

Magyar

Kémiai Folyóirat

Kémiai Közlemények

128. ÉVFOLYAM, 2022

3-4

A Magyar Kémikusok Egyesülete tudományos folyóirata
A Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Osztályának közleményei
Magyar Kémiai Folyóirat 128. évfolyam, 3-4. szám 105-164. oldal, 2022

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 magyar nyelvű 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 közül (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 közéletre 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 közölt cikkek másod-közlését a folyóirat nem vállalja. Terjedelem túllépést csak a szerkesztőbizottság hozzájárulásával, a többlet terjedeleme 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 terjedelemtől túllépéséhez esetenként a Szerkesztő Bizottság – a költség-többlet szerző általi megtérítése ellenében – hozzájárulhat.

A papír-alakú bírálatokat a következő címre kérjük eljuttatni: 1111 Budapest, Szent Gellért tér 4, BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Szerves Kémia Csoport, Huszthy Péter szerkesztő.

Az ELTE címet (ebben a formában: Magyar Kémiai Folyóirat, főszerkesztő, c/o ELTE Általános és Szervetlen Kémiai Tanszék, 1528 Budapest 112., Pf. 32.) csak akkor használják, ha kimondottan a főszerkesztőnek szóló levélről van szó (pl. reklamáció – mondjuk elfogult bírálat, plágium, etc. esetében).

Az irodalmi hivatkozásoknál a DOI számokat is kérjük feltüntetni.

Színes ábrákat csak fekete-fehér formában tudunk megjelentetni. Az emiatt bekövetkező esetleges információ-vesztés elkerülésére kérjük, hogy a szerzők ezt a körülményt tartsák szem előtt.

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 mintafájl, 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: Sohár Pál

A szerkesztőbizottság tagjai:

Baranyai András, Felinger Attila, Gelencsér András,
Keglevich György, Szakonyi Zsolt, Szilágyi László

Szerkesztő: Huszthy Péter

Technikai szerkesztő: Dinnyés Tünde

TARTALOMJEGYZEK

Főszerkesztői levél 106

MEGEMLEKEZÉS

Sár Cecília, Kálai Tamás: Hideg Kálmán (1934-2018) élete és munkássága 107

KÖZLEMÉNYEK

Bohátka Sándor: Kvadrupól tömegspektrométerek, mérőrendszerek, módszerek fejlesztése és kutatások – 40 év eredményei az ATOMKI-ban..... 114

Császár Attila Géza, Fábri Csaba és Jonathan I. Rawlinson: Kváziszerkezetű molekulák dinamikája 123

SZÉKFOGLALÓ

Szente Lajos: Alap- és alkalmazott kutatások a ciklodextrin technológiában..... 130

PHD ÖSSZEFOGLALÓ

Mayer Szabolcs, Nagy Nóra, Keglevich Péter, Ábrányi-Balogh Péter, Hazai László: Sejtostódásgátló hatású vindolin- és flavonoidszármazékok előállítása 137

Golcs Ádám, Huszthy Péter és Tóth Tünde: Akridin- és akridonegységet tartalmazó makrociklusok előállítása, molekuláris felismerése és alkalmazása 143

Mihalovits Levente Márk, Ferenczy György és Keserű György Miklós: A kovalens enziminhibíció számítási kémiai jellemzése 150

Nikita Sharma, Pap Zsolt, Seema Garg, Hernádi Klára: A bizmut oxohalogenidek szén nanocsővel történő módosításának hatása azok szerkezetére és fotokatalitikus aktivitására 157

CONTENT

Letter from editor-in-chief 106

OBITUARY

Cecília Sár, Tamás Kálai: Life and legacy of Kálmán Hideg (1934-2018) 107

PAPERS

Sándor Bohátka: Development and research of quadrupole mass spectrometers, measuring systems and methods – results of 40 years in ATOMKI..... 114

Attila Géza Császár, Csaba Fábri and Jonathan I. Rawlinson: Dynamics of quasistructural molecules..... 123

LECTURE

Lajos Szente: Academic- and applied research in cyclodextrin technology 130

PHD SUMMARY

Szabolcs Mayer, Nóra Nagy, Péter Keglevich, Péter Ábrányi-Balogh, László Hazai: Synthesis of vindoline – chrysin derivatives with antitumor effect 137

Ádám Golcs, Péter Huszthy and Tünde Tóth: Synthesis, molecular recognition and application of macrocycles containing acridine or acridone unit 143

Levente Márk Mihalovits, György Ferenczy and György Miklós Keserű: Computational characterization of covalent enzyme inhibition..... 150

Nikita Sharma, Zsolt Pap, Seema Garg, Klára Hernádi: Investigation of BiOX structural and photocatalytic activity by modifying with CNT 157

Tisztelt Előfizetőink és Olvasóink!

A húsz esztendeje megújult Magyar Kémiai Folyóirat megalapítása óta 128. évfolyamának utolsó számait tartják kezükben. Ezt a „kis jubileumot” egyfajta győzelemként éli meg a szerkesztőség, hiszen két évtizede a lap a megszűnés küszöbén állt és csak kemény ellenállást legyőzve sikerült a kiadványt életben tartani, s az immár egy és negyedszázadosnál is „korosabb” hagyományt a jövő magyar vegyésztársadalma számára megőrizni.

Azt reméljük, hogy a szerkesztőbizottság legfőbb törekvését, hogy megőrizze, s a lehetőségekhez mérten emelje a folyóirat szakmai színvonalát sikerült a körülményekhez képest megvalósítani. Elsőrendű célunk továbbra is a magyar kémiai szaknyelv ápolása és folytonos korszerűsítése, valamint hozzáférhetővé tétele a szakmai utánpótlás és a határainkon kívül tevékenykedő magyar vegyésztársaink számára, akik a környező országokban idegen nyelven tanulták és oktatják a kémiát, más nyelven olvassák a szakirodalmat, s legtöbbször idegen nyelvet használnak kutató és/vagy oktatómunkájukban.

A hazai legfontosabb kémia kutatóhelyeken a legutóbbi néhány évben elért eredményeket összefoglaló különszámok sorában, a 128. kötetben a Pécsi Tudományegyetem kémiai témájú publikációi kaptak helyet. A szám vendégszerkesztőjének, Perjési Pálnak, ezúton is szeretnénk megköszönni közreműködését.

A 128. kötetben is folytattuk az akadémiai székfoglalók közreadását. Ezúttal Sente Lajos levelező tag, a ciklodextrin-származékokkal kapcsolatos, nagy gyakorlati jelentőségű alap- és technológiai kutatásairól tartott székfoglaló előadásának szerkesztett változata jelent meg a 2022/3-4. lapszámban.

A közelmúlt kiemelkedő kémikusai életpályáját bemutató rovatunkban három kiváló pályatársunkról is megemlékezünk. A 2022/1 lapszámban Deli József írása látott napvilágot Zechmeister Lászlóról, a Pécsi Tudományegyetem (PTE) Kémiai Intézetének megalapítójáról, a karotinoid-kémia és a kromatográfia kiemelkedő, hazai és nemzetközi karriert befutott kutatójáról.

Ugyancsak ez a lapszám tartalmazza Jalsovszky György közleményét a hazai infravörös spektroszkópia egyik úttörőjének, Holly Sándornak kutatómunkájáról és szintetikus kémikus kollégáit új vegyületek százainak szerkezet-bizonyításával segítő tevékenységéről.

A kötetet záró kettős (3-4.) számban a PTE Eötvös koszorúval kitüntetett emeritus professzoráról, Hideg Kálmánról, jelent meg tanítványai, Sár Cecília és Kálai Tamás összefoglalója, emléket állítva a nemrég elhunyt és a hetero-makrociklusok és a metabolit-kutatásokban nagy fontosságú szabadgyökös nitroxid-vegyületek nemzetközi elismertségű specialistájának.

Kiss Tamás a Szegedi Tudományegyetem emeritus professzora, a bio-szervetlen kémia területének kiváló kutatója, a koordinációs- és komplex-vegyületek, jelentős részt a vanádium-komplexek vizsgálatában ért el kiemelkedő eredményeket. Visszaemlékezésében az e tudományterületen végzett kutatómunkájának eredményeit tekinti át.

Örömünkre szolgál, hogy a 128. kötet számaiban helyet kaptak PhD-értekezések összefoglalói. Ezek közreadását továbbra is szorgalmazzuk, erre kérjük a témavezetőket, s ezt előre is mindannyiuknak köszönjük.

A Szerkesztőség és a magam nevében, megköszönöm a kéziratokat elbíráló kollégáink önzetlen és gondos munkáját. A 128. évfolyam számaiban megjelent közlemények lektorai: Ábrányi-Balogh Péter, Baranyai András, Bátorfi Sándor, Benkő Zoltán, Felinger Attila, Galbács Gábor, Hernádi Klára, Hórvölgyi Zoltán, Höltzl Tibor, Hosztafi Sándor, Iván Béla, Jedlovsky Pál, Keglevich György, Kiss Lóránd, Klebovits Imre, Korecz László, Kotschy András, Lelik László, Lendvay György, Mazák Károly, Nemes András, Németh Gábor, Novák Zoltán, Pusztai László, Riedel Miklós, Simig Gyula, Skodáné Földes Rita, Surján Péter, Szakonyi Zsolt, Szalai István, Szepes László, Szilágyi András, Szilágyi Imre, Tálás Emília, Turányi Tamás, Veszprémi Tamás, Vékey Károly és Volk Balázs.

Köszönöm a Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Tudományok Osztályának a folyóirat megjelentetéséhez nyújtott anyagi támogatását, a szerzőknek, hogy kézírataikat a Magyar Kémiai Folyóiratban publikálták, előfizetőinknek és olvasóinknak pedig a lapunk iránti bizalmat és támogatást.

Sohár Pál
főszerkesztő

Hideg Kálmán (1934-2018) élete és munkássága

SÁR Cecília,^a KÁLAI Tamás^{a,b,*}

^aPTE GYTK Szerves és Gyógyszerkémiai Intézet, Honvéd u. 1, 7624 Pécs, Magyarország

^bPTE Szentágotthai János Kutatóközpont, Ifjúság u. 20, 7624 Pécs, Magyarország

1. Bevezetés, kezdeti évek, család

Hideg Kálmán (1. kép) 2018. január 18-án, hosszantartó, súlyos, krónikus betegség következtében elhunyt, így munkásságának fontosabb állomásait mi, a leghosszabb ideig vele dolgozó, még aktív munkatársai, tanítványai írjuk meg.

Manapság a kutatókat tudományometriai paramétereik alapján ítélik meg. Hideg professzor paraméterei magukért beszélnek: 1960 óta 269 angol nyelvű közleménye jelent meg nemzetközi folyóiratokban. Emellett 29 közleménye volt angol nyelvű, hazai kiadású folyóiratokban, 30 szabadalomnak volt egyedüli vagy társszerzője, 1 könyvben és 6 könyvfejezetben volt társszerző, 6635 független idézete van, összesített impakt faktora 716,9, H-indexe 48.



1. Kép. Hideg Kálmán emeritus professzor.

Hideg Kálmán 1934. július 9-én született a Borsod-Abaúj-Zemplén megyei Belsőbőcsön. Édesapja id. Hideg Kálmán, édesanyja Szabó Mária gazdálkodók voltak. A négy elemi szülőfalujában végezte, majd egyházi tehetséggondozás eredményeként a Sárospataki Református Gimnáziumba került 1944-ben. A háború után a kommunista rezsim az egyházi iskolákat megszüntette, ill. államosította és az esetleges ellenállás megakadályozására a diákságot is felcserélte a különböző felekezeti intézmények között. Így került Hideg Kálmán a mezőkövesdi I. László Gimnáziumba (re-

detileg katolikus gimnázium) és ott érettségizett 1952-ben. Szerencse volt a szerencsétlenségben, hogy oda került egy nagyon jó kémia tanár is, aki megszerettette vele a kémiát, így 1952-ben felvételt nyert a debreceni Kossuth Lajos Tudományegyetem kutatóvegyész szakára. Itt ismerte meg Hankovszky Olgát (1934-2020), későbbi feleségét, akitől két gyermekük született, és akit 1958-ban feleségül vett (2. kép).



2. Kép. Hideg Kálmán és Hankovszky Olga esküvői képe 1958-ból.

Hideg Kálmán az egyetemi tanulmányai utolsó évében az akkoriban alakult Biogal Gyógyszergyárban dolgozott externistaként, Bognár Rezső akadémikus ajánlásával. 1957-ben szerzett kutatóvegyész diplomát. A Debreceni Agrártudományi Egyetemen kezdett tanítani, majd két év múlva feleségével együtt egy professzora ajánlására pályáztak 1959-ben Pécsre. Kezdetben csak ő kapott állást a Pécsi Orvostudományi Egyetemen, a Méhes Gyula vezette

* Főszerző. Tel.: +36 72 536 220; e-mail: tamas.kalai@aok.pte.hu

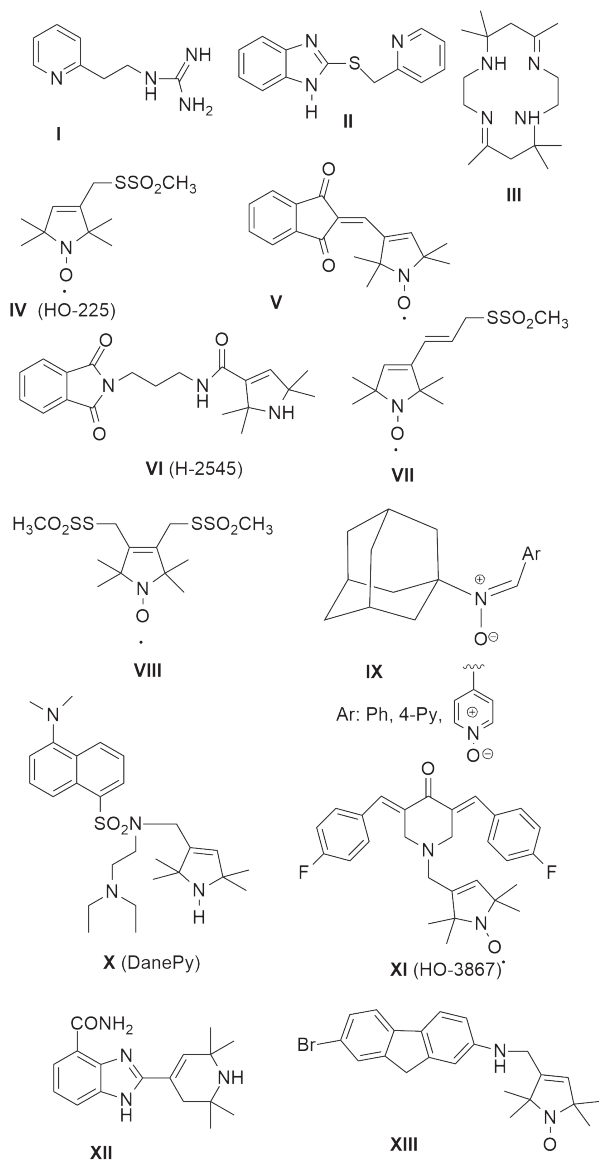
Gyógyszertani Intézetben. Felesége a Kacsótai Tejüzem laboratóriumában tudott elhelyezkedni, de rövidesen ő is az egyetemre került. Ideiglenesen gondolták a pécsi tartózkodást, azonban Éva lányuk már itt született meg, és végül is itt indult el a szakmai pályafutásuk.

2. A kutatói pályafutás főbb állomásai

Hideg Kálmán és felesége az akkori Gyógyszertani Intézetben alakította meg szintetikus kutatócsoportját, ekkor csatlakozott hozzájuk asszisztensként Huszár Terézia, Ott Miklósné, Halász Aladárné, Lovas Lászlóné. Ebben az időben keringésfarmakológiai és antimikrobiális hatóanyagok szintézisével foglalkoztak és ekkor alapozták meg a későbbi intézet gyógyszerkutatási és heterociklusos kutatási profilját. Hideg Kálmán 1962-ben a KLTE-en doktortált „Hipotenzív hatású ω -alkil-amin-ftálimid és izoindolin vegyületek előállítása” című értekezésével, majd 1967-ben megszerezte a kandidátusi fokozatot „Benzazolok és 6,7-benzo-[1,5]-tiazepinek” című munkájával.

Ennek az időszaknak egyik legfigyelemreméltóbb eredménye a Mikrobiológiai Intézettel együttműködésben Pácsa Sándorral kifejlesztett vírusellenes 1-(2-(piridin-2-il)etil)guanidin (**I**) szintézise volt (1. ábra), amelyet a *Nature*-ben publikáltak.¹ Szintén ekkoriban született meg a 156830 lajstromszámú magyar szabadalom² is: „Eljárás szubsztituált benzazol-származékok előállítására” címmel, amely a (**II**) vegyületet is magában foglalta sok más benzazolszármazékkal egyetemben. Ezeket a vegyületeket csak antimikrobiális, ill. később a hexobarbitál metabolizmusát³ befolyásoló indikációkban vizsgálták, gyomorsav-szekréció gátlását nem, noha egyetlen lépésre (oxidáció szulfoxiddá) voltak az AstraZeneca-nak 15-20 évvel később hatalmas üzleti sikert hozó Esomeprazol (omeprazol) gyomorsavszekréció-gátló molekulájától. Később ez a magyar szabadalom a svéd fejlesztőknek, rendkívül sok „fejfájást” okozott.⁴ Hideg Kálmán eredményeire felfigyeltek külföldön is, és 1970-ben egy évet a skóciai St Andrews-i Egyetem Kémiai Intézetében töltött Douglas Lloyd professzor meghívására. Ebben az időszakban köteleződött el a makrociklusok szintézise mellett, ugyanis mentorával ekkor dolgozták ki a világon elsőként a „nem templált” makrociklusok szintézisét,⁵ így az 5,5,7,12,12,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciklotetradeka-7,14-dién (**III**) előállítását.

Hazatérve Skóciából új helyzet várt rá, akkorra ugyanis megváltozott a Gyógyszertani Intézet vezetése és koncepciója, és már nem akarták a szintetikus kémiai vonalat tovább vinni. Így Hideg Kálmán és kutatócsoportja a Tigyi József akadémikus vezette Biofizikai Intézet égisze alatt működő Központi Kutatólaborba került. Tigyi professzor biztatására kezdtek foglalkozni az akkoriban Magyarországon nehezen hozzáférhető stabilis nitroxid szabadgyökös vegyületek szintézisével, kielégítő az intézetben dolgozó Belágyi József vezette ESR-es kutatócsoport igényeit is.



1. Ábra. Hideg Kálmán munkásságának mérőöldköve vegyületei.

Az átmenetinek tervezett kirándulás a nitroxid szabad gyökök világába nagyon is véglegesnek bizonyult: több ezer HO-s (Hungarian Oxy) vegyületet eredményezett és immáron kétszáz feletti közleményt, 8 PhD/kandidátusi értekezés (Lex László, Csekő József, Sár Cecília, Kálai Tamás, Kulcsár Győző, Bognár Balázs, Úr Györgyi, Mostafa Isbera), két habilitációs munka (Sár Cecília, Kálai Tamás) és egy MTA doktori értekezés (Kálai Tamás) megszületéséhez vezetett. Az 1975-ben kezdett kutatás annyira sikeres volt, főleg a pirrolin típusú nitroxidok területén,^{6,7} hogy 1979-ben a Pécsi Orvostudományi Egyetemen szervezték meg az I. Nemzetközi Nitroxid Kongresszust (3. kép), ahol először találkozhattak a vasfüggöny két oldalán működő, nitroxidok szintézisével és alkalmazásával foglalkozó kutatók. A konferenciasorozat kisebb-nagyobb megszakításokkal azóta is folytatódik, 2017-ben Padovában (Olaszország) tartották a legutóbbi, 8. kongresszust.



3. Kép. Az 1979-ben a POTE-en megrendezett I. Nitroxid Kongresszus résztvevői.

Az 1980-as évek (4. kép) szintén számos pozitív változást hoztak. Hideg Kálmán 1980-ban John Keana laboratóriumában, az Oregon State University-n (Eugene, Oregon, USA) töltött 6 hónapot, majd onnan hazatérve védte meg a kémiai tudományok doktora értekezését "Heterociklusos vegyületek szintézise béta-elektrofil ketonok és dinukleofilek reakciójával" címmel. A korábban említett Központi Kutató Labor önálló egységgé vált, a kutatócsoport az akkoriban felújított Honvéd u. 1. alatti épületbe költözött, több más kutatócsoporttal együtt. Nevük „Központi Kutató Labor, Kémia” lett. Hideg Kálmánt a KLTE címzetes egyetemi tanárává nevezték ki 1984-ben, 1986-ban pedig az akkori POTE-en, a Központi Kutató Laborban lett társprofesszor.



4. Kép. A „Hideg labor” munkatársai 1980-ból.

E mellett ellátta a Pécsi Akadémiai Bizottság III. sz. Műszaki, Kémiai- és Földtudományok Szakbizottságának elnöki teendőit is 1976-1985 között. Mind a hazai, mind a nemzetközi kapcsolatai ekkorra teljesedtek ki, többek között Lawrence J. Berlinerrel, akivel a máig legszelebb körben alkalmazott reverzibilis cisztein-jelölő metántioszulfonát spinjelző reagenst (IV, HO-225) publikálták.⁸ A hazai kapcsolatai közül a teljesség igénye nélkül a spektroszkópiával foglalkozó kutatókat említjük: Jekő József (Alkaloida), Jerkovich Gyula (GYKI), Sohár Pál (EGYT/EGIS majd ELTE), Szabó Zoltán (Alkaloida), Rockenbauer Antal (MTA-KKKI). Horváth Lászlóval (MTA-SZBK) az indándion típusú spinjelző vegyülettel (V) az ATP-áz membránfehérjéket tanulmányozták.⁹ Az 1980-as évek nagy fejlesztése volt a H-2545 (A-2545, VI) szabadalmaztatott vegyület, amely a Vaughan-Williams osztályozás szerinti IV osztályú, a szívizomban akkumulálódó kardioprotektív szer.¹⁰ A vegyületet az Alkaloida Vegyészeti Gyárban fejlesztették Frank László vezetésével. A vegyület számos előnyös tulajdonságot mutatott klinika I fázisban, azonban az Alkaloida Vegyészeti Gyár felmondta a fejlesztést a rendszerváltozást követő privatizációnak is „köszönhetően”.

Hideg Kálmán kiterjedt ipari kutatási kapcsolatokat folytatott a 70-es és 80-as években a Kőbányai Gyógyszergyárral (ma Richter Gedeon Nyrt.), az EGYT-vel (később EGIS), az Alkaloidával és a Reanallal. Utóbbi a laborban előállított spinjelző vegyületeket forgalmazta világszerte (5. kép). A „KK-munkákból” és az eladott vegyületekből befolyt pénzeket az intézet fejlesztésére (eszközök, bútorok, könyvek), a munkatársaknak adott juttatásokra fordították.

Az akkor kifejlesztett spinjelző vegyületeket nem szabadalmaztatták, és számos finomvegyszer cég elkezdte gyártani azokat, leszorítva az árakat és megszüntetve a labor és a Reanal monopolhelyzetét. Később már a Reanalnak sem érte meg a vegyületeket forgalmazni. Az ipari lehetőségek visszaszorulásával az 1980-as évek végétől napjainkig az intézet működését OTKA, ETT, majd NKFI, GINOP és kiadványi pályázati pénzekből finanszírozzuk.



5. Kép. A Reanal által forgalmazott spinjelző vegyületek katalógusának címlapja az 1980-as évekből.

A rendszerváltás évei is számos változást hoztak. 1989-ben nyugdíjazták feleségét, aki a legfőbb munkatársa és segítője volt. Ezen felül az évtizedekig stabil személyzet is lecserélődött szintén nyugdíjazás, családi okok miatti más városba költözés, stb. következtében, és új asszisztenseket kellett betanítani (Kneif Józsefné, Mácsainé Bárász Nóra, Rozsnyai Blanka, Kohári Gabriella, Balog Mária, Horváthné Csokona Viola) és persze új doktorandusz hallgatókat fogadni, többek között a jelen közlemény szerzőit.

Ugyanakkor számos új nemzetközi kapcsolat is született a spinjelző vegyületek alkalmazása, és nem utolsósorban a spinjelzők további fejlesztése kapcsán. Szintén a teljeség igénye nélkül Peter Fajer-ral (NHMFL, Talahassee, USA),¹¹ Derek Marsh-sal (Max-Planck Intézet, Göttingen, Németország),¹² James B. Mitchel-lel (NIH, Bethesda, Maryland, USA),¹³ Gertz Likhtenshtein-nel (Ben Gurion University, Beer Sheva, Izrael)¹⁴ és Wayne Hubbell-lal (UCLA, Los Angeles, USA) közösen született munkákat említjük. Utóbbi kutatóval a HO-225 (IV) vegyület továbbfejlesztése eredményeként szintetizált (VII) és (VIII) vegyületek rodopszin és lizozim fehérjék cisztein pontmutációinak történő alkalmazásáról a Science-ben¹⁵ és a PNAS-ben¹⁶ születtek közlemények. Mind emellett az intézetben nitronok (IX)¹⁷ szintézisének és reakcióinak¹⁸ vizsgálatára, továbbá a kettős (fluoreszcens és spin) szenzorok (X, DanePy) előállítására és növénybiológiai alkalmazására is sor került Hideg Évával (MTA-SZBK majd PTE-TTK) együttműködésben.¹⁹

Az 1997-ben megvalósulhatott Hideg Kálmán nagy álma, hogy csaknem 30 éves késéssel létrejött önálló,

gyógyszerkutatással foglalkozó intézete, a Szerves és Gyógyszerkémiai Intézet, amely a szerves kémia, mint alaptárgy oktatását hivatott biztosítani az akkor szerveződő gyógyszerész szak hallgatói, valamint a TTK kémia BSc és vegyész MSc szakos hallgatói számára. A PhD képzés akkori át- és újrászervezésével a 148. sz. Kémiai Doktori Iskola programja beleolvadt a Gyógyszerész Tudományi Doktori Iskolába, amelynek ő volt az első vezetője, 2004-ig. A 2000-es évek elején folyó intézeti kutatómunka nagy vívmánya volt, hogy az akkoriban népszerűvé váló átmenetifém (Ag, Pd, Pt, Cu) katalizálta reakciókat sikerült kiterjeszteni a halogéntartalmú stabilis nitroxid szabad gyökök területére is,²⁰ megdöntve azt a hiedelmet, hogy a nitroxid funkció jelenlétében az ilyen reakciók nem lehetségesek. Ebben az időszakban nitroxidokkal módosított DTPA ligandumok Gd³⁺-komplexeinek vizsgálatával is foglalkoztunk Brücher Ernő (KLTE majd DE) csoportjával.²¹

Hideg Kálmán 2004-ben nyugdíjba vonult, de utána bő egy évtizedig emeritus professzorként még segítette intézete munkáját. Az intézetben is történtek változások, részben lecserélődött az asszisztensi csapat és újak jöttek (Lazsányi Noémi, Lamperth Éva, Kish Krisztina, ill. helyettesítőik Kneif Adrienn, Henglné Mernye Lilla, Fekete Tímea), kibővült a műszerpark és megnőtt az intézet területe, mert az oktatás számára gyakorlatozó és szemináriumi terem (könyvtár) kellett biztosítani (6. kép). Újabb PhD hallgatók is jelentkeztek, és az Intézetben végzett munkája alapján szerzett fokozatot Kulcsár Győző, Bognár Balázs, Úr Györgyi és Mostafa Isbera.



6. Kép. Hideg Kálmán munkatársai körében 2011-ben az intézeti könyvtárban.

Hideg Kálmán az utolsó aktív évtizedében a kettős hatású, stabilis nitroxidot tartalmazó hibrid-, ill. hibrid-bioaktív vegyületek szintézisével foglalkozott. Így született meg a (XI, HO-3867) daganatellenes kurkuminoid-alapú kísérletes gyógyszer Prof. Periannan Kuppasamy-val (Columbus, Ohio, USA, majd Dartmouth Giesel School of Medicine, New Hampshire, USA) együttműködve,²² és a (XII) PARP-inhibitor vegyület Sümegi Balázssal (PTE-ÁOK) való

együttműködésből.²³ A **(XIII)** vegyület vizsgálata John Voss (University of California, Davis, USA) kutatócsoportjával kooperálva²⁴ bizonyította, hogy a vegyület képes csökkenteni az amiloid-béta által kiváltott oxidatív stresszt állatkísérletes modelleken, abban a neurodegeneratív betegségben, amelyben Hideg Kálmán is szenvedett utolsó éveiben, a sors furcsa fitoraként. A 2010-es években Heinz-Juergen Steinhoff és Michael Matthies kutatócsoportjaival (Osnabrücker Egyetem, Németország) a nitroxidok környezeti kémiai alkalmazását,²⁵ míg Alexander Kokorin kutatócsoportjával (Semenov Intézet, Moszkva, Oroszország) merev szerkezetű kettős gyökök anyagtudományi és spektroszkópiai vizsgálatát kezdeményezte,²⁶ de a témák kiteljesedését már nem érhetette meg.

3. Oktatás

Hideg Kálmán az 1960-as években a dr. univ címének megszerzése után évekig járt a BME-re Csűrös Zoltán akadémikus meghívására gyógyszerkémiai tanítani. Ennek Csűrös professzor nyugdíjazása, illetve az ő angol útja vetett véget. Az 1980-as években a kémiai tudományok doktora fokozat megszerzése után Alma Materében, a KLTE-n tartott speciálkollégiumi kurzusokat „Szabad gyökök” és „Válogatott fejezetek a szerves kémiából” címekkel az 1990-es évek végéig. Közben a frissen alakult Janus Pannonius Tudományegyetem Természettudományi Karán 1994-től felkérésre oktatott szerves kémiát immáron munkatársaival (Sár Cecília és Kálai Tamás) és a főiskolai tanszék korábbi munkatársával, Péczely Gáborral. Először kémia és biológia tanárszakosoknak, majd később az oktatási rendszer átalakításával (Bolognai harmonizáció) kémia BSc és biológia BSc szakos hallgatóknak. 2001-től az oktatás kibővült a gyógyszerészhallgatók szerves kémia oktatásával, eleinte magyar majd angol nyelven is. Közben csaknem másfél évtizeden keresztül tartott PhD kurzusokat „Szabad gyökök a biológiában és az orvostudományban” címmel. Betegsége előrehaladtával az oktatást átadta tanítványainak és 2014-től már nem vállalt előadásokat.

4. Epilógus

Kívülről és immár az idő távlatából szemlélve elmondhatjuk, hogy Hideg Kálmánnak nehéz és megpróbáltatásokkal teli, de teljes élet- és szakmai pálya jutott, bár a szerencse nem állt mindig mellé. Úgy gondoljuk, hogy a legnagyobb szakmai teljesítménye a stabilis nitroxid szabad gyökök kutatásának magyarországi meghonosítása és az ehhez kapcsolódó szakmai műhely, iskola megszervezése volt. Magát és kutatócsoportját, de a tágabb értelemben vett környezetét is közepes teljesítményűnek tartotta a nemzetközi standardokhoz viszonyítva. Nála a nemzetközi színvonal volt az etalon, külföldi útjai, és a nemzetközi kémiai irodalmat figyelemmel kísérve, a kémia tudomány és általában a tudomány "eu ipso" globalista természete miatt is. Tegyük szívünkre a kezünket, a mai divatossá vált egyetemi rangsorokban a magyarországi egyetemek pozícióit vizsgálva túl nagyot nem tévedett... Szókimondása és egyenessége

sokakban keltett megütközést, sőt ellenséges attitűdöket vele szemben. Megosztó személyiség volt, ahogy mondani divatos manapság. Mégis, akik vele dolgozhattunk éveken, évtizedeken keresztül, talán az egyik legnagyobb jutalmat kaptuk az élettől.

Aktív munkássága alatt nem halmozták el kitüntetésekkel, címekkel. Ezt ő soha nem bánta. Sokkal jobban örült munkatársai vagy éppen lánya szakmai sikereinek, egy jó „prepinek”, vagy egy érdekes cikknek, akár saját és szerzőtársai, akár más tollából. Igazi kutató volt. 1999-ben elnyerte a Széchenyi professzori ösztöndíjat. A további elismerések nyugdíjba vonulásáig vártak magára. 2004-ben megkapta a Köztársasági Elnök Tisztikeresztjét, és a Zemplén Géza-fődíjat, 2006-ban pedig az EPR Society „Silver Medálját” (7. kép). Legjobb tudomásunk szerint ez ideig ő az egyetlen magyar kutató, aki magyarországi munkássága után egyáltalán elismerést kapott az EPR Society-től.



7. Kép. Az EPR Society Silver Medálja, amit Hideg Kálmán 2006-ban nyert el.

2013-ban az MTA-tól megkapta az Eötvös-koszorú elismerést és 2015-ben pedig a Kajtár Márton Alapítvány Kuratóriuma Kajtár Márton-díjjal is kitüntette.

Kevesen tudják, de halála után öt évvel talán elárulhatjuk, hogy számtalanszor hívták hazai egyetemek vezetői posztokat ajánlva, külföldi kutatóhelyek is státuszokkal kecsegtették. Sőt, elmondása szerint az „átkosban” még a hatóságok is azt sugallták, hogy disszidáljon, családja látogatását is lehetővé téve angol és amerikai tanulmányútjai idején. Mégis, hű maradt itt élő édesanyjához, munkatársaihoz, egyeteméhez és hazájához. A nitroxidokkal kapcsolatos szakmai munkásságának további részleteit néhány nemzetközi²⁷⁻³² és két magyar összefoglaló közlemény^{33,34} is bemutatja.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondunk a Pécsi Tudományegyetemnek és jogelődeinek, hogy ezeket a kutatásokat az elmúlt hat évtizeden keresztül befogadta és az infrastruktúra rendelkezésre bocsátásával támogatta. Köszönjük a hazai és külföldi együttműködő partnereknek, a doktori és diákkörös hallgatóknak, asszisztensnők generációinak az erőfeszítéseit, akik nélkül az itt ismertetett eredmények nem jöhettek

volna létre. Köszönjük az ipari és az állami (OTKA, MTA, ETT, NKFIH) szponzorok anyagi támogatását. Végezetül köszönjük leányának, Hideg Éva professzor asszonynak (PTE-TTK) és Ott Miklósné nyugalmazott asszisztensnőnek az adatszolgáltatást, a kézirat átolvasását és véglegesítésére tett javaslatokat.

Hivatkozások

- Pácsa, S.; Hankovszky, H. O.; Hideg, K. *Nature /London/* **1965**, 208, 409-410.
<https://doi.org/10.1038/208409a0>
- Hankovszky, H. O.; Hideg, K.; Méhes, Gy.; Ördögh, F.; Váczi, L. Hungarian Patent, 156 830, 1967. *Chem. Abstr.* **1969**, 71, 91479.
- Varga, F.; Hankovszky, H. O.; Hideg, K.; Fischer, E.; Szily, T. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* **1973**, 44, 235-245.
- Li, J. J. *Top Drugs*, Oxford University Press, Oxford, **2015**.
- Hideg, K.; Lloyd, D. *Chem. Commun.* **1970**, 929-930.
<https://doi.org/10.1039/C29700000929>
- Hideg, K.; Hankovszky, H. O.; Lex, L.; Kulcsár, Gy. *Synthesis* **1980**, 911-914.
<https://doi.org/10.1055/s-1980-29268>
- Hankovszky, H. O.; Hideg, K.; Lex, L. *Synthesis* **1980**, 914-916.
<https://doi.org/10.1055/s-1980-29269>
- Berliner, L. J.; Grünwald, J.; Hankovszky, H. O.; Hideg, K. *Anal. Biochem.* **1982**, 119, 450-455.
[https://doi.org/10.1016/0003-2697\(82\)90612-1](https://doi.org/10.1016/0003-2697(82)90612-1)
- Horváth, L. I.; Dux, L.; Hankovszky, H. O.; Hideg, K.; Marsh, D. *Biophys. J.* **1990**, 58, 231-241.
[https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(90\)82368-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(90)82368-7)
- Hankovszky, H. O.; Hideg, K.; Bódi, I.; Frank, L. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 1138-1152.
<https://doi.org/10.1021/jm00157a005>
- Adhikari, B.; Hideg, K.; Fajer, G. P. *PNAS* **1997**, 94, 9643-9647.
<https://doi.org/10.1073/pnas.94.18.9643>
- Horváth, L. I.; Heimburg, T.; Kovachev, P.; Findlay, J. B. C.; Hideg, K.; Marsh, D. *Biochemistry* **1995**, 34, 3893-3898.
<https://doi.org/10.1021/bi00012a004>
- Krishna, M. C.; Degraff, W.; Hankovszky, H. O.; Sár, P. C.; Kálai, T.; Jekő, J.; Russo, A.; Mitchell, J. B.; Hideg, K. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 3477-3492.
<https://doi.org/10.1021/jm9802160>
- Vogel, V. R.; Rubtsova, E. T.; Likhtenshtein, G. I.; Hideg, K. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1994**, 83, 229-236.
[https://doi.org/10.1016/1010-6030\(94\)03822-8](https://doi.org/10.1016/1010-6030(94)03822-8)
- Farahbakhsh, T. Z.; Hideg, K.; Hubbell, W. L. *Science* **1993**, 262, 1416-1419.
<https://doi.org/10.1126/science.8248781>
- Fleissner, M. R.; Bridges, M. D.; Brooks, E. K.; Cascio, D.; Kálai, T.; Hideg, K.; Hubbell, W. L. *PNAS* **2011**, 108, 16241-16246.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1111420108>
- Sár, P. C.; Hideg, É.; Vass, I.; Hideg, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 379-384.
[https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(98\)00033-X](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(98)00033-X)
- Sár, P. C.; Jekő, J.; Hideg, K. *Synthesis* **2003**, 1367-1372.
<https://doi.org/10.1055/s-2003-40207>
- Kálai, T.; Hideg, É.; Vass, I.; Hideg, K. *Free Rad. Biol. Med.* **1998**, 24, 649-652.
[https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(97\)00339-0](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(97)00339-0)
- Kálai, T.; Balog, M.; Jekő, J.; Hubbell, W. L.; Hideg, K. *Synthesis* **2002**, 2365-2372.
<https://doi.org/10.1055/s-2002-35240>
- Jászberényi, Z.; Brücher, E.; Jekő, J.; Hideg, K.; Kálai, T.; Király, R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 3601-3608.
<https://doi.org/10.1002/ejic.200300059>
- Kálai, T.; Kuppasamy, M. L.; Balog, M.; Selvendiran, K.; Rivera, K. B.; Kuppasamy, P.; Hideg, K. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 5414-5421.
<https://doi.org/10.1021/jm200353f>
- Kálai, T.; Balog, M.; Szabó, A.; Gulyás, G.; Jekő, J.; Sümegi, B.; Hideg, K. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 1619-1629.
<https://doi.org/10.1021/jm801476y>
- Petrlova, J.; Kálai, T.; Maezawa, I.; Altman, R.; Harishchandra, G.; Hong, H. S.; Bricarello, D. A.; Parikh, A. N.; Lorigan, G. A.; Jin, L. W.; Hideg, K.; Voss, J. C. *Plos One* **2012**, 7, e35443.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035443>
- Ricke, A.; Bondarenko, E.; Úr, Gy.; Kálai, T.; Hideg, K.; Steinhoff, H.-J.; Matthies, M. *Applied Magnetic Resonance* **2019**, 50, 171-185.
<https://doi.org/10.1007/s00723-018-1082-2>
- Kokorin, A. I.; Gromov, O. I.; Dorovatovskii, P.V.; Lazarenko, V. A.; Khustalev, V. N.; Hideg, K.; Kálai, T. *Applied Magnetic Resonance* **2019**, 50, 425-439.
<https://doi.org/10.1007/s00723-018-1089-8>
- Hideg, K.; Hankovszky, H. O. *In Biol. Magnetic Res.; Berliner, L. J. and Reuben J. Eds.; Plenum Press: New York, 1989; Vol. 8. pp 427-488.*
https://doi.org/10.1007/978-1-4613-0743-3_9
- Hideg, K. *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 207-212.
<https://doi.org/10.1351/pac199062020207>
- Hideg, K.; Kálai, T.; Sár, P. C. *J. Heterocyclic Chem.* **2005**, 42, 437-450.
<https://doi.org/10.1002/jhet.5570420311>
- Hideg, K.; Kálai, T. *Cardiovasc. Toxicol.* **2007**, 7, 160-164.
<https://doi.org/10.1007/s12012-007-0019-z>
- Altenbach, C.; Lopez, C. J.; Hideg, K.; Hubbell, W. L. *In Methods of Enzymology; Quin, P. Z.; Warncke, K. Eds.; Elsevier 2015; Vol. 564, pp. 59-100.*
<https://doi.org/10.1016/bs.mie.2015.08.006>
- Bognár, B.; Úr, Gy.; Sár, C.; Hankovszky, H. O.; Hideg, K.; Kálai, T. *Current Organic Chemistry*, **2019**, 23, 480-501.
<https://doi.org/10.2174/1385272823666190318163321>
- Bognár, B.; Sár, P. C.; Hankovszky, H. O.; Kálai, T.; Hideg, K. *Magyar Kémiai Folyóirat* **2013**, 119, 80-87.
- Bognár, B.; Lemli, b.; Körösi, L.; Ameen, M. H.; Derdák, D.; Isbera, M.; Preisz, Zs.; Úr, Gy.; Sár, C. P.; Kunsági-Máté, M.; Kálai, T. *Magyar Kémiai Folyóirat* **2022**, 128, 68-78.
<https://doi.org/10.24100/MKF.2022.02.68>

Life and legacy of Kálmán Hideg (1934-2018)

Kálmán Hideg was born in Belsőbőcs 9th July, 1934. He graduated from Lajos Kossuth University, Debrecen, Hungary, in 1957. Soon after, he married his classmate Olga Hankovszky, and they moved to Pécs University. At the beginning of his carrier, he started to work with heterocyclic compounds, such as compound **(I)** with antiviral activity, and benzazole derivatives, such as compound **(II)**. The latter is a close analogue of Omeprazole, the anti-ulcer drug. He received his PhD (CSc) from the Hungarian Academy of Sciences in 1967. During the sabbatical stay at St Andrews University (Scotland), he started to work with *N*-containing macrocycles, such as compound **(III)**, in Douglas Lloyd's laboratory. They described the first non-templated macrocyclic synthesis. After returning to Pécs University and becoming an employee of the Central Research Laboratory, he and his research group started to work on stable nitroxide free radicals, eventually making this topic their primary research interest. They had remarkable research results with pyrroline nitroxide free radicals. The most well-known compound **(IV)**, HO-225 or MTSSL is described in collaboration with Lawrence Berliner and is still the most widely used reversible SH-specific reagent. Based on these results, they organized the 1st Nitroxide International Symposium at the University of Pécs in 1979, which the congress series is continuing. After returning from his second sabbatical from Oregon State University (USA) at John Keana's laboratory, Kálmán Hideg received a DSc degree in 1980 from the Hungarian Academy of Sciences. Kálmán Hideg was promoted to full professor in 1986. He also worked out a new nitroxide-based cardioprotective drug **(VI)**. Still, despite the positive results of the first clinical trials, the drug development was abandoned because of financial reasons at the time of the economic crisis of regime change in Hungary at the beginning of the 90s. Hideg group developed several spin-labeled molecules offered by the Hungarian fine chemical company Reanal. Still, later, other international companies started the same business defiling the priority of the Reanal company.

