonyabb meghatározása egy új, célzott 2D-UHPLC-HRMS/MS módszerrel

A DMT egy indol alkaloid vegyület, mely természetes módon megtalálható több növényben és állatban. Az endogén DMT bioszintéziséhez például INMT N-metiltranszferáz enzimre van szükség. Feltételezések szerint, ahol INMT enzim található, ott DMT is⁹. Azonban az endogén DMT jelenléte és fiziológiai szerepe a mai napig vita tárgyát képezi¹⁰. A kísérleti rágcsálókba beadott magasabb mennyiségű DMT csökkentette az agyi infarktust¹¹, valamint humán agykéreg neuron sejtenyésztésben elősegítette a sejtek túlélését¹². Kutatásunk során céljaink között szerepelt az intravénás infúzióval bejutott DMT iszkémiás körülmények során bekövetkező koncentrációjának nyomon követése patkány agy- és vérplazma mintákban. A mennyiségi meghatározáshoz egy gyors célzott 2D-UHPLC-HRMS/MS módszert dolgoztunk ki. További céljaink között szerepelt, hogy a kidolgozott érzékeny módszerrel igazolni tudjuk az endogén DMT jelenlétét.

A 2. ábrán látható a 2D módszer két szeleppállásához tartozó sematikus ábra. Csapdázáskor mindkét váltószelep 1. pozícióban van. A csapdázás során az első dimenzió HILIC elválasztása során a DMT és a belső standardként használt alfa-metiltriptamin (AMT) a RP csapdaoszlopon dűsul. Ezt követően mindkét váltószelep a 2. pozícióba fordul, azaz a csapdaoszlopon dűsult komponensek a második dimenzió RP oszlopára eluálódnak, megtörténik a második dimenziós elválasztás és HRMS/MS detektálás. Ahhoz, hogy ortogonális elválasztásunk hatékony legyen, csökkentenünk kell az első oszlop mozgófázisának eluens erősségét, így mindkét vegyület a csapdaoszlopon tud dűsulni. Az első oszlop mozgófázisát egy hígító pumpa segítségével hígítottuk, majd különböző áramlási sebességek mellett vizsgáltuk a csapdázás hatékonyságát. Kezdetben RP-ban kis eluens erősséggel rendelkező 0,1% hangyasav vizes oldatát használtuk 1 ml/perc áramlási sebesség mellett, mely alacsony csapdázási hatékonyságot eredményezett. A hígító



2. ábra. Az online célzott 2D-UHPLC-HRMS/MS rendszer sematikus ábrája csapdázáskor és detektáláskor

eluens áramlási sebességének további növelése (2, 2,5 és 3 ml/perc) csak kis mértékben csökkentette a két vegyület visszatartását. A magas vizes oldószertartalom mellett tapasztalt alacsony csapdázási hatékonyság a DMT (pK_s : 8,68) és az AMT (pK_s : 9,96) savi disszociációs állandójával magyarázható. Az alkalmazott hangyasavas eluens 2,7-es pH-ja mellett a vizsgált komponensek protonált formái dominálnak, amelyek RP elválasztás során alacsony visszatartással rendelkeznek. Ezért a protonált forma visszaszorításával a csapdázási hatékonyság javítható. A drámai javulást (DMT: +57000%, AMT: +5577%) a hígítószer pH-jának növelésével (pH 10,2) érték el. A második dimenzióban a vizsgált komponensek azonos retenciós idővel, keskeny szimmetrikus csúcsokkal eluálódtak. A vizsgált komponens és a belső standard azonos retenciós ideje megbízhatóbb mennyiségi eredményeket biztosít, hiszen az ionizáció során a mátrixalkotók egységes hatást gyakorolnak a vizsgált vegyületekre. Az eddig ismert irodalmi adatok alapján elmondható, hogy az általunk kidolgozott 10 perces teljes futási idejű módszer gyorsabb, mint az irodalomban megtalálható egydimenziós LC-MS/MS módszerek, amelyek a DMT mennyiségét vizsgálták agyban és plazmában. Mivel a 2D-LC technikával a mátrixhatás csökkenthető, egy egyszerű folyadék-folyadék extrakciós mintaelőkészítést dolgoztunk ki, melynek visszanyerés hatékonysága a DMT-re nézve 20-30%-kal jobbnak bizonyult, mint az irodalomban eddig leírt tanulmányok^{13,14}. A HRMS/MS mérés során tapasztalt magas ionizációs fok a pozitív mátrixhatás értékeknek köszönhető. A 0,108 ng/ml-es kimutatási határt (LOD) 50 μ l vérplazma feldolgozásával érték el, ami lényegesen jobb, mint a korábban megjelent tanulmányokban, ahol ehhez közeli értéket csak nagyobb mintamennyiség felhasználásával sikerült elérni¹³⁻¹⁵. Agyminták esetén szintén jobb LOD értékeket kaptunk, mint az irodalmi adatok¹⁶. A kevesebb mintamennyiség azért is fontos, hogy a kísérlet során az állatot kevésbé viselje meg a többszöri mintavétel.

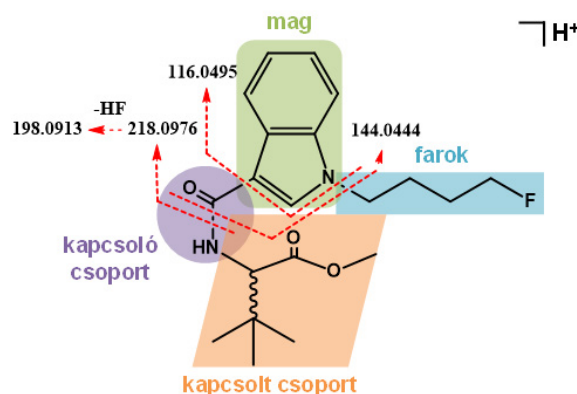
Az új 2D-UHPLC-HRMS/MS módszerünket patkány kísérletek során alkalmaztuk, ahol a vérplazma DMT szint változását követtük iszkémia előtt, iszkémia alatt, hipoxia után és a reperfüzió végén. A kísérlet kezdetén, a DMT beadását megelőzően, a begyűjtött minták DMT mennyisége a kimutatási határ alá esett. A legmagasabb 49,3-114,3 ng/ml koncentrációt az összes állat (4 db) esetében a hipoxia előtt figyeltük meg. Az 1, 3, 4-es patkány esetében a DMT koncentrációja szignifikáns csökkenést mutatott hipoxia után. Az oxigénhiány után, a kezelés végéig a DMT koncentrációja átlagosan 3,8 ng/ml-re csökkent. Másik fontos kérdés, hogy a kezelés hatására az agyban a DMT szint megemelkedik-e oxigénhiányos állapot fellépésekor. Ehhez kontroll és kezelt állatok agyszöveteit vizsgáltuk. A kezelés hatására a DMT-t 2,0-6,1 ng/g tartományban mutattuk ki az agyban, tehát a kezelés során a DMT átvutott a vér-agy gáton. Az érzékeny módszerrel az endogén DMT jelenlétét illetve a kezelés hatására megnövekedett szintet szeretnénk volna igazolni, azonban mint korábban említettem, az irodalmat megosztja az endogén DMT szöveti jelenléte és eddig mindösszesen 1 kézirat írja le a DMT kimutatását agyból

kapcsolt LC-MS technikával¹⁷. Az általunk kidolgozott 2D módszerrel azonban nem tudtuk igazolni a DMT jelenlétét, illetve szintjének megemelkedését hipoxiát követően¹⁸.

2.4. A 4F-MDMB-BICA szintetikus kannabinoid fogyasztásának igazolása metabolomikai megközelítéssel

A szintetikus kannabinoidok mérése 2015 óta az Igazságügyi Orvostani Intézettel közös együttműködésben folyik. A szintetikus kannabinoidok a dizájner drogok legnagyobb csoportját teszik ki, melyeket a marihuánához hasonlóan a fogyasztók főként cigaretta formájában „biofű, herbál, varázsű vagy szinti fű” szleng név alatt szívnak el. A THC-hoz hasonlóan a szintetikus kannabinoidok is a CB1 és CB2 kannabinoid receptorokon fejtik ki hatásukat, azonban a parciális agonista THC-hoz képest teljes agonistaként működnek¹⁹. Ez azért veszélyes, mert sokkal kisebb koncentrációban képesek a hatásukat kifejteni, így könnyű őket túladagolni. A szintetikus kannabinoidok kimutatása az igazságügyi gyakorlatban elsősorban vizelet és vérmin-tából történik. A detektálás során a fogyasztó által bevitt anyagot, az anyamolekulát mutatják ki. A szintetikus kannabinoidok gyors metabolizációjának eredményeként sok esetben a fogyasztásuk beismerése ellenére sem sikerült azonosítani az anyamolekulát a biológiai mintából²⁰. Ezért az anyamolekula mellett szükséges annak karakterisztikus, fő metabolitjait is vizsgálni. Annak érdekében, hogy az új szert és annak metabolitjait hatékonyan ki tudjuk mutatni, megelőző metabolit vizsgálatok szükségesek. A leggyakrabban alkalmazott *in vitro* modell a human májmikroszóma.

2020. augusztusában a rendőrség egy új dizájner drog megjelenéséről adott hírt, mely addig 11 embert halálát okozta, azóta a halálos áldozatok száma 40 fölé jut^{21,22}. Az új szert, a 4F-MDMB-BICA-t a felhasználók csak bikaként emlegették. Szerkezetét tekintve 4 fő részből áll a szintetikus kannabinoidok nevezéktanának megfelelően (3. ábra)²³. Egyrészt áll egy metil-dimetil-butanoát (MDMB) kapcsolt csoportból, egy 4-fluor-butil láncból (4F...B), a mag egy indol gyűrű (I) és a kapcsoló pedig egy karboxamid csoport (CA).



3. ábra. 4F-MDMB-BICA szerkezete a 4 fő résszel és a feltételezett fragmentációs hasításokkal

Munkánk során célul tűztük ki a 4F-MDMB-BICA I. fázisú metabolitjainak azonosítását *in vitro* human májmikroszómás kezelést követően és a rendőrség által lefoglalt *in vivo* vizelet- és vérmintákból. A 4F-MDMB-BICA standardot a Nemzeti Szakértői és Kutatóközpont biztosította számunkra, melyet a lefoglalt minták metanolos extrakciójával nyertek ki. A mennyiségi mérésekhez meghatároztuk a céliont és a kísérőiont a HRMS/MS spektrum alapján.

A 30 perces *in vitro* májmikroszómás inkubációt követően a feltételezett metabolitok azonosításához elsőként a kezelt és kontroll minták átfogó LC-HRMS analitikai mérését végeztük el. A kapott HRMS nyers fájlakat statisztikailag összevetettük és a kezelés során képződő új kromatográfiás csúcsokhoz rendelt *m/z* ionokból csúcslistát készítettünk. Az így kapott komponensek szerkezetének meghatározásához félig-célzott LC-HRMS/MS módszert alkalmaztunk. A lehetséges szerkezeteket úgy határoztuk meg, hogy a HRMS/MS spektrumokat manuálisan összehasonlítottuk a lehetséges fragmentációs mintázatokkal, amely az anyamolekula fragmentációján, valamint az irodalomban már leírt, hasonló szerkezetű szintetikus kannabinoidok fragmentációs mechanizmusán alapult. Az azonosított metabolitokat rangsoroltuk a HRMS/MS mérések során a belső standarddal adott aránya alapján. A legmagasabban rangsorolt vegyületet a legnagyobb csúcsterület arányú vegyület adta. Fontos azonban megjegyezni, hogy a kapott rangsor informatív és nem tükrözi a pontos mennyiségi sorrendet, mivel kísérleteink során nem állt rendelkezésünkre metabolit standard, mely elengedhetetlen a pontos mennyiségi meghatározáshoz. Az *in vitro* kísérletekkel és a rendőrségtől kapott 5 *in vivo* vizelet- és 2 *in vivo* vérmintából a 4F-MDMB-BICA 33 biotranszformációját sikerült azonosítani úgy, mint az észter hidrolízist, dealkilezést, oxidatív defluorozást, dehidrogénezést, egyszeres és kétszeres hidroxilezést, amidhidrolízist, karboxilezést és ezek kombinációját, valamint izomereket. A rutin LC-MS/MS analízishez elsődleges karakterisztikus metabolitnak az észter hidrolizált metabolitot választottuk ki, míg az egyszeres hidroxilált a vizeletre, az észter hidrolizált + dehidrogénezett metabolit pedig a vérre lett másodlagos metabolitnak meghatározva. A 4F-MDMB-BICA mennyiségi meghatározáshoz a vizsgált komponensek tömegspektrometriás paramétereit optimalizáltuk, majd validáltuk a rutin módszert, mely során az LOD 0,003 ng/ml lett vizeletben, vérben pedig 0,004 ng/ml. A célzott módszerrel a rendőrségtől kapott biológiai mintákban megmértük a 4F-MDMB-BICA koncentrációját. Az anyamolekula mindkét vérmintában kimutatható volt (1: 0,92 ng/ml, 2: >10 ng/ml), azonban a vizeletminták közül csak a 2-es vizeletmintában volt jelen (0,97 ng/ml). Az eredmények tekintetében elmondható, hogy elsőként sikerült leírni a 4F-MDMB-BICA I. fázisú metabolitjait valamint a bioanalitikai elemzését human májmikroszómában, vizeletben és vérben. Az eredményekből látható, hogy az anyamolekulát csak egy vizeletmintában sikerült azonosítani, így a másik négy esetben a fogyasztás tényét csak a metabolitok kimutatása igazolhatta²⁴. Ez a példa jól mutatja, hogy szükség van a szintetikus kannabinoidok kimutatásának metabolikus megközelítésére az igazságügyi gyakorlatban.

3. Kísérleti rész

A módszerek fejlesztése során az elválasztási, detektálási paraméterek és az adatfeldolgozás mellett különös hangsúlyt fektettünk a mintaelőkészítés kidolgozására, valamint a módszerek teljes vagy részleges validálására. A nagyfelbontású detektálást egy Thermo Scientific™ Q Exactive™ Hybrid Quadrupole-Orbitrap™ tömegspektrométerrel végeztük, melyhez egy Waters® ACQUITY UPLC® I-Class ultranagyhatékonyságú folyadékkromatográfiás készüléket csatoltuk. A szintetikus kannabinoidok rutin analízise egy Shimadzu Nexera UHPLC és Thermo Scientific™ TSQ Fortis™ hármas kvadrupól tömegspektrométer kapcsolt rendszeren történik.

4. Összefoglalás

A doktori munka során kidolgozott új kapcsolt egy- és két-dimenziós LC-MS módszereket sikeresen alkalmaztuk a kutatás során felmerülő orvos-biológiai kérdések megválaszolására. A kidolgozott módszereket a jövőben az orvosdiagnosztikában, terápiában, biomarker kutatásban, az igazságügyi gyakorlatban vagy a mindennapi analitikai rutinban lehet alkalmazni.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Berkecz Róbertnek a munkám során nyújtott segítségéért és támogatásáért. A kutatás és a kéziratok elkészítése az EFOP-3.6.1-16.2016-00008, a Transzlációs Idegstudományi Nemzeti Laboratórium (RRF-2.3.1-21-2022-00011) és az Innovációs és Technológiai Minisztérium Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból nyújtott a TKP2021-EGA-32 számú projekt támogatásával valósulhatott meg.

Hivatkozások

1. Müller, C.P.; Reichel, M.; Mühle, C.; Rhein, C.; Gulbins, E.; Kornhuber, J. *Biochim. Biophys. Acta*, **2015**, 1851.8, 1052–1065.
<https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2014.12.014>
2. Sandra, K.; dos Santos Pereira, A.; Vanhoenacker, G.; David, F.; Sandra, P. *J Chromatogr A*, **2010**, 1217.25, 4087-4099.
<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2010.02.039>
3. Folch, J.; Lees, M.; Sloane Stanley, G.H.; *J. Biol. Chem.* **1957**, 226, 497–509.
[https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)64849-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)64849-5)
4. Berkecz, R.; Körmöczy, T.; Tömösi, F.; Szegedi, V.; Horváth, J.; Kovács, N.; Janáky, T. *Biomed. Chromatogr.*, **2018**, 32.6, e4202
<https://doi.org/10.1002/bmc.4202>
5. Donato, P.; Cacciola, F.; Tranchida, P.Q.; Dugo, P.; Mondello, L. *Mass Spectrom. Rev.* **2012**, 31.5, 523-559.
<https://doi.org/10.1002/mas.20353>
6. Pirok, B.W.J.; Stoll, D.R.; Schoenmakers, P.J. *Anal. Chem.* **2019**, 91, 240-263.
<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.8b04841>

7. Braverman, N.E.; Moser, A.B. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* **2012**, *1822*, 1442–1452.
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.05.008>
8. Berkecz, R.; Tömösi, F.; Körmöczy, T.; Szegedi, V.; Horváth, J.; Janáky, T. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2018**, *149*, 308–317.
<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.10.043>
9. Carbonaro, T.M.; Gatch, M.B.; *Brain Res. Bull.* **2016**, *126*, 74–88.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.04.016>
10. Nichols, D.E. *J. Psychopharmacol.* **2018**, *32.1*, 30–36.
<https://doi.org/10.1177/0269881117736919>
11. Sato, S.; Kawamata, T.; Kobayashi, T.; Okada, Y. *NeuroReport* **2014**, *25.10*, 731–736.
<https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000162>
12. Szabo, A.; Kovacs, A.; Riba, J.; Djurovic, S.; Rajnavolgyi, E.; Frecska, E. *Front. Neurosci.* **2016**, *10*, 423.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00423>
13. Meyer, M.R.; Caspar, A.; Brandt, S.D.; Maurer, H.H. *Anal. Bioanal. Chem.* **2014**, *406.1*, 225–237.
<https://doi.org/10.1007/s00216-013-7425-9>
14. McIlhenny, E.H.; Riba, J.; Barbanj, M.J.; Strassman, R.; Barker, S.A. *Biomed. Chromatogr.* **2012**, *26*, 301–313.
<https://doi.org/10.1002/bmc.1657>
15. Oliveira, C.D.R.; Okai, G.G.; da Costa, J.L.; de Almeida, R.M.; Oliveira-Silva, D.; Yonamine, M. *Bioanalysis*, **2012**, *4.14*, 1731–1738.
<https://doi.org/10.4155/bio.12.124>
16. Barker, S.A.; Littlefield-Chabaud, M.A.; David, C. *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* **2001**, *751.1*, 37–47.
[https://doi.org/10.1016/S0378-4347\(00\)00442-4](https://doi.org/10.1016/S0378-4347(00)00442-4)
17. J. Kärkkäinen, J.; Forsström, T.; Tornaues, J.; Wähälä, K.; Kiuru, P.; Honkanen, A.; Turpeinen, U.H.; Hesso, A. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* **2005**, *65.3*, 189–199.
<https://doi.org/10.1080/00365510510013604>
18. Körmöczy, T.; Szabó, I.; Farkas, E.; Penke, B.; Janáky, T.; Ilisz, I.; Berkecz, R. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2020**, *191*, 113615.
<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113615>
19. Tai, S.; Fantegrossi, W.E. *Neuropharmacology of New Psychoactive Substances (NPS)*; Springer, **2017**. ISBN: 978-3-319-52442-9
20. Costantino, A.G.; Altomare, C.; Stella, A. *In: Accurate Results in the Clinical Laboratory (Second Edition)*, Elsevier, **2019**. ISBN: 978-0-12-813776-5
21. Az Országos Rendőrfőkapitányság közleménye egy új dizájner drog megjelenéséről, police.hu:
<http://www.police.hu/hu/hirek-es-informaciok/legfrissebb-hireink/bunugyek/eleveszelyes-dizajner-drog-jelent-meg-a>
22. Az NSZKK sajtótájékoztatója a 4F-MDMB-BICA szintetikus kannabinoidról:
<https://nszkk.gov.hu/hirek/sajtotajekoztato-4f-mdmb-bica->
23. Potts, A.J.; Cano, C.; Thomas, S.H.L.; Hill, S.L. *Clin Toxicol.* **2020**, *58.2*, 82–98.
<https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1661425>
24. Körmöczy, T.; Sija, É.; Institóris, L.; Kereszty, É.M.; Ilisz, I.; Berkecz, R. *J. Anal. Toxicol.*, **2022**, *46.2*, 135–145.
<https://doi.org/10.1093/jat/bkab004>

Bioanalytics, lipidomics and metabolomics application of one- and two-dimensional LC-MS techniques

One of the most common coupled techniques in bioanalysis is liquid chromatography coupled mass spectrometry (LC-MS). Nowadays it is widespread technique in the fields of drug research, forensic science, food industry, biomedical research (proteomics, metabolomics, biomarker research) medical diagnostics or environmental protection as well. One-dimensional liquid chromatography (LC) is one of the most significant widespread separation techniques for the study of complex biological matrices. Offline and online two-dimensional liquid chromatography (2D-LC) have been shown to be powerful tools to resolve the coelution of the high number of analytes, in particular, in the field of proteomics, metabolomics and lipidomics. The main goal of my doctoral dissertation was to develop and apply one- and online two-dimensional LC-MS methods to answer biomedical questions in the bioanalytical approach.

Although anxiety disorders are among the most widespread diseases, their pathogenesis is still poorly understood. Lipids can play a key role, so our hypothesised that there could be a significant difference in the plasma phospholipid composition of anxious and non-anxious mice. In order to confirm the hypothesis, we developed a rapid comprehensive HILIC-HRMS method and used it for the quantification of 130 phospholipids covering 10 phospholipid classes in mouse plasma. By comparing the plasma phospholipid composition of 8 anxious and 8 non-anxious mice, significant increases in the total concentration of phosphatidylcholine (PC), phosphatidylinositol (PI), lysophosphatidylethanolamine (LPE) and sphingomyelin (SM) classes were found in the anxious group. In the anxious group, 33 phospholipid species were determined to be up-regulated, while down-regulation was found only for PC 38:4 and PC 42:6.

Thanks to the animal model of anxiety, we have been able to investigate the neural pathway that can be associated with anxiety. In

this study, we determined the phospholipid composition of three brain areas of anxious and non-anxious mice (dorsal hippocampus, ventral hippocampus and prefrontal cortex) using a novel, comprehensive online 2D-UHPLC-HRMS coupled technique. The 2D-UHPLC separation was carried out by a combination of HILIC in the first dimension followed by second-dimensional RP chromatography. In the first dimension, lipid classes were distinguished by HILIC, while the second-dimensional separation of individual phospholipid and SM species was achieved by RP chromatography. For the enrichment of diluted HILIC eluent and for the RP separation of trapped lipid species, two RP trapping columns were used separately. The final method provided quantification of 151 phospholipid species in three brain regions. With the established method, the differences of phospholipid composition in brain regions of 9 nonanxiety and 8 anxiety mice were compared. Our study revealed that 37 glycerophospholipid and sphingomyelin species had significantly altered concentration in the anxiety group. For PE 40:5, significant changes were observed in all three regions regularly.

