

In memoriam Kucsman Árpád



Kucsman Árpád (1927-2012)

Kucsman Árpád 1927. október 27-én született Budapesten. Szülei – szerény anyagi körülményeik ellenére – Petró Elek evangélikus lelkész és az egyik rokon tanácsára vállalták a tanítatásával járó áldozatot: beírták a jó hírű „fasori iskolába”. 10 éves korában, 1937-ben került Vermes Miklós osztályába. Vermes tanár úr egyénisége, matematika, fizika és kémia órái nagy hatással voltak rá, és meghatározták pályaválasztását. 1945-ben érettségizett. Vermes Miklós javaslatára a tanári pályát választotta: beiratkozott a Pázmány Péter Tudományegyetem kémia-fizika tanári szakára. 1947-ben tanári alapvizsgát tett, ám tanulmányait az időközben (1946-ban) megindult vegyész szak első végzősei között fejezte be 1949-ben. Az egyetem megkezdésével párhuzamosan 1945-ben felvették az Eötvös Kollégiumba, mely további életére alapvető hatással volt. Itt számos ismeretséget, barátságot kötött más szakmabeliekkel, akik közül sokan tudományoztak nagy tekintélyű képviselőivé váltak. Kucsman Árpád szavai szerint a kollégium szelleme, az ottani nyitott, toleráns és alkotó légkör arra inspirálta a bentlakókat, hogy megerősítsék a szakmai teljesítmény minősége iránti érzékenységüket, valamint hogy ne csak szakmájuk kiváló művelői legyenek, hanem figyeljék az őket körülvevő világ jelenségeit is. Itt erősödött meg érdeklődése az irodalom, a képzőművészet és a zene iránt.

Az egyetem elvégzése után végigjárja a hivatali ranglétrát: az ELTE Szerves Kémiai Tanszékén tanársegéd (1950), adjunktus (1956), docens (1965), egyetemi tanár (1971), majd Professor Emeritus (1998). Egyetemi szakmai pályafutását Müller Sándor vezetésével kezdte meg: közös dolgozatuk a diizohomogén sztereokémiai vizsgálatáról 1952-ben jelent meg. A tökéletes szakmai kompetencián kívül Müller erőteljes humora és öniróniája is nagy hatást gyakorolt rá, és

mindezek szerepet játszottak saját stílusának kialakulásában is. Kezdetől fogva részt vett a tanszékvezető, Bruckner Győző *Szerves Kémia* című tankönyvének szerkesztésében. Eközben figyelt fel bizonyos típusú kénvegyületekkel kapcsolatos ellentmondásokra a szakirodalomban: ezek együtt nem kerülhettek be a tankönyvbe, viszont kellőképpen felkeltették a szakmai érdeklődését ahhoz, hogy önálló kutatásokat indítson a területen. Ez 1953-ban kezdődött, és ebből nőtt ki a kénorganikus kutatócsoport, melynek évtizedeken át vezetője volt. A munkába hamarosan több hazai és külföldi kutatócsoport is bekapcsolódott. Ezáltal vált hazánkban első ízben lehetővé, hogy újonnan szintetizált vegyületek szerkezetvizsgálatában együttesen alkalmazzák a spektroszkópiát, a röntgendiffrakciót, az elektrondiffrakciót és a kvantumkémiai módszereket, a reakciómechanizmusok vizsgálatában pedig a reakciókinetikai módszert, felhasználván az izotópjelzés valamint a kromatográfiai kvantitatív termékanalízis és elválasztás adta lehetőségeket is. A vizsgálatok kiterjedtek a szulfiliminek, a szulfoxidok és a spirozulfuránok szintézisére, elektronszerkezetük és térszerkezetük analizésére, képződésük és átalakulásaik sztereomechanizmusára. Kimutatta, hogy a kén-oxigén közelállás széles körben érvényesülő, konformációt és reaktivitást megszabó tényező. Ez a jelentős nemkötő kölcsönhatás kvantitatív paraméterekkel jellemezhető, és igazolható rokonsága a hipervalens kötéssel. 145 tudományos dolgozata közül 107 originális közlemény idegen nyelven íródott, ezek döntő része (89) jelentős külföldi folyóiratokban jelent meg (Eur. J. Org. Chem., J. Am. Chem. Soc., J. Chem. Soc. Perkin Trans-2, J. Mol. Struct., Struct. Chem., Tetrahedron, Tetrahedron Asymmetry, Theochem). A külföldi konferenciá-részvételekről 27 előadási kivonat számolt be. Külföldi kiadók felkérésére két könyvrészletet írt a kén-oxigén hipervalens kötésről, és nemkötő kölcsönhatásról. Önálló kénorganikus kémiai kutatásai alapján 1959-ben egyetemi doktori címet, 1965-ben kandidátusi, 1971-ben akadémiai doktori fokozatot szerzett. 1972-ben vette át Bruckner professzortól a szerves kémia főkéllégiumot. Bruckner utánzása, elegánsan konzervatív stílusa helyett egy, az angolszász iskolához közelebb álló, modern, illusztrációkkal kísért előadást alkotott meg, amely a fenomenologikus leírás helyett inkább a szerkezeti szempontokra helyezte a hangsúlyt. Mindezt egyéniségét tükröző humoros, olykor szimpatikusan ironikus stílusban tudta megtenni. Eredetiségét a hallgatóság is értékelte: 1979-ben a TTK kiváló oktatójának választották. Mindeközben továbbra is közreműködött Bruckner Győző hatkötetes *Szerves kémia* című tankönyvének megírásában, átdolgozásában és szerkesztésében (1952–1979). Szerves kémiai főkéllégiumi előadásainak anyagát ötkötetes egyetemi jegyzetben és hatkötetes ábragyűjteményben foglalta össze (1974–1976). A tanárjelöltek részére kétkötetes praktikumot írt (1968). Előadási segédanyagként jegyzetet írt a szerves kémiai nomenklatúráról (1971) felhasználva tapasztalatait, amit az MTA Nomenklatúra és Helyesírási Bizottság tagjaként szerzett (1962–1971). Az 1993 és 2004 között megjelent 19

kötetes Magyar Nagylexikon szerves kémiai szócikkeinek egyik felét megírta, a másik felét lektorálta. Ő írta a Magyar Nagylexikon részére a kémikusok életrajzi szócikkeit is.

1973-tól tagja az MTA Szerves Kémiai Bizottságának és az Elméleti Szerves Kémiai Munkabizottságnak, 1994–1999 között tanácskozó tagként vett részt az MTA Kémiai Osztályának munkájában. 1967-ben a Padovai Egyetem vendégkutatója, 1981-től (a megalakulás évétől) 1999-ig a Journal of Molecular Structure (Theochem) szerkesztőbizottságának tagja. A WATOC 1. és 2. világtudományos kongresszusán (1987, Budapest; 1990, Toronto) szervezőbizottsági tagként működött.

Tevékenységét számos kitüntetéssel ismerték el, álljon itt a teljesség igénye nélkül néhány: Akadémiai Díj (megosztva, 1975), Széchenyi Díj (megosztva, 1996), Eötvös József-koszorú (2000), ELTE Doctor et professor honoris causa (2007).

Publikációs tevékenységéhez nem csak szakmai, hanem történeti írások, visszaemlékezések, sőt a szépirodalom kategóriájába eső művek is tartoznak. Ezek az írások jól tükrözik egyéniségét: alaposágát a tények feltárásában, sajátos humorát és öniróniáját.

Kucsman Árpád neve a Szerves Kémiai Tanszék életében egy korszakot fémjelez. 1970-ben vette át a tanszék vezetését Bruckner Győzőtől, aki egy családias, baráti közösséget hagyott rá. Tanszékvezetőként alapos és lelkiismeretes munkát végzett. Hatalmával soha nem élt vissza. 1972-1990 között egy akaratától független, felsőbb szintű döntés értelmében el kellett vállalnia a Magyar Tudományos Akadémia Peptidkémiai Tanszéki Kutatócsoportjának vezetését is, noha ez távol állt szakterületétől: ennek megfelelően a valódi, szakmai vezetést hozzáértőre bízta, ő maga csak formális, „szervezeti” vezetőként működött. A tanszékot 1993-ig vezette, ezalatt igyekezett megőrizni

a Bruckner professzortól örökölt jó közösséget. Sok energiát fektetett a fiatalabb generáció igényes szakmai munkára történő nevelésébe. Ez ügyben kíméletlen, bár udvarias kritikus volt: a vitákban mindig racionális érveket használt, tartózkodott az indulatos megnyilvánulásoktól, és a vitapartner megalázásától. A kénorganikus kutatócsoport vezetőjeként nagyra értékelte a laboratóriumban elért kísérleti eredményeket, ugyanakkor nagyon élvezte azt a munkát, ami számára ekkor kezdődött: összefüggéseket keresett és talált a kísérleti eredmények között, és igényes szakmai nyelven elmagyarázta a világ és saját közvetlen munkatársai számára ezek jelentőségét. Jól illik rá a Selye Jánostól származó idézet: „Nem az a lényeges, hogy valamit elsőnek lássunk meg, hanem az, hogy szilárd kapcsolatot teremtsünk az előzőleg megismert és az eddig ismeretlen között (...) Ez a fajta hídverés nyitja meg az utat a megismerés és a haladás számára.”

Kucsman Árpád személye híd volt két korszak között is. Tanulóévei alatt, és pályája kezdetén még tisztelet övezte a nagy tudású tanárokat (Vermes Miklós, Bruckner Győző), később ez az anyagias szemléletű, sikerorientált világban kezdett elenyészni. Ő volt az, aki átvéve mestereitől a stafétabotot (de nem utánozva őket), az egyre idegenebbé váló világban szelíd, megértő stílusa ellenére is ki tudta vívni a hallgatóság és környezete tiszteletét úgy, hogy nem vált könnyű sikereket hajszóoló karrieristává. Ahogy nyilatkozta: „Szüleim szerénysége, kötelességtudása, irigység és karriervágy nélküli életszemlélete mindig példát adott számomra.”

Kucsman Árpád teljes szakmai pályafutása az ELTE Szerves Kémiai Tanszékéhez kötődött. Szerénysége, kötelességtudása, derűs életszemlélete mindig példát adhat számunkra. Szintén példaértékű igényessége pedig azt a nem könnyű feladatot rója ránk, hogy emlékéit az általa elvárt magas szintű szakmai munka folytatásával is őrizzük meg. Halálával egy iránymutató, meghatározó egyéniséget veszítettünk.

Nyugodjék békében.

Jalovszky István

„Peptid-út”: a Trefort-kerttől Lágymányosig

HUDE CZ Ferenc ^{a,b*}

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

^bMTA – ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport, Természettudományi Kar, Kémiai Intézet, Pázmány Péter sétány 1A, H-1117 Budapest, Magyarország

1. Bevezetés

A székfoglaló előadás – rendhagyó módon – egy sajátos utazás egyes állomásait villantja fel. Ez az utazás az ELTE TTK Trefort-kertben, tudományos diákköri hallgatóként a Szerves Kémiai Tanszéken kezdődött (1975) és a Kar költözésével (1989) már az ELTE lágymányosi kampuszán folytatódott/folytatódik. A „peptid-út” egyes állomásait jelzik a MTA-ELTE Peptidkémiai kutatócsoportban, a Szerves Kémiai Tanszéken és külföldi laboratóriumokban (Prága 1978, Philadelphia 1983-84, Nottingham 1988-89, majd Kumamoto 1991-92, Kalkutta 1995, London 1997, Konstanz 1999 és Osaka 1999-00) elért eredményeket bemutató a tudományos közlemények (<http://vm.mtmt.hu>), a tudományos fokozatok (1980, 1986, 1993). Mindezek kiváló mesterek, elkötelezett munkatársak, diákok és kutató partnerek hatékony, multidiszciplináris együttműködését dicsérik.

A peptidkémiai tárgyú kutatások ma már egyre inkább lehetővé teszik, hogy e vegyületek segítségével megérthessük egyes fehérjék működését, e molekulák és sejtek közötti kölcsönhatások természetét, szerkezeti feltételeit. E felismerések alapján lehetőség nyílik arra, hogy az orvosi - terápiás és/vagy diagnosztikai – gyakorlatban is alkalmazható vegyületek (biológikumok) megjelenjenek a gyógyászatban. A következőkben a kutatócsoport két területen elért eredményeit tekintem át – a teljesség igénye nélkül.

A fehérjék immunválasz kiváltásáért felelős szakaszainak (antigéndeterminánsok, epitópok) azonosítása jelentős mértékben segíti a mesterséges vakcinák, illetve az immunrendszerben működő felismerésen (pl. ellenanyag – antigén, sejt – antigén) alapuló szintetikus diagnosztikumok kutatását.^{1,2,3} A fehérjék antigén-szerkezetének ismertetésében felvetődik az elméleti probléma: hogyan lehet olyan kémiai struktúrákat megtervezni és létrehozni, amelyeket az immunrendszer akár természetesnél is „kedvezőbb” módon ismer fel. A kutatás során olyan molekulákat, peptideket és peptid-konjugátumokat kívánunk kialakítani, amelyek alkalmasak lehetnek biztonságos és hatékony vakcinaként működni, megfelelő erősségű és specificitású immunválaszt indukálnak, és védelmet alakíthatnak ki például bizonyos tumoros megbetegedések, vírus- vagy parazita fertőzéssel szemben. E peptid-származékok – szerkezetüktől függően – alkalmasak lehetnek egyes betegségek (például herpesz simplex vírus, tumor, autoimmun betegségek, allergia) korai kimutatására, és/vagy a kezelés hatékonyságának monitorozására.^{4,5,6}

A kutatás másik iránya azt vizsgálja, milyen feltételek teljesülése szükséges ahhoz, hogy egy hatóanyag (pl.

gyógyszer) molekula az érintett (cél)sejtbe jusson úgy, hogy egyidejűleg ne veszélyeztesse az egészséges sejteket. A molekulaszervezet és a „célbajuttató” sajátság közötti összefüggések feltárása során egyfelől meg kell ismerni a célsejt (pl. tumorsejt, vagy fertőzött sejt) és az egészséges sejtek közötti szerkezeti, működésbeli különbségeket. Másfelől olyan új molekulákat kell tervezni, szintetizálni, amelyek jellemzően a célsejtekben fejtik ki hatásukat. Ilyenek lehetnek azok a biokonjugátumok, amelyek – egyszerű esetben – két alkotórészből állnak: az egyik komponens olyan peptid vagy fehérje, amely képes kötődni a „célsejt” felszínén elhelyezkedő, membránba ágyazódott, kizárólag vagy döntő mértékben a célsejtre jellemző struktúrákhoz. A másik alkotórész a sejt elpusztítására – kis mennyiségben is – képes hatóanyag. A kutatás célja e két alkotórész „megtalálása”, kiválasztása és annak kikísérletezése, hogy az egymáshoz kapcsolás (konjugálás) során mely molekularészt lehet a másikhoz úgy kapcsolni, hogy egyik partner se veszítse el funkcióját (célfelismerés vs sejtpusztítás).^{7,8,9}

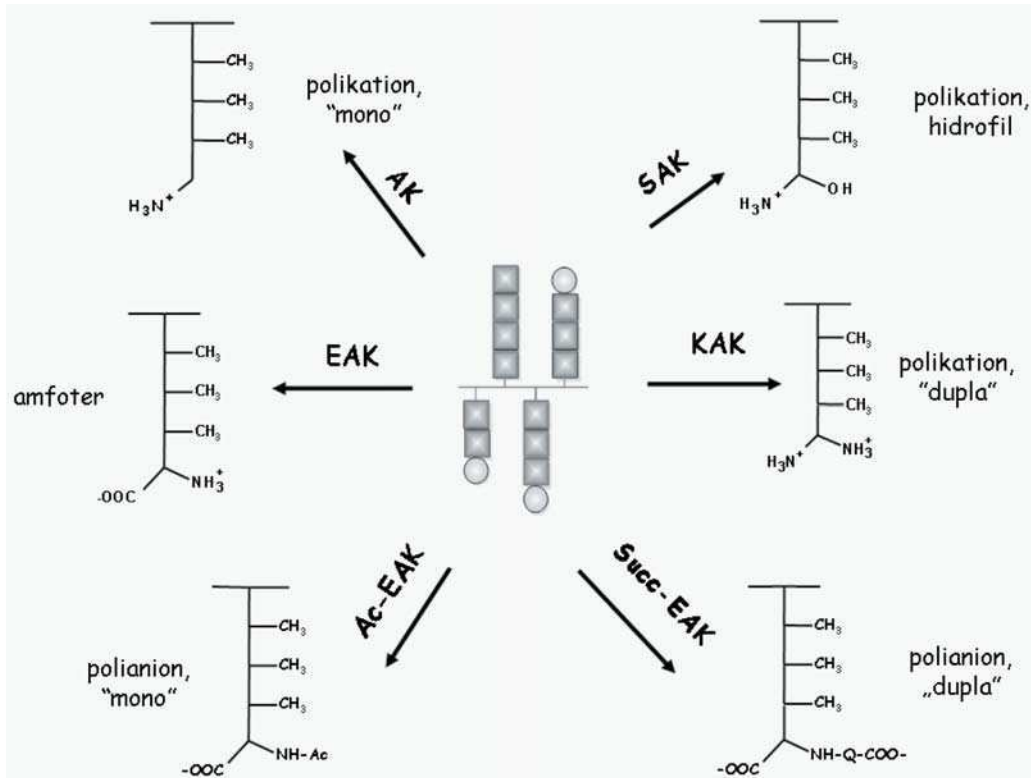
2. Elágazó láncú polipeptidek

A kutatás első szakaszában egy olyan polipeptid molekula család kialakítására törekedtünk, amelynek segítségével egyrészt tanulmányozni lehet a primer struktúra (aminosav sorrend, aminosav összetétel) és a térbeli elrendeződés (oldatbeli konformáció) közötti összefüggéseket, másrészt a kémiai szerkezet befolyásoló hatását funkcionális, releváns biológiai sajátságokra.