Kálmán Hideg developed the Michael-addition-based indanedione spin label **(V)** which was used to label Ca²⁺-ATPase in native sarcoplasmic reticulum membranes in cooperation with László Horváth and Derek Marsh. This label was used to modify the catalytic domain of the myosin head to prove its independent mobility of catalytic and regulatory role with Peter Fajer. Further MTSSL generations were developed, like compounds **(VII)** and **(VIII)**, to spin-label lysozyme and rhodopsin cysteine point mutants in cooperation with Wayne L. Hubbell's laboratory. Hideg's research group gauged its activity on ROS sensing with spin trap

nitrones, such as **(IX)**, and several double (spin and fluorescent) sensor molecules, such as **(X)**, were developed and utilized in plant-physiological studies in cooperation with Éva Hideg. The nitroxide-fluorophore adduct fluorescence quenching mechanism in the hydrophobic cavity of bovine serum albumin was investigated by Gertz Likhtenshtein and his group. The systematic structure-antioxidant and ROS quenching activity relationship of nitroxides and their precursors was conducted in collaboration with James Mitchell's group.

After three decades, Kálmán Hideg founded the Institute of Organic and Medicinal Chemistry at the University of Pécs in 1997, and he was its first chair. In the early 2000s, he and his research group studied the metal-catalyzed C-C forming reactions in the presence of nitroxide free radicals. At this time, his group synthesized several DTPA analogs for MRI investigations in cooperation with Ernő Brücher's group. He retired in 2004 but was active for more than ten years. During these years, he worked on nitroxide and nitroxide precursor hybrid molecules with double effects, such as anticancer curcuminoid **(XI)** with the group of Periannan Kuppusamy, PARP-inhibitor **(XII)** with Balázs Sümegi, and theranostic agent **(XIII)** applicable in Alzheimer's disease in animal model experiments with John Voss. All works concluded to recognize the beneficial effect of the nitroxide or the pre-nitroxide building block: retaining the original effect but decreasing toxicity and decreasing the ROS-caused oxidative stress. His last main projects initiated were application of stable nitroxide radicals in environmental chemistry studies with Heinz-Juergen Steinhoff's and Michael Matthies' groups, and investigation of biradicals with Alexander Kokorin's group. Unfortunately, he was no longer able to accomplish these new projects. Kálmán Hideg pursued notable teaching activity at the Technical University of Budapest, the University of Debrecen, and the University of Pécs in organic chemistry, medicinal chemistry, and complimentary radical research disciplines. He authored /coauthored 269 peer-reviewed journals and 30 patents with 6635 independent citations; his H-index is 48. He was the founder of the Hungarian nitroxide school. His most incredible legacy was the 5 PhD graduates and two habilitants he mentored. His love of chemistry was the source of endless discussions with all who would engage with him. Among his decorations, we mention the Silver Medal of the EPR Society, which he received in 2006 (the only Hungarian recipient based on home country work). Kálmán Hideg lived life fully; he passed away on 18th January 2018 in Pécs and left this world a better place.

Kvadrupól tömegspektrométerek, mérőrendszerek, módszerek fejlesztése és kutatások – 40 év eredményei az ATOMKI-ban*

BOHÁTKA Sándor**

ATOMKI, Bem tér 18/C, 4026 Debrecen, Magyarország

1. Bevezetés

Az életműről való beszámolás ellentmondásos műfaj: mire befutja pályáját az ember, hogy aktív élete eredményeiről számot adjon, addigra azok műszaki tartalma bizony elavulttá, vagy legalább is közhellyé válik. Így a tudományos-műszaki eredmények rövid ismertetése mellett a hozzájuk vezető út, a kutató-fejlesztő munkafolyamat, valamint az adott kor és munkahely lehetőségeinek és kényszereinek a bemutatását is tanulságosnak tartom. Azokról a munkákról szólok, amelyekben kizárólagos vagy érdemi, meghatározó részvétele volt; ill. témavezetője voltam a doktori vagy diploma-munkának, fejlesztési projektnek. Az összes résztvevő között az egyetlen voltam, aki a kezdetektől a végéig részt vett ebben a programban.

Köszönettel tartozom a díj adományozóinak és megkülönböztetett tisztelet illeti a díj rangját meghatározó névadó, Cornides István személyét. Az ő erkölcsileg kivételesen tiszta, tanári és kutatói hivatása iránt elkötelezett és példamutató egyénisége, háborús időkben és politikai elnyomatásban is gerincesen vitt életútja tiszteletet ébresztett a kollégákban és tanítványokban¹.

2. Munkahelyi háttér és a kezdetek

1945 után a magyar magfizikai kutatás egyik legkiválóbb képviselője, Szalay Sándor volt a fizika meghatározó iskolateremtő egyénisége Debrecenben. Dolgozott Debye-nál Lipcsében és Rutherfordnál is Cambridge-ben. A kényelmes laboratórium helyett Földvári Aladár geológus professzorral együtt a kutatók felelősségével vállalta a nehéz terepi munkát annak eldöntésére, hogy az atomkor küszöbén számíthat-e az ország saját uránkincsre. Rátaláltak a mecseki urándúsulásra, amely végül a magyar uránérc bányászatához vezetett. Ennek köszönhetően alapították meg az MTA Atommagkutató Intézetét (ATOMKI) 1954-ben. Akkoriban a szűkös anyagi lehetőségek és az embargó közepette nem tudtak a kutatók korszerű kísérleti eszközöket vásárolni. Hagyományosan a legtöbb eszközt maguk készítették. Ehhez Szalay professzor megfelelő műszaki hátteret is kialakított a céltudatosan felépített kutatói osztályok mellett.

A 60-as években a néhány kisebb gyorsító után elkezdték az ATOMKI-ban egy 5 MeV-es Van de Graaff gyorsító tervezését. 1969 januárjában kerültem az intézet vákuumtechnikai csoportjához. Feladatom az épülő gyorsítóhoz készülő vákuumrendszerek összeszerelése, beüzemelése, valamint a gyorsítócsövének és a szigetelő tartólábainak összeragasztása volt. Nem igazán kutatói munka, ráadásul rendkívül monoton, amely azonban megtanított a pontosságra és kitartásra, állandóan tudatosítva bennem, hogy ezeknél az eszközöknél a hibázás tragikus következményekkel járna.

A gyorsító megépítésével 1971 után szabaddá váltunk a kötelezettségektől. Kerestük az utunkat, míg végül a kutatási célunk a vákuumrendszerek maradékgázainak, a szennyezések okainak vizsgálata, a sokkal „tisztább” (azaz szerves gőzöktől mentes) maradékgázú vákuum előállítása lett. Ehhez maradékgáz-analizátorra lett volna szükségünk, de a pénzünkért elérhető készülékek használhatatlannak bizonyultak. Főnököm és egyben akkor egyetlen fizikus kollégám Berecz István kiváló műszaki érzékkel megáldott, mindenkivel segítő szándékkal bánó ember volt, akinek az együtt végzett munkáért és a barátságáért ma is hálás vagyok. Ő javasolta, hogy próbáljunk meg építeni egy kvadrupól tömegspektrométert (KTS), amely akkor még újszerű eszköznek számított. Ehhez az intézetben fejlett elektronikus és műszaki háttér állt rendelkezésre. Segítségükkel a terv reményteljesnek látszott.

Más tömegspektrométerekhez hasonlóan a KTS felépítése: ionforrás, analizátor és iondetektor. Analizátora négy párhuzamos rúdból áll, amelyek közül a szemközti elektromosan össze vannak kötve, és az így kialakított két rúdpárra nagyfrekvenciás (RF) feszültséget (amplitúdója V_0) és arra szuperponált, azzal arányos U egyenfeszültséget (DC) adunk. A KTS felépítését és működését több tankönyv is leírja, példaként egyet idézek².

A szükséges műszaki támogatás megszerzése érdekében a tervünket diplomamunka témaként hirdettük meg. A diák mellett két fizikus, egy elektromérnök és sok lelkes műhelydolgozó szorgoskodott a sikerért, ami nem is maradt el. Már az első kísérleti eszköz is egészen biztató tömegspektrumot mutatott 2–110 u tartományban³.

* A Magyar Tömegspektrometriai Társaság 2019. évi Cornides István életmű díjasának a Társaság szakmai napján 2021. 12. 03-án elmondott előadása, szerkesztett változat.

** Tel.: +36 70 510 3845, e-mail: bohotka@atomki.hu

3. A kutatási-fejlesztési folyamat fellendülése

Támogató külső és belső környezet.

Az első kísérleti példány kivitele még kezdetleges volt, de a vele készíthető tömegspektrum azt mutatta, hogy érdemes tökéletesíteni, és ugyanakkor alkalmas lehet a maradékgáz-analízis mellett általános analitikai célokra is. Ha a műszerépítésből nem is remélhettünk tudományos közleményeket, de a vele végzett mérésekből igen. Ekkor jött váratlanul egy külső segítség, amellyel akartunk és tudtunk is élni. Az ország gazdasága stagnált. Felismerték, hogy a gazdaság élénkítéséhez szükség lenne a tudományos eredmények nagyobb arányú hasznosítására. Meghirdették a „tudomány hasznosítása a népgazdaságban” programot. Ingyenes kiállító helyeket kínáltak fel az MTA-nak az 1973-as Budapesti Nemzetközi Vásárra a piacképesnek remélt kutatási eszközeik számára. Ebben mi jó lehetőséget láttunk. Felajánlottuk tömegspektrométerünket a kiállításra, ha műhelyórát és elektronikus segítséget kapunk egy továbbfejlesztett változat megépítéséhez, és azt működés közben tudjuk bemutatni (azaz vákuumrendszert is építhetünk alá, és kapunk a spektrum rögzítésére alkalmas X-Y író). A működőképesség demonstrálását kulcskérdésnek tartottuk, mert egy működő készülék önmagáért beszél. Igazgatónk megadta a kért támogatást.

Hatékony munkacsoport kialakulása

A kiállítás sikere minden várakozást felülmúlt. Igény mutatkozott különböző gázösszetétel-mérésekre, amelyekhez módszereket, mintavevőket és egyedi mérőrendszereket kellett fejlesztenünk. Így bizonyult a tudománypolitikai változás és más intézmények munkatársainak érdeklődése a kutatás-fejlesztésünk ösztönzőjévé, segítőjévé. Az 1–300 u tömegtartományú KTS-ünkre és komplett tömegspektrométeres mérőrendszerekre több megrendelést is kaptunk. A feladat sokkal nagyobb volt a korábbiaknál. Kezdetben több, az intézet más csoportjához tartozó kollégát nyertünk meg a kitűzött célunk számára, később új kollégákat is felvehettünk. Így bővült, gyarapodott a csoportunk létszámban, képességekben és tudásban, ráadásul a megrendelések mindezek anyagi fedezetét is biztosították. Az intézet vezetése és a munkatársak ezt elismeréssel fogadták. Már az eredeti cél, a maradékgáz-analízis eltörpült az újonnan adódó lehetőségek mellett.

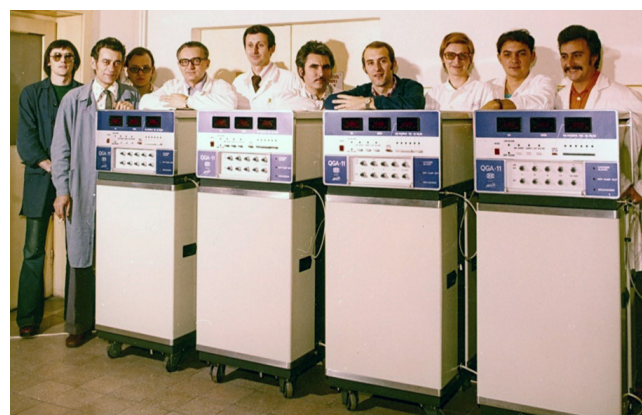
A jövőt megalapozó fejlesztés: a légzésvizsgáló

A csoport jövőjét leginkább meghatározó hatással egy szegedi gyermek-tüdőgyógyász orvos, Murányi László kérése volt. Ő látott már korábban tömegspektrométeres légzésvizsgálót, amely az adott kor csúcstechnikáját jelentette a nem invazív diagnosztikában. A MEDICOR Művek üzlet reményében vállalta a fejlesztés költségeit, Murányi doktor az orvosi tanácsadást és tesztelést, mi pedig belevágtunk a fejlesztésbe. Ennek során szakmailag is sokat fejlődtünk, és anyagi biztonságot is kaptunk a munkánkhoz. Három éven belül elkészült két „deszkapéldány” az orvosi próbákhoz, majd két végleges példány a gyártási és bemérési dokumentációval, a műszaki biztonsági és orvostechnikai engedélyekkel együtt. A munkatársak összetartását és a feladat

iránti elkötelezettségét jól szemlélteti, hogy az első deszkapéldány elemeinek összerakásakor, Karácsony estjének délelőttjén heten szorongtunk a készülék mellett. Később még 27 darabot készítettünk belőle mi magunk, illetve a MEDICOR-ral kooperációban.

A légzésvizsgáló paraméterei:

- tömegtartomány: 1 – 50 u;
- tömegfelbontás: 1 u a csúcsmagasság 10%-ánál;
- mért komponensek: N₂, O₂, CO₂, H₂O állandóan, a He, Ne, Ar, N₂O közül választhatóan az egyik;
- érzékenység: 4% CO₂-nál a jel/zaj arány ≥ 200 ;
- mintavétel gázfogyasztása: 25 cm³/perc;
- válaszidő (0 – 90%) < 50 ms;
- automatizált működtetésű, saját építésű vákuumrendszer diffúziós szivattyúval – ettől volt nagy a berendezés térfogata, de anyagi okok miatt a sokkal kisebb méretű turbószivattyúkat mi nem vehettük meg hozzá (1. ábra).



1. Ábra. Az általunk megalkotott légzésvizsgáló berendezések.

Mint utóbb kiderült, a légzésvizsgálón végzett munka megtermékenyítőleg hatott mind magának a tömegspektrométerünknek a tökéletesítése, mind alkalmazási körének a ki szélesítése szempontjából. Személyes élménnyé vált a más szakmákkal való kapcsolatépítés, meghatározó szerep a fejlesztésben, tapasztalat szerzése a berendezések megbízhatóságának növelésében, hibakeresésében, javításában, továbbá az önzetlen és eredményes kollektív munka öröme.

Kutatásaink és fejlesztéseink innentől kezdve egyszerre több szálon futottak. A két fő irányt a következők jelentették:

- a.) a kvadrupól TS mint a kutatás tárgya és fejlesztés
- b.) interdiszciplináris mérések és fejlesztések

4. A kvadrupól TS mint a kutatás tárgya és a kifejlesztett műszercsalád

Mechanikai és elektromos paraméterek hibáinak hatása

A fejlesztés során hamar kiderült, hogy a tömegspektrométer minősége nagyon sok tényezőtől függ. Ezekről találtunk néhány elméleti számítást és becslést a szakirodalomban. Annak idején a legrészletesebb leírást Dawson és Whetten közleménye⁴ adta, de ez sem bizonyult elegendő

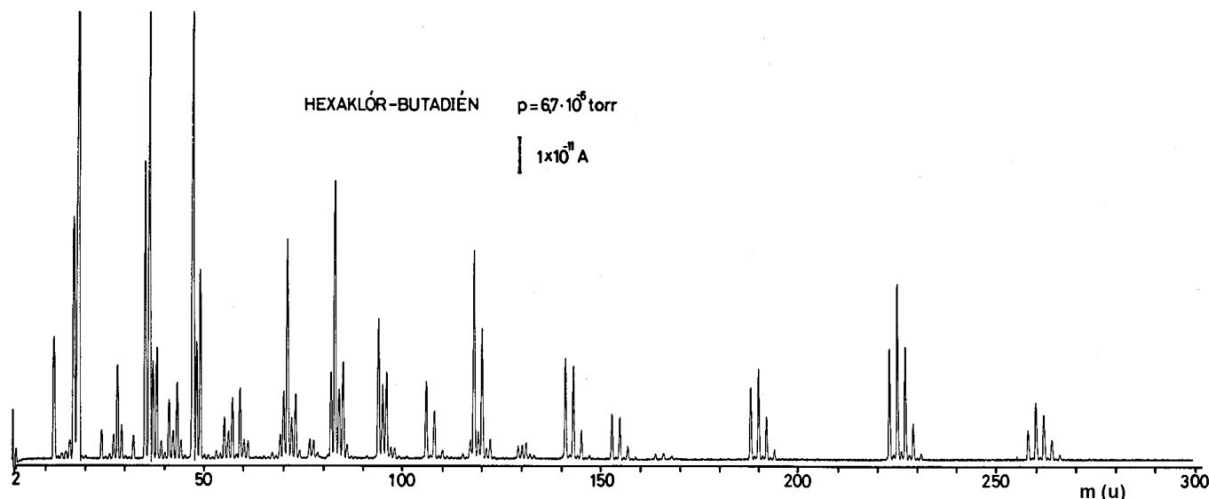
dőnek. Mérésekkel^{5,6} állapítottam meg a döntő fontosságú paramétereket:

- abszolút tömegfelbontás (ΔM) a rudak egyenfeszültsége (U) függvényében különböző tömegszámoknál;
- a tömegcsúcs magassága (mért ionáram, I_i) függése ΔM -tól a tömegszám (M) függvényében;
- a tömegcsúcs magassága az U , ill. V_0 feszültség változásának (stabilitásának) függvényében;
- a tömegcsúcs magasságának függése a DC-, ill. az RF-aszimmetriától;
- csúcsalak függése a tömegfelbontástól, ill. az ionenergiától;
- a tömegcsúcsok magasságának linearitása a nyomás függvényében.

Az 1 – 300 u tömegtartományban a rúdrendszer elkészítési pontossága kritikusnak bizonyult. Nevezetesen

- rúdátmérőben legfeljebb $\pm 1 \mu\text{m}$, míg
- a szomszédos, illetve szemközti rudak távolságában bármely ponton legfeljebb $\pm 6 \mu\text{m}$ lehet az eltérés.

A rúdrendszer konstrukciója sokat változott a fejlesztések során. Véglegesen a legtöbb mérőfejünkben a rudak átmérője 8 mm, hossza 200 mm lett, anyaga mindig molibdén, a szigetelő gyűrűké pedig alumínium-oxid volt.



2. Ábra. A hexaklór-butadién tömegspektruma az 1 – 300 u tömegtartományban mérő első tömegspektrométerünkkel¹³.

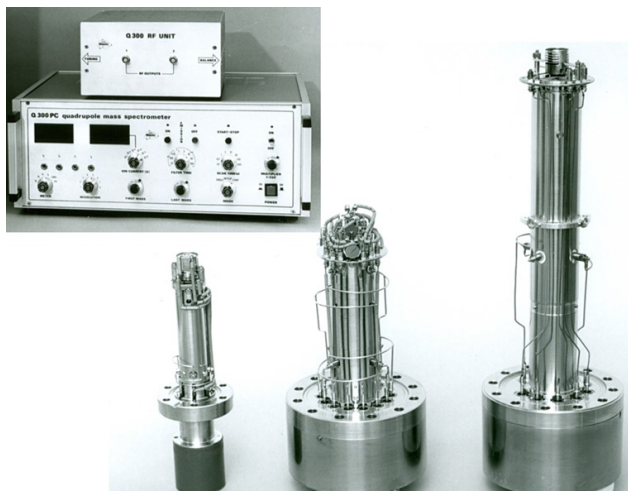
A kvadrupólcslád

Különböző tömegtartományokkal készítettünk tömegspektrométereket. A legtöbb KTS-ünket általános analitikai célra állítottuk elő. Ennek garantált főbb paraméterei: mérési tömegtartománya 1–300 u, abszolút tömegfelbontása a ^{84}Kr csúcsának 10%-ánál $\Delta M = 0,5 \text{ u}$, érzékenysége Faraday-csészé detektorral: $5 \cdot 10^{-4} \text{ A/mbar}$, illetve elektronsokszorozóval: 150 A/mbar (N_2 , $\Delta M = 1 \text{ u}$ a tömegcsúcs 10%-ánál). Ezek az adatok a kortársi nemzetközi összehasonlításban is megállták a helyüket. A '70-es években készült tömeg-

A szegélytér hatása

A számítások eredetileg^{7,8} nem vették figyelembe, hogy a valóságban az ionforrás és a rúdrendszer közötti átmeneti térben, a szegélytérben az ionokra radiálisan kiszóró erők hatnak, amelyek csökkentik az elérhető ionintenzitást. Megjelent a közleményekben olyan javaslat, hogy a szegélytérbe kis rövid rúdrendszert (előszűrő) ajánlatos helyezni, amelyre csak a nagy rúdrendszer nagyfrekvenciás feszültségét kapcsolják, és ezzel az ionokat kiszóró erők csökkenthetők. Igyekeztünk ennek magunk is utána járni számításokkal és ami döntőbb, mérésekkel is. Két, ide vonatkozó egyetemi doktori kutatási témát indítottam el. Iontrajektória-számítással kimutattuk, hogy az előszűrő egyes hosszúságainál növekszik a transzmisszió az előszűrő nélküli állapothoz képest^{9,10}. A számítások ellenőrzésére mérősorozatba kezdtünk^{11,12}. Egy tandem kvadrupól tömegspektrométert építettünk, amelynek első egységét tömegszelektív „ionforrásként” használtuk. Ezt követte egy előszűrő rúdrendszer, majd utána a fő tömeganalizátor rúdrendszer. Az első analizátorból kijövő ionok tömegszáma és energiája változtatható volt. Az előszűrőnek mind a hosszát, mind az analizátortól való távolságát is változtattuk. Az igen aprólékos és hosszadalmas mérősorozat igazolta a modellszámításaink megállapítását, amely szerint a KTS transzmissziója periodikus az előszűrő hossza függvényében, van optimális előszűrő hossz és az ion-intenzitás előszűrővel nagyobb, mint előszűrő nélkül. Az előszűrő és az analizátor távolságaként 0,5 mm bizonyult optimálisnak, ezt használtuk előszűrős mérőfejünkben.

spektrumot mutatja a 2. ábra. Ionforrásként alapvetően elektronütöközéses forrást építettünk be, de ha az alkalmazási igények megkövetelték, használtunk zárt ionforrást is kífűtetlen, illetve fűtött változatban. Kiseb igények kielégítésére készültek még 60, illetve 64, valamint 100 u tömegszámig működő KTS-ek is. Ezekben 12 cm rúd hosszát és 6 mm rúdátmérőt is használtunk, valamint előszűrős és anélküli változatot egyaránt építettünk (3. ábra). Felhasználói igényre készült még 500 u, ill. 800 u tömegtartományig mérő KTS, illetve szívárgásmérő célberendezés is.



3. Ábra. Kvadrupól mérőfejeink és a számítógéppel vezérelhető elektronikus egység.

Kezdetben a vezérlő elektronika analóg rendszerű volt, majd a '80-as években a vezérlést és jelfeldolgozást digitálisra alakítottuk át, illetve áttértünk a számítógépes vezérlésre. A számítógép monitorján ábrázolni tudtuk az analóg és vonalas spektrumokat; előre kiválasztott (max. 8) tömegszámhoz tartozó ionintenzitásokat (csúcskiválasztó üzemmód) analóg, oszlopos és táblázatos ábrázolási lehetőséggel, a kiválasztott csúcsok időbeli változását grafikus, ill. táblázatos megjelenítéssel. Ez lehetővé tette hosszú idejű mérések adatainak rögzítését és folyamatok szabályozását is. Kvadrupól tömegspektrométereinkből önálló műszerként vagy mérőrendszerekbe építve összesen kb. 200 darabot készítettünk. Vevőink voltak a hazai kutatóintézetek, egyetemek, az Országos Mérésügyi Hivatal, gyárak, honvédség; külföldön a szocialista országok, különösen az NDK egyetemei, kutató-intézetei és főként félvezető-ipara, ez utóbbi folyamatellenőrzésre. Stratégiánk alapvetése volt, hogy nem merültünk el csak a műszergyártásban. Amikor több műszert igényelt a piac, a gyártás jelentős részét kiszerveztük. Folyamatosan végeztünk alkalmazott kutatásokat: új mérési módszereket kerestünk és méréseket végeztünk a berendezéseinkkel.

5. Interdiszciplináris alkalmazások, új mérési módszerek

5.1. Altatógázok mérése

A '70-es években több mint ezer mintán végeztünk altatógáz méréseket a Debreceni Orvostudományi Egyetem (DOTE) műtőiben Uray Éva altatóorvossal együttműködve. Abban az időben halotán ($C_2HBrClF_3$), pentrán ($C_3H_4Cl_2F_2O$) és N_2O gázzal altattak. Az orvosok és a betegek egyaránt erős gázszennyezéseknek voltak kitéve. A műtő levegőjéből és az altatóorvosok által kilégtetett levegőből vett mintákban 10 műtő átlagában szüretlenül (illetve aktív-szenes szűrést követően) rendre 65 (7,5) ppm, ill. 5,2 (0,35) ppm halotán tartalom volt kimutatható^{14,15}. Az aktív-szenes szűrők tehát kb. egy nagyságrendet csökkentettek a szennyezésen, a

szűrőket jó hatásfokkal regenerálni is lehetett, de a szintek az Amerikában maximálisan megengedett értéket (műtőben 0,5 ppm) mindig jóval meghaladták – magyar szabályozás akkor még nem volt. A N_2O szintje a műtőben 2700 ppm volt, az amerikai 25 ppm helyett. Ma már gázzal nem altatnak.

5.2. Gáz-elektromdiffrakciós berendezéshez való csatolás

Az MTA Központi Kémiai Kutató Intézet Gáz-elektromdiffrakciós Laboratóriumában gáz halmazállapotú mintákon végrehajtott elektromdiffrakciós felvételekből számoltak molekulaszervezeti adatokat. A magas hőmérsékleten elpárologtatható fémkloridok esetében nem lehetett tudni, hogy a mérési hőmérsékleten milyen a monomer és dimer molekulák aránya. Hargittai István kezdeményezésére a diffrakciós berendezéshez csatoltam a kvadrupól tömegspektrométerünket, cseppfolyós nitrogén csapda közbeiktatásával (a kloridok és bomlástermékeik nagyon zavaró háttérnek csökkentésére). Az elrendezés lényege, hogy a diffrakciós méréssel egyidejűleg végeztük a mintában a tényleges monomer/dimer arány meghatározását. Ez lehetővé tette a diffrakciós mintázat kiértékelését. A csatolás és az alumínium-klorid minták mérése képezte egyetemi doktori dolgozatom 5. fejezetét². További vegyületeket is mértünk¹⁶⁻¹⁸.

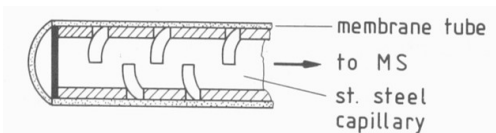
5.3. Membrán mintavevős tömegspektrometria (MIMS)

A légzésvizsgáló megalkotása azért is volt döntő hatással a további munkánkra, mert folytatásaként elkezdtük előzetes kísérleteinket egy vérgázanalizátor kifejlesztéséhez. Állatokon több vérgázmérést végeztünk, de a módszer invazív jellege miatt a MEDICOR nem látott ebben üzleti lehetőséget, ezért nem folytattuk ezt az irányt. Ekkorra azonban a vérgáz méréstechnikáját már kidolgoztuk. A BIOGAL Gyógyszergyár egyik kutatójával, Szilágyi Jenő fizikussal való beszélgetés során kiderült, hogy a vérgáz analízishez általunk épített membrán mintavevős tömegspektrométer (MIMS) a fermentlevekben oldott gázok mérésére is alkalmas lenne. A membrán mintavevős tömegspektrometria akkor már ismert volt Nyugaton, de a konkrét eszközöket, módszereket nekünk magunknak kellett kialakítanunk. Langer Gábor kollégám végezte el a különböző membránok és mintavevő elrendezések paramétereinek összehasonlító mérését¹⁹. Ennek eredményei és a vérben, illetve fermentlevekben oldott gázokra végzett első kezdeti méréseink határozottan a továbbfejlesztésre ösztönöztek bennünket.

Fermentációs gázok elemzése

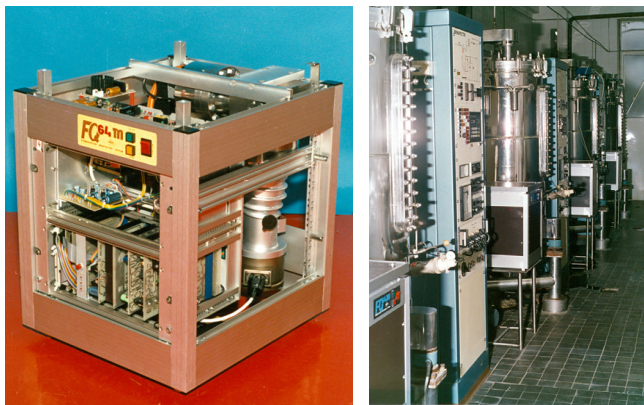
A későbbiek szempontjából meghatározó jelentőségűnek bizonyult, hogy a BIOGAL is lehetőséget látott az új technikában, és megrendelte egy kísérleti eszköz megépítését és közös üzemeltetését a kísérleti fermentációs üzemük számára²⁰. A fermentlevekben oldott gázok a kísérleti fermentorba bemerülő mintavevőnk (4. ábra) szilikongumi membránján keresztül permeációval jutnak be a membrán vákuum-

ra szívott oldalára. Innen az összekötő vákuumvezetéken áramolnak be a KTS zárt ionforrásába. Mintavéveink biztonságosan sterilizálhatóknak bizonyultak. Még egy éves használat után is zavarmentesen működtek a fermentor szűrőretnen fermentleveiben – szemben a hagyományos elektrodos érzékelőkkel, amelyek sokkal rövidebb ideig maradtak használhatók.



4. Ábra. A fermentlében oldott gázok méréséhez használt mintavevő elvi rajza²¹.

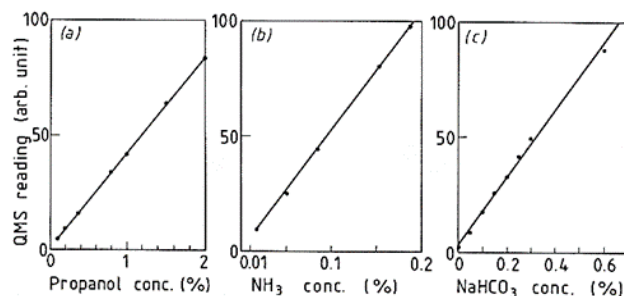
Az első kísérleti berendezésben egy KTS szolgált ki több mintavét (fermentort), de a mintavevő és a KTS közötti hosszú vákuumvezetékek miatt a kondenzálódó gőzök (pl. alkoholok) válaszfedeje túl hosszúnak bizonyult. A mérőrendszer második generációjában minden fermentorhoz szorosan mellé tettük az oldott gázok elemzésére szolgáló KTS-rendszert (FQ64m). Egy több fermentort kiszolgáló további – mintaváltóval ellátott – készüléket pedig a laboratóriumban helyeztünk el az oda vezetett atmoszférikus nyomású elmenő gázok elemzésére²² (5. ábra). A KTS rendszerrel több oldott gázkomponens (pl. alkoholok) volt mérhető on-line módon, mint a hagyományos érzékelőkkel. Ezek jellegzetes tömegcsúcsa az 1–64 u tartományba esik.



5. Ábra. A fermentlében oldott gázokat mérő tömegspektrométeres mérőegység (FQ64m) kibontott képe (balra) és négy ilyen mérőegység négy kísérleti fermentorhoz csatolva a BIOGAL kísérleti fermentációs üzemében (jobbra).

A fermentlének azonban nem minden komponense illékony. A fermentorból folyamatosan kivett minták pH-értékének módosításával lúg, illetve sav hozzákeverése révén a kémiaiilag kötött ammónia és a karbonátok is mérhetők²¹ (6. ábra). Ezekre a kémiai beavatkozást és nehezebb esetekben erőteljes fűtést igénylő off-line mérésekre egy 300 tömeg-egységig mérő különálló kvadrupól rendszert használtunk. A kis illékonyságú komponensek mérési problémáit és mérési megoldásait egyetemi doktori dolgozatában Futó István kollégám dolgozta fel témavezetésemmel²³. Szabályozottan fűtött, áramoltatásos membrános mintavevőt készítettünk, és a KTS zárt ionforrását is fűtöttük. Ezzel az elrende-

zéssel – bár off-line módon, de valós idejű meghatározással – a fermentorból folyamatosan kivett minták alacsony gőznyomású komponensei is mérhetővé váltak melegítés és egyidejű pH-módosítás segítségével. Megoldottuk a penicillin fermentáció prekursorjaként használt fenil- ecetsav és fenoxi-ecetsav mérését is (meghatározási határ 0,05 g/l, ill. 0,1 g/l).

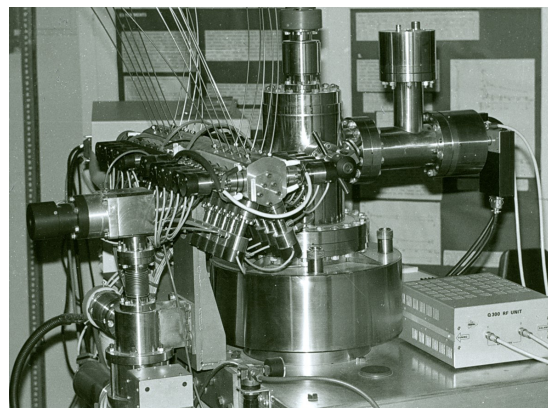


6. Ábra. Vízben oldott propanol on-line, valamint NH_3 és NaHCO_3 off-line mérésének kalibrációja a KTS rendszerrel²¹.

A folyamatszabályzás pontosabb, hatékonyabb eszközt adtuk a fermentációs szakemberek kezébe. Eszközeink használati értéke a legjobb nyugati rendszerek szintjén volt, amelyet előadásokra és együttműködésre kapott meghívásaink, közös publikációink is jeleztek²⁴⁻³⁰.

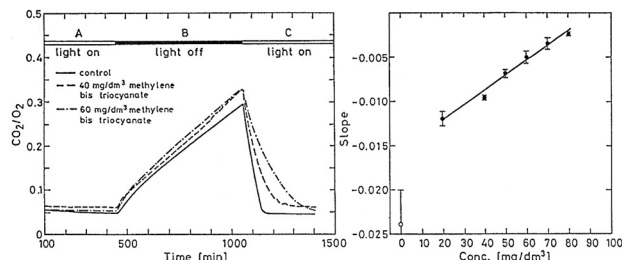
Növényélettani mérések

Miközben kidolgoztuk a MIMS eszközeinket a fermentációs mérésekre, intézetünkben már kísérletek folytak növények módosítására neutron-besugárzással. Ennek kapcsán jött az ötlet, hogy élő növényekbe is behelyezzük szondáinkat, és a növények légzésgázait mérjük, ezzel támogatva a növényélettani kutatásokat³¹. A kezdeti sikeres mérések után többmintavétős mérőrendszert is készítettünk a szegedi Gabonakutató Intézet (GKI, Sági Ferenc) és a budapesti Talajtani és Agrokémiai Kutatóintézet (TAKI, Pártay Géza), valamint saját részünkre. Az ATOMKI-ban e két intézménnyel és a KLTE Ökológiai Tanszékéről Lakatos Gyulával együttműködve dolgoztunk. Szegeden gabonák szárába, Budapesten tiszta és szennyezett, bolygatatlan talajmintákba és a rajtuk termesztett növényekbe ültették be a mintavevőket. (7. ábra).



7. Ábra. Növényélettani mérőrendszerünk 20 mintavevős egysége.

Mi a kukorica és gabona szárába, nád rizómájába, illetve békalencse zárt légterébe (8. ábra) helyeztük be a mintavetők^{22,32-34}. A növényeket fitotronban neveltük szabályozott körülmények között.

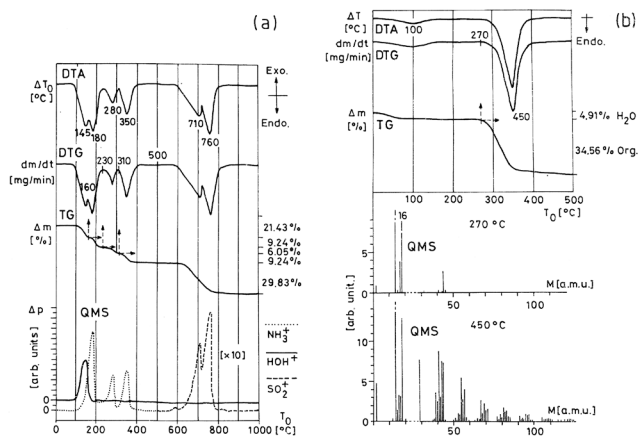


8. Ábra. Tiszta vízben, illetve adott koncentrációjú gyomirtóval szennyezett vízben tartott békalencse respirációs görbéje (CO_2/O_2) megvilágított és sötét időszakokban (balra). A sötét időszak utáni megvilágítás kezdeti szakaszában a respirációs görbe meredeksége a szennyező koncentrációjának függvényében (jobbra)³⁵.

5.4. Termikus reakciók gáztermékeinek mérése

Ismert módszer az anyagminta felfűtésével járó termikus reakciókban keletkező tömegvesztés és hőmérsékletváltozás mérése. A keletkező gáztermékeket hagyományosan titrálassal határozták meg, majd később tömegspektrométerekkel.

Mi a magyar gyártmányú termoanalitikai műszerhez, a Derivatográfhoz csatoltuk a kvadrupól tömegspektrométerünket Szőör Gyula kezdeményezésére (KLTE Ásvány- és Földtani Tanszéke, Debrecen), amikor ez még újdonságnak számított hazánkban^{36,37}. Sok közös mérést végeztünk együtt ásványokon, kőzeteken, régészeti leleteken, ipari termékeken³⁸⁻⁴¹. A titrálással szemben a TS előnye, hogy savas és bázikus komponensek és szerves molekulák ugyanazzal az eszközzel, ráadásul folyamatosan mérhetők, gyorsan, a termikus folyamatot időben is követve (9. ábra). A csatlósból az egyetem, a honvédség és a Dunai Kőolajipari Vállalat (Százhalombatta) részére összesen négy darabot készítettünk.

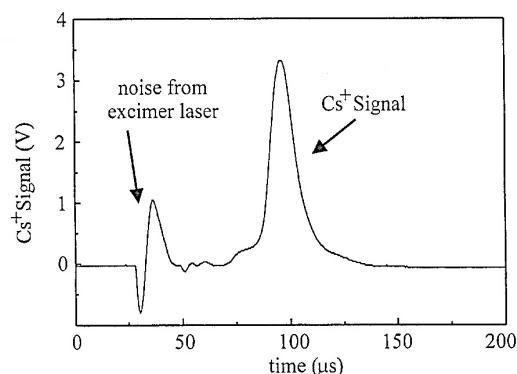


9. Ábra. A csatolt Derivatográf-KTS rendszerünkkel két mintán végzett egyidejű mérések eredményei: $\text{Cu}(\text{NH}_3)_4\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (a) és olajpala (b)³⁶.

Arra a célra, ha csak nagyon kis (0,1 – 30 mg) mintamennyiségből kell méréseket végezni, vagy kis gázhozamú a reakció, 1000 °C-ig programozottan felfűthető mintavetőt készítettünk, amelyet közvetlenül az ionforráshoz csatolva használtunk, főleg ásványok termogázainak elemzésére⁴².

5.5. Impulzus üzemi KTS kifejlesztése

A Szegedi Egyetem és a jénai Friedrich Schiller Universitát munkatársai femtoszekundumos UV lézer impulzusok által molekulanyalábokban indukált disszociációt akartak vizsgálni a disszociációs termékek meghatározásával és az időbeli folyamat nyomon követésével. Ehhez a feladathoz a kvadrupól tömegspektrométer számára új üzemmódot fejlesztettünk ki⁴³. A molekulanyaláb a KTS tengelyére mérőlegesen áthalad az egyébként elektronütközéses nyitott ionforrás anódterén, és azon belül ütközik vele az irányított lézernyaláb. A mérés során az ionforrás ionizáló elektronyalábjába ki van kapcsolva, így csak a lézernyaláb ionizálhat. Az ionforrás kimeneti oldalán egy kapuzó elektródpar állandóan gátolja az ionok bejutását az analizátorba, csak a lézerimpulzus indítja be az ionokat átengedő potenciál rákapcsolását egy rövid időre. Az analizátor utáni elektronsokszorozóval, töltéserősen előerősítővel, lineáris erősítővel és sokcsatornás analizátorral felépített detektorrendszer segítségével a beérkező ionsomag intenzitásának időbeli eloszlása detektálható (10. ábra).



10. Ábra. Az impulzus üzemi KTS kimeneti jele, miután a 0 időpontban femtoszekundumos UV lézerrel besugároztuk a CsCl-molekulanyalábot⁴³.

5.6. Egyéb fejlesztések és mérések

A dán Odense Universitet biokémiai intézetében gyári elemekből tandem KTS-t építettünk, és MIMS mérésekre használtuk biokémiai mintákon. A kecskeméti BÁCSEP részére szivárgásmérő berendezést készítettünk, mert ennek használata volt a feltétele az általuk gyártott hőkompenzátorok licenz jogának. A GE kisvárdai lámpagyárának kérésére az izzólámpák gyártásközi ellenőrzésére szolgáló KTS mérőrendszer laboratóriumi próbapéldányát építettem meg, majd segítettem a gyártásközi feladatokra alkalmas berendezés kiválasztásában és hitelesítésében (mert a saját építésre szóló felkérést ekkor már elhárítottam az intézeti háttér leromlása miatt).

6. Mit tettünk az eredeti cél eléréséért?

Végül illik visszakanyarodni az eredeti célunkhoz, a tisztább vákuum eléréséhez. Tettünk-e valamit ennek érdekében? Az eredeti cél az eddig bemutatott példákban nem tűnik elő, de a mindennapi gyakorlatban ez mindig jelen volt. Kvadrupól tömegspektrométereinkkel hitelesen tudtuk bemutatni kollégáinknak a szennyezőforrásokat, szennyező anyagokat, és a szennyezés elhárításának módjait. Segítségével sikerült javítani az Intézetben a vákuumtechnika színvonalát.

Az így szerzett tapasztalatokat is felhasználva újjítottam meg a Szegedi Egyetem Kísérleti Fizika Tanszékén a vákuumfizika oktatását, és tanítottam 28 évig. A Nemzetközi Vákuumunió (IUUSTA) támogatásával 30 órás tanfolyamokat szerveztem és tartottam olyan vegyészek, fizikusok, mérnökök, technikusok számára, akik korábban még nem részesülhettek vákuumfizikai és vákuumtechnikai képzésben (ezeken eddig összesen 333 fő vett részt).

Mindezek után jogosan merülhet fel a kérdés az olvasóban, hogy ennyi siker után miért nem látni új kvadrupól tömegspektrométereinket a felhasználók kezében?

7. A fejlesztés lecsengő szakasza

Kvadrupól tömegspektrométeres munkánk indulása és virágkora több tényező kedvező együttes hatásának volt köszönhető.