Dimethyltryptamine (DMT) is an indole alkaloid found naturally in plants and animals. The synthesis of endogenous DMT in mammals performed by a methyltransferase enzyme, e.g., indolethylamine N-methyltransferase (INMT). INMT is produced in many tissues, and it can be concluded that wherever the INMT enzyme is present, there is also endogenous DMT. However, the endogenous presence of DMT divides the literature. Exogenous DMT administered at a supraphysiological concentration to experimental rodents reduced the occurrence of cerebral infarction. The main goals of this study were the development of a fast, targeted heart-cutting 2D-LC-HRMS/MS method and optimisation of sample preparation procedures for the quantitative analysis of DMT in rat brain and plasma using a relatively low amount of biological samples. The method thus developed was applied for the

determination of DMT level in rat plasma and brain of experimental model of cerebral ischemia/reperfusion using DMT administration. By connecting orthogonal HILIC and RP chromatography through the use of RP trap column and HRMS/MS detection, a sensitive and selective analytical method was successfully utilised within a total run time of 10 min for the determination of the concentration of DMT in rat plasma and brain of an experimental model of cerebral ischemia/reperfusion. The new liquid–liquid extraction sample preparation procedure and the novel heart-cutting 2D-UHPLC-HRMS/MS method gave an opportunity to improve the limit of detection compared to the literature data, using a smaller amount of biological samples. A further advantage of the new sample preparation method is that the recovery for DMT in plasma is better by approximately 20–30% than data in early studies. The obtained favourable matrix effect values for both compounds from a complex biological matrix clearly indicated the benefit of the application of this 2D-UHPLC-HRMS/MS method. The 10-min total run time is faster than various published one-dimensional LC-MS/MS methods for DMT analysis in brain and plasma. Another advantage is that α -methyltryptamine as the internal standard and DMT as the targeted compound eluted with the same retention time, thus the matrix effect was the same for both compounds during the MS detection. The obtained results show that while the concentration of DMT decreases after hypoxia in the plasma, then it is increased in the brain compared to the control group. Unfortunately, we could not confirm the presence of endogenous DMT in either the brain or the plasma. Based on the obtained results, it can be concluded that the new analytical method was successfully used to confirm the presence of DMT administered to experimental animals with therapeutic purposes.

Synthetic cannabinoids (SCs) are the largest group of new psychoactive substances. Their appearance on the black market changes rapidly, so their identification and the establishment of consumption is a particularly important task in the field of forensic toxicology. Due to the rapid metabolism of synthetic cannabinoids, it is important to analyse not only the parent molecules but also their characteristic metabolites. 4F-MDMB-BICA as a new dangerous illicit synthetic cannabinoid and 11 deaths were attributed to its consumption in Hungary until 11 August 2020. The aim of our work was to identify human liver microsome (in vitro) and human urine and blood (in vivo) phase I metabolites of 4F-MDMB-BICA. The obtained HRMS data from in vitro comprehensive LC-HRMS measurements were statistically deconvoluted. Molecular

ions selected were further studied by semi-targeted LC-HRMS/MS measurements in order to obtain structural information of interests. The possible substructures or structures of unknown molecular ions were determined by manually comparing the related HRMS/MS spectra with their hypothetical fragmentation, which was based on the fragmentation of the parent compound and literature data of other SCs with similar core, linker and linked group. This study provides the first characterisation of the in vitro and in vivo metabolites of 4F-MDMB-BICA with a new analytical approach. We identified several biotransformations affecting the structure of 4F-MDMB-BICA (core, tail, linker and linked group), such as ester hydrolysis, dealkylation, oxidative defluorination, dehydrogenation, mono- and di-hydroxylation, amide hydrolysis, carboxylation and their combinations. In general, the selection of at least two main metabolites is recommended in routine toxicological analysis to obtain reliable qualitative data to prove synthetic cannabinoid consumption. Thus, based on the results of the semi-targeted LC-HRMS/MS measurement of human urine and blood samples, we selected the ester hydrolysis metabolite as the primary biomarker of both body fluids. The urinary mono-hydroxylation metabolite and the ester hydrolysis and dehydrogenation substances in blood were selected as secondary confirmatory targets for the screening of 4F-MDMB-BICA.

Another goal was to extend our targeted routine analytical LC-MS/MS method with a selected characteristic phase in order to justify the use of 4F-MDMB-BICA even if the level of the parent molecule in both blood and urine falls below the detection limit. For the quantitative analysis of 4F-MDMB-BICA, the main validation parameters, such as limit of detection, limit of determination, linearity, accuracy, precision, recovery, matrix effect, process efficiency and carryover were determined. Overall, the obtained main validation parameters verify that our targeted LC-MS/MS method with related sample preparation procedures is suitable to screen 4F-MDMB-BICA in both urine and whole blood samples. As a next step, we determined the concentration of the parent molecule 4F-MDMB-BICA in two blood and five urine samples. By the application of the targeted method, the parent compound was detectable only in one urine sample (0.970 ng/mL), while it was quantifiable (0.920 ng/mL and > 10 ng/mL) in both blood samples. However, the selected characteristic metabolites could be detected in all blood and urine samples. This underlines the importance of the metabolomic approach in the analysis of synthetic cannabinoids in forensic and toxicological practice.

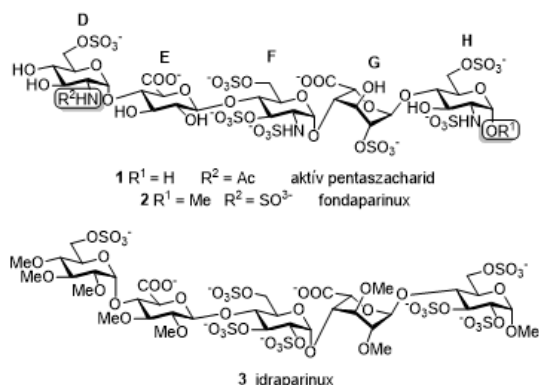
Potenciálisan véralvadásgátló heparin-analóg oligoszacharidok szintézise

DEMETER Fruzsina*, HERCZEG Mihály

DE-GYTK Gyógyszerési Kémiai Tanszék, Egyetem tér 1., 4032 Debrecen, Magyarország

1. Bevezetés

A vénás, valamint artériás tromboembólia, ami magában foglalja a tüdőembóliát és a mélyvénás trombózist világszerte komoly egészségügyi problémát jelent. Ez a betegség kezelés hiányában szív, vagy agyi infarktushoz, súlyosabb esetben halálhoz vezet.¹ A tromboembólia kezelésére és megelőzésére véralvadásgátló gyógyszerek alkalmazása szükséges. Ezen belül az 1930-as évek óta a heparint, illetve a K-vitamin antagonistákat (pl. warfarin) alkalmazzák.² Azonban a 21. században az antikoaguláns terápia új korszaka vette kezdetét. Az első áttörést, a fondaparinux (2, Arixtra®, 1. ábra) véralvadásgátló gyógyszerként való elfogadása jelentette, ami egy szintetikus heparin-analóg származék.³ Évekkel később új, úgynevezett orális antikoagulánsok (direkt trombin inhibitorok, pl.: dabigatran-etexilát, direkt Xa faktor gátlók, pl.: rivaroxaban, apixaban, edoxaban) kerültek a klinikai használatba, megújítva az antitrombotikus terápiát.⁴ Habár ezen gyógyszertípusok számos előnyös tulajdonsággal rendelkeznek a K-vitamin antagonistákkal szemben, mégsem alkalmazhatók minden esetben a klinikumban.⁵⁻⁷ Ebből adódóan a klasszikus antikoagulánsok, főleg a heparin és származékai továbbra is nélkülözhetetlen gyógyszerek a véralvadásgátló terápiában.⁸ Emellett új antidótumok is megjelentek (Andexanet alfa, Aripazine),^{9,10} melyek a heparin származékoknak is ígéretes ellenanyagok lehetnek, kiküszöbölve azok mellékhatásait, teret adva további felhasználásuknak, újabb fejlesztéseiknek.



1. Ábra. A heparin AT kötő alegysége (1), a fondaparinux (2) és az idraparinux (3)

2. Eredmények

A Debreceni Egyetem Gyógyszerési Kémia Tanszékén működő Oligoszacharid-kémiai Kutatócsoportban már évek óta kutatják különféle heparin-analóg oligoszacharidok szintézisét. Ezen belül már két olyan új, biológiailag aktív idraparinux analóg, pentaszacharidot is előállítottak, melyek bizonyos szulfátészter-csoportjait bioészter szulfonátometil-csoportra cserélték.^{1,11-12} Ezen kívül több új módszert fejlesztettek ki a fondaparinux egyszerűbben szintetizálható, nemglikózaminoglikán típusú analógjának, az idraparinuxnak (3, 1. ábra) a szintézisére.^{13,14} Ezen oligoszacharidok előállításában a legnagyobb kihívást jelentő rész mind az l-idóz egység szintézise volt.

Doktori munkám során a heparin-analóg oligoszacharidok szintézisében belül kettős célt fogalmaztunk meg. Egyrészt olyan idraparinux analóg pentaszacharidok előállítását tűztük ki célul, melyekben az l-iduronsav egységet a jóval olcsóbban, és egyszerűbb módon szintetizálható 6-dezoxi-l-talopiranoziddal helyettesítjük. Feltételezéseink szerint, optimális esetben ez a monoszacharid egység is biztosíthatja az l-iduronsavra jellemző konformációs flexibilitást, ami nélkülözhetetlen az antitrombinhoz történő kötődéshez. Az oligoszacharidok szintézise mellett további célunk volt egy új és hatékony módszer kifejlesztése az l-idóz építőelem előállítására is.

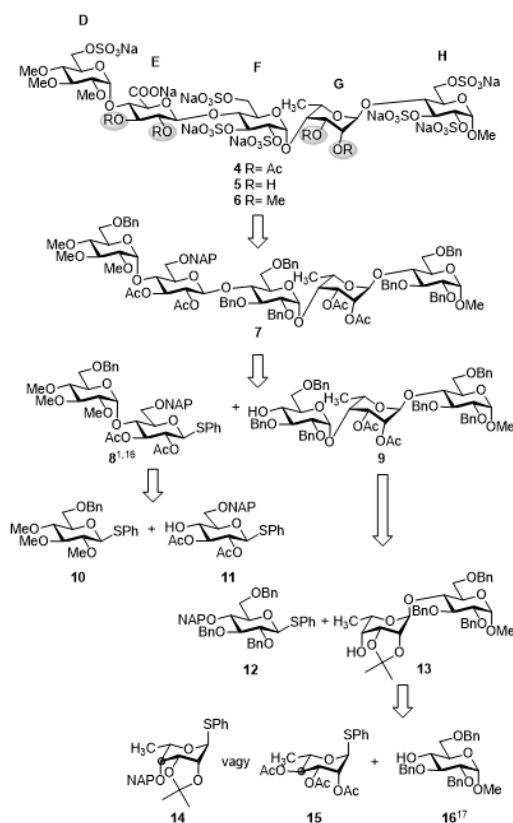
3. 6-Dezoxi-l-talopiranoz tartalmú idraparinux analóg pentaszacharidok szintézise¹⁵

3.1. Az alkalmazott szintézis stratégia

A tervezett pentaszacharidok szintéziséhez a már előző kutatások során sikeresen alkalmazott monoszacharid építőelemeket (10-12, 16, 2. ábra), a 14-es 6-dezoxi-l-talopiranozid donort, valamint a 15-ös l-ramnóz származékot használtuk fel. A G-egységet (14) l-ramnózból kiindulva 7 lépésben állítottuk elő 61%-os összhozammal, ami jóval egyszerűbb és jobb hozamú volt, összehasonlítva az l-idóz egység szintézisével. A tanszéken egy korábbi módszerrel az l-idóz glikozil donort 9 lépésben, 15% összhozammal állították elő.^{12,13} Az általunk kidolgozott szintézis stratégiában állandó védőcsoportként benzil, ideiglenes védő-

* Tel.: +36 30 651 8707, +36 52 512 900 / 22896, e-mail: demeter.fruzsina@science.unideb.hu

csoportként pedig acetil, izopropilidén-acetál és (2-naftil) metil-éter (NAP) csoportok használatát terveztük. A végtermékekben szulfatálni kívánt hidroxilcsoportokat benzil-éterként védtük. Acetil védőcsoportokat alkalmaztunk azokban a pozíciókban, melyekben C-2-helyzetű résztvevő csoportokra volt szükségünk a szelektív 1,2-*transz*-interglikozidos kötések kialakításához. Mivel korábban kutatócsoportunkban azt tapasztalták, hogy csökkent reaktivitásuk miatt a monoszacharid uronsav donorok csak korlátozottan alkalmazhatóak glikozilezési reakciókban, az **E**- egységen a karboxil funkciót pentaszacharid szinten terveztük kialakítani.



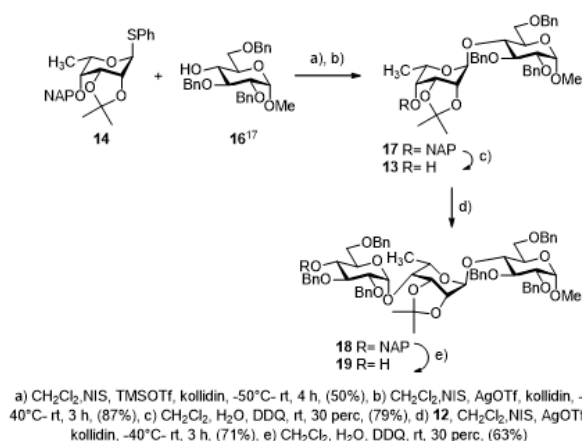
2. Ábra. A cél pentaszacharidok (4, 5, 6) retroszintetikus terve

A végtermékek szintézise során a korábban sikeresen alkalmazott [2+3] blokk szintézis stratégiát követtük. Ehhez a 2. ábrán feltüntetett monoszacharidokból (12, 14-16) két különböző útvonalon is felépítettük az **FGH** triszacharidot (2. ábra, 9).

3.1.1. Az FGH triszacharid szintézise I.

A **9**-es triszacharidot először úgy állítottuk elő, hogy az l-ramnóz → l-talóz átalakítást monoszacharid szinten végeztük el (3. ábra). Ehhez első lépésben az izopropilidén-csoportot tartalmazó **14**-es 6-dezoxi-l-talopiranozid származékot kapcsoltuk a **16**¹⁷-os glükóz akceptorral. A reakcióban annak ellenére, hogy a donor (**14**) C-2 helyzetben nemrésztvevő acetál védőcsoportot tartalmazott, kiváló hozammal és sztereoselektivitással sikerült előállítanunk a **17**-es diszacharidot, melyet ezt követően a 4-*O*-NAP-éter

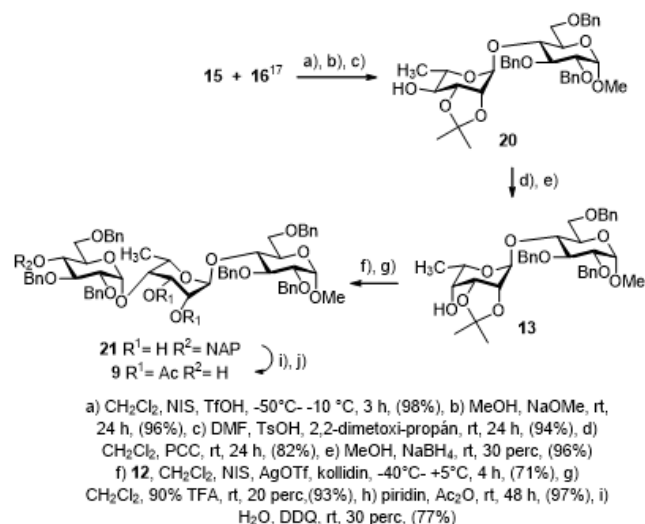
csoport oxidatív úton történő hasításával alakítottunk akceptorrá.¹⁸ Ezután elvégeztük a **13**-as molekula glikozilezését a **12**-es glükóz származékkal, melynek eredményeként az előzőhöz hasonlóan kiváló hozammal sztereoselektív módon képződött a **18**-as védett triszacharid, amit további egy lépésben alakítottunk akceptorrá (**19**). A **18**-as vegyület szintézise ezen az útvonalon 20 lépést vett igénybe l-ramnózból, metil- α -D-glükopiranozidból és D-glükózból kiindulva 7,1%-os összhozammal.



3. Ábra. Az FGH triszacharid akceptor (19) szintézise I.

3.1.2. Az FGH triszacharid szintézise II.

A hozam javítása és a szintézis rövidítése céljából a **9**-es triszacharidot olyan útvonalon is előállítottuk, melynek során a fenil-l-tio- α -l-ramnopiranozid származékot (**15**) alkalmaztuk talóz-prekurzor építőelemként, a C-4 epimerizációt (oxidáció/sztereoselektív redukció) pedig diszacharid szinten hajtottuk végre (4. ábra). Ezen a reakcióúton 18 lépésben sikerült előállítanunk a védett triszacharidot 11% összhozammal a már ismertett építőelemek használatával. Ezután a kapott vegyületet három lépésben alakítottuk át a **G**-egységen acetil csoportot tartalmazó akceptorrá (**9**).



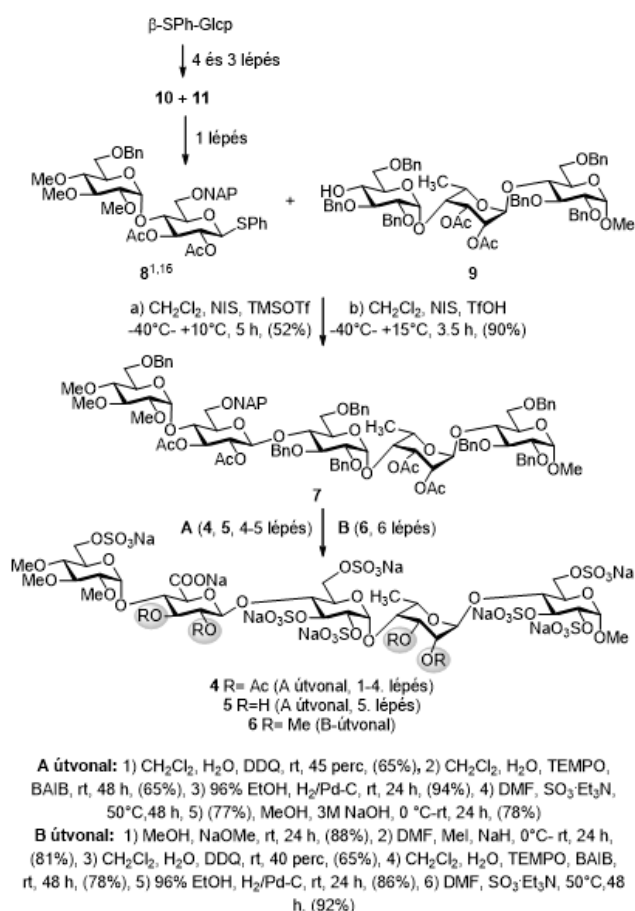
4. Ábra: Az FGH triszacharid akceptor (9) szintézise II.

3.1.3. A védett pentaszacharid szintézise, átalakításai biológiai és NMR vizsgálatai

A következőkben a 9-es FGH triszacharid akceptort glikozileztük a kutatócsoportban már korábban szintetizált és sikeresen alkalmazott **8**^{1,16}-as diszacharid donorral (**5. ábra**). A reakcióban jó hozammal és teljes sztereoselektivitással képződött a védett pentaszacharid (**7**), melyet a végleges csoportok (metil, karboxil, szulfátszter) kialakításával sikeresen átalakítottunk mind a három 6-dezoxi-l-talopiranozid tartalmú végtermékké (**4-6**) 33-35 lépésben.

	Szintézis lépésszám	Összhozam	Előállított mennyiség
FGH triszacharid akceptor (I. reakcióút)	20	7,1%	500 mg
FGH triszacharid akceptor (II. reakcióút)	18	11%	2000 mg
idraparinux (3)	38	0,15%	100 mg
metilezett pentaszacharid (4)	33	0,9%	200 mg
részlegesen acetilezett pentaszacharid (5)	34	0,7%	100 mg
részlegesen metilezett pentaszacharid (6)	35	0,8%	40 mg

1. Táblázat. Az FGH triszacharid akceptorok és az előállított 6-dezoxi-l-talóz tartalmú pentaszacharidok szintézisének összehasonlítása



5. Ábra. A 6-dezoxi-l-talopiranozid tartalmú pentaszacharidok (**4-6**) szintézise és átalakításai

A szintetizált pentaszacharidoknak (**4-6**) kooperációban elvégeztük a Xa-faktor gátlási vizsgálatait. Kiderült azonban, hogy az általunk végrehajtott változtatások a véralvadásgátló hatás elvesztéséhez vezettek. Ennek egyik oka lehet a karboxil csoport hiánya a G-egységen, valamint az a tény, hogy az NMR vizsgálatok (1 és 2D NMR mérések, ROESY, NOE) alapján a bioaktív ²S_O konformer gyakorlatilag nincs jelen az ¹C₄, ²S_O és ⁴C₁ konformációs egyensúlyban. A 6-dezoxi-l-talóz váz túlságosan merev, nincs meg az a flexibilitása (mint az l-iduronsavnak), ami a biológiai aktivitáshoz elengedhetetlen.