Az általunk választott, polimer típusú polipeptidekben a polilizin gerinchez különböző felépítésű, rövid peptid-oldalláncok kapcsolódnak (1. ábra). Az oldalláncvégi aminosavak megválasztásával létre lehetett hozni, olyan vegyületeket, amelyek – monomerenként – egy vagy két pozitív töltést (AK vagy KAK), egy pozitív és egy negatív töltést (EAK), egy vagy két negatív töltést (Ac-EAK vagy Succ-EAK) hordoznak és ennek megfelelően rendre polikationként, amfoter vegyületként illetve polianionként viselkednek vizes közegben.^{10,11,12}

Ezen új vegyületcsalád szintézisét, kémiai jellemzését követően bizonyítottuk az enzimatisz lebonthatóságot. CD spektroszkópiai vizsgálatok alapján észrevételeztük, hogy a láncvégi aminosavak mineműsége – a töltés mellett – meghatározó az oldatbeli térszerkezetre nézve: alifás, aromás oldalláncú aminosavak (pl. Leu, Phe) jelenléte a terminálison rendezett polypeptid konformációt hoz létre, míg az amfoter Glu azonos pozícióban rendezetlen térszerkezetet eredményez – azonos körülmények között (2. ábra). Az oldalláncvégi aminosav mineműsége

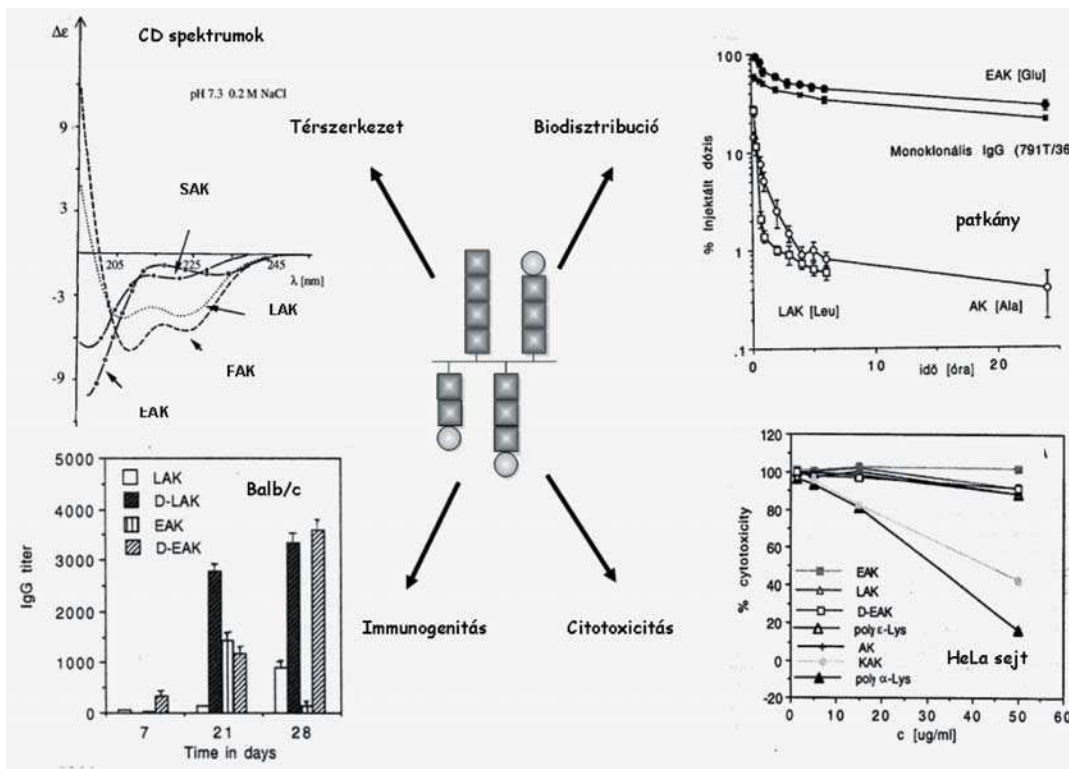
*A dolgozat Hudecz Ferenc az MTA levelező tagja 2011. szeptember 21.-én tartott akadémiai székfoglaló előadásának alapján összeállítva.



1. Ábra. Elágazó láncú, polilizin gerincű polipeptidek sematikus szerkezete, ahol A = Ala, K = Lys, E = Glu, S = Ser.

(pl. hidrofobitása) és a molekula töltésviszonyai meghatározóak a polipeptid foszfolipid modelmembránon kifejtett aktivitásában, az átjárhatóságban. Egereken végzett kísérletek bizonyították a töltés kiemelt szerepét a

keringésben töltött időre illetve biodisztribúcióra nézve. A láncvégi aminosavak konfigurációja ugyancsak jelentősen befolyásolja a vegyület immunválaszt kiváltó képességét. Ugyanakkor ezen polipeptid család tagjai nem mutattak citotoxikus hatást in vitro.^{13, 14, 16}

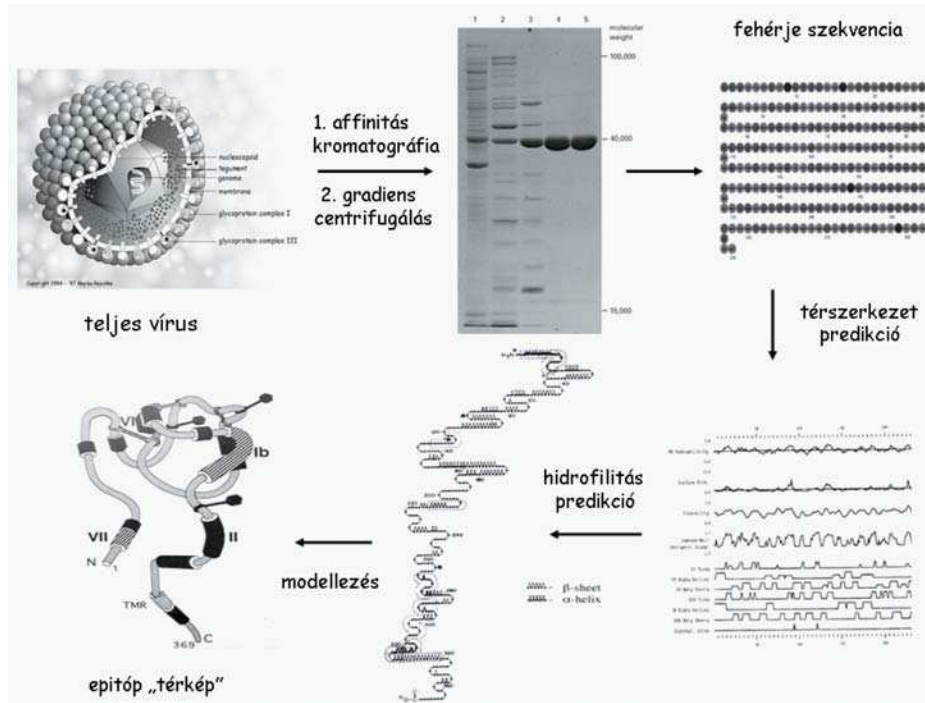


2. Ábra. Elágazó láncú, polilizin gerincű polipeptidek tulajdonságai, a primer szerkezet és az oldatbeli térszerkezet (CD spectrum), az biodisztribúció (jelenlét a vérkeringésben), az in vitro citotoxicitás HeLa sejteken és az immunogenitás Balb/c egereken közötti összefüggés. A = Ala, K = Lys, E = Glu, S = Ser, F = Phe, L = Leu.

3. Fehérjék antigénszerkezete, peptid epitópok azonosítása

A fehérjék, glikoproteinek immunválaszt kiváltó képességének, valamint a specifikus immunfelismerés

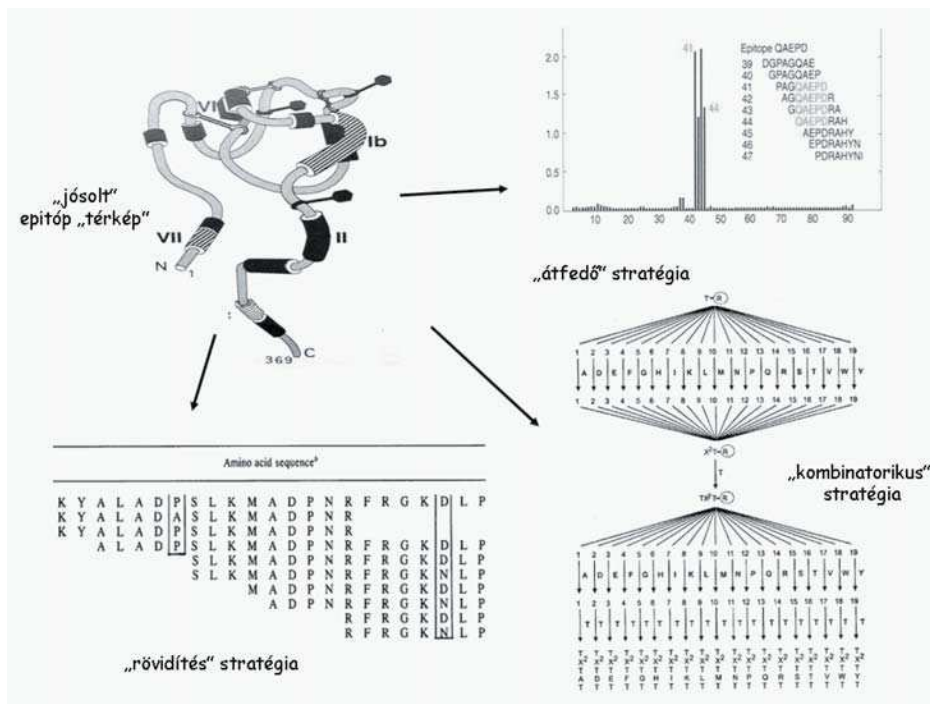
(ellenanyag- illetve T-sejt receptor-kötődés) molekuláris szintű értelmezéséhez jelentős mértékben járultak hozzá azok a fehérjekémiai, elválasztás-módszertani eredmények, amelyek lehetővé tették az immunválaszért felelős humán citomegalovírus fehérjék azonosítását, izolálását és az aminosav sorrend megismerését (3. ábra).^{17, 18}



3. Ábra. Immunogén sajátosságú vírus burok fehérje antigénszerkezete valószínűsítésének gondolatmenete.

Az 1980-as évek elején széleskörű kutatások indultak meg annak tisztázására, hogy a fehérjéken belül mely szakaszok játszhatnak meghatározó szerepet a specifikus immunválasz kiváltásában. A fehérjék „epitóp-térképének” (antigén

szerkezetének) meghatározása az elsődleges szerkezet ismeretében elméleti (predikciós) módszerek¹⁹ (3. ábra) mellett új, laboratóriumi stratégiák kialakítását igényelte (4. ábra).



4. Ábra. Immunogén sajátosságú fehérje valószínűsített antigen-szerkezetének (epitóp „térképének”) kísérletes bizonyítására kidolgozott, peptid-alapú stratégiák.

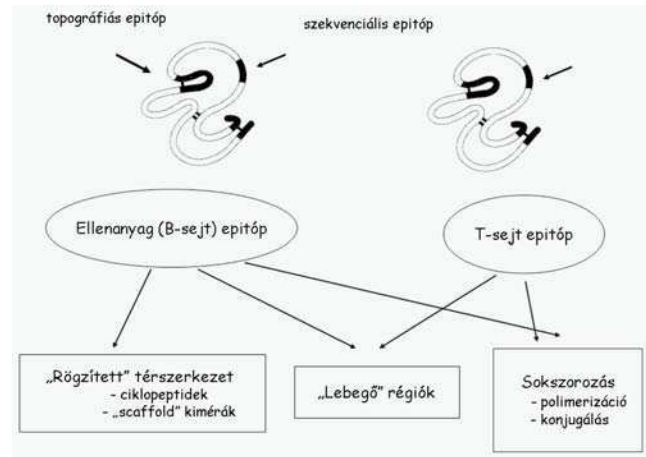
Funkcionális (biológiai) szempontból e szakaszok (epitópok, antigéndeterminánsok) kétféleképpen lehetnek: az egyik csoportban tartoznak azok a 8-13 aminosavból álló fehérjerészletek, amelyeket a T-sejtek ismernek fel, mégpedig a fehérje enzimatisz feldarabolódását követően (T-sejt epitópok). A másik csoportba sorolhatók azok a fehérjeszegmensek, amelyek az ellenanyag molekulához kötődnek (ellenanyag- vagy B-sejt epitópok). Szerkezeti szempontból az epitópok, lehetnek "szekvenciális" (egymásutáni aminosavrészek által meghatározott) illetve topográfias (térben egymáshoz közeli aminosavrészek által meghatározott) antigéndeterminánsok. Érdekes megjegyezni, hogy a T-sejt epitópok az előbbi csoportba tartoznak, míg a B-sejt epitópok lehetnek ilyenek és olyanok is. Munkánk során az „átfedő” és/vagy „csökkenő hosszúságú” peptid-stratégia együttes alkalmazásával, és az általunk kidolgozott „kombinatorikus kémiai” megközelítés segítségével^{20,21} (4. ábra) az elmúlt évtizedek során hozzájárultunk a herpesz szimplex vírus egyik burokfehérje,²² a tumoros elváltozás kimutatásában fontos szerepet játszó mucin-1²³ és mucin-2²⁴ fehérjék, illetve a *M. tuberculosis* baktérium egyes proteinjeinek antigénszerkezetének meghatározásához.²⁵

4. Epitóp peptid, szintetikus immunogének, antigének

Az előzőekben leírt elméleti-predikciós stratégia és kísérletes megközelítések segítségével azonosított fehérjeszakaszok (epitópok) szekvenciája alapján – elsősorban szilárd fázisú szintézissel – oligopeptideket, ezek származékait és konjugátumait állítottunk elő.

Ezekkel a szisztematikusan módosított szerkezetű peptid epitóp vegyületekkel (pl. gyűrűbe zárt, sokszorozott, vagy a lebegő szakaszokkal átalakított) tisztázni kívántuk, hogy az immunfelismerés hatékonyságának (ellenanyag-kötődés, MHC- illetve T-sejt receptor kötődés illetve immunválasz kiváltása) megőrzése /javítása mellett, milyen lehetőség nyílik más, releváns tulajdonságok (pl. védelem a gyors enzimatisz lebomlás ellen) kialakítására. E kísérletekhez topográfias vagy szekvenciális ellenanyag (B – sejt) illetve

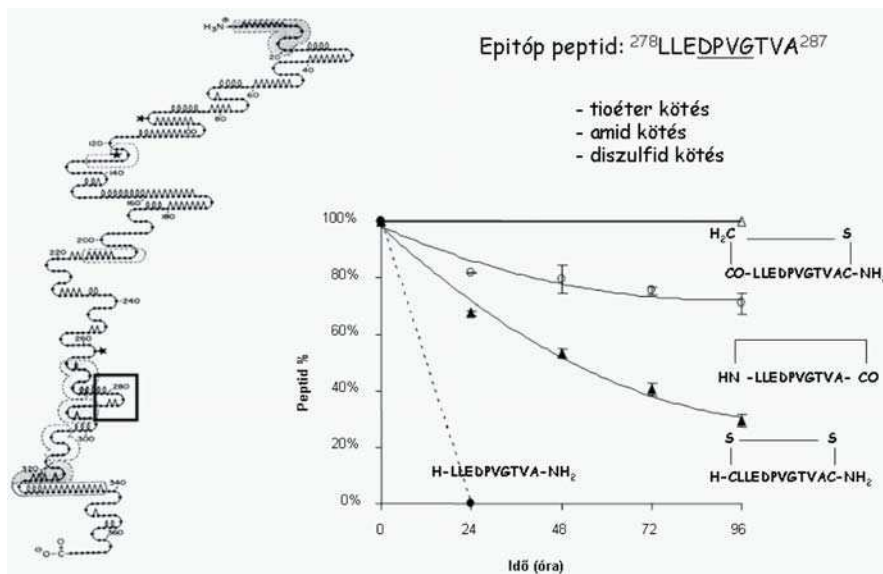
szekvenciális T-sejt epitóp peptideket választottunk (5. ábra).



5. Ábra. Szekvenciális és topográfias ellenanyag (B-sejt), valamint T-sejt epitópot tartalmazó peptidok szerkezete módosításának lehetőségei.