Ami a résztvevőkön múltott: egy tudományos kérdés tisztázásának igénye; bátorság a megfelelő új eszköz előállítására; a mindig a jobbra törekvés; a munkatársak lelkes összefogása; az intézetvezetés támogatása; készség a külső partnerekkel való együttműködésre.

Ami a külső közegtől függött: a tudománypolitika támogató jelenléte; a kutatóhelyek és az ipar igénye.

A belső és külső motivációk idővel megváltoztak. A kutatás-fejlesztési tevékenységünk hanyatlásnak indult, majd meg is szűnt. Ennek főbb oka az volt, hogy nemtelen támadások kezdődtek, átszervezéssel megbontották az egységes alkotói közösséget. Ugyanakkor a fejlesztés finanszírozására jelentkező igen kedvező kockázati tőkét elutasították. Ennek következtében az alapkészülék fejlesztésének üteme lelassult, hatékonysága romlott. Később a kutatás-fejlesztést az alapkutatással szembe állították, az előbbi nemkívánatosként kezelték. Ennek következtében csökkent az eladások nyereségéből a fejlesztésre fordítható összeg aránya, romlott a munkahelyi hangulat, munkatársak mentek el, kritikusra csökkent a kapacitás. A rendszerváltozás után odáig jutottunk, hogy a nem kellően korszerű készülékeink kényszerültek versenyezni a nyugati műszerekkel. Ráadásul a rendszerváltozás utáni recesszióban tudományos és ipari kapcsolatok, valamint megrendelések szűntek meg.

Történetünk azt példázza, hogy a kutatás olyan, mint egy nagy gyümölcsfa. Gyökerei (alapkutatás) éltető nedveket szállítanak a fa koronájába (alkalmazott kutatás, fejlesztés), amely jó gyümölcsöket érlel, egyúttal táplálja a gyökereket és a növekedést. Persze ez olyan fa, amelynek nem minden gyökeréhez lehet gyümölcsöt hozzárendelni, de azok a gyökerek is táplálják a fa egészét. A fának bármelyik részét megcsontkítják, az egész sínyli meg. Nincs helye erőszakos beavatkozásnak az irányítók részéről, de az is igaz, hogy sikerre és a társadalom támogatására csak egy lelkes, lelkiismeretes, összetartó kutatói közösség számíthat.

Ezzel véget ért számunkra a tömegspektrométer fejlesztés és a műszerépítés korszaka, amely az alkotás életre szóló jó élményét adta. Sikereink egyik fő okát abban látom, hogy tömegspektrométereinket mi magunk is naponta használtuk, és rájuk nem a gyártó profitésével, hanem a kutató és felhasználó mindig kritikus, jobbító szándékával tekintettünk. Hálás vagyok munkatársaimnak, a velünk együttműködő partnereimnek, és jó volt megtapasztalni, hogy tömegspektrométereinkkel sokan tudtak hasznos méréseket végezni.

Hivatkozások

- Kéki S.; Lelik L. *Magyar Kémiai Folyóirat*, **2020**, 126, 12–18.
<https://doi.org/10.24100/MKF.2020.01.12>
- Bohátka, S. *Vákuumfizika és -technika*, ELFT: Budapest, **2015**.
- Berez, I.; Bohátka, S.; Kovács, Á.; Paál A. *ATOMKI Közl.* **1972**, 14, 81–89.
- Dawson, P. H.; Whetten, N. R. In *Advances in Electronics and Electron Physics*; Marton, L., Ed.; Academic Press: New York, **1969**; Vol. 27, pp 59–185.
[https://doi.org/10.1016/S0065-2539\(08\)60038-4](https://doi.org/10.1016/S0065-2539(08)60038-4)
- Bohátka, S. Egyetemi doktori értekezés, Kossuth L. Tudományegyetem, **1976**.
- Bohátka, S. *ATOMKI Közl.* **1977**, 19, 201–206.
<https://doi.org/10.1002/bimj.4710190305>
- Campana, J. E.; Jurs, P. C. *Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys.* **1980**, 33, 119–137.
[https://doi.org/10.1016/0020-7381\(80\)80043-X](https://doi.org/10.1016/0020-7381(80)80043-X)
- Dawson, P. H. *Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys.* **1974**, 14, 317–337.
[https://doi.org/10.1016/0020-7381\(74\)80067-7](https://doi.org/10.1016/0020-7381(74)80067-7)
- Trajber, Cs. Egyetemi doktori értekezés, Kossuth L. Tudományegyetem, **1992**.
- Trajber, Cs.; Simon, M.; Bohátka, S. *Rapid Commun. in Mass Spectrom.* **1992**, 6, 459–462.
<https://doi.org/10.1002/rcm.1290060711>
- Simon M., Egyetemi doktori értekezés, Kossuth L. Tudományegyetem, **1995**.
- Simon, M.; Bohátka, S.; Trajber, Cs.; Futó, I.; *Rapid Commun. in Mass Spectrom.* **1995**, 9, 629–633.
<https://doi.org/10.1002/rcm.1290090802>
- Berez, I.; Bohátka, S.; Gál, J.; Paál, A. *ATOMKI Közl.* **1977**, 19, 123–134.
- Uray, É.; Félégyházi, Á.; Ország, I.; Bohátka, S.; Berez, I.; Langer, G. *Anaesth. és Int. Ther.* **1976**, 6, 1–12.
- Uray, É.; Félégyházi, Á.; Ország, I.; Bohátka, S.; Berez, I.; Langer, G. *Orvos és Technika.* **1977**, 2, 53–57.
- Hargittai, I.; Bohátka, S.; Tremmel, J.; Berez, I. *Hung. Sci. Instrum.* **1980**, 50, 51–56.

17. Schultz, Gy.; Tremmel, J.; Hargittai, I.; Berecz, I.; Bohátka, S.; Kagramanov, N. D.; Maltsev, A. K.; Nefedov, O. M. *J. Mol. Struct.* **1979**, *55*, 207–214.
[https://doi.org/10.1016/0022-2860\(79\)80212-4](https://doi.org/10.1016/0022-2860(79)80212-4)
18. Hargittai, I.; Schultz, Gy.; Tremmel, J.; Kagramanov, N. D.; Maltsev, A. K.; Nefedov, O. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2895–2896.
<https://doi.org/10.1021/ja00347a061>
19. Langer, G. *ATOMKI Közl.* **1979**, *21*, 221–238.
<https://doi.org/10.1108/eb016644>
20. Bohátka, S.; Langer, G.; Szilágyi, J.; Berecz, I. *Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys.* **1983**, *48*, 277–280.
[https://doi.org/10.1016/0020-7381\(83\)87082-X](https://doi.org/10.1016/0020-7381(83)87082-X)
21. Bohátka, S.; Szilágyi, J.; Langer, G. *In Mass Spectrometry in Biotechnological Process Analysis and Control*; Heinzel, E.; Reuss, M., Ed.; Plenum Press: New York, **1987**; pp 115–123.
https://doi.org/10.1007/978-1-4757-0169-2_10
22. Bohátka, S. *Rapid Commun. in Mass Spectrom.* **1997**, *11*, 656–661.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0231\(199704\)11:6<656::AID-RCM835>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0231(199704)11:6<656::AID-RCM835>3.0.CO;2-W)
23. Futó, I. Egyetemi doktori értekezés, Kossuth L. Tudományegyetem, **1995**.
24. Lloyd, D.; Bohátka, S.; Szilágyi, J. *Biosensors*, **1985**, *2*, 179–212.
[https://doi.org/10.1016/0265-928X\(85\)80003-1](https://doi.org/10.1016/0265-928X(85)80003-1)
25. Bohátka, S. *In Gas Enzymology*; Degn, H.; Toftlund, D., Ed.; Reidel D. Publ. Co.: Amsterdam, **1985**; pp 1–16.
https://doi.org/10.1007/978-94-009-5279-9_1
26. Lauritsen, F. R.; Bohátka, S.; Degn, H. *Rapid Commun. in Mass Spectrom.* **1990**, *4*, 401–403.
<https://doi.org/10.1002/rcm.1290041011>
27. Lauritsen, F. R.; Nielsen, L. T.; Degn, H.; Lloyd, D.; Bohátka, S. *Biol. Mass Spectrom.*, **1991**, *20*, 253–258.
<https://doi.org/10.1002/bms.1200200504>
28. Degn, H.; Bohátka, S.; Lloyd, D. *Biotechnology Techniques*, **1992**, *6*, 161–164.
<https://doi.org/10.1007/BF02438824>
29. Oersnes, H.; Bohátka, S.; Degn, H. *Rapid Commun. in Mass Spectrom.* **1997**, *11*, 1736–1738.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0231\(19971015\)11:15<1736::AID-RCM50>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0231(19971015)11:15<1736::AID-RCM50>3.0.CO;2-J)
30. Oersnes, H.; Graf, T.; Bohátka, S.; Degn, H. *Rapid Commun. in Mass Spectrom.* **1998**, *12*, 11–14.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0231\(19980115\)12:1<11::AID-RCM110>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0231(19980115)12:1<11::AID-RCM110>3.0.CO;2-R)
31. Bornemisza-Pauspertl, P.; Schlenk, B.; Bohátka, S.; Langer, G.; Buzás, I.; Pártay, G. Magyar szabadalom, 183 810, **1982**.
32. Langer, G.; Bohátka, S.; Berecz, I.; Schlenk, B.; Bornemisza-Pauspertl, P.; Kiss, K.; Buzás, I.; Pártay, G.; Mózsik, L.; Sági, F. *Vacuum*, **1984**, *34*, 757–758.
[https://doi.org/10.1016/0042-207X\(84\)90323-3](https://doi.org/10.1016/0042-207X(84)90323-3)
33. Langer, G. A.; Bohátka, S.; Berecz, I.; Bornemisza-Pauspertl, P.; Csatlós, M.; Mózsik, L.; Sági, F. *Int. Agrophysics*, **1987**, *3*, 361–363.
34. Bohátka, S.; Langer, G.; Simon, M.; Futó, I.; Fekete, S.; Gál, I.; Szádai, J.; Székely, G.; Bálint, J. *Vacuum*, **1995**, *46*, 767–768.
[https://doi.org/10.1016/0042-207X\(95\)00034-8](https://doi.org/10.1016/0042-207X(95)00034-8)
35. Lakatos, Gy.; Mészáros, I.; Bohátka, S.; Szabó, S.; Makádi, M.; Csatlós, M.; Langer, G. A.; *Science of the Total Environment, Supplement*, **1993**, *134*, 773–778.
[https://doi.org/10.1016/S0048-9697\(05\)80081-6](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(05)80081-6)
36. Berecz, I.; Bohátka, S.; Langer, G.; Szöör, Gy. *Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys.* **1983**, *47*, 273–276.
[https://doi.org/10.1016/0020-7381\(83\)87188-5](https://doi.org/10.1016/0020-7381(83)87188-5)
37. Bohátka, S.; Szöör, Gy. *Vacuum* **1987**, *37*, 187–188.
[https://doi.org/10.1016/0042-207X\(87\)90115-1](https://doi.org/10.1016/0042-207X(87)90115-1)
38. Szöör, Gy.; Balázs, É.; Bohátka, S. *Építőanyag*, **1984**, *36*, 274–277.
39. Szöör, Gy.; Bohátka, S. *Thermochimica Acta*, **1985**, *92*, 395–398.
[https://doi.org/10.1016/0040-6031\(85\)85899-8](https://doi.org/10.1016/0040-6031(85)85899-8)
40. Szöör, Gy.; Hetényi, M.; Balázs, É.; Bohátka, S. *Földtani Közlöny*, **1986**, *116*, 137–146.
41. Kovácsné Hadady, K.; Balázs, É.; Kiss, I. T.; Bohátka, S.; Szöör, Gy. *J. Thermal Analysis*, **1989**, *35*, 1499–1505.
<https://doi.org/10.1007/BF01912927>
42. Bohátka, S.; Szöör, Gy.; Czél, Gy.; Balázs, É. *Vacuum*, **2005**, *80*, 247–252.
<https://doi.org/10.1016/j.vacuum.2005.07.041>
43. Bohátka, S.; Gál, J.; Hegyesi, Gy.; Szádai, J.; Feurer, T.; Sauerbrey, R. *Vacuum*, **1997**, *48*, 735–737.
[https://doi.org/10.1016/S0042-207X\(97\)00039-0](https://doi.org/10.1016/S0042-207X(97)00039-0)

Development and research of quadrupole mass spectrometers, measuring systems and methods – results of 40 years in ATOMKI

In 1971 after the construction work on the 5 MeV Van de Graaff accelerator, the vacuum physics group in ATOMKI started a residual gas analysis program, but the residual gas analysers available in the Eastern countries were useless. Therefore, we decided to construct a home-made quadrupole mass spectrometer. At that time – because of economic reasons – there was a necessity to use home-made experimental tools and instruments. This method demanded extra time from people doing the research but offered an advantage, too: a better knowledge of the instruments. The author is the only one who took part in the research & development of quadrupole mass spectrometers (QMS) in ATOMKI from the very beginning until the end of this program. This article briefly covers the steps of the technical achievements and also shows the major influences which helped or blocked the development process both inside and outside the institute.

The construction of the QMS was started with a thesis work. By the support of the institute, an improved version working in the mass range of 1 – 300 u was built and exhibited in the Budapest International Fair (BNV) in 1973. Visitors could test the instrument in operation, and their experience made them satisfied. The exhibition determined our future. Many colleagues from both the academic fields and industry wanted to use or buy our QMS. By the request of a pulmonologist, we began to construct a respiratory gas analyser. The Hungarian company MEDICOR financed the development work in hope for a new product. Within three years, the necessary preliminary medical tests were fulfilled successfully. Two instruments, complete with manufacturing and test documentation accompanied by medical and safety permissions were made ready. Furthermore, 27 equipment were produced in cooperation with ATOMKI. During this project the vacuum physics group increased not only in number, but also became stronger in knowledge and experience. The respiratory gas analyser project inspired many more research and development programs organised around two main directions: *a.)* QMS as the subject of research & development and *b.)* interdisciplinary measurements and research & development.

Within the frameworks of the first program, the influence of the errors/change of key electric and mechanical quantities on the main parameters of the QMS was studied. The knowledge gained in these measurements helped us to make our QMS better and more stable. The next project was studying the effects of the fringing fields between the ion source and analyser on the overall ion transmission and the possible benefits of prefilter. Model calculations and experimental measurements were made. Both verified the existence of optimal prefilter lengths and prefilter-analyser distance. A family of quadrupole mass spectrometers was created. The mass range of the basic type was 1 – 300 u, but there were instruments with up to 64, 100, 500 and 800 u mass ranges, too. In the seventies the electronics was analogue, ten years later digital and finally completely computer controlled. About 200 mass spectrometers were produced in four decades – about half of them was installed into complete measuring systems.

Within the multidisciplinary R&D program, a variety of MS-based instruments and measurement methods were developed. For example, more than thousand samples from the breath of anaesthetists and from the air in the operating rooms were analysed for narcotic gases (e.g.: halothane, N₂O). Our measurements verified that the activated carbon filters reduced the load by an order of magnitude. Our QMS was also coupled to a gas-electron-diffraction apparatus to help molecular structure determinations.

Theoretical chemists calculated molecular structures from the pattern of electron diffraction on the sample molecules – evaporated at high temperature in case of metal chlorides. Aluminium-chloride, germanium-chloride and other chlorides exist both in monomer and dimer form in the vapour. It was the task of the QMS to determine the actual value of the monomer/dimer ratio and to find the optimal evaporation temperature producing pure monomers.

We constructed our membrane inlets for mass spectrometry purposes (MIMS). This method was used for fermentation monitoring and for in-vivo measurements in living plants. After preliminary laboratory measurements and using the results of a test system, we constructed the final version for four fermenters. It was installed in the experimental fermentation plant of BIOGAL Pharmaceutical Factory. The QMS system measured gases dissolved in the fermentation broth and components of overhead gases from fermenters. Compared to the conventional sensors the MIMS method was more reliable, furthermore it offered the measurement of more components with much longer lifetime of the sensor. Additionally, we elaborated the real time off-line measurement of less volatile components, too, like NH₃, NaHCO₃, phenylacetic acid, phenoxyacetic acid – by pH modification plus heating the sample and the ion source of QMS. The same MIMS method was also used for in-vivo measurements of gases in living plants. Complete measuring equipment with 10 and 20 membrane inlets were constructed and used in plant and soil research. In cooperation with two research institutes and Kossuth University, Debrecen we made many such measurements.

We also coupled our QMS to the Hungarian Derivatograph and made many common measurements with Gy. Szőör in Kossuth University, Debrecen. The MS provided fast multicomponent gas analysis. A high temperature direct probe coupled directly to the ion source of the QMS was also used when the sample gave much less gas than usual, or the sample was less than 30 mg.

A unique mode of operation was realised in the fast-pulse-mode (or gated) QMS. It was created for the detection of laser induced dissociation in molecular beams. At the entrance of the analyser rod system a positive voltage on the gate electrode hinders the ions in entering the analyser until an ultrashort laser impulse triggers a zero voltage on the gate, making it transparent for the ions. At the same time the laser beam collides the molecular beam, dissociating the molecules. The number of ions produced, and the temporal distribution of the ions are detected.

Our QMS projects gained their success from many sources: the idea was good, the colleagues were talented and helped each other, more and more people were really interested in our achievements and products, while cooperating with us in a friendly way. Moreover, we enjoyed an encouraging support from the leaders of the Institute and the Hungarian Academy of Sciences. However, nowadays you don't see our QMSs in the labs. The reasons of the downturn and finally cease of this research and development at ATOMKI in the '90s are multiple, but perhaps most importantly it was caused first by envy and later by dislike of R&D programs. At the time of political changes in the nineties many companies impoverished, purchase orders and cooperations ceased. All these changes made the development slow and the products' competitiveness weaker.

Kváziszerkezetű molekulák dinamikája

CSÁSZÁR Attila Géza,^{a,b,*} FÁBRI Csaba^{a,b} és Jonathan I. RAWLINSON^{b,c}

^aELTE Eötvös Loránd Tudományegyetem, Kémiai Intézet, Pázmány Péter sétány 1/A, 1117 Budapest, Magyarország

^bMTA-ELTE Komplex Kémiai Rendszerek Kutatócsoport, Pázmány Péter sétány 1/A, 1117 Budapest, Magyarország

^cUniversity of Leeds, Institute of Mathematics, Leeds, Egyesült Királyság

1. Bevezetés

A kémia fejlődését – és részben mai fogalomrendszerét – lehetetlen megérteni anélkül, hogy ne tanulmányoznánk azokat a modelleket, melyeket a különböző korokban – az egyszerűség kedvéért legyen ez az utóbbi 150 év – a kémikusok a változó bonyolultságú, de idővel egyre komplexebb kísérleteik eredményeinek magyarázatára alkalmaztak. Jelen közlemény szempontjából a „molekulaszerkezet” az a fogalom, mely központi jelentőséggel bír és melyet részletesebben vizsgálni fogunk.

Az, hogy a molekulák (tér)szerkezettel rendelkeznek, egy olyan modell, melyet nemcsak a laikusok, de a gyakorló kémikusok többsége is gondolkodás nélkül igaznak fogad el. Ez nyilván azért (is) van, mert ez a modell nem csupán „természetes” (megfelel a makroszkópikus világban megszokott észleléseinknek), de bizonyos mértékű kísérleti visszaigazolást is nyert a molekuláris rendszerek mikrovilágában.

Meglehetősen hosszú fejlődési folyamatot követően a XIX. század végére, ami a klasszikus fizika fénykorának tekinthető, részben Butlerov,¹ részben van't Hoff és Le Bel² munkásságának hála, kialakult a két-, majd a háromdimenziós (3D) kémiai szerkezet fogalma. Tömören fogalmazva, a molekulák egymáshoz jól meghatározott módon kapcsolódó atomokból épülnek fel, a molekulaszerkezetet az atomok egymáshoz való kapcsolódási sorrendje és relatív térbeli elhelyezkedése határozza meg. A neves orosz kémikus, Aleksandr Mikhailovich Butlerov (1828-1886) volt talán az első, aki a „kémiai szerkezet” fogalmát ezen értelmezésnek megfelelően használta.¹ Itt megemlítendő további érdekesség, hogy a kémiai szerkezetek kétdimenziós ábrázolása idején terjedt el a kémiai szerkezetek grafikus ábrázolása („graphical representation”), majd a matematikus Sylvester³ nyomán került bevezetésre ennek a fogalomnak a rövidítése, a gráf („graph”) elnevezés a matematikába (bár a gráfelmélet alapjait Euler⁴ már mintegy másfél évszázaddal korábban kidolgozta, azt sokáig ő sem tekintette a standard matematika részének).

A XX. század elején a kémiai szerkezet fogalma beépült az új, paradigmaváltó tudomány, a kvantummechanika fogalomrendszerébe. A kvantummechanika keretében is si-

került kialakítani egy olyan formalizmust, amely lehetővé tette, hogy az atomokból felépülő kémiai entitásokra, a molekulákra továbbra is alapvetően klasszikus módon tekinthessünk. Ennek a formalizmusnak az alapja a Born–Oppenheimer (BO) közelítés,⁵ azaz a magok és az elektronok mozgásának (adiabatikus) szétválasztása. A BO közelítés keretén belül lehet definiálni a potenciális energia felületet (PEF), mely a magok relatív koordinátáinak függvényében definiálja molekulák energiáját. A PEF a modern kémia talán legfontosabb alapfogalma. Több mint két mag esetén a PEF egy sokdimenziós függvény, mely a részecskeszám növekedésével egyre jelentősebb számú stacionárius ponttal (SP) jellemezhető (azon magkonfigurációkhoz tartozó pontokat nevezzük a PEF-en stacionáriusnak, melyekre nem hat semmilyen eltérítő erő; pontosabban fogalmazva, az SP-kben az energiának a geometriai koordináták szerinti első deriváltja eltűnik). A bennünket érdeklő esetekben az SP-k között mindig van legalább egy minimum. A minimumokra az is jellemző, hogy belőlük ellépve az energia minden irányban nő. Egy PEF több minimummal is rendelkezhet. Ez következik például a [H,C,N] rendszer esetében, ahol a kémiai elvárásainknak megfelelően a lineáris HCN és HNC elrendeződések adják a PEF két, különböző energiájú minimumát.⁶ A minimumoknak megfelelő magkonfigurációkat szokás „egyensúlyi molekulaszerkezetnek” nevezni.⁷ Minden molekula nagyszámú PEF-fel (azaz nagyszámú elektronállapottal) rendelkezik, ezeket szokás függetlennek (egymással kölcsön nem hatónak) tekinteni, ami az esetek döntő részében kiváló közelítés és a kísérleti spektroszkópiai módszerek, valamint az általuk felvett színekpek kvantummechanikai értelmezésének alapja. A BO közelítés esetében fontos annak hangsúlyozása, hogy a molekula semmiképpen nem tekinthető merev objektumnak, a molekula atomjai még a legalacsonyabb energiájú állapotukban is folytonos mozgást végeznek – „rezegnek” –. Ez a mozgás többnyire az egyensúlyi pozíció környezetére koncentrálódik.

Az elektronok mozgását szinte kizárólag a kvantumkémia szabályai szerint szokás modellezni és elemezni, ez az elektronszerkezet-számítás feladata. Ugyanakkor a magok mozgását gyakran a klasszikus mechanika mozgásegyenleteinek megfelelően kezelik, de természetesen a kvantumkémia negyedik korszakára⁸ kialakult a magok összetett mozgá-

* Tel.: +36 1 362 2929, e-mail: attila.csaszar@ttk.elte.hu.

sának kvantummechanikai alapú tárgyalása is. Az egyensúlyi molekulaszervezeteket az elektronszerkezet-számítás szolgáltatja, míg a magok relatív mozgása magmozgás-számítások segítségével vizsgálható és érthető meg. Ezek a kvantumkémiai számítások a megfelelő Hamilton-operátor (ez a teljes energia operátora, mely a klasszikus mechanikai analógia alapján a kinetikus és potenciális energia operátorok összege) segítségével felírt időtől független Schrödinger-egyenlet numerikus megoldását jelentik. A magok és az elektronok mozgására vonatkozó kvantumkémiai számítások energiákat és hullámfüggvényeket szolgáltatnak. A nagyszámú numerikus eredmény értelmezése különösen szép feladatot jelent az elméleti kémikusok, vagy az elmélet iránt fogékony kísérletezők számára.

A molekulákban a magok haladó (transzlációs), forgó (rotációs) és rezgő (vibrációs) mozgást végezhetnek, ahogy azt amúgy a klasszikus mechanikában megszokhattuk. Amennyiben nincs jelen külső (elektromágneses) tér, úgy a haladó mozgás egzaktul elválasztható a rezgő és a forgó mozgástól (utóbbi kettőt együttesen belső mozgásnak szokás nevezni). Ez a szeparáció lehetővé teszi, hogy a magmozgás kvantummechanikai kezelésekor csak a belső mozgással foglalkozunk. A rezgő és a forgó mozgás kvantummechanikai leírásából az adódik, hogy a magmozgás diszkrét energiaszintekkel jellemezhető, amit a kísérletek is igazolnak. Például a molekulaszínképek esetleg sávokká kiszélesedő vonalakból állnak, a vonalak helyzete pedig két állapot energiakülönbségének felel meg.

2. Félmerev molekulák

A kémikusok mindennapjaiban előforduló legtöbb kis és közepes méretű molekula esetében fennáll az, hogy szerkezetük jól definiálható, és az atomok molekulán belüli, relatív mozgása jól értelmezhető rezgésként és forgásként. Ezekre az ún. félmerev molekulákra igazak az alábbi állítások: (1) elektronállapotaik (PES-eik) egymástól kellően szeparáltak; (2) a vizsgált elektronállapot jól definiált egy széles konfigurációs térben és az egyensúlyi molekulaszervezet egy kellően mély (lokális) minimumban helyezkedik el; (3) megfelelő a szerkezeti (pontcsoport) szimmetria használata a molekularezgések és molekulaforgások szimmetriatulajdonságainak jellemzésére; (4) a rezgési és forgási mozgásra vonatkozó idő- és energiaskálák kellően különbözőek ahhoz, hogy értelmes legyen a szétválasztásuk; (5) a szomszédos rezgési energiaszintek különbsége jól értelmezhető a harmonikus oszcillátor (HO) modell segítségével, bár többnyire egyre csökken a rezgési gerjesztés növekedésével; (6) a kvantumkémia által szolgáltatott rezgési-forgási sajátállapotok valamely „rezgési szülőhöz” (rezgési sajátállapothoz) rendelhetők, vannak kísérletileg jól elkülönülő sávok az infravörös színképben; (7) a forgási színkép pontos információt szolgáltat a molekulák hőmérsékletfüggő effektív szerkezetéről; és (8) az egyszerű merev rotátor („rigid rotor”, RR) modell (és perturbatív kiterjesztése) megfelelő a mikro- és milliméterhullámú színképek magyarázatára.

Félmerev molekulák esetében az egyensúlyi (elméleti úton definiált, nem mérhető) és az effektív (rezgésileg és forgásilag átlagolt, hőmérsékletfüggő, kísérletileg mérhető) szerkezetek rendkívül hasonlóak.⁷ Alapvetően ez tette lehetővé, hogy a különböző spektroszkópiai és diffrakciós kísérleti technikák rendkívül nagyszámú, a XX. századi kémia fejlődését meghatározó szerkezeti adatot szolgáltatassanak az elmúlt 100 év során.

3. Kváziszerkezetű molekulák

Vannak azonban olyan molekulák is, melyek szerkezetének, spektroszkópiájának és dinamikájának jellemzésére az egyensúlyi szerkezet nem igazán alkalmas. Kicsit másképpen fogalmazva, az egyensúlyi és az effektív szerkezetek szignifikánsan (akár kvalitatíve is) eltérőek. Az eltérés mértékétől függően beszélhetünk nagy amplitúdójú mozgásokat végző rendszerekről,⁹ fluxionális,¹⁰ illetve kváziszerkezetű¹¹ molekulákról. A „legfurcsább”, kváziszerkezetű molekulákra a következő állításokat érdemes megfogalmazni:¹¹ (1) a statikus egyensúlyi szerkezet fogalma – ami egy-egy izomer esetén a PEF egy-egy egyedi minimumának felel meg – elveszíti pontos jelentését, nem elegendő a molekula dinamikai viselkedésének és a nagyfelbontású (a rezgési és forgási átmeneteket elkülönülten mutató) színképeinek értelmezésére; (2) a belső mozgások döntővé válnak, a ténylegesen megvalósuló (effektív) szerkezet már a rezgési állapotban is jelentősen eltér az egyensúlyi szerkezettől; (3) a rezgési és a forgási szabadsági fokok nem szétválaszthatóak, a forgási és a rezgési idő- és energiaskálák nagyjából azonosak; (4) rezgési-forgási színképek jellemzése megköveteli a molekula szimmetriacsoport (MS)¹² használatát; és (5) nem konvencionális (akár „negatív”) forgási energia hozzájárulásokat találunk az asszignált rezgési-forgási állapotok esetében.

Bár viszonylag nagy számban ismerünk fluxionálisnak¹⁰ nevezhető molekulákat, egyelőre még nem túl sok molekula esetében sikerült a kváziszerkezetűséget bizonyítani. Ennek egyik oka az, hogy a kváziszerkezetű molekulák nagyfelbontású színképe oly mértékben bonyolult, hogy azt a spektroszkópusok a hagyományos eszközeik segítségével nem tudják értelmezni, így azok közlésre is ritkán kerülnek. A másik fő ok, hogy a kváziszerkezetű molekulák magmozgásainak kezelését lehetővé tevő numerikus technikák csak a legutóbbi időkben kerültek kidolgozásra,⁸ így a kísérleti spektroszkópusokat eddig csak korlátozottan tudták segíteni az elméleti szakemberek.

Két molekulaion család, a H_3^+ és izotopológjai,¹³⁻¹⁵ valamint a CH_5^+ és izotopológjai¹⁶⁻¹⁹ esetében már sikerült a kváziszerkezetűség kimutatása. A továbbiakban – egyes dinamikai, illetve spektroszkópiai alapismeretek áttekintése után – ezen két molekulaion kapcsán fogunk megismerni a kváziszerkezetű molekulák dinamikájával és a komplex dinamika és spektroszkópia egyszerű, kvalitatív értelmezési lehetőségeivel.

4. Az RRHO közelítés

Molekulák rezgési és forgási mozgásainak megértésére szolgálnak a viszonylag egyszerűen és analitikusan megoldható merev rotátor (RR) és harmonikus oszcillátor (HO) modellek. Ezt a két alapvető fontosságú modellt a fizikusok fejlesztették ki a kvantummechanika hajnalán és a vegyészek azóta is előszeretettel és sikerrel alkalmazzák a legtöbb molekulaspektroszkópiai mérési eredmény, különösen a korlátozott (alacsony) felbontású színeképek magyarázatára.^{20,21}

A RR modell lényege, hogy a molekulát torzulást egyáltalán nem szenvedő, egyensúlyi szerkezettel bíró merev testnek, egy tömegpontok alkotta pörgettyűnek fogjuk fel. Ez a merev test három forgástengely körül végez(het) „klasszikus” forgó mozgást. Az RR Hamilton-operátorban nincs potenciális energia tag, így az időtől független Schrödinger-egyenlet analitikus megoldása²² jelentősen egyszerűsödik. Az RR modell még aszimmetrikus pörgettyűk (a legtöbb molekula ebbe a pörgettyű családba tartozik) és alacsony gerjesztések esetében is részben analitikusan megoldható.

A HO modell lényegét egy kétatomos molekula nyújtási mozgásán lehet bemutatni. Tételezzük fel, hogy a kémiai kötést egy rugó helyettesíti. Amennyiben ezt a rugót összenyomjuk, vagy megnyújtjuk, úgy a modellt feltételezése szerint a kitéréssel arányos erő fogja a rugót visszatéríteni az egyensúlyi állapota felé. Ez a lineáris visszatérítés a fizika törvényei szerint a mozgást meghatározó potenciálra kvadrátikus alakot ír elő. A kvadrátikus potenciál felvételével a HO-ra vonatkozó, időtől független Schrödinger-egyenlet analitikusan megoldható. A megoldás egyik sajátossága, hogy a szomszédos sajátenergiák egymástól azonos távolságra (ekvidisztánsan) helyezkednek el.

Az RRHO közelítés – és annak perturbációs alapú²³ korrekciói – kiválóan alkalmasnak bizonyultak félmerev molekulák alacsony gerjesztésű forgási és rezgési színeképeinek magyarázatára.

5. Variációs módszerek: messze túl az RRHO közelítésen

Egyes molekulák abszorpciós és emissziós rezgési-forgási színeképei is eltérnek a félmerev molekulák esetében megszokottól. Ezen molekulák dinamikájának és nagyfelbontású színeképeinek értelmezésére sem az RRHO közelítés, sem annak perturbatív korrekciókkal javított változatai nem alkalmasak. Ezekben az esetekben nem marad más, mint a magmozgás Schrödinger-egyenletének variációs alapú megoldása.

A variációs alapú magmozgásszámító módszerek lényege, hogy alkalmasan megválasztott bázisfüggvénykészlet segítségével felépítjük a rezgési-forgási Hamilton-operátor mátrix reprezentációját, majd kiszámítjuk a bennünket érdeklő, gyakran nagyon nagyszámú sajátenergiát és sajátfüggvényt⁸ [szélsőséges esetben (majdnem) az összes (kötött) állapotot]. A Hamilton-operátor tartalmazza

a forgásnak, a rezgésnek és ezek csatolásának (az ebben a formalizmusban különösen fontos ún. Coriolis-kölcsönhatásnak²⁴) megfelelő kinetikus energia tagokat. A forgó mozgás leválasztásával a molekula rezgéseit jellemző sajátállapotokat tudjuk egyszerűbben kiszámolni (ezek a rezgési sajátállapotok adják a rezgési-forgási állapotok számára a „rezgési szülőket”).²⁵

A kvantumkémia negyedik korszakában⁸ kidolgozott legfejlettebb numerikus eljárások alkalmasak nemcsak a félmerev, de a fluxionális és a kváziszerkezetű molekuláris rendszerek vizsgálatára is. Azt is jó tudni, hogy a variációs alapú módszerek nem csupán kötött, hanem kvázikötött (ún. rezonancia)^{26,27} rezgési-forgási sajátállapotok meghatározására is jól felhasználhatók. Röviden fogalmazva, a rezonancia állapotokat az jellemzi, hogy azok energiája magasabb, mint a molekula első disszociációs energiája. Rezonancia állapotok számítására gyakran van szükség gyengén kötött (másodlagos, ún. nem-kovalens kölcsönhatások által összetartott) molekuláris rendszerek vizsgálatakor.^{28,29}

6. A H_2^+ esete

A H_2^+ molekulaion (és deuterált izotopológjai) rezgési-forgási gerjesztett állapotai több szokatlan tulajdonságot is mutatnak.¹³⁻¹⁵ A H_2 részegység szinte szabad forgása azt jelenti, hogy a torziós energiaszintek nem sűrűsödnek, hanem nagyjából a gerjesztési kvantumszám négyzetével arányosan változnak (a megszokott összezáródás helyett „divergálnak”). Ami a protonkicserélődést illeti, az elektron-szerkezet-számítás alacsonyabb szimmetriájú szerkezetet jósol, mint ami az effektív (a magmozgásokat valójában meghatározó) PEF-et jellemzi. További furcsasága a variációs eredményeknek, hogy a szimmetria által ki nem kényszerített kétszeres és négyszeres degenerációkat mutatnak a rezgési-forgási energiaszintek, illetve hogy a H atomok részleges vagy teljes helyettesítése D atomokkal sok energiaszint egymástól való távolságában nem okoz változást. Ez utóbbi megfigyelés azt jelenti, hogy az alagúthatás nem meghatározó a molekulaion magmozgás dinamikája során.

A különleges dinamikai eredmények azt jelentik, hogy szokatlan modellek szükségesek a magmozgások kvalitatív megértéséhez. Egy ilyen lehetőséget rejt magában az Aharonov–Bohm effektus. Az erre alapozott modellünk³⁰ az effektus első alkalmazása a nagyfelbontású molekulaspektroszkópiában.

7. A rezgési-forgási Aharonov–Bohm effektus

1959-ben Aharonov és Bohm^{31,32} fogalmazta meg az elektromágneses (skalár és vektor) potenciálok kiemelkedően fontos szerepét a kvantumelméletben. Arra mutattak rá, hogy a potenciál alapvetőbb fizikai mennyiség, mint a tér, a potenciál idő- és térbeli megváltozása hozza létre az elektromos és mágneses tereket. Aharonov és Bohm eredetileg meglepő, de később kísérletileg is megerősített^{33,34} állításának egyik következménye, hogy a potenciáloknak

a töltött részecskékre fizikai és mérhető hatásuk van olyan régiókban is, ahol mágneses tér nincs jelen. Másképpen fogalmazva, a töltésekre direkt módon a potenciálok és nem a terek hatnak.

Az Aharonov–Bohm effektust számos fizikai és kémiai probléma megoldása során szükséges figyelembe venni. Tárgyalásunk szempontjából különösen fontos a Born–Oppenheimer közelítés⁵ keretein belül fellépő ún. molekuláris Aharonov–Bohm (MAB) effektus.^{35–37} A MAB effektus olyan esetekben nyilvánul meg, amikor két különböző elektronállapotnak megfelelő PEF keresztezi egymást. Az úgynevezett kónikus kereszteződés közvetlen környezetében a két PEF pontjai egy kettős kúp alakú (kónikus) felületen helyezkednek el. A MAB effektus lényege, hogy amikor körbejárjuk a kónikus kereszteződést, egy teljes kör megtétele után a valós értékű adiabatikus elektron-hullámfüggvény negatív előjelle tesz szert. Mivel biztosítanunk kell a teljes molekuláris hullámfüggvény egyértékűségét, a magmozgásra vonatkozó hullámfüggvénynek szintén előjelet kell váltania a kónikus kereszteződés körüljárásakor. Alternatívaként az ún. Mead–Truhlar–Berry-féle vektorpotenciál bevezetése kínálkozik.³⁵ Ezen rövid kitérő után térjünk vissza a magmozgások esetére.

Az idők folyamán a nagy amplitúdójú rezgési és a forgási mozgások csatolására több modellt is kidolgoztak. Ezek az egyszerű modellek általában egy rezgési (alapvetően torziós) és három forgási szabadsági fokot vizsgáltak [így áll elő egy négydimenziós (4D) modell]. Ezek az ismert modellek a Hamilton-operátort rezgési, forgási és rezgési-forgási (Coriolis) tagok összegeként írták fel. Sikerült megmutatni,³⁰ hogy egy egyszerű algebrai átalakítás után a 4D modell Hamilton-operátora pontosan olyan alakra hozható, mintha a rezgési (torziós) mozgás egy mágneses térhez csatolódna. Másképpen fogalmazva, a 4D modell Hamilton-operátora megegyezik annak az Aharonov–Bohm effektust mutató modellnek a Hamilton-operátorával, melyben egy töltött részecske körmozgást végez egy mágneses fluxussal rendelkező mágnesestekercs (szolenoid) körül. Még másképpen fogalmazva, a 4D modell úgy viselkedik, mintha a forgási szabadsági fokok egy effektív mágneses teret hoznának létre, és ez csatolódna a torziós mozgással. Abban az esetben, amikor egy szimmetrikus pörgettyű mozgásáról van szó, a modell megoldása egyszerű és a megoldás fontos és egyedi szimmetriatulajdonságokat mutat. Az aszimmetrikus pörgettyűnek számító H_5^+ molekulaion egyensúlyi geometriája szerencsére közel van egy szimmetrikus pörgettyűéhez. Összességében ez az a közelítés, mely kiváló lehetőséget biztosít a H_5^+ molekulaion és deuterált analógjai esetében számított rezgési-forgási energiaszintek és azok szimmetriájának egyértelmű értelmezésére. Numerikusan még pontosabbá válik az értelmezés, ha túlmegyünk a szimmetrikus pörgettyű közelítésen, ekkor az összes alacsony energiájú rezgési-forgási kvantumállapot energiáját egyértelműen tudjuk értelmezni, beleértve azok degeneráltságát is.

8. A CH_5^+ esete

A kémiai Nobel-díjat 1994-ben részben a karbónium ionok vizsgálata kapcsán elnyerő Oláh György egyik kedvenc molekula a CH_5^+ , azaz a protonált metán volt. Őt nem annyira a „nem klasszikus” karbóniumionok alapvegyületének, a CH_5^+ molekulaionnak a nagyfelbontású spektroszkópiája, mint az ion szerkezete érdekelte, de természetesen világos volt számára, hogy a kettő nem választható el egymástól.³⁸

A CH_5^+ molekulaionban a naiv szemléletmód szerint a szén atom öt vegyértékű. Ez nyilván nem tükrözi a szén atom kötésmódjáról tanultakat (még zavaróbb lenne, ha pl. a CH_6^{2+} molekulaion esetében hat vegyértékűnek tekintenénk a C atomot). Itt nyilván érdemesebb koordinációs számról beszélni, ez is terjedt el a szakirodalomban, azaz ezen vegyületek esetében hiperkoordinált szénről³⁹ beszélünk.

A CH_5^+ egyensúlyi szerkezetét úgy lehet megérteni, ha feltételezzük, hogy a szén atom továbbra is négy vegyértékű, de ebben a molekulaionban 3c–2e kötések alakulnak ki (hasonlóan a korábban emlegetett H_3^+ molekulaion esetéhez), azaz a molekulaion egy hármas koordinációjú, „klasszikus” karbokationt, a „piramis” szerkezetű CH_3^+ -t és egy ahhoz kapcsolódó H_2 egységet tartalmaz. További fontos észrevétel, mely meghatározó a molekulaion dinamikája és spektroszkópiája szempontjából, hogy minden H egyenrangú, azaz az öt H közül bármely kettő alkothatja a kapcsolódó H_2 egységet. Egy adott egyensúlyi szerkezet a H_2 egység 60 fokos forgatásaival, illetve a CH_3^+ és H_2 egységek között egy H-párt kicserélő, ún. „billenő” mozgás segítségével átvihető a többi ekvivalens szerkezetbe. A H_2 egység elfordulását és a billenő mozgást mindössze rendkívül alacsony energiagátak akadályozzák, emiatt a rendszer számára hozzáférhető az öt H atom összes permutációjával kapható 120 szimmetria ekvivalens szerkezet. Ennek megfelelően a CH_5^+ molekulaion az öt ekvivalens H atom 120 lehetséges permutációját (tértükrözéssel, vagy anélkül) tartalmazó S_5^* molekulaszimmetria (MS) csoporttal¹² jellemezhető, mely sokkal komplikáltabb dinamikát és spektroszkópiát jelent, mint ami az egyensúlyi szerkezet C_s pontcsoport szimmetriája alapján várható lenne.

A CH_5^+ molekulaion hét hajlítási rezgési szabadsági fokát aktívan kezelő variációs alapú magmozgásszámítások^{16,40,41} a következő főbb eredményeket adták. Kiderült, hogy a rezgési energiaszintek akár hatszorosan degeneráltak, ami az egyensúlyi szerkezet rendkívül alacsony szimmetriájával vetendő össze (minél magasabb a szimmetria, annál nagyobb lehet a degeneráció foka). A rezgési energiaszintek rendkívül sűrűn helyezkednek el, így megértésük semmi képpen sem lehetséges a hagyományosan alkalmazott HO modell segítségével. A rezgési számítások mellett elvégzett rezgési-forgási sajátállapot számítások alátámasztották azt a csoportelméleti úton levezetett állítást, miszerint a CH_5^+ molekulaionban nem lehetséges a rezgési és forgási szabadsági fokok közelítő szétválasztása. Fontos azt is hangsúlyoznunk, hogy a CH_5^+ esetében kizárólag pontos, az egzaktt kinetikus energia operátort alkalmazó variációs alapú

magmozgásszámításoktól várhatunk kvalitatív és kvantitatív helyes eredményeket.