	Anti-Xa aktivitás (U/mg)
heparin	1
idraparinux (3)	1911
metilezett pentaszacharid (4)	0,3
részlegesen acetilezett pentaszacharid (5)	0,3
részlegesen metilezett pentaszacharid (6)	0,5

2. Táblázat. Az előállított 6-dezoxi-l-talóz tartalmú pentaszacharidok Xa faktor gátló hatása

4. l-Idozil tioglikozid donorok új szintézise¹⁹

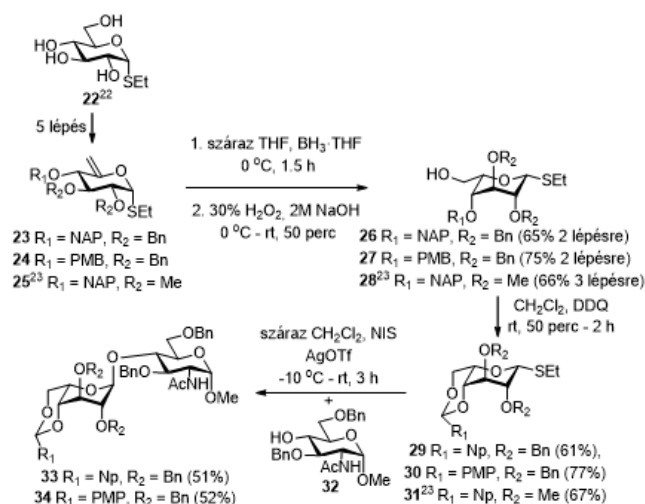
Az oligoszacharidok szintézisével párhuzamosan tanulmányoztuk az l-idóz hatékony előállításának lehetőségeit is. Ezen vizsgálatok keretében egy irodalomból ismert, O-glikozidokra leírt szintézismódszert^{20,21} terjesztettük ki tioglikozidokra. Az eljárás kulcslépése a megfelelően védett szénhidrát származékokból előállított hex-5-enopiranozidok diasztereoselektív hidrobórlása és az azt követő oxidációja. Az epimerizációs reakciók kivitelezéséhez szükséges 5,6-exometilén származékokat a megfelelő 6-dezoxi-6-jód-glükopiranozidok eliminációs reakciójával szintetizáltuk.

Korábbi munkákból ismert volt továbbá, hogy a nagyfokú l-ido szelektivitáshoz elengedhetetlen az α-anomer konfiguráció. Ennek ellenére a kezdeti kompatibilitási vizsgálatokat az α-izomereknél egyszerűbben előállítható β-tioglikozidokon végeztük. A reakciók kivitelezése során különböző védőcsoport stratégiákat alkalmazva, azt tapasztaltuk, hogy minden esetben nagy hatékonysággal ment végbe a hidrobórlás és az azt követő oxidáció az O-glikozidokon alkalmazott oxidációs körülmények között a vizsgált tioglikozid származékok esetén is, mivel a reakciókban a kénatom nem, vagy nagyon kis mértékben oxidálódott. Ahogyan azt vártuk, főtermékként a d-glüko konfigurációjú termékek keletkeztek.

4.1. l-Idóz szintézis α-d-tioglikozidokból kiindulva

A továbbiakban különböző pozíciókban éter csoportokat [Bn, 4-metoxi-benzil (PMB), (2-naftil)metil (NAP), Me] tartalmazó, α-anomer konfigurációjú xilo-hex-5-enopiranozidok (**6. ábra, 23-25**) hidrobórlást követő oxidációs

reakcióit is megvizsgáltuk. Elvégezve az eliminációs lépés kiindulási anyagként alkalmazott 6-dezoxi-jód származékokon a háromlépéses (elimináció-hidroborálás-oxidáció) C-5 epimerizációs átalakítást, jó hozammal keletkeztek az l-idozidok (**26-28**²³), melyek aktiválható anomer csoporttal rendelkeznek, és további egy lépésben átalakíthatók glikozil donorokká. A **26**, **27** és **28**²³-as vegyületeket 11 lépésben sikerült előállítanunk d-glükózt használva kiindulási anyagként, rendre 16%, 15% és 28% összhozammal.



6. Ábra. Ortogonálisan védett l-idozid tioglükózid donorok új szintézise és kapcsolási próbareakciói – válogatás

4.2. Glikozilezési próbareakciók

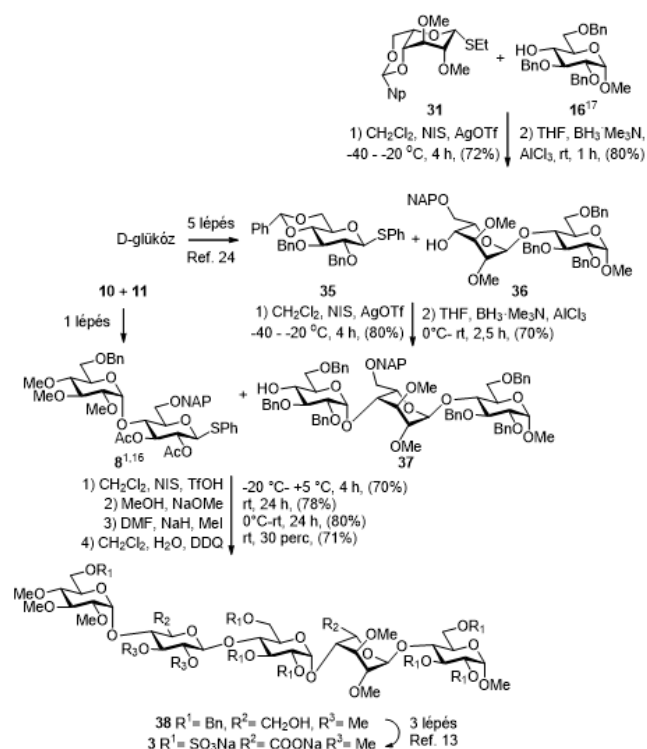
Annak érdekében, hogy tanulmányozhassuk az előállított l-idoz származékok alkalmazhatóságát, glikozilezési próbareakciókat is végeztünk. Ehhez a szintetizált vegyületeket oxidatív gyűrűzárási reakcióban glikozil donorra alakítottuk (**29, 30**, 6. ábra). Az így kapott l-idoz tioglükózid donorok használatával elvégzett kapcsolási reakciókban jó hozammal és sztereoselektivitással sikerült védett heparinoid diszacharidokat (**33, 34**) előállítanunk.

5. Az idraparinux új szintézise²³

Végül a **31**-es tioidozid donor felhasználásával terveink között szerepelt a legjobb aktivitású heparin-analóg pentaszacharid, az idraparinux (**3**) szintézise is az irodalmi útnálaknál rövidebb és hatékonyabb módon (7. ábra). Az új szintézisútvonal kulcs lépése a 4,6-acetál védőcsoportot tartalmazó l-idoz donor (**31**) szintézise, és felhasználásával a **GH** diszacharid (**36**) előállítása volt. Az l-idopiranoz donor előállításához a szükséges 5,6-telítetlen származékot (**25**, 6. ábra) d-glükózból kiindulva 10 lépésben szintetizáltuk. Az ezt követő hidroborálás, majd oxidáció jó hozammal eredményezte az l-ido konfigurációjú vegyületet (**28**), melyet oxidatív gyűrűzárási reakcióban alakítottunk donorra (**31**).

Ezt a vegyületet alkalmaztuk a glikozilezési lépésben, melynek során a 4,6-acetálgűrű irányító hatása^{25,26} miatt

jó hozammal és teljes sztereoselektivitással keletkezett az α-glikozidos kötést tartalmazó **GH** diszacharid (**36**). A következőkben sikeresen szintetizáltuk az **FGH** triszacharid akceptort (**37**), majd a védett pentaszacharidot, melyet végül 6 lépésben alakítottuk végtermékké (**3**, 7. ábra). Ezzel a módszerrel az idraparinuxot 38 lépésben, 0,15%-os összhozammal sikerült előállítani d-glükózból, valamint metil-α-d-glükopiranozidból kiindulva, melyből a leghosszabb lineáris útvonal 23 lépést vett igénybe.



7. Ábra. Az idraparinux (**3**) legrövidebb szintézise az új, α-szelektív l-idoz tioglükózid donor alkalmazásával

6. Összefoglalás

Kutatócsoportunkban régóta tanulmányozzák különféle antikoaguláns hatású heparin-analóg oligoszacharidok új, hatékony útvonalon történő szintézisének lehetőségeit. Ezen belül már előállítottak több új típusú biológiailag aktív pentaszacharidot. Azonban korábban még nem vizsgálták, hogy az l-iduronsav egység helyettesíthető-e egyéb l-cukrokkal, és azok biztosítják-e a biológiai aktivitáshoz szükséges konformációt. Tekintettel arra, hogy a heparin származékok szintézisében az egyik legnehezebb feladat az l-idoz egység hatékony előállítása, doktori munkám egyik céljaul olyan idraparinux-analóg pentaszacharidok szintézisét tűztük ki, melyekben az l-iduronsav építőelemet a jóval egyszerűbben előállítható 6-dezoxi-l-talopiranoziddal helyettesítettük. Kutatómunkám során feltételeztük, hogy a ²S₀ aktív konformációt ez a vegyület is felveheti. A pentaszacharidok szintézise során a már korábbi kutatásokban is alkalmazott [2+3] blokk szintézis stratégiát követtük. Ehhez többféle úton is előállítottuk az **FGH** triszacharidot akcep-

tor formában (9). Ezt követően az így kapott molekulákat kapcsoltuk a **DE** diszacharid donorral (8). A védett pentaszacharid (7) átalakításait követően jó hozammal elő tudtuk állítani mind a három tervezett végterméket (4-6). Ugyan az l-idóz építőelem helyettesítésével sikerült lerövidítenünk a pentaszacharidok szintézisét, a humán plazmán végzett *in vitro* vizsgálatokkal tanulmányozva a termékek Xa faktor gátló hatását, az antikoaguláns hatás elvesztését tapasztaltuk. A szintetizált vegyületek konformációs analízise során kiderült, hogy a molekulában a **G** egység főként a biológiai hatás tekintetében kevésbé preferált ¹C₄ konformációban van jelen.

Az oligoszacharid szintézisekkel párhuzamosan hatékony szintézis útvonalat dolgoztunk ki az l-idóz előállítására. Ezen témán belül egy korábban metil- α -d-glükózidokra leírt módszert terjesztettük ki tioglükózid származékokra, melynek kulcs lépése a megfelelően védett hex-5-enopiranozidok diasztereoszelektív hidroborálása/oxidációja. Munkám során különböző pozíciókban éter csoportokkal (Bn, PMB, NAP) védett α -tioglükózid származékok C-5 epimerizációs reakcióit tanulmányoztuk. Ezeken a molekulákon elvégezve az átalakításokat (elimináció, hidroborálás/oxidáció), jó hozammal kaptuk a várt l-idóz származékokat (26-28). Annak érdekében, hogy vizsgálni tudjuk a szintetizált α -l-idozidok alkalmazhatóságát, kapcsolási próbareakciókat is végeztünk. A kapott vegyületeket (26, 27) a glikozilezési reakciókhoz egy lépésben donor molekulákká (29, 30) alakítottuk, majd N-acetil-glükózamin akceptorral (32) kapcsoltuk. A reakciók teljes sztereoszelektivitással eredményezték a tervezett, α -interglikozidos kötésű diszacharidokat (33, 34).

Doktori munkám utolsó részeként, az l-idóz tioglükózid donorokra kifejlesztett módszer felhasználásával előállítottuk az idraparinuxot (3) egy új, a korábbiaknál rövidebb és hatékonyabb útvonalon. Szintézisútvonalunk kulcs lépése a megfelelő 4,6-arilmetilén-acetál védőcsoportot tartalmazó l-idóz-tioglükózid donor (31) szintézise, valamint sztereoszelektív glikozilezési reakcióban történő felhasználása volt. Az új útvonalon az idraparinux szintézise d-glükóz-ból és metil- α -d-glükopiranozidból kiindulva 38 lépést vett igénybe.

Az elvégzett reakciókkal sikeresen igazoltuk, hogy a 4,6-acetál gyűrű tartalmú glikozil donorok C-2-es helyzetű résztvevő csoport nélkül is felhasználhatók 1,2-*transz*- α -szelektív kapcsolási reakciókban, ami lehetővé teszi még változatosabb védőcsoport stratégiák bevezetését heparinoid oligoszacharidok szintézisének területére.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni mindazoknak, akik doktori munkám elkészítése során a segítségemre voltak. Elsősorban köszönetemet témavezetőmnek, **Dr. Herczeg Mihály** egyetemi docensnek szeretném kifejezni, aki biztosította dolgozatom elkészítésének feltételeit, valamint megtanított a precíz, pontos laboratóriumi munkavégzésre. Köszönettel tartozom **Prof. Dr. Borbás Anikó** tanszékvezető egyetemi tanárnak, hogy munkám elvégzését lehetővé tette és a dolgozat létrejöttében segítségemre volt. Szintén köszönetemet szeretném kifejezni **Prof. Dr. Kurtán Tibor** tanszékvezető egyetemi tanárnak, aki helyet biztosított a kutatómunkám elvégzéséhez. Köszönet illeti **Prof. Dr. E. Kövér Katalin** egyetemi tanárt, **Dr. Gyöngyösi Tamást** és **Dr. Timári Istvánt** egyetemi adjunktust a pentaszacharid származékaim NMR vizsgálataiért. Köszönettel tartozom **Dr. Bakai-Bereczki Ilona** egyetemi docensnek és **Terdikné Dr. Csávás Magdolnának** vegyületeim tömegméréséért. Hálával tartozom **Varga Mariann** vegyésztikusnak a mindennapokban nyújtott segítségéért, vegyületeim forgatási értékeinek méréséért, **Fekete Dóra** vegyésztikusnak, MALDI mintáim előkészítéséért. Köszönet illeti **Dr. Hevesi-Mező Erika** egyetemi adjunktust, valamint **Dr. Eszenyi Dánielt**, akik a kezdetekben segítettek laboratóriumi munkámat. Köszönetemet szeretném kifejezni a PhD tanulmányaim alatt végzett hallgatóinknak, továbbá a Debreceni Egyetem Gyógyszerészi Kémia Tanszék, valamint Szerves Kémiai Tanszék valamennyi dolgozójának a mindennapokban nyújtott segítségükért. Ezen kutatás az MTA PPD 461038 számú pályázat pénzügyi támogatásával valósult meg. A kutatás az EU támogatásával, és az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával a **GINOP-2.3.2-15-2016-00008** projekt keretében valósult meg.

Hivatkozások

- Mező, E.; Eszenyi, D.; Varga, E.; Herczeg, M.; Borbás, A. *Molecules* **2016**, *21* (11), 1497.
<https://doi.org/10.3390/molecules21111497>
- Laux, V.; Perzborn, E.; Heitmeier, S.; von Degenfeld, G.; Dittrich-Wengenroth, E.; Buchmüller, A.; Gerdes, C.; Misselwitz, F. *Thromb. Haemost.* **2009**, *102* (5), 892-899.
<https://doi.org/10.1160/TH09-02-0134>
- Petitou, M.; van Boeckel, C. A. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (24), 3118-3133.
<https://doi.org/10.1002/anie.200300640>
- Gonsalves, W. I.; Pruthi, R. K.; Patnaik, M. M. *Mayo. Clin. Proc.* **2013**, *88* (5), 495-511.
<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.03.006>
- Beyer-Westendorf, J.; Ageno, W. *Thromb. Haemost.* **2015**, *113* (2), 231-246.
<https://doi.org/10.1160/TH14-06-0484>
- Arepally, G. M.; Ortel, T. L. *Annu. Rev. Med.* **2015**, *66*, 241-253.
<https://doi.org/10.1146/annurev-med-051113-024633>
- Kang, H. G.; Lee, S. J.; Chung, J. Y.; Cheong, J. S. *Bmc Neurol.* **2017**, *17*, 124-127.
<https://doi.org/10.1186/s12883-017-0900-8>

8. Leentjens, J.; Peters, M.; Esselink, A. C.; Smulders, Y.; Kramers, C. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2017**, *83* (11), 2356-2366.
<https://doi.org/10.1111/bcp.13340>
9. Lu, G.; DeGuzman, F. R.; Hollenbach, S. J.; Karbarz, M. J.; Abe, K.; Lee, G.; Luan, P.; Hutchaleelaha, A.; Inagaki, M.; Conley, P. B.; Phillips, D. R.; Sinha, U. *Nat. Med.* **2013**, *19* (4), 446-451.
<https://doi.org/10.1038/nm.3102>
10. Tummala, R.; Kavtaradze, A.; Gupta, A.; Ghosh, R. K. *Int. J. Cardiol.* **2016**, *214*, 292-298.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.056>
11. Herczeg, M.; Lázár, L.; Bereczky, Zs.; Kövér, K. E.; Timári, I.; Kappelmayer, J.; Lipták, A.; Antus, S.; Borbás, A. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18* (34), 10643-10652.
<https://doi.org/10.1002/chem.201201041>
12. Mező, E.; Herczeg, M.; Eszenyi, D.; Borbás, A. *Carbohydr. Res.* **2014**, *388*, 19-29.
<https://doi.org/10.1016/j.carres.2014.02.012>
13. Herczeg, M.; Mező, E.; Eszenyi, D.; Antus, S.; Borbás, A. *Tetrahedron* **2014**, *70* (18), 2919-2927.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.03.033>
14. Herczeg, M.; Mező, E.; Lázár, L.; Fekete, A.; Kövér, K. E.; Antus, S.; Borbás, A. *Tetrahedron* **2013**, *69* (15), 3149-3158.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.02.076>
15. Demeter, F.; Gyöngyösi, T.; Bereczky, Zs.; Kövér, K. E.; Herczeg, M.; and Borbás, A. *Sci. Rep.*, **2018**, *8*, (1), 13736.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-31854-z>
16. Lázár, L.; Mező, E.; Herczeg, M.; Lipták, A.; Antus, S.; Borbás, A. *Tetrahedron* **2012**, *68* (36), 7386-7399.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.06.081>
17. Ek, M.; Garegg, P. J.; Hultberg, H.; Oscarson, S. *J. Carbohydr. Chem.* **1983**, *2* (3), 305-311.
<https://doi.org/10.1080/07328308308057876>
18. Xia, J.; Abbas, S. A.; Locke, R. D.; Piskorz, C. F.; Alderfer, J. L.; Matta, K. L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (2), 169-173.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(99\)02046-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(99)02046-8)
19. Herczeg, M.; Demeter, F.; Balogh, T.; Kelemen, V.; Borbás, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *25*, 3312-3316.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201800425>
20. Takahashi, H.; Miyama, N.; Mitsuzuka, H.; Ikegami, S. *Synthesis* **2004**, *2004* (18), 2991-2994.
<https://doi.org/10.1055/s-2004-834889>
21. Lopatkiewicz, G.; Mlynarski, J. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (17), 7545-7556.
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b01243>
22. Herczeg, M.; Mező, E.; Eszenyi, D.; Lázár, L.; Csávás, M.; Bereczki, I.; Antus, S.; Borbás, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *25*, 5570-5573.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201300681>
23. Demeter, F.; Veres, F.; Herczeg, M.; and Borbás, A. *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, *48*, 6901-6912.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201801349>
24. Dubois, E.; Beau, J.-M. *Carbohydr. Res.* **1992**, *228* (1), 103-120.
[https://doi.org/10.1016/S0008-6215\(00\)90552-4](https://doi.org/10.1016/S0008-6215(00)90552-4)
25. Crich, D.; de la Mora, M.; Vinod, A. U. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (21), 8142-8148.
<https://doi.org/10.1021/jo0349882>
26. Imamura, A.; Matsuzawa, N.; Sakai, S.; Udagawa, T.; Nakashima, S.; Ando, H.; Ishida, H.; Kiso, M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (19), 9086-9104.
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b01685>

Synthesis of potentially anticoagulant heparin-analog oligosaccharides

Our research group has been studying the synthesis of anticoagulant heparin-analog pentasaccharides for a long time. Within this research, the most active, non-glycosaminoglycan type synthetic fondaparinux analog, idraparinux (**3**) has been prepared by several new pathways, as well as other biologically active pentasaccharides in which some of the sulfate ester groups have been replaced by sulfonatomethyl groups. However, it has not yet been studied whether other l-hexoses can substitute the l-iduronic acid unit and can provide the 3S_0 conformation required for the anticoagulant effect. Taking into account that the biggest challenge in the production of heparinoid oligosaccharides is the efficient synthesis of the l-idose unit, one of our aims was to prepare idraparinux analog pentasaccharides (**4-6**) in which the l-iduronic acid unit was replaced by a 6-deoxy-l-talopyranoside building block. In our examination, we supposed that the easier-to-produce 6-deoxy-l-talopyranoside may also provide the skew boat bioactive conformation. During the synthesis of the desired pentasaccharides, we followed the previously used [2+3] block synthesis strategy. For this, the trisaccharide acceptor **FGH** (**9**) required for the protected pentasaccharide (**7**) was prepared in three different ways. The resulting compounds were then coupled with the disaccharide donor **DE** (**8**). By transforming the pentasaccharides to the appropriate final products (**4-6**), we were able to synthesize all three planned compounds in 33-35 steps with 0.7-0.9% overall yields. The anti-Xa inhibitory effect of the products (**4-6**) was determined by *in vitro* studies in human plasma. Although the synthesis of the pentasaccharides was successfully shortened by

the replacement of the l-iduronic acid unit, a complete loss of the anticoagulant activity was observed. After conformational analysis of the synthesized molecules, it was found that the unit **G** in these compounds occurs mainly in the less biologically preferred 1C_4 conformation.

In parallel with the oligosaccharide syntheses, we also studied the possibilities of the efficient preparation of l-idose. As a part of this research, our plans included the development of a new, more efficient method for the synthesis of l-idosyl thioglycoside donors, which can be used directly for the production of heparin-analog oligosaccharides. Within this examination, we have extended the synthetic method previously described for *O*-methyl- α -d-glucosides to thioglucoside derivatives, the key step of which is the diastereoselective hydroboration/oxidation of 5-hexenopyranosides formed from appropriately protected sugar derivatives. The required 5,6-unsaturated compounds (**23**, **24**) for the d-*gluco* $\rightarrow$ l-*ido* transformations were prepared by the elimination reaction of the corresponding 6-deoxy-6-iodine derivatives. Although it was known from the literature, that the α -anomeric configuration is essential for the high l-*ido* selectivity, we first performed the compatibility studies on β -thioglycosides since they are easier to synthesize than the α -isomers. The hydroboration and subsequent oxidation were performed with high efficiency using different protecting group strategies. As expected, d-*gluco* epimers were formed as the main products in all cases. Furthermore, the oxidation conditions described for *O*-glycosides, have been prov-

en to be suitable for sugar derivatives containing thioaglycone, since the sulfur atom was not, or very small extent oxidized in the reactions. Next, the transformations of α -thioglycosides were investigated (**23**, **24**). For this, the hydroboration and oxidation reactions of compounds protected with ether groups [Bn, 4-methoxybenzyl (PMB), (2-naphthyl)methyl (NAP)] in different positions were studied. By performing the epimerization reactions of these compounds, the expected l-idose derivatives (**26**, **27**) were produced in good yields. The synthesis of these molecules required 11 steps and starting from d-glucose the overall yields were 16 and 15% respectively. To examine the applicability of the synthesized l-idose derivatives, glycosylation test reactions were also carried out. In the coupling reactions, we used the two orthogonally protected donor molecules (**29**, **30**). Subsequently, the obtained derivatives were coupled with an *N*-acetyl glucosamine acceptor (**32**). During the glycosylation reactions, it was found that the reactions with donors containing 4,6-aryl methylene acetal resulted in α -linked disaccharides (**33**, **34**) with full stereoselectivity.