A herpesz szimplex (1-es típus) D glikoprotein fehérje (HSV gD-1) N-terminális szakaszán lokalizált ⁹LKMADPNRFRGKDL²² szakasz B-sejt epitópként viselkedik és – röntgen kristallográfiai adatok alapján – béta-kanyar másodlagos szerkezetet vesz fel receptor kötődése során. Ezen megfigyelések alapján elkészítettük e szekvenciának megfelelő peptidet, valamint a 11-es és 20-as pozícióban szereplő aminosavak megfelelő cseréjével kialakított, kétféle ciklusba zárt változatát. A lineáris peptidhez képest a ciklusos peptidok ellenanyagkötődése három nagyságrenddel csökkent.²⁶

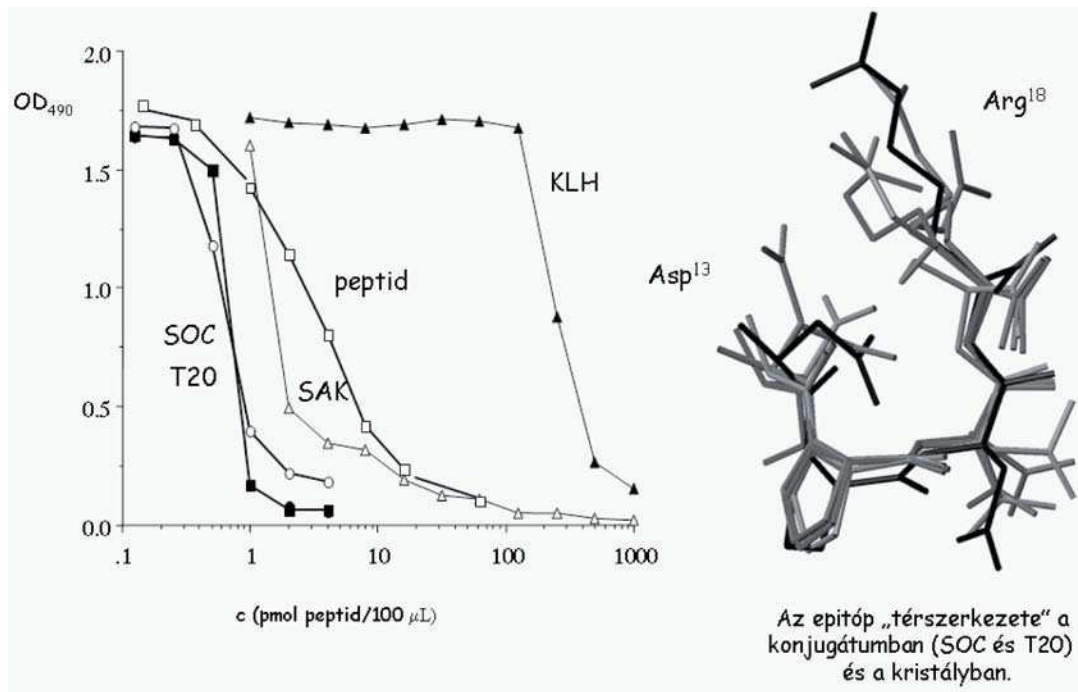
Ugyanakkor ciklusos szerkezet létrehozásával kedvezően lehetett befolyásolni az epitóp peptid enzimatisz lebomlását lizoszóma preparátumban. A fenti fehérje egy másik részén azonosított epitóp szakaszt tartalmazó peptid (²⁷⁸LLED²⁸⁷PVGTVA²⁸⁷) ciklusos származékai a ciklust létrehozó kovalens kötés mineműségétől függően jóval nagyobb stabilitást mutattak, mint a lineáris változat: tioéter > amid > diszulfid kötés (6. ábra).²⁷



6. Ábra. A HSV gD-1 fehérjén azonosított epitóp szakaszt tartalmazó peptid (²⁷⁸LLED²⁸⁷PVGTVA²⁸⁷) tioéter, amid vagy diszulfid kötésű ciklusos származékai. A lineáris és a ciklusos származékok stabilitása patkány lizoszóma preparátumban.

A lineáris B-sejt epitóp peptidok illetve a T-sejt epitópot tartalmazó peptidok sokszorozása előnyösen befolyásolhatja az ellenanyag^{28,29} illetve T-sejt³⁰ felismerést. A HSV gD-1 fehérje epitópot tartalmazó ⁹LKMADPNRFRGKDL²² peptid és makromolekuláris hordozóhoz kapcsolt származékai (konjugátumok) ellenanyagkötődése jelentősen

eltért egymástól. A hordozó szerkezetétől függően - azonos szubsztitúció fok mellett - a kötődés mértéke egy nagyságrenddel javult (pl. szekvenciális oligopeptid vagy elágazó láncú Leu tartalmú polipeptid alkalmazásakor) vagy akár két nagyságrenddel csökkent (pl. KLH fehérje hordozó esetén).^{28,29}



7. Ábra. A HSV gD-1 fehérjén azonosított epitóp szakaszt tartalmazó peptid (²⁷⁸LLEDVPGTVA²⁸⁷) tioéter, amid vagy diszulfid kötésű ciklusos származékai. A lineáris és a ciklusos származékok stabilitása patkány lizoszóma preparátumban.

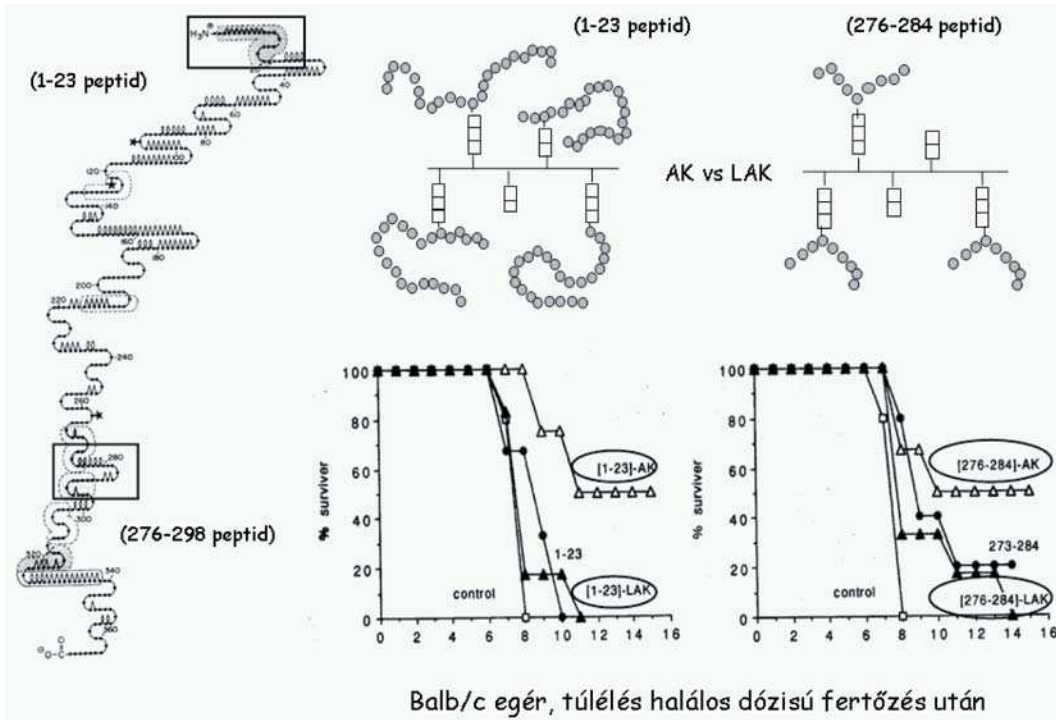
A M. tuberculosis fertőzés/érintettség kimutatására használt PPD proteinekverékhez hasonlóan a baktérium 38 kDa illetve 16 kDa fehérje is tartalmaz több T-sejt epitóp régiót. Ha az általunk tanulmányozott szakaszoknak megfelelő epitóp peptideket (rendre ³⁵⁰DQVHFQPLPPAVVKLSDALI³⁶⁹ illetve ⁹¹SEFAYGSFVRTVSLPVGAD^{E110}) ugyanazzal a polipeptiddel konjugáljuk és PPD+ személyek limfocitáinak T-sejt választását tanulmányozzuk, azt vehetjük észre, hogy a „szabad” peptiddel szemben a konjugált vegyület jelentős immunválaszt vált ki és ezáltal jelzi az érintettséget.³¹

Az azonos epitóp peptidok számának („kópiaszám”) növelése egy vegyületen belül a specifikus immunválasz hatékonyságát is eredményezheti. Halálos dózisu HSV vírussal fertőzött egerek túlélése jelentősen nőtt attól függően, hogy az előzetes immunizáláshoz szabad vagy konjugált epitóp peptidet illetve a konjugáláshoz milyen hordozót választottunk (7. ábra). A vakcináció az AK elágazó láncú polipeptiddel konjugált epitóp – akár az egyik (⁹LKMADPNRFRGKDL²²), akár a másik (²⁷⁸LLEDVPGTVA²⁸⁷) peptid esetében – az állatok 50 %-át megmentette a pusztulástól.^{5,32}

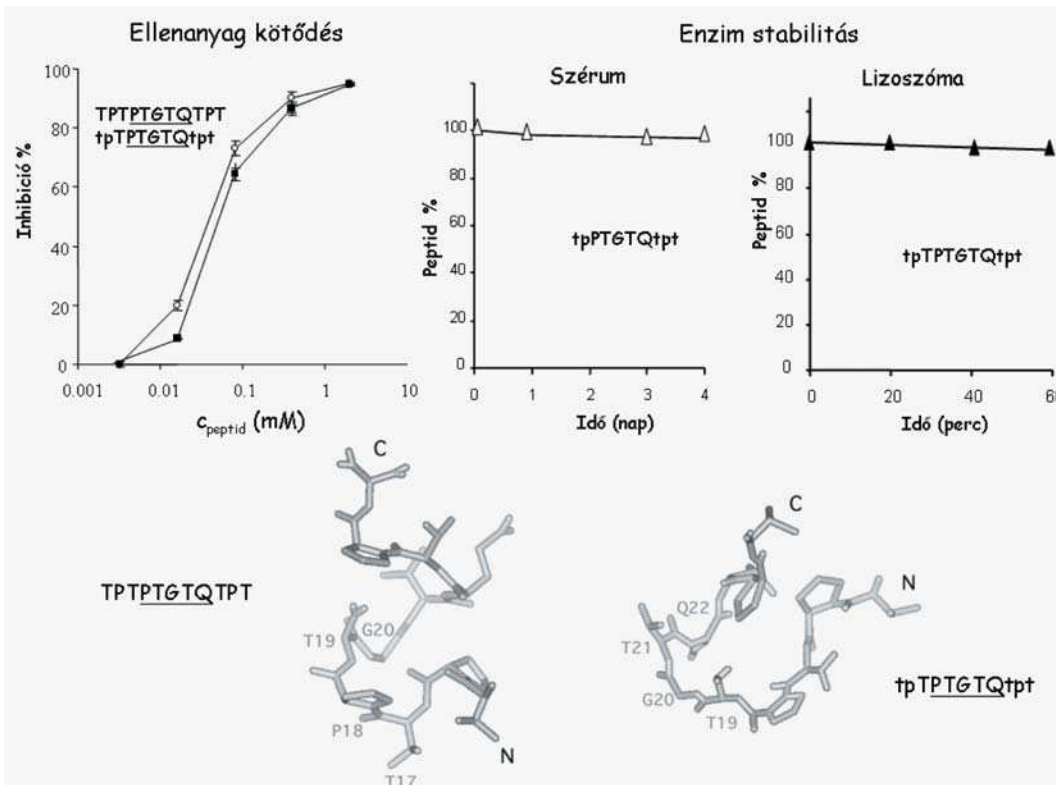
Az epitóp peptidok szerkezetét ciklizálás és sokszorozás mellett az epitóp sajátosságért (specifikus kötődés) felelős epitóp „mag” N- és C-terminálisán elhelyezkedő „lebegő” régiók kicserélésével szintén át lehet alakítani. Ezzel a „mag” szakasz ellenanyag kötődése B-sejt epitóp esetében (vagy MHC- illetve T-sejt receptor kötődése a T-sejt epitóp esetében) megváltoztatható.³³ Kísérleteink bizonyították,

hogy a „lebegő szakaszok” úgy is kialakíthatóak, hogy az optimális kötődés megtartása mellett a peptid epitóp rezisztens legyen mind a szérumban, mind pedig a lizoszomális enzimek hidrolízist segítő katalitikus aktivitásával szemben. Ha például a mucin-2 glikoprotein egyik B-sejt epitópját tartalmazó peptidben (TPTPTGTQTPT) a „magot” (PTGTQ) körülvevő L-aminosavak egy részét D-konfigurációjú izomere cseréljük (tPTPTGTQ)pt, ahol a kisbetű a D-izomert jelenti, akkor olyan analóg peptidhez jutunk, amely megtartotta teljes ellenanyag kötődését és nem bomlik le testfolyadékokban (8. ábra).³⁴ Az értelmezést segíti a két peptid (oldatbeli) szerkezetének összevetése NMR spektroszkópiával.³⁵

Az illusztrációként bemutatott példák jelzik, hogy a peptid epitópok szerkezetének módosításával (pl. gyűrűbe zárás, sokszorozás, a lebegő szakaszok átalakítása) növelni lehet az immunfelismerés hatékonyságát, valamint az immunválasz kiváltó képességet. Ezzel egyidejűleg ki lehet alakítani olyan sajátosságokat, amelyek alkalmassá tehetik e peptideket, peptid-biokonjugátumokat tumoros (emlő, vastagbél karcinoma), fertőző (herpesz simplex vírus, M. tuberculosis), valamint autoimmun (rheumatoid arthritis, Crohn szindróma) betegségek korai kimutatására, a kezelés eredményességének monitorozására és esetenként vakcinációval történő megelőzésére. Kutatásaink az „érdeklődés-vezérelt” alap kutatások csoportjába tartoznak. Adataink azonban – reményeink szerint is – hozzájárulhatnak a korszerű diagnosztika és/vagy terápia eszköztárának bővítéséhez.



8. Ábra. A lineáris B-sejt epitóp peptidok sokszorozása előnyösen befolyásolhatja az immunválasz kiváltó képességet. Halálos dózisú HSV vírussal fertőzött egerek túlélése szabad vagy konjugált epitóp peptiddel (⁹LKMADPNRFRGKDL²² vagy ²⁷⁶LLEDVGTVA²⁸⁷) történt immunizálás után: az elágazó láncú polipeptid hordozó hatása. A = Ala, K = Lys, L = Leu.



9. Ábra. A mucin-2 glikoproteinen azonosított epitóp szakaszt tartalmazó peptid (TPTPTGTQTPT) szerkezetének módosítása, az NMR szerkezetek összevetése: az epitóp „magot” (PTGTQ) körülvevő L-aminosavak egy részének D-konfigurációjú izomerre cserélése a teljes ellenanyag kötődés megmaradása mellett enzim rezisztens analógot eredményezett.

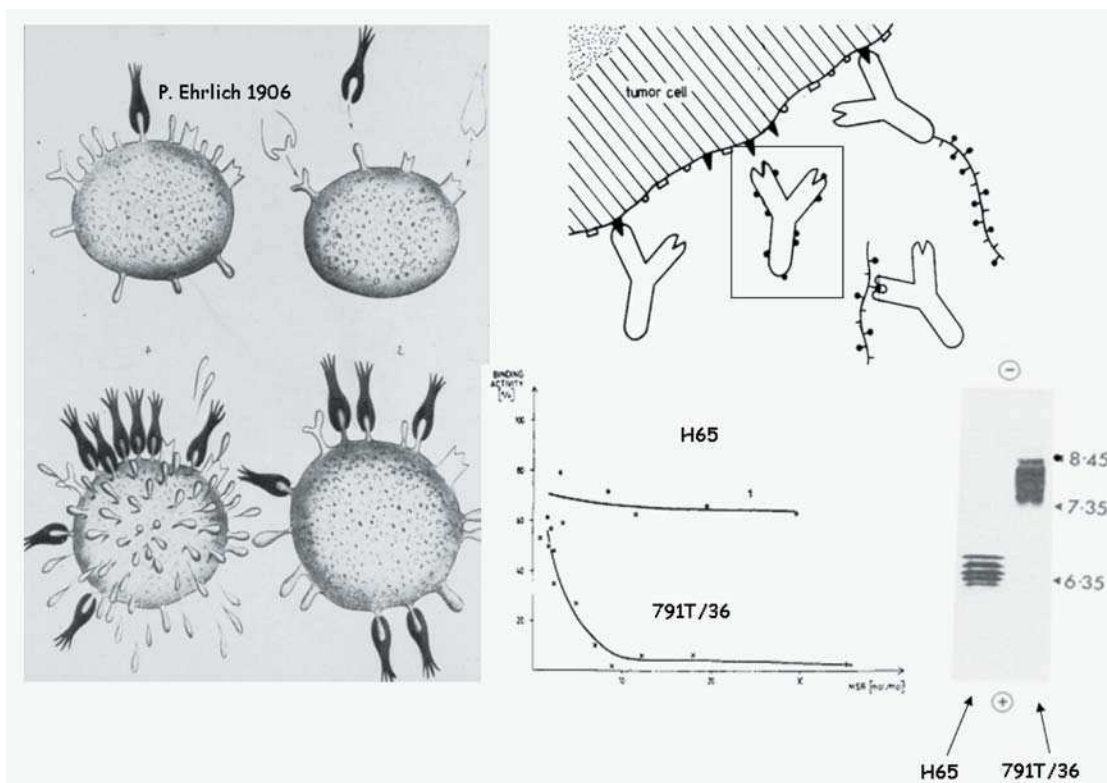
5. Célbajuttatás fehérje- vagy peptid-konjugátumokkal

Hatóanyagok „célsejte juttatásának” koncepcióját Paul Ehrlich fogalmazta meg (Nobel díj, 1908).³⁶ A kifejezést

(„Zauberkegeln”, „mágikus golyó”) Carl Maria von Weber „A bűvös vadász”, „Der Freischütz”) című operájából kölcsönözte. Napjainkra ezen elv a gyógyszerkutatás egyik stratégiai fontosságú irányává vált. Amennyiben

a kiválasztott vegyület csak a „beteg” sejtbe jut, csökkenthetővé válik a mellékhatások súlyossága, mértéke és kisebb lehet a terápiás dózis, valamint javítható a terápiás

hatékonyság. Ehrlich rajzai mai is relevánsak, holott keletkezésük idején semmilyen olyan kísérleti adat nem állt rendelkezésre, amely megalapozta volna az ábrázolt receptor-ligandum kölcsönhatást (10. ábra).