Ahogy arra már utaltunk, az alacsony energiáknál is rendkívül sűrűn elhelyezkedő rezgési-forgási energiaszintek kvalitatív megértéséhez a HO modellen túlmutató megközelítésre van szükség. Egy ilyen modell építhető fel a kvantumgráfok elmélete alapján.⁴² A magmozgások területén az első kvantumgráf modellt 2018-ban mutattuk be.¹⁷ Ez az egyszerű modell sikeresen értelmezi a CH_5^+ esetében tapasztalt furcsa mozgásokat és a nekik megfelelő rezgési-forgási energia sajátértékeket.

9. Kvantumgráfok

A gráfok és hálózatok használata manapság már elterjedt nemcsak a matematikában és a komplex rendszerek fizikájában, de a kémiában (és a molekuláris biológiában) is. A hálózatelmélet egyik különösen sikeres alkalmazása a nagyfelbontású és precíziós spektroszkópiát segíti a spektroszkópiái hálózatok⁴³ alkalmazásán keresztül. Ebben az esetben a gráf csúcsait a molekula kvantumállapotai, míg az éleket a közöttük megvalósuló átmenetek képezik.

A metrikus gráfok a gráfok egy különleges csoportját képviselik. Lényegük, hogy a gráf élei mentén értelmezzük a távolság fogalmát. A fizika egyes területein korábban már sikerrel alkalmazott kvantumgráf modellben⁴² a gráf csúcsait a CH_5^+ molekulaion 120 szimmetriaekvivalens egyensúlyi szerkezetének feleltetjük meg. Két kiválasztott csúcsot akkor kötünk össze éllel, ha a két csúcsnak megfelelő szerkezet átvihető egymásba a H_2 egység 60 fokos (órmutató járásával megegyező, vagy ellentétes) elforgatásával, vagy a billenő mozgással. Egyszerűen belátható, hogy az így definiált, 120 csúcsú gráf minden egyes csúcsára két „forgatási” és egy „billenési” él illeszkedik, ezáltal a gráf összesen 120 „forgatási” és 60 „billenési” élt tartalmaz. Következő lépésként a CH_5^+ molekulaion összetett magmozgásait leképezzük a kvantumgráf élei mentén elmozduló tömegpont dinamikájára. Az említett két mozgás alacsony energiagátjai miatt a „kvantumgráfba zárt” részecskét esetünkben az egy-dimenziós szabad mozgás Schrödinger-egyenletével írjuk le (a választott szabadsági fokok menti mozgás jellemzőit a csúcsok és élek megválasztása tükrözi). A megfelelő határfeltételekkel megoldva a mozgásegyenletet megkapjuk a kvantumgráf modell energiaszintjeit, melyek kiváló egyezést mutatnak a pontos kvantumkémiai számítások¹⁶ eredményeivel. A modell külön kiemelendő érdekessége, hogy egy molekuláris rendszer nagyszámú rezgési energiaszintjét lehet értelmezni a potenciál teljes elhanyagolásával, míg a rezgési mozgások megértésére kidolgozott HO modellnek éppen a harmonikus potenciál megválasztása a lényege.

Tehát a kvantumgráf elnevezés azt takarja, hogy a metrikus gráfon definiálunk egy Hamilton-operátort, mely a „gráfba zárt” részecske mozgását írja le. A kapcsolódó sajátértékfeladat megoldásai pedig a belső mozgást jellemző energia sajátértékeket szolgáltatják. A kvantumgráfba zárt részecs-

ke modell megoldásának egyik érdekes eredménye,¹⁷ hogy a modell nem csupán a CH_5^+ molekulaion bonyolult mozgásainak egyszerű kvalitatív leírását adja vissza, hanem megfelelő élhossz paraméterek alkalmazásával a kvantumgráf modell meglepően pontosan szolgáltatja a variációs eljárásokkal számított rezgési energiaszinteket is. További furcsasága (és előnye) a modellnek, hogy az némileg meglepő módon tovább egyszerűsíthető. A kvantumgráf modell vizsgálata felfedte,¹⁹ hogy a „billenési” élek hosszával nullához tartva még az eredeti kvantumgráf modellnél is egyszerűbb, analitikusan megoldható, csak „forgatási” éleket tartalmazó modellhez jutunk, mely még mindig kiválóan magyarázza meg a CH_5^+ energiaszintjeit és azok szimmetriáit.¹⁹ Fontos megemlíteni, hogy ekkor a kvantumgráf csúcsai a billenő mozgás átmeneti állapotainak felelnek meg, mely választás némileg ellentétes a kémiai elvárásokkal, de a variációs számítások eredményeivel magyarázható. Itt jegyezzük meg, hogy a kvantumgráf modellt ki lehetett terjeszteni¹⁸ a CH_5^+ molekulaion rezgési-forgási dinamikájának leírására, melyre a rezgési esethez hasonlóan igen pontos eredményeket adott.

10. Végző

A félmerevnek tekintett molekulák szerkezete és magmozgásai egyértelműen értelmezhetőek, mind kvalitatív, mind kvantitatív értelemben, a Born–Oppenheimer közelítés keretében előálló potenciális energia felületek és elektronszerkezet-számítások segítségével. Ugyanakkor léteznek olyan molekuláris rendszerek is, melyek esetében sérül az egyensúlyi szerkezet fogalma, valamint a rezgési és forgási mozgások (közelítő) szétválasztása sem engedhető meg. Ezeket hívjuk kváziszerkezetű molekuláknak. A kváziszerkezetű molekulák esetében a variációs magmozgás számítások eredményeinek (ezek az energia sajátértékek és sajátfüggvények), azaz a magmozgások komplex dinamikájának értelmezése különleges modelleket igényel. Jelen dolgozat két ilyen modellt vázol fel: az egyik a rezgési-forgási Aharonov–Bohm effektuson, míg a másik a kvantumgráfokon alapul. A rezgési-forgási Aharonov–Bohm effektus kiválóan magyarázza a H_3^+ molekulaion rezgési-forgási energiaszintjeit és az állapotok szimmetriáját, míg a kvantumgráf modell képes a CH_5^+ molekulaion – a protonált metán – szokatlan rezgési-forgási dinamikájának akár analitikusan megoldható modell keretében történő értelmezésére.

Köszönetnyilvánítás

A magyar társszerzők köszönetüket fejezik ki az NKFIH-nak kutatásaik folytatálagos támogatásáért (a PD124699 és legújabbán a K138233 sz. projektek keretében).

Hivatkozások

- Butlerov, A. M. *Z. Chem. Pharm.* **1861**, 4, 549.
- (a) van't Hoff, J. H. *Arch. Neerland. Sci. Exact. Natur.* **1874**, 9, 445-454. (b) Le Bel, J. A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1874**, 22, 337-347.

3. Sylvester, J. J. *Nature* **1878**, *17*, 284.
<https://doi.org/10.1038/017284a0>
4. Euler, L. *Comm. acad. sci. Petropol.* **1741**, *8*, 128-140.
5. (a) Born, M.; Oppenheimer, J. R. *Ann. Phys. (Berlin)* **1927**, *84*, 457-484.
<https://doi.org/10.1002/andp.19273892002>
(b) Born, M.; Huang, K. *Dynamical Theory of Crystal Lattices*; Clarendon Press: Oxford, **1954**.
ISBN 978-0198503699
6. van Mourik, T.; Harris, G. J.; Polyansky, O. L.; Tennyson, J.; Császár, A. G.; Knowles, P. J. *J. Chem. Phys.* **2001**, *115*, 3706-3718.
<https://doi.org/10.1063/1.1383586>
7. Demaison, J.; Boggs, J. E.; Császár, A. G. *Equilibrium Molecular Structures*; CRC Press: Boca Raton, **2011**.
ISBN 978-1439811320
8. Császár, A. G.; Fábri, C.; Szidarovszky, T.; Mátyus, E.; Furtenbacher, T.; Czako, G. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 1085-1106.
<https://doi.org/10.1039/C1CP21830A>
9. Hougen, J. T.; Bunker, P. R.; Johns, J. W. C. *J. Mol. Spectrosc.* **1970**, *34*, 136-172.
[https://doi.org/10.1016/0022-2852\(70\)90080-9](https://doi.org/10.1016/0022-2852(70)90080-9)
10. McKee, M. L. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2011**, *1*, 943-951.
<https://doi.org/10.1002/wcms.47>
11. Császár, A. G.; Fábri, C.; Sarka, J. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2020**, *10*, e1432.
<https://doi.org/10.1002/wcms.1432>
12. Bunker, P. R.; Jensen, P. *Molecular Symmetry and Spectroscopy*, 2nd ed.; NRC Research Press: Ottawa, **1998**.
ISBN 978-0-660-19628-2
13. Fábri, C.; Sarka, J.; Császár, A. G. *J. Chem. Phys.* **2014**, *140*, 051101.
<https://doi.org/10.1063/1.4864360>
14. Sarka, J.; Fábri, C.; Szidarovszky, T.; Császár, A. G.; Lin, Z.; McCoy, A. B. *Mol. Phys.* **2015**, *113*, 1873-1883.
<https://doi.org/10.1080/00268976.2015.1020074>
15. Sarka, J.; Császár, A. G. *J. Chem. Phys.* **2016**, *114*, 154309.
<https://doi.org/10.1063/1.4946808>
16. Fábri, C.; Quack, M.; Császár, A. G. *J. Chem. Phys.* **2017**, *147*, 134101.
<https://doi.org/10.1063/1.4990297>
17. Fábri, C.; Császár, A. G. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2018**, *20*, 16913-16917.
<https://doi.org/10.1039/C8CP03019G>
18. Rawlinson, J. I. *J. Chem. Phys.* **2019**, *151*, 164303.
<https://doi.org/10.1063/1.5125986>
19. Rawlinson, J. I.; Fábri, C.; Császár, A. G. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 4827-4830.
<https://doi.org/10.1039/D1CC01214B>
20. (a) Volkenstein, M. V.; Eliashevich, M. A.; Stepanov, B. I. *Kolebanija Molekul*, Gostechizdat: Moscow, 1949. (b) Wilson Jr., E. B.; Decius, J. C.; Cross, P. C. *Molecular Vibrations: The Theory of Infrared and Raman Vibrational Spectra*, McGraw-Hill: New York, 1955.
ISBN 978-0486639413
21. Krotó, H. W. *Molecular Rotation Spectra*, Dover: New York, 1992.
ISBN 978-0486672595
22. Zare, R. N. *Angular Momentum: Understanding Spatial Aspects in Chemistry and Physics*, Wiley: New York, 1988.
ISBN 978-0471858928
23. Allen, W. D.; Yamaguchi, Y.; Császár, A. G.; Clabo Jr., D. A.; Remington, R. B.; Schaefer III, H. F. *Chem. Phys.* **1990**, *145*, 427-466.
[https://doi.org/10.1016/0301-0104\(90\)87051-C](https://doi.org/10.1016/0301-0104(90)87051-C)
24. (a) Sarka, J.; Poirier, B.; Szalay, V.; Császár, A. G. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 4872.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-60971-x>
(b) Sarka, J.; Poirier, B.; Szalay, V.; Császár, A. G. *Spectrochim. Acta Part A* **2021**, *250*, 119164.
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2020.119164>
25. Mátyus, E.; Fábri, C.; Szidarovszky, T.; Czako, G.; Allen, W. D.; Császár, A. G. *J. Chem. Phys.* **2010**, *133*, 034113.
<https://doi.org/10.1063/1.3451075>
26. Császár, A. G.; Simkó, I.; Szidarovszky, T.; Groenenboom, G. C.; Karman, T.; van der Avoird, A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2020**, *22*, 15081-15104.
<https://doi.org/10.1039/D0CP00960A>
27. Moiseyev, N. *Non-Hermitian Quantum Mechanics*, Cambridge University Press: Cambridge, 2011.
ISBN 978-0521889728
<https://doi.org/10.1017/CBO9780511976186>
28. Sarka, J.; Császár, A. G.; Mátyus, E. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, *19*, 15335-15345.
<https://doi.org/10.1039/C7CP02061A>
29. Metz, M. P.; Szalewicz, K.; Sarka, J.; Tóbiás, R.; Császár, A. G.; Mátyus, E. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2019**, *21*, 13504-13525.
<https://doi.org/10.1039/C9CP00993K>
30. Rawlinson, J. I.; Fábri, C.; Császár, A. G. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2021**, *23*, 24154-24164.
<https://doi.org/10.1039/D1CP03358A>
31. Aharonov, Y.; Bohm, D. *Phys. Rev.* **1959**, *115*, 485-491.
<https://doi.org/10.1103/PhysRev.115.485>
32. Aharonov, Y.; Bohm, D. *Phys. Rev.* **1959**, *123*, 1511-1524.
<https://doi.org/10.1103/PhysRev.123.1511>
33. Tonomura, A.; Matsuda, T.; Suzuki, R.; Fukuhara, A.; Osakabe, N.; Umezaki, H.; Endo, J.; Shinagawa, K.; Sugita, Y.; Fujiwara, H. *Phys. Rev. Lett.* **1982**, *48*, 1443.
<https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.48.1443>
34. Tonomura, A.; Osakabe, N.; Matsuda, T.; Kawasaki, T.; Endo, J.; Yano, S.; Yamada, H. *Phys. Rev. Lett.* **1986**, *56*, 792.
<https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.56.792>
35. Mead, C. A.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Phys.* **1979**, *70*, 2284-2296.
<https://doi.org/10.1063/1.437734>
36. Mead, C. A. *Chem. Phys.* **1980**, *49*, 23-32.
[https://doi.org/10.1016/0301-0104\(80\)85035-X](https://doi.org/10.1016/0301-0104(80)85035-X)
37. Mead, C. A. *Chem. Phys.* **1980**, *49*, 33-38.
[https://doi.org/10.1016/0301-0104\(80\)85036-1](https://doi.org/10.1016/0301-0104(80)85036-1)
38. Oláh, G. *Életem és a mágikus kémia*, Better Kiadó és Nemzeti Tankönyvkiadó: Budapest, 2002.
39. Olah, G. A.; Surya Prakash, G. K.; Williams, R. E.; Wade, K.; Molnár, Á. *Hypercarbon Chemistry*, 2nd ed., Wiley: New York, 2011.
ISBN 978-0-470-93568-2
<https://doi.org/10.1002/9781118016466>
40. Wang, X.-G.; Carrington Jr., T. *J. Chem. Phys.* **2008**, *129*, 234102.
<https://doi.org/10.1063/1.3027825>
41. Wang, X.-G.; Carrington Jr., T. *J. Chem. Phys.* **2016**, *144*, 204304.
<https://doi.org/10.1063/1.4948549>
42. Berkoleiko, G.; Kuchment, P. *Introduction to Quantum Graphs*, Am. Math. Soc.: Providence, RI.
ISBN 978-0-8218-9211-4
43. Császár, A. G.; Furtenbacher, T. *J. Mol. Spectrosc.* **2011**, *266*, 99-103.
<https://doi.org/10.1016/j.jms.2011.03.031>

Dynamics of quasistructural molecules

The classic concept that molecules and molecular systems have a well-defined structure has been part of “reality” for chemists for more than a century and a half, ever since the Russian chemist Butlerov, in 1861, defined the term “chemical structure” in a modern sense for perhaps the first time. About a century ago, the notion of a well-defined three-dimensional molecular shape survived the introduction of quantum mechanics. Nowadays, the definition of “molecular structure” is built upon the Born–Oppenheimer (BO) approximation, that is on the (adiabatic) separation of the motion of the “fast” electrons from that of the “slow” nuclei (to justify the BO approximation, it is usual to note that nuclei are three orders of magnitude heavier than electrons). Introduction of the BO approximation into quantum mechanics resulted in the inception of the concept of potential energy surfaces (PES). PESs provide the energy of a molecule as a function of its nuclear arrangement and they are perhaps the most important constructs of our modern chemical thinking. Most molecules have a number of PESs (electronic states), providing the potential for the motion of the nuclei. Most chemical concepts, including structures (constitutional isomers, stereoisomers, conformers, rotamers, etc.), chemical reactions (and reaction barriers hindering them, including tunneling), and spectroscopic observables (line positions, line intensities, and lineshapes) are all explained nowadays *via* features of PESs of molecular systems. Most of the chemical concepts hold extremely well for the class of semirigid molecules. For semirigid molecules the following hold: (a) they have distinct and well-separated electronic states, (b) at least on the ground-electronic-state PES there is a well-defined equilibrium structure, corresponding to a deep minimum surrounded by high walls, (c) point-group symmetry is sufficient to explain symmetry properties of the vibrations and the vibrational spectra, (d) the temporal and energy scales of the internal motions (vibrations and rotations of the nuclei) are very different, justifying their separation, (e) the harmonic oscillator (HO) model, with perhaps a perturbative expansion, is sufficient to describe vibrations and differences of vibrational energy levels, which usually decrease with increased vibrational excitation, (f) there are distinct bands in their infrared spectra and rotational-vibrational states can be assigned to “vibrational parent” states, (g) rotational spectra provide direct and accurate information about the effective, temperature-dependent structure, and (h) the simple rigid-rotor (RR) approximation is sufficient to explain their microwave and millimeterwave spectra. However, not all molecules are semirigid and the RRHO approximation is not meaningful for some molecules, those which exhibit large-amplitude and often complex nuclear motions. In particular, for the class of quasistructural molecules the well-established and time-proven concepts mentioned break down severely. Quasistructural molecules have the following unusual characteristics: (a) notion of a static (equilibrium) structure, usually a single minimum on the PES, even though there may be only one that the molecule possesses, loses its strict meaning, it is insufficient to interpret the structure, the dynamical behavior, and the high-resolution spectra of the molecule; (b) internal motions become dominant, already the vibrationally averaged ground-state structure is significantly (often even qualitatively) different from the equilibrium one; (c) the rotational and vibrational degrees of freedom cannot be separated, the rotational and vibrational timescales and spacings are of the same order of magnitude; (d) the spectroscopic characteristics and the spectroscopic signatures can only be understood *via* the use of nuclear permutation-inversion symmetry and the related groups

and not based on point-group symmetry of the equilibrium structure; and (e) unconventional (even “negative”) rotational energy contributions arise for the assigned rotational-vibrational states, the concept of a “vibrational parent” breaks down. As detailed quantum chemical studies have shown, the archetypes of quasistructural molecules are the molecular ions H_3^+ and CH_5^+ and their deuterated isotopologues. Determining the quantum structure, the rovibrational quantum states, and the complex nuclear quantum dynamics of these quasistructural molecules requires sophisticated, variational quantum-chemical approaches, available in the fourth era of quantum chemistry. Furthermore, understanding the numerical results necessitates the introduction of new models, way beyond the RRHO approximation. Two such models are introduced and discussed in some detail. The first model, applicable for H_3^+ , is based on the rovibrational Aharonov–Bohm effect. It was in 1959 that Aharonov and Bohm argued that scalar and vector potentials are more basic quantities in quantum physics than fields, fields arise as temporal and spatial variations of potentials. In other words, charges interact directly with potentials and not with fields and Aharonov and Bohm stated that the wave function of a charged particle is influenced by the electromagnetic vector potential. Perhaps the most famous application of the Aharonov–Bohm effect in chemistry is the molecular Aharonov–Bohm effect, related to conical intersections of PESs, whereby the nuclear wave function is influenced by what is called the Mead–Truhlar–Berry vector potential. The rovibrational Aharonov–Bohm effect introduced is related to the large-amplitude rotational-vibrational motion of molecules, most importantly the coupling of a single vibrational degree of freedom with the rotations of (symmetric-top) molecules. With a suitable rearrangement of a well-known four-dimensional Hamiltonian, in which one vibrational and three rotational degrees of freedom are coupled, one arrives at an equivalent Hamiltonian, whose form can be interpreted as if rotations lead to a magnetic field which then affects the vibration (torsion) of the molecule. The rovibrational Aharonov–Bohm effect explains all the exceptional features of the energy-level structure and the quantum dynamics of H_3^+ . Extension of this model to asymmetric tops is feasible and might bring further interesting insight into our understanding of the structure and dynamics of quasistructural molecules. The second model utilizes the concept of quantum graphs. Quantum graphs are metric graphs, that is a metric (a distance) is introduced for the edges of the graph. In the case of (ro) vibrational spectroscopy, in the simplest case the vertices of the metric graph correspond to feasible versions of the equilibrium structure. These versions arise due to nuclear permutation and inversion symmetry of the system studied. The edges of the metric graph correspond to feasible paths connecting the versions, with appropriately chosen lengths. After defining the metric graph, one can set up and solve the time-independent Schrödinger equation for a quantum particle confined to the edges of the graph, similar to the case of the particle-in-a-box model of quantum mechanics, though with considerably more complex boundary conditions. As it turns out, the quantum-graph model provides a simple, sometimes even analytically solvable framework for the understanding of the non-intuitive rotational-vibrational energy-level structure and the highly complex nuclear dynamics of the molecular ion CH_5^+ . The most unusual feature of the quantum graph model is that it explains a large number of vibrational energy levels without assuming a potential governing these motions.

Alap- és alkalmazott kutatások a ciklodextrin technológiában*

SZENTE Lajos**

CycloLab, Ciklodextrin Kutató-Fejlesztő Laboratórium Kft., 1097 Budapest, Illatos út 7. Hungary

1. Bevezetés

A ciklodextrin (CD) alapú, szupramolekuláris molekula együttesek (ún. CD-zárványkomplexek) a 70-es évek elejétől fokozatosan mozdultak el a kutató műhelyek, szénhidrát-kémiai laboratóriumok, tudományos érdekességeinek világából a gyakorlati alkalmazások, az ipari megvalósulás és termékfejlesztés irányába. Abban a szerencsés helyzetben vagyok, hogy az elmúlt mintegy 45 év alatt, végig kísérhettem e technológiai irány kialakulását, nehéz időszakait, majd sikeres alkalmazásait. A téma felvetője, világszerte elismert úttörője, Szejtli József közvetlen tanítványa, „fegyverhordozója” és munkatársaként, ezen a szűk szakmai területen működve, aktív részesévé válhattam az ötletek, laboratóriumi kémcsőkísérletek szintjéről induló CD-technológia világméretű elterjedésének, a tudományos eredmények termékekben, és ipari eljárásokban történő megvalósulásának. Érzésem szerint gyakorlat-orientált kutatót nagyobb öröm nem érhet annál, mint hogy egy-egy kutatási témája egy - még általa belátható időn belül - a laboratóriumi kísérletektől az ipari termékben vagy eljárásokban történő megvalósulásig eljut. A világ szakmai közvéleménye szerint magyar CD kutatás-fejlesztés még ma is vezető szerepet tölt be. 1975 óta a szénhidrát-kémia és a szupramolekuláris kémia egymással átfedő területén, a ciklodextrin technológiában dolgozom. Szejtli József munkatársaként, volt szerencsém egy átfogó, kutató-fejlesztő programot indítani a CDk előállítására, fizikai-kémiai és komplexképző sajátosságainak megismerése és alkalmazási lehetőségeinek felderítése céljából, a Chinoin Gyógyszergyárban. E munkák eredményeként hazánkban volt először nagy tisztaságú alfa-, béta- és gamma-CD kilogrammos, majd tonnás szinten is hozzáférhető. A CD technológiai kutatásban és fejlesztésben Magyarország világvezető szerepet töltött és tölt be ma is. Talán nem túlzás azt állítani, hogy a CDk „*hungarikummá*” váltak és ebben Szejtli Józsefnek, és az általa alapított kutató fejlesztő vállalkozásnak, a CycloLab Kft-nek, meghatározó szerepe van. A szűkebb szakma a CycloLabot a CD technológia tudományos központjának te-

kinti ma is: számtalan külföldi ösztöndíjas pályázott és pályázik PhD fokozat megszerzésére és „postdoc” pozíciókra. Laboratóriumunk a világ számos vezető gyógyszer- és vegyipari vállalatának állandó „beszállítója”, korai preklinikai fejlesztéseik segítője. Munkatársaimmal e 45 év alatt két CD-alapú gyógyszer-segédanyag és négy, már piacon levő humán gyógyszer kifejlesztéséhez járultunk hozzá. Kitartóan próbálunk egyensúlyozni a felfedező-alapkutatás és eredményeink gyakorlatba ültetése, az alkalmazott kutatás, a termékfejlesztés között.

A kezdetek

Ma is visszacsengenek Szejtli Józsefnek, a témairókozó megbeszélésen elhangzott szavai: nekünk, kezdő kutatóknak akkor nem ígért mást, mint egy csaknem ismeretlen tudományterületen végzendő, kitartást igénylő, fárasztó, olykor kudarcokkal is tarkított munkát, de egyben a felfedezés öröme is és azt a reményt, hogy egy bizonyos területen talán még elsők is lehetünk (?). Szerencsés körülmény volt, hogy mindezt a munkát egy jól szervezett gyógyszeripari környezetben végezhetjük. Az akkori Chinoin kutatásvezetés – Dr. Mészáros Zoltánnal az élen – vállalta e kockázatosnak tűnő, nem sokat ígérő tudományos kaland támogatását.

Szerencsés körülmény volt, hogy munkahelyünk, a Chinoin Biokémiai Kutatólaboratórium, az újpesti gyártól távol, a Rózsadombon, egy angol kerttel körülvett villa épületben, Földi Zoltán 1940-es évek elején épített egykori magánlaboratóriumában volt („*Földi- Paradicsomnak*” is hívtuk). Nagy hatással volt ránk, pályakezdőkre, Szejtli professzor munkabírása, szakmai elkötelezettsége és tudása mellett a hazai gyógyszerkutatás legendás alakja, Földi Zoltán inspiráló jelenléte és folyamatos szakmai támogatása is. Nem kétséges, hogy a kezdeti felfedező kutatásaink során, a gyorsan megszülető és figyelemreméltó eredmények hátterében ezek a környezeti és személyes tényezők is szerepet játszottak. (1. ábra)

* A közlemény Sente Lajos, az MTA levelező tagja által tartott akadémiai székfoglaló előadásának szerkesztett változata.

** Tel.: +36 30 370 6929; e-mail: sente@cyclolab.hu



1. ábra. „A hely szelleme”: a rózsadombi Földi-villa és kertje (balra) és Földi Zoltán születésnapjának köszöntése (a kép jobb oldalán Bruckner Győző és Szejtli József)

2. Az első fontosabb tudományos eredményeink

2.1. A ciklodextrin zárványkomplexek előállítási módszereinek kidolgozása

A hetvenes években általánosan használható zárványkomplex-képzési eljárás nem volt ismert a szakirodalomban. Szinte minden zárvány komplexet más-más, sajátos módszerrel állítottak elő. 1975-1980 között sikerült kidolgoznunk a CD zárvány komplexek előállításának több, gazdaságos, sztenderdizálható, ma már ipari léptékben is általánosan használt módszereit. Három, alapeljárást dolgoztunk ki, az eljárásokat több mint 50, különféle szerkezetű vendégmolekula példáján validáltuk is. Bizonyítottuk, hogy az eljárásaink, reprodukálhatók, robusztusak és lép-ték növelhetők is.¹

A három alapeljárás a következő volt:

- közös oldatból történő kristályosításos komplexképzés vízzel elegyedő oldószerek alkalmazásával, magas hőmérsékleten vezetett reakcióban, lassú hűtéssel
- szuszpenziós technológia vizes, vizes-oldószeres közegben, szobahőfokon
- szilárd fázisú, mechanokémiai komplexképzés, kevés víz, ill. vizes oldószert jelenlétében

2.2. A ciklodextrin zárványkomplexek vizsgáló módszereinek kidolgozása

Tekintve, hogy egy sikeres komplexképzés esetén nincs kovalens kölcsönhatás a gazda- és vendégmolekula között, nem túl egyszerű a hagyományos szerkezetigazoló analitikai módszerekkel a komplex létrejöttét igazolni. Az irodalomban sem találtunk akkoriban általánosan alkalmazható módszereket, szinte minden publikáció más-más, az adott vendégmolekulára szabott analitikai módszert használt. Mi, indirekt módon, a vendégmolekula - komplexképzés következtében - megváltozott fizikai és/vagy kémiai sajátosságainak detektálásával bizonyítottuk a szupramolekuláris rendszerek kialakulását. Azt igyekeztünk kimutatni, hogy a

kölcsönhatás következtében észlelhető mértékben változik vagy a vendégmolekula, vagy a gazdamolekula valamely jellemzője. A képződött zárványkomplexek szilárd fázisban történő vizsgálatára az alábbi ismert analitikai technikákat vezettünk be:

- Röntgen pordiffrakció
- Termikus elemzések: TG, DSC, EGA,
- Pirolízis rétegekromatográfia (TAS)
- Infravörös spektroszkópia
- Szilárd fázisú NMR vizsgálat
- Optikai mikroszkópos morfológiai vizsgálat
- Mikroszkópos Raman-térkép felvételek

A zárványkomplexek oldatban történő vizsgálatára a következő módszereket találtuk alkalmasnak:

- oldékonysági izotermák felvétele
- UV-látható spektroszkópia (a komplexképzés okozta spektrum eltolódások)
- NMR spektroszkópia (jel- és spektrum-eltolódások)
- a vendégmolekula membrán permeációjának vizsgálata
- cirkuláris dikroizmus spektroszkópia (a királis CD üregben lévő akirális vendég molekula látszólagos kiralitásának regisztrálása)
- izotermális titrálási kalorimetria (ITC)^{2,3}

3. Példák a korai kutatási eredményeink gyakorlatban történő felhasználására

3.1. A ciklodextrinek anomális viselkedése vizes oldatban

Korai fontos tudományos felismerésnek tartom a CDk és különösen a gamma-CD anomális vízdoldékonysága és a gammaCD vizes oldatok fizikai stabilitása terén tett megállapításainkat. Egymástól függetlenül, külföldi kollégákkal együtt elsőként tettem javaslatot a CDk vizes oldatban történő önszerveződése, aggregációja mechanizmusáról: igazolva az intermolekuláris hidrogén hidak és a molekuláris szimmetria szerepét, és kidolgozva ezek megszünte-

tése lehetőségeit.⁴ A megfelelő fizikai stabilitású (oldattisztaságú) gyógyszerformák fejlesztésére alkalmas oldatokat kizárólag az oldatban fellépő aggregáció megszüntetésével lehetséges előállítani. Igazoltam, hogy a gamma-CD vizes oldataiban fiziológiás körülmények mellett, biológiailag inert, H-kötést romboló adalékokkal nem lehet stabil oldatokat előállítani. Egyedüli megoldásként egy, a CD molekula perem hidroxiljait érintő kémiai változtatás (metilezés, hidroxil-alkilezés, stb.) alkalmas az aggregáció megelőzésére vizes oldatokban.^{5,6}

Az eredmények gyakorlati hasznosítása: Miután egyetlen megoldásként a CD perem-hidroxilokon végzett kémiai módosítás biztosított fizikailag stabilis oldatokat, így került sor a metilezett és 2-hidroxipropilezett CD származékok szintézisére, sajátos tanulmányozására és oldékonyságfokozó segédanyagként történő bevezetésére. A CD- aggregáció megszüntetésének első konkrét gyakorlati hasznosítása a diklofenák-Na tartalmú Voltaren Ophtha CD™ (Novartis) szemcseppjének kidolgozása volt. A termék teljes pre-klinikai fejlesztését munkatársaimmal és a svájci kollégákkal együttműködve négy év alatt végeztük. (2. ábra)



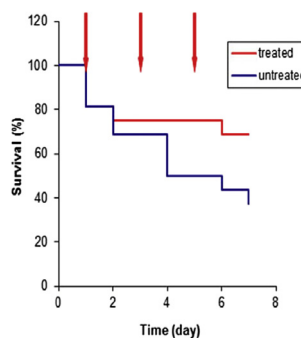
2. ábra. a 2-hidroxipropil-gammaCD tartalmú diklofenák, Voltaren Ophtha CD™ szemcsepp (már itthon is törzskönyvezt)

A gammaCD aggregáció elkerülésével kapcsolatos fenti eredményeink helytállóságát egy tőlünk független injekciós készítmény fejlesztése igazolta. Az amerikai Bracco diagnosztikai cég Teboroxime/HPγCD Cardiotec i.v.® izotópos radio-diagnosztikai termékében a lipofil teboroxim-Tc99 izotóp vizes oldatban tartásához alkalmazzák a HPGCD-t, megemlítve az aggregációval kapcsolatos felismerésünket.⁷

3.2. A CD- k molekuláris felismerésével és a szelektív komplexképződéssel kapcsolatos eredmények

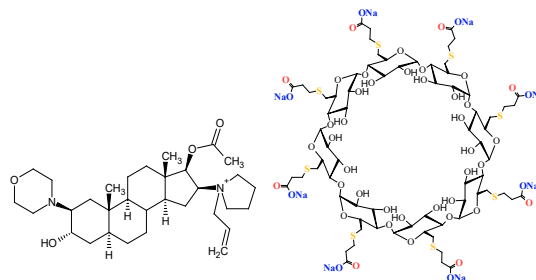
Az 1980-as évek elején egyre több ismeret gyűlt össze a CDk molekuláris felismerő képességéről és arról, hogy a folyamatot mennyire szelektívvé teszi a CD üregmérete és az üregbe járat kémiai környezete. A szelektív molekuláris felismeréssel kapcsolatban tett első, jelentős kutatási eredményünket a véletlen szülte. Retinoidok és karotinoidek CD komplexeinek előállítása és vizsgálata során azt találtuk, hogy az alkilezett és hidroxilalkilezett béta-CDk a természetes poliéneket (A vitamin analógok) kitüntetett szelektivitással komplexálják és azokkal nagy stabilitási állandójú zárvány komplexet képeznek. Ekkor merült fel az a

gondolat, hogy ezeket az CD-eket a retinoidok mesterséges receptorként szerepeltetve, a már a keringésbe jutott molekulák szelektív eltávolítására is felhasználhatjuk. Így elsőként írtuk le az üres CD-vel történő szelektív hatóanyag megkötést *in vitro*, majd *in vivo* körülmények között. Egerekben előidézett kísérletes A-hipervitaminózt sikerrel kezeltük üres CD-t tartalmazó oldatok infúziójával. A biztató eredményeinket és az új terápiás eljárást az NIH szabadalmaztatta, azokat csak 1983-ban közzétehetjük.⁸ (3. ábra)



3. ábra. Az A-vitaminnal túldozírozott egerek túlélése a CD kezelés hatására (piros a kezelt, kék a kezeletlen kontroll)

Ez, az üres CD-vel történő detoxifikálási eljárás megnyitotta a lehetőséget arra, hogy pontosan, célvegyületekre szabottan legyenek tervezhetők antidótum CDk, melyek zárvány-komplex formában, hatékonyan kötnek meg a már az élő szervezetben „keringő” toxinokat. A fenti koncepciónk helyességének igazolása volt az első életmentő klinikai beavatkozás: egy A-vitamin mérgezett, kritikus állapotú gyermeket üres CD-t tartalmazó infúzióval sikerrel kezelték. A detoxifikálást FDA engedéllyel a Yale egyetemen végezték, s ez tekinthető az első, üres CD segítségével végzett sikeres klinikai detoxifikálásnak.⁹ A fenti eredmények valós gyakorlati alkalmazása az első, racionális humán gyógyszertervezés, a Sugammadex (Bridion™) kifejlesztése. Az Akzo-Organon Biosciences a fenti terápiás elvet követve, a Cyclolab-bal évekig együttműködve, kezdett egy CD-alapú antidótum gyógyszer fejlesztésébe. A cél, a műtét altatásánál használt izomrelaxánsok hatásának gyors, mellékhatások nélküli felfüggesztése. A CD mesterséges receptor egy aminoszteroid-típusú izomlazító (rocuronium) kémiaiilag pontosan hangolt antidótum. (4. ábra)



4. ábra. A rocuronium amino-szteroid (vendégmolekula) és az antidótum Sugammadex/Bridion® (gazdamolekula)

A CDk kínálta szelektív molekuláris felismerés gyakorlati felhasználására példa az első humán gyógyszer, a Bridion® (5. ábra) mely önmagában egy üres gammaCD származék. A gyógyszer Európában 2007 óta, az USA-ban 2016 óta engedélyezett és a korszerű aneszteziológiai protokoll részévé vált a világ számos országában.

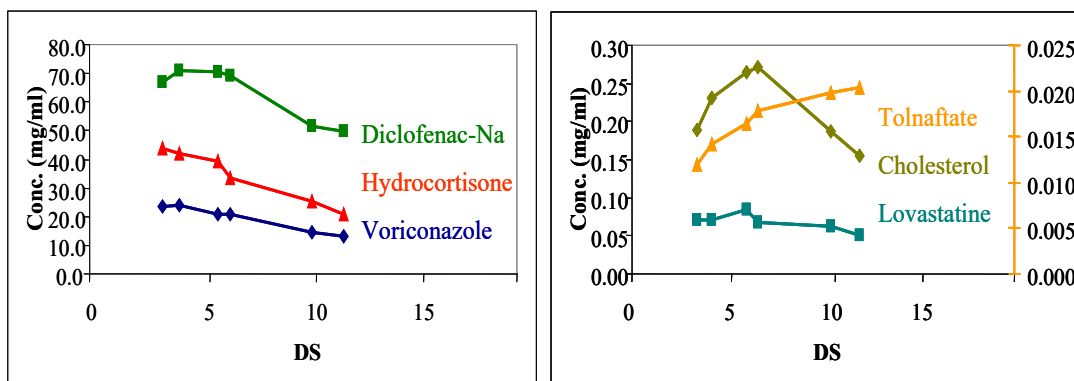


5. ábra. Az első ciklodextrin gyógyszer, a Bridion™ (Merck)

4. Egy parenterális segédanyag a 2-hidroxiopropil-beta-dex (HPBCD) fejlesztése

1981 és 1982-ben, az Egyesült Államok Nemzeti Egészségügyi Intézetében Josef Pitha csoportjában dolgozva szintetizáltuk a 2-hidroxiopropil-beta-ciklodextrint

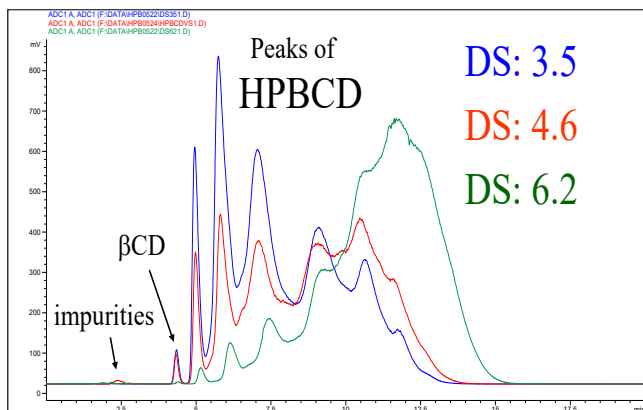
(HPBCD) és vizsgáltuk gyógyszer-technológiai alkalmazhatóságát. Ez a segédanyag ma több humán gyógyszer alkotóeleme, az USA és az EU gyógyszerkönyvben hivatalos. Az oldékonyság fokozó segédanyag tervezésénél az alábbi megfontolásokat tettük: a szolubilizáló szer legyen vízoldható, ne aggregálódjon, ne kristályosodjon, a hatóanyagokkal képzett komplexei se legyenek kristályosak, a CD üreg mindkét (primer és szekunder) irányban legyen kellően megnyújtott. Ezen célok elérésére szándékosan statisztikus, random szubsztitúciót végeztünk a CD molekulán. Így módon igen sok izomerből álló CD származékhoz jutottunk. A segédanyag szubsztitúció fokát igyekeztünk 2-5 között tartani, hogy a ciklodextrin üregbejárátát a szubsztituensek szterikusan ne „torlaszolja” el. A szintézishez egy korábban leírt módszert használtunk: a beta-CD-t lúgos közegben, propilénoxidral regáltattuk. A random szubsztituens-eloszlás, a nagyszámú izomer egyidejű jelenléte vizes oldatban, olyan mértékű molekuláris káoszt és zsúfoltságot idézett elő, ami megakadályozta az oldott lipofil hatóanyagok kristályosodását, vizes oldatban történő kicsapódásukat. Emiatt tudott az oldékonyság-fokozó HPBCD és HPGCD segédanyagként elterjedni és ma már több humán gyógyszerben alkalmazzák.¹⁰ A HPBCD oldékonyság fokozó- és komplexképző tulajdonságait tanulmányozva kimutattuk, hogy a szubsztitúció fok (DS) a HPBCD komplexképző hajlamát az adott vendégmolekula méretétől függő módon befolyásolja. (6. Ábra)



6. ábra. Gyógyszer-hatóanyagok vízoldékonysága a HPBCD szubsztitúció foka (DS) függvényében

A 2-hidroxiopropil-BCD (HPBCD) mint nem toxikus, hatékony szolubilizáló szer, hamarosan több engedélyezett gyógyszer segédanyagként szerepelt, és hivatalos lett a gyógyszerkönyvben. A bonyolult izomer összetétel és az analitikai minősítés nehézségei miatt, a gyógyszerkönyv a minőségi paraméterek tekintetében kezdetben megengedő volt. Hosszú évekig ez nem változott. Az izomer keverék CD-származék részletes elemzésére szolgáló kromatográfiás technikát és a szükséges „CD-affin” álló fázist

a Chiroquest és a Biosoldex Kft.-vel együttműködésben dolgoztuk ki és javasoltuk a módszer hatósági elfogadását.¹⁰ Az analitikai eljárást évekig sikerrel használták a HPBCD és SBECD segédanyagokat gyártó cégek, világszerte, és az EU gyógyszerkönyvben hivatalos lett. A 7. ábra a módszer alkalmazhatóságát illusztrálja kereskedelmi forgalomban levő különböző szubsztitúció fokú (DS) HPBCD ujjlenyomat-kromatogramja segítségével.¹¹



7. ábra. Különböző szubsztitúciós fokú (DS) kereskedelmi HPBCD minták HPLC-ujjlenyomat kromatogramja a CycloLab módszer segítségével.