Finally, using the method further developed for the synthesis of l-idose thioglycoside donors, we also prepared idraparinux (**3**) in a new, shorter, and more efficient route than before. The key step in

this reaction pathway was the synthesis of the appropriate 4,6-acetal-protected l-idose glycosyl donor (**31**) and with the use of it the preparation of disaccharide **GH** (**36**). The production of the new l-idose donor (**31**) required 11 steps with a 19% overall yield starting from d-glucose *via* the appropriate 6-deoxy-6-iodo-thioglycoside. Using this compound in the glycosylation step, the α -interglycosidic bond-containing disaccharide **GH** was formed (**36**) with good yield and complete stereoselectivity due to the directing effect of the 4,6-acetal ring on the donor molecule. In the following the trisaccharide acceptor **FGH** (**37**), then the protected pentasaccharide was successfully synthesized, which was converted to the final product (**3**) in 6 more steps. Applying this synthetic method, the preparation of idraparinux starting from d-glucose as well as methyl α -d-glucopyranoside required 38 steps with 0.15% yield. The successful synthesis of heparinoid disaccharides (**33**, **34**), as well as idraparinux (**3**), has demonstrated the fact that glycosyl donors containing a 4,6-aryl methylene acetal ring can be used to perform 1,2-*trans*- α -selective coupling reactions in the lack of a C2-participating group, which may pave the way to designing more diverse protecting group strategies for the synthesis of heparin oligosaccharides.

Radiógyógyszer-kutatás aktualitása itthon és világviszonylatban

Balatoni-Oláh Zita,^a Varga Tamás,^a és Szűcs Zoltán^{b,*}

^aÁllatorvostudományi Egyetem, Kémiai Tanszék, 1072 Budapest, István utca 2.

^bHUN-REN Atommagkutató Intézet, 4026, Debrecen, Bem tér 18/c.

1. Nukleáris medicina szemelvényei

A gyógyítás egyidős az emberiséggel. Már az ókori kultúrákban megtalálhatók írásos emlékek műtétekről, fogorvoslásról vagy a holttestek kezeléséről. A történelem folyamán a találmányok és technikai újítások segítségével az orvostudomány is folyamatosan fejlődött. Az orvostudomány speciális szakterületéhez, a nukleáris medicinához vezető utat több Nobel-díjas kutatómunka kövezi ki. Wilhelm Conrad Röntgen 1895-ben a katódsugárzás vizsgálata során felfedezte a röntgensugárzást, és annak fluoreszkáló hatását. Publikációja több tudósra inspirációval szolgált, többek között Henri Becquerelnek, aki ennek hatására fedezte fel a természetes radioaktivitást a kálium-uranil-diszulfát vizsgálata során. Marie Curie nevét a laikusok is ismerik, kivételes életpályája során két Nobel-díjat is kapott. Az első Pierre Curie-vel és Henri Becquerellel közösen, a radioaktív sugárzás kutatásáért, a másodikat önállóan a rádium- és a polónium felfedezéséért. Lawrence nevéhez fűződik az első ciklotron megépítése 1932-ben. Érdekesség, hogy ez Szilárd Leó ötlete volt, működési elvét Gaál Sándor magyar fizikus alkotta meg. 1934-ben Irene and Frederic Joliot-Cuire felfedezték a mesterséges radioaktivitást. Kísérletükben alumíniumot sugároztak be alfa-részecskével, melynek során szilícium és pozitronsugárzás keletkezett. A kutató házaspár 1935-ben Nobel-díjat kapott a felfedezésért. Hevesy György, magyar Nobel-díjas a nukleáris orvostudomány megalapozója volt a radioaktív nyomjelzéses vizsgálataival. Hevesy kiválóságát mutatja, hogy a nyomjelzés fő alkalmazási területét is meghatározta, vagyis az élő szervezetben lehetséges vizsgálatokat¹. A sort még folytathatnánk az első atommáglya megépítésével és más, számos fontos határterületi mérföldkövel. Bár a nukleáris medicina természetesen jóval több, mint a radiógyógyszerek használata, ciklünk fókuszában a radiógyógyszerek állnak.

2. Radiógyógyszerekhez kapcsolódó fogalmak

Radiógyógyszerről, vagy más néven radiofarmakonról akkor beszélünk, ha az izotópot egy olyan biomolekulához kötik, ami a szervezetben célzott biológiai folyamat vagy kölcsönhatás útján jut el a vizsgálni vagy gyógyítani kívánt, többnyire kóros szervhez vagy szövethez. Ezeket a speciális gyógyszereket leginkább a daganatos megbetegedéseknél alkalmazzák diagnosztikus és/vagy terápiás célra.

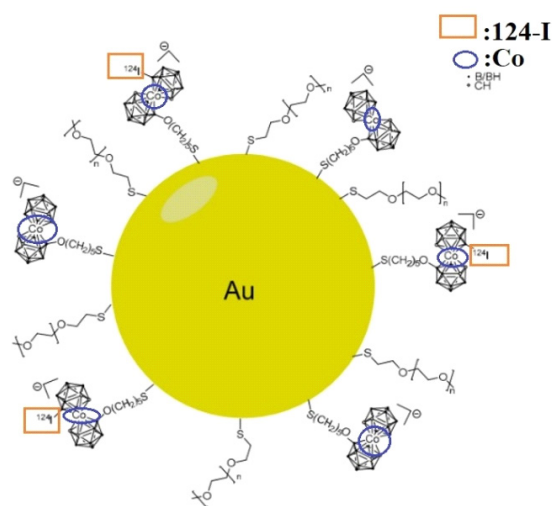
Diagnosztikai vizsgálat esetén ezen vegyületeket nyomjelzőként használják, vagyis arról a szervről, illetve annak helyéről nyernek információt, ahol a radioizotóppal jelölt biomolekula feldúsult. Például a radioaktív nátrium-jodid ugyanúgy viselkedik a szervezetben, mint a stabil nátrium-jodid, amely az otthon használt jódosított sóban található. A jód a pajzsmirigyben koncentrálódik, ahol tiroxin hormonná alakul. Más radioaktív vagy jelzett atomok, illetve molekulák a csontvelőbe, a vörösvértestekbe, a májba, a vesékbe irányíthatók, vagy a véráramban maradhatnak, ahol megfelelő műszerekkel pontosan mérhetők. Diagnosztikai vizsgálatoknál a leggyakrabban béta pozitív bomló vagy intenzív gammasugárzó izotópokat alkalmaznak, pl. ¹⁸F, ¹¹C, ^{99m}Tc, ¹⁵²Tb. Tumorspecifikus, úgynevezett vektor molekulákat radioaktív izotóppal jelezve műtéti beavatkozás nélkül, úgynevezett noninvazív technikával, azaz SPECT (single photon emission computed tomography/ egyfoton-emissziós komputertomográfia), PET (pozitronemissziós tomográfia) képalkotó módszerekkel a rákos daganatok jól behatárolhatók.

Terápiás alkalmazáskor az izotóp által kibocsátott sugárzás végzi a célzott sejtpusztítást, ami az „*elemi részecskék dimenziójában lezajló sebészeti beavatkozást*” jelenti². Itt az alfa-, béta-, vagy Auger elektron-sugárzó (Egy elektron kilépése az atomból egy második (Auger) elektron kilépését vonja maga után) izotópot tartalmazó radiógyógyszerek sugárzási energiáját használják fel, pl. a ¹⁴⁹Tb, ²¹¹At, ²²⁵Ac, ⁹⁰Y, ¹³¹I, ⁶⁴Cu, ¹⁰³Pd. Érdemes megemlíteni, az ún. BNCT (Bor Neutron Capture Therapy) terápiát is. Ebben a különleges esetben nem radioaktív izotópot juttatnak célzottan a tumoros sejtbe, hanem stabil bór-10 izotóp tartalmú, daganatban dúsuló szerves vegyületet, majd a termikus neutronsugárzás hatására ezekben a bóratomokban játszódik le a ¹⁰B(n,α)⁷Li magreakció, aminek eredménye lesz a szétsugárzó alfa részecske. A sugárzás nagy része csak a daganatsejteket pusztítja, mert a magreakció alfa részecskéi rövid hatótávolságúak, és főként a tumorban keletkeznek².

Egy új kutatási és alkalmazási terület a radiógyógyszerek teranosztikai felhasználása. A teranosztikus kifejezést először John Funkhouser³ használta egy 2002-ben megjelent sajtóközleményben, a személyre szabott kezeléssel összefüggésben. Ideális esetben egyetlen radiofarmakkal végzik el a diagnosztikus és a terápiás kezeléseket, mert olyan nukliddal jelölik meg a radiógyógyszert, amely mind-

* Tel.: +36 20 457 8319, e-mail: nikotinsav@yahoo.com

két bomlási tulajdonsággal rendelkezik egyszerre. Ezzel a módszerrel személyre szabott farmakoterápiát lehet kialakítani, intenzívebb terápiás hatással és csökkentett toxicitással, ami új lehetőséget teremt a nukleáris orvoslásban. Precíz diagnosztikai képalkotással kvantitatív dozimetriai információkat is kaphatunk a célszövet maximális sugárdózisáról és az egészséges szervek számára tolerálható dózissról, a terápiás változat megfelelő alkalmazásához. A dozimetriában az elnyelt dózis az adott tömeg/térfogategységben elnyelt energiát jelenti, aminek biológiai hatásosságát az adott szerv, szövet sugárérzékenységevel szoktak faktorozni az optimálisan szükséges dózis kiszámításához. Így lehet a megfelelő radioaktivitású radiogyógyszert adni az egyes betegnek. Mivel a teranosztikában alkalmazható izotópok száma korlátozott, ezért is innovatív kutatási terület. A teljesség igénye nélkül a $^{72}\text{As}/^{74}\text{As}$ teranosztikus izotóp pár mellett érdemes megemlíteni ^{131}I , $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$ vagy a $^{149}\text{Tb}/^{152}\text{Tb}$ izotópokat is⁴.



1. Ábra. Kobalt-bisz(dikarbolid)-dal módosított arany nanorészecske, ^{124}I jelöléssel a karborán periferián⁵

A radiogyógyszerek új kutatási területei rámutatnak Stephen Hawking megállapításának nagyszerűségére, miszerint a kémia nem más, mint legőzés az atomokkal. A zseniális fizikus ezzel egyetlen mondatban összefoglalta a kémia szépségét. Az 1. ábrán látható, teranosztikában használt molekula ezt szemlélteti, és előrevetíti azokat a kutatási területeket, amik ezzel foglalkoznak. A molekula a kobalt-bisz(dikarbolid)-dal módosított arany nanorészecske, ^{124}I jelöléssel a karborán periferián. PET vizsgálatban alkalmazzák fibroszarkóma esetén, ami egy nagyon ritka lágy szöveti tumor.

3. Izotóptermelés és alkalmazás

A radioaktív izotópok (radionuklidok) többsége mesterséges, előállításuk során egy stabil nuklidot neutronokkal, töltött részecskékkal vagy radioaktív elemekkel történő besugárzással instabil állapotba alakítanak át. A-tól Z-ig (aktíniumtól a cinkig) számos radionuklidot alkalmaznak

a nukleáris medicinában bomlási tulajdonságaiknak megfelelően. A radioizotópok előnye, hogy nagyon kis koncentrációban alkalmazhatóak, pikomólos vagy annál kisebb mennyiségben is. Ez a kis mennyiség radioaktív mérés technikával pontosan mérhető, miközben csekély anyagemennyiségüknél fogva nem tudják befolyásolni a vizsgált biokémiai folyamatokat, „csendes tudósítói” a szervezetben történő eseményeknek.

Számos izotóp előállítható neutronbesugárzással, ami reaktorokban könnyen megvalósítható. Más nuklidot proton, deuteron vagy egyéb szubatomi részecskék besugárzásával ciklotronban vagy egyéb gyorsítóban lehet előállítani.

Reaktorban neutron aktivációs módszerrel állítanak elő izotópot. Termikus neutronnal (n , γ) magreakcióban, neutronban gazdag nuklid keletkezik, ami β^- bomlással stabilizálódik. Tipikus példa a természetes germánium-dioxid besugárzása, amikor ^{77}Ge izotóp keletkezik, amely béta-negatív bomlással bomlik ^{77}As izotóppá. Az így előállított arzén hordozómentes, azaz nem tartalmaz inaktív arzént, ezért nagy fajlagos aktivitás érhető el, ami fontos kritérium a radiogyógyszer gyártásban.

Izotóp	Magreakció előállításához	Felezési idő	Bomlási mód	Alkalmazás
^{197}Pt	$^{197}\text{Au}(n,p)$	19,9 óra	β^-	ciszplatin származékok
^{177}Lu	$^{176}\text{Yb}(n,\gamma)$ ^{177}Yb	6,65 nap	β^-	peptid receptor radionuklid terápia (PRRT)
^{131}I	$^{130}\text{Te}(n,\gamma)$ ^{131}Te	8,03 nap	β^-	pajzsmirigyrák terápia
^{99m}Tc	$^{98}\text{Mo}(n,\gamma)$ ^{99}Mo	6,01 óra	IT	diagnosztika, képalkotás ligandumtól függetlenül
^{77}As	$^{76}\text{Ge}(n,\gamma)$ ^{77}Ge	38,8 óra	β^-	radioizotópos szinovektómia

1. Táblázat. Reaktorral előállítható reprezentatív orvosi izotópok

Az 1. táblázat a reaktorral előállítható orvosi izotópokat foglalja össze. A ciszplatin ($\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$) és a radioplatina széles szakirodalommal rendelkezik. Előbbi rákellenes tulajdonságát 1969-ben fedezték fel, és 1978 óta az FDA (Food and Drug Administration) által bejegyzett radiogyógyszerként alkalmazzák. Kutatása ma is aktív, a cél új, hatékonyabb és célirányosabb komplexek szintézise^{6,7}. A radioaktív platínát is használják radiogyógyszerként, a besugárzott platina előállítási és tisztítási körülményeit, és a tiszta platina izotóp radiokémiai és radionuklidos tisztaság ellenőrzését publikálta Obata és munkatársai⁸. Ezek a rutin radiogyógyszer minőségellenőrzésben alapvetően fontos vizsgálatok: a radionuklidos tisztaság az izotóp frakció homogenitását vizsgálja gamma-spektrométerrel. A radiokémiai tisztaság és a kémiai tisztaság vizsgálatát legtöbbször HPLC-vel (nagy hatékonyságú folyadékkromatográf) végzik.

A ^{177}Lu izotóppal jelzett radiogyógyszert nemcsak teraszoztikumként használják a ^{68}Ga -mal párban⁹, de a kutatási területe is aktív^{10,11}. Ez az izotóp az alacsony béta negatív bomlási energiája miatt került fókuszba. A nagy hatáske- resztmetszetű (n,γ) magreakcióban történő előállítás jó ki- termelést biztosít.

A jódiotópokat nemcsak a kutatásban, hanem már törzskönyvezett radiogyógyszerként is alkalmazzák. A ^{131}I izotóp történeti érdekessége, hogy diagnosztikai és terápi- as célra is megfelelő (β^- és gamma sugárzás). 1942-ben a Graves betegség, 1946-ban a pajzsmirigyrák gyógyítására használták. A ^{131}I az egyik legismertebb izotóp, amit direkt, anionos formában alkalmaznak. Ugyanúgy, mint az inaktív jód, a pajzsmirigyben dúsul fel. A hosszú felezési ideje mi- att megfelelő molekulákhoz kötve rutinszerűen alkalmaz- zák, pl. a $^{131}\text{I}[\text{NaI}]$ -ot kapszula formában¹². Kultúrtörténeti érdekesség, hogy $^{131}\text{I}[\text{NaI}]$ volt az első radiogyógyszer, amit az FDA törzskönyvezett 1951-ben.

A $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mal jelzett molekulák az egyik legszélesebb al- kalmazási területtel bírnak, külön NAÜ (Nemzetközi Atomenergia Ügynökség) kiadvány foglalja csoportba a felhasználási területeiket^{13,14}. Legegyszerűbb molekulája a főleg pajzsmirigyvizsgálatokban használt nátrium-per- teknetát ($\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$). További példák a $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2^{99\text{m}}\text{Tc}$ összegképletű $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -technécium bicsizát, amit agyi vizsgálatokban alkalmaznak, vagy a Tc-mertiatid ($\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_3\text{Na}_2\text{O}_6\text{S}^{99\text{m}}\text{Tc}$), amit vesevizsgálatokban alkalmaz- nak¹³. A technéciumnak stabil izotópjá nem található a ter- mészetben. A kutatás fókuszában olyan új, Tc-mal jelzett radiogyógyszer jelöltek vannak, ami a Tc(V) N,S,O ligan- dumokkal kialakított kötésén alapul. Történetek már kísérle- tek olyan, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mal jelzett radiogyógyszer kifejlesztésére is, ami a PET vizsgálatokban használt ^{18}F FDG (^{18}F izotóp- pal jelzett 2-fluoro-dezoxi-glükóz, $\text{C}_6\text{H}_{11}^{18}\text{FO}_5$) helyettesíté- sére szolgáló cukorszarmazék, és lehetővé válna a többfejes SPECT készülékekkel végzett 3 dimenziós vizsgálat $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - mal is¹⁵.

^{77}As izotóppal jelölt molekula még nincs törzskönyvezett radiogyógyszerként, de ígéretes jelölt, amivel már klini- kai vizsgálatok folynak, és a kutatási területe is aktív¹⁶. Érdekesség, hogy a besugárzott germánium-dioxid keve- sebb, mint 0,01%-a alakul át arzén-trioxiddá (1 Ci aktivitás 16,3 nmol arzént jelent), ezért érdemes olyan elválasztás- technikai módszert kidolgozni/alkalmazni, ahol az arzént minél jobb hatásfokkal tudják elválasztani a besugárzott germániumtól, és a reprocesszált germániumot ismételen felhasználhatják izotóptermelésre.

Ciklotronos besugárzásnál protonban gazdag izotópok ke- letkeznek, amelyek β^- -sugárzással stabilizálódnak. A 2. táb- lázat a ciklotronnal előállítható orvosi izotópok reprezenta- tív csoportját tartalmazza.

A ^{18}F izotóppal jelölt glükóz molekulát használják legy- akrabban PET vizsgálatokban¹⁷. A Brookhaven csoport

Al Wolf és Joanna Fowler irányítása alatt fejlesztette ki a 2-fluoro-dezoxi-D-glükózt (2-FDG). A vegyületet először Abass Alavi adta be két normál emberi önkéntesnek 1976 augusztusában a Pennsylvanai Egyetemen. Azóta széles körben alkalmazzák rutinszerű diagnosztikai vizsgálatok- ban. A molekula sikere nem vetette vissza a kutatást, szá- mos új molekula fejlesztése zajlik napjainkban¹⁸.

Izotóp	Magreakció előállításához	Felezési idő	Bomlási mód	Alkalmazás
^{152}Tb	$^{152}\text{Gd}(p,n)$	17,5 óra	β^+	PET diganosztikum ligandumtól függően
^{123}I	$^{123}\text{Te}(p,n)$	13,22 óra	β^-	SPECT
^{64}Cu	$^{64}\text{Ni}(p,n)$	12,70 óra	β^- , β^+ EC	molekuláris terápia, PET
^{18}F	$^{18}\text{O}(p,n)$	109,8 perc	β^+	PET diganosztikum: ^{18}F FDG
^{74}As	$^{74}\text{Ge}(p,n)$	17,8 nap	β^- , β^+	Foszfor analóg, PET
^{72}As	$^{72}\text{Ge}(p,n)$	17,8 nap	EC, β^+	SATA módosított antitest
^{103}Pd	$^{103}\text{Rh}(p,n)$	17 nap	EC, β^-	Auger elektron terápia
^{161}Tb	$^{160}\text{Gd}(d,n)$	5,9 nap	β^-	béta terápia
^{211}At	$^{209}\text{Bi}(a,n)$	7,2 óra	α	alfa terápia

2. Táblázat. Ciklotronnal előállítható reprezentatív orvosi izotópok

A terbiumot a nukleáris medicina „svájci bicskájának” nevezik¹⁹, viszonylag nagy számú izotópjainak, és azok tulajdonságainak köszönhetően. Az orvosilag releváns radionuklidjai a ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{155}Tb és ^{161}Tb . Ezek lefedik a teljes teraszoztikai tartományt: a terápiás alkalmazások- hoz szükséges alfa-, béta- és Auger-kibocsátásokat (^{149}Tb , ^{161}Tb), valamint a diagnosztikához szükséges pozitron- és gamma-kibocsátást (^{152}Tb , ^{155}Tb ideális terbium). A terbium tökéletes jelölt teraszoztikai alkalmazásra²⁰.

A ciklotronon előállított, radiogyógyászatban használható jódiotópok a ^{123}I és ^{124}I . A SPECT képalkotáshoz hasz- nált gamma-emissziója miatt a ^{123}I -ot évek óta hasz- nálják diagnosztikai izotópként. Az FDA által jóváha- gyott $^{123}\text{I}[\text{NaI}]$ kapszulákat a pajzsmirigy működésének értékelésére használják²¹.

A radiofémek közül a ^{64}Cu széleskörű figyelmet kapott az egyedi bomlása és koordinációs kémiája miatt, ami sok- féle radiofarmakon előállítását teszi lehetővé²². A ^{64}Cu mellett másik három réz radioizotópot is használnak a nukleáris gyógyászatban: ^{67}Cu , ^{62}Cu és ^{61}Cu . A réz(I- I)-ionok számos enzim katalitikus kofaktoraként van- nak jelen, és kulcsfontosságú szerkezeti alkotóeleme a funkcionális fehérjéknek, amelyek alapvető szerepet játszanak a sejtbológiában. A réz(II)-ionoknak egy má- sik kiemelkedő szerepük is van a sejtek replikációjában és növekedésében. Ez a fém különféle transzkripciós fakto- rokhoz kapcsolódik, és a rézkötésről úgy gondolják, hogy elősegíti a DNS-transzkripciós aktiválással kapcsolatos fe- hérjék szerkezetének konformációs változásait.