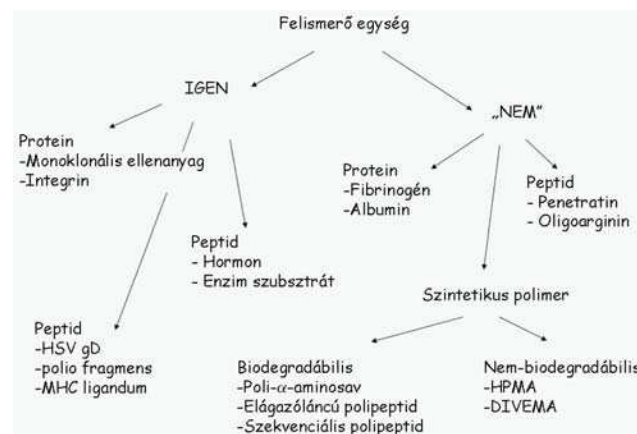
10. Ábra. P. Ehrlich elképzelése sejtfelszíni receptorhoz való kötődésről. Tumorspecifikus monoklonális ellenanyagok (H65, 79IT/36) izoelektromos pontja, daunomicin konjugátumaik specifikus kötődése tumorsejt felszíni strukturához: a szubsztitúció mértékének hatása.

A fehérjék illetve peptidek, amelyekhez kovalens kötéssel kapcsolódik hatóanyag és/vagy riporter (pl. fluorófor, radioaktív ligandum) molekula két csoportba oszthatók: az egyikben a hordozó (pl. monoklonális ellenanyag, hormon, MHC ligandum/T-sejt epitóp) rendelkezik a célsejt felismerő szerkezettel. Ez alkalmassá teszi arra, hogy sejtfelszíni strukturákhoz (pl. hormon receptor, ligandum akceptor, enzim kötőhely) specifikusan kötődjön. A másik hordozói csoportba tartoznak azok a fehérjék és peptidek, amelyek nem rendelkeznek sejtfelismerő szerkezeti egységgel (vagy ez még nem ismert), de sejtbe történő felvételük – valamilyen oknál fogva – egyes sejttípusok részéről kedvezményezett, s így a hozzájuk kapcsolt molekula („cargo”) e sejtekben nagyobb koncentrációban lehet jelen (11. ábra).

Kutatásaink (szintézis, szerkezeti és funkcionális jellemzés) párhuzamosan folytak/folynak fehérje (mono- és poliklonális ellenanyag), oligopeptid (pl. sejtpenetráló peptidek, MHC ligandum/T-sejt epitóp), valamint polipeptid (elágazó láncú és szekvenciális polipeptid) hordozókkal. Közös sajátága ezen kísérleteknek, hogy a „cargo” jellemzően tumorellenes (antraciklin, folsav-antagonista, hormon – antagonista³⁷, vinka alkaloid, ferrocén származék) vagy antimikrobiális (izoniazid³⁸, metotrexát) hatású szer illetve riporter molekula (fluorescein, oxazolón származék³⁹, kelátor⁴⁰) sajátosságú vegyület.^{13,16, 41}

A daunomicin (Dau) kovalens kapcsolása sejtfelszíni strukturákat szelektíven felismerő monoklonális

ellenanyaghoz (H65, 79IT/36) javíthatja a konjugátum tumorellenes hatását (10. ábra). A fehérjék Lys oldalláncain az amino-csoportokhoz konjugált Dau molekulák számának növelése – ami előnyös lehetne a hatás szempontjából – ronthatja a sejtfelszíni strukturákhoz történő kötődés mértékét (lásd 79IT/36 ellenanyag, 10. ábra), a konjugátum szelektivitása csökken.



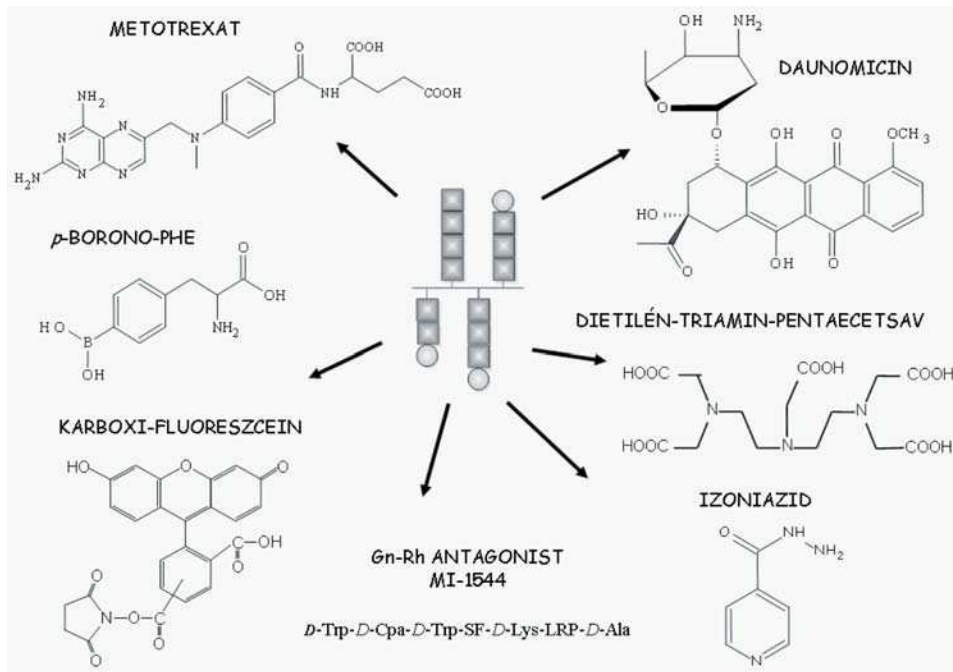
11. Ábra. Fehérje, peptid illetve polimer hordozók csoportjai a „célfelisérés” alapján.

Ez a jelenség azonban jelentősen függ az ellenanyag fehérje kémiai sajátosságaitól (pl. a Lys aminosavrések szekvenciális pozíciójától, számától, az izoelektromos pont nagyságától). Például a H65 ellenanyaghoz nagyobb számban lehetett

– azonos kötással – daunomicint konjugálni anélkül, hogy jelentősen csökkent volna a konjugátum tumorsejthez való kötődése (lásd 10. ábra).⁴²

Az elágazó lánccú polimer polipeptid hordozók csoportját (1. ábra) úgy terveztük, hogy az egyes vegyületek egymástól meghatározott tulajdonságok (pl. töltés,

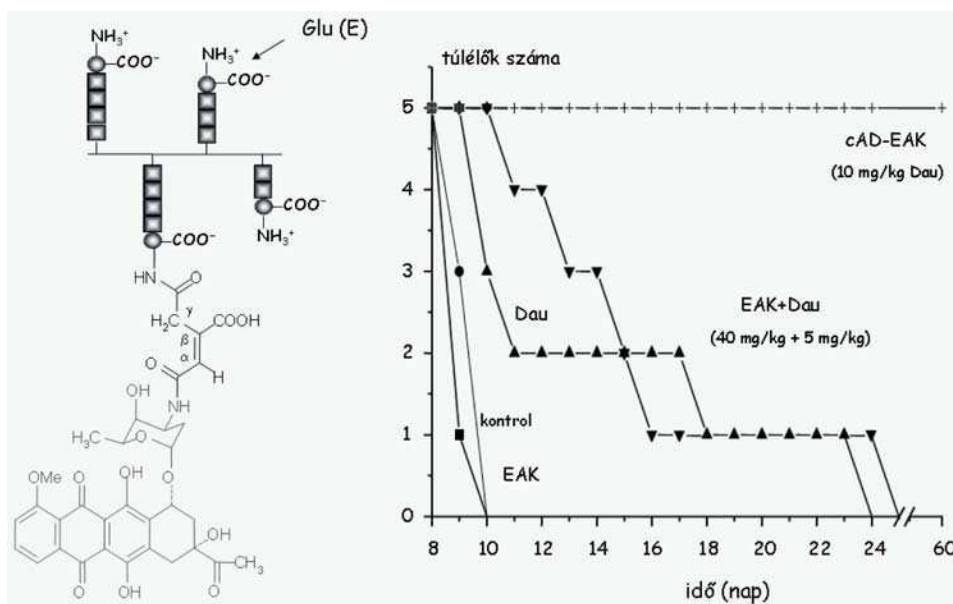
oldatbeli térszerkezet) vonatkozásában térjenek el. Ez a szisztematikusan megválasztott molekulákból álló hordozó-csoport lehetőséget adott annak tanulmányozására, hogy a hordozó hogyan befolyásolja a hozzá kovalensen kapcsolt „carga” tulajdonságaira? E program keretében szintetizáltunk többféle hatóanyagot, riporter molekulát tartalmazó konjugátumokat (13. ábra).



12. Ábra. Néhány, elágazó lánccú, polilizin gerincű polipeptidekkel konjugált hatóanyag (daunomicin, metotrexát, GnRH hormon analóg, izoniazid, p-borono-Phe) és riporter molekula (karboxi-fluoreszcein, dietilén-triamin-pentaecetsav).

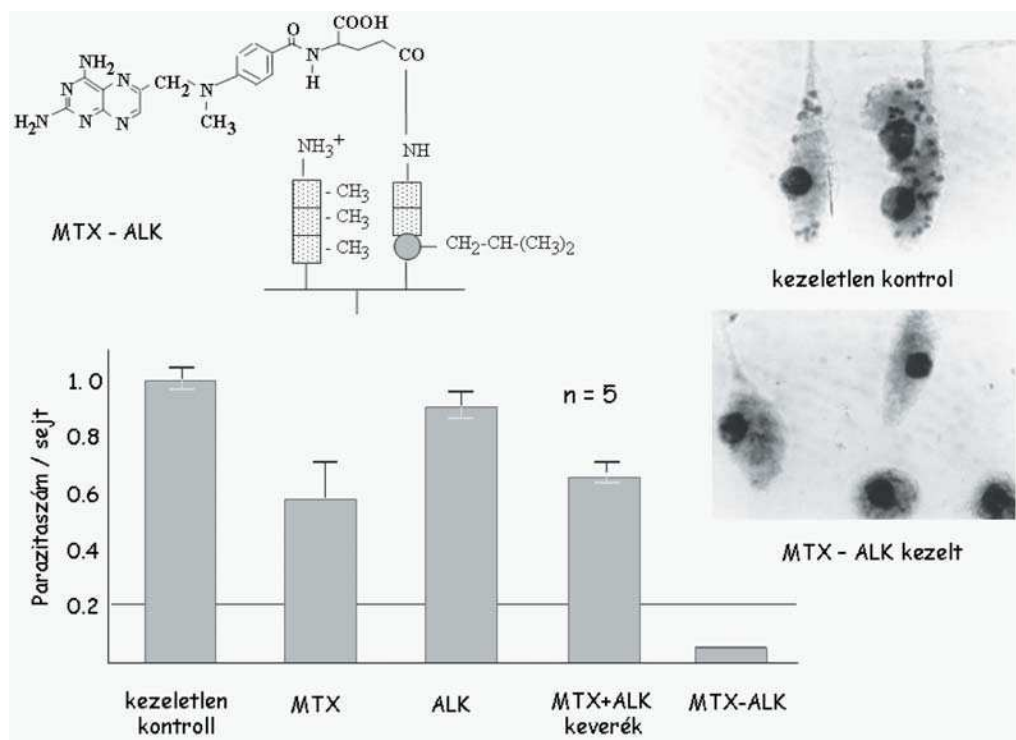
Az amfoter sajátosságú, oldallánc végeken Glu aminosavat tartalmazó elágazó lánccú polipeptiddel konjugált Dau (cAD-EAK) L1210 leukémiában szenvedő egereken végzett állatkísérletekben teljes túlélést eredményezett (12. ábra).^{13,43} A kezeletlen vagy csak daunomicinnel illetve a polipeptid és Dau keverékével kezelt állatok 10-24 napon

belül elpusztultak. Ezzel szemben, az azonos dózisu kezelés, amelyet az oldallánc végeken Ser aminosavat tartalmazó, polikationos polipeptidhez – azonos kötással – kapcsolt daunomicinnel (cAD-SAK) végeztünk nem eredményezett túlélést, az állatok 24 napon belül elhaltak. E megfigyelés világosan dokumentálja a hordozó molekula komplex szerepét a Dau tumorellenes hatására nézve.⁴⁴



13. Ábra. Az amfoter sajátosságú, oldallánc végeken Glu aminosavat tartalmazó elágazó lánccú polipeptiddel (EAK) konjugált daunomicin hatása L1210 leukémiában szenvedő egerek túlélésére. A = Ala, K = Lys, E = Glu, cAD = cis-aconitil-Dau.

A hatás különbség elemzésére irányuló kutatások eredményei arra utaltak, hogy a kétféle konjugátumból (cAD-EAK vs cAD-SAK) – azonos körülmények között – lényegében azonos kinetika szerint szabadul fel a hatásért felelős szabad daunomicin és hasonló mértékű a különböző sejtvonalakon tapasztalt *in vitro* citoxikus hatás is. Jelentős különbséget lehetett észlelni ugyanakkor a sejtfelvétel mértékében sejtkultúrákban *in vitro* illetve a biodisztribúció jellemzőiben i.v. kezelés után (véráramban eltöltött idő, szöveti megoszlás). Ezek az egybeesések és különbözőségek megegyeznek a polipeptid hordozók esetében leírtakkal, azaz a konjugátumok sajátságaira a hordozó molekularész markáns hatással van.^{45,46}



14. Ábra. A polikation sajátságú, oldallánc-töveknél Leu aminosavat tartalmazó elágazó láncú polipeptiddel (ALK) konjugált metotrexát (MTX) hatása *Leishmania donovani* parazitával fertőzött tengeri malac lép parazitaszámára.

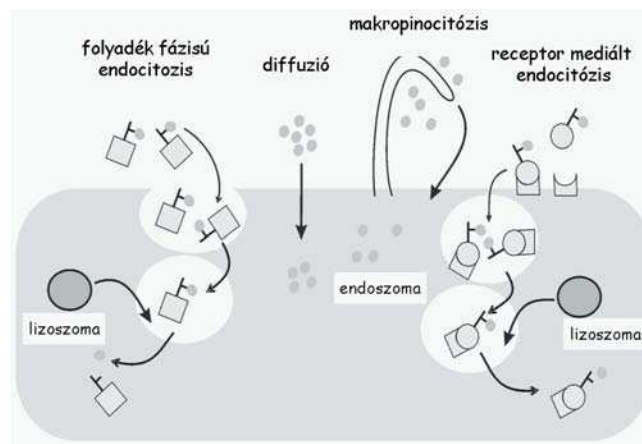
Az *in vivo* kísérletek jelentős különbségeket mutattak a konjugátumok (tumorellenes illetve *L. donovani* fertőzés ellenes) hatásában. E jelenségek értelmezésére mind a sejt, mind pedig a szervezet szintjén további kutatási programokat indítottunk.

Újabb kísérleteink arra utalnak, hogy a szabad hatóanyag, a monoklonális fehérjével vagy az elágazó láncú polipeptiddel konjugált származék felvétele a sejtek (pl. szentivín illetve rezisztens tumorsejtek, makrofágok) részéről egymástól eltérő mechanizmus szerint valósul meg. A kismolekulák általában diffúzió útján, a receptor felismerő egységgel rendelkező ellenanyag konjugátum receptor mediált endocitózissal, míg a szintetikus polipeptid konjugátumok folyadék fázisú endocitózissal jutnak a sejtbe (16. ábra). Kimutattuk azt is, hogy e konjugátum család esetében – a hordozó szerkezete által meghatározott mértékben – az A típusú scavenger receptor is részt vesz a folyamatban.^{46,48,49}

A molekulaszerkezet (a hordozó felépítése, a kötéstípus a hordozó és „cargó” molekularész között) és a biológiai hatása

A *Leishmania donovani* parazitafertőzés elleni szert (metotrexát, MTX), valamint elágazó láncú, polikationos sajátságú polipeptid makromolekulát tartalmazó konjugátumok hatásának összehasonlító vizsgálata szerint a hordozó polikationos polipeptidek oldalláncának felépítése fontos szerepet játszik az állatkísérletekben tapasztalt (*in vivo*) fertőzés ellenes hatás létrejöttében.