Az ábrán világosan látható, hogy az általunk javasolt analitika módszerrel a különböző szubsztitúciós fokú HPBCD minták - noha megfelelnek a gyógyszerkönyvi követelményeknek - **nem azonos** összetételűek. A módszerünk bevezetése előtt ezek a részletek nem voltak ismertek, a segédanyagot több mint 10 évig ennek hiányában gyártották, minősítették és használták. A HPBCD-ról az első, részletes, az izomer-összetételre és a szerkezetre vonatkozó eredményeket is mi közöltük.^{11,12}

5. A ciklodextrin-lipid kölcsönhatás vizsgálata

Szabályszerűségeket állapítottunk meg az élettanilag fontos lipidek szerkezete és a CD-kkel történő komplexképződésük tekintetében. Kimutattuk, hogy a lineáris zsírsavak, foszfolipidek ideális komplexképző gazdamolekulája az alfa-CD. A szterolok (koleszterin, fitoszterinek, stb) komplexképződése a béta-CD-vel és származékaival a legtokéletesebb. Kiterjedt vizsgálatokat folytattunk a koleszterin és a CD molekuláris kölcsönhatás részleteinek feltárására. Eredményeink alapján értelmeztük a CDk sejtbioológiai hatásait, és utaltunk a jelenség terápiás célú alkalmazhatóságára is.¹³

A fenti kutatási eredmények hasznosítása: A zárványkomplex-képzéssel oldhatóvá tett lipidek mikrobiológiai tápközegekben történő alkalmazásával lehetővé vált a nehezen, vagy *in vitro* nem szaporodó mikrobák laboratóriumi tenyésztése. Ilyen alkalmazást a kanadai Frappier Intézetben, Kátó László, magyar kutató orvos ismert fel, mikor a *Mycobacterium leprae* humán lepróma szövetből történő tenyésztésénél vízdoldható zsírsavakat alkalmazott a táptalajokban. Ezeket az úttörőnek számító korai eredményeinket független kutatócsoportok később megerősítették, és *in vitro* tenyésztési módszerünket sikerrel alkalmazták.^{14,15}

6. Szulfobutiléter-béta-ciklodextrin (Dexolve™) szintézise és analitikája

Munkatársaimmal, iparjogilag védett, ipari méretűre növelt eljárást dolgoztunk ki a generikus szulfobutiléter-BCD oldékonyságfokozó segédanyag gyártására. Az eljárásunk új, környezetbarát és költségkímélő tisztítási lépésekből áll, mellyel nagy kémiai tisztaságú intravénás úton, nagy dózisban is biztonsággal alkalmazható segédanyagot (Dexolve®) nyertünk. A Dexolve® termékre a CycloLab az USA-ban, Kanadában és Kínában törzskönyvi dokumentációt (DMF) nyújtott be, és a gyártásra cGMP körülményeket biztosító korszerű üzemet épített. Ebben ma, évi 10-12 tonna kapacitással folyik a termék gyártása. A Dexolve 10 éve az USA piacon a Sandoz/Novartis egy gombaellenes injekciós készítményben van forgalomban. A CycloLab éves bevétele a Dexolve® fejlesztés - és gyártás következtében - különösen a koronavírus-járvány miatt - többszörösére nőtt. A Dexolve® gyártásunk jelentős mértékben, több tonna, különleges tisztaságú segédanyag biztosításával járult hozzá a Gilead cég Remdesivir hatóanyagát tartalmazó Veklury® injekciók gyártásához a SARS-CoV-2 vírus elleni küzdelem idején.¹⁶

7. Összefoglalás

A munkatársaimmal végzett kutatásaink közvetlenül vagy közvetve 2 ciklodextrin alapú gyógyszer-segédanyag és 4 piacon levő humán gyógyszer kifejlesztéséhez járultunk hozzá. Ma is általánosan használt módszereket dolgoztunk ki CD zárványkomplexek előállítására és a komplexek sajátosságainak jellemzésére. A CDk anomális vízdoldékonysága okainak felderítése az oldatok fizikai-sajátosságainak tanulmányozása során szerzett tapasztalatok felhasználásával két humán gyógyszert sikerült kifejleszteni. Az általánosan használt parenterális gyógyszer-segédanyag, a HPBCD molekula tervezésével, szintézisével, az amorf kompozit keverék előnyös tulajdonságainak feltárásával hozzájárultunk a CD-származék árva gyógyszerként történő alkalmazásához is, melyet ma egy ritka, gyógyíthatatlan lipid tárolási betegség (Nieman-Pick C) kezelésére engedélyeztek. A CD-k szelektív molekuláris felismerő képességével kapcsolatos laboratóriumi detoxikálási eredményeink gyakorlati felhasználása vezetett az első racionálisan tervezett CD-gyógyszer, a Sugammadex (Bridion®) kifejlesztéséhez és terápiás alkalmazásához. A ciklodextrin lipid kölcsönhatások vizsgálata során szerzett ismeretek hozzájárultak a *Leptra bacillus in vitro* tenyésztésének egyszerűsítéséhez, és a szérumentes biotechnológiai táptalajok bevezetéséhez. Iparjogilag független, ipari szinten is megvalósított eljárást dolgoztunk ki a szulfobutiléter-BCD előállítására (Dexolve®), melyet több hatóanyaghoz és – a Covid járvány alatt – a remdesivir tartalmú Veklury® injekcióhoz a CycloLab megfelelő minőségben, mennyiségben biztosított.

Köszönetnyilvánítás

Hálásan köszönöm az Eötvös József Gimnáziumi kémia és biológia tanáromnak, Dr. Vida Gáborné, Kati néninek, hogy örökre elültette bennem a kémia iránti érdeklődő szeretetet.

Pályafutásom meghatározó szereplője mentorom, tanítómesterem, a ciklodextrin technológia nemzetközileg elismert úttörője, **Dr. Szejtli József** volt, aki megismertetett a témával, akinek kitartó lelkesedése, példamutató szakmai elkötelezettsége sok nehézségen átsegített, és akihez 30 éven át szoros munkatársi kapcsolat fűzött. Köszönettel tartozom minden egykori és jelenlegi munkatársamnak, különösen azoknak, akikkel a ciklodextrin technológiai kutatásaink elindításakor együtt dolgozhattam a Chinoinban, majd a CycloLab-ban: Vikmon Andrásné, Fenyvesi Éva, Gerlőczy Andrea, Dósa Éva, Gál-Füzy Márta, Budai Zsuzsanna, Szemán Júlianna, Csabai Katalin, Kolbe Ilona, Weiszfeiler Viktor, Bolla Kálmánné, Habon Ilona, Stadler Istvánné, Jicsinszky László, Iványi Róbert, Natascha Roos, Szejtli Gabriella, Szilágyi Erzsébet, Nagy Jánosné, Simon Zsuzsa, Helyes Kata.

A kezdeti kutatási eredményeink értelmezésénél szilárd szakmai háttérrel nyújtottak és értékes felfedező kutatói munkát végeztek olyan kutatóintézeti és Egyetemi kiválóságok, mint Lipták András, Kajtár Márton, Tőke László, Zsádon Béla, Körös Endre, Barcza Lajos, Buvári Ágnes, Harangi János, Novák Csaba, Pokol György, László Elemér, Bánky Búlesú, Hoschke Ágoston, Neszmélyi András, Fónagy Anna.

Megköszönöm külföldi egyetemi és ipari partnereim szakmai együttműködését, akikkel több értékes, gyakorlatban már hasznosított alapkutatást végezhettem: Josef Pitha (National Institutes of Health), Judith Greenberg (Johns Hopkins University), Kenjiro Hattori (Tokyo Institute of Technology), Myoko Suzuki (Kyoto University), Kaneto Uekama (Kumamoto University), Byeongwoon Song (University of California Davis), Cristin Davisdon (Albert Einstein College of Medicine), Rick Strattan, Jeff Tate (Cyclo Therapeutics), Georg Kis (Novartis), Charles Buchanan (Eastman Chemicals), Gerhard Schmid (Wacker Biosolutions), Enrico Redenti (Chiesi Farmaceutici), Marcus Brewster (Johnson & Johnson), John Hedenström (Pfizer), Karin Klokke (Hexal-Sandoz).

Hálás köszönettel tartozom Családom megértő szeretetéért.

Irodalomjegyzék:

1. L. Szepte: Preparation of cyclodextrin complexes Comprehensive Supramolecular Chemistry, Vol. 3. Cyclodextrins, Ed. Szejtli, J. J-M Lehn, Pergamon press. New York.
2. L. Szepte: Analytical methods for cyclodextrins, cyclodextrin derivatives, and cyclodextrin complexes Comprehensive Supramolecular Chemistry, Vol. 3. Cyclodextrins, Ed. Szejtli, J. J-M Lehn, Pergamon press. New York.
3. Szepte, L. J. Szemán, Cyclodextrins in analytical chemistry: Host-guest type molecular recognition Analytical Chemistry **2013**, 85, 8024–8030.
<https://doi.org/10.1021/ac400639y>
4. Coleman, Anthony W.; Nicolis, Ioannis; Keller, Nelly; Dalbiez, Jean Pierre: Aggregation of cyclodextrins : an explanation of the abnormal solubility of beta- cyclodextrin. J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem, 13 (2), 139-43, **1992**
<https://doi.org/10.1007/BF01053637>
5. Loftsson, T.; Masson, M. Brewster, M.E. Self-association of cyclodextrins and cyclodextrin complexes. Journal of Pharmaceutical Sciences, 93(5), 1091-1099, **2004**
<https://doi.org/10.1002/jps.20047>
6. Szepte, L. Szejtli, J. Kis G. L. Spontaneous opalescence of aqueous gamma-cyclodextrin solutions: complex formation or self-aggregation? J. Pharm. Sci. (1998), 87(6), 778-781, **1998**.
<https://doi.org/10.1021/js9704341>
7. Schramm R. US Patent 6,056,941, 2000. (Bracco Diagnostics Inc.)
8. Pitha, J., Szepte, L. Rescue from hypervitaminosis A or potentiation of retinoid toxicity by different modes of cyclodextrin administration, Life Sci., 32 (7), 719-23, **1983**
[https://doi.org/10.1016/0024-3205\(83\)90304-1](https://doi.org/10.1016/0024-3205(83)90304-1)
9. Carpenter T. O.; Pettifor J. M.; Russell R. M.; Pitha J.; Moharban S.; et al Hypervitaminosis A in Siblings J. of Pediatrics 111 507, **1987**.
[https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(87\)80109-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(87)80109-9)
10. (https://cyclolab.hu/userfiles/cdn_2013_feb.pdf)
11. M. Malanga, J. Szemán, E. Fenyvesi, I. Puskas, K. Csabai, Gy Gyémánt, F. Fenyvesi, L. Szepte “Back to the Future”: A New Look at Hydroxypropyl Beta-Cyclodextrins J. Pharm. Sci. **2016**. 105 (9): 2921-2931
<https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.04.034>
12. L. Szepte, J. Szemán, T. Sohajda Analytical characterization of cyclodextrins: History, official methods and recommended new techniques J. Pharm. Biomed. Anal. 130 (**2016**) 347–365
<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.05.009>
13. L. Szepte, É. Fenyvesi Cyclodextrin-Lipid Complexes: Cavity Size Matters Structural Chemistry 28, p 479–492 (**2017**)
<https://doi.org/10.1007/s11224-016-0884-9>
14. L. Kato, J. Szejtli, L. Szepte Water soluble complexes of C14 and C16 fatty acids and alcohols in media for cultivation of leprosy-derived psychrophilic mycobacteria Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis. (**1994**), 62(1), 75-88 PMID: 8189091.
15. Ishaque, M.; Sticht-Groh, V. Oxidation of insoluble palmitic acid and water-soluble palmitic acid-methylated cyclodextrin complex by Mycobacterium leprae and M. phlei Microbios, 75 (303), 107-115, **1993**.
https://doi.org/10.1007/978-94-011-5448-2_118
16. Szepte, L. I. Puskás, T. Sohajda, E. Varga, P. et al Sulfolbutylether-beta-cyclodextrin-enabled antiviral remdesivir: Characterization of electrospon- and lyophilized formulations Carbohydrate Polymers 2021 Jul 15; 264: 118011.)
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118011>

Academic- and applied research in cyclodextrin technology

In 1972, when József Szejtli initiated a comprehensive research and development program on Cyclodextrins, there were three major attributes of CDs known from the scientific literature:

- CDs were not available in appreciable amounts, only as rare, fine chemicals
- CDs were very expensive
- beta-CD was reported to be toxic upon oral administration

No doubt, that this above list of properties of CDs was not an encouraging one, it did not offer a bright future. However, Szejtli's main working concept was that these above statements on properties of CDs were not true, he attempted to prove that his forecast was right. This really hard start of the CD project slowly changed due to the tireless efforts and hard works on the CD project done by Szejtli's team. And the CD project slowly turned to be a feasible practically useful theme of applied polysaccharide chemistry. I had the pleasure and opportunity to be a part of these challenging years of early discovery research. The result of my 45-year long R. and D. activity, done in the field of cyclodextrin supramolecular chemistry and technology resulted in the development and marketing of two parenteral pharmaceutical solubilizer excipients, namely Hydroxypropyl-beta-dex (HPBCD) and sulfobutylether-BCD (SBECB) both registered in USA and EU Pharmacopoeia. I was involved in elaboration of generally accepted methods for the lab scale and industrial scale preparation and detailed characterisation of CD-inclusion complexes.

The investigation of the anomalous solubility behavior of parent CDs in water, led to the recognition of the role of H-bonds in the strange solubility properties of CDs. This recognition also resulted in the development and pharmaceutical application of chemically modified („H-bond broken”) CD derivatives as solubilizing agents providing acceptable quality and physical stability of liquid

formulations. The approval of hydroxypropyl-gammaCD-enabled Voltaren Ophtha CD® eye drop by Novartis, is an example of the successful translation of research results into the practice. The product has been on the market in EU and in Hungary for over 8 years.

Studies on the selective molecular recognition properties of CDs initiated the search for new, inclusion-based detoxication methods for the efficient and selective removal, and immobilization of toxic substances from food, and even from a living organism, from the circulation. The results of our laboratory observations were soon translated to the clinical practice. Successful life saving detoxication procedure was performed in humans based on the very first FDA-approval of an empty CD derivative to complex toxic lipophile from the blood stream. This therapy was published and this later initiated a rationally designed CD host molecule as an artificial receptor to bind a drug selectively as an antidote. The development of the first CD-drug, called Sugamadex, was accomplished by Organon Bioscience and currently this is the first CD which was approved as drug, currently marketed as Bridion™ by Merck and used in anesthesiology to recover from neuromuscular block. Some of our early observations published on the fatty acid CD molecular interactions were utilized in elaboration of an *in vitro* cultivation method for Leprosy bacilli and development of serum-free culture media used in biotechnology for manufacturing of a vaccine (Daptacel, by Sanofi Aventis Pasteur). During the last 15 years our company entered the pharmaceutical manufacturing field to produce parenteral solubilizing excipient under cGMP conditions. We elaborated and upscaled a patent-protected novel synthesis for the industrial production of sulfobutylether-BCD parenteral solubilizing excipient. This solubilizer has been applied in a number of marketed products and played an important role in manufacturing of remdesivir-containing Veklury® product by Gilead, during SARS-CoV-2 pandemic.

Sejtosztódásgátló hatású vindolin- és flavonoidszármazékok előállítása⁺

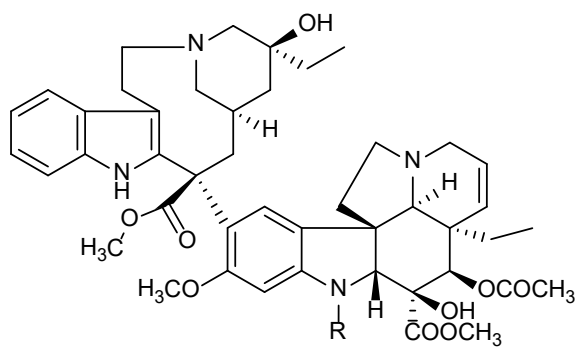
MAYER Szabolcs^a, NAGY Nóra^a, KEGLEVICH Péter^{a,*}, ÁBRÁNYI-BALOGH Péter^b, HAZAI László^a

^aBME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Szent Gellért tér 4., 1111 Budapest, Magyarország

^bELKH Természettudományi Kutatóközpont Gyógyszerkémiai Kutatócsoport, Magyar tudósok krt. 2., 1117 Budapest, Magyarország

1. Bevezetés

A BME Szerves Kémia és Technológia Tanszékének Alkaloidkémiai Kutatócsoportja hosszú évtizedes múltta tekinthet vissza a *Vinca* alkaloidok területének kutatásában. Ezen természetes vegyületek indolvázat tartalmaznak, képviselőiket először a Madagaszkáron őshonos rózsás meténgből (*Catharanthus roseus*) izolálták [1]. A természetes eredetű vegyületek közül csak a biszindol származékok rendelkeznek daganatellenes hatással (vinblasztin (1), vinkrisztin (2)) (1. ábra), míg az őket felépítő monomerek (vindolin (3), katarantin (4)) (2. ábra) nem mutatnak tumorelles hatást. A *Vinca* alkaloidok daganatellenes hatásukat a sejtosztódás mitotikus (M) fázisának gátlásával fejtik ki [2]. Az ekkor kialakuló húzófonalak felelősek a sejten felsorakozott testvérkromatidok elválasztásáért, illetve, hogy ezek a befűződés során a megfelelő leánysejtbe kerüljenek. A húzófonalak, vagy mikrotubulusok tubulin heterodimerekből álló polimer szálak, amelyek gyors polimerizációs - depolimerizációs dinamikát mutatnak. A *Vinca* alkaloidok ezt a dinamikus viselkedést gátolják, amely végeredményben apoptózishoz vezet.

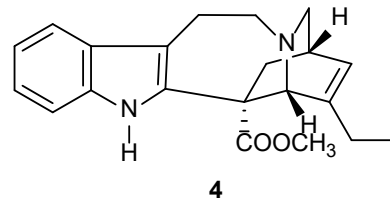
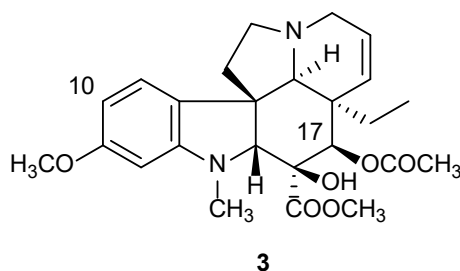


vinblasztin (1) R = CH₃

vinkrisztin (2) R = CHO

1. ábra. Vinblasztin (1) és vinkrisztin (2)

Az elmúlt években beigazolódott, hogy megfelelő molekulákkal kapcsolva a monomer vindolin (3) is hatékony daganatellenes hatású vegyületté alakítható [3-6]. Kutatócsoportunkban számos vindolintartalmú hibrid látott napvilágot, ezek között szerepelnek szteroiddal, aminosavakkal és szintetikus farmakofórokkal konjugált származékok [3-6]. Ezek közül számos vegyület jelentős daganatellenes hatást mutatott.



2. ábra. Vindolin (3) és katarantin (4)

Az általam végrehajtott kutatómunka új alkaloid-flavonoid hibrid molekulák előállítását célozta meg. A flavonoidok gyakran előforduló másodlagos növényi anyagcseretermékek [7,8]. Ezeknek a vegyületeknek számos élettani hatását leírták: találhatók köztük antioxidáns [9], daganatellenes [7], gyulladáscsökkentő [10] és baktériumellenes [11] hatású származékok. Kutatócsoportunk figyelmét felkeltette, hogy a krizin (5,7-dihidroxiflavon) (5) több daganatellenes hatású vegyülettel kombinációban alkalmazva szinergikus hatást mutatott [12]. Ez annak köszönhető, hogy a krizin (5) képes kölcsönhatást kialakítani ATP kötőhelyekkel, és

⁺ Mayer Szabolcs PhD értekezéséhez kapcsolódó tézisfüzet alapján készült

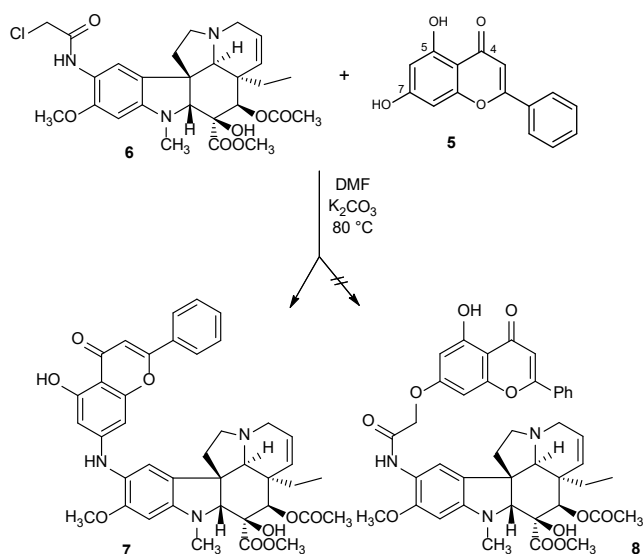
* Tel.: +36 1 463 2208, e-mail: keglevich.peter@vbk.bme.hu

ily módon gátolni tudja azokat az aktív transzportereket, amelyek a gyógyszermolekulák eltávolítását célozzák meg. A daganatos sejtek túlzó mértékben fejezik ki ezeket sejt-felszínükön, amelynek eredménye a gyógyszerrezisztencia. Ezek a pumpák ATP hidrolízissel fedezik az energiaszükségleteiket, gátlásukkal a krizin (5) a rezisztencia csökkenésével képes növelni a daganatellenes szer hatékonyságát.

2. Eredmények

2.1. Vindolin (3) - krizin (5) hibrid előállítás

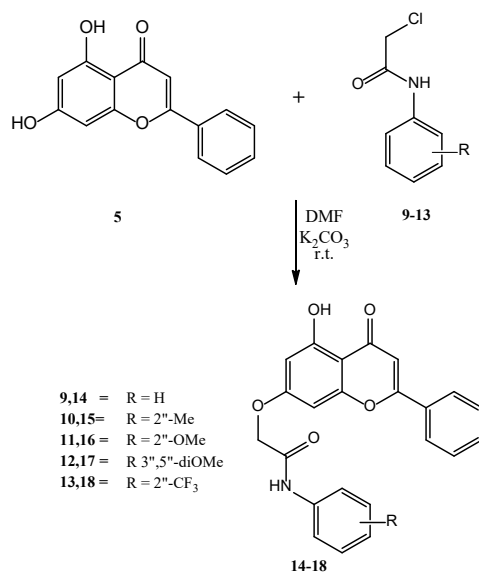
Kísérleteimet a vindolin (3) 10-es helyzetében történő linker kialakításával kezdtem. Az ehhez vezető módszer (halogénezés, nitrálás, redukció) kutatócsoportunkban ismert eljárás. A reakciósorban kapott 10-aminovindolint (25) klóracetil-kloriddal acileztem. A kapott 10-klóracetamidovindolinnal (6) kívántam alkilezni a krizint annak 7-es helyzetében. A regioselektivitás a krizin (5) 5-ös és 4-es helyzetű funkciós csoportjai között kialakuló hidrogénhidas kötéssel magyarázható. A reakciót többször végrehajtva a várt származékot (8) nem sikerült izolálni. A reakció terméke minden esetben egy linkert nem tartalmazó, difenil-amin típusú vegyület (7) volt (3. ábra).



3. ábra. A difenil-amin típusú hibrid előállítása

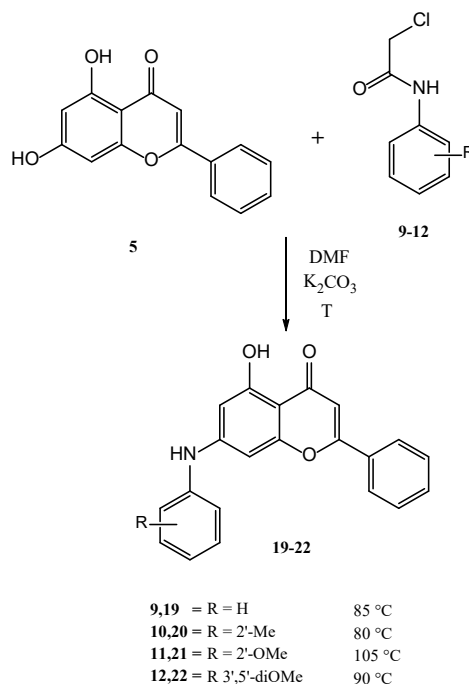
2.2. Modellkísérletek a reakciómechanizmus igazolására

A reakció feltételezett mechanizmusának kiderítése végett egy sor modellkísérletet hajtottam végre különbözően szubsztituált 2-klór-*N*-aril-acetamidokkal (9–13), amelyek a vindolin aromás gyűrűjét modellezték. A reakciók szobahőmérsékleten a várt alkilezett származékokat (14–18) eredményezték (4. ábra).



4. ábra. Szobahőmérsékleten végzett modellkísérletek

A modellkísérleteket magasabb hőmérsékleten végrehajtva sok esetben sikeresen izoláltam difenil-amin típusú vegyületeket (19–22) (5. ábra).



5. ábra. Magasabb hőmérsékleten végzett modellreakciók

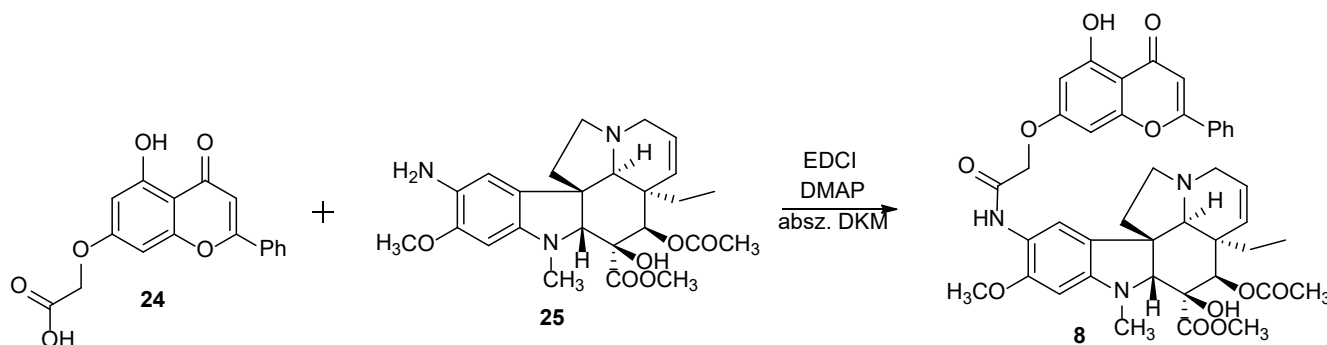
Ezeket a reakciókat HPLC-MS segítségével követtük, amely során beigazolódott, hogy a nemvárt termékhez három konzekutív lépésen keresztül lejátszódó folyamat vezet. Az első lépés a krizin (5) alkilezése, amit Smiles-átrendeződés követ, amely során deprotonálódás (B) után egy intramolekuláris nukleofil támadás játszódik le. Majd a kialakuló spiro-oxazolidinon gyűrűt tartalmazó köztitermék (C) felnyílik. A folyamatot a D savamid intermedier hidrolízise

(*N,N*-dimetil-4-aminopiridin) alkalmazásával, így sikeresen izoláltuk a **8** hibridet (8. ábra). Végül egy, a vindolin (**3**) 17-es helyzetén keresztül krizinnel (**5**) kapcsolt hibridet is előállítottunk. A vindolin (**3**) 17-es helyzetű acetilsoportja könnyen eltávolítható forró metanolban, nátrium-karbonát jelenlétében. A keletkező 17-deacetylvindolin (**26**) Steglich-féle észteresítése DCC (*N,N*-diciklohexil-karbodiimid) és DMAP segítségével kutatócsoportunkban rendszeresen alkalmazott eljárás különböző ω -halogén-karbonsavakkal. A kapott halogénvegyülettel (**27**) 7-es helyzetben alkileztük a krizint (**5**) így egy 17-helyzetben konjugált hibridhez (**28**) jutottunk (9. ábra).

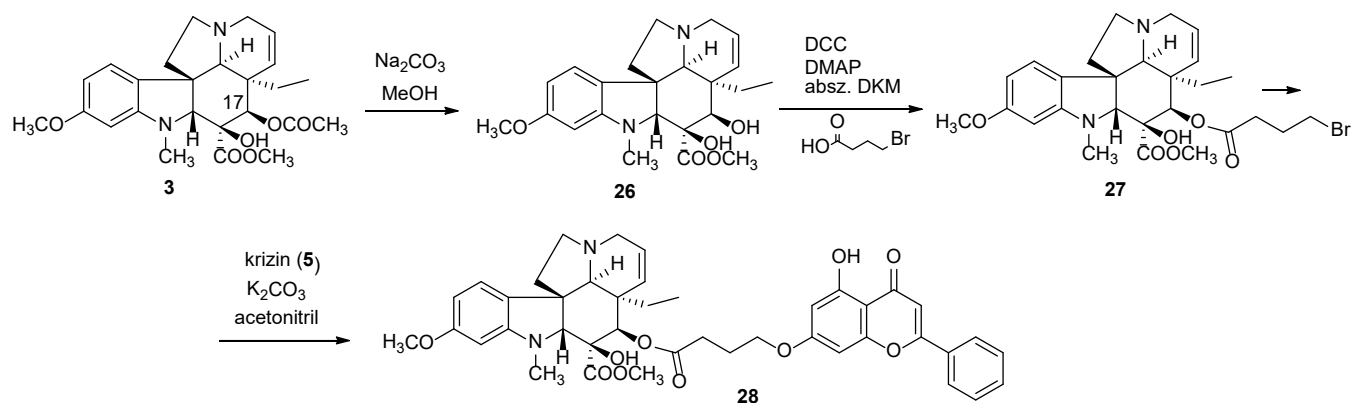
2.4. *In vitro* biológiai vizsgálatok

Az általunk előállított vegyületeket az amerikai NCI-ban (National Cancer Institute) *in vitro* sejtosztódásgátló vizsgálatoknak vetették alá 9 daganattípus 60 sejtvonalán [14-

17]. A vegyületek tesztelése két körben történik, először ún. egy dózisú vizsgálatokon esnek át. Ezek során 10 μ M-os koncentrációban kezelik a daganatos sejteket a vizsgált vegyülettel és egy referenciához képest 48 óra inkubálást követően százalékos sejtosztódásgátló hatást adnak meg. Azok a vegyületek, amelyek megfelelő eredményt mutatnak második körös vizsgálatokra kerülhetnek. Az ötdózisú vizsgálatok során egy dózis intervallumban (10 nM, 100 nM, 1 μ M, 10 μ M és 100 μ M) több mintát inkubálnak 48 órán keresztül a referencia mellett. Ezekben az esetekben is százalékos sejtosztódásgátló hatást állapítanak meg a beállított dózisokon, amelyek segítségével három inhibíciós állandót tudnak meghatározni a kapott értékek közötti interpolációval. Ezek az értékek GI_{50} (50 %-os sejtosztódásgátlást okozó dózis), TGI (sejtnövekedést teljes mértékben gátló dózis), LC_{50} (50 %-os sejthalált okozó dózis).



8. ábra. Ariloxi-acetamid típusú hibrid előállítása



9. ábra. A vindolin 17-es helyzetében konjugált hibrid előállítása

Az előállított hibridek közül a **8** vegyület jelentős daganatellenes hatást mutatott. A vegyület az 1. táblázat által bemutatott sejtvonalakon a vinblasztinhoz (**1**) mérhető vagy azt meghaladó sejtosztódásgátló hatással rendelkezett. A modellvegyületek (**9-13**) kiválasztása nem volt véletlenszerű, hasonló szerkezetű ariloxi-acetamid származékok haté-

konyak bizonyultak, mint tirozin-kináz inhibitorok [13]. Esetünkben az alkilezett származékok (**14-18**) a **18** vegyület kivételével hatástalannak bizonyultak. Átrendezve őket a megfelelő difenil-amin származékokká a daganatellenes hatás a legtöbb esetben (**20-22**) kiemelkedő értékeket mutatott (1. táblázat).

3. Összefoglalás

Munkánk során sikeresen előállítottunk több új alkaloid – flavonoid hibrid molekulát (**7**, **8**, **28**). A daganatellenes hatással nem rendelkező vindolint (**3**) krizinnel (**5**) konjugálva, egy a vinblasztin (**1**) hatékonyságát egyes sejtvonalakon megközelítő származékot (**8**) állítottunk elő. Egy eddig még nem alkalmazott módszer segítségével enyhe reakciókörülmények között sikerült difenil-amin típusú flavonoidszármazékokat előállítani, amelyek közül több (**20–22**) jelentős daganatellenes hatással rendelkezett.

4. Kísérleti rész

Munkánk során preparatív szerveskémiai módszereket alkalmaztunk. A reakciókat vékonyréteg-kromatográfiás (VRK) technikával követtük. A termékek tisztítása kromatográfiás módszerekkel történt, tisztaságukat és molekulaszerkezetüket spektroszkópiás és tömegspektrometriás mérések támasztják alá. Az NMR és MS spektrumok felvételét és értékelését a Richter Gedeon Nyrt. Szerkezetkutatási Osztályának munkatársai végezték. Az előállított vegyületek szintézisét és fizikai jellemzőit korábban közzétettük [18,19].

1. táblázat. *In vitro* vizsgálatok során mért GI_{50} értékek. Az adott sejtvonalhoz tartozó, vinblasztinnál (**1**) alacsonyabb értékeket vastagon kiemeltük

	1	8	18	20	21	22
Sejtvonal	GI ₅₀ (μM)					
Nem-kissejtes tüdőrák						
EKVX	11,4	2,00	9,37	3,35	4,83	0,64
NCI-H226	25,6	1,81	2,28	4,11	4,38	1,25
Melanóma						
SK-MEL-2	0,02	2,00	1,51	2,44	5,62	0,79
SK-MEL-28	1,11	1,75	n.a.	n.a.	3,64	2,78
UACC-257	2,05	1,80	>100	n.a.	6,72	n.a.
Petefészekrák						
SK-OV-3	4,94	2,15	14,9	5,56	3,57	0,40
Veserák						
TK-10	7,15	2,15	1,88	n.a.	10,4	10,7
UO-31	0,02	1,6	2,44	n.a.	3,57	0,62
Emlőrák						
T47-D	8,59	1,79	2,54	2,96	4,36	0,21
MCF-7	<0,01	1,52	7,4	0,38	1,50	0,03
Vastagbélrák						
HCT-15	<0,01	1,55	3,28	0,68	1,65	0,06

Hivatkozások

- Blasko, G., Cordell, G.A., Isolation, Structure Elucidation, and Biosynthesis of The Bisindole Alkaloids of Catharanthus, *The Alkaloids*, Edited by Brossi, A. and Suffness, M., Academic Press Inc., New York, USA, vol. 37, pp. 1–76, **1990**.
[https://doi.org/10.1016/S0099-9598\(08\)60092-9](https://doi.org/10.1016/S0099-9598(08)60092-9)
- Jordan, M., Kamath, K. How Do Microtubule-Targeted Drugs Work? An Overview, *Curr. Canc. Drug Targ.*, **2007**, 7, 730–742.
<https://doi.org/10.2174/156800907783220417>
- Keglevich, A., Dányi, L., Rieder, A., Horváth, D., Szigetvári, Á., Dékány, M., Szántay, C., Jr., Latif, A.D., Hunyadi, A., Zupkó, I., Keglevich, P., Hazai, L. Synthesis and Cytotoxic Activity of New Vindoline Derivatives Coupled to Natural and Synthetic Pharmacophores. *Molecules* **2020**, 25, 1010–1028.
<https://doi.org/10.3390/molecules25041010>
- Keglevich, A., Zsiros, V., Keglevich, P., Szigetvári, A., Dékány, M., Szántay, Cs. Jr., Mernyák, E., Wölfling, J., Hazai, L. Synthesis and *In Vitro* Antitumor Effect of New Vindoline-steroid Hybrids. *Curr. Org. Chem.*, **2019**, 23, 959–967.
<https://doi.org/10.2174/1385272823666190614113218>
- Keglevich, A., Szigetvári, A., Dékány, M., Szántay, Cs. Jr., Keglevich, P., Hazai, L. Synthesis of vinca alkaloid–triphenylphosphine derivatives having potential antitumor effect, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2019**, 194, 606–609.
<https://doi.org/10.1080/10426507.2018.1550780>
- Bánóczi, Z., Keglevich, A., Szabó, I., Radelović, I., Hegedüs, Z., Regembach, F.L., Keglevich, P., Lengyel, Z., Gorka-Kereskényi, Á., Dubrovay, Z., Háda, V., Szigetvári, Á., Szántay Cs. Jr., Hazai L., Tóvári, J., Hudecz, F. The effect of conjugation on antitumor activity of vindoline derivatives with octaarginine, a cell-penetrating peptide. *J. Pept. Sci.*, **2018**, 24, e3118.
<https://doi.org/10.1002/psc.3118>
- Raffa, D., Maggio, B., Riamondi M.V., Plescia, F., Daidone, G. Recent discoveries of anticancer flavonoids, *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, 142, 213–228.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.07.034>
- Mideltone, E. Jr., Kandswami, C. The Flavonoids – Advances in Research Since 1986 (Ed.: J. B. Harborne), Chapman and Hall, Cambridge, **1993**, 619–652. ISBN 978-1-4899-2915-0
- Catapano, A.L. Antioxidant effect of flavonoids, *Angiology*, **1997**, 48, 39–44.
<https://doi.org/10.1177/000331979704800107>
- Read, M.A. Flavonoids: naturally occurring anti-inflammatory agents, *Am. J. Pathol.* **1995**, 147, 235–237.
- Boubakeur, B., Tirtouil, A., Meddah, B., Khadem, H. The evaluation of the effect of synthetic flavonoids on growth of pathogenic and probiotic bacteria, *J. Chem. Pharm. Res.*, **2015**, 7, 228–236.
- Brechbul, H.M., Kachadourian, R., Min, E., Chan, D., Day, B.J. Chrysin enhances doxorubicin-induced cytotoxicity in human lung epithelial cancer cell lines: the role of glutathione, *Toxicol Appl. Pharmacol.*, **2012**, 258, 1–9.
<https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.08.004>
- Choe, H., Kim, J., Hong, S. Structure-based design of flavone-based inhibitors of wild-type and T3151 mutant of ABL, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, 23, 4324–4327.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.05.095>

14. Monks, A., Scudiero, D., Skehan, P., Shoemaker, R.H., Paull, K., Vistica, D., Hose, C., Langley, J., Cronise, P., Vaigro-Wolff, A., Gray-Goodrich, M., Campbell, H., Mayo, I., Boyd, M. Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines, *J. Natl. Cancer Inst.*, **1991**, *83*, 757–766.
<https://doi.org/10.1093/jnci/83.11.757>
15. Alley, M.C., Scudiero, D.A., Monks, A.M., Hursey, L., Czerwinski, M.J., Fine, D.L., Abbott, B.J., Mayo, J.G., Shoemaker, R.H., Boyd, M.R. Feasibility of Drug Screening with Panels of Human Tumor Cell Lines Using a Microculture Tetrazolium Assay, *Cancer Res.*, **1988**, *48*, 589–601.
16. Shoemaker, R.H., Monks, A., Alley, M.C., Scudiero, D.A., Fine, D.L., McLemore, T.L., Abbott, B.J., Paull, K.D., Mayo, J.G., Boyd, M.R. Development of Human Tumor Cell Line Panels for Use in Disease-Oriented Drug Screening., *Prog. Clin. Biol. Res.*, **1988**, *276*, 265–286.
17. NCI-60 Screening Methodology (https://ntp.cancer.gov/discovery_development/nci-60/methodology.htm, Aug, 2015, last accessed: 21/02/2022)
18. Mayer, Sz., Keglevich, P., Ábrányi-Balogh, P., Szigetvári, Á., Dékány, M., Szántay, Cs. Jr., Hazai, L. Synthesis and In Vitro Anticancer Evaluation of Novel Chrysin and 7-Aminochrysin Derivatives, *Molecules*, **2020**, *25*, 888–901.
<https://doi.org/10.3390/molecules25040888>
19. Mayer, Sz., Nagy, N., Keglevich, P., Szigetvári, Á., Dékány, M., Ifj. Szántay, Cs., Hazai, L. Synthesis of Novel Vindoline-Chrysin Hybrids, *Chem. Biodiversity*, **2022**, *19*, e2100725.
<https://doi.org/10.1002/cbdv.202100725>

Synthesis of vindoline – chrysin derivatives with antitumor effect

The research of *Vinca* alkaloids has a decades-long tradition at the Alkaloid Chemistry Research Group at the Department of Organic Chemistry and Technology, Budapest University of Technology and Economics. These natural compounds which consist of an indole skeleton were firstly isolated from the periwinkle *Catharanthus roseus* native to Madagascar [1]. Among these compounds which share the natural source, the bisindoles (e.g. vinblastine (**1**), vincristine (**2**)) have cytotoxic effects, while the monomers building up the dimers have no anticancer effect at all. *Vinca* alkaloids suppress the mitotic (M) phase of the cell cycle [2]. During this phase, the forming mitotic spindle is responsible for the appropriate segregation of chromosomes. The mitotic spindle consists of two centrosomes and lots of emerging microtubules, which are highly dynamic structures with fast polymerization, depolymerization kinetics. *Vinca* alkaloids suppress the microtubule kinetics, and therefore the proper functioning of the mitotic spindle, which leads to apoptosis. During the last years, it has been shown that conjugating the monomeric vindoline (**3**) with appropriate compounds can result in highly efficient cytotoxic molecules [3–6]. Our research group has synthesized several vindoline hybrids containing steroids, amino acids, and synthetic pharmacophores [3–6]. Here we show the synthesis of novel alkaloid – flavonoid hybrids. Flavonoids are common secondary plant metabolites [7,8]. These compounds have different biological activities as antioxidant [9], anticancer [7], anti-inflammatory [10], and antibacterial [11]. Chrysin (**5**) (5,7-dihydroxyflavone) has shown synergic effect with some well-known anticancer agents [12]. This is due to the fact that chrysin (**5**) can occupy ATP binding sites, and therefore inhibit the cell membrane transporters which are responsible for pumping out drug molecules from the cell. Malignant cells can overexpress these transporters and therefore develop resistance against the anticancer molecule. Chrysin can occupy the ATP binding site of these active transporters and inhibit the elimination of drug molecules.

The starting step of our work was the formation of a spacer at position 10 of vindoline (**3**). 10-Aminovindoline (**25**) was acylated with chloroacetyl chloride, then chrysin (**5**) was reacted with the resulting 10-chloroacetamidovindoline (**6**) at position 7 of chrysin (**5**). The product of this reaction was not the expected hybrid (**8**) but a diphenylamine type molecule (**7**) after several experiments.

We performed model reactions to ensure the proposed mechanism using substituted aryl acetamides (**9–13**). The reactions which

were performed at room temperature resulted in the expected alkylated compounds (**14–18**) (fig 3.). The experiments were then repeated at elevated temperatures, and in most of the cases diphenylamine derivatives (**19–22**) could be isolated (fig 4.). These reactions were monitored *via* a HPLC-MS system and found to be a 3-step consecutive process. The first step is the alkylation of chrysin (**5**), which is followed by a Smiles rearrangement, and a hydrolysis. In the case of compound **13**, the acetamide is containing an electron-withdrawing group (CF₃) on the aromatic ring, and therefore the rearrangement occurs twice (fig 4.).

To obtain the originally aimed hybrid we have utilized a reverse coupling order described by Cho et al. [13]. The linker was built up on chrysin, and 10-aminovindoline (**25**) was reacted with the intermediate **24**. In this case, the hybrid (**8**) was isolated successfully (fig. 8). A further hybrid was synthesized *via* position 17 of vindoline. The 17-ester function of vindoline can be easily hydrolysed in boiling methanol using Na₂CO₃. The resulting 17-deacetylvindoline (**26**) was reacted with 4-bromobutyric acid. Chrysin (**5**) was reacted with the intermediate **27** resulting in a new hybrid molecule (**28**) (fig. 9).