Az arzén 72 és 74 izotópjai is megfelelő tulajdonsággal bírnak teranostikai vizsgálatokhoz. A $^{72,74}\text{As}$ izotópok hátránya ^{77}As -hez képest, hogy a ciklotronos besugárzáshoz dúsított target (céltárgy) szükséges, ami költséges. A ^{74}As természetes összetételű germánium targettel történő besugárzás részleteit Basile közölte le, amely kutatási és optimalizálási kísérletekhez megfelelő. Az izotóp másik nagy előnye, hogy alacsony pozitron energiával rendelkezik ($E_{\beta^+} = 128 \text{ keV}$), ami magas lokális felbontást tesz lehetővé képalkotó eljárásnál²³.

4. Új irányok a radiógyógyszerkutatásban

A radiógyógyszer kutatás interdiszciplináris terület, amihez nemcsak egy kutatócsoportra van szükség, hanem több tudományterület együttműködésére. A megfelelő izotóp kiválasztása és előállítása, az optimális besugárzási körülmények kiválasztásához magfizikai és radiokémiai ismeretekre van szükség. Az előállított izotópnak a besugárzott célszövetből történő elválasztásához elválasztástechnikai tudás szükséges. A megfelelő biomolekula kiválasztásához és annak izotóppal történő jelöléséhez szerveskémiai, komplexkémiai és biokémiai információk kellenek. A kész radiógyógyszer jelölt klinikai vizsgálatához pedig már nemcsak természettudományi kutatók, hanem a tapasztalt orvos kutatók is nélkülözhetetlenek. Lehet ugyan az egyes munkafolyamatokat függetlenül nézni és végezni, de már az első lépésektől sokkal szerencsésebb az átfogó képet (big picture) észben tartani.

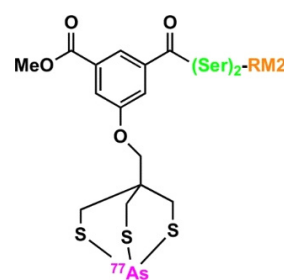
5. Teranostikus radiógyógyszerek

A teranostikus radiógyógyszerekkel történő kísérletek a mai napig aktívak, mert az ismert több ezer radionuklidból csak korlátozott számban lehet találni megfelelő izotópot vagy izotóppárokat. Az arzénizotópokon keresztül bemutatjuk a legfőbb kutatási lépéseket a megfelelő radiógyógyszer jelölt előállításához.

A már említett $^{72/74}\text{As}$ és ^{77}As párok ígéretes radiógyógyszer jelöltek bomlási tulajdonságaiknak köszönhetően. Az elem érdekessége, hogy az As_2O_3 közkedvelt mérgező volt, egészen a Marsh-próba felfedezéséig. Az izotópok bomlási tulajdonságait az 1. és 2. táblázatok tartalmazzák. Az arzén-kén kovalens kötés erőssége közismert, így a kén-tartalmú molekulák arzénizotóppal történő jelölése egy járható út a radiógyógyszer kutatásban. Kutatócsoportunk liponsavat jelölt sikeresen ^{74}As izotóppal. A legelső lépés a besugárzási körülmények elméleti számítása és a gyakorlati optimalizálás volt. Reaktoros besugárzással előállított ^{77}As tisztítására ioncserélő kromatográfiás módszert fejlesztettünk ki. Ezt a módszert alkalmaztuk a ciklotronos besugárzáskor előállított ^{74}As izotóp elválasztására is. A jelölés előtt az elválasztott ^{74}As -arzenát redukciójának paramétereit optimalizáltuk (oldat koncentrációja és pH-ja, redukálószer, reakcióidő). Ugyanúgy szisztematikusan vizsgáltuk a liponsav radioaktív arzénal történő jelölési reakciójának körülményeit. A vizsgálatok során az oldat pH-ját, az al-

kalmazott liponsav-koncentrációt, a reakció hőmérsékletét, illetve a reakcióidőt optimalizáltuk. A ^{74}As -liponsav jelölési hatásfokának meghatározására új, fordított fázisú monolit kolonnát alkalmazó folyadékkromatográfiás módszert fejlesztettünk ki, ami egy lépésben választja el a jelölt liponsavat ($\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}_2^{74}\text{As}$) a szervesen komponensektől és detektálja a tiszta frakciót. A reprodukálható jelölési reakcióval előállítottunk egy preklinikai vizsgálatokban is alkalmazható, kísérleti radiógyógyszer jelöltet²⁴.

Külföldön ^{77}As izotóppal jelölt tritíol kelátokat állítottak elő, ezek szintén potenciális radiógyógyszer-jelöltek^{25,26}. A 2. ábrán a ^{77}As izotóppal jelölt tritíol molekula látható. Ezt kapcsolták az RM2 peptidhez, ami prosztaták esetén a gasztrin-felszabadító peptid receptorhoz kapcsolódik nagy mennyiségben²⁷.



2. Ábra. [^{77}As]As-trithiol-ester-(Ser)2-RM2

6. Affibody és nanorészecskék

Az antigén-antitest kötődés diagnosztikai és terápiás célú alkalmazásában jelentős fejlődést eredményezett az antitestek fragmentumainak alkalmazása. A jóval kisebb, de az antigénhez jól kötődő molekulák (affibody, diabody), ill. a megcélzott molekulákhoz specifikusan és erősen kötődő kisméretű molekulák (nanorészecskék), tovább bővíti a nukleáris medicina teranostikumainak körét és klinikai alkalmazását²⁸.

Az affibody-k mesterségesen előállított, 68 aminosavból álló fehérje vektormolekulák, amik a rákos sejtek sejt-membránján található, az adott sejt típusra jellemző receptorokhoz kötődnek. A 68 aminosav kombinálásából előállítható több milliónyi változatból immunológiai előkísérletekkel választják ki a potenciális jelölteket, melyek a legnagyobb szelektivitással képesek a receptorokhoz kapcsolódni. Ez a feltétele a célzott radionuklid diagnosztikában és terápiában való alkalmazhatóságuknak.

A nanotechnológiával támogatott radiofarmakonok előállítása szintén új kutatási irányt képviselnek. A rákos szövetekben található erek az egészséges erektől eltérő viselkedést mutatnak a 60-80 kDa közé eső nanorészecskékkel szemben: miközben ezen részecskék bejutása a tumoros erekbe jóval könnyebb mint az egészséges erek esetén, de a kijutás ugyanakkor sokkal nehezebb - ez az úgynevezett EPR effektus²⁹. Ez alapján már érthető a nanorészecskék szelektív dúsulása a rákos szövetekben. Ezért a radioak-

tívan jelölt nanoanyagok vagy a nano-radiofarmakonok potenciálisan javíthatják az onkológiai képalkotást és terápiát. A radionuklidok önmagukban is tekinthetők nanorészecskéknél, ahol a radioaktív elem, a munkaelem, már le van kicsinyítve atomi szintre. A nanoanyagok, amik 100-1000 nm-nél kisebb méretűek, nagy felület/térfogat aránnyal bírnak a tömeghez képest. A radiofarmakonokhoz használt nanoanyagokat szerves és szervetlen nanoanyagokként csoportosíthatjuk. A szerves nanoanyagok közé tartoznak a liposzómák, exoszómák, fehérje alapú, polimer micellák, dendrimerek és polimerek, míg szervetlen nanoanyagok közé tartozik a grafén, a szén, a vas-oxid, a szilícium-dioxid, az arany és a kvantum pontok³⁰. Példa erre a réz-izotóppal jelölt nanorészecskék, amiket neurodegeneratív betegségek és agytumorkok terápiájában alkalmaznak³¹. Te-mal jelölt cink³² és cirkónium³³ nanorészecskéket is állítottak elő, mindkettő ígért teranostikai jelölt.

A nanogémántok (ND) a nanorészecskék új osztályát képviselik, és egyre nagyobb érdeklődést váltottak ki az orvosi alkalmazások iránt. A dezferrioxaminnal módosított albuminból származó kopolimerrel bevont nanorészecskét ⁶⁸Ga-mal jelöltek, és a biokinetikáját vizsgálták egy xenograft modellben³⁴. A betegből származó xenograftok olyan rákmodellek, amelyekben a beteg daganatából származó szöveteket vagy sejteket immunhiányos vagy genetikailag módosított egérbe ültetnek be.

7. Összefoglalás

A WHO 2022 statisztikai adatai szerint a rák a leggyakoribb halálos betegség, 2022-ban 10 millióan haltak meg daganatos betegségekben. A leggyakoribb fajtái a mell-, tüdő-, vastagbél-, végbél- és a prosztatarák. Számos olyan fajtája van, ami korai diagnózissal kezelhető és a túlélés százaléka igen magas, de számos olyan fordul elő, amihez hiányzik a megfelelő terápia. Ezért az Európai Unió a következő 7 éves periódusban az onkológiai kutatásoknak prioritást adott - olyan fontos témák mellett, mint a klímaváltozás, megújuló energiák, mesterséges intelligencia, globális biztonság. Az MTA kutatói hálózatát átvevő Magyar Kutatói Hálózat (HUN-REN) hasonló megfontolások alapján Magyarország egyik tudományos kitörési pontjaként határozta meg az egészségipart, aminek része a magyar a radiológyszer kutatás is.

Hivatkozások

- Vértés A.; Nagy S.; Klencsár Z.; Lovas R.G.; and Rösch F. *In Handbook of Nuclear Chemistry*. Springer: New York, **2011**. <https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0720-2>
- Balaton-Oláh, Z. Ph.D. Értekezés, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 2021.
- Funkhouser J. *Curr Drug Discov* **2002**, 2, 17–19.
- Ido T.; Wan C. N.; Casella V.; Fowler J. S.; Wolf A. P.; Reivich M.; Kuhl D.E. *J Label Comp Radiopharm*. **1978**, 14, 175–183. <https://doi.org/10.1002/jlcr.2580140204>
- Sauerwein, W. A. G.; Sancey L.; Hey-Hawkins E.; Kellert M.; Panza L.; Imperio D.; Balcerzyk M.; Rizzo G.; Scalco E.; Herrmann K.; Mauri P.; Palma A. D.; Wittig A. *Life*. **2021**, 11, 1–21. <https://doi.org/10.3390/life11040330>
- Wilson, J. J.; Lippard, S. J. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 4470–4495. <https://doi.org/10.1021/cr4004314>
- Su S.; Chen Y.; Zhang P.; Ma R.; Zhang W.; Liu J.; Li T.; Niu H.; Cao Y.; Hu B.; Gao J.; Sun H.; Fang D.; Wang J.; Wang P. G.; Xie S.; Wang C.; Ma J. *Eur J Med Chem*. **2022**, 243, 114680. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114680>
- Obata H.; Minegishi K.; Nagatsu K.; Zhang M. R.; Shinohara A. *Appl Radiat Isot*. **2019**, Vol. 149, pp 31–37. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2019.04.007>
- Dadgar H.; Jafari E.; Ahmadzadehfard H.; Rekabpour S.J.; Ravanbod M.R.; Kalantarhormozi M.; Nabipour I.; Assadi M. *Ann Endocrinol*. **2023**, 84, 45–51. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2022.08.001>
- Sanli Y.; Denizmen D.; Subramaniam R. M. *PET Clin*. **2023**, 18, 201–214. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2022.11.002>
- Boyle A. J.; Cai Z.; O'Brien S.; Crick J.; Angers S.; Reilly R.M.; *Nucl Med Biol*. **2023**, 122–123, 108367. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2023.108367>
- Roesch F.; Martin M. *J Radioanal Nucl Chem*. **2022**, 332, 1557–1576. <https://doi.org/10.1007/s10967-022-08624-3>
- International Atomic Energy Agency. Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Series No. 1, Vienna, **2010**.
- Qiu Y.; Yang Q.; Zhang Y.; Song L.; Sun X.; Chen Z.; Qiu W.; Huang W.; Jiao H.; Jiang Q.; Tang J.; Kang L. *Colloids Surf. A: Physicochem. Eng.* **2023**, 657, 130587. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2022.130587>
- Eybuomwan, O.; Van Rensburg B. J.; Engelbrecht G.; Driver C. H. S.; Labuschagne M.; Joseph Sempa J.; Horn-Lodewyk J. *Nucl. Med. Mol. Imaging*. **2023**, 58, 52–61. <https://doi.org/10.1007/s13139-023-00823-4>
- Feng Y.; DeGraffenreid A. J.; Phipps M. D.; Rold T. L.; Okoye N. C.; Gallazzi F. A.; Barnes C. L.; Cutler C. S.; Ketring A.R.; Hoffman T. J.; Jurisson S. S. *Nucl Med Biol*. **2018**, 61, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2018.03.001>
- Kaanders J. H. A. M.; Bussink J.; Aarntzen E. H. J. G.; Braam P.; Rütten H.; Maazen R. W. M. v. d.; Verheij M.; Bosch S. v. d. *Semin Radiat Oncol*. **2023**, 33, 287–297. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2023.03.006>
- Poulie C. B. M.; Shalgunov V.; Elvas F.; Rymenant Y.V.; M. Euy-Sung; Battisti U. M.; Loose J. D.; Meester I. D.; Rösch F.; Veken P. V. D.; Herth M. M. M. *Eur. J. Med. Chem*. **2023**, 262, 115862. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115862>
- Sadler A.W.E.; Hogan L.; Fraser B.; Rendina L. M. *EJNMMI Radiopharm. Chem*. **2022**, 7, 21–57. <https://doi.org/10.1186/s41181-022-00173-0>
- Kazakov A.G. *Radiochemistry*. **2022**, 64, 103–119. <https://doi.org/10.1134/S1066362222020011>
- Favaretto, C.; Talip, Z.; Borgna, F. *EJNMMI Radiopharm. Chem*. **2021**, 6, 37–54. <https://doi.org/10.1186/s41181-021-00153-w>
- Guo J.; Xiong H.; Liu H.; Zhang T.; Sun X. *Coord. Chem. Rev.* **2023**, 497, 215430. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2023.215430>
- Bhise A.; Park H.; Rajkumar S.; Kiwoong L.; Seong H. C.; Jeong E. L.; Jung Y. K.; Kyo C. L.; Young-Ran Y.; Jeongsoo Y. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. **2023**, 638, 28–35. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.11.026>

24. Oláh Z.; Vogg A.T.J.; Kremmer T.; Szűcs Z.; Varga Z.; Dóczi R. *Appl Radiat Isot.* **2019**, *149*, 75-82.
<https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2019.04.004>
25. Khosroshahi F.N.; Feng Y.; Li M.; Manring S.; Tammy L. Rold T. L.; Gallazzi F. A.; Kelley S. P.; Embree M. F.; Hennkens H. M.; Hoffman T. J.; Jurisson S.S. *Bioconjug. Chem.* **2021**, *32*, 1364-1373.
<https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.0c00658>
26. Sanders V.A; Cathy S. Cutler C.S. *Nucl. Med. Biol.* **2021**, *92*, 184-201.
<https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2020.03.004>
27. Ma L.; Grant C.; Gallazzi F.; Watkinson L. D.; Carmack T. L.; Embree M.F.; Smith C. F.; Medvedev D.; Cutler C.S.; Li Y.; Wilbur D.S.; Hennkens H.M.; Jurisson S.S. *Nucl Med Biol.* **2022**, *108–109*, 61-69.
<https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2022.03.003>
28. Szilvási I. *Interdiszplináris Magyar Egészségügy* **2017**, *5*, 40-43.
29. Huang D.; Sun L.; Huang L.; Chen Y. *J. Pers.Med.* **2021**, *11*, 124-150.
<https://doi.org/10.3390/jpm11020124>
30. Goel M.; Mackeyev Y.; Krishnan S. *Cancer Nano.* **2023**, *14*, 15-51.
<https://doi.org/10.1186/s12645-023-00165-y>
31. Mhaske A.; Sharma S.; Shukla R. *J. Drug. Deliv. Sci. Technol.* **2023**, *80*, 104193.
<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104193>
32. Ahmadi M.; Khoramjouy M.; Dadashzadeh S.; Asadian E.; Mosayebnia M.; Geramifar P.; Shahhosseini S.; Ghorbani-Bidkorpheh F. *J. Drug. Deliv. Sci. Technol.* **2023**, *81*, 104249.
<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104249>
33. Ullah I. S.; Riaz S.; Khan I. U.; Ali D.; Shamaila S.; M. Raza A.M.; Sajjad A.; Sabri A. S.; Naseem S. *Arab. J. Chem.* **2023**, *16*, 105267.
<https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2023.105267>
34. Wanek T.; Mairinger S.; Raabe M.; Alam Md. N.A.; Filip T.; Stanek J.; Winter G.; Xu L.; Laube C.; Weil T.; Rasche V.; Kuntner C.; *Nucl Med Biol.* **2023**, *116–117*, 108310.
<https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2022.108310>

Radiopharmaceutical research at home and worldwide/internationally

Healing has been present since the beginning of human history. Written memories of surgeries, dentistry or treatment of the corpses can be found in ancient cultures. Medical science has been improved for centuries via new invention and technical upgrading. A special field of medical sciences is the nuclear medicine. The path to nuclear medicine is paved by the research work of several Nobel Prize winners, such as Wilhelm Conrad Röntgen, Henri Bequerel, Marie Curie, Irene and Frederic Joliot-Curie and György Hevesy all laid the foundations for nuclear medicine with their Nobel Prize-winning research work.

These special pharmaceuticals are applied for diagnostic and/or therapeutic purposes in cancer. By diagnostic examination information is obtained about the organ and its location where the radioisotope-labelled biomolecule is enriched. In these cases, the gamma emitter isotopes are applied most frequently such as ^{18}F , ^{11}C , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{152}Tb for PET and SPECT imagins.

By therapeutic examination the radiation of isotopes is applied for the cell destruction, which means surgical intervention in the dimension of elementary particles. In these cases, the radiopharmaceuticals are applied containing alpha- or beta decay isotopes such as ^{211}At , ^{149}Tb , ^{131}I , ^{90}Y , ^{67}Cu , ^{103}Pd .

A new research and application field is the so-called theranostic use of radiopharmaceuticals, when the diagnostic and the therapeutic treatments are performed with a single radiopharmaceutical because it is labelled with a nuclide that contains both decay properties. Personalized treatments can be created applying this method, which creates new opportunities in nuclear medicine.

A new research field of radiopharmaceuticals points to the greatness of Stephen Hawking's statement that chemistry is nothing more than playing Lego with atoms. A great example is the following molecule: cobalt bis(dicarbonyl)-modified gold nanoparticle with ^{124}I -labelling on the carborane periphery.

No carrier added (nca.) ^{77}As can be easily produced in a small reactor by irradiating $^{nat}\text{GeO}_2$ targets. The isotope ^{77}Ge generated via the $^{76}\text{Ge}(n, \gamma)^{77}\text{Ge}$ reaction decays to ^{77}As and this product can be separated chemically from the target material. The nca. produced isotope is an important criterion in the radiopharmaceuticals production.

Table 1. summarizes the representative group of the medical isotopes generated by reactors. Cisplatin and radioplatinum has widespread literature. The anticancer properties of cisplatin were discovered in 1969 and it was used as a radiopharmaceutical registered by the FDA (Food and Drug Administration) in 1978. The research field is still active, the aim is the synthesis of more effective or more targeted complexes. The radiopharmaceutical labelled with the ^{177}Lu isotope is not only used as a theranostic in combination with ^{68}Ga , but the research area of pharmacy is also active. Iodine isotopes are applied not only in research, but also as registered radiopharmaceuticals. ^{131}I isotope has a historical interest because it is suitable for both diagnostic and therapeutic purposes (β^- and gamma radiation). Molecule labelled with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ is one of the most widely used radiopharmaceuticals. Molecule labelled with isotope ^{77}As is not yet registered as a radiopharmaceutical, but it is a promising candidate that is already undergoing clinical trials.

In cyclotron irradiation, isotopes rich in protons are produced, which are stabilized by α^- or β^+ radiation. Table 2 summarizes some selected medical isotopes generated by cyclotron. Glucose molecule labelled with ^{18}F isotope is most often used in PET examinations. The compound was first injected in two normal human volunteers by Abass Alavi in August 1976, at the University of Pennsylvania. Since then, it has been widely used in routine diagnostic tests. Terbium is called the „Swiss army knife” of nuclear medicine, due to its relatively large number of isotopes and their properties. The medically relevant radionuclides are ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{155}Tb and ^{161}Tb . The commonly used kind of radioiodine in biolo-

gy and medicine only include iodine-123, iodine-124, iodine-125 and iodine-131. There are four important copper radioisotopes with nuclear characteristics suitable for nuclear medicine applications: ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{62}Cu and ^{61}Cu . Copper ions are essential for a multitude of biological processes. Arsenic-72 and arsenic-74 are excellent candidates for theranostic applications.

Radiopharmaceutical research is a comprehensive field that requires not only a research group, but also cooperation between several scientific fields. Lipoic acid was successfully labelled with ^{74}As isotope in our research group. The first step was the theoretical calculation of the irradiation conditions, followed by the practical optimization. An ion exchange chromatography method was developed to separate ^{74}As produced by reactor irradiation from ^{74}Ge . This method was also used to separate the ^{74}As isotope produced by cyclotron irradiation. The reduction reaction parameters of the separated ^{74}As -arsenate were optimised such as solution concentration and pH, reducing agent, reaction time before the labelling. The conditions of the labelling reaction of lipoic acid with radioactive arsenic were systematically investigated.

The use of antibody fragments has resulted in significant progress in diagnostic and therapeutic application of antigen-antibody binding. Much smaller molecules bind well to the antigen (affibody, diabody), or small molecules (nanoparticles) that bind specifically and strongly to the target molecules, which expands the clinical application of nuclear medicine theranostics.

While radionuclides can readily be viewed as the ultimate nanoparticle where the working unit, the radioactive element, is already scaled down to the atomic level. The EPR effect itself is the guarantee for the selective uptake of the radioactive labelled nanoparticles in tumour tissues. Based on their nature, nanomaterials for radiopharmaceuticals can be classified into organic and

inorganic nanomaterials. Organic nanomaterials include liposomes, exosomes, protein-based, polymeric micelles, dendrimers, and polymers, while inorganic nanomaterials include graphene, carbon, iron oxide, silica, gold, and quantum dots.

Affibody molecules are robust proteins that bind with high affinity to the targeted receptors of the tumour cell membrane. They mimic monoclonal antibodies and therefore belong to the family of antibody mimetics. These molecules can be used in both diagnostic and therapeutic applications.