A kezeletlen, a szabad vagy polipeptid + MTX keverékkel kezelt állatokhoz képest, az MTX – ALK konjugátum, amelyben a Leu aminosav a polilizin gerinchez közel helyezkedik el, a parazitaszám drámai csökkenését eredményezte (15. ábra).^{44,47}



15. Ábra. Vegyületek sejtbejutásának főbb módzatai.

közötti összefüggések feltárása lényegét tekintve a „feldező kutatás” igazi célja és öröme. Az összefüggések alapján előállított, a korábbi törekvéseknél hatékonyabbnak mutakozó vegyületek pl. a tumorellenes szert (Dau), vagy

a *Leishmania donovani* parazitafertőzés elleni szert (MTX), valamint polipeptidet tartalmazó konjugátumok pedig új irányokat jelölhetnek ki vagy létező irányokat erősíthetnek meg a gyógyszerkutatás ezen területein.

6. Kitekintés

A biokonjugátumok kutatása, időközben, az 1990-es évek elején az érdeklődés előterébe került. Ennek egyik oka az volt, hogy az irodalomban hiányoztak azok a szintézismódszerek, analitikai eljárások, amelyekkel jól definiált származékokhoz, új – a komponensek előnyös sajátságait kombináló - konjugátumokhoz lehetett jutni. E kutatások fontosságát jelzi az a tény is, hogy az Amerikai Kémiai Társaság 1990-ben indított folyóiratot (*Bioconjugate Chemistry*).⁵⁰

A fenti rövid és vázlatos ismertetés jelzi, hogy a terület, mind biomolekuláris kémiai, mind pedig gyógyszer- és vakcina-kutatási vonatkozásban nemzetközileg fontosnak és eredetinek tekinthető.

A biokonjugátumok kutatása terén elért eddigi eredményeink izgalmasak és biztatóak. E témakörben az ELTE - Doktori Iskola keretében hét PhD dolgozat, több mint 20 szakdolgozat született, jelenleg is több PhD hallgató és egyetemista dolgozik valamilyen kapcsolódó kutatásban. Eredményeink elismerésének is tekinthető, hogy e cikk szerzője – felkérésre - 1998-tól a *Bioconjugate Chemistry* „Advisory Board” tagjaként, 2007 óta pedig Associate Editorként vesz részt a szakterület vezető folyóiratának munkájában.

A biokonjugátumok újabb generációit - ideértve a különböző kiméra vegyületeket is - széles körben használják alap és alkalmazott kutatásokban. Kiemelten intenzív kutatások három területen folynak: a) hatóanyag-peptid konjugátum terapeutikumok szintézise a gyógyhatású vegyületek hatékonyságának fokozására, b) mesterséges antigének/immunogének kutatása szintetikus vakcinák vagy immundiagnosztikumok céljára, c) bioszenzorok, valamint izotóp/fluorofor-konjugátumok kialakítása sejtanalitikai célra, proteomikai kutatások céljára.^{51,52,53}

Köszönetnyilvánítás

Az előadásban bemutatott eredmények tanárain, munkatársaim, a laborban dolgozó doktori hallgatók, szakdolgozó és tudományos diákkörös diákok, valamint hazai és nemzetközi együttműködő partnerek sokéves munkáját tükrözik. Köszönöm professzoraim, †Szeckerke Mária tud. tanácsadó, †Gergely János egyetemi tanár, akadémikus, Kovács János egyetemi tanár, Kucsman Árpád egyetemi tanár és Medzihradszky Kálmán egyetemi tanár, akadémikus támogatását, tanácsait. Köszönöm, hogy a diploma illetve a doktori fokozat megszerzése után †Dr. Karel Blaha (Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Prague), Prof. Stanley A. Plotkin (Wistar Institute, Philadelphia), Prof. Robert W. Baldwin (University of Nottingham), Professor Hiroshi Maeda (Kumamoto University), Prof. Yasutsugu Shimonishi (Osaka University) és Dr. Juraj Iványi (MRC, London) munkatársaként sokat

tanulhattam laboratóriumaikban az elmúlt évek során.

Köszönöm az MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport korábbi és jelenlegi munkatársainak az élvezetes együttműködést. Köszönöm annak lehetőségét, hogy számos elkötelezett PhD hallgató doktori munkájának megvalósításában témavezetőként közreműködhettem.⁵⁴⁻⁶⁸

Köszönöm azoknak, akik segítettek és segítik a napi munkát a laborokban, az irodákban.

Köszönöm, hogy együtt dolgozhattam †Dr. Michael R. Price (University of Nottingham), †Dr. Claudio Vita (CEA, Sacley), Prof. Asoke Ghose (Bose Institute, Calcutta) kollégákkal és évtizedek óta együtt dolgozhatok Prof. David Andreu (Pompeu Fabra University, Barcelona), Prof. Michael Przybylski (University of Konstanz), Prof. Francesco Dieli (University of Palermo) és Prof. Shiroh Futaki (Kyoto University) kutatókkal.

Köszönöm családom minden tagjának, különösen feleségemnek Gabinak, fiaimnak Gergőnek és Andrisnak, testvéremnek Istvánnak, hogy segítettek a térkép olvasását, velem tartottak e kiránduláson, a „peptid-úton” itthon és külföldön.

Köszönöm az MTA, az ELTE, az OTKA, valamint a Népjóléti Minisztérium, Művelődési és Közoktatási Minisztérium, az NKTH (és utódaik), továbbá az NKFP, a GVOP, a TÉT alapítvány (Magyar-Spanyol, Magyar-Francia, Magyar-Indiai, Magyar-Brit, Magyar-Japán, Magyar-Lengyel, Magyar-Román programok), a TEMPUS, a WHO, a 6. és 7. FP programok, a COST, az ANR, az EACR, az EPS, a Royal Society, ipari partnereink, Richter G. Nyrt, Reanal Rt, Béres Rt, Softflow kft és a többiek évtizedes támogatását az „utazás” során.

Hivatkozások

1. Dudek, N.L.; Perlmutter, P.; Aguilar, M.I.; Croft, N.P.; Purcell, A.W. *Curr Pharm Des.* 2010, 16, 3149-3157.
2. Robinson, J.A., Demarco, S., Gombert, F., Moehle, K., Obrecht, D. *Drug Discov Today.* 2008, 13, 944-951.
3. Naz, R.K.; Dabir, P. *Front Biosci.* 2007, 12, 1833-1844.
4. Hudecz, F. *Biomedical Peptides, Proteins and Nucleic Acids* 1995, 1, 213-220.
5. Hudecz, F. *Biologicals*, 2001, 29, 197-207.
6. Hudecz, F. *In Methods in Molecular Biology, vol.298: Peptide Synthesis and Applications*, Howl, J., Ed.; Humana Press, Totowa, NJ, USA 2005, pp. 209-224.
7. Ducry, L.; Stump, B. *Bioconjugate Chemistry* 2010, 21, 5-13.
8. Maeda, H. *Bioconjugate Chemistry* 2010, 21, 797-802.
9. Brumlik, M.J.; Daniel, B.J.; Waehler, R.; Curiel, D.T.; Giles, F.J.; Curiel, T.J. *Expert Opin Drug Deliv.* 2008, 5, 87-103.
10. Hudecz, F.; Szeckerke, M. *Coll. Czech. Chem. Commun.* 1980, 45, 4439-4449.
11. Hudecz, F.; Votavova, H.; Gaál, D.; Sponar, J.; Kajtár, J.; Blaha, K.; Szeckerke, M. *In Polymeric Materials in Medication* (Gebelein, Ch.G., Carragher, Ch.E., Eds.; Plenum Press: New York, 1985; pp 265-289.
12. Mező, G.; Kajtár, J.; Nagy, I.; Szeckerke, M.; Hudecz, F. *Biopolymers* 1997, 42, 719-730.
13. Hudecz, F. *Anti-Cancer Drugs* 1995, 6, 171-193.
14. Hudecz, F. *Magyar Tudomány* 1998, 43 1211-1221.
15. Hudecz, F. *In Self-Assembling peptide systems in biology*,

- medicine and engineering: Agelli, A., Boden, N., Zhang, S., Eds.; Kluwer Academic Publisher: The Netherlands, 2001; pp 139-160.
16. Nagy, I.B.; Hudecz, F.; Alsina M.A.; Reig, F. *Biopolymers* **2003**, *70*, 323-335.
 17. Hudecz, F.; Gönczöl, É.; Plotkin, S.A. *Vaccine*, **1985**, *3*, 300-304.
 18. Gönczöl, E.; Hudecz, F.; Dietzschold, B.; Ianacone, J.; Plotkin, S.A. *J. Virology* **1986**, *58*, 661-664.
 19. Hudecz, F. *In Synthetic peptides in the search for B-and T-cell epitopes*. Rajnavölgyi, É., Ed.; R.G. Landes Company: Austin **1994**; pp 19-30.
 20. Windberg, E.; Hudecz, F.; Marquardt, A.; Sebestyén, F.; Kiss, A.; Bősze, Sz.; Medzihradzky-Schweiger, H.; Przybylski, M. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* **2002**, *16*, 34-39.
 21. Windberg, E.; Uray, K.; Illyés, E.; Skribanek, Zs.; Price, M.R.; Sebestyén, F.; Hudecz, F. *J. Peptide Science* **2004**, *10*, 56-65.
 22. Hudecz, F.; Hilbert, Á.; Mező, G.; Kajtár, J.; Rajnavölgyi, É. *In Synthetic peptides in the search for B-and T-cell epitopes*. Rajnavölgyi, É., Ed.; R.G. Landes Company: Austin **1994**; pp 157-169.
 23. Price, M.R.; Hudecz, F.; O'Sullivan, C.; Baldwin, R.W.; Edwards, Ph.M.; Tendler, S.J.B. *Molec. Immunol.* **1990**, *27*, 795-802.
 24. Uray, K.; Price, M.R.; Hudecz, F. *J. Peptide Science* **1998**, *4*, 319-326.
 25. Bősze, Sz.; Caccamo, N.; Majer, Zs.; Mező, G.; Dieli, F.; Hudecz, F. *Biopolymers*, **2004**, *73*, 467-476.
 26. Schlosser, G.; Mező, G.; Kiss, R.; Vass, E.; Majer, Zs.; Fejlbrieff, M.; Perczel, A.; Bősze, Sz.; Welling-Wester, S.; Hudecz, F. *Biophysical Chemistry* **2003**, *106*, 155-171.
 27. Tugyi, R.; Mező, G.; Fellingner, E.; Andreu, D.; Hudecz, F. *J. Peptide Science* **2005**, *11*, 642-649.
 28. Mező, G.; de Oliveira, E., F.; Krikorian, D.; Fejlbrieff, M.; Jakab, A.; Tsikaris, V.; Sakarellos, C.; Welling-Wester, S.; Andreu, D.; Hudecz, F. *Bioconjugate Chemistry* **2003**, *14*, 1260-1269
 29. Krikorian, D.; Stavroudis, A.; Biris, N.; Andreu, D.; de Oliveira, E.; Mező, G.; Majer, Zs.; Hudecz, F.; Welling-Wester, S.; Thong Cung, M.; Tsikaris, V. *Biopolymers*, **2006**, *84*, 383-399.
 30. Wilkinson, K.A.; Hudecz, F.; Vordermeier, H.M.; Ivanyi, J.; Wilkinson, R.J. *Eur. J. Immunol.* **1999**, *29*, 2788-2796.
 31. Wilkinson, K.A.; Vordermeier, M.H.; Wilkinson, R.; Ivanyi, J.; Hudecz, F. *Bioconjugate Chemistry* **1998**, *9*, 539-547.
 32. Mező, G.; Dalmadi, B.; Mucsi, I.; Bősze, Sz.; Rajnavölgyi, É.; Hudecz, F. *J. Peptide Science* **2002**, *8*, 107-117.
 33. Uray, K.; Kajtár, J.; Vass, E.; Price, M.R.; Hollósi, M.; Hudecz, F. *Arch. Biochem. Biophys.* **2000**, *378*, 25-32.
 34. Tugyi, R.; Uray, K.; Iván, D.; Fellingner, E.; Perkins, A.; Hudecz, F. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* **2005**, *102*, 413-418.
 35. Töke, O.; Tugyi, R.; Uray, K.; Hudecz, F. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2007**, *358*, 739-742.
 36. "Paul Ehrlich - Biography". Nobelprize.org. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1908/ehrllichbio.html
 37. Mező, G.; Mező, I.; Seprődi, A.; Teplán, I.; Kovács, M.; Vincze, B.; Pályi, I.; Kajtár, J.; Szekerke, M.; Hudecz, F. *Bioconjugate Chemistry* **1996**, *7*, 642-650.
 38. Horváti, K.; Mező, G.; Szabó, E.; Hudecz, F.; Bősze, Sz. *J. Peptide Science* **2009**, *15*, 385-391.
 39. Hudecz, F.; Kajtár, J.; Szekerke, M. *Biophysical Chemistry* **1998**, *31*, 53-61.
 40. Nagy, I.B.; Varga, I.; Hudecz, F. *Analytical Biochemistry* **2000**, *287*, 17-24.
 41. Hudecz, F.; Kóczán, Gy.; Reményi, J. *In Molecular pathomechanisms and new trends in drug research*, Keri, Gy., Toth, I. Eds.; Taylor and Francis Group, London, **2003**, pp. 553-578.
 42. Hudecz, F.; Ross, H.; Price, M.R.; Baldwin, R.W. *Bioconjugate Chemistry* **1990**, *1*, 197-204.
 43. Gaál, D.; Hudecz, F. *Eur.J.Cancer* **1998**, *34*, 155-161.
 44. Hudecz, F.; Reményi, J.; Szabó, R.; Kóczán, Gy.; Mező, G.; Kovács, P.; Gaál, D. *J. Mol. Recognition* **2003**, *16*, 288-298.
 45. Reményi, J.; Csík, G.; Kovács, P.; Reig, F.; Hudecz, F. *Biochim. Biophys. Acta* **2006**, *1758*, 280-289.
 46. Szabó, R.; Bánóczy, Z.; Mező, G.; Láng, O.; Köhidai, L.; Hudecz, F. *Biochim. Biophys. Acta*, **2010**, *1798*, 2209-2216.
 47. Kóczán, Gy.; Ghose, A.C.; Mookerjee, A.; Hudecz, F. *Bioconjugate Chemistry* **2002**, *13*, 518-524.
 48. Szabó, R.; Peiser, L.; Plüddemann, A.; Bősze, S.; Heinsbroek, S.; Gordon, S.; Hudecz, F. *Bioconjugate Chemistry* **2005**, *16*, 1442-1450.
 49. Szabó, R.; Mező, G.; Pállinger, É.; Kovács, P.; Köhidai, L.; Bősze, Sz.; Hudecz, F. *Bioconjugate Chemistry* **2008**, *19*, 1078-1088.
 50. <http://pubs.acs.org/journal/bcches>
 51. Majumdar, S.; Siahaan, T.J. *Med Res Rev.* **2010** Sep 2. [Epub ahead of print]
 52. Voskens, C.J.; Strome, S.E.; Sewell, D.A. *Curr Mol Med.* **2009**, *9*, 683-693.
 53. Andresen, H.; Bier, F.F. *Methods Mol Biol.* **2009**, *509*, 123-134.
 54. Uray, K. Ph.D. Disszertáció, Eötvös Loránd Tudományegyetem, **1997**.
 55. Wilkinson Bogdán, K. Disszertáció, Eötvös Loránd Tudományegyetem, **1998**.
 56. Bősze, Sz. Ph.D. Disszertáció, Eötvös Loránd Tudományegyetem, **1998**.
 57. Nagy, I. Ph.D. Disszertáció, Eötvös Loránd Tudományegyetem, **1999**.
 58. Kóczán, Gy. Ph.D. Disszertáció, Eötvös Loránd Tudományegyetem, **2001**
 59. Reményi, J. Ph.D. Disszertáció, Eötvös Loránd Tudományegyetem, **2004**.
 60. Skribanek, Zs. Ph.D. Disszertáció, Eötvös Loránd Tudományegyetem, **2004**.
 61. Windberg, E. Ph.D. Disszertáció, Eötvös Loránd Tudományegyetem, **2004**.
 62. Szabó, R. Ph.D. Disszertáció, Eötvös Loránd Tudományegyetem, **2005**.
 63. Tugyi, R. Ph.D. Disszertáció, Eötvös Loránd Tudományegyetem, **2005**.
 64. Bánóczy, Z. Ph.D. Disszertáció, Eötvös Loránd Tudományegyetem, **2007**.
 65. Tüdős, É. Ph.D. Disszertáció, Eötvös Loránd Tudományegyetem, **2006**.
 66. Bartos, Á. Ph.D. Disszertáció, Eötvös Loránd Tudományegyetem, **2009**.
 67. Miklán Zs. Ph.D. Disszertáció, Eötvös Loránd Tudományegyetem, **2010**.
 68. Orbán E. Ph.D. Disszertáció, Eötvös Loránd Tudományegyetem, **2011**.