The hybrids were tested by the NCI (National Cancer Institute, USA) on 60 cell lines of 9 common cancer types [14–17]. Amongst the synthesized molecules compound **8** has shown prominent anticancer activity. On cell lines shown in table 1, the GI50 values are similar or lower as compared to vinblastine (**1**). Similar structures of our model compounds (**9–13**) had shown prominent biological effects in terms of cell proliferation inhibition as tyrosine kinase inhibitors [13]. In our case, aryloxy acetamides (**14–18**) were not found to be potent except compound **18**. The rearranged diphenylamine compounds (**20–22**), however, showed prominent *in vitro* activity (table 1).

During the experiments, we utilised common preparative methods. The compounds were purified with preparative thin-layer chromatography, the purity was measured by spectroscopic, and spectrometric methods. The NMR and MS spectra were taken and evaluated by the co-workers of the Spectroscopic Research Department, Gedeon Richter Plc. The synthetic methods of the described compounds have been published before [18–19].

Akridin- és akridonegységet tartalmazó makrociklusok előállítása, molekuláris felismerése és alkalmazása†

GOLCS Ádám,^{a,*} HUSZTHY Péter^a és TÓTH Tünde^{a,b}

^aBudapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar,

Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Szent Gellért tér 4. 1111 Budapest

^bEnergiatudományi Kutatóközpont, Sugárkémiai Laboratórium, Konkoly-Thege Miklós út 29-33. 1121 Budapest

1. Bevezetés

Egy szubsztrát receptor általi szelektív megkötése a kölcsönható partnerek tulajdonságai által meghatározott „molekuláris információ” alapszik. A jelenség olyan receptorok által valósulhat meg, melyek elektronikus és sztérikus jellemzői kiegészítik egymást a szubsztrátum ezen tulajdonságaival, így a kettőjük között ébredő másodrendű kölcsönhatások révén egy dinamikus rendeződő komplex, úgynevezett szupramolekula jön létre. A szupramolekuláris kémia szintetikus gazdamolekulái, köztük a koronaéterek ezen molekuláris felismerőképességük által képesek ellátni szerteágazó funkcióikat, potenciálisan hasznos anyagokat teremtve ezzel számos technológia ágazat számára. A gyakorlati alkalmazhatóság céljából a makrociklusokat a biológiai rendszerek leképezéseként szintetikus membránokba ágyazhatjuk. Az így kapott szilárd hordozóhoz rögzített molekuláris felismerőegységek utat nyithatnak rendkívül változatos célfunkciókat ellátó komponensspecifikus kémiai szenzorok és szelektorok fejlesztéséhez.

Munkánk új, a makrogyűrűben akridin- vagy akridonegységet tartalmazó makrociklusok szintézisét, alkalmazásorientált tanulmányozását és interdiszciplináris felhasználását foglalja magában. Elsődleges célunk volt a hagyományosnak számító, szupramolekuláris kölcsönhatásokon alapuló molekuláris szenzor- és szelektoralkalmazások jellemző korlátainak kiküszöbölése az új gazdamolekulák membránkötött felhasználásán és új koncepción alapuló alkalmazások bevezetésén keresztül.

Az akridon-, illetve akridinegységet tartalmazó vegyületeket régóta alkalmazzák gyógyszerhatóanyagok építőelemeként, fluoreszcens indikátorokként, reagensekként vagy optokémiai szenzormolekulák jelképzésért felelős alegységeként az analitikai kémiában^{1,2}. Az első akridon-, illetve akridinegységet tartalmazó koronaétereket Huszthy és munkatársai szintetizálták az 1990-es évek végén^{3,4}. Az évek során végzett kutatások azt igazolják, hogy a triciklusos gyűrű lágy nukleofil heteroatomjának és a makrociklus váz merev szerkezetének, illetve kiterjedt

π -elektronrendszerének köszönhetően a vegyületcsalád elsősorban nehézfémionok, különösképpen Pb^{2+} felismerésére alkalmas, valamint nagyobb szelektivitást mutat kismolekulás biogén protonált primer aminok enantiomerfelismerése során számos heterociklusos koronaéter-analognál⁵.

A szupramolekuláris kölcsönhatások kiaknázására épülő kémiai érzékelők két legnagyobb csoportját az elektro-, illetve optokémiai szenzorok alkotják. Ezek hagyományosan ionofortartalmú polimer membránok alkalmazásán alapuló módszerek, melyek jelentősebb eltérései a jelképzésért és jelátalakításért felelős műszeres megvalósítás kapcsán mutatkoznak⁶. Bár mindkét alkalmazási terület évtizedek óta intenzív tudományos érdeklődésre tart számot, az elektrokémiai szenzorok esetében az ionszelektív membránok körülményes egyedi előállítás⁷, illetve elektromos vezetőképességének megteremtése⁸, míg az optokémiai szenzorok esetében a membránok ionos komponenseinek jelenléte, szorosan pH-függő, egyensúlyi ioncsere-alapú jelképzése, valamint az ezekkel összefüggésben álló gyenge regenerálhatósága és lassú válaszüzeje jelentik a legnagyobb kihívásokat⁶. A kiküszöbölésükre tett erőfeszítések ellenére ezen korlátok máig jelentősen hátráltatják az említett módszerek széleskörű elterjedését a mindennapos felhasználói gyakorlatban.

A folyadékmembrán alapú enantiomerelválasztás kapcsán szintén számos eljárást fejlesztettek az elmúlt évtizedekben. Ezen kutatások többsége elsősorban biológiai rendszerek modellezését, illetve összetettebb technológiai megvalósítást alkalmazó módszerek egyszerűsített, folyadékmembrán-cella kísérleteken alapuló előzetes vizsgálatát és paramétereinek optimalizálását célozza^{9,10}. Utóbbi szerepeken túl az enantiomerfelismerésre képes koronaéterek mikrotálca-alapú folyadékmembrán-szeparációs eljárás keretében alkalmasak lehetnek optikailag aktív biogén amin típusú vegyületek nagy áteresztőképességű enantiomerdúsítására, mely egy máig megoldatlan feladatot jelentő, ipari jelentőségű perspektíva.

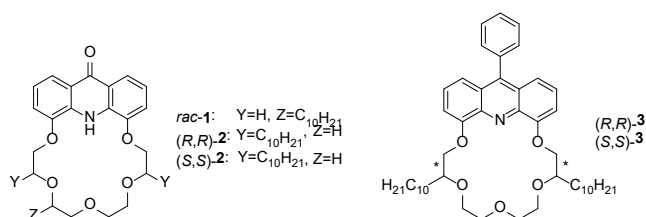
† Golcs Ádám azonos című PhD értekezéséhez kapcsolódó tézisfüzet alapján készült.

* Tel.: +36 20 622 6164; e-mail: golcs.adam@edu.bme.hu

2. Eredmények

2.1. Új makrociklusok és prekursoraik előállítása

Előállítottuk a szakirodalomból ismert Pb^{2+} -szelektív akridono-18-korona-6-éter^{4,11-13} egy decilláncot tartalmazó racém (*rac*-**1**), illetve két decilláncot tartalmazó enantiomertiszta lipofil analogonjait (**2,3** enantiomerpárjai) apoláros membránban fizikailag rögzített makrociklusokat tartalmazó eljárások fejlesztésének céljából (1. ábra).



1. Ábra. Lipofil, királis akridono- és 9-fenilakridino-makrociklusok

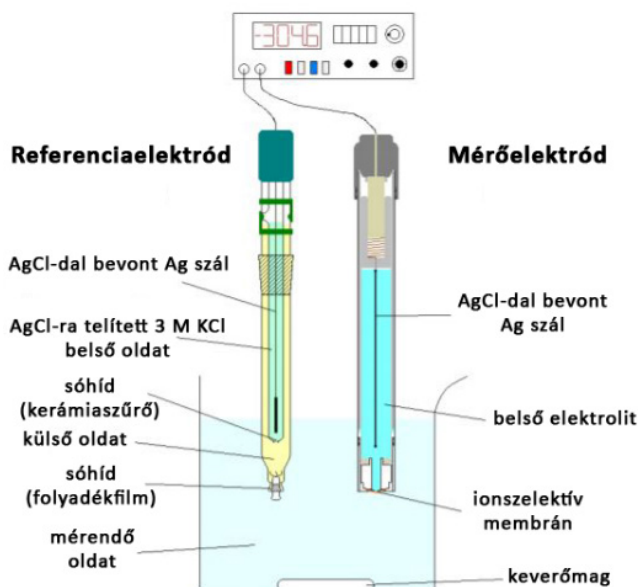
Minden gazdamolekula esetében spektroszkópai módszerekkel vizsgáltuk a fémionokkal, illetve protonált aminokkal szembeni szelektivitást^{14,15}.

Előállítottunk továbbá a szekunder amin funkció keresztlül könnyedén továbbalakítható 4,5-dimetilénakridin egységet tartalmazó makrociklusokat (**4-7**), melyek alapváza Zn^{2+} -szelektivitást mutatott, valamint számos 9-szubsztituált 4,5-bifunkciós fluoreszcens akridino-prekuzort (**8-14**), melyek a makrociklusos gazdamolekulák alegységeiként lehetőséget adnak azok membránhoz történő kovalens rögzítésére, mindemellett pedig igen kedvező fluoreszcenciás sajátságokat mutatnak (2. ábra).

Mindegyik gazdamolekula esetében spektroszkópai módszerekkel vizsgáltuk a szelektivitást, a kompetitív körülmények hatását a komplex-, illetve jelképzésre, továbbá meghatároztuk a $\log K$ és $\text{p}K_a$ értékeket, mint a gyakorlati szempontból legfontosabb fizikokémiai paramétereket¹⁶⁻¹⁸. Az **1-3** makrociklusok Pb^{2+} -szelektivitást mutattak ($\log K_{\text{Pb}^{2+}}=3,6-5,1$), emellett a **3** koronaéter alkalmasnak bizonyult protonált primer aminok enantiomerszelektív megkülönböztetésére ($\Delta \log K_{\text{S/R}}=0,1-0,2$) is. A **4-7** makrociklusok elsősorban Zn^{2+} -nal szemben bizonyultak szelektívnek ($\log K_{\text{Zn}^{2+}}=5,1-5,7$). Az akridino-koronaéterek (**3, 4-7**) akridin *N*-atomjai gyengén bázikus sajátságot mutattak (konjugált sav $\text{p}K_a=8,8-9,7$, acetonitrilben).

2.2. Ionszelektív potenciometriás szenzormembránok fejlesztése

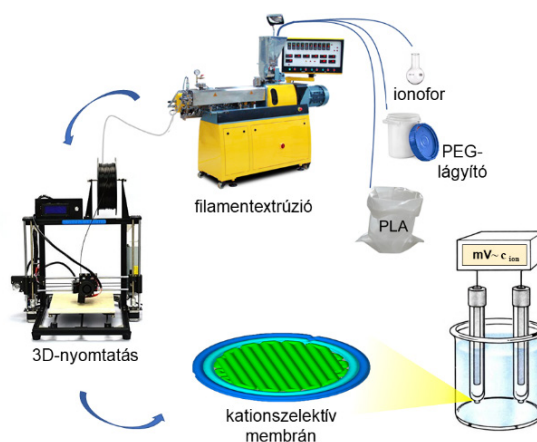
Az Pb^{2+} -szelektív lipofil akridono-18-korona-6-éter (*rac*-**1**) PVC-membránba történő fizikai rögzítése (ionofor:polimer:dioktil-szepakát lágyítószer=1:33:66 + kálium-tetrakis(4-klór-fenil)-borát lipofil ionos adalék) révén potenciometriás szenzort fejlesztettünk (3. ábra), melyet rendhagyó módon többkomponensű mintákban is vizsgáltunk.



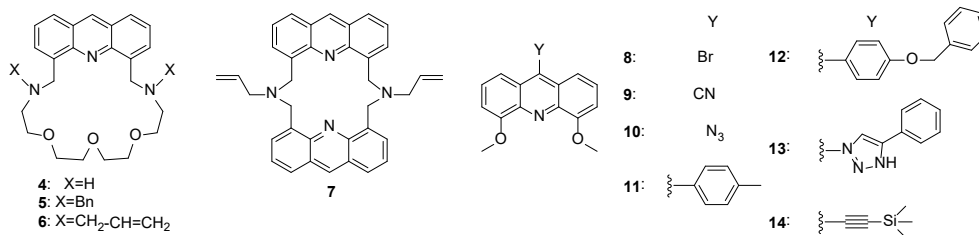
3. Ábra. Koronaétert tartalmazó ionszelektív membrán alapú potenciometriás mérőcella felépítése

Az eszköz matematikailag jósolható válaszelet szolgáltatott kiemelkedően alacsony válaszidő mellett, 4,0-8,0 pH-tartományon, 4×10^{-6} M alsó kimutatási határkoncentráció felett¹⁴.

Kutatásunk kiterjesztéseként elsőként alkalmaztunk hozzáadott ionos adalékanyagoktól mentes, illetve lágyított PLA-membránokat (10-20% PEG-származék lágyítószer, 0,3 tömeg% ionofor) a hagyományos ionszelektív membránok alternatívájaként ugyanazon koronaéter (*rac*-**1**) felhasználásával¹⁹. Filamentextrúzió és az ezen alapuló 3D-nyomatási eljárás bevezetésével megvalósítottuk az elektródmembránok kísérleti sorozatgyártását¹⁹ (4. ábra), majd elektrokémiai sajátságait összehasonlítottuk a hagyományos alternatíváikéval¹⁴.



4. Ábra. Új típusú kationszelektív potenciometriás elektródmembránok előállítása¹⁹



2. Ábra. Új, 4,5-dimetilénakridin egységet tartalmazó makrociklusok és könnyen funkcionizálható, fluoreszcens akridino-prekurzorok

A 20 tömeg% polietilén-glikol (Mn=1500)-monolaurát lágyítószertartalmú membránokat találtuk legalkalmasabbnak gyakorlati alkalmazások fejlesztésének céljára, melyek a hagyományos membránokhoz képest a potenciometriás jellemzők javulása (1. táblázat) mellett megnövekedett szelektivitást mutattak számos vizsgált zavaróionnal (Mg²⁺, Zn²⁺, Co²⁺, Ca²⁺, Cu²⁺, Cd²⁺) szemben¹⁹.

1. Táblázat. Hagományos és új típusú membránokat tartalmazó elektródok főbb potenciometriás jellemzői

Membrán	Lineáris válasz-tartomány (M)	S _i (mV/dekád)	LOD (M)	Válaszidő (s)
A ^a	10 ⁻⁴ – 10 ⁻²	28,9	4×10 ⁻⁶	30
B ^b	10 ⁻⁶ – 10 ⁻²	28,8	1×10 ⁻⁷	60

^a Hagományos módszerrel készített 66% dioktil-szebakát lágyítószert tartalmazó, PVC alapú elektródmembrán.

^b Új típusú 3D-nyomtatott PLA alapú elektródmembrán 20 tömeg% M-PEG lágyítószerezrel.

A membránok mátrixanyagaként alkalmazott, extrúziós feldolgozás során részleges degradációt szenvedett PLA ioncserélő sajátosságait (az extrúzió során alkalmazott erélyes körülmények - >180 °C, >20 bar - hatására a PLA láncvégi karboxilátcsoportjain felül további negatív töltések jelennek meg a láncok felhasadásának következményeként, melyek negatív össztöltést kölcsönöznek a membránfelületnek, így az bizonyos mértékben képes ellátni a hagyományos esetben hozzáadott ioncserélő komponensek által kiváltott ioncserélő funkciót) érintő jövőbeli vizsgálatokkal kiegészítve a fejlesztett eljárás mérőföldkövet jelenthet a kationszelektív potenciometriás kémiai szenzorok fejlesztésének területén, illetve az egyszerűsített membránösszetétel és a gyárthatósági feltételek előteremtésén keresztül segítheti ezen típusú kemoszenzorok elterjedését az analitikai gyakorlatban.

2.3. Pb²⁺-szelektív direkt típusú mikrotálca-optód fejlesztése környezeti és szennyvízminták nagy áteresztőképességű vizsgálatára

A hagyományos optódokat jellemző hátrányos tulajdonságok kiküszöbölése céljából egy új koncepció szerint, nem-egyensúlyi elven működő, extrém vastagságú, direkt típusú lágyított PVC (50 tömeg% dioktil-szebakát) szenzormembránokat tartalmazó mikrotálca-optódot fejlesztettünk a *rac*-1 ionfor felhasználásával (5. ábra).

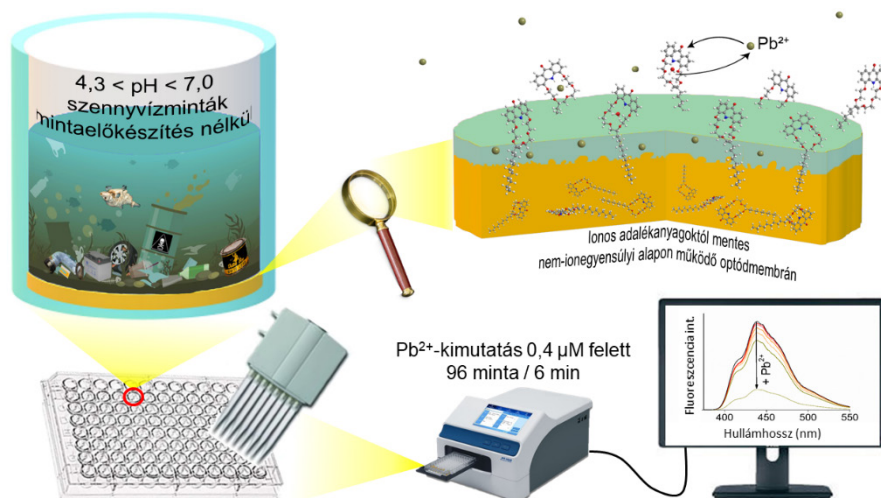
Ez az első példa olyan optódra, amely nem tartalmaz ionos adalékanyagot, rendelkezik pH-független működési

tartománnyal (4,3 < pH < 7,0), továbbá példátlanul rövid válaszidőt, kiemelkedő analitikai teljesítményt (~700 minta/óra) és várható élettartamot mutat. Emellett az Pb²⁺-szelektív optokémiai szenzorok között a fejlesztett eszköz szintén elsőnek tekinthető a jelképzés szerinti direkt típusú membránja, valamint mikrotálca rendszerrel integrált mivolta miatt egyaránt. A viszonylag magas alsó kimutatási határ (4,0×10⁻⁷ M) nem teszi alkalmassá a szenzort ivóvíz vizsgálatára, viszont említett számos előnye, kiemelten a példátlanul gyors, egyszerű, automatizálható és költségghatékony működtetése alkalmassá teszi bármely széleskörűen használt műszeres analitikai technika releváns alternatívájaként környezeti és szennyvízminták nagy áteresztőképességű monitorozására²⁰.

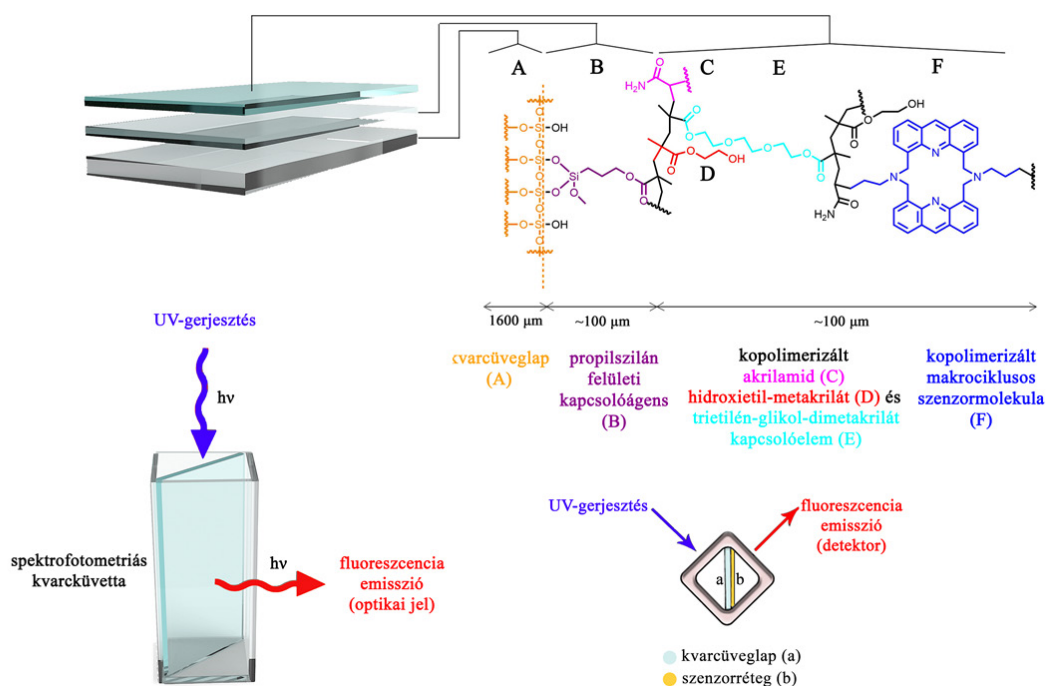
2.4. Kvarcűveg hordozón kovalensen rögzített makrociklus-kopolimer alapú optódmembrán fejlesztése hagyományos spektrofotométerek Zn²⁺-szenzorrá történő közvetlen átalakítására

Allilcsoportokat tartalmazó fluoreszcens (bisz)akridino-makrociklus (7, ld. 2. ábra) előzetesen 3-(trimetoxiszilil)propil-metakriláttal módosított felületen végzett UV-fotokatalitikus kopolimerizációjával (akrilamid: 200 mg, DMF: 200 µl, 2-hidroxi-2-metil-1-fenilpropanon fotoinduktor: 50 µl) létrehoztunk egy nem-készülék-specifikus, kvarcűveg alapú optódot, melyet spektrofotometriás küvetta baba helyezve az adott spektrofotométer Zn²⁺-szelektív szenzorként működtethető (6. ábra)²¹.

A Zn²⁺-szelektív analízis 2,2×10⁻⁷ M kimutatási határ felett, 1 percen belül (c_{Zn2+} < 10⁻³ M) volt megvalósítható. A meghatározást a magas Cd²⁺- és Pb²⁺-tartalom, illetve a 10⁻⁵ M feletti szervesanyag-tartalom (emésztett fehérjemintát reprezentáló aminosavkeverék vizes oldatával vizsgálva) korlátozhatja a gyakorlatban. Míg az optód a szelektivitás és a mennyiségi meghatározás pontossága tekintetében elmarad a széleskörűen alkalmazott műszeres analitikai technikáktól (ICP-OES módszerrel összehasonlítva) – a hagyományos optódokat jelentősen felülmúlva regenerálhatóságában – azok egyéb jellemző működési paramétereivel összemérhető eredményeket mutat. A fejlesztett termék analízis-specifikus műszerezettség hiányában is megteremti a lehetőséget Zn²⁺ szelektív, perturbációmentes analízisére, egy hordozható, regenerálható, gyors eredményt szolgáltató eszközt biztosítva a kizárólag rutin spektrofotométerrel rendelkező felhasználók számára²¹.



5. Ábra. Az új típusú lágyított (50 tömeg% dioktil-szebakát) PVC szenzormembránok és a mérési eljárás vázlata



6. Ábra. Kvarcűveglap alapú szenzormembrán

2.5. Bioaktív aminok nagy áteresztőképességű folyadékmembrán szeparációs enantiomerdúsítása a “parallel artificial membrane permeability assay” (PAMPA) rendszer újszerű alkalmazásán keresztül

Folyadékmembrán-szeparációs enantiomerdúsítási eljárást fejlesztettünk a PAMPA-rendszer újszerű átalakításával. A korábbi oldatfázisú- és folyadékmembrán-fázistranszport vizsgálatok kiterjesztésével sikerült optikailag aktív biogén aminok körében jelentős enantiomerfelismerést mutató li-

pofil fenilakridino-makrociklusokat [(*R,R*)-3 és (*S,S*)-3, ld. 1. ábra] dodekán-dodekanol alapú folyadékmembránban rögzíteni és mikrotálca-rendszerbe integrálni. Ezt követően vizsgáltuk az amin enantiomerek membránpermeációjának kinetikáját, szerkezet-hatás összefüggéseit, valamint elvégeztük a folyamat fizikokémiai paramétereinek optimalizálását. Vizsgálataink alapján a rögzített királis szelektormolekulák jelenléte enantiomerszelektív membránretenciót eredményezett a mikrotálca-rendszer donor-, illetve akceptor fázisai között, mely lehetővé tette különböző amin-,

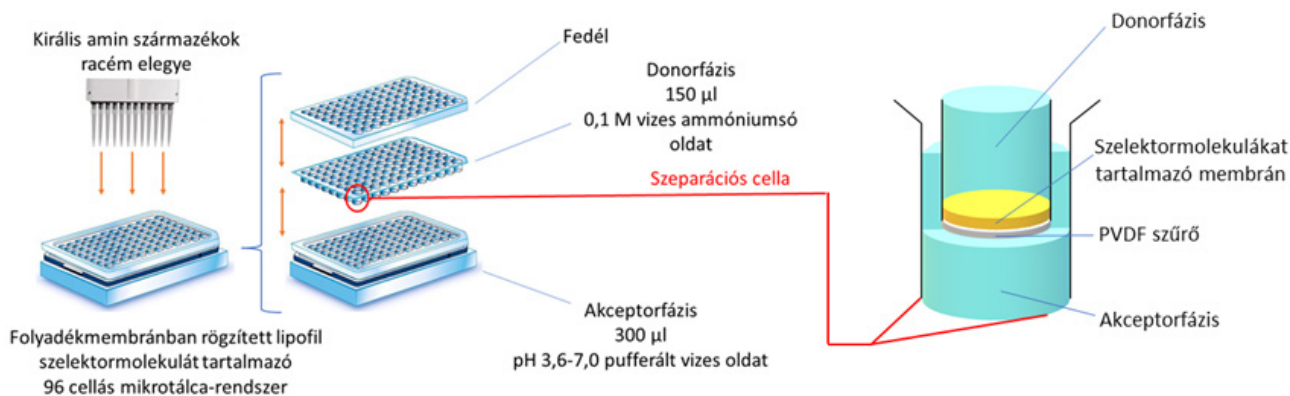
aminosav-, valamint egyéb neurotranszmitter származékok racém elegyből kiinduló mikromoláris léptékű enantiomer-dúsítását. Az elválasztás során aminosav származékok racém elegyét vizes oldat formájában a szelektormolekulákat tartalmazó folyadékmembránra vittük (7. ábra).

A tálca akceptoroldalán kellő inkubációt követően a vizsgált vegyületek egyik enantiomerében dúsított formája nyerhető ki, amennyiben a koncentrációgradiens hajtotta passzív diffúziót egy nem-egyensúlyi szakaszában szakítjuk meg.

Mivel a szelektormolekulák a membránon belül gyakorlatilag „rögzített” állapotban vannak, így a vendégmolekulákkal reverzibilis komplexet képezve azok membrándiffúziója gátolható. Amennyiben a gazdamolekula eltérő termodinamikai vagy kinetikai stabilitású komplexet képez a vendégmolekula-enantiomerekkel és az okozott gátló hatás a membránátmenet szempontjából optimális mértékű, a gátlás és ezáltal a membránáthaladás egyaránt sztereoselektivitást mutat.

Túl nagy komplexstabilitási állandó esetén a korai membrántelítést követően a fennmaradó anyaghányad szelektivitás nélkül haladhat át a membránon, míg ellenkező esetben a koncentrációkülönbségek okozta hajtóerő elnyomja a diasztereomer komplexek stabilitásbeli különbségeit. A komplexképzés szempontjából kedvezményezett, a gazdamolekula homokirális preferenciájának megfelelő térszerkezetű izomer membránáthaladása során többször, vagy hosszabb ideig képez komplexet a szelektormolekulákkal, ennél fogva anyagtranszportja lelassul, míg a kevésbé kedvezményezett enantiomerpárjának passzív diffúziója kevésbé gátolt, így szabadabban haladhat át a membránon.

A fejlesztett folyadékmembrán-szeparációs eljárás segítségével sikerült megvalósítanunk néhány biogén aminosav modellvegyület 4-5 konsekutív membránpermeáció általi jelentős ($ee > 80\%$) enantiomer-dúsítását, mely eljárás a későbbiekben könnyedén integrálható automatizált folyadékkezelő-, így különböző robotizált, nagy áteresztőképességű rendszerekbe.



7. Ábra. A PAMPA módszer átalakításával kapott enantiomerszeparációs rendszer felépítése

3. Kísérleti rész

A vegyületek előállítása és tisztítása során vékonyréteg-kromatográfiát, oszlopkromatográfiát, preparatív vékonyréteg-kromatográfiát, átkristályosítást, desztillációt és eldörzölést alkalmaztunk. A vegyületek karakterizálását olvadáspont- és optikai forgatóképesség-mérés, továbbá IR-, ^1H -NMR-, ^{13}C -NMR-spektroszkópiái, valamint MS-, illetve HRMS-spektrometriai, elemanalitikai és királis HPLC módszerek alkalmazásával végeztük. A gazdamolekulák komplexképzési sajátosságainak vizsgálatát UV/Vis, valamint fluoreszcencia spektroszkópiái módszerekkel végeztük. A különböző fotofizikai és fizikokémiai állandók meghatározására spektrofotometriás titráláson alapuló globális nemlineáris regressziós módszereket alkalmaztunk. A paraméterek optimalizálása során a statisztikai kísérlettervezés módszereit alkalmaztuk. A többkomponensű ionoldatok összetételét ICP-OES segítségével, míg az enantiomerelegyek összetételét királis HPLC módszerrel határozták meg. Az elektrokémiai témakörben végzett

munka során potenciometriás mérőcellát, ikercsigás extrúdert, 3D-nyomatott és elektronmikroszkópos vizsgálatokat alkalmaztunk. Az optokémiai érzékelők fejlesztése kapcsán a hagyományos spektrofotométereken túl mikrotálca-olvasó berendezést (plate-reader) használtunk. A membránválasztási műveletek fejlesztése során általánosan alkalmazott folyadékmembrán-cellát és PAMPA-mikrotálca-rendszert használtunk.

4. Összefoglalás

Előállítottuk az Pb^{2+} -szelektív akridon-18-korona-6-éter új, deciláncot tartalmazó, lipofil analogonját, melyet PVC-membránba ágyazva alkalmaztunk Pb^{2+} potenciometriás analízisére pontosan jósolható jelképzés és kiemelkedően alacsony válaszdő mellett. Elsőként használtunk lágyított politejsav alapú polimermembránt ionszelektív elektródmembránok mátrixanyagaként. Ugyancsak elsőként alkalmaztunk 3D-nyomatási technológiát a potenciometriás

ionszelektív analízis területén, melynek során először állítottunk elő hozzáadott ioncserélő komponenstől mentes ionszelektív membránokat a hagyományos membránok szorogatgyártható alternatíváiként.

Decilláncot tartalmazó, lipofil akridon-18-korona-6-éter ionofor felhasználásával egy új, nem-ioneqyensúly alapú koncepcióra építő optódot fejlesztettünk a hagyományos, lágyított polimermembránt tartalmazó ionszelektív optódok hátrányos működési sajátságai kiküszöbölésének érdekében. Ez az első lágyított polimermembrán alapú optód, amely ionos komponensektől mentes és pH-független működést ($4,3 < \text{pH} < 7,0$) mutat, továbbá az első mikrotálca alapú direkt érzékelő Pb^{2+} optokémiai analízisére. Igazoltuk, hogy a szenzor a válaszjel linearitásának és érzékenységének rovására kiemelten hatékony regenerálhatóságot mutat és példátlan analitikai teljesítmény mellett képes megvalósítani Pb^{2+} -tartalmú környezeti- és szennyvízminták ultra nagy áteresztőképességű analízisét.

Előállítottunk új 4,5-dimetilénakridin-egységet tartalmazó makrociklus analogonokat, melyek alapváza Zn^{2+} -szelektivitást mutat. Az allilsoportokat tartalmazó származékból kopolimerizáció útján regenerálható szenzormembrán-réteget képeztünk spektrofotometriás küvetttával kompatibilis kvarcüveglap felületén, mely hordozható eszköz segítségével bármely rutin spektrofotométer közvetlenül Zn^{2+} -szelektív szenzorral alakítható. A módszer lehetővé teszi Zn^{2+} -tartalmú vizes oldatok perturbációmentes analízisét specifikus műszerigény nélkül.

A PAMPA-mikrotálca-rendszer újszerű átalakításával folyadékmembrán alapú enantiomerdúsítási eljárást fejlesztettünk racém biogén aminok nagy áteresztőképességű sztereoselektív elválasztásának céljából. A membránfázisban rögzített szelektormolekulák jelenléte a passzív diffúzió hajtotta folyamat enantiomerszelektív membránretencióját eredményezte, mely konszekutív elválasztási lépések révén lehetővé tette a vendégmolekulák mikromoláris léptékű akceptoroldali dúsítását a szelektormolekula által kevésbé kedvezményezett enantiomerben. Az eljárás könnyedén integrálható automatizált folyadékkezelő eszközökkel és egyéb nagy áteresztőképességű eljárásokkal.

Köszönetnyilvánítás

Köszönet Dr. Balogh György Tibor aktív közreműködéséért a nagy áteresztőképességű eljárások fejlesztése kapcsán. Köszönet továbbá Ster Dánielnek és Vezse Pannának a kísérleti munka, illetve a kézirat elkészítése során nyújtott érdemi segítségükért. A kutatást a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFIH ny. sz.: K128473) és az Új Nemzeti Kiválóság Program (ny. sz.: ÚNKP-19-3) pályázatai támogatták.

Hivatkozások

1. Prasher, P.; Sharma, M. *MedChemComm* **2018**, *9*, 1589–1618. <https://doi.org/10.1039/C8MD00384J>
2. You, L.; Zha, D.; Anslyn, E. V. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 7840–7892. <https://doi.org/10.1021/cr5005524>
3. Huszthy, P.; Samu, E.; Vermes, B.; Mezey-Vándor, G.; Nógrádi, M.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1491–1504. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(98\)01128-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(98)01128-4)
4. Huszthy, P.; Köntös, Z.; Vermes, B.; Pintér, Á. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4967–4975. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)00408-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)00408-2)
5. Prodi, L.; Bolletta, F.; Montalti, M.; Zaccaroni, N.; Huszthy, P.; Samu, E.; Vermes, B. *New J. Chem.* **2000**, *24*, 781–785. <https://doi.org/10.1039/b004600k>
6. Bakker, E.; Bühlmann, P.; Pretsch, E. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 3083–3132. <https://doi.org/10.1021/cr940394a>
7. Maksymiuk, K.; Stelmach, E.; Michalska, A. *Membranes* **2020**, *10*, 266–279. <https://doi.org/10.3390/membranes10100266>
8. Cardoso, R. M.; Mendonça, D. M.; Silva, W. P.; Silva, M. N.; Nossol, E.; da Silva, R. A.; Richter, E. M.; Muñoz, R. A. *Anal. Chim. Acta*, **2018**, *1033*, 49–57. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2018.06.021>
9. Lamb, J. D.; Izatt, R. M.; Garrick, D. G.; Bradshaw, J. S.; Christensen, J. J. *J. Membr. Sci.* **1981**, *9*, 83–107. [https://doi.org/10.1016/S0376-7388\(00\)85119-4](https://doi.org/10.1016/S0376-7388(00)85119-4)
10. Yourd, E. R.; Tyson, J. F. *Can. J. Chem.* **2003**, *81*, 1061–1069. <https://doi.org/10.1139/v03-130>
11. Szalay, L.; Farkas, V.; Vass, E.; Hollósi, M.; Móczár, I.; Pintér, Á.; Huszthy, P. *Tetrahedron: Asymm.* **2004**, *15*, 1487–1493. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2004.03.024>
12. Németh, T.; Kormos, A.; Tóth, T.; Balogh, G. T.; Huszthy, P. *Monatsh. Chem.* **2015**, *146*, 1291–1297. <https://doi.org/10.1007/s00706-015-1454-3>
13. Németh, T.; Golcs, Á.; Leveles, I.; Tóth, T.; Vértessy, B. G.; Huszthy, P. *Structural Chemistry* **2015**, *26*, 1467–1471. <https://doi.org/10.1007/s11224-015-0657-x>
14. Golcs, Á.; Horváth, V.; Huszthy, P.; Tóth, T. *Sensors* **2018**, *18*, 1407–1420. <https://doi.org/10.3390/s18051407>
15. Golcs, Á.; Ádám, B. Á.; Horváth, V.; Tóth, T.; Huszthy, P. *Molecules* **2020**, *25*, 2571–2593. <https://doi.org/10.3390/molecules25112571>
16. Golcs, Á.; Kovács, K.; Vezse, P.; Tóth, T.; Huszthy, P. *Molecules* **2021**, *26*, 4043–4063. <https://doi.org/10.3390/molecules26134043>
17. Golcs, Á.; Ádám, B. Á.; Vezse, P.; Huszthy, P.; Tóth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 2485–2497. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202100291>
18. Golcs, Á.; Kovács, K.; Vezse, P.; Huszthy, P.; Tóth, T. *J. Fluoresc.* **2022**, *32*, 473–481. <https://doi.org/10.1007/s10895-021-02851-9>
19. Golcs, Á.; Vermes, B.; Siwek, D. C.; Huszthy, P.; Tóth, T. *J. Appl. Electrochem.* **2022**. <https://doi.org/10.1007/s10800-022-01706-w>
20. Golcs, Á.; Dargó, G.; Balogh, G. T.; Huszthy, P.; Tóth, T. *Anal. Chim. Acta* **2021**, *1167*, 338586–338596. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2021.338586>
21. Golcs, Á.; Kovács, K.; Vezse, P.; Bezúr, L.; Huszthy, P.; Tóth, T. *Methods Appl. Fluoresc.* **2022**, *10*. <https://doi.org/10.1088/2050-6120/ac6ecb>

Synthesis, molecular recognition and application of macrocycles containing acridine or acridone unit

The selective binding of a substrate by a receptor is based on the “molecular information” determined by the properties of the interacting partners. This phenomenon can be realized by receptors with electronic and steric properties, which are complementary to those of a substrate, thus a dynamically organized complex, a so-called “supramolecule” can be formed by secondary binding forces. Synthetic host molecules - like crown ethers - in supramolecular chemistry are able to perform diverse functions attributed to their molecular recognition ability, which can be utilized in creating potentially useful materials for various sectors of technology. Similarly to biological systems, macrocycles can be embedded in synthetic membranes for practical applications.

The resulting receptor units attached to a solid carrier can pave the way for the development of component-specific chemical sensors and selectors with a wide variety of target functionalities.

Our work involves the synthesis, application-oriented study and interdisciplinary use of new macrocycles containing acridine or acridone units. The primary goal was to overcome the typical limitations of conventional supramolecular interaction-based molecular sensor and selector applications through the membrane-based applications of the new host molecules and the introduction of novel concepts in their applications.

Results are classified according to the topics of electro- and optochemical analysis and liquid membrane separation.

Compounds containing an acridone or acridine moiety have long been used in analytical chemistry as building blocks, fluorescent indicators, reagents or signaling units of optochemical sensor molecules. The first crown ethers containing an acridone or an acridine unit were synthesized by *Huszthy* and coworkers in the late 1990s. Over the years, this research has shown that due to the soft nucleophilic nitrogen atom of the tricyclic ring, the rigid structure and the extensive π -electron system of the macrocycle backbone, this family of host compounds is primarily suitable for the recognition of heavy metal ions, especially for Pb^{2+} , and shows higher selectivity in the enantiomeric recognition toward small molecules of biogenic protonated primary amines than several heterocyclic crown ether analogues.

The two largest groups of chemical sensors based on the exploitation of supramolecular interactions are the electro- and optochemical sensors. These methods are traditionally based on the application of ionophore-containing polymer membranes with significant differences in the instrumental implementation responsible for signal-induction and -conversion. Although both of the former applications have been the subject of intense scientific interest for decades, in the case of electrochemical sensors the difficult individual manufacturing and the required electrical conductivity of ion-selective membranes, while in the case of optochemical sensors the presence of ionic components in membranes, the pH-dependent, ion-exchange equilibrium-based signal induction, the associated poor regenerability and the slow response time are the biggest challenges in development. Despite many efforts, these limitations still significantly hinder the widespread use of these methods in everyday practice.

A number of processes for liquid membrane-based enantioseparation has also been developed in recent decades. Most of these works are primarily aimed to investigate biological systems as well as to preliminarily study and optimize the parameters of methods using more complex technological implementations based on simplified fluid membrane cell experiments. In addition to the latter roles, enantioselective crown ethers may be suitable for a high-throughput enantioenrichment of optically active bio-

genic amines in a microtiter plate-based liquid membrane separation process, which is a perspective of industrial significance involving a number of unsolved tasks.

We have prepared a new lipophilic Pb^{2+} -selective acridono-18-crown-6 ether, which was embedded in a PVC membrane and successfully applied for the potentiometric analysis of Pb^{2+} with well-predictable signaling and remarkably short response time. We used plasticized polylactic acid-based polymer membrane as a matrix material for ion-selective electrode membranes for the first time. We were also the first to introduce 3D-printing technology in potentiometric ion-selective analysis and to produce ion-selective membranes free of added ion-exchange components as series-producible alternatives to conventional membranes.

We have developed an ion-selective optode by using a membrane-incorporated lipophilic acridono-18-crown-6 ether ionophore, which sensor was operated according to a novel non-equilibrium-based concept to overcome the disadvantages of conventional sensors containing a plasticized polymer membrane. It is the first plasticized membrane-based optode, which is ionic component-free and shows a pH-independent working range ($4.3 < pH < 7.0$), as well as the first microtiter plate-based direct type sensor for Pb^{2+} -selective optochemical analysis. We have demonstrated that the sensor exhibits highly efficient regenerability at the expense of linearity and sensitivity of the response signal, and is able to perform uHTS-analysis of Pb^{2+} -containing environmental and wastewater samples with an unprecedented analytical performance.

We have prepared some new macrocyclic analogues containing 4,5-dimethyleneacridine units, the backbone of which shows Zn^{2+} -selectivity. A sensor membrane layer was formed by the copolymerization of the macrocycle containing allyl groups on the surface of a quartz glass sheet compatible with a spectrofluorimetric cuvette, which can be used to convert any routine spectrofluorometer directly to a Zn^{2+} -selective chemosensor. The method enables the perturbation-free analysis of Zn^{2+} -containing aqueous solutions without the requirement of specific instrumentation.

A liquid membrane-based enantioenrichment process by a novel modification of the PAMPA system was developed. Extending previous solution-phase and liquid membrane-transport studies, lipophilic phenylacridino macrocycles with proper enantiomeric recognition ability toward biogenic amines were immobilized in a dodecane-dodecanol-based liquid membrane, then integrated into a microtiter plate system. Subsequently, the kinetics of membrane permeation of the amine enantiomers as well as the structure-activity relationships were studied and the physicochemical parameters of the process were thoroughly optimized. According to the studies, the presence of the immobilized chiral selector molecules resulted in an enantioselective membrane retention between the donor and acceptor phases of the microtiter plate system, which allowed the enantioenrichment of various amine, amino acid, and other neurotransmitter derivatives on a micromolar scale. We were able to achieve significant ($ee > 80\%$) enantioenrichment of some biogenic amine model compounds by applying the developed liquid membrane separation method during 4-5 consecutive membrane permeation steps. The novel technique can easily be integrated into automated liquid handling systems, such as various robotic high-throughput platforms.