Nanodiamonds (NDs) represent a new class of nanoparticles and have attracted increasing interest in medical applications. NDs are coated with an albumin-derived copolymer modified with desferrioxamine to provide a chelator for radiolabelling. Biokinetics and biodistribution are evaluated of ^{68}Ga -radiolabelled NDs in a xenograft model.

Statistics of WHO represent cancer as lethal disease. In 2022 ten million people died from cancer. Most common types of cancer are breast-, lung-, colon-, rectum- and prostate cancer. Many kinds can be treated with mere diagnostic, and the survival rate is also very high. But on the other hand, some kind can't be treated without proper therapy. That's why radiopharmaceutical research is important and innovative nowadays. Therefore, in the next 7-year period, the European Union will give priority to oncology research in addition to important topics such as climate change, renewable energies, artificial intelligence, and global security. Based on similar considerations, the Hungarian Research Network (HUN-REN), which took over the research network of the Hungarian Academy of Sciences, defined the Health Industry as one of Hungary's scientific breakthrough points, which also includes the Hungarian radiopharmaceutical research.

Sósav és szójabab – Szakmai visszatekintés

VÉRTES Ákos*

The George Washington University, Department of Chemistry, 800 22nd Street, N.W., Washington, DC 20052, USA

1. Lábtengő és sósav

Első találkozásom a kémiával 1965 tavaszán történt. Iskola után egy gondatlan lábtengő meccs befejeztével Basch Laci barátommal a Molnár utcában beszélgettünk, amikor Laci egy számomra megdöbbentő kijelentést tett:

- A sósav mindent felold.
- A vasat is? – kérdeztem.
- A vasat is.

Az a gondolat, hogy egy folyadék feloldja azt a fémeket, amiből hidakat építenek sehogy sem fért a 12-éves fejembe. Az így kiváltott kezdeti kíváncsiság hajtott évekig, hogy megismerjem a kémia világát. Ezt tovább fokozta, amikor kémia tanárnőnk, Margó néni, magnéziumot égetett. Amikor ezt Irinyi Gyuri barátommal konyhai kísérletek keretében próbáltuk megismételni, komoly akadályba ütköztünk. A gyógyszerárban kapható magnézium oxidot sehogy sem tudtuk redukálni. Így aztán maradtunk egyszerűbb, de mégis izgalmas kísérleteknél, mint például a glicerín oxidációja kálium permanganáttal. Ott, a konyhát belengő lila füstben jegyeztem el magam véglegesen a kémiával. A Mengyelejev-táblázattól ihletve megszállottan kerestem a csapadékképződés "periódusos rendszerét".

A Veres Pálné gimnázium kémia-fizika tagozatán tudásom tovább mélyült és szilárd alapokra helyeződött. Ebben különösen nagy szerepe volt a kémia tanárnőnk–Szundy Gizi néni–által vezetett kémia szakkörnek. Apám szakmai kapcsolatai révén, 1969-ben a nyári szünetben Iregszemcsén dolgoztam a Délkelet-dunántúli Mezőgazdasági Kísérleti Intézet növényanalitikai laboratóriumában. Ott szójabab és napraforgó nemesítéssel foglalkoztak, így a laborban megismerkedtem a növények olaj és fehérjetartalmának meghatározásával. Szabadidőmben az LSD előállításának receptjét tanulmányoztam. Igen ám, gondoltam: "De hol van itt az ehhez szükséges anyarozs? Itt ameddig a szem ellát csak szója van."

Gimnáziumi kémia tanulmányaimra a koronát az tette fel, hogy 1970-ben a III. Nemzetközi Kémiai Diákolimpián három társammal Magyarország színeit képviselhettem (1. Ábra). A hét résztvevő ország között a magyar csapat harmadik lett. Közben világossá vált bennem, hogy kutató vegyészként szeretném folytatni a tanulmányaimat. Mivel az Országos Középiskolai Tanulmányi Versenyen kémiából

bekerültem az első tíz közé, egyetemi felvételem az ELTE TTK vegyész szakára garantálva volt. Azért a pozitív döntésről szóló értesítésig izgultam.

2. Tudományos mindenevő

Az egyetemi évek alatt az érdeklődési köröm jóval bővebb volt a kötelező tananyagnál, így kezdettől fogva diákköröztem. Először Holderith József irányítása alatt a Kémiai Technológiai Intézet Kémiai Kibernetikai Laboratóriumában bonyolult rendszerek szimplex optimalizálásával foglalkoztam. Szabadidőmben számítógépes programozást és numerikus analízist tanultam. Jól mehetett, mert amikor harmadik évfolyamra jártam, az egyetem felkért a Számítástechnika tárgy oktatására. Közben Pulay Péter megbízott az általa kifejlesztett gradiens módszert is tartalmazó CNDO/2 kvantumkémiai program nyílt héjú szerkezetekre való kiterjesztésével. Átadott egy nagy doboz lyukkártyát meg a program listázott változatát és röviddel azután külföldre távozott. Ez nem tántorított el a feladattól, mert a program szerkezetének megismeréséből sokat tanultam. A projekt sikeres befejezéséig rendszeresen jártam a Budai Várban lévő akadémiai CDC számítógéphez a nagy doboz lyukkártyával programot futtatni.



1. Ábra. Az ifjú Vértés Ákos 1970-ben a meniszkuszra mered a III. Nemzetközi Kémiai Diákolimpián.

* Tel.: +1(202) 994 2717, e-mail: vertes@gwu.edu

A harmadik évben Beke Gyula statisztikus termodinamika kurzusa egy új világot nyitott meg számomra. Nagy lelkesedéssel vettem bele magam az ehhez szükséges gondolkodásmód és matematikai tudás elsajátításába. Ezt kiegészítendő, diákköri munka keretében polimer oldatok szerkezetét kutattam fényszóródással. Ehhez, korábbi programozási tapasztalatomat felhasználva, egy olyan tanuló algoritmust dolgoztam ki, amely a mérési eredményekre támaszkodva új kísérleteket tervezett, hajtott végre és értékelt egészen addig, amíg a feltételezett szerkezet alapján modellezett és a mért eredmények egyeztek.

Az egyetemi évek alatt valósággal faltam a tudást. A kötelező tananyagon túl, formális logikát tanultam a Jogi Karon, vektorszámítást a fizikusokkal Jánossy Lajos professzortól és axiomatikus halmazelméletet a matematikusokkal Juhász Istvántól. Szakdolgozatom keretében a vegyészet alapvető lényegét, az elemi kémiai reakciókat akartam tanulmányozni egyedi ütközések formájában. Ezt az akkoriban születőben lévő molekuláris reakciódinamika tette lehetővé keresztezett molekulásugarakon alapuló szórás kísérletek felhasználásával.¹ Ilyen készülék azonban Magyarországon nem létezett, így diplomamunkámhoz olyan kutatóhelyet kerestem, ahol az ezt megközelítő részletességgel tanulmányozhattam elemi kémiai reakciókat. Így jutottam el Matus Lajoshoz a KFKI Szilárdtestkutató Intézet (SZTKI) Kémiai Főosztályán, aki ion-molekula reakciókat vizsgált egy általa módosított tömegspektrométeren. Tőle tanultam meg, hogy a tömegspektrométert egy jó cél érdekében szét is lehet szedni. Az ion-molekula reakciók lényeges szerepet játszanak a gázkisülésekben, lézer plazmákban, magas hőmérsékletű égési folyamatokban, sugárkémiaiában, és az ionoszférában. Az erre a célra átalakított elektron ütközéses ionforrásban a vizsgált molekulák, például széntetraklorid vagy klórbenzol, nyomását növelve ion-molekula reakciókat váltottunk ki. Megmértük a reakciók sebességi állandóit és a kapott értékeket összevetettük az indukált dipólust, irányított dipólust, és átlagos dipólus beállást feltételező elméleti értékekkel.^{2,3}

3. Mágneses buborékok és szolvatált elektronok

A szakdolgozatom megvédése után a KFKI-ban a megkezdett témát szerettem volna folytatni, de doktori ösztöndíjat csak egy másik témára kaptam. Az akkor célprogramnak számító mágneses buborékmemória fejlesztésben kellett részt venni. A szükséges mágneses tulajdonságokkal rendelkező ritkaföldfém-gránátok epitaxiás előállítását ólomoxid alapú olvadék fázisban valósítottuk meg. Korábbi szerkezetvizsgálati tapasztalataim alapján én az ólomoxid alapú olvadékok oldatok szerkezetét és transzporttulajdonságait vizsgáltam. Ez a hároméves kitérő vezetett el 1979-ben az egyetemi doktori dolgozatom megvédéséhez.⁴ Bár nem az általam elképzelt irányban haladtam, ennek a periódusnak mégis volt haszna. Rengeteg szilárdtestfizikát tanultam és számos mikroelektronikában használatos technológiát ismertem meg.

A védés után mégis úgy éreztem, hogy ideje volt visszatérni a kémiához. Ez a Kémiai Főosztályon Schiller Róbert csoportjában adatott meg, ahol a szolvatált elektronok viselkedését és más töltéstranszport folyamatokat tanulmányoztam. Ezek a vizsgálatok 1982-83-ban az USA-beli University of Notre Dame-en teljesedtek ki, ahol Robert Schuler, a Radiation Laboratory igazgatója, látott vendégül. Egy éves munkával a kváziszabad elektronok szénhidrogénekben és folyékony nemesgázokban mutatott mozgékony-ságát sikerült leírni.^{5,6} A Notre Dame Radiation Laboratory lineáris elektrongyorsítóját felhasználva Fe(III) oxi-hidroxid kolloid részecskék semlegesítési reakcióját tanulmányoztam impulzus radiolízissel.⁷ A KFKI-ba visszatérve hidrogén ionok szilárd fázisú interkalációját és mozgását vizsgáltam.^{8,9} A levont tanulságokat "Anomális elektron- és protontranszport kondenzált fázisokban" című 1985-ben védett kandidátusi értekezésemben foglaltam össze.

Mivel az elemi kémiai reakciók világától még ekkor sem tudtam elszakadni, 1985-ben "Reakciódinamika" címmel az ELTE TTK felsőéves fizikus hallgatóinak speciálkollégiumot tartottam. Akkoriban viszont az is világossá vált, hogy a keresztezett molekulásugarakon alapuló szórás kísérletek megvalósításához Magyarországon nem volt meg az anyagi lehetőség.

4. Füstbement lehetőség

Az 1980-as évek elején a magyar mikroelektronikai ipar megteremtéséről született állami döntés alapján létrehozták a Mikroelektronikai Vállalatot. Ennek keretében, 1984-ben az Országos Műszaki Fejlesztési Bizottság (OMFB) szükségesnek látta egy korszerű felületanalitikai laboratórium létesítését, amihez a KFKI fejlesztette a műszereket. Tömegspektrometriás tapasztalataim alapján felkérték egy új lézerionizációs tömegspektrométer megtervezésére és megépítésére, amihez jelentős anyagi támogatás járult. Ez volt szakmai életem első nagy lehetősége, mivel megalapozta saját laboratóriumom létrehozását. Bár hasonló készülékek nyugaton már kereskedelmi forgalomban voltak, mi azokon túlmutató alapkutatásra is alkalmas berendezést terveztünk. Ezt nagyban nehezítette, hogy a szükséges elektronika, például a jelrögzítéshez szükséges ultragyors oszcilloszkóp, és bizonyos lézerek behozatalát kereskedelmi embargó (COCOM lista) nehezítette. A KFKI adottságai mégis lehetővé tették, hogy egy széleskörű interdiszciplináris együttműködésben ez a komplex berendezés mégis elkészüljön. Például az ionkeltéshez szükséges lézert Bakos József és csapata építette meg az Optikai Főosztályon. A házi tervezésű repülési idő tömegspektrométert és a hozzá tartozó ionreflektort saját terveink alapján a KFKI mechanika műhelyében készítették.^{10,11} Azonban mielőtt az ipari alkalmazásra sor kerülhetett volna, 1986 májusában a Mikroelektronikai Vállalat tragikus módon leégett. Ez derékba törte a mikroelektronikai ipar magyarországi kiépítését és a mi projektünk alól is kihúzta a szőnyeget. A kezdeti eredményeinket összefoglaló cikket a lézerplazmában keltett ionok tulajdonságairól még leköszöltük, de nyilvánvalóvá vált, hogy ismét új irányban kell elindulnom.¹²

5. A belga kapcsolat

Ezzel párhuzamosan, az Antwerpeni Egyetem (Universitaire Instelling Antwerpen, UIA) kémia tanszéke egy világviszonylatban is kiemelkedő felületanalitikai laboratóriumot alakított ki. 1986-ban Renaat Gijbels professzor, a labor egyik vezetője, felfigyelt a munkámra és meghívott egy rövid szakmai látogatásra. Ezt 1987-ben egy hosszabb meghívás követte, ami később átalakult egy 1991-ig tartó, az NFWO (Nationaal Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek) által finanszírozott, vendégprofesszori állássá. A rendelkezésre álló műszerek, számítógépes kapacitás, és a hozzám rendelt doktoranduszok jelentősen felgyorsították a munkát. Első eredményeink a lézerionizációs tömegspektrometria (mass spectrometry, MS) ionforrásában fellépő lézer-szilárd anyag kölcsönhatások és az abban keltett plazma matematikai modellezése terén születtek.¹³⁻¹⁷

Időközben Japánban nagy jelentőségű áttörés történt az alacsonyabb lézer energiákat és erős fényelnyelésű szerves mátrixot alkalmazó ionkeltési módszerekben. Miközben az MS nélkülözhetetlen eszközzé vált a kismolekulák analizálásában, molekulaionok létrehozása nagyobb biomolekulákból, például proteinekből, évtizedek óta megoldatlan probléma volt. Sokan próbálkoztak ionkeltéssel rövid lézerimpulzusok felhasználásával, de az eredmény vagy az ionizáció teljes hiánya, vagy a molekulaionok drasztikus fragmentációja volt. Végül 1988-ban Koichi Tanaka japán kutató bevezetett egy új módszert, ami forradalmasította a nagy biomolekulák tömegspektrometriás vizsgálatát.¹⁸ A később mátrix-segített lézer deszorpciós ionizáció (matrix-assisted laser desorption ionization, MALDI) névvel illetett eljárás lehetővé tette a proteinek molekulatömegének minden addiginál pontosabb meghatározását és megvetette egy új tudományág, a proteomika, alapját. Ezért az úttörő felfedezésért 2002-ben Tanaka, két másik kutatóval együtt, megkapta a kémiai Nobel díjat (2. Ábra). A lézerionizáció modellezése terén szerzett korábbi tapasztalatom lehetővé tette, hogy röviddel a MALDI bevezetése után Raphy Levine-nel, az izraeli Fritz Haber Center for Molecular Dynamics alapítójával, megalkossuk az első kvantitatív modellt, ami a protein molekulaionok fragmentációmentes keletkezését megmagyarázza.¹⁹⁻²¹



2. Ábra. Évekkel később 2003-ban Baltimore-ban találkoztunk a Nobel díjas, de igen szerény Koichi Tanakával.

Bár az antwerpeni évek alatt kiváló szakmai környezetben kedvező feltételek mellett az engem érdeklő problémákon dol-

goztam, nem volt saját laboratóriumom és saját költségvetésem. Ugyan az UIA egyetem rektora, Fred Adams, biztosított róla, hogy a vendégprofesszori állásom folyamatosan akármeddig meghosszabbítható, engem mindig zavart a tituluszom "vendég" része és az ezzel járó korlátozások. Így amikor 1991 januárjában Dortmundban egy plazmakémiai konferencián (European Winter Conference on Plasma Spectrochemistry) jelenlevő amerikai kollégák meghívtak, hogy pályázzak meg egy adjunktusi (assistant professor) állást a washingtoni George Washington University (GWU) kémia tanszékén, nem tétováztam. Ez egy viszonylag ritka, "nyugdíjas" állás volt, ahol az egyetem hat év próbaidő után dönt a véglegesítésről.

6. Amerikai újrakezdés

Tavasszal megvolt az interjú és megkaptam az állásajánlatot. Szakmai tapasztaltomra hivatkozva elértem, hogy rögtön docensi (associate professor) pozícióban kezdhettem. 1991 augusztusában nagy várakozással érkeztem az egyetemre. Ahogy a taxi átvitt a Theodore Roosevelt hídon és Washington, DC, látványa elé tárult azt gondoltam, talán még motyogtam is, "Hát akkor most itt kell megállnom a helyem." A hídról láttam, amint szemközt a reggeli napsütésben a Kennedy Center fehér márvány épülettömbje csillámlott és jobbra a távolban a Pentagon látszott, amiről akkor még sejteni sem lehetett a tíz évvel későbbi szörnyű támadás.

Megérkeztem a számomra biztosított 60 m²-es üres laborba, ahol egy mai szemmel nevetséges indulótökből kellett világszínvonalú kutatóprogramot építeni. A laborépítés és tanítás mellett rögtön elkezdtem a pályázatírást mert tudomásomra hozták, hogy a külső finanszírozási forrásokból származó jelentős támogatás megszerzése elengedhetetlen a véglegesítéshez. Ez viszont nem ment könnyen, mert egy teljesen új intézményi környezetben kellett megvalósítani úgy, hogy a kapcsolati hálózatom Európában maradt. Tehát Magyarország és Belgium után immár harmadszor kellett mindent előlről kezdeni. Bár évente féltucat konferenciára hívtak előadni, amikor a pályázatom támogatására került sor a bírálóknak mindig volt valami kifogása. Több mint egy tucat hiábavaló próbálkozás után, 1995-ben egy pályázatom jelentős támogatást kapott a National Science Foundation-tól (NSF) (3. Ábra).



3. Ábra. A sovány kezdőtökből építettem egy egyszerű tömegspektrométert, 1995-re megvolt az első sikeres NSF pályázat, és öt diák dolgozott a laborban.

Hogy méréseket tudjak végezni, a soványka kezdőtökből építettem egy egyszerű tömegspektrométert. Szokás szerint olyan kísérletekre koncentráltam, ami nem a témában logikusan következő lépést célozta meg, ezt tette a kutatók többsége, hanem két három lépéssel előbbre mutatott. Például a MALDI alapfolyamatainak vizsgálatában egy lézerrimpulzus helyett két egymást követő az ionkeltési küszöb alatti energiájú impulzust használtunk, és a közöttük lévő késleltetési időt változtattuk.^{22, 23} Ez lehetővé tette, hogy az ionkeltés mechanizmusát nanoszekundumos időfelbontással tanulmányozzuk. Elméleti téren is úttörő munkát végeztünk. Az addigi makroszkopikus folyadékdinamikai modelleket meghaladva, molekuladinamikai modelleket építettünk.²⁴⁻²⁷

Hogy a kutatások támogatása több forrásra támaszkodjon, az NSF-en kívül a Department of Energy-hez (DOE) is adtam be pályázatokat. Ezekben a MALDI-val keltett ionok belső energiájának mérését vázoltam fel hőmérő molekulák felhasználásával.²⁸⁻³² Azt reméltem, hogy ha feltárjuk az összefüggést az ionkeltés körülményei és az ionok belső energiája között, akkor lehetővé válik a fragmentáció tudatos szabályozása és ezáltal a vizsgált molekula szerkezetének mélyreható vizsgálata. Néhány próbálkozás után a DOE pályázat is sikeres volt, így akkor már két forrásból jött az indulótőke tízszeresének megfelelő támogatás. Ez lehetővé tette a csoport méretének a növelését.

Az állami intézmények tipikusan három éves támogatást nyújtanak. Eredményes kutatás esetén újabb pályázattal ki lehet terjeszteni a projektet további három évre, de egy teljesen új téma kezdésére is van lehetőség. Én az NSF támogatás továbbvitelére az utóbbi mellett döntöttem, mert az elektroporlasztásos ionkeltés (electrospray ionization, ESI) alapfolyamatai új kihívást jelentettek. Míg a MALDI módszer impulzusok formájában állította elő az ionokat, az ESI folyamatos fragmentációmentes ionkeltésre volt képes. Ez lehetővé tette, hogy az utóbbi elválasztási eljárásokkal, mint például HPLC-vel kombináljuk. A proteinek fragmentációmentes ionizációja ESI-vel a biológia számára olyan nagy jelentőségű, hogy John Fenn a módszer feltalálója is osztozott a 2002-es Nobel díjban. Az ESI működési mechanizmusára két versengő magyarázat létezett. Az egyik az elektroporlasztással előállított töltött cseppecskék többszörös Coulomb robbanáson alapuló felaprózódásából származtatta a töltött nagymolekulákat, míg a másik szerint azokat az elektromos taszítóerő löki ki a töltött cseppecskékből.



4. Ábra. A csoport egy része 2003-ban New Orleansban a Nobel díjas John Fenn társaságában.

Az ESI mechanizmus elméleti vizsgálatát a MALDI-nál már bevált molekuladinamikai módszerekkel kezdtük. A nanoszkópikus töltött cseppek modellezése több érdekes jelenségre hívta fel a figyelmet. Például ezek a cseppek nem gömb alakúak és alakjuk hevesen változik mivel a termális fluktuáció legyőzi a felületi feszültséget. A nagyszámú töltés jelenléte a cseppben ezt az alakváltoztatást tovább erősíti, ami időnként extrém méretű kitüremkedésekhez és ezekből szolvatált ionok távozásához vezet.^{33, 34} Kísérleti eredményeink a cseppformálódás gyorsfényképezésén, a cseppek méretének és sebességének a meghatározásán, a permet által hordozott áram mérésén, és a keltett ionok tömegspektrumán alapultak.³⁵⁻⁴¹ Az utóbbit az NSF pályázat útján vásárolt tömegspektrométer segítette. Ez volt az első kereskedelmi úton beszerzett nagykészülékünk. Eredményeinket egy New Orleans-i konferencián a Nobel díjas John Fennel is megvitattuk (4. Ábra).

Miután az 1995 és 2004 közötti időszakban több ilyen egyedi témavezetőn alapuló pályázatot nyertem, úgy éreztem, hogy eljött az ideje a még nagyobb méretű, komplexebb, több tanszékét átfogó pályázatok megcélzásának. Ezúttal a W.M. Keck Foundation orvosi kutatásokban használható alapvetően új műszerek fejlesztését ösztönző felhívására válaszoltam. Egy fehérje mikroszkóp koncepcióját vázoltam fel, ami a vizsgálandó élő sejtől vagy szövetből lézerrimpulzusokkal pontonként felszabadított protein ionok tömegspektrometriás elemzése alapján alkotott képet. Ebben a komoly kihívást jelentő projektben kémikusok, fizikusok, biológusok, biokémikusok, orvosok, és elektromérnökök együttműködésére volt szükség, amihez az intézményi keretet az egy korábban Fatah Kashanchi biokémikus kollégámmal közösen alapított intézet (W.M. Keck Institute for Proteomics Technology and Applications, KIPTA) szolgáltatta. Az egyetem életében először hazahoztuk az áhított trófeát, azaz a válogatóságaról ismert alapítvány támogatta a pályázatunkat.