The "Peptide route": from the Trefort campus to the Lágymányos

Protein/polypeptide carriers (e.g. KLH, BSA, synthetic branched polypeptides) are frequently applied in immunology to induce

specific immune responses against attached haptens. The function of carrier in these conjugates could be considered as targeting of epitopes to immunocompetent cell for production of epitope specific antibody or T-cell responses. Biological molecules have realized and potential use as targeting carriers of drugs, and/or reporter molecules. Such conjugates have been developed to alter

the biodistribution and/or bioavailability of the attached bioactive molecule, which might result in decreased toxic side effects, improved stability against normal biodegradation, increased circulation half-life, delayed plasma and/or tissue clearance, increased circulation half-life, delayed plasma and/or tissue clearance improved localisation at desired sites.

In order to increase immunoreactivity (antigenicity and immunogenicity) of linear peptides belonging to sequential or continuous topographic B-cell epitope or T-cell epitope classes several experimental approach has been investigated. Since B-cell epitope sequences are frequently localised in β -turn or loop regions of a protein, the corresponding cyclic peptide could be a logical and perhaps better mimicry of the native secondary structure. Specific T-cell responses induced by peptides containing minimal size functional T-cell epitope could be modulated by the alteration

of the flanking regions connected to the N- and/or C-terminal of the core. Another strategy for increasing the sensitivity of antigen binding or the immunogenic properties is the multiplication of copies of the same or defined number of different B- or T-cell epitopes of microbial or tumour origin. In order to achieve this covalent epitope-carrier conjugates were prepared using optimal size oligopeptides representing functional epitopes and protein or synthetic carriers (e.g. KLH, BSA, branched chain polymeric polypeptides, multiple antigenic peptides, sequential oligopeptide carrier, oligotuftsin). These approaches are not only to provide a better understanding of the antigenic structure of proteins, but also contribute to the development of synthetic antigens as artificial vaccines or diagnostic reagents. A brief overview presented here on our results obtained recent years with antibody epitopes from herpes simplex virus (HSV) glycoprotein D and from mucin1 and mucin2 glycoproteins or with T-cell epitopes from 16 kDa and 38 kDa proteins of *M. tuberculosis*.

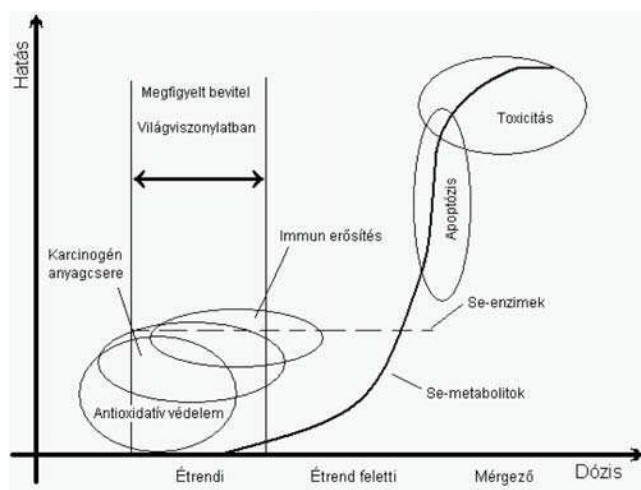
Néhány szelénvegyület viselkedése standard antioxidáns tesztekben

BORS István, KAIZER József, PAP József Sándor és SPEIER Gábor*

Pannon Egyetem, Szerves Kémia Intézeti Tanszék, Egyetem u. 10., 8200 Veszprém

1. Bevezetés

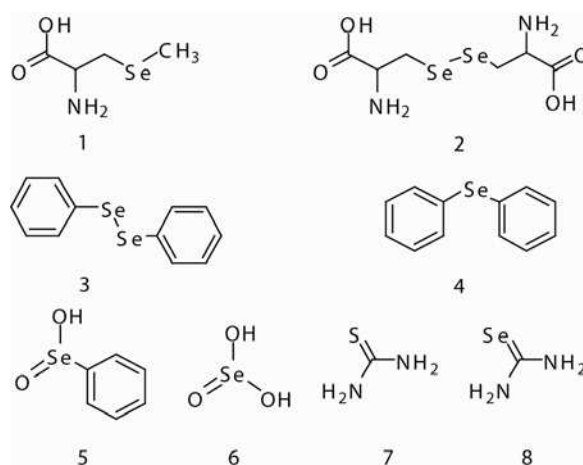
Az antioxidánsok jelentős szerepet játszanak a szervezetben termelődő reaktív oxigén és nitrogénszármazékok (ROS, RNS) okozta károsodások mérséklésében és az antioxidáns enzimek által is kontrollált redoxi folyamatok szabályozásában.¹ Az elmúlt majd két évtizedben az érdeklődés – ha a témában közölt cikkek számát tekintjük – az antioxidánsok standardizált, kvantitatív vizsgálatának módszerei iránt töretlenül nőtt. Viszonylag hosszú idő elteltével sem találtak még tökéletes módszereket az antioxidatív kapacitás meghatározására, akár növényi extraktumokat, akár egyedi vegyületeket vizsgáltak. Ez nem is meglepő, ha az antioxidáns hatású vegyületek hatásmechanizmusának sokszínűségét tekintjük. A tisztánlátást ezen felül az a járulékos ok is nehezíti, hogy enzimatisz antioxidánsok (tehát antioxidatív hatású enzimek) esszenciális építőelemeinek tápanyaggal történő felvétele is – biológiai megközelítésben végső soron – antioxidatív hatást vált ki. A vonatkozó irodalom¹⁻⁹ áttekintése után megállapítottuk, hogy a standardizált módszereket eddig hiányosan alkalmazták szerves szelénvegyületek körében.



1. Ábra. Szelénvegyületek dóziszfüggő élettani hatásai.²

Az régóta ismert, hogy a szelén több létfontosságú enzimszám alkotórésze, és ezek közül a glutation-peroxidáz enzimben (GPx) kimondottan, mint az antioxidatív hatásért felelős proszterikus csoport egyik része van jelen. Újabb kutatások rávilágítottak arra is, hogy a szelénnek a GPx enzim telítésén túl is van egyfajta kedvező, rákmegelőző hatása.^{2,3,4,5} További vita tárgyát képezi annak eldöntése is, hogy az egyedi szelénvegyületek, valamint azok átalakított termékei a szervezetben – oxidációs állapotuktól és a bevitt

dózistól függően – pro- vagy antioxidáns hatással bírnak. A feltételezések szerint prooxidánsként apoptózist indukálnak a rákos sejtekben, antioxidánsként pedig az oxidatív stressz ellen védenek^{2,6} (1. Ábra). Klinikai vizsgálatokkal azonban az állításokat alátámasztani csak hosszadalmas kísérletek után lehet a szelénvegyületek mérgező mivolta miatt. Egyes növény és gombafajok kivonatait vizsgálva bizonyították, hogy a szelén gazdag táptalaj jelentősen növeli az extraktum gyökfogyó képességét.^{7,8} Vizsgálatok támasztják továbbá alá, hogy egyedi szelénvegyületek is fejtenek ki antioxidáns hatást. E vizsgálatoknál jellemzően nem standardizált módszereket alkalmaztak.⁹⁻¹¹ A standardizált módszereknek viszont azért van nagy jelentősége, mert segítségükkel olyan adatbázisokat lehet létrehozni, melyekből könnyedén kiválogathatók azon termékek, melyek táplálék-kiegészítőként hozzájárulnak az alacsony antioxidáns-szinttel kapcsolatos betegségek megelőzéséhez.



2. Ábra. A vizsgálatra kiválasztott szelénvegyületek.

Ezen felül új (jelen esetben szeléntartalmú) táplálék-kiegészítők esetén csak a valóban releváns standard módszerek segítségével nyílhat mód antioxidáns tulajdonságaik meghatározására és összehasonlítására.

A 2. Ábrán láthatjuk a méréseinknél felhasznált származékokat, nevezetesen a Se-metil-seleno-ciszteint, szelenocisztint, difenil-diszelenidet, difenil-szelenidet, fenil-szelenessavat, szelenessavat, tiokarbamidot és a szelenokarbamidot. (A tiokarbamid létjogosultságát lásd a 3.2. fejezetben). A vegyületek kiválasztásánál diverzitásra törekedtünk mind szerkezetükben, mind oxidációs állapotunkban és csupán arra kerestünk választ, hogy a fenti vegyületek antioxidáns hatása mérhető-e az irodalomban

*Tel.: +36 88 624720; fax: +36 88 624469; e-mail: speier@almos.uni-pannon.hu

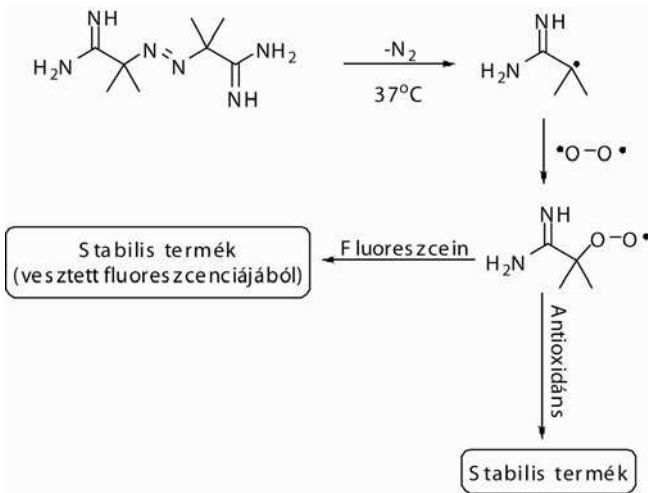
fellelhető standardizált módszerekkel, illetve, hogy a kapott eredmények korrelálnak-e egymással. A vegyületek biológiai relevanciáját nem vettük figyelembe, ugyanis azok e tesztekkel való mérhetősége volt a kérdés.

2. Az alkalmazott módszerek antioxidáns hatás vizsgálatára

Három, alapelvében különböző standardizált módszert választottunk a 2. ábrán szereplő szelénvegyületek vizsgálatára. E módszerekkel – azok megalkotói szerint –, a reakciómechanizmus pontos ismerete nélkül is kapunk információt a vizsgált vegyületek antioxidáns hatásáról.

2.1. Az ORAC (Oxigén gyök megkötési képesség) módszere

Az ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity) módszer alapelvét Cao és munkatársai szabadalmaztatták, majd Ou és munkatársai¹² fejlesztették tovább. Lényege a következő: egy azovegyületből, a 2,2'-azo-bis(2-amidino-propán)-dihidrokloridból (AAPH) a levegő dioxigénje segítségével peroxigyököt generálunk, mely lumino-méterben vizsgált fluoreszcenciával (FL) reakcióba lép, elbontván azt csökkenti annak emisszióját, a mért hullámhosszon (3. Ábra). A reakcióelegybe antioxidánst juttatva, koncentrációjának megfelelően különböző mértékű degradáció-gátlás lesz tapasztalható.



3. Ábra. Az AAPH reakciója az ORAC módszer alapján.

A továbbiakban az összehasonlíthatóság kedvéért standard hígítási sort alkalmazunk egy kiválasztott gyakori antioxidánsból majd ehhez viszonyítjuk a vizsgált mintákat. A referencia antioxidáns az E-vitamin vízoldható analógja, a trolox (6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-kromán-2-karbonsav). Az időben csökkenő intenzitás egy pontsорт jelöl ki, melyet a percenként rögzített emisszió értékekből kapunk. A relatív ORAC értékeket az e pontsорт által kijelölt görbe alatti területek (AUC) integrálásával lehet számítani. A numerikus integráláshoz használt formula (1),

$$AUC = 1 + f_1/f_0 + f_2/f_0 + f_3/f_0 + \dots + f_{55}/f_0 \quad (1)$$

ahol f_n az 55 percig tartó mérés során adott percben mért fluoreszcencia. Először a vak – tehát antioxidáns nélküli, csak FL-t és AAPH-t tartalmazó – elegyet mérjük pH = 7,4 puffertelt acetón-víz elegyben oldva, majd a hígítási sornak

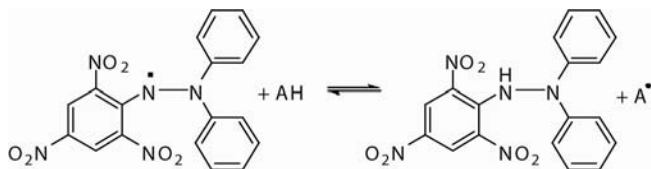
megfelelően a mintákat. Az adott koncentrációjú minta és a vak próba különbsége fogja adni a netAUC -t. Vagyis:

$$\text{netAUC}_{\text{minta}} = AUC_{\text{minta}} - AUC_{\text{vak}} \quad (2)$$

Az adott koncentrációjú minta és a vak közötti terület és a mintaközpont között lineáris összefüggés áll fenn. A kapott pontokra illesztett egyenesek meredekségét kell az ugyanilyen módon megmért troloxra kapott meredekséggel összehasonlítani.

2.2. A DPPH• módszer

Brand-Williams¹³ eredményeit alapul véve Sánchez-Moreno¹⁴ alkalmazta elsőként, mint standard módszert. A 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH•) az egyik legstabilisabb, szerves N-centrumú gyök. Stabilitása miatt nem a reakcióelegyben kell előállítani, mint az előbbi módszer esetén az AAPH-t. A DPPH• vizsgálat redukáló képességére alapoz, melyből következtetni lehet a gyökkel reagáltatott anyag antioxidáns kapacitására (AOC - antioxidant capacity) (4. Ábra).



4. Ábra. A DPPH• módszer alapreakciója.

A reakció lefolyását UV-Vis spektrofotometriás módszerrel lehet követni. Az adott hullámhosszon intenzív elnyelést mutató szerves gyök abszorbancia csökkenésének mértékéből lehet a gyökfogó képességre következtetni. Az antioxidáns hatás a lejátszódott reakció után maradó DPPH• koncentráció meghatározásán alapul, melyet a (3) képlettel lehet kiszámítani.

$$\% \text{DPPH}^{\bullet}_{\text{maradó}} = 100 \cdot \frac{[\text{DPPH}^{\bullet}_{\text{maradó}}]}{[\text{DPPH}^{\bullet}_{t=0}]} \quad (3)$$

A fenti százalékérték arányos az antioxidáns koncentrációjával. Számítható EC_{50} -érték is, mely a kezdeti DPPH• mennyiségének megfelelőedéséhez szükséges antioxidáns koncentráció. A visszamaradó DPPH• a (4) modell egyenletet követi:

$$\ln [\text{DPPH}^{\bullet}_{\text{maradó}}] = b \ln idő + \ln a \quad (4)$$

Mínél meredekebb a fenti egyenlettel kapott egyenes, annál kevesebb antioxidáns szükséges a DPPH• 50%-ának elfogyasztásához. EC_{50} azonban csak egy statikus mérőszám, mert független az időtől. A képletből az is látszik, hogy EC_{50} csak a reakció sztöchiometriájára utal, viszont tudjuk, hogy egy antioxidáns hatékonyságát a reakciósebesség is befolyásolhatja, ezért szükség van egy dinamikus mérőszámra is. Sánchez-Moreno és munkatársai¹⁴ ezt $T_{EC_{50}}$ -el jelezték, mely az egyensúlyi állapot eléréséhez szükséges időt jelenti. Ez az az időtartam, amely az EC_{50} -koncentrációjú alkalmazott antioxidáns esetében a reakcióegyensúlyi állapot eléréséhez szükséges. Ennek megfelelően a szerző három kvalitatív besorolási kategóriát állított fel az antioxidánsoknak: <5 perc (gyors), 5-30 perc (közepes), >30 perc (lassú). Szintén Sánchez-Moreno és munkatársai¹⁴ vezettek be később egy újabb paramétert az

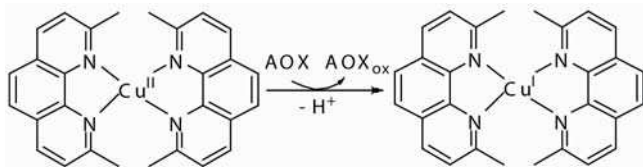
antioxidáns-kapacitásra, melyet gyökfogó képességnek (AE - antiradical efficiency) neveztek el. Ebben megjelenik mind a statikus EC_{50} mind a dinamikus jelzőszám is. AE-t az (5) egyenlet szerint definiálták:

$$AE = \frac{1}{EC_{50} \cdot T_{EC_{50}}} \quad (5)$$

Erre is alkalmaztak kvalitatív mérőszámokat: $AE \leq 10^{-3}$ alacsony; $10^{-3} < AE \leq 5 \times 10^{-3}$ közepes; $5 \times 10^{-3} < AE \leq 10^{-2}$ magas; $AE > 10^{-2}$ nagyon magas.^{13,14} Ezenkívül az EC_{50} troloxhoz viszonyított értékével is számoltunk.