A kovalens enziminhibíció számításos kémiai jellemzése†

MIHALOVITS Levente Márk,^{a,*} FERENCZY György^a és KESERŰ György Miklós^a

^aTermészettudományi Kutatóközpont, Gyógyszerkémiai Kutatócsoport, 1117 Budapest, Magyar Tudósok Körútja 2.

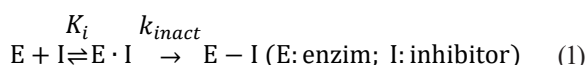
1. Bevezetés

Modern társadalmunkban a gyógyszerhasználat a mindennapos élet elengedhetetlen részévé vált. A gyógyszerkutatás folyamatos fejlődésével egyre hatékonyabb készítményeket gyártanak különféle betegségek gyógyítására, illetve az életminőség javításának érdekében. A számítógépek teljesítőképességének robbanásszerű növekedésével egyre gyakrabban válik a számítógépes gyógyszertervezés alkalmazása is a gyógyszerkutatás korai fázisaiban, ezzel is növelve a kutatómunka hatékonyságát és csökkentve a kutatásra fordítandó költségek mértékét. A hivatalosan is elfogadott gyógyszerhatóanyagok jelentős hányadának a felfedezési szakaszában valamilyen formában jelen volt a kísérleti mellett a számításos módszerek alkalmazása is.^{1,2}

A számításos kémiai módszerek használata a kovalens inhibitorok kutatásában is jelentős szerepet játszik. Ezek a molekulák a nem-kovalens társaiktól eltérően a célzott fehérjével a másodlagos kölcsönhatásokon kívül kovalens kötést is létesítenek. Bár bizonyos képviselőiket korábban is alkalmazták, a kovalens inhibitorok célzott kutatása csak az ezredforduló táján indult el. A kovalens mechanizmusú gyógyszerkészítményeket azóta széleskörűen használják különféle patológiás állapotok kezelésére, leginkább rákterápiában. Az amerikai gyógyszerügynökség (FDA) által 2011 és 2019 között elfogadott 14 kovalens inhibitor közül 10-et daganatos betegségekkel kapcsolatos indikációban törzskönyveztek.³

A kovalens inhibitorok számos előnnyel rendelkeznek a nem-kovalens gátlószerekkel szemben, ezek közül a fontosabbak a jobb biokémiai hasznosulás, a hosszabb tartózkodási idő, az alacsonyabb dózis igény, a magasabb terápiás index és bizonyos gyógyszerrezisztenciás mechanizmusok kiküszöbölésének lehetősége.⁴

A kovalens inhibíció mechanizmusa két lépésből áll (**1. egyenlet**), ezek a molekuláris felismerés és a kémiai reakció. Az első során az inhibitor molekula másodlagos kötésekkel alakít ki a célzott enzimkörnyezettel, majd a második, kovalens lépésben kémiai kötést létesít a célzott nukleofil oldallánccal.



A molekuláris felismerést a K_i egyensúlyi állandó, míg az irreverzibilis kovalens reakciót a k_{inact} sebességi állandó jellemzi. (Vizsgálataink irreverzibilis kovalens inhibitorokra korlátozódnak; reverzibilis kovalens inhibitorok vizsgálata részben eltérő megközelítést igényel.⁵) Mivel mindkét lépés egyforma jelentőségű a kötődési események során, így együttes jellemzésük elengedhetetlen a kovalens inhibíció megfelelő leírásához. Mindkét állandó mérhető kísérleti módszerekkel, de a számításos kémiai eszközökkel való meghatározásuk is lehetséges a nem-kovalens kötődési szabadentalpia (ΔG) és a kémiai reakció gátmagasságának ($\Delta G^\ddagger$) számításával és a következő egyenletek használatával:

$$\Delta G = RT \ln(K_i) \quad (2)$$

$$\Delta G^\ddagger = -RT \ln\left(\frac{k_{inact}}{k_b T/h}\right) \quad (3)$$

ahol R az univerzális gázállandó, T az abszolút hőmérséklet, k_b a Boltzmann-állandó és h a Planck-állandó.

A K_i és k_{inact} konstansok alkalmasak a kísérleti és számított értékek összehasonlítására, bizonyos esetekben azonban, ezek helyett csak az adott molekulára mért IC_{50} érték áll rendelkezésre, mely azt a ligandum koncentrációt jelöli, mely alkalmazásával a vizsgált fehérje aktivitása a felére csökken. Mivel az IC_{50} gyakran időfüggést mutat a kovalens inhibíció folyamán, ezért alkalmazása a fent említett összehasonlításra fenntartásokkal kezelendő.

Egyik gyakori módszer a kovalens inhibíció számítógépes meghatározására, azaz a ΔG és $\Delta G^\ddagger$ számítására, molekuladinamikai (MD) szimulációk futtatása és ezek értékelése. A kötődési szabadentalpia termodinamikai integrálással vagy szabadentalpia perturbáció segítségével számolható, míg a kémiai reakció gátmagassága, a reakció közbeni elektron átrendeződés miatt, vegyes kvantummechanika/molekulamechanika (QM/MM) alapú torzító potenciált alkalmazó molekuladinamikák segítségével számolható.⁶

Munkánk során a fent említett módszerek kombinálásával kifejlesztettünk egy komplex, molekuladinamika alapú protokollt, melyben a kovalens inhibíció mindkét lépése modellezhető és az inhibíciót jellemző konstansok számolhatók. A kidolgozott módszert több, gyógyszerkutatási szempontból releváns fehérjén teszteltük: MurA, KRAS, EGFR, ITK, BTK, BMX, immuno- és konstitutív protea-

† Mihalovits Levente Márk Computational characterization of covalent enzyme inhibition című PhD értekezéséhez kapcsolódó téziszűzet alapján készült.

* Tel.: +36 1 382 6974; e-mail: mihalovits.levente@ttk.hu

szóma. A módszer elsődleges célja vegyületek inhibíciós aktivitás szerinti rangsorolása, de a mechanizmuskutatásban és szelektivitás vizsgálatban való alkalmazásának lehetőségét is megvizsgáltuk.

2. Módszerek

A kovalens inhibíció számítógépes jellemzéséhez a számítási kémiai módszerek széles skálájának alkalmazása szükséges. A ligandum reaktivitás számításához kvantummechanikai (QM) módszereket alkalmaztunk, míg a kiindulási fehérje-ligandum komplexek előállítását a további lépések kezdő szerkezeteként molekulamechanikai (MM) eszközökkel történt. A vizsgált molekulák kötőpózeit kísérletileg ismert röntgenszerkezetek és ligandum dokkolás segítségével határoztuk meg.

Az így képzett fehérje-ligandum komplexek szerkezetét klasszikus molekuladinamikák futtatásával finomítottuk, illetve a kötőpókok stabilitását is vizsgáltuk a szimulációk során. A kapott trajektóriák információval szolgáltak az adott fehérjekonformációk stabilitásáról, a szerkezeti régiók dinamikai tulajdonságairól és bizonyos fehérje mozgással kapcsolatos események előfordulásáról is. Mivel a kovalens inhibíció folyamata során magas energiájú állapotokon is keresztül megy a fehérje-ligandum komplex, ezért a torzítatlan, klasszikus molekuladinamikák futtatásán túl szükség van torzító potenciált is alkalmazó szimulációk elvégzésére is, a magas energiájú állapotok megfelelő mintavételezésének érdekében.⁷ Ennek megfelelően, a kémiai reakciók modellezéséhez QM/MM alapú torzított molekuladinamikákat futtattunk, nevezetesen „steered” (kormányzott) MD-t (SMD) és umbrella sampling (esernyő mintavételezés, US) MD-t. Az SMD szimulációk során egy időfüggő torzító potenciált alkalmazunk, mely potenciálnak a minimuma folyamatosan mozog előre egy, a kötődési folyamatokat leíró reakciókoordináta mentén, ezzel elősegítve a magasabb energiájú régiók mintavételezését. Az US hasonló elvet követ, de egyetlen szimuláció helyett egy sorozat MD szimulációból áll (ablakok), melyek mindegyike a reakciókoordináta mentén különböző helyeken pozicionált, de állandó torzítópotenciált tartalmaznak. A szabadentalpia profil, mint a reakciókoordináta függvénye, más néven az átlagos erő potenciál görbéje (potential of mean force curve, PMF) az US MD módszer esetében megszerkeszthető a szimulációk eredményéből. Az általunk alkalmazott módszer során, az SMD-ket a US szimulációk ablakainak kezdő szerkezetének létrehozására alkalmaztuk, míg a kovalens reakciók energiaprofilját az US ablakok során mintavételezett reakciókoordináta értékek eloszlásából számoltuk, súlyozott hisztogram analízissel (weighted histogram analysis method, WHAM). Végezetül a kapott energiaprofilból számoltuk ki a sebességhatározó lépéshez tartozó gátmagasságot ($\Delta G^\ddagger$).

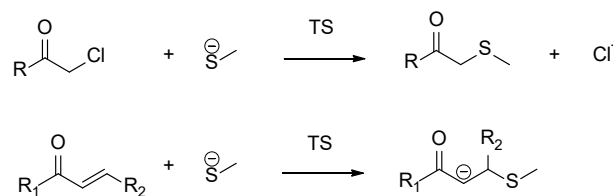
A szintén molekuladinamika alapú termodinamikai integrálás (TI) módszerével két adott állapot közötti szabadentalpia különbség számolható. Specifikus, kémiai vagy al-

kémiai (kémiailag nem valós) átalakításokat is tartalmazó termodinamikai ciklusok szerkesztésével és a ciklus lépéseire alkalmazott TI szimulációk segítségével a ligandumok közötti kötődési szabadentalpia különbségek (affinitás különbségek), vagy ugyanazon ligandum hasonló enzimekben tapasztalható kötődési szabadentalpia különbsége (szelektivitás) is számolható. A TI szimulációk futtatása magában foglalja egy sorozat MD elvégzését, folyamatosan növekvő csatolási paraméterrel (λ), így fokozatosan átalakítva a kiindulási szerkezetet a perturbált szerkezetté. A $\Delta\Delta G$ értékek meghatározása a szerkezet-átlagolt entalpia változásnak a megtett út menti integrálásával történik. Munkánk során egy sor ligandum átalakítást végeztünk és a kapott kötődési szabadentalpia különbség értékeket ($\Delta\Delta G$) egy alkalmasan választott konstanssal eltoltuk, így számítva az adott ligandumokra jellemző abszolút kötődési szabadentalpiát (ΔG).

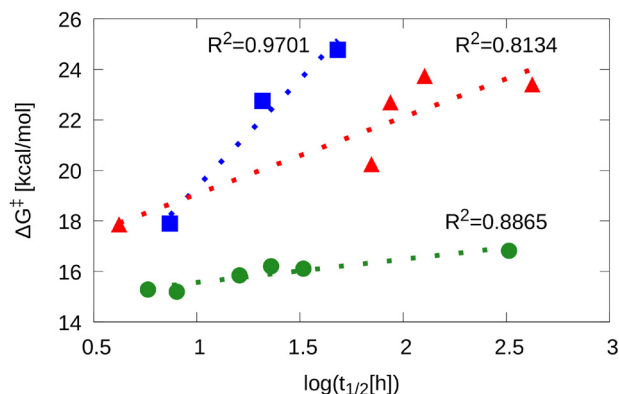
3. Eredmények

3.1. Kovalens inhibitorok reaktivitásának előrejelzése

Munkám kezdeti fázisában, modell reakciók átmeneti állapotának számításával foglalkoztunk. A modellezett rendszerek magukban foglalták a vizsgált ligandumot és egy cisztein oldalláncot helyettesítő metil-tiolátot (**1. ábra**). A számolások során a B3LYP DFT funkcionált alkalmaztuk 6311G** (d,p) bázissal. A reakciógátakat az átmeneti állapot és a reaktáns állapotú vegyületek energiájának különbségeként számoltuk ki. A kapott gátmagasságokat összehasonlítottuk a kísérleti GSH félélet idővel, amely egy ciszteinnel szembeni ligandum reaktivitást jellemző leíró (**2. ábra**).



1. ábra. Modellezett reakciók

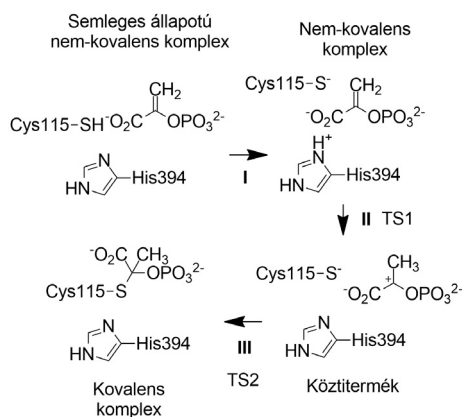


2. ábra. A vizsgált modellreakciók számolt gátmagasságai a kísérleti félélet idő logaritmusának függvényében. Az eltérő színek, eltérő reaktív molekularészt (warhead) tartalmazó molekulák csoportjait jelölik: akrilamidok (háromszög), akrilészterek (négyzet), α -kloroacetamidok (kör)

A kísérleti és számolt adatok közötti összefüggést vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy jobb korreláció érhető el, ha azt vegyülettípusonként külön vizsgáljuk. Az eredmények alapján kijelenthető, hogy a kovalens reaktivitás előrejelzése kvantumkémiai számolásokkal sikeresen elvégezhető, leginkább azonos reaktív szerkezeti elemet tartalmazó molekulák csoportjára.⁸

3.2. A MurA enzim katalitikus mechanizmusa és kovalens gátlása

A MurA-val kapcsolatos vizsgálatok célja az enzim működési mechanizmusának tisztázása és egy robusztus, MD alapú, a kovalens enzim-ligandum reakciók jellemzésére szolgáló módszer kifejlesztése volt. Bár a MurA katalitikus mechanizmusát korábban már tanulmányozták,⁹ az aktív centrum oldalláncainak a katalízis során betöltött szerepe és a Cys115 oldallánc jelentősége mind a katalízis, mind a kovalens inhibíció során csak részben tisztázott. Az említett cisztein az enzim flexibilis hurok régiójában található és a természetes szubszttrát foszfoenol-piruváttal (PEP) és kovalens inhibitorokkal is létesíthet kötést.¹⁰ Mivel a PEP-el és az inhibitorokkal való kötődéshez is szükséges a cisztein oldallánc aktiválása, azaz deprotonálása, elsőként ennek lehetőségeit vizsgáltuk meg. Klasszikus MD szimulációk futtatásával megvizsgáltuk mely oldalláncok közelítik meg a kérdéses ciszteint, miközben a hurok régió dinamikus viselkedését is tanulmányoztuk, melynek zárt konformációjával alakul ki az enzim kötőhelye. A trajektória értékelése során a His394 oldalláncot azonosítottuk, mint deprotonáló ágens. Mivel az enzim natív formájában a hurok régió a nyitott állást veszi fel és ennek változását a kofaktor UDP-*N*-acetilglükózamin (UNAG) kötődése idézi elő, ezért mind a katalitikus mind a gátlási reakció az UNAG bekötődéssel és a hurok régió záródásával indul. A potenciális aktiválódási reakciót, azaz a Cys115-His394 protontranszfert és a PEP kötődését (3. ábra) QM/MM MDk futtatásával vizsgáltuk. A szimulációk kiértékeléséből származó PMF görbe és a PEP esetében PMF felszín alapján megállapítottuk, hogy az aktiválási reakció energetikailag lehetséges, a PEP kötődése pedig két konszekutív lépésből áll, először a PEP kettős kötésének protonaddíciójából, majd a tiolat nukleofil támadásából.¹¹



3. ábra. A PEP Cys115-höz való kötődésének mechanizmusa

Hasonló deprotonálódási mechanizmust feltételezve, modelleztük a Cys115 kovalens reakcióját három sorozat eltérő reaktív molekularészletet (warhead) tartalmazó, ciszteint célzó inhibitorral szemben. Minden sorozat két kísérletileg igazolt aktív és egy inaktív molekulát tartalmazott. A reakciók gátjait minden enzim-ligandum rendszerre kiszámoltuk, majd összevetettük a kísérleti aktivitási értékekkel (1. táblázat). A kapott gátmagasságok alapján történő aktív-inaktív elválasztás sikeresnek bizonyult, mindhárom sorozat esetében a legmagasabb gátat az inaktív vegyülethez tartozóan számoltuk. Az eredmények bizonyították a módszer hatékonyságát kovalens inhibitorok prioritizálásában.¹¹

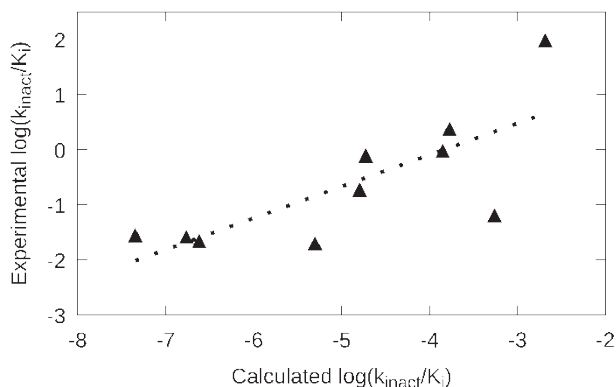
1. táblázat. MurA ligandumok kísérleti és számított tulajdonságai

Vegyület	Maradék aktivitás [%]	Típus	GSH félélet idő [h]	$\Delta G^\ddagger$ [kcal·mol ⁻¹]
M1	NE ^a	Aktív	NE ^a	13.3
M2	NE ^a	Aktív	NE ^a	11.1
M3 ^b	93	Inaktív	77.5	19.6 ^c , 20.2 ^d
M4	3	Aktív	0.0	22.3
M5	3	Aktív	0.0	19.9
M6	110	Inaktív	32.8	27.8
M7	12	Aktív	0.2	10.8
M8	1	Aktív	0.0	11.3
M9	95	Inaktív	127.0	16.5

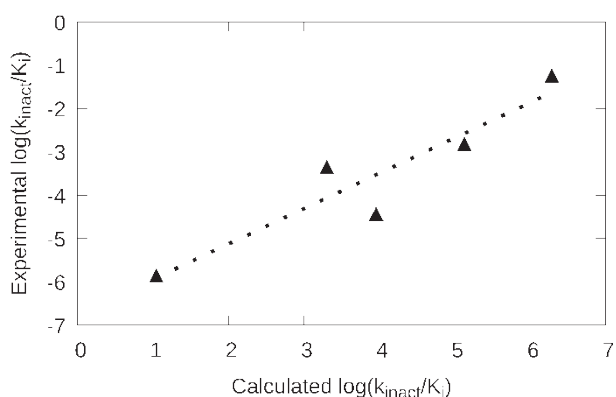
^aNE – nem elérhető, ^bRacém, ^cR-enantiomer, ^dSenantiomer

3.3. Kovalens inhibitorok affinitásának és szelektivitásának vizsgálata

A MurA-nál alkalmazott számolásoknál azzal a feltételezéssel éltünk, hogy ezen kisméretű molekulák esetén a nem-kovalens kötődés csak elhanyagolható energijárulékot ad a teljes gátláshoz, így ennek számolásától eltekintettünk. A következőkben arra törekedtünk, hogy a kovalens kötődés mindkét lépését figyelembe vevő és modellezni képes módszert fejlesszünk ki. A kovalens reakció modellezésére az előzőekben is már használt QM/MM MD szimulációkat futtattunk, míg a kötődési szabadenergia különbségek számítására termodinamikai integrálást alkalmaztunk. Az így felépített számítási protokoll teszteléséhez két adatkészletet használtunk a megfelelő kísérletileg meghatározott konstansokkal. A tesztelés során tíz KRAS^{G12C} és öt EGFR^{T790M/L858R} inhibitor teljes szabadentalpiai jellemzését végeztük el. A szimulációk futtatása után meghatározott ΔG és $\Delta G^\ddagger$ értékeket a megfelelő K_i és k_{inact} állandókká alakítottuk az előzőekben bemutatott egyenletek (2. és 3. egyenlet) segítségével és összehasonlítottuk ezeket a kísérletileg meghatározott értékekkel. A számított mennyiségek a kísérletileg talált tendenciákat tükrözték, ezzel bizonyítva a kidolgozott számítási protokoll teljesítőképességét (4. és 5. ábra).¹²



4. ábra. KRAS^{G12C} inhibitorok kísérleti és számított $\log(k_{\text{inact}}/K_i)$ értékeinek összehasonlítása



5. ábra. EGFR^{T790M/L858R} inhibitorok kísérleti és számított $\log(k_{\text{inact}}/K_i)$ értékeinek összehasonlítása

Ezen kívül egy akrilamid reaktív csoportot tartalmazó vegyület három rokon kinázzal, ITK-val, BTK-val és BMX-szel szembeni szelektivitását is megvizsgáltuk. A kötődési szabadentalpia különbségek számítása során oldallánc mutációs termodinamikai integrálást végeztünk. A fehérjék cisztein oldallánca és a választott inhibitor között végbenő kémiai reakciókat az általános QM/MM MD alapú módszerrel végeztük (2. táblázat). Ezek után két vegyület egyszeres és kétszeres EGFR mutánssal szembeni szelektivitásának vizsgálatát is elvégeztük, szintén oldallánc mutációs TI segítségével, a $\Delta\Delta G$ -k számításával (2. táblázat, 3. táblázat).

A kapott számadatok és a szimulációs trajektóriák elemzésének segítségével értelmezni tudtuk a szelektivitási különbségeket, s bemutattuk, hogy az általunk fejlesztett komplex számítási protokoll szelektivitási kérdések megválaszolására is alkalmas.¹²

2. táblázat. Kísérleti (exp) és számítási eszközökkel meghatározott (calc) kötődési szabadentalpiák (ΔG), kötődési szabadentalpia különbségek ($\Delta\Delta G$) és reakció gátak ($\Delta G^\ddagger$) a választott akrilamid reaktív csoportot tartalmazó vegyület inhibíciójának jellemzésére. (Az energia értékek mind kcal·mol⁻¹-ban szerepelnek)

Enzim	ΔG_{exp}	$\Delta\Delta G_{\text{exp}}$	$\Delta\Delta G_{\text{calc}}$	$\Delta G_{\text{exp}}^\ddagger$	$\Delta G_{\text{calc}}^\ddagger$
ITK	-10.4	-	-	25.1	24.3
BTK	-5.8	-	-	21.1	19.6
BMX	-8.6	-2.8 ^a	-2.3 ^a	22.9	22.9

^aBTK BMX mutáció

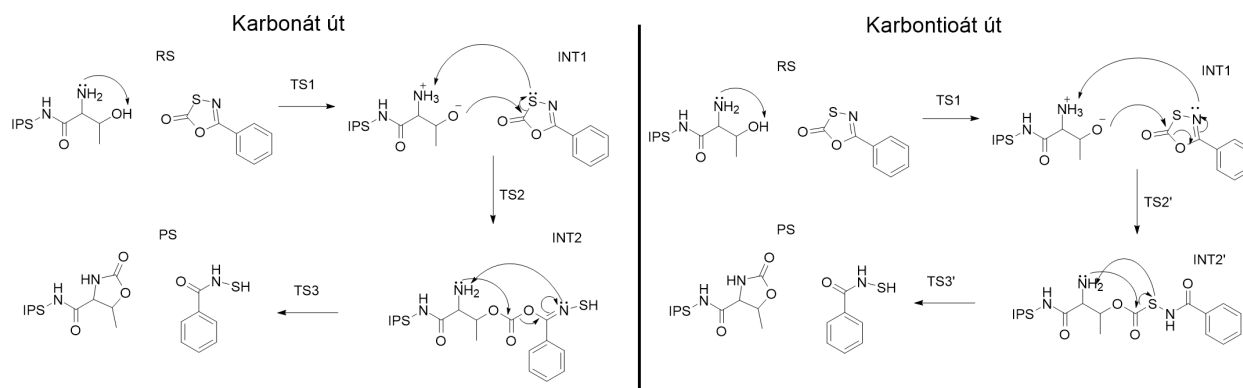
3. táblázat. EGFR inhibitorok szelektivitását jellemző kísérleti ($\Delta\Delta G_{\text{exp}}$) és számított ($\Delta\Delta G_{\text{calc}}$) kötődési szabadentalpia különbségei. (Az energia értékek mind kcal·mol⁻¹-ban szerepelnek)

Inhibitor	Mutáció	$\Delta\Delta G_{\text{exp}}$	$\Delta\Delta G_{\text{calc}}$
17	T790->M790	-2.8	-0.7
18	T790->M790	-4.7	-3.3
Enzim	Átalakítás	$\Delta\Delta G_{\text{exp}}$	$\Delta\Delta G_{\text{calc}}$
L858R	17->18	1.5	0.5
L858R/T790M	17->18	-0.4	0.3

3.4. Kovalens immunoproteaszóma inhibitorok kötődésének és szelektivitásának vizsgálata

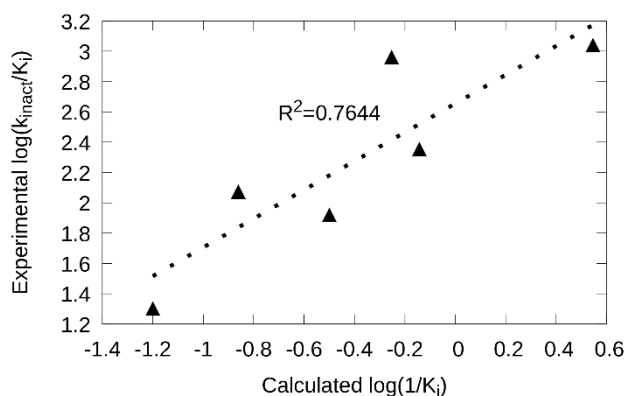
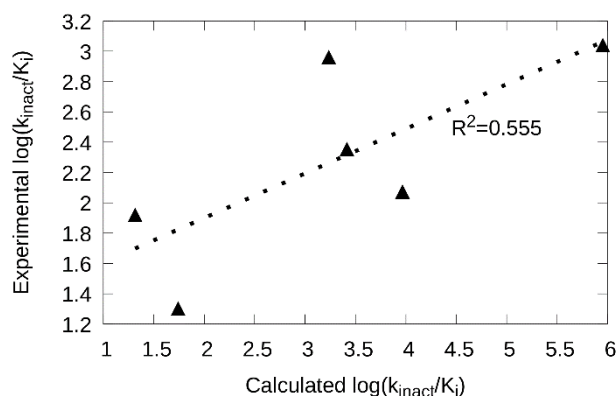
Végezetül a kovalens inhibíció számítási kémiai módszerekkel történő jellemzését kiterjesztettük bonyolultabb kémiai reakcióval kötődő vegyületekre is; oxatiazolon származékok immunoproteaszóma gátlását vizsgáltuk. Elsőként két javasolt reakcióút közül az energetikailag kedvezőbbet határoztuk meg a legegyszerűbb vizsgált oxatiazolon származék PMF profiljainak számításával (6. ábra). Ennek során a karbonát utat, mint valószínűbb mechanizmust azonosítottuk. Ezután meghatároztuk a reakciósor sebesség-meghatározó lépését is, mely egy aszinkron, két kötés kialakulásából álló folyamatnak adódott. Ezt követően meghatároztuk az összes kiválasztott oxatiazolon származék sebességmeghatározó-lépésének gátmagasságát és a kötődési szabadentalpia értékét. Az ezekből számolt $\log(k_{\text{inact}}/K_i)$ értékeket összevetettük a kísérleti adatokkal. Az eredmények között jó korrelációt találtunk, ezzel validálva a TI MD és QM/MM US MD kombinációját tartalmazó módszert bonyolultabb kötődési mechanizmusú inhibitorok energetikai jellemzésének használatára is (7. ábra).¹³

Az előzőben meghatározottnál jobb korrelációt fedeztünk fel a számított $\log(1/K_i)$ és a kísérleti $\log(k_{\text{inact}}/K_i)$ értékek között (8. ábra), ezzel azt bizonyítva, hogy a kötődési affinitásban tapasztalt különbségeket főként a nem-kovalens lépésben felfedezhető eltérések okozzák.



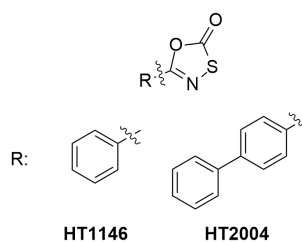
6. ábra. A HT1146 vizsgált mechanizmusai az IPS-al szemben.

$$\log\left(\frac{k_{\text{inact}}[A]}{K_i[A]}\right) - \log\left(\frac{k_{\text{inact}}[B]}{K_i[B]}\right) = \frac{\log(e)}{RT}(-\Delta G^\ddagger[B] + \Delta G^\ddagger[A] - \Delta G[B] + \Delta G[A]) = \frac{\log(e)}{RT}(-\Delta\Delta G^\ddagger - \Delta\Delta G) \quad (4)$$

7. ábra. Immunoproteaszóma inhibitorok kísérleti és számított $\log(k_{\text{inact}}/K_i)$ értékeinek összehasonlítása. (A k_{inact} értékek s^{-1} , a K_i értékek M mértékegységben szerepelnek.)8. ábra. A kísérletileg meghatározott $\log(k_{\text{inact}}/K_i)$ és a számított $\log(1/K_i)$ összehasonlítása. (A K_i értékek M, a k_{inact} értékek s^{-1} mértékegységben szerepelnek.)

A módszer szelektivitás értelmezésére való alkalmazását proteaszóma célpontokra is elvégeztük. Kiválasztottunk két, az előzőekben is vizsgált oxatiazolon származékot (9. ábra) jelentősen eltérő immuno- és konstitutív proteaszóma szelektivitással és különböző oldallánc mutációs és ligandum mutációs TI szimulációk futtatásával meghatároztuk az átalakítások során tapasztalható kötődési szabadentalpia különbségeket. Ezzel párhuzamosan a ligandumok cPS-hez való kovalens kötődésének sebesség-meghatározó lépésének gátmagasságát is kiszámoltuk. A 4. egyenlet összefüggést teremt a k_{inact}/K_i -vel, és a szabadentalpiákkal kifejezett szelektivitások között.

Az összehasonlításhoz szükséges adatok a 4. táblázat-ban találhatóak. Ezeket megvizsgálva ismét jó egyezést találtunk a számított és kísérleti adatok között. A trajektóriák analízise során azonosítottunk egy Gln53Ser mutációt, mely a konstitutív proteaszómában az iPS-nél tapasztaltól eltérő Met45 konformációt okoz, melynek a ligandum méretétől függő hatása van a kovalens gátlás folyamatának energia viszonyaira.¹³



9. ábra. Proteaszóma szelektivitás vizsgálatára kiválasztott vegyületek

4. táblázat. Kísérleti és számításos eszközökkel meghatározott szabadentalpia különbségek a HT1146 és HT2004 között, illetve az iPS és cPS között. (Az energiaértékek mind $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ -ban szerepelnek.)

Átalakítás/mutáció	Kísérleti $-\Delta\Delta G^\ddagger - \Delta\Delta G$	Számított $-\Delta\Delta G^\ddagger - \Delta\Delta G$
HT1146->HT2004 iPS	-1.4	-2.0
HT1146->HT2004 cPS	3.0	4.5
HT1146 iPS->cPS	0.8	0.4
HT2004 iPS->cPS	5.1	6.7

4. Összefoglalás

Mivel a kovalens inhibíció, mint gyógyszer hatásmechanizmus rendkívüli fontosságú területté vált napjainkra, így szükséges minden lehetőséget megragadni mellyel a kovalens inhibitorok azonosítása segíthető. Egyik ilyen lehetőség a kovalens inhibitorok kötődésének számítógépes modellezése, melynek segítségével a kötődés energia-viszonyait jellemezhetjük. Munkánk kezdetén egy olyan összetett módszer kifejlesztését tűztük ki célul, mellyel a kovalens kötődés mindkét lépése jellemezhető. Ennek során különböző kovalens inhibitorok kötődését vizsgáltuk kovalensen támadható fehérjékkel szemben. A módszer validálása során mechanizmus kutatást is végeztünk.

Mechanizmust javasoltunk a MurA enzim által katalizált reakcióra, mely tartalmaz egy a kofaktor UDP-*N*-acetilglükózamin (UNAG) általi hurok záródást, majd ezt követően egy Cys115 His394 közötti protonátmenetet, ezzel aktiválva a Cys115 oldallánc tiolját a természetes szubsztráttal (foszfoenol-piruvát, PEP) vagy ciszteint célzó kovalens inhibitorokkal szembeni nukleofil támadáshoz. A PEP kötődési mechanizmusára azt találtuk, hogy először protonálódik a His394 által, majd adduktot képez a Cys115-tel.

Megmutattuk, hogy a MurA Cys115 oldallánca és kilenc oxirán, α -halo keton, α -halo acetamid, akrilamid és vinil-szulfon származék között végbemenő kémiai reakciók számított gátmagasságai alapján a ligandumok aktív-inaktív besorolása elvégezhető.

Kifejlesztettünk egy komplex molekuladinamika alapú szabadentalpiát számító protokollt a teljes kovalens inhibíció jellemzésére, beleértve a nem-kovalens és kovalens lépést is. A módszert sikeresen validáltuk több releváns fehérjén, név szerint KRAS-on, EGFR-en, ITK-n, BTK-n és BMX-en. A módszer segítségével szelektivitási becsléseket is sikeresen tettünk, néhány kiválasztott vegyület rokon kinázokkal, illetve EGFR mutánsokkal szembeni kötődési szabadentalpia különbségeinek számításával.

Tisztáztuk az immunoproteaszóma Thr1 oldallánca és oxatiazolon származékok között végbemenő kémiai reakció mechanizmusát, QM/MM molekuladinamikák használatával és az umbrella sampling mintavételezési technika segítségével. A mechanizmusok vizsgálata során a karbonát utat a karbontioát útnál energetikailag kedvezőbbnek találtuk. Ezen kívül megmutattuk, hogy az aktivált Thr1 O_y általi nukleofil támadás, valamint a terminális aminocsoport és az oxatiazolon gyűrűből származó negatív töltésű kénatom közötti proton transzfer aszinkron kötődési események, és együttesen ezek alkotják a teljes reakciósor sebesség meghatározó lépését.

Bemutattuk hat oxatiazolon származék esetében, hogy az immunoproteaszómával szemben mért gátlási aktivitásukban tapasztalt különbségeket elsődlegesen a molekuláris felismerési lépés során fellépő eltérések okozzák, a kémiai reakciótól való függésük kisebb mértékű. Értelmeztük

két oxatiazolon származék immuno- és konstitutív proteaszómával szembeni eltérő szelektivitását, mely során egy Gln53Ser mutáció által okozott Met45 konformációváltozást találtunk, mint a szelektivitási különbség fő oka. A cPS-ban és az iPS-ban eltérő konformáció a ligandum méretétől függő hatást gyakorol az inhibitorok kötődésére és kémiai reakciójára.

Bár az elsődleges célja a kidolgozott módszernek a vizsgált vegyületek kötődésének energetikai leírása és az ez alapján történő vegyület rangsorolás, munkánk során bemutattuk a protokoll szelektivitási vizsgálatokban és mechanizmus-kutatásban való alkalmazhatóságát is. A módszer hatékony támogatást nyújthat kovalens inhibitorok azonosítását célzó gyógyszerkutatási munkában, főként szerkezet optimalizációs feladatokban

Köszönetnyilvánítás

Köszönet illeti a Gyógyszerkémiai Kutatócsoport valamennyi tagját a kutatómunkámban való folyamatos segítségnyújtásért és a hatékony munkakörnyezet megteremtéséért.

Hivatkozások

1. Talele T, Khedkar S, Rigby A.; *Curr Top Med Chem* **2010**, *10*, 127–41.
<https://doi.org/10.2174/156802610790232251>
2. Sabe VT, Ntombela T, Jhamba LA, Maguire GEM, Govender T, Naicker T, et al.; *Eur J Med Chem* **2021**, *224*, 113705
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113705>
3. Sutanto F, Konstantinidou M, Dömling A.; *RSC Med Chem* **2020**, *11*, 876–84.
<https://doi.org/10.1039/D0MD00154F>
4. Johnson DS, Weerapana E, Cravatt BF.; *Future Med Chem* **2010**, *2*, 949–64
<https://doi.org/10.4155/fmc.10.21>
5. Zhang H, Jiang W, Chatterjee P, Luo Y.; *J Chem Inf Model* **2019**, *59*, 5, 2093–2102
<https://doi.org/10.1021/acs.jcim.8b00959>
6. De Vivo M, Masetti M, Bottegoni G, Cavalli A.; *J Med Chem* **2016**, *59*, 4035–61.
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01684>
7. Abrams C, Bussi G.; *Entropy* **2013** *16*, 163–99.
<https://doi.org/10.3390/e16010163>
8. Mihalovits LM, Ferenczy GG, Keserü GM.; *Int J Quant Chem* **2021**, *122*, e26768
<https://doi.org/10.1002/qua.26768>
9. Gautam A, Rishi P, Tewari R.; *Appl Microbiol Biotechnol* **2011**, *92*, 211–25
<https://doi.org/10.1007/s00253-011-3512-z>
10. Zhu JY, Yang Y, Han H, Betzi S, Olesen SH, Marsilio F, et al.; *J Biol Chem* **2012**, *287*, 12657–67.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M112.342725>
11. Mihalovits LM, Ferenczy GG, Keserü GM, *J Chem Inf Model* **2019**, *59*, 5161–5173.
<https://doi.org/10.1021/acs.jcim.9b00691>
12. Mihalovits LM, Ferenczy GG, Keserü GM.; *J Chem Inf Model* **2020**, *60*, 6579–6594
<https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c00834>
13. Mihalovits LM, Ferenczy GG, Keserü GM, *Comp Struct Biotech J* **2021**, *19*, 4486–4496.
<https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.08.008>

Computational characterization of covalent enzyme inhibition

Since the early 2000s covalent enzyme inhibition and covalent drug design have become one of the most significant fields of research in terms of medicinal chemistry. Covalent inhibitors offer longer residence time, wider therapeutic index, and lower dosage requirements than the non-covalent counterparts. The mechanism of covalent inhibition consists of two consecutive steps, namely the molecular recognition (non-covalent step) and the covalent bond formation between the targeted amino acid sidechain and the warhead region of the ligand. Such mechanism requires careful drug design strategy to maintain the target specificity and chemical reactivity of the designed compounds while avoiding potential off target reactivity and toxicity. It is of high importance to predict the free energy of both the non-covalent and covalent binding steps as these energies indicate the overall binding of the potential compounds. Beside the routine experimental tests, such as the measurement of GSH half-life, computational chemistry offers further tools for the proper prediction of the binding of potential covalent inhibitors.

Our aim was to develop a computational chemistry based method which is able to account for both steps of the covalent inhibition. Our work involves mechanistic and retrospective studies regarding the binding of selected covalent inhibitors into various covalently druggable proteins, such as MurA, KRAS^{G12C}, EGFR mutants, ITK, BTK, BMX and Immunoproteasome.

Regarding the antibacterial target MurA, we have proposed a mechanism for the reaction catalyzed by the enzyme. This includes the loop closure upon UNAG (UDP-*N*-acetylglucosamine) binding, followed by a proton transfer between Cys115 and His394 that activates the cysteine residue for the nucleophilic attack towards the natural substrate PEP or the cysteine targeting inhibitors. We found that PEP is first protonated by His394 and Cys115 forms a covalent adduct with the protonated PEP.

We have shown that the active-inactive separation of ligands is possible based on the calculated barriers of the inhibition reaction between MurA and nine selected compounds containing oxirane, α -haloketone, α -haloacetamide, acrylamide and vinyl-sulfone warheads.

We have developed a complex molecular dynamics based protocol characterizing the complete covalent protein inhibition including both the non-covalent and covalent steps. The protocol was validated successfully on a set of relevant protein targets, namely on KRAS, EGFR, ITK, BTK and BMX. Selectivity assessments were also carried out explaining binding affinity differences of specific compounds towards the related kinases and EGFR mutants.

We have clarified the mechanism of the covalent reaction between the Thr1 residue of immunoproteasome and an oxathiazolone derivative using QM/MM molecular dynamics umbrella sampling calculations. We have determined that the carbonate pathway is favored over the carbenthioate route. We showed that the nucleophilic attack of the activated Thr1 O γ and the proton transfer between the terminal amino group of Thr1 and the negatively charged sulfur of the ligand are asynchronous events, composing the rate determining step.

We have shown that the differences in the iPS inhibitory activity of six examined oxathiazolone compounds are primarily affected by the molecular recognition, and less by the chemical reaction. We interpreted the immunoproteasome versus constitutive proteasome selectivity of two compounds. We found that the Gln53Ser mutation causes different Met45 conformation in cPS compared to iPS and this has a ligand size dependent effect on the binding and reactions of inhibitors.

Though, the primary aim of the developed protocol is to aid covalent drug design through an enhanced compound ranking process, the applicability is not limited to activity based compound prioritization. We successfully used the developed scheme in selectivity studies evaluating the binding free energy difference between the same ligand binding to related proteins, performing sidechain mutational TI simulations. The QM/MM free energy simulations are well suited to explore reaction mechanisms in complex systems, and the identified reaction mechanisms of covalent inhibitors are used in the characterization of the covalent inhibition process, in compound ranking and in structure optimization.

A bizmut oxohalogenidek szén nanocsővel történő módosításának hatása azok szerkezetére és fotokatalitikus aktivitására[†]

Nikita SHARMA^{a,b*}, PAP Zsolt^a, Seema GARG^c, HERNÁDI Klára^{a,d*}

^aSzegedi Tudományegyetem, Természettudományi és Informatikai Kar, Alkalmazott és Környezeti Kémiai Tanszék, 6720 Szeged, Rerrich Béla tér 1.

^bMiskolci Egyetem, Korszerű Anyagok és Intelligens Technológiák Felsőoktatási és Ipari Együttműködési Központ, 3515 Miskolc-Egyetemváros, C/2-5

^cDepartment of Chemistry, Amity Institute of Applied Sciences, Amity University, Sector-125, Noida, Uttar Pradesh, India

^dMiskolci Egyetem, Anyag- és Vegyészmérnöki Kar, Fémtechnika, Képlékenyalakítási és Nanotechnológiai Intézet, 3515 Miskolc – Egyetemváros, C/2-5

1. Bevezetés

A napenergia bősége ösztönzőleg hat a fotokatalitikus anyagokkal történő tüzelőanyag-termelésre és a lehetséges környezetvédelmi alkalmazásokra. Ez már régóta kihívást jelentő téma a kutatók számára világszerte. A különböző nagyhatékonyságú oxidációs eljárások (Advanced Oxidation Processes – AOP) közül kiemelkedik a heterogén fotokatalízis, amely azon fejlett technológiák közé tartozik, amelyek erős oxidálószer vagy szélsőséges működési feltételek nélkül képesek a szennyező anyagok szélesebb körét részben vagy teljesen lebontani¹. A heterogén fotokatalízis egy olyan folyamat, amely egy félvezető anyag fény segítségével történő aktiválásán, azaz besugárzásakor elektron/lyuk párok keletkezésén alapul². Ezek a fotogenerált töltéshordozók a továbbiakban redox reakciókban vesznek/vehetnek részt az adszorbeált szennyező anyagokkal, és így a vegyület teljes mineralizációját eredményezhetik. Azonban a témában még mindig jelentős kihívások maradtak, melyek közül az egyik legfontosabb, hogy megtaláljuk a hatékony fotokatalizátorok gyakorlati felhasználását az iparban, ezáltal csökkentve pl. a víztisztítás teljes költségét a meglévő technológiához képest.