A megnövekedett anyagi erőforrások (az indulótőke húszszorososa) új csoporttagok és műszerek beáramlását jelentette, így az egyetem 2005-ben egy nagyobb és számunkra felújított laboratóriumot bocsájtott a rendelkezésünkre. A beindult intellektuális pezsgés több alapvető cikkhez és szabadalomhoz vezetett (United States Patents US 7,735,146 B2, US 7,964,843 B2, US 8,067,730 B2 és US 8,299,429 B2).⁴²⁻⁴⁹ Az egyik kiemelkedő jelentőségű eredményünk a lézer ablációs elektroporlasztásos ionizáció (laser ablation electrospray ionization, LAESI) bevezetése. Mivel ebben a felfedezésben Nemes Péter, a csoport egyik magyar doktorandusza, is jelentős szerepet játszott, Péter a társszerzőség túl a szabadalom társhelftalálója is lett.

Ez az új légköri nyomású ionizációs módszer lehetővé tette élő sejtek és biológiai szövetek természetes környezetben történő tömegspektrométeres vizsgálatát és a bennük található molekulák két- és háromdimenziós eloszlásának meghatározását.^{43, 46, 49-55} Kedvező esetekben (értsd viszonylag nagy sejtek esetén) még a sejten belül fellépő koncentrá-

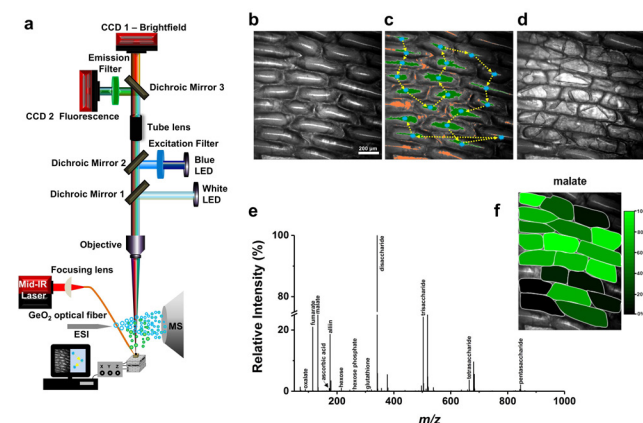
ció gradienseket is ki tudtuk mutatni.⁵⁶ Komplex biológiai rendszerek vizsgálatánál a LAESI-MS szelektivitását ionmozgékonyan alapuló elválasztással fokoztuk.⁵⁷ A módszer jelentőségét az ipar is felismerte. A LAESI szabadalom licenszét az egyetemről megvásárolta a Protea Biosciences Inc. biotechnológiai cég és gyártani kezdte, majd LAESI DP-1000 néven forgalomba hozta az ionforrást. A készüléket 2011-ben a The Scientist brit élettudományi magazin az év tíz legjelentősebb innovációi közé sorolta, majd 2012-ben a LAESI DP-1000 megkapta az innováció Oscar díjaként számotartott R&D 100 Award-ot.

Ezzel párhuzamosan, a MALDI-val keltett ionok belső energiájának jobb szabályozására a születőfélben lévő nanofotonika által nyújtott lehetőségeket boncolgattuk. Nanotechnológiai módszerek felhasználásával kidolgoztuk a szilícium nanooszlop erdő (nanopost array, NAPA) mint lézer deszorpciós ionizációs (LDI) platform előállítását, meghatároztuk a NAPA optimális dimenzióit és demonstráltuk, hogy ultraérzékeny analitikai eszközként és tömegspektrometriás képalkotásban is hasznosítható.⁵⁸⁻⁶⁵ A módszer lényege a lézersugár és a nanooszlopok fotonikai kölcsönhatásán alapul. Miden ilyen oszlop mikroméretű antennaként viselkedik és a lézersugárzás hatására nanoszekundumok alatt felmelegszik. A felületén lévő minta hasonló időskálán elpárolog és az oszlop csúcsánál kialakult erős elektromos tér által ionizálódik. A NAPA platform egy második szabadalom család alapját képezte (United States Patents US 8,084,734 B2, US 8,110,796 B2, US 8,530,833 B2, US 9,000,361 B2 és US 9,490,113 B2). A Protea Biosciences Inc. cég ehhez is megvásárolta a licenszet, megoldotta a sorozatgyártást és REDichip néven forgalomba hozta az eszközt.

A sokfajta lehetséges alkalmazás között olyanokat kerestünk, ami az általunk bevezetett ionizációs módszerek egyedülálló tulajdonságait demonstrálta. Ezek között első helyen állt az egyedi sejtek vizsgálata. A biokémia eddigi története során minden összetétel vizsgálatot nagy sejtpopulációkon, tipikusan sejtmilliókon, végeztek. Ennek a gyakorlati oka az alkalmazott analitikai módszerek korlátjaiban, például a limitált érzékenységekben rejlett. Az így kapott metabolit koncentrációk, tehát mindig az egész populációra vett átlagok voltak. A valóságban azonban minden egyes sejt egyedi koncentráció értékeket és egyedi összetételt mutat. Ezeket a különbségeket, vagyis a populáció heterogenitását, csakis egyedi sejteken végzett mérésekkel lehet meghatározni.⁶⁶ Míg a transzkripció során keletkezett különféle RNS molekulák koncentrációját már csaknem rutinszerűen mérték egyedi sejtekben,⁶⁷ a metabolit, lipid, és fehérjeösszetétel meghatározására még nem volt módszer. Az általunk bevezetett LAESI-MS és NAPA-LDI-MS nagyfokú érzékenysége lehetővé tette élő egyedi sejtek metabolit és lipid összetételének analizését (5. Ábra).⁹⁵

Mivel biológiailag érdekes rendszerekkel szerettünk volna dolgozni, ezeken a projekteken általában biológus vagy orvos szakértőkkel működünk együtt. Például a keserű

narancs (*Citrus aurantium*) levelében lévő szekréciós mirigy sejteinek analizését a United States Department of Agriculture (USDA) Agricultural Research Service növény- és rovar kutatóival együttműködve demonstráltuk.^{68, 69} A lúdfű (*Arabidopsis thaliana*) levél epidermiszének három sejt típusát June M. Kwak koreai növénybiológus közreműködésével analizáltuk.⁷⁰ A nagy mocsárcsiga (*Lymnaea stagnalis*) egyik ismert funkciójú idegsejtjében található peptideket a gerinctelen neurobiológia neves hazai szakértőjével Pirger Zsolttal (Balatoni Limnológiai Kutatóintézet) együttműködve azonosítottuk.⁷¹

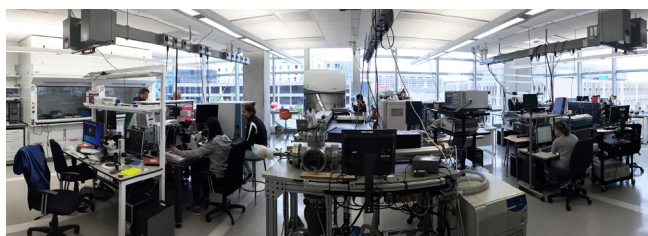


5. Ábra. (a) Az általunk épített élő egyedi sejtek analizését lehetővé tevő LAESI ionforrás a sejtek megkülönböztetését integrált világos látóterű és fluoreszcens mikroszkóp felhasználásával végzi. Az előbbi a sejt morfológiáját, míg az utóbbi a fluoroforok jelenlétét teszi láthatóvá. A sejtek középpontjának (xi, yi) koordinátáit optikai alakfelismeréssel határoztuk meg. Egy hegyesre maratott optikai szálon keresztül a sejtbe juttatott közép infravörös (mid-IR) lézer impulzusok által kiváltott abláció végzi a mintavételezést. Az XY mikropozicionáló segítségével a kiválasztott sejtek középpontját az ablációhoz egyesével az ívegszál csúcsa alá helyeztük. (b) A hagyma epidermisz sejtjei világos látóterű optikai mikroszkóp alatt. (c) A kék pontok a 20 kiválasztott sejt súlypontjának a pozícióját (x, y) jelölik, míg a sárga nyilak az abláció sorrendjét mutatják. (d) Az abláció utáni kép bizonyítja, hogy a kiválasztott sejtekből ténylegesen történt mintavételezés. (e) Az almasav eloszlása a sejtekben a malát ionok színskálával érzékeltetett intenzitása alapján. (f) Egy hagyma epidermisz sejt reprezentatív tömegspektruma LAESI-MS felhasználásával. A spektrumban összesen 108 csúcsot detektáltunk. (Reprinted and adapted with permission from Stopka, S. A.; Wood, E. A.; Khattar, R.; Agtuca, B. J.; Abdelmoula, W. M.; Agar, N. Y. R.; Stacey, G.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2021**, *93*, 9677-9687. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.1c00569>. Copyright 2021 American Chemical Society.)

Az élő sejtek analizéséhez megteremtettük a sejt kultúrák fenntartásához szükséges feltételeket. Az emberi sejteket és mikroorganizmusokat inkubátorokban tartottunk, a gerinctelenek idegrendszerének vizsgálatához akváriumokban neveltük a csigákat, és a szükséges növényeket klímakamrában termesztettük. Hogy a fertőzést elkerüljük, a tenyésztett sejteket steril fülkében kezeltük. Az egyedi humán sejtek vizsgálatát halhatatlan sejt vonalakon (például HepG2/C3A májsejteken) végeztük. Megmértük a sejt energiatartalmának heterogenitását, bizonyos lipidek újratermelésének a sebességét, és a sejt osztódás fázisai közben mutatott metabolit összetétel változásokat.^{72, 73} Mivel a mikroorga-

nizmusok térfogata jóval kisebb, mint a növényi és humán sejteké, például egy élesztő (*Saccharomyces cerevisiae*) sejtje csak 40 femtoliter (azaz ~150-szer kisebb, mint egy májsejté), vizsgálatukhoz az ultraérzékeny NAPA-LDI-MS platformot használtuk. Bemutattuk hogyan változik az élesztő sejtek metabolit összetétele és energiatermelése oxidatív stressz hatására.⁷⁴

Ahhoz, hogy egy az emberiséget érintő nagyobb kihívásokhoz is hozzá tudjunk szólni egy interdiszciplináris csapatra és további erőforrásokra volt szükség. Ez adatott meg, amikor 2014-ben válaszoltam a Defense Advanced Research Projects Agency (DARPA) felhívására, hogy új módszereket és technológiát fejlesszünk ki újonnan bevezetett kémiai ágensek hatásmechanizmusának 30 napon belüli azonosítására. Pályázatom rendszerbiológiai megközelítésre épült és a laboratóriumom vezetésével négy intézmény, a GWU, a kaliforniai SRI International, a New York állambeli GE Global Research, és a West Virginia-i Protea Biosciences Inc., dolgozott együtt. Ez az öt éves projekt periódus alatt több mint ötven kutató összehangolt munkáját jelentette.



6. Ábra. A csoport 2018-ben a DARPA projekt második felében (felül). A 2015-ben birtokba vett új labor öt tömegspektrométerrel (alul).

Minden résztvevőnek világosan körülhatárolt feladatai voltak. A humán sejt kultúrákat a kémiai ágenssel kezeltük (GWU) és a biokémiai változásokat a transzkriptomika (SRI), proteomika (GWU) és metabolómika (GWU) eszközeivel követtük. Az így kapott hatalmas adatbázist a lehetséges hatásmechanizmus felderítésére a bioinformatika eszközeivel analizáltuk (GWU és SRI). A feltételezett mechanizmusokat klasszikus biokémiai esszék segítségével validáltuk (GE). A kutatás során létrehozott szellemi termék, például a NAPA platform, ipari hasznosítását a Protea Biosciences Inc. vállalta. Ezt a megaprojektet a DARPA a korábbi legnagyobb pályázatokat egy tízes faktossal meghaladó összeggel (az egyetemi kezdőtőkém 180-szorosával) támogatta.

A pár évvel korábban elfoglalt labort mind a személyzet mind a készülékek számára szükséges hely szempontjából ismét kinőtük. Szerencsés körülmény volt, hogy az egyetem által a jól menő természet- és mérnöki tudományokkal foglalkozó tanszékek számára egy új épület építettett, ami éppen akkoriban került átadásra. Így egy jelentősen nagyobb alapterületű modern laboratóriumban folytathattunk a munkánkat (6. Ábra).

A magas szintű DARPA támogatás és a négy intézmény kutatásának az összefogása jelentős adminisztratív terhet jelentett. Például a DARPA négyhetente kért jelentést az eredményekről videokonferencia formájában. Ezen kívül évente kétszer az összes kutató és a DARPA szakértői csapata személyesen is találkozott egy szimpózium keretében, ahol megvitattuk az eredményeket és kijelöltük az előrelépés irányát. További ellenőrzésként, a projekt során háromszor egy számunkra ismeretlen de ártalmatlan ágenszt kaptunk, aminek az általunk kidolgozott módszer segítségével meghatározott hatásmechanizmusát 30 napon belül jelenteni kellett. Bár a nagy csoportméret és korlátlanul tűnő erőforrások kiemelkedő tudományos produktivitással kecsegtettek, a nyomasztó adminisztrációs kötelezettségek limitálták a cikkekben kifejezhető tudományos eredményeket. Ennek ellenére, a projekt végén termékeny öt évről számolhattunk be.^{66, 71, 73, 75-85} Azt is érdekes volt tapasztalni, ahogy a projekt mérete elérte az intézményi keretek határát. Az egyetemnek nem volt tapasztalata hasonló méretű és komplexitású projektek kezelésében. Sem az ehhez szükséges könyvelési mechanizmusok, sem a gazdasági szakemberek nem voltak adottak és több területen a technológiai infrastruktúra is hiányzott. Sok esetben ezeket nekem, mint a felelős projekt vezetőnek saját erőből kellett bepótolni.

7. Újra a szója

2014-ben egy másik nagy, több intézményt összekötő projektünk is elindult. Azon a nyáron Chris Anderton a Pacific Northwest National Laboratory (PNNL) kutatója látogatott meg a labort és felvetette egy műszerfejlesztési együttműködés lehetőségét. Úgy gondolta, hogy a LAESI által élő sejteken lehetővé tett MS vizsgálatok komoly segítséget nyújthatnak a PNNL-ben tanulmányozott növények analízisében, különösen, ha azt egyedi sejt felbontásban is meg tudjuk valósítani. A DOE pont ekkor tett közzé egy pályázati felhívást alapvetően új kémiai képalkotásra képes műszerek kifejlesztésére. Úgy gondoltuk, hogy a LAESI ionforrás és a PNNL-nél befejezés előtt álló 21 Tesla mágneses terű Fourier-transzformációs ion ciklotron rezonancia (21T-FTICR) tömegspektrométer kombinációja sok tekintetben a világon egyedülálló képalkotási lehetőségeket nyújtana. A pályázatot nagyban erősítette, hogy Gary Stacey, a University of Missouri világhírű növénybiológusa is csatlakozott hozzánk. Beadványunk sikerrel járt és kezdődhetett a munka. Az így létrejött három intézményt összefogó együttműködés sikeresen létrehozta a megálmodott műszert és nyolc éven keresztül tartós támogatást kapott a DOE-től és az NSF-től.

Gary javaslatára a készülék jelentőségét a biológiai nitrogénmegkötés egyedi sejt szintű tanulmányozásán mutattuk be. A szójabab (*Glycine max*) gyökérgumókban speciális talajbaktériumok (*Bradyrhizobium japonicum*) által fertőzött és fertőzetlen növényi sejtek keverednek. Ez lehetővé tette, a két sejtállapot metabolizmusának azonos körülmények közötti összehasonlító vizsgáljuk. Kezdetben nagyszámú anyagcseretermék két- és háromdimenziós eloszlását határoztuk meg a gyökérgumókban, majd áttértünk az egyedi sejtek metabolizmusának a feltérképezésére.⁸⁶⁻⁹⁶ A 21T-FTICR-MS kivételes specifikációira (>10 milliós tömegfelbontás, <150 ppb tömegpontosság és különlegesen széles mérési tartomány) támaszkodva a világon először mutattuk be az izotópos finomstruktúra meghatározását egyedi sejtekben és annak felhasználását addig ismeretlen metabolitok összegképletének definiálására.⁹² A sejtek pozíciójának optikai alakfelismerésen alapuló meghatározása lehetővé tette a LAESI-MS-el végzett sejtanalízis automatizálását és így nagyszámú sejt összetételének vizsgálatát. A sejtek közötti összetétel különbségek statisztikai analízisével mérhetővé vált az adott populáció heterogenitása. Ennek jellemzésére bevezettük a metabolit zaj fogalmát és ki tudtunk mutatni olyan rejtett szubpopulációkat, amelyek különböző metabolizmussal rendelkeznek.^{88, 95} Mindezeket a vizsgálatokat a több más növény mellett szójabab gyökérgumóján végeztük, ugyanazon a növényfajtán, amivel egy félvszázaddal korábban Iregszemcsén ismerkedtem meg. Itt bezárult a kör.

8. Zárszó

Az évek során az anyagi támogatás szélesedése azt jelentette, hogy egyre több tehetséges diákkal, posztdoktori munkatárssal, kutatóval és kiváló külső munkatárssal dolgozhattam együtt. Nem titkolt elégedettségemre szolgál, hogy a laboratóriumomban jeles doktoranduszok nevelkedtek, akiket a Harvard, Berkeley, és Princeton Egyetem kutatóhelyein is szívesen alkalmaztak. Többen közülük vezető ipari szakemberek és egyetemi tanárok lettek. Változatos kutatási problémákkal foglalkoztunk, új ultraérzékeny mikroelektronikai és orvosbiológiai elemzési eszközök létrehozásától az újonnan megjelenő kémiai ágensek hatásmechanizmusának gyors feltárására szolgáló módszerek kifejlesztésén át biológiai szövetek molekuláris képalkotásának újszerű módszereiig és a nitrogénmegkötés metabolizmusának egyedi sejtekben történő vizsgálatáig. Egy új kutatási területre való bekapcsolódás mindig izgalmas volt a tanulási lehetőségek és az inspiráló együttműködések miatt. Eredményeinket több mint 200 szakmai publikációban közzeltük, és a létrehozott találmányokat 19 szabadalom védi. A megteremtett szellemi tulajdon nagy része ipari hasznosításra is került és a termékeket kereskedelmi forgalomba hozták. Munkám elismeréseként az USA National Academy of Inventors (NAI) és az American Association for the Advancement of Science (AAAS) szervezetek tagjává választottak.

Tevékenységem leghálásabb (és néha frusztráló) része azonban mindig is az emberekkel való együttműködés volt. Ismeretszerzés és átadás a hallgatókkal, problémamegoldás a munkatársakkal, valamint a tanszék jövőjéről való elmélkedés a kollégákkal egyszerre jelentett kihívást és hozott beteljesülést. Miközben ezt a visszaemlékezést írom, hálát érzek mindazok iránt, akik részt vettek ebben a közel 50 éves kalandban. Visszatekintve tudatosul bennem, hogy mindez nem lett volna lehetséges a támogató környezet, a kollégák és olyan intézmények nélkül, amelyek elnézték kezdeti naivitásomat, és elviselték türelmetlenségemet. Köszönöm mindannyiuknak a több évtizednyi munkát és a lehetőséget, hogy együtt fejlődhessünk. Ahogy hazafelé vezetek a Theodore Roosevelt hídon át, eszembe jut a több mint 30 évvel ezelőtti, ellenkező irányú taxizás. Valóban szerencsésnek érzem magam, mivel az a vágy, hogy Budapest és Antwerpen után ebben a városban is "megálljam a helyem" értelmes tevékenységekhez vezetett.

Köszönetnyilvánítás

Az ötlet, hogy összefoglaljam tudományos pályafutásom főbb fejezeteit Sente Lajostól származik. Ezt és a kézirat írása során kifejtett türelmes ösztönzését őszintén köszönöm.