2.3. A CUPRAC módszer

A módszer neve angol rövidítéséből (cupric ion reducing antioxidant capacity) ered és Reşat Apak és munkatársai¹⁶ dolgozták ki és alkalmazták elsőként 2004-ben. A teszt bisz(2,9-dimetil-1,10-fenantrolin)-réz(II)-t alkalmaz alapvegyületté. A központi ion redukciójával vörösbarna komplex képződik, melynek keletkezését UV-Vis spektroszkópiásan követhetjük (5. Ábra).



5. Ábra. A CUPRAC vizsgálat alapreakciója.

Minél nagyobb egy vegyület vizsgált antioxidáns hatása adott koncentrációnál, annál nagyobb lesz a képződő réz(I)-komplex abszorbanciája a mért hullámhosszon és így a hígítási sorra felvett pontok alapján kijelölt egyenes is meredekebb lesz. A felvett egyenesek meredekségét itt is a troloxra felvett egyenes meredekségéhez viszonyítjuk.

3. Vizsgálati eredmények

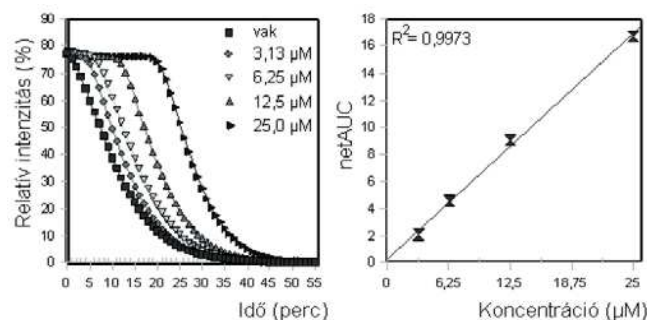
A vizsgált vegyületek közül az ORAC vizsgálat esetében a szelenocisztin (2), difenil-diszelenid (3), difenil-szelenid (4) és szelenokarbamid (8) adott pozitív eredményt. Metil-szeleno-cisztein (1) a mérésekkor még nem állt rendelkezésre. A DPPH• -tesztnél csak 8 bizonyult gyökfogónak, a többi vegyület nem mutatott aktivitást. A CUPRAC módszernél az 5 és 6 kivételével mindegyik vegyület mérhető antioxidáns hatást mutatott.

3.1. Az ORAC módszerrel kapott eredmények

A 6. ábrán a referenciaként használt troloxal szemben mért kemolumineszcencia lefutásokat lehet látni, mely jó egyezést mutat az irodalmi adatokkal. A pozitív ORAC eredményt adó minták esetében egy, az 55 perces időlimitbe már bele nem férő nagyobb koncentrációval is végrehajtottuk a mérést – így állítván be a határkoncentrációkat. 8 kivételével mindenhol a szokványos irodalmi lefutást tapasztaltuk.

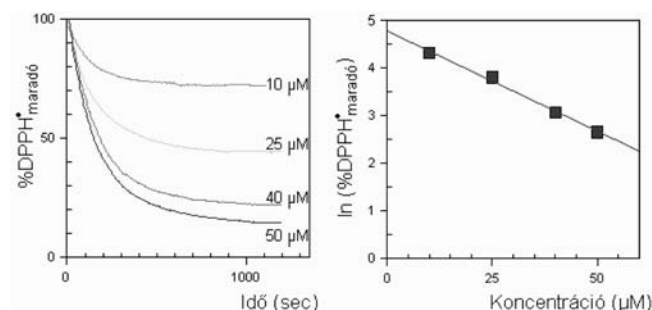
3.2. A DPPH• vizsgálat eredményei

Mivel csak a 8 vegyület reagált DPPH• -vel, a tioanalógiát is megvizsgáltuk, hogy legyen mivel összehasonlítani a kapott eredményt. A 8 vegyület esetében az irodalomból



6. Ábra. Trolox viselkedése AAPH-val szemben.

megszokott lefutású görbét kaptunk. A DPPH• -koncentráció egy ideig csökken, majd egy jól kivethető határértékhez tart. Az idő, amíg beáll az egyensúly, egyre több a növekvő koncentrációval, de az összefüggés láthatóan nem lineáris. A maradék gyök és a bevitt szelenokarbamid koncentráció között az irodalom¹³ által leírt logaritmikus összefüggés volt tapasztalható (4. egyenlet).



7. Ábra. Szelenokarbamid viselkedése DPPH• -val szemben.

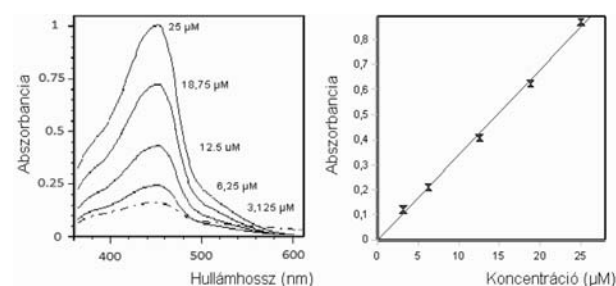
A 8 vegyülettel azonos koncentrációt alkalmazva nem tapasztaltunk változást, ezért jóval nagyobb mennyiséget mértünk be a 7 vegyületből, amit annak kiváló oldhatósága tett lehetővé. (1. Táblázat)

1. Táblázat. A DPPH• vizsgálat eredményei.

Vegyület	EC_{50} (g/kgDPPH•)	$T_{EC_{50}}$ (perc)	AE ($\times 10^{-3}$)	Besorolás
7	2545	39,4	0,01	alacsony
8	64,4	8,1	1,92	közepes

3.3. A CUPRAC módszer eredményei

Ennél a mérési módszerénél az irodalmi leíratot¹⁰ annyiban kellett kiegészítenünk, hogy az 1, 3, 4 vegyületek esetén



8.Ábra. CUPRAC vizsgálatra alkalmazott trolox hígítási sor.

tízszer töményebb oldattal hajtottuk végre a mérést. Ezzel a mérés határ is egy nagyságrenddel kitolódott. A vegyületek nagy része így mérhetővé vált. (2. táblázat)

4. Az eredmények értékelése

Az összefoglaló 2. táblázatból látható, hogy az egyes, különböző módszerrel kapott mérési eredmények egymással nem egyeznek meg. A 7 vegyület hozzávetőleg 50-szer volt aktívabb a CUPRAC módszerrel mérve, mint a DPPH• módszerrel. A 8 vegyület ORAC módszerrel a két lépcsős lefutás miatt nem volt kiértékelhető. Igaz ez 3 és 4 vegyület esetében is, ahol az ORAC és CUPRAC módszerek között nagyjából 30-szoros eltérést tapasztaltunk. Ennek ellenére érdemes felfigyelni arra, hogy a 4 vegyülethez képest sztöchiometriailag kétszeres szeléntartalmú 3, mind az ORAC mind a CUPRAC módszernél megközelítőleg kétszeres trolox ekvivalens értéket mutatott. Ez lehet a véletlen műve is, de véleményünk szerint a kapott eredményeket – és azt a tényt, hogy a Se-Se kötést tartalmazó 2 trolox ekvivalens értéke jóval közelebb van a másik ugyanilyen kötést tartalmazó vegyülethez – figyelembe véve, egy kimondottan a sztöchiometriai arányokra épülő kísérletsorozat felállítására is indokolt lehet.

2. Táblázat. A vizsgált vegyületek eredményeinek összefoglalása trolox-ekvivalensben.

Vegyület	ORAC	CUPRAC	*DPPH•
1	–	0,032	0
2	0,777	0	0
3	0,862	0,027	0
4	0,411	0,014	0
5	0	0	0
6	0	0	0
7	–	2,402	0,042
8	+	1,092	1,672
trolox	1	1	1

+ : pozitív, de mérhetetlen - : nem meghatározható *EC₅₀-ból meghatározva
0 : zéró AOC - : nem állt rendelkezésre

A 2. táblázatból kitűnik, hogy egyértelmű következtetések levonására egy módszer alkalmazása nem elégséges. Az eltérő mechanizmusok miatt rendre más és más eredményeket kapunk és ez individuális vegyületek esetén még sarkítottabban jelentkezik.¹⁵ ORAC módszer esetében nem, de a másik két protokollnál lehetőség adódott – az antioxidáns koncentrációk felől és a technikai kivitelezésen belül – a mérés határak kitolására. A DPPH• módszernél a mérés határ extrém kitolása (a szakvéleményesnél két nagyságrenddel kisebb AE érték) a tiokarbamid kiváló oldhatósága miatt sikerülhetett.

Összefoglalásként megállapíthatjuk, hogy a vizsgált szelénvegyületek jó része mérhető volt a három bemutatott módszer valamelyikével, leszámítva a +4-es oxidációs fokú szelént tartalmazó 5 és 6 vegyületeket. Ennek ellenére az egyes módszerek között nagyságrendbeli eltérések is jelentkeztek, ezért az egyedi vegyületek antioxidáns hatásának összehasonlítása ezekkel a standardizált módszerekkel is nehézkes és indokolatlan.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozunk az anyagi támogatásért az (OTKA K67871, OTKA K75783 és OTKA PD75360)-nak, a TÉT-nek, a COST-nak.

Hivatkozások

1. Sohal R.S. *Free Radical Biology & Medicine*, **2002**, 33, 573–574.
2. Spallholz J.E. *The Bulletin of Selenium-Tellurium Development Association*, **2001**.
3. Shamberger R.J. *Journal of the National Cancer Institute*, **1970**, 47, 931–936.
4. Shapiro J. R. *Annals of the New York Academy of Science*, **1972**, 192, 215–219.
5. Devillanova F. Ed. *Handbook of Chalcogen Chemistry – New Perspectives in Sulfur, Selenium and Tellurium*. The Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, **2007**; Vol. 1, pp 700–701.
6. Drake E.N. *Medical Hypotheses*, **2006**, 67, 318–322.
7. Turlo J.; Gutkowska B.; Herold F. *Food and Chemical Toxicology*, **2010**, 48, 1085–1091.
8. Xia Y, Hill KE, Byrne DW, Xu J, Burk RF. *American Journal of Clinical Nutrition*, **2005**, 81, 4, 829–34.
9. Mughesh G.; Panda A.; Singh H.B.; Puneekar N.S and Butcher R.J. *Journal of the American Chemical Society*, **2001**, 123, 839–850.
10. Takahashi H. et. al. *Life Sciences* **2005**, 76, 2185–2192.
11. Luchese C.; Stangherlin E.C.; Gay B.M. and Nogueira C.W. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **2009**, 72, 248–254.
12. Ou B. and Hampsch-Woodill M. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **2001**, 49, 4619–4626.
13. Brand-Williams W.; Bondet V.; Berset C. *Lebensmittelwissenschaft & Technologie*, **1997**, 30, 609–615.
14. Sánchez-Moreno C., Larrauri J. A., Saura-Calixto F. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, **1998**, 76, 270–276.
15. Zulueta A.; Esteve M.J. and Frígola A. *Food Chemistry*, **2009**, 114, 310–316.
16. Özyürek M.; Bektaşoğlu B.; Güllü K.; Güngör N. and Apak R. *Analytica Chimica Acta*, **2008**, 630, 28–39.

Measuring the antioxidative capacity of some selenium compound with standard methods

Antioxidant compounds play an important role as a health-protecting factor. In this article we have introduced three worldwide-used assays to measure antioxidant capacity (AOC) of selenium compounds. Selenium is incorporated into the enzyme called glutathione peroxidase (GPx). This vital enzyme protects cell membranes against undesirable reactions with soluble peroxides. Limited data are available on the AOC of this kind of selenium compounds. The antioxidant capacity

of selenium compounds were measured by three different analytical methods: 1.) oxygen radical absorbance capacity (ORAC), 2.) 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH•) assay and 3.) cupric ion reducing antioxidant capacity assay (CUPRAC). It can be concluded that the best method to evaluate selenium

compound's AOC is the CUPRAC assay. Among the compounds selenourea was the strongest reductant in CUPRAC assay. In addition, selenourea had an effective DPPH• scavenging activity and positive but immeasurable ORAC activity, too. The comparison of results obtained by the various methods seems to be very difficult.

A Li-As-Se rendszer $\text{Li}_2\text{Se}-\text{As}_2\text{Se}_3$ kvázi-biner metszetének fázisdiagramja és a LiAsSe_2 vegyület némely tulajdonságai

SZEMRÁD Emil*, SZIDEJ Vaszil⁺ és SZOLOMON András⁺⁺

⁺Ungvári Nemzeti Egyetem Vegyi Kara, Pidhirna u. 46, 88000, Ungvár, Ukrajna

⁺⁺Ukrán Nemzeti Tudományos Akadémia Elektronfizikai Intézete, Universzitetzka u. 21, 88017, Ungvár, Ukrajna

1. Bevezetés

A kémiai kölcsönhatás jellegét az M-As-Se (M = alkálifémek) rendszerekben eddig még nem tanulmányozták.

Az alkálifémek metaszeno-arszenitjeit (MAsSe_2) az Ungvári Állami Egyetemen állítottuk elő elsőként.¹ A LiAsSe_2 és NaAsSe_2 vegyületek kristályszerkezetének meghatározásáról külön közleményben számoltunk be.² A MAsSe_2 vegyületekről kiderült, hogy ezek félvezető anyagok, melyek tiltott sávjainak meghatároztuk az energiatartományait.³ Az alkálifémek metaszeno-arszenitjeinek előállításáról és tulajdonságaikról nyert információkat egy disszertáció összegzi.⁴ Ezen disszertáció a $\text{Li}_2\text{Se}-\text{As}_2\text{Se}_3$ rendszer kezdetleges, folyóiratokban nem publikált fázisdiagramját is tartalmazza.

A NaAsSe_2 vegyület előállítását és kristályszerkezetének felderítését később mások is publikálták.⁵ A KAsSe_2 , RbAsSe_2 és CsAsSe_2 előállításáról és szerkezetvizsgálatáról egy eredeti értekezés számolt be.⁶

Az adott közlemény aktualitása abból adódik, hogy az utóbbi évek során a LiAsSe_2 , majd a MAsSe_2 vegyületek gyakorlatilag fontos acentrikus szerkezetű módosulatát fedezték fel.^{7,8,9} Ez a tény arra készítetett bennünket, hogy felülvizsgáljuk és pontosítsuk a $\text{Li}_2\text{Se}-\text{As}_2\text{Se}_3$ rendszer fázisdiagramját, amelynek közlése értekezésünk legfontosabb célja.

2. Gyakorlati rész

Tanulmányoztuk a lítium-karbonát kölcsönhatását az arzén-szeleniddel és előállítottuk a LiAsSe_2 ternér vegyületet, melyet differenciál-termikus- (DTA), pördiffrakciós (XRD) és mikroszerkezet-analízissel (MSA) azonosítottunk, az elemi összetételét pedig elemanalízis és műszeres vizsgálatok segítségével határoztuk meg.¹

A LiAsSe_2 vegyület olvadásának kongruens jellegét, illetve más összetételű $\text{Li}_x\text{As}_y\text{Se}_z$ ternér vegyületek létezését a Li-As-Se hármass rendszer $\text{Li}_2\text{Se}-\text{As}_2\text{Se}_3$ kvázi-biner metszetének tanulmányozásával igyekeztünk megállapítani.

Az utóbbi alrendszer anyagmintáinak előállítását állandó hőmérsékletű direkt szintézissel nyertük grafitizált kvarcappullákban, melyekben diffúziós szivattyú segítségével 10^{-3} mbar nyomást állítottunk be.

Kiinduló anyagokként a Li_2Se és As_2Se_3 vegyületeket használtuk, melyeket a megfelelő elemekből állítottunk elő.

A B3 jelzésű lítiumot kvarcberendezésben vákuumszublimációval ($950-1000^\circ\text{C}$) tisztítottuk. A megtisztított lítiumot átvittük egy argonnal megtöltött kamrába, amelyben egy megfordított Y alakú üvegső egyik szárába helyeztük korundtégelybe, a másik szárába pedig a nagytisztaságú szelén került. A rendszert 300°C hőmérsékleten 50 óráig melegítettük. A keletkezett Li_2Se a korundtégelyben krémszínű volt.

Az As_2Se_3 vegyületet B5 tisztaságú arzén és B3 jelzésű szelén 24 órás összeolvasztásával nyertük 10^{-3} mbar nyomásig evakuált kvarcappullákban 800°C hőmérsékleten. A kompakt üvegszerű termék szürke színű volt, amelynek termikus paraméterei: $t_g = 180^\circ\text{C}$, $t_{olv} = 363^\circ\text{C}$.

Az $x\text{Li}_2\text{Se} \cdot (1-x)\text{As}_2\text{Se}_3$ anyagminták össztömege 7 g volt. Ezen anyagmintákat téglakemencében fokozatosan hevítettük 650°C hőmérsékletig 5 órán keresztül, e hőmérsékletet folyamatosan fenntartottuk 2 óráig, majd hűteni kezdtük 60°C /óra sebességgel 195°C -ig. Utóbbi hőmérsékleten 72 órán keresztül termosztáltuk a teljes homogenizálás céljából.

Az XRD-analízist az PKД-57 típusú Debye-kamrákban végeztük szimmetrikus és aszimmetrikus filmelhelyezést alkalmazva nikkell által szűrt rézsugárzás ($\text{Cu K}\beta$) segítségével. A felvételek körülményei: 45 kV, 10 mA, 2-3 órás expozíció. A vizsgálatok során az anyagmintákat egy vékony celluloid-kapillárisba adagoltuk, amelyet beragasztottunk. Ezt a műveletet argonnal töltött kamrában végeztük.