A bizmut-oxihalogenidek olyan előnyös tulajdonságokkal rendelkező réteges anyagok, mint a viszonylagos kémiai stabilitás, a kiváló optikai tulajdonságok, az alacsony előállítási költség, a nem-toxikus sajátságok, a fotokorrózióval szembeni ellenállás és a könnyű hozzáférhetőség. A réteges szerkezet előnyös a fotokatalizátor felületére történő elektronátvitelhez a réteges hálózat mentén, miközben elnyomja a töltéshordozók rekombinációját. Ezért napjainkban intenzív kutatások folynak az ilyen réteges anyagokban rejlő ígéretes lehetőségek feltárására a fotokatalitikus alkalmazásokban³.

A szénelapú kompozitok jelentős szerepet játszanak az új fotokatalizátorok tervezésében és szintézisében. Ez olyan előnyös tulajdonságoknak köszönhető, mint a nagy felület, a jó elektronvezető képesség, a kémiai inertesség, a kiváló mechanikai szilárdság, a hangolható szerkezeti és elektromos tulajdonságok, valamint az egyszerű szintézis. A fotokatalízisben leggyakrabban és legszélesebb körben alkalmazott szén nanoszerkezetek közé tartozik az aktív szén, a szén nanocsövek, a grafén (vagy redukált grafít-oxid). A szén nanoszerkezetek lehetséges hatásait a félvezető–szén kompozit rendszerekben az alábbi módon összegezhetjük⁴:

- a fém-oxid nanorészecskék hordozóanyaga;
- adszorbens: a szennyező anyagokkal szemben nagy adszorpciós kapacitás;
- nagy elektromos vezetőképessége alapján elektronakceptor és transzportcsatorna;
- társ-katalizátor;
- fényérzékenyítő;
- szerkezetirányító ágens.

A kutatómunka fő célja a bizmut-oxihalogenidek (BiOX) és azok szén nanocsövekkel alkotott kompozitjainak szintézise volt. A szén nanocsövek (CNT) kiváló elektronikai és adszorpciós tulajdonságokkal rendelkeznek, ezért az irodalmi adatok szerint is képesek fokozni a fotokatalitikus aktivitást, ha alkalmas félvezetővel kombinálják őket. A szennyvízkezelésben betöltött szerepük jobb megértése érdekében a kompozitokat változó mennyiségű szén nanocsővel és eltérő szintézis körülmények között állítottuk elő. Ezután megvizsgáltuk a különböző előállítási paraméterek hatását a kialakított kompozitok szerkezeti, morfológiai és optikai tulajdonságaira. Másik fő célkitűzés a nanokompozitok fotokatalitikus aktivitásának vizsgálata volt főként fenol, mint modellszennyező anyag eltávolítására. Továbbá

[†] Nikita Sharma azonos című PhD értekezése és az ahhoz kapcsolódó tézisfüzet alapján készült.

* Tel.: +36 46 565 111 / 1339; e-mail: nikita_sh18@yahoo.in, klara.hernadi@uni-miskolc.hu

tanulmányozni kívántuk a fokozott fotokatalitikus aktivitás háttérben álló összefüggéseket, hogy a kompozitok fotokatalitikus teljesítményét mely paraméterek (szintézis időtartama és hőmérséklete, valamint a hozzáadott szén nanocső (CNT) mennyisége) határozzák meg.

2. Kísérleti rész

Vizsgálatainkhoz különböző összetételű, BiOX és CNT alkotóelemeket tartalmazó kompozitokat szintetizáltunk hidrotermális kristályosítással. Az O-tartalmú felületi csoportokat tartalmazó funkcionálisított többfalú szén nanocsöveket a Nanothinx S.A.-tól (Görögország) vásároltuk és változtatás nélkül használtuk fel. Minden egyes halogénidhez rögzített arányban adtunk CNT-t (0,5, 1 és 2 tömeg% CNT), ami összehasonlítható BiOX/CNT kompozitokat eredményezett. A szintézis idő hatásának vizsgálatához a hidrotermális kezelést 4,5 és 6,5 órán keresztül végeztük. Illetve a hőmérséklet hatását is tanulmányoztuk 120°C és (bizmut-kiválás nélkül még alkalmazható legmagasabb) 150°C hőmérsékletek alkalmazásával. Az összehasonlíthatóság érdekében a megfelelő szén nanocső nélküli referencia mintákat is elkészítettük. Megvizsgáltuk bizonyos paraméterek, nevezetesen a szintézis körülményei és a CNT mennyiség hatását, amelyek befolyásolták a kompozitok szerkezeti, morfológiai, optikai tulajdonságait és fotokatalitikus aktivitását.

A röntgendiffrakciós mérésekhez Rigaku Miniflex II diffraktométert használtunk a következő mérési körülmények között: $2\theta = 10-80^\circ$, λ (Cu K α) = 0,15406 nm, 40 kV és 30 mA, 10-80 (2θ) tartomány. Az elsődleges krisztallitok átlagos méretét a Scherrer-egyenlet segítségével számoltuk ki. A morfológiai és elemösszetétel vizsgálatokat egy energiadiszperzív röntgen (EDX) spektrométerrel felszerelt pásztázó elektronmikroszkóppal (SEM) végeztük (Hitachi S-4700 Type II SEM).

A minták fajlagos felületének meghatározásához N_2 -adszorpciós-deszorpciós méréseket valósítottunk meg 77 K hőmérsékleten BELCAT-A készülékkel, a számításokat pedig BET (Brunauer-Emmett-Teller) módszerrel végeztük.

A minták diffúz reflexiós spektrumának (DRS) méréseére egy Jasco-V650 spektrofotométert használtunk integrációs gömbsel (ILV-724) ($\lambda = 220-800$ nm). A tiltottsáv-szélességeket a Kubelka-Munk-egyenlet segítségével számoltuk ki.

Az előállított minták fotokatalitikus hatékonyságát fenol (látható vagy UV fényben), illetve rodamin B (RhB) (látható fényben) modellszennyezők bontásában tanulmányoztuk. A vizsgálatot egy duplafalú Pyrex® üvegreaktorban végeztük, amelyet termosztáló köpeny vett körül ($T = 25^\circ\text{C}$), amelyben vagy vizet (UV fény esetén), vagy nátri-

um-nitrátot (látható fény esetén az UV-fény részének kiküszöbölésére) keringtettünk. A látható fényben végzett mérésekhez négy energiatakarékos hagyományos fluoreszcens lámpát (Düwi 25920/R7S, 24W), míg az UV fényrel történő kísérletekhez 6 db fluoreszcens csövet (Vilber-Lourmat T-6L UV-A, 6W) használtunk. A fotokatalitikus bontás során a fenol és a rodamin B koncentrációjának változását egy Hitachi nagy teljesítményű folyadékkromatográfiás (HPLC) rendszerrel (Merck Hitachi L-7100 alacsony nyomású szivattyú és egy Merck-Hitachi L-4250 UV-Vis detektor), illetve egy UV-Vis spektrofotométerrel követtük.

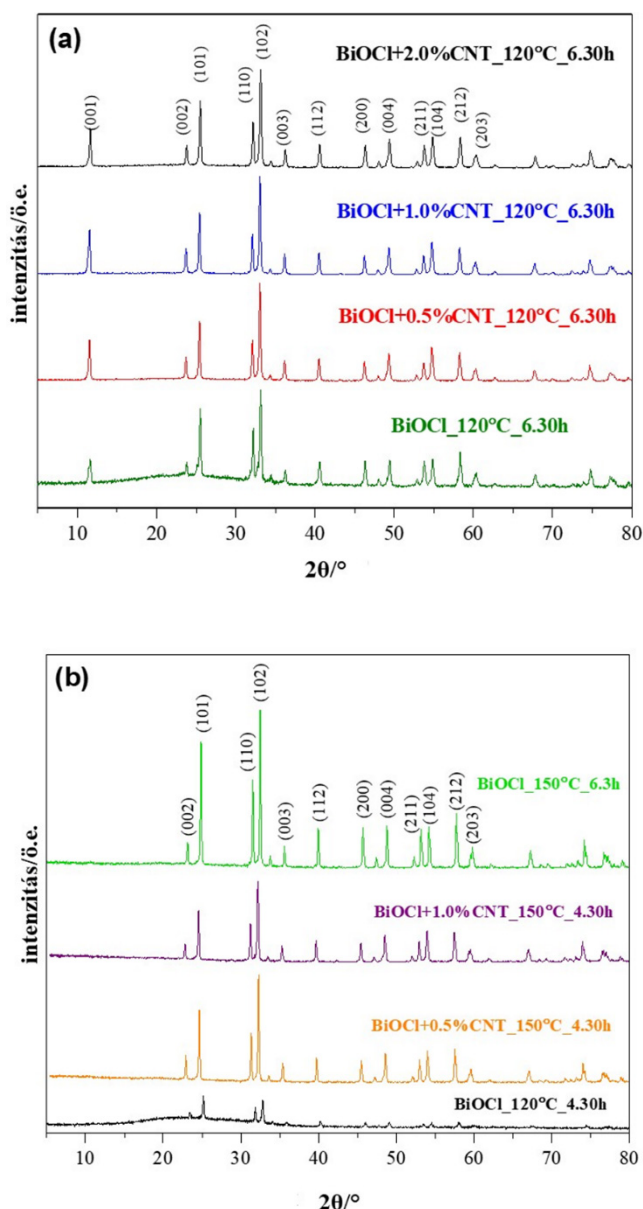
3. Eredmények

Az előállított BiOX/CNT kompozitokat először szerkezeti, morfológiai és optikai tulajdonságaik tekintetében jellemeztük, majd ezt követően vizsgáltuk a fotokatalitikus aktivitásukat. Jelen közleményben is ezt a sorrendet követjük a három vizsgált BiOX (X: Cl, Br, I) vonatkozásában. Az egyes részeredményeknél rámutattunk néhány fontos összefüggésre a kompozitok fotodegradációs hatékonyságával kapcsolatban annak érdekében, hogy jobban megértsük a fenol és a RhB hatékony eltávolítását befolyásoló tényezőket.

3.1. BiOCl és kompozitjai CNT-vel

A röntgendiffrakciós vizsgálatok kimutatták, hogy a magasabb szintézis hőmérsékleten kívül a CNT növekvő mennyisége is hozzájárult a BiOCl minták kristályosságának növekedéséhez (1. ábra). Az összes reflexió a BiOCl tetragonális szerkezetére utal (JCPDS 06-0249). A $12,17^\circ$, $24,1^\circ$, $25,92^\circ$, $32,50^\circ$, $33,29^\circ$, $36,50^\circ$, $40,87^\circ$, $46,66^\circ$, $49,64^\circ$, $55,21^\circ$ és $58,60^\circ$ -nál lévő reflexiók megfelelnek a (001), (002), (101), (110), (102), (003), (112), (200), (113), (211) és (212) kristálysíkoknak. Az összes többi minta hasonló diffrakciós mintázatot mutatott. A CNT-re jellemző reflexiók minden esetben hiányoztak, valószínűleg azért, mert egyrészt a CNT mennyisége a mintákban alacsony, másrészt átfedésben volt a BiOCl (101) kristálylapjának diffrakciós csúcsával.

A SEM vizsgálatok feltárták, hogy a BiOCl/CNT kompozitok többnyire szabálytalan, nem hierarchikus szerkezetű mikrolemezekből állnak, és minden minta hasonló morfológiát mutatott⁵. A kompozitok optikai tulajdonságait diffúz reflexiós spektroszkópiával vizsgáltuk, melynek eredménye a kompozitok tiltott sáv értékeinek csökkenését mutatták növekvő CNT tartalommal. Ez részben a CNT fényérzéke nyító viselkedésével magyarázható, amely a közismerten fotokatalizátor fényelnyelő spektrumának kiterjesztéséért felelős⁶. Továbbá feltételezzük, hogy a fotokatalizátor és a CNT közötti kovalens kötés jelenléte szintén hozzájárulhat a fényelnyelés kiterjesztéséhez⁷.



1. Ábra. A BiOI/CNT minták röntgendiffraktogramjai, amelyeken (a) a 120 °C-on és 6,30 óra alatt készített BiOI/CNT kompozitok (b) a 150 °C-on és 6,30 óra alatt készített BiOI/CNT kompozitok reflexiói láthatók.

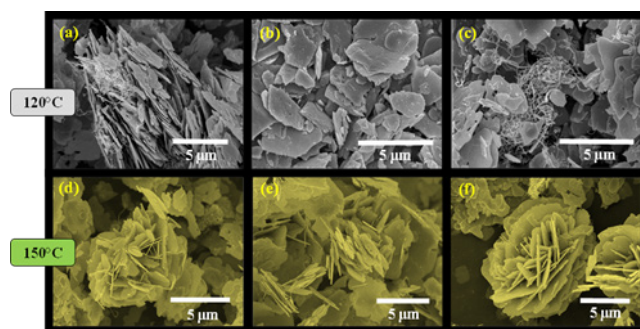
A BiOI és a BiOI/CNT minták fotokatalitikus hatékonyságát két modellszennyező anyaggal határoztuk meg. A mintákat RhB és fenol vizes oldatával, mint modellszennyező anyagokkal vizsgáltuk látható, illetve UV-A fényben. Próbáltunk összefüggést találni a fotokatalitikus aktivitás és a BiOI szerkezeti és optikai tulajdonságai között. A kristályméret az egyik fontos paraméter, amelyet figyelembe szokás venni, mivel hatással van a fotoaktivitásra. Általában a nagyobb kristályméret kisebb fajlagos felületet jelent, ami kisebb számú aktív helyet és így alacsonyabb fotokatalitikus teljesítményt sejtet. Esetünkben azonban a nagyobb kristálymérettel rendelkező BiOI-minták nagyobb

fotokatalitikus aktivitást mutattak, ami hangsúlyozza az egyéb paraméterek (pl. domináns kristálylapok, morfológia, stb.) befolyásoló szerepét.

3.2. BiOI és kompozitjai CNT-vel

A minták röntgendiffraktometriás elemzésével megállapítottuk, hogy az előállítási paraméterek függvényében a BiOI-ok összetétele megváltozott. Magasabb hőmérsékleten, hosszabb ideig tartó hidrotermális kezeléssel (150 °C, 6,5 óra) $\text{Bi}_4\text{O}_5\text{I}_2$ fázist azonosítottunk. A hőmérséklet növelésével, de rövidebb időtartam mellett (150 °C, 4,5 óra) ismét a $\text{Bi}_4\text{O}_5\text{I}_2$ fázis vált uralkodóvá. Amikor a hőmérsékletet csökkentettük (120 °C), függetlenül az időtartamtól, a végeredmény különböző fázisok ($\text{Bi}_7\text{O}_9\text{I}_3$ + $\text{Bi}_5\text{O}_7\text{I}$) jelenlétét jelezte. Hasonló körülmények között szintén vegyes fázisok jelenlétét figyelték meg Xian Xiao és munkatársai⁸. A minták elemösszetételét energiadiszperzív röntgenspektrometriával is vizsgáltuk, hogy további megerősítést nyerjünk a jódhiány kialakulására az előállított BiOI és BiOI/CNT mintákban.

A BiOI-minták morfológiáját pásztázó elektronmikroszkóppal elemeztük, hogy megvizsgáljuk a hőmérséklet hatását (ha van ilyen) a minták morfológiájára. Amint a 2. ábra mutatja, a hidrotermális kristályosítási hőmérséklet változásával két különböző morfológiát figyeltünk meg, ellentétben a BiOI-dal, ahol a hőmérséklet változásával nem volt megfigyelhető morfológiai változás. A hőmérséklet 120 °C-ról 150 °C-ra történő emelésével a BiOI és a BiOI/CNT morfológiájában teljes átalakulást tapasztaltunk. A morfológia a hőmérséklet 120 °C-ról 150 °C-ra történő emelésekor lapszerűből mikrovirág típusú szerkezetté rendeződött.

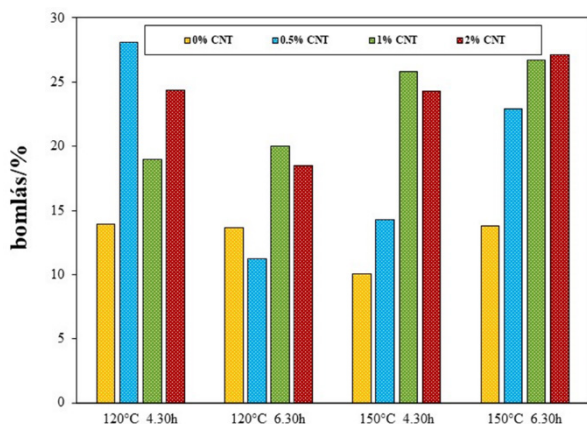


2. Ábra. SEM mikroszkópos felvételek a 120 °C-on és 150 °C-on előállított BiOI és BiOI/CNT kompozitokról. (a) BiOI+1% CNT_120°C_6,30h (b) BiOI_120°C_4,30h (c) BiOI+1% CNT_120°C_4,30h (d, e) BiOI+1% CNT_150°C_6,30h (f) BiOI+0,5% CNT_150°C_4,30h.

A BiOI és a BiOI/CNT minták fotokatalitikus hatékonyságát két modellszennyező anyag (fenol és RhB vizes oldatban, látható fényben ($\lambda > 420$ nm)) bontásában vizsgáltuk. A kapott adatok azt az eredményt szolgáltatták, hogy látható fény besugárzás mellett a fenol bontásában a kompozit anyagok aktívabbak voltak, mint a megfelelő referenciák, és közel 2,8-szoros lebontási hatékonysággal rendelkeztek

(3. ábra). A BiOI és BiOI/CNT mintasorozatok fotokatalitikus hatékonyságát egy színezőanyag, a rodamin B esetében is teszteltük 120 percig tartó látható fény besugárzás mellett. A fenolos eredményekhez hasonlóan itt is a BiOI és a CNT kompozitjai magasabb RhB-fotodegradációt mutatnak, mint a referenciaminták.

Összegezve a BiOI-dal tapasztaltakat megállapítottuk, hogy a fokozott fotokatalitikus aktivitás háttérében nem kizárólag a CNT áll, mivel a minták fizikai-kémiai tulajdonságaiban is változások következtek be. A BiOI és a CNT-vel alkotott kompozitok fotokatalitikus hatékonyságának megértéséhez különböző paraméterek hatását vetettük össze, melyekből arra lehetett következtetni, hogy számos tényező járul hozzá a modellszennyező anyagok (fenol és RhB) BiOI általi hatékony eltávolításához, és több tényező egymásra utaltsága magyarázhatja a bizmut-oxojodidok termikusan instabil viselkedését, ami jelentős hatással van a fotokatalitikus aktivitásra is⁹.



3. Ábra. Az előállított BiOI és BiOI/CNT kompozitok jelenlétében látható fényben elérhető fenol fotokatalitikus bontási hatékonyságok összehasonlítása.

3.3. BiOBr és kompozitjai CNT-vel

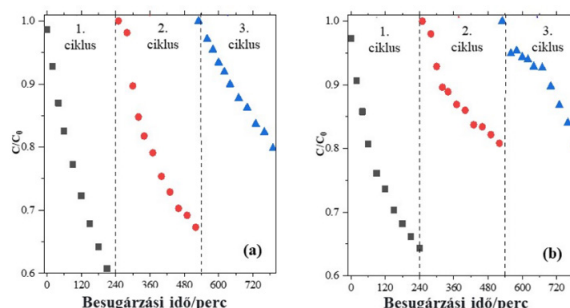
A kutatás során készített minták jellemző fizikai-kémiai sajátosságait a BiOBr-sorozaton keresztül mutatjuk be. A BiOBr-ok és kompozitjaik fajlagos felülete a hidrotermális szintézis paramétereinek (idő és hőmérséklet) változásával kismértékben változott. A mérések megerősítették, hogy az összes minta fajlagos felülete alacsony, ami összhangban van az XRD-adatokból számított nagyobb kristálmérettel is¹⁰. A fajlagos felület 2,3 m²/g és 7,3 m²/g között változott. Az összes minta átlagos primer szemcseméretének, fajlagos felületének és tiltott sáv energiájának értékeit az 1. Táblázat tartalmazza.

További vizsgálatokkal fény derült arra is, hogy a köztitermék (Bi₆O₆(OH)₃(NO₃)₃·1,5H₂O) megjelenése is befolyásolta a BiOBr/CNT kompozitok fotokatalitikus tulajdonságait.

1. Táblázat. Az átlagos primer részecskeméret, fajlagos felület értékek és tiltott sáv szélességek a 120°C-on és 150°C-on előállított BiOBr és BiOBr/CNT kompozitokra.

minta	primer részecskeméret (nm)	fajlagos felület (m ² /g)	tiltott sáv energia E _g (eV)
<i>120°C-on előállított BiOBr és BiOBr/CNT kompozitok</i>			
BiOBr_120°C_4,5h	33,75	7,3	2,84
BiOBr + 0,5%CNT	~ 85,25	4,3	2,69
BiOBr + 1%CNT	~ 77,85	5,2	2,55
BiOBr + 2%CNT	~ 96,6	5,0	2,58
BiOBr_120°C_6,5h	61,0	3,0	2,83
BiOBr + 0,5%CNT	~ 92,0	2,8	2,48
BiOBr + 1%CNT	> 110,0	4,0	2,65
BiOBr + 2%CNT	> 103,2	4,5	2,48
<i>150°C-on előállított BiOBr és BiOBr/CNT kompozitok</i>			
BiOBr_150°C_4,5h	> 102,0	6,5	2,81
BiOBr + 0,5%CNT	~ 90,0	4,3	2,67
BiOBr + 1%CNT	> 104,0	4,0	2,73
BiOBr + 2%CNT	~ 95,0	5,3	2,38
BiOBr_150°C_6,5h	52,0	2,3	2,82
BiOBr + 0,5%CNT	~ 89,0	3,3	2,61
BiOBr + 1%CNT	~ 74,0	4,6	2,65
BiOBr + 2%CNT	~ 98,0	5,0	2,48

A fotokatalizátorok használata során számos esetben felmerül a (foto)stabilitás kérdése, ami a BiOX anyagcsoport esetében különösen jelentős lehet¹¹. Az anyagok újrafelhasználhatóságának vizsgálatát a BiOBr/CNT sorozaton keresztül mutatjuk be. Három egymást követő fotokatalitikus teszt után a SEM vizsgálatok alátámasztották, hogy a félvezető kompozitok morfológiája nem változott észrevehető mértékben. A fenol bontásában kapott eredmények ugyanakkor megerősítették, hogy az összes vizsgált minta fotoaktivitása minden egyes vizsgálat után csökkent, minden esetben kb. a felére. Ahogy az a 4. ábrán is látható, az általános aktivitásvesztés 50% körüli volt.



4. Ábra. A vizsgált BiOBr és BiOBr/CNT minták fotokatalitikus újrafelhasználhatósági tesztjei (3 ciklus) (a) BiOBr_120°C_4,5 h, (b) BiOBr + 0,5%CNT_150°C_6,5 h.

További vizsgálatok kiderítették, hogy a minták kristályszerkezete jelentős változásokat szenvedett a fotokatalitikus reakció során. A röntgendiffrakciós vizsgálatok alapján számos átalakulás történt, de talán legjelentősebb a (003) kristálylapnak megfelelő reflexió eltűnése minden mintában. Ezek az eredmények felhívták a figyelmet arra, hogy egy félvezető fotokatalizátorként történő alkalmazhatóságához annak stabilitása is egy jelentős tényező.

3.4. Az eredmények alkalmazhatósága

A kutatómunka során BiOX és CNT-k kompozitjait előállítottuk hidrotermális kristályosítással abból a célból, hogy fokozzuk fotokatalitikus aktivitásukat. Megvizsgáltuk az előállított kompozitok fotokatalitikus hatékonyságának függését több olyan paramétertől, amelyek jelentősnek tekinthetők a szennyezőanyagok eltávolításban nyújtott teljesítményük szempontjából. Eredményeink alapvető ismereteket szolgáltattak a fotokatalízis területén a szénalapú nanoszerkezetek fotokatalizátor-kompozit rendszerbe történő beépítésével kapcsolatos kérdésekről és annak egyéb fizikai-kémiai szempontokra gyakorolt hatásáról. Ezek az eredmények a jövőben segítséget nyújthatnak a látható fényben aktív fotokatalizátorok tervezésében is. Kiemelten fontos ezeknek az információknak a feltérképezése annak érdekében, hogy a későbbiekben a hagyományos víztisztítási eljárások kiegészítéseként alkalmazhatók legyenek.

4. Összefoglalás

Jelen fejezetben nem követjük szigorúan az eredmények ismertetésekor alkalmazott sorrendet. Ahol erre lehetőségünk nyílt, igyekeztünk általánosabb összefüggéseket találni a BiOX anyagcsalád és CNT kompozitjai tekintetében.

A BiOX/CNT kompozitok hidrotermális előállításánál megállapítottuk, hogy a magasabb szintézis hőmérséklet és a hosszabb kristályosítási idő a CNT mennyiségének növekedésével nagyobb kristályossági fokot kölcsönzött a félvezetőnek. Megvizsgáltuk a CNT mennyiségének (0,5, 1 és 2% tömegszázalék) hatását az előállított BiOX-ek szerkezeti, morfológiai és optikai tulajdonságaira. Röntgendiffrakció segítségével kimutattuk, hogy a kompozitok (BiOX/CNT) esetében magasabb kristályossági fokot értünk el az alkatalizátorhoz (BiOX) képest. Bebizonyítottuk, hogy a szén nanocsövek előnyös hatással vannak a rendezett szerkezetek kialakulására, ezáltal jelentős szerepet játszanak a kompozitok kristályosságának növelésében.

A BiOCl és a BiOCl/CNT kompozitok vonatkozásában megállapítottuk, hogy a (001) kristálysík jelenléte előnyös a fenol és a rodamin B fotokatalitikus bontásához UV-A és látható fény besugárzás mellett. Az eredmények rávilágítottak, hogy nagyobb energia és hosszabb idő alkalmazásával nagyobb kristályosságú nanorészecskék képződtek, ami nagyobb fotokatalitikus aktivitást eredményezett ezeknél a mintáknál annak ellenére, hogy a kompozitban kevés CNT volt jelen. A CNT-k hatását a hidrotermális kristályosítási

körülmények bizonyos mértékben elnyomták. Ezek alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy – közvetve vagy közvetlenül – mind a CNT mennyisége, mind a szintézis körülmények hatással vannak a kialakuló félvezető szerkezeti és/vagy optikai tulajdonságaira, ami aztán meghatározza a BiOCl fotokatalitikus aktivitását is.

Kimutattuk, hogy a kristályosodási köztitermék ($\text{Bi}_6\text{O}_6(\text{OH})_3(\text{NO}_3)_3 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$) megjelenése befolyásolta a BiOBr/CNT kompozitok fotokatalitikus tulajdonságait. A szintézis során váratlanul megjelenő, a szintézis hidrolízis lépése során képződő termék mibenlétét XRD-vel bizonyítottuk és igazoltuk, hogy a jellegzetes diffrakciók minden mintasorozatban megfigyelhetők voltak. Az új termék mennyisége azonban több paramétertől is függött, mint például a CNT-tartalom. A DRS eredmények révén az első derivált spektrum elemzésével további bizonyítékot nyertünk a melléktermék jelenlétére, melynek ugyanakkor eltűnését észleltük a magasabb kristályosságú minták esetében, ami újfent megerősítette, hogy a CNT elősegítette a minták kristályosodását. Kimutattuk, hogy a tiltottsáv értékek szintén összefüggésbe hozhatók a melléktermék mennyiségével. Igazoltuk, hogy a melléktermék jelenléte megváltoztatta a tiltottsáv értékeket, és a változás mértéke a CNT-tartalom növekedésével 8,23%-ról 1,52%-ra csökkent. A tiltottsáv és az aktivitás összefüggését vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy a nagyobb tiltottsávval rendelkező minták (alacsony CNT-tartalom vagy anélkül) jobb fotokatalitikus aktivitást mutattak, mint az alacsonyabb tiltottsávval rendelkezők és fordítva. Kiemelendő, hogy a köztitermék hozzájárult a megnövekedett fotoaktivitáshoz, ezáltal fotokatalizátornak tekinthető. Miután a minták fotokatalitikus teljesítménye függést mutatott a (003) kristálylap jelenlététől, valószínűsítettük, hogy a fotokatalitikus aktivitás bizonyos kristálylapok jelenlétéhez köthető. Mindaddig, amíg a (003) kristálylapok aránya kisebb volt, mint 0,075, alacsonyabb fotokatalitikus aktivitás volt megfigyelhető, míg ezen értéken túl a fotokatalitikus aktivitás folyamatos növekedését tapasztaltuk.

Bebizonyítottuk, hogy a jódhiány vagy a hibahelyek befolyásolják a BiOI és a BiOI/CNT kompozitok fotokatalitikus aktivitását. A jódhiányos BiOI-ok megjelenését a BiOI és BiOI/CNT kompozitokban először XRD-vel igazoltuk. A diffrakciós csúcsok enyhe eltolódást mutattak az alacsonyabb diffrakciós szögek felé, ami a BiOI kristályrácsának megváltozására utalt. Megállapítottuk, hogy ezek az eltolódott jelek – kiegészülve az EDX-analízis alacsonyabb jódmennyiséget mutató eredményeivel – a többi jódhiányos BiOI, nevezetesen a $\text{Bi}_4\text{O}_5\text{I}_2$, a $\text{Bi}_7\text{O}_9\text{I}_3$ és a $\text{Bi}_5\text{O}_7\text{I}$ jellegzetes ujjlenyomatai. Ezzel összhangban a spektrumban észlelt kék eltolódás alapján a DRS eredmények szintén a jódhiányra utalnak. A BiOBr-ra kapott eredményekkel ellentétben a BiOI esetében igazoltuk, hogy a kompozitok nagyobb fotokatalitikus hatékonyságot mutattak, mint a tiszta BiOI. Különböző összefüggéseket, köztük a tiltottsáv nagyságát, a jódhiányt és a fotokatalitikus aktivitást is figyelembe véve vizsgáltuk, hogy melyek azok a ténye-

zők, melyek kulcsszerepet játszhatnak ebben az ellentétes tendenciában. Kimutattuk, hogy a fotokatalitikus aktivitás tekintetében a tiltottsáv és a jódhiány volt a legfontosabb. A nagyobb tiltottsáv-energiájú minták fotokatalitikus aktivitása csökkent, és fordítva. Ez ismét a minták jódhiányával volt összefüggésben, azaz a kisebb tiltottsávval rendelkező minták nagyobb jódhiányt és nagyobb fotokatalitikus aktivitást mutattak.

Kimutattuk, hogy a szintézis hőmérséklet változásának hatására bekövetkező morfológiai átalakulások befolyásolták a BiOI/CNT kompozitok fotokatalitikus aktivitását. A minták morfológiai változásait SEM analízissel követtük nyomon, és felderítettük, hogy a 2D-szerkezetből hierarchikus szerkezetbe való átmenet történt. Magasabb hőmérsékleten (150°C) mikrovirág típusú morfológiát kaptunk, míg 120°C-on nanolapkákat láttunk. Bebizonyosodott, hogy a hierarchikus morfológiájú minták nagyobb fotokatalitikus aktivitást mutattak, mint a nanolapka morfológiájúak. Megállapítható, hogy a lapok önszerveződése magasabb hőmérsékleten következik be, és a 3D-morfológia is felelős a BiOI/CNT kompozitok fokozott fotokatalitikus aktivitásáért.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők szeretnének köszönetet mondani az indiai-magyar TET-projektnek (TET_15_IN-I-2016-0013), amely lehetővé tette a téma művelését, és részben fedezte N.S. doktori ösztöndíját. N.S. köszöni továbbá a Tempus Közalapítvány (kétoldalú ösztöndíjprogram) és a Felsőoktatási és Ipari Együtműködési Központ (GINOP- 2.3.4-15- GINOP-2.3.4-15-2016-00004) Miskolci Egyetem, támogatását. A szerzők az Olvasók türelmét is szeretnék megköszönni, hiszen egy közel száz oldalas disszertációt és öt angol nyelvű publikációt (közel azonos terjedelemben) nagyon nagy kihívás 6 oldalban érthetően összefoglalni. Bízunk abban, hogy az esetlegesen hiányzó láncszemek könnyen fellelhetők az említett művekben.

Hivatkozások

1. Deng, Y. and Zhao, R., 2015. Advanced oxidation processes (AOPs) in wastewater treatment. *Current Pollution Reports*, 1(3), pp.167-176.
<https://doi.org/10.1007/s40726-015-0015-z>
2. Matthews, R.W., 1988. Kinetics of photocatalytic oxidation of organic solutes over titanium dioxide. *Journal of Catalysis*, 111(2), pp.264-272.
[https://doi.org/10.1016/0021-9517\(88\)90085-1](https://doi.org/10.1016/0021-9517(88)90085-1)
3. Cheng, H., Huang, B. and Dai, Y., 2014. Engineering BiOX (X= Cl, Br, I) nanostructures for highly efficient photocatalytic applications. *Nanoscale*, 6(4), pp.2009-2026.
<https://doi.org/10.1039/c3nr05529a>
4. Yi, H., Huang, D., Qin, L., Zeng, G., Lai, C., Cheng, M., Ye, S., Song, B., Ren, X. and Guo, X., 2018. Selective prepared carbon nanomaterials for advanced photocatalytic application in environmental pollutant treatment and hydrogen production. *Applied Catalysis B: Environmental*, 239, pp.408-424.
<https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2018.07.068>
5. Sharma, N., Veres, B., Dhiman, P., Pap, Z., Baán, K., Garg, S., Hernadi, K., Mechanistic insight of structural and optical properties of BiOCl in the presence of CNTs and investigating photodegradation of phenol by BiOCl/CNT composites, *RSC advances*, 11(59) (2021) 37426-37435.
<https://doi.org/10.1039/D1RA07003G>
6. S. Cao, J. Yu, Carbon-based H₂-production photocatalytic materials, *J. Photochem. Photobiol. C Photochem. Rev.* 27 (2016) 72–99.
<https://doi.org/10.1016/j.jphotochemrev.2016.04.002>
7. Berki, P., Németh, Z., Réti, B., Berkesi, O., Magrez, A., Aroutiounian, V., Forro, L. and Hernadi, K., 2013. Preparation and characterization of multiwalled carbon nanotube/In₂O₃ composites. *Carbon*, 60, pp.266-272.
<https://doi.org/10.1016/j.carbon.2013.04.035>
8. X. Xiao, C. Xing, G. He, X. Zuo, J. Nan, L. Wang, Solvothermal synthesis of novel hierarchical Bi₄O₅I₂ nanoflakes with highly visible light photocatalytic performance for the degradation of 4-tert-butylphenol, *Appl. Catal. B Environ.* 148–149 (2014) 154–163.
<https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2013.10.055>
9. Sharma, N., Pap, Z., Székely, I., Focsan, M., Karacs, G., Németh, Z., Garg, S., Hernadi, K., Combination of iodine-deficient BiOI phases in the presence of CNT to enhance photocatalytic activity towards phenol decomposition under visible light, *Applied Surface Science*, 565 (2021) 150605.
<https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2021.150605>
10. Sharma, N., Pap, Z., Garg, S., Hernadi, K., Hydrothermal synthesis of BiOBr and BiOBr/CNT composites, their photocatalytic activity and the importance of early Bi₆O₆(OH)₃(NO₃)₃·1.5 H₂O formation, *Applied Surface Science*, 495 (2019) 143536.
<https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2019.143536>
11. Kása, Z., Bárdos, E., Kása, E., Gyulavári, T., Baia, L., Pap, Z., Hernadi, K., Myth or reality? A disquisition concerning the photostability of bismuth-based photocatalysts. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 10(3) (2022) 107624.
<https://doi.org/10.1016/j.jece.2022.107624>

Investigation of BiOX structural and photocatalytic activity by modifying with CNT

In the hydrothermal preparation of BiOX/CNT composites, we found that higher synthesis temperature and longer crystallization time imparted higher crystallinity to the semiconductor with increasing amount of CNT. We investigated the effect of CNT amount (0.5, 1 and 2% wt%) on the structural, morphological and optical properties of the synthesized BiOXs. By X-ray diffraction, we have shown that the composites (BiOX/CNT) achieved a higher degree of crystallinity compared to the base catalyst (BiOX). We have demonstrated that carbon nanotubes have a beneficial effect on the formation of ordered structures, thus playing a significant role in increasing the crystallinity of the composites.

For the BiOCl and BiOCl/CNT composites, we found that the presence of the (001) crystal plane is beneficial for the photocatalytic degradation of phenol and rhodamine B under UV and visible light irradiation. The results revealed that higher energy and longer time resulted in the formation of nanoparticles with higher crystallinity, thus higher photocatalytic activity in these samples despite the low CNT content in the composite. The effect of CNTs was to some extent suppressed by hydrothermal crystallization conditions. Based on these results, it is concluded that both the amount of CNTs and the synthesis conditions have an effect, directly or indirectly, on the structural and/or optical properties of the resulting semiconductor, which then determines the photocatalytic activity of BiOCl.

We have shown that the appearance of the crystallization by-product ($\text{Bi}_6\text{O}_6(\text{OH})_3(\text{NO}_3)_3 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$) affected the photocatalytic properties of BiOBr/CNT composites. The unexpected presence of the by-product formed during the hydrolysis step of the synthesis was demonstrated by XRD and it was confirmed that characteristic diffractions were observed in all sample series. The amount of new product, however, depended on several parameters such as the CNT content or the presence of a particular crystallographic plane. By analyzing the first derivative spectra, the DRS results provided further evidence for the presence of the by-product, which however disappeared in samples with higher crystallinity, confirming once again that CNT promoted the crystallization of the samples. We have shown that the band gap values are also correlated with the amount of by-product. We confirmed that the presence of by-product changed the band gap values, and the extent of change decreased from 8.23% to 1.52% with increasing CNT content. Examining the relationship between band gap and activity, we found that samples with higher band gap (with low content or without CNT) showed better photocatalytic activity than those with lower band gap and vice versa. It should be em-

phasized that the by-product contributed to the enhanced photocatalytic activity, thus it can be considered as a photocatalyst. Since the photocatalytic performance of the samples showed a dependence on the presence of crystallographic plane (003), it is likely that the photocatalytic activity is related to the presence of certain crystallographic planes. As long as the ratio of crystallographic plane (003) was less than 0.075, lower photocatalytic activity was observed, while above this value a steady increase in photocatalytic activity was observed.

We have demonstrated that iodine deficiency or defect sites affect the photocatalytic activity of BiOI and BiOI/CNT composites. The occurrence of iodine-deficient BiOIs in BiOI and BiOI/CNT composites was first verified by XRD. Diffraction peaks showed a slight shift towards lower diffraction angles, indicating a change in the crystal lattice of BiOI. We found that these shifted signals, complemented with the lower iodine content results of the EDX analysis, are typical fingerprints of other iodine-deficient BiOIs, namely $\text{Bi}_4\text{O}_5\text{I}_2$, $\text{Bi}_7\text{O}_9\text{I}_3$ and $\text{Bi}_5\text{O}_7\text{I}$. Consistent with this, the blue shift observed in the spectra, the DRS results are also suggestive of iodine deficiency. In contrast to the results obtained for BiOBr, we demonstrated that the composites exhibited higher photocatalytic efficiency than pure BiOI. We investigated which factors might play a key role in this opposite trend by considering various correlations, including the band gap energy, iodine deficiency and photocatalytic activity. We proved that the band gap and iodine deficiency were the most important factors with respect to photocatalytic activity. The photocatalytic performance of samples with higher band gap energy decreased and vice versa. This was again related to the iodine deficiency of the samples, i.e. samples with a lower band gap showed higher iodine deficiency and higher photocatalytic activity.

It was shown that morphological changes due to changes in synthesis temperature affected the photocatalytic activity of BiOI/CNT composites. The morphological changes of the samples were monitored by SEM analysis and revealed that a transition from 2D to hierarchical structure occurred. At higher temperatures (150°C), a microflower-like morphology was obtained, while at 120°C nanoplates were observed. It was revealed that samples with hierarchical morphology showed higher photocatalytic activity than those with nanoplate morphology. It can be concluded that self-assembly of the plates occurs at higher temperatures and that the 3D morphology is also responsible for the enhanced photocatalytic activity of BiOI/CNT composites.

A 128. évfolyam szerzői

Ábrányi-Balogh Péter	137	Kőrösi László	68
Agócs Attila	86	Kulcsár Győző	53
Ameen Mohamed Hiba.....	68	Kunsági-Máté Sándor.....	68
Asserghine Abdelilah	79	Lemli Beáta.....	68
Barcza Gergely	29	Lente Gábor	60
Bognár Balázs.....	68	Lóránd Tamás	92
Bohátka Sándor.....	114	Márk László	86
Császár Attila Géza	123	Mayer Szabolcs.....	137
Deli József.....	2, 86	Meiszterics Zoltán	79
Derdák Diána.....	68	Mihalovits Levente Márk	150
Éles János.....	24	Nagy Géza	79
Fábri Csaba	123	Nagy Livia	79
Ferenczy György	150	Nagy Nóra.....	137
Filotás Dániel.....	79	Nikita Sharma.....	157
Golcs Ádám	143	Nonn Melinda	35
Hazai László	137	Novák T. Tamás	35
Hernádi Klára	157	Ouchakour Lamiaa	35
Huber Imre.....	53	P. Sár Cecília.....	68
Huszthy Péter.....	143	Pap Zsolta.....	157
ifj. Gallyas Ferenc.....	86	Perjési Pál	50, 53, 92
Isbera Mostafa	68	Preis Zsolt	68
Jalovszky György.....	17	Remete Attila Márió	35
Jonathan I. Rawlinson.....	123	Rozmer Zsuzsanna	53
Kálai Tamás	68, 107	Sár Cecília.....	107
Keglevich Péter.....	137	Seema Garg.....	157
Kenari Fatemeh.....	53	Szabó Rebeka	60
Keserű György Miklós	150	Szente Lajos	130
Kiss András	79	Tóth Tünde.....	143
Kiss Loránd:	35	Tyukodi Levente	53
Kiss Tamás.....	12	Úr Györgyi.....	68

A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült

Főszerkesztő: Sohár Pál

Szerkesztő: Huszthy Péter

Technikai szerkesztő: Dinnyés Tünde

A szerkesztőség címe:

ELTE Kémiai Intézet, Általános és Szervetlen Kémiai Tanszék, 1117 Budapest, Pázmány sétány 1A;
telefon: 372-2911; e-mail: huszthy25@gmail.com

Kiadó:

Magyar Kémikusok Egyesülete, 1015 Budapest, Hattyú u. 16. II/8.; Felelős kiadó: Androsits Beáta
telefon: 201-6883; e-mail: androsits@mke.org.hu

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

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

Nyomda:

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

Felelős vezető: Endzel Ernő

Terjeszti a Magyar Kémikusok Egyesülete

Előfizetési díj egy évre MKE tagoknak 1400 Ft, közületeknek 5000 Ft.

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 1418-9933 (Nyomtatott)

ISSN 1418-8600 (Online)