Hivatkozások

- McDonald, J. D.; Herschbach, D. R.; Lebreton, P. R.; Lee, Y. T. *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 769-788.
<https://doi.org/10.1063/1.1677230>
- Matus, L.; Vertes, A. *Magy. Kem. Foly.* **1978**, *84*, 458-462.
- Matus, L.; Vertes, A. *Magy. Kem. Foly.* **1979**, *85*, 318-321.
- Vertes, A. *Acta Phys. Hung.* **1979**, *47*, 209-217.
<https://doi.org/10.1007/BF03156528>
- Vertes, A. *J. Chem. Phys.* **1983**, *79*, 5558-5562.
<https://doi.org/10.1063/1.445674>
- Vertes, A. *J. Phys. Chem.* **1984**, *88*, 3722-3726.
<https://doi.org/10.1021/j150661a008>
- Vertes, A. *Radiat. Phys. Chem.* **1985**, *26*, 641-645.
[https://doi.org/10.1016/0146-5724\(85\)90101-3](https://doi.org/10.1016/0146-5724(85)90101-3)
- Vertes, A.; Schiller, R. *J. Appl. Phys.* **1983**, *54*, 199-203.
<https://doi.org/10.1063/1.331732>
- Schiller, R.; Vertes, A.; Nyikos, L. *J. Chem. Phys.* **1982**, *76*, 678-683.
<https://doi.org/10.1063/1.442721>
- Vertes, A.; Juhasz, P.; Matus, L. *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes* **1986**, *73*, 109-125.
[https://doi.org/10.1016/0168-1176\(86\)80013-1](https://doi.org/10.1016/0168-1176(86)80013-1)
- Vertes, A.; Juhasz, P.; Balazs, L. *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes* **1988**, *84*, 255-269.
[https://doi.org/10.1016/0168-1176\(88\)80103-4](https://doi.org/10.1016/0168-1176(88)80103-4)
- Vertes, A.; Juhasz, P.; Jani, P.; Czitrovszky, A. *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes* **1988**, *83*, 45-70.
[https://doi.org/10.1016/0168-1176\(88\)80087-9](https://doi.org/10.1016/0168-1176(88)80087-9)
- Vertes, A.; Juhasz, P.; Dewolf, M.; Gijbels, R. *Scanning Microsc.* **1988**, *2*, 1853-1877.
- Vertes, A.; Juhasz, P.; Dewolf, M.; Gijbels, R. *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes* **1989**, *94*, 63-85.
[https://doi.org/10.1016/0168-1176\(89\)80060-6](https://doi.org/10.1016/0168-1176(89)80060-6)
- Vertes, A.; Dewolf, M.; Juhasz, P.; Gijbels, R. *Anal. Chem.* **1989**, *61*, 1029-1035.
<https://doi.org/10.1021/ac00184a023>

16. Balazs, L.; Gijbels, R.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **1991**, *63*, 314-320.
<https://doi.org/10.1021/ac00004a004>
17. Bogaerts, A.; Chen, Z. Y.; Gijbels, R.; Vertes, A. *Spectrochimica Acta Part B-Atomic Spectroscopy* **2003**, *58*, 1867-1893.
<https://doi.org/10.1016/j.sab.2003.08.004>
18. Tanaka, K.; Waki, H.; Ido, Y.; Akita, S.; Yoshida, Y.; Yoshida, T.; Matsuo, T. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1988**, *2*, 151-153.
<https://doi.org/10.1002/rcm.1290020802>
19. Vertes, A.; Gijbels, R.; Levine, R. D. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1990**, *4*, 228-233.
<https://doi.org/10.1002/rcm.1290040613>
20. Vertes, A.; Levine, R. D. *Chem. Phys. Lett.* **1990**, *171*, 284-290.
[https://doi.org/10.1016/0009-2614\(90\)85365-J](https://doi.org/10.1016/0009-2614(90)85365-J)
21. Vertes, A.; Irinyi, G.; Gijbels, R. *Anal. Chem.* **1993**, *65*, 2389-2393.
<https://doi.org/10.1021/ac00065a036>
22. Tang, X. D.; Sadeghi, M.; Olumee, Z.; Vertes, A. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1997**, *11*, 484-488.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0231\(199703\)11:5<484::AID-RCM895>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0231(199703)11:5<484::AID-RCM895>3.0.CO;2-2)
23. Knochenmuss, R.; Vertes, A. *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 5406-5410.
<https://doi.org/10.1021/jp000494m>
24. Bencsura, A.; Vertes, A. *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *247*, 142-148.
[https://doi.org/10.1016/0009-2614\(95\)01179-1](https://doi.org/10.1016/0009-2614(95)01179-1)
25. Bencsura, A.; Navale, V.; Sadeghi, M.; Vertes, A. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1997**, *11*, 679-682.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0231\(199704\)11:6<679::AID-RCM840>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0231(199704)11:6<679::AID-RCM840>3.0.CO;2-Z)
26. Wu, X. W.; Sadeghi, M.; Vertes, A. *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 4770-4778.
<https://doi.org/10.1021/jp9806361>
27. Sadeghi, M.; Wu, X. W.; Vertes, A. *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 2578-2587.
<https://doi.org/10.1021/jp0032715>
28. Luo, G. H.; Marginean, I.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2002**, *74*, 6185-6190.
<https://doi.org/10.1021/ac020339z>
29. Chen, Y.; Vertes, A. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 9754-9761.
<https://doi.org/10.1021/jp035844u>
30. Vertes, A.; Luo, G. H.; Ye, L.; Chen, Y.; Marginean, I. *Applied Physics a-Materials Science & Processing* **2004**, *79*, 823-825.
<https://doi.org/10.1007/s00339-004-2750-7>
31. Luo, G. H.; Chen, Y.; Siuzdak, G.; Vertes, A. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 24450-24456.
<https://doi.org/10.1021/jp054311d>
32. Luo, G.; Chen, Y.; Daniels, H.; Dubrow, R.; Vertes, A. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 13381-13386.
<https://doi.org/10.1021/jp0609582>
33. Znamenskiy, V.; Marginean, I.; Vertes, A. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 7406-7412.
<https://doi.org/10.1021/jp034561z>
34. Marginean, I.; Znamenskiy, V.; Vertes, A. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 6397-6404.
<https://doi.org/10.1021/jp055708k>
35. Olumee, Z.; Callahan, J. H.; Vertes, A. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 9154-9160.
<https://doi.org/10.1021/jp982027z>
36. Marginean, I.; Parvin, L.; Heffernan, L.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2004**, *76*, 4202-4207.
<https://doi.org/10.1021/ac049817r>
37. Parvin, L.; Galicia, M. C.; Gauntt, J. M.; Carney, L. M.; Nguyen, A. B.; Park, E.; Heffernan, L.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2005**, *77*, 3908-3915.
<https://doi.org/10.1021/ac050475e>
38. Marginean, I.; Nemes, P.; Parvin, L.; Vertes, A. *Appl. Phys. Lett.* **2006**, *89*.
<https://doi.org/10.1063/1.2266889>
39. Marginean, I.; Nemes, P.; Vertes, A. *Phys. Rev. Lett.* **2006**, *97*, 064502.
<https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.97.064502>
40. Nemes, P.; Marginean, I.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2007**, *79*, 3105-3116.
<https://doi.org/10.1021/ac062382i>
41. Marginean, I.; Nemes, P.; Vertes, A. *Physical Review E* **2007**, *76*, 026320.
<https://doi.org/10.1103/PhysRevE.76.026320>
42. Li, Y.; Shrestha, B.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2007**, *79*, 523-532.
<https://doi.org/10.1021/ac061577n>
43. Nemes, P.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2007**, *79*, 8098-8106.
<https://doi.org/10.1021/ac071181r>
44. Chen, Z.; Vertes, A. *Physical Review E* **2008**, *77*.
<https://doi.org/10.1103/PhysRevE.77.036316>
45. Li, Y.; Shrestha, B.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2008**, *80*, 407-420.
<https://doi.org/10.1021/ac701703f>
46. Nemes, P.; Barton, A. A.; Li, Y.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2008**, *80*, 4575-4582.
<https://doi.org/10.1021/ac8004082>
47. Nemes, P.; Goyal, S.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2008**, *80*, 387-395.
<https://doi.org/10.1021/ac0714359>
48. Shrestha, B.; Li, Y.; Vertes, A. *Metabolomics* **2008**, *4*, 297-311.
<https://doi.org/10.1007/s11306-008-0120-8>
49. Nemes, P.; Barton, A. A.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2009**, *81*, 6668-6675.
<https://doi.org/10.1021/ac900745e>
50. Nemes, P.; Woods, A. S.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2010**, *82*, 982-988.
<https://doi.org/10.1021/ac902245p>
51. Shrestha, B.; Nemes, P.; Nazarian, J.; Hathout, Y.; Hoffman, E. P.; Vertes, A. *Analyst* **2010**, *135*, 751-758.
<https://doi.org/10.1039/b922854c>
52. Nemes, P.; Vertes, A. *Trac-Trends in Analytical Chemistry* **2012**, *34*, 22-34.
<https://doi.org/10.1016/j.trac.2011.11.006>
53. Vertes, A.; Hitchins, V.; Phillips, K. S. *Anal. Chem.* **2012**, *84*, 3858-3866.
<https://doi.org/10.1021/ac2029997>
54. Li, H.; Smith, B. K.; Mark, L.; Nemes, P.; Nazarian, J.; Vertes, A. *Int. J. Mass spectrom.* **2015**, *377*, 681-689.
<https://doi.org/10.1016/j.ijms.2014.06.025>
55. Li, H.; Balan, P.; Vertes, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15035-15039.
<https://doi.org/10.1002/anie.201607751>
56. Stolee, J. A.; Shrestha, B.; Mengistu, G.; Vertes, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10386-10389.
<https://doi.org/10.1002/anie.201205436>
57. Shrestha, B.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2014**, *86*, 4308-4315.
<https://doi.org/10.1021/ac500007t>
58. Chen, Y.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2006**, *78*, 5835-5844.
<https://doi.org/10.1021/ac060405n>
59. Walker, B. N.; Razunguzwa, T.; Powell, M.; Knochenmuss, R.; Vertes, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1669-1672.
<https://doi.org/10.1002/anie.200805114>

60. Walker, B. N.; Stolee, J. A.; Pickel, D. L.; Retterer, S. T.; Vertes, A. *Journal of Physical Chemistry C* **2010**, *114*, 4835-4840.
<https://doi.org/10.1021/jp9110103>
61. Stolee, J. A.; Vertes, A. *PCCP* **2011**, *13*, 9140-9146.
<https://doi.org/10.1039/c0cp02709j>
62. Stolee, J. A.; Walker, B. N.; Zorba, V.; Russo, R. E.; Vertes, A. *PCCP* **2012**, *14*, 8453-8471.
<https://doi.org/10.1039/c2cp00038e>
63. Walker, B. N.; Stolee, J. A.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2012**, *84*, 7756-7762.
<https://doi.org/10.1021/ac301238k>
64. Stopka, S. A.; Rong, C.; Korte, A. R.; Yadavilli, S.; Nazarian, J.; Razunguzwa, T. T.; Morris, N. J.; Vertes, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4482-4486.
<https://doi.org/10.1002/anie.201511691>
65. Samarah, L. Z.; Vertes, A. *View* **2020**, *1*.
<https://doi.org/10.1002/VIW.20200063>
66. Zhang, L.; Vertes, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4466-4477.
<https://doi.org/10.1002/anie.201709719>
67. Tang, F. C.; Barbacioru, C.; Wang, Y. Z.; Nordman, E.; Lee, C.; Xu, N. L.; Wang, X. H.; Bodeau, J.; Tuch, B. B.; Siddiqui, A.; Lao, K. Q.; Surani, M. A. *Nat. Methods* **2009**, *6*, 377-U86.
<https://doi.org/10.1038/nmeth.1315>
68. Shrestha, B.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2009**, *81*, 8265-8271.
<https://doi.org/10.1021/ac901525g>
69. Shrestha, B.; Patt, J. M.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2011**, *83*, 2947-2955.
<https://doi.org/10.1021/ac102958x>
70. Zhang, L.; Foreman, D. P.; Grant, P. A.; Shrestha, B.; Moody, S. A.; Villiers, F.; Kwake, J. M.; Vertes, A. *Analyst* **2014**, *139*, 5079-5085.
<https://doi.org/10.1039/C4AN01018C>
71. Zhang, L. W.; Khattar, N.; Kemenes, I.; Kemenes, G.; Zrinyi, Z.; Pirger, Z.; Vertes, A. *Sci. Rep.* **2018**, *8*.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-29704-z>
72. Zhang, L.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2015**, *87*, 10397-10405.
<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.5b02502>
73. Zhang, L.; Sevinsky, C. J.; Davis, B. M.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2018**, *90*, 4626-4634.
<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.7b05126>
74. Walker, B. N.; Antonakos, C.; Retterer, S. T.; Vertes, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3650-3653.
<https://doi.org/10.1002/anie.201207348>
75. Fincher, J. A.; Dyer, J. E.; Korte, A. R.; Yadavilli, S.; Morris, N. J.; Vertes, A. *J. Comp. Neurol.* **2019**, *527*, 2101-2121.
<https://doi.org/10.1002/cne.24566>
76. Fincher, J. A.; Jones, D. R.; Korte, A. R.; Dyer, J. E.; Parlanti, P.; Popratiloff, A.; Brantner, C. A.; Morris, N. J.; Pirlo, R. K.; Shanmugam, V. K.; Vertes, A. *Sci. Rep.* **2019**, *9*.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-53938-0>
77. Fincher, J. A.; Korte, A. R.; Dyer, J. E.; Yadavilli, S.; Morris, N. J.; Jones, D. R.; Shanmugam, V. K.; Pirlo, R. K.; Vertes, A. *J. Mass Spectrom.* **2020**, *55*.
<https://doi.org/10.1002/jms.4443>
78. Korte, A. R.; Morris, N. J.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2019**, *91*, 3951-3958.
<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.8b05074>
79. Korte, A. R.; Stopka, S. A.; Morris, N.; Razunguzwa, T.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2016**, *88*, 8989-8996.
<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.6b01186>
80. Li, H.; Vertes, A. *Analyst* **2017**, *142*, 2921-2927.
<https://doi.org/10.1039/C7AN00819H>
81. Morris, N. J.; Anderson, H.; Thibeault, B.; Vertes, A.; Powell, M. J.; Razunguzwa, T. T. *RSC Advances* **2015**, *5*, 72051-72057.
<https://doi.org/10.1039/C5RA11875A>
82. Stopka, S. A.; Holmes, X. A.; Korte, A. R.; Compton, L. R.; Retterer, S. T.; Vertes, A. *Adv. Funct. Mater.* **2018**, *28*.
<https://doi.org/10.1002/adfm.201801730>
83. Stopka, S. A.; Vertes, A. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)* **2020**, *2084*, 235-244.
https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0030-6_15
84. Vertes, A.; Arul, A.-B.; Avar, P.; Korte, A. R.; Li, H.; Nemes, P.; Parvin, L.; Stopka, S.; Hwang, S.; Sahab, Z. J.; Zhang, L.; Bunin, D. I.; Knapp, M.; Poggio, A.; Stehr, M.-O.; Talcott, C. L.; Davis, B. M.; Dinn, S. R.; Morton, C. A.; Sevinsky, C. J.; Zavodszky, M. I., Inferring Mechanism of Action of an Unknown Compound from Time Series Omics Data. In *Computational Methods in Systems Biology*, Ceska, M.; Safranek, D., Eds. 2018; Vol. 11095, pp 238-255.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-99429-1_14
85. Vertes, A.; Arul, A.-B.; Avar, P.; Korte, A. R.; Parvin, L.; Sahab, Z. J.; Bunin, D. I.; Knapp, M.; Nishita, D.; Poggio, A.; Stehr, M.-O.; Talcott, C. L.; Davis, B. M.; Morton, C. A.; Sevinsky, C. J.; Zavodszky, M. I., Transcriptional Response of SK-N-AS Cells to Methamidophos (Extended Abstract). In *Computational Methods in Systems Biology*, Bortolussi, L.; Sanguinetti, G., Eds. 2019; Vol. 11773, pp 368-372.
https://doi.org/10.1007/978-3-030-31304-3_29
86. Stopka, S. A.; Agtuca, B. J.; Koppelaar, D. W.; Pasa-Tolic, L.; Stacey, G.; Vertes, A.; Anderton, C. R. *Plant J.* **2017**, *91*, 340-354.
<https://doi.org/10.1111/tpj.13569>
87. Velickovic, D.; Agtuca, B. J.; Stopka, S. A.; Vertes, A.; Koppelaar, D. W.; Pasa-Tolic, L.; Stacey, G.; Anderton, C. R. *Isme Journal* **2018**, *12*, 2335-2338.
<https://doi.org/10.1038/s41396-018-0188-8>
88. Stopka, S. A.; Khattar, R.; Agtuca, B. J.; Anderton, C. R.; Pasa-Tolic, L.; Stacey, G.; Vertes, A. *Frontiers in Plant Science* **2018**, *9*.
<https://doi.org/10.3389/fpls.2018.01646>
89. Stopka, S. A.; Samarah, L. Z.; Shaw, J. B.; Liyu, A. V.; Velickovic, D.; Agtuca, B. J.; Kukolj, C.; Koppelaar, D. W.; Stacey, G.; Pasa-Tolic, L.; Anderton, C. R.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2019**, *91*, 5028-5035.
<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.8b05084>
90. Agtuca, B. J.; Stopka, S. A.; Evans, S.; Samarah, L.; Liu, Y.; Xu, D.; Stacey, M. G.; Koppelaar, D. W.; Pasa-Tolic, L.; Anderton, C. R.; Vertes, A.; Stacey, G. *Plant J.* **2020**, *103*, 1937-1958.
<https://doi.org/10.1111/tpj.14815>
91. Agtuca, B. J.; Stopka, S. A.; Tuleski, T. R.; do Amaral, F. P.; Evans, S.; Liu, Y.; Xu, D.; Monteiro, R. A.; Koppelaar, D. W.; Pasa-Tolic, L.; Anderton, C. R.; Vertes, A.; Stacey, G. *Mol. Plant. Microbe Interact.* **2020**, *33*, 272-283.
<https://doi.org/10.1094/MPMI-06-19-0174-R>
92. Samarah, L. Z.; Khattar, R.; Tran, T. H.; Stopka, S. A.; Brantner, C. A.; Parlanti, P.; Velickovic, D.; Shaw, J. B.; Agtuca, B. J.; Stacey, G.; Pasa-Tolic, L.; Tolic, N.; Anderton, C. R.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2020**, *92*, 7289-7298.
<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c00936>
93. Samarah, L. Z.; Tran, T. H.; Stacey, G.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2020**, *92*, 7299-7306.
<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c00939>
94. Samarah, L. Z.; Tran, T. H.; Stacey, G.; Vertes, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 9071-9077.
<https://doi.org/10.1002/anie.202015251>

95. Stopka, S. A.; Wood, E. A.; Khattar, R.; Agtuca, B. J.; Abdelmoula, W. M.; Agar, N. Y. R.; Stacey, G.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2021**, *93*, 9677-9687. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.1c00569>
96. Dolatmoradi, M.; Stopka, S. A.; Corning, C.; Stacey, G.; Vertes, A. *Anal. Chem.* **2023**, *95*, 17741-17749. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.3c03651>

Hydrochloric acid and soybean – A professional retrospective

Ákos Vertes was born in Budapest, Hungary. He got his B.S. and Ph.D. degrees in chemistry from the Eötvös Loránd University in 1974 and 1979, respectively. In 1979 he was appointed research associate at the MTA Central Research Institute for Physics. In 1987, he was promoted to senior research associate, while also serving as Deputy Head of the Department of Chemistry from 1986 to 1989. From 1987 until 1991, he was an Assistant Professor at the University of Antwerp in Belgium.

In 1991 he was hired for a tenure track position by the George Washington University in Washington, DC, in the USA as an Associate Professor of Chemistry. In 1996 he was awarded tenure, and in 1997 he became Deputy Chair of the Department of Chemistry. He was promoted to Professor of Chemistry in 2000, and in 2003, as a secondary appointment, to Professor of Biochemistry and Molecular Biology.

In 2002 he co-founded the W. M. Keck Institute for Proteomics Technology and Applications at the university and became its co-director. In addition to his primary position at the university, from 1993 to 2003 he was a Guest Researcher at the Naval Research Laboratory in Washington, DC. From 2003 to 2008 he also worked as an Adjunct Scientist at the National Institutes of Health in Bethesda, Maryland.

In 2007, Prof. Vertes working with Péter Nemes, a graduate student in his group, developed a new ionization technique for mass spectrometry (MS). They named it laser ablation electrospray ionization (LAESI). This new method enabled the direct analysis, as well as the two- and three-dimensional molecular imaging of biological tissues and the analysis of single cells by MS. He introduced single cells as image voxels in MS imaging and established new techniques for the high throughput analysis of single cell metabolomes. The latter enabled the characterization of metabolic heterogeneity in cell populations and the discovery of hidden cellular phenotypes. Four years later, the LAESI-MS technology that was commercialized as the LAESI-DP 1000 Direct Ionization System, received the “Top 10 Innovations of 2011” award from *The Scientist* magazine. The following year it was ranked as one of the 100 most technologically significant products of 2012 by *R&D Magazine*.

In 2009, Prof. Vertes and colleagues discovered a nanophotonic ionization platform, named silicon nanopost array (NAPA), for

laser desorption ionization MS capable of ultratrace analysis and molecular imaging. These capabilities were demonstrated by exploring the compositional changes in single yeast cells exposed to oxidative stress. In 2015 the NAPA platform was commercialized as the REDIchip.

His laboratory was the first to demonstrate the mass spectrometric detection of subcellular metabolite and neuropeptide gradients.

During the 2014-2020 period, he was the Principal Investigator on a large multi-institutional research project aimed at rapidly determining the mechanism of action for an emerging biological or chemical threat agent. His approach was based on high throughput, and ultrasensitive methods applicable in systems biology, proteomics and metabolomics, and new methods for molecular imaging of biological tissues. He also participated in a major interdisciplinary project to unravel the metabolic processes involved in biological nitrogen fixation with single cell resolution. These goals required the development of new analytical techniques and instrumentation applicable in diverse fields of chemistry, biology, and medicine.

From 2024 he is a Professor Emeritus of Chemistry at the George Washington University. His research has been presented in over 200 peer-reviewed publications with over 10,000 citations ($h = 55$), and in two co-edited books. He is a co-inventor on 19 patents. His patents have been licensed and commercialized by multiple industrial partners. He was elected Fellow of the American Association for the Advancement of Science (AAAS), Fellow of the National Academy of Inventors (NAI), and received the Distinguished Researcher Award at GWU, the 2012 Hillebrand Prize and the Oscar and Shoshana Trachtenberg Prize for Scholarship. He is a Doctor of the Hungarian Academy of Sciences. He served as a Visiting Faculty at the Lawrence Berkeley National Laboratory, an MTA Distinguished Guest Scientist in Hungary, a Visiting Professor at the Shanghai Jiao Tong University in China, and twice as a Visiting Professor at the Swiss Federal Institute of Technology Zurich (ETH Zurich) in Switzerland. He has maintained research collaborations with colleagues at Hungarian institutions, including the Central research Institute for Chemistry, the University of Debrecen, the University of Pécs, and the Balaton Limnological Research Institute.

A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült

Főszerkesztő: Sente Lajos

Szerkesztő: Balogh György Tibor

Technikai szerkesztő: Dinnyés Tünde

A szerkesztőség címe:

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerészi Kémiai Intézet, 1092 Budapest, Högyes Endre u. 9.;
telefon: +36 20 480 5172; e-mail: balogh.gyorgy.tibor@semmelweis.hu

Kiadó:

Magyar Kémikusok Egyesülete, 1106 Budapest, Fehér út 10.; Felelős kiadó: Dr. Szabó János Zoltán
telefon: +36 30 720 4417; e-mail: szabojanos@mke.org.hu

URL: <http://www.mke.org.hu>

Internetes változat: <http://www.mkf.mke.org.hu>

Tördelés:

Europrinting Kft., 1185 Budapest, Lajta utca 3. Telefon: +36 1 287 8495, +36 70 381 8239

Felelős vezető: Endzsel Ernő

Terjeszti a Magyar Kémikusok Egyesülete

Közleményeink kivonatossan is csak a lapunkra való hivatkozással vehetők át.

Egyes cikkek teljes egészben való átvételéhez a szerkesztőség külön engedélye szükséges.
A folyóiratot az MTA MTMT indexeli és a REAL, továbbá az Országos Széchényi Könyvtár (OSZK)
Elektronikus Periodika Adatbázisa és Archívuma (EPA) is archíválja.

Index: 25.540

ISSN 1418-8600 (Online)