A DTA vizsgálatokat az HTP-62M termográf segítségével végeztük. A kemencét egyenletes melegítéssel ($10-15^\circ\text{C}/\text{perc}$) hevítettük. A hőmérsékletet kromel-alumel differenciális hőelemmel mértük. Az anyagminták vizsgálatát az $50-750^\circ\text{C}$ hőmérséklet-tartományban végeztük.

A mikroszerkezeti vizsgálatokat polírozott és maratott anyagminták felületein végeztük a MIM-7 sztereofémamikroszkóp segítségével $60-488\times$ -os nagyításokkal. A LiAsSe_2 mikrokeménységét Vickers-módszerrel mértük a PIMT-3 műszer segítségével.¹⁰

A LiAsSe_2 vegyület kémiai összetételét különböző vegyi és műszeres analitikai módszerekkel állapítottuk meg: a lítium

* Tel. +380312237252; e-mail : eszemrad@citromail.hu

tartalmát fotometrikan,¹¹ az arzén bromometrikan,^{12,13} a szelént gravimetrikan.^{12,14} Az anyagmintákat közepes töménységű (45-50%) kénsavban vagy salétromsavban oldottuk. A szelént úgy határoztuk meg, hogy az oldatban levő szelénessavat hidrazin-szulfáttal elemi szelénre redukáltuk. Az oldatból vörös szelén vált ki, melyet leszűrünk és 117°C-ra való hevítéssel szürke módosulattá alakítottunk, majd bemértük a tömegét. A meghatározás relatív hibája 0,6%. A szelén standard oldatait dioxidjának (SeO₂) oldása útján nyertük.

Az arzén tartalmát a szelén kiválasztása során nyert szűrletből határoztuk meg bromometrikan metilnarancs indikátor jelenlétében 0,5% relatív hibával.

A lítiumot fotometrikan az CΦ-4 spektrofotométer segítségével határoztuk meg. Az alkalmazott fotometrikan reagens toron-I volt. A fényelnyelőképességet $\lambda = 480$ nm hullámhosszon mértük. Standard oldatok készítésénél a LiNO₃·3H₂O vegyületet használtuk. A meghatározás relatív hibája 0,5%.

Ezen vegyület sűrűségét piknometrikan módszerrel határoztuk meg 20-24°C-on.¹⁵ Oldhatóságát tanulmányoztuk különböző szerves és szerves oldószerekben 40-100°C-on. A sűrűségmeghatározást toluolban végeztük, mivel a vizsgált vegyület ebben gyakorlatilag nem oldódik. Az anyagminták tömegét argonnal feltöltött kamrában mértük.

3. Az eredmények elemzése

A Li₂Se-As₂Se₃ rendszer anyagmintáinak különböző színűk voltak: a 0-40 mol% Li₂Se-et tartalmazó anyagminták feketék voltak, a 40-65 mol % Li₂Se esetében szürkésbarnák, a 65-80 mol % Li₂Se-koncentráció esetében a minták szürkék voltak. Mindegyik anyagminta porhanyós és higroszkópos volt. A mikroszerkezetvizsgálat kimutatta, hogy a Li₂Se.As₂Se₃ összetételű anyagminta egyfázisú, a többi két fázist tartalmaz. Az anyagminták melegítés közben lassan oldódnak vízben, etanolban, acetóban, benzolban és gyakorlatilag nem oldódnak szén-tetrakloridban és toluolban. Az anyagminták oldódásának mértéke növekszik a Li₂Se koncentrációjának növekedésével.

Az említett oldószerek dielektromos állandóinak (ϵ) értékei (H₂O: 78,5; C₂H₅OH: 24,2; (CH₃)₂CO: 20,4; C₆H₆: 2,275) alapján sikerült elméletileg összehasonlítani a LiAsSe₂ oldhatóságát (mol/dm³) az adott oldószerekben:¹⁶

$$c(\text{H}_2\text{O}) / c(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}) / c[(\text{CH}_3)_2\text{CO}] / c(\text{C}_6\text{H}_6) = 1 / 0,0293 / 0,0175 / 0,000024$$

Ami a LiAsSe₂ „viselkedését”, illetve állapotát illeti az adott oldatokban, az erősen polarizált vízben hidrolízis megy végbe valószínűleg a következő séma szerint: LiAsSe₂ + 2H₂O ↔ Li⁺ + OH⁻ + H₂AsSe₂O⁻ + H⁺

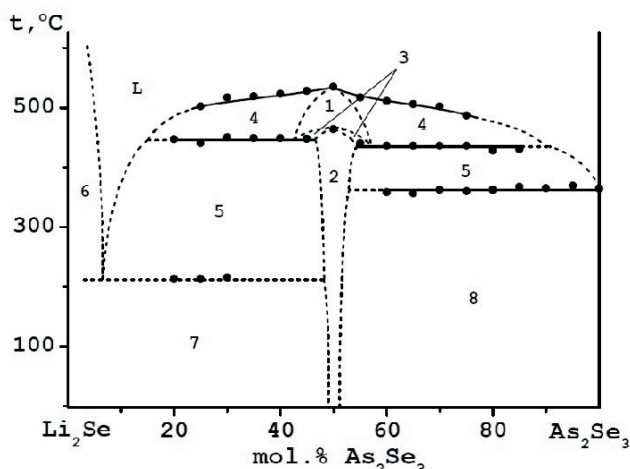
A lítium-ionok [Li(OH₂)_n]⁺ hidratált kationok formájában vannak jelen ezekben a vízes oldatokban.

Az alacsonyabb dielektromos állandóval rendelkező oldószerekben valószínűleg sokkal kifejezettebb az

ionos asszociáció. Ennek következtében egy új semleges részecske - ion-pár keletkezik:¹⁶ Li⁺ + AsSe₂⁻ = [Li⁺ AsSe₂]⁰. Ez a szpeciesz nem azonos a nemdiszociált LiAsSe₂ molekulával, mivel e részecskében csupán elektrosztatikus erők működnek. Azonban nem kizárható bonyolultabb összetételű ionos asszociátumok képződése sem.

Az xLi₂Se.(1-x)As₂Se₃ rendszer 17 anyagmintáját állítottuk elő az x = 0-0,80 tartományban. A DTA, XRD és mikroszerkezeti vizsgálatok eredményei alapján felépítettük a Li-As-Se ternér rendszer Li₂Se-As₂Se₃ kvázi-biner metszetének fázisdiagrammját (1. ábra). A rendszer Li₂Se és As₂Se₃ fázisainak kongruens olvadása megfelelően 302 és 375°C hőmérsékleten megy végbe.^{17,18} A vizsgált metszeten egy közbeeső ternér vegyület képződik, a LiAsSe₂, amelynek bizonyos homogenitási tartománya van és 464°C hőmérsékleten eutektoid $\alpha \leftrightarrow \beta$ fázisátalakulást szenved. Amint az az 1. ábrából kitűnik, a fázisdiagram 1-es jelzésű tartományában szilárd állapotú α -LiAsSe₂ van jelen, a 2-es jelzésűben pedig a szintén szilárd állapotú β -LiAsSe₂. Az ezen tartományokhoz csatlakozó kisméretű 3-as jelzésű tartományokban a ternér vegyület α és β módosulatai szilárd állapotban együtt léteznek, illetve egyensúlyban vannak. A Li₂Se fázis oldalán a 446°C-os hőmérsékleten elhelyezkedő eutektoid vízszintes vonal az α -LiAsSe₂ - β -LiAsSe₂ - L egyensúlyát szemlélteti. Megfelelően a jobboldali 435°C-os hőmérsékleten létező vízszintes vonal ugyanazon fázisok egyensúlyáról tanúskodik. Ezért a 4-gyel jelzett tartományokban az α -LiAsSe₂ és az olvadék vannak egyensúlyban, az 5-tel jelettekben pedig a β -LiAsSe₂ van egyensúlyban az olvadékkal.

Meg kell jegyezni azonban, hogy a diagram felépítésekor preparatív nehézségekkel talákoztunk a Li₂Se nagy vegyi reakciókészsége (még a grafitval bevont kvarccal is reagál) és higroszkópos tulajdonsága miatt. Ezért a 80-100 mol% Li₂Se-et tartalmazó anyagminták kezelése nehézkes bizonyult. A 6-os tartományban feltételezhető, hogy a Li₂Se van egyensúlyban az olvadékkal. Ebből kifolyólag a 213°C hőmérsékleten észlelt belső (endo-) effektusok alapján csupán feltételezhető a Li₂Se + β -LiAsSe₂ eutektikum képződése. A 7-es tartományban következetesen a szilárd halmazállapotú Li₂Se és β -LiAsSe₂ vannak egyensúlyban.



1. Ábra. A Li-As-Se ternér rendszer Li₂Se-As₂Se₃ kvázi-biner metszetének fázisdiagramja: 1 - α -LiAsSe_{2(s2)}}; 2 - β -LiAsSe_{2(s2)}}; 3 - α -LiAsSe_{2(s2)}} + β -LiAsSe_{2(s2)}}; 4 - α -LiAsSe₂ + L; 5 - β -LiAsSe₂ + L; 6 - Li₂Se + L; 7 - Li₂Se + β -LiAsSe₂; 8 - β -LiAsSe₂ + As₂Se₃

A 362°C hőmérsékleten rögzített vízszintes vonal a β -LiAsSe₂ és az As₂Se₃ fázisok eutektikus kölcsönhatását szemlélteti, azonban ez az eutektikum elfajul. A 8-as jelzésű tartományban a szilárd halmazállapotú β -LiAsSe₂ és As₂Se₃ egyensúlya létezik.

A Li₂Se.As₂Se₃ összetételű anyagmintát 420 és 480°C hőmérsékleteken hosszú ideig hevítettük, majd edzettük. Az edzés abban nyilvánult meg, hogy az adott hőmérsékleten levő anyagmintát hirtelen szobahőmérsékletre hűtöttük, ami biztosította az anyag magasabb hőmérsékletére jellemző stabil kristályszerkezet rögzítését. Az XRD analízis azt mutatta, hogy a 480°C-on megedzett anyagminta kevesebb reflexiót tartalmaz. Megállapítottuk, hogy a

LiAsSe₂ vegyület ezen magashőmérsékletű α -módosulata a NaCl típusú lapcentrált köbös szimmetriájú rendszerben kristályosodik, tehát tércsoportja Fm $\bar{3}$ m, az elemi cella paramétere a = 5,601 Å, Z = 2.

A 464°C hőmérséklet alatt a vegyület β -módosulata van jelen, amelynek alacsony szimmetriája van és a monoklin rendszerben kristályosodik, tércsoportja Cc.^{7,8}

A LiAsSe₂ vegyületet a Li₂CO₃ és As₂Se₃ vegyületek kölcsönhatásával állítottuk elő.¹ Az adott munkában e vegyületet a Li₂Se és As₂Se₃ bináris vegyületek összeolvastásával nyertük. Az 1.táblázatban a két módszerrel előállított ternér vegyület vegyi összetételét hasonlítjuk össze.

1. Táblázat. A lítium-metaszelenoarzenit vegyi összetétele.

Előállítási mód	Elemi tartalom tömeg%-ban						A termék összetétele
	Li		As		Se		
	Számított	Kísérleti	Számított	Kísérleti	Számított	Kísérleti	
Karbonátos módszer ¹	2,9	3,4	31,3	31,0	65,9	65,2	LiAsSe ₂
Szintézis Li ₂ Se+As ₂ Se ₃	2,9	2,8	31,3	30,9	65,9	65,6	LiAsSe ₂

Amint a fenti táblázatból kitűnik, a két különböző módszerrel előállított ternér vegyület vegyi összetétele gyakorlatilag megegyezik és megfelel a LiAsSe₂ képletnek. Ez azért vált lehetségessé, mivel a karbonátos módszer eredményeként, amint az az alábbi reakcióegyenletről kitűnik, a céltermék ternér vegyületen kívül magas hőmérsékleten csupán illékony melléktermékek keletkeztek:



Az alábbiakban felsoroljuk az adott vegyület némely számított paramétereit, illetve azokat a kísérleti adatokat, amelyek jellemzik a LiAsSe₂ legfontosabb fiziko-kémiai (2. és 3. táblázatok) és elektrofizikai tulajdonságait (3. táblázat).

2. Táblázat. A LiAsSe₂ vegyület némely számított és kísérleti úton kapott szerkezeti paramétere és kémiai kötésének jellegére utaló adat

Szín	Kristályszerkezet		Az $\alpha \leftrightarrow \beta$ polimorf átalakulás hőmérséklete, °C	A kristályrács energiája (U) ¹⁹ , kJ/mol	A kémiai kötés jellege ²⁰
	α -LiAsSe ₂ ^{2,4}	β -LiAsSe ₂ ^{7,8}			
		Monoklin rendszer			
	NaCl típusú	tércsoport Cc			
Szürke	lapcentrált rács ^{2,4} tércsoport Fm-3m a = 5,601 Å	a = 12,2872(14) Å b = 5,5419(7) Å c = 5,5533(6) Å	464	7384,5	Kovalens-ionos; Ionos összetevő i = 19,55%
	Z = 2	$\beta = 113,12(8)^\circ$ Z = 4			

A LiAsSe₂ vegyület kémiai kötése természeténél fogva kovalens-ionos. Az ionos összetevő Pauling módszere szerint mindössze $i = 1 - e(-0,22 \cdot \Delta X^2) = 19,55\%$ (ahol ΔX az elektronegativitások különbsége)

$$\Delta X = X_{\text{Se}} - \frac{X_{\text{Li}} + X_{\text{As}}}{2}$$

Az elektrofizikai mérések eredményeként bizonyítást nyert,^{3,4} hogy a karbonátos módszerrel előállított LiAsSe₂ szennyezéses félvezető. Az áramvezetés aktiválási energiája a 47-97, illetve a 135-200°C hőmérséklet-tartományokban 0,62, illetve 1,10 eV. A 135°C feletti hőmérsékleteken megkezdődik az anyag sajátvezetése (3. táblázat).

3. Táblázat. Az α -LiAsSe₂ vegyület legfontosabb fiziko-kémiai és elektrofizikai paramétereit

Sűrűség (d), g/cm ³		Olvadáspont, °C	Mikrokeménység (H), kg/mm ²	Elektromos ellenállás (ρ) 20°C-on, Ohm.cm	A tiltott sáv szélessége (E _g), eV
Kísérleti	Számított				
4,24	4,59	535	105	1,42.10 ¹³	1,10

4. Következtetések

A Li-As-Se ternér rendszer $\text{Li}_2\text{Se-As}_2\text{Se}_3$ kvázi-biner metszetére vonatkozó fázisdiagram megszerkesztése során természetesen előállítottuk a ternér LiAsSe_2 vegyület α - és β -módosulatait is, azonban az utóbbit nem sikerült monokristályos állapotban megkapni. Emiatt a β - LiAsSe_2 kristályszerkezetét nem határoztuk meg. Ezt a mulasztást sikerült pótolniuk az utóbbi években más kutatóknak,^{7,8} akik bebizonyították, hogy ezen módosulat acentrikus monoklin rendszerben kristályosodik.

Hasonló eredményre jutottak a γ - NaAsSe_2 vegyület esetében. Elméleti számítások és kísérleti adatok alapján kimutatták, hogy a γ - NaAsSe_2 vegyületnek aránylag nagy az ún. sztatikus SHG (second-harmonic-generation) együtt-hatója: 337,9 pm/V, amely a legnagyobb érték az összes ismert olyan funkcionális anyagok között, melyek tiltott sávja meghaladja az 1,0 eV értéket.

Ez alkotja az adott közlemény aktualitását.

Hivatkozások

- Holovej, M. I.; Szemrád, E. E.; Luzsnaja, N. P. *Zs.neorg.him.* **1969**, *14*, 2932-2936.
- Vorosilov, Ju. V.; Holovej, M. I.; Szemrád, E. E.; Peres, J. Ju. Vseszojuznaja konferencija po krisztallohimiji intermetállcseszkizh szojegyinyenyij. Abstracts. Lyvov. **1971**. P.20.
- Dovgoshei, N. I.; Nikolyuk, V. I.; Semrad, E. E.; Chepur, D. V.; Golovei, M. I. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Physics.* **1970**, *13*, 138-139.
- Szemrád, E. E. Kand. (Ph.D.) disszertáció, Az USzSzK Tudományos Akadémiája Vernádszkij V.I. Általános és

- Szervetlen Kémia Intézete. **1972**.
- Eisenmann, B.; Schäfer, H. *Z.anorg.allg.Chem.* **1979**, *456*, 87-94.
- Sheldrick, W.S.; Häusler, H.-J. *Z.anorg.allg.Chem.* **1988**, *561*, 139-148.
- Bera, T. K.; Jung-Hwan Song; Freeman, A. J.; Joon I. Jang; Ketterson, J. B.; Kanatzidis, M. G. *Angew.Chem.Int.Ed.* **2008**, *47*, 1-5.
- Bera, T.K.; Joon I. Jang; Jung-Hwan Song; Malliakas, Ch.D.; Freeman, A.J.; Ketterson, J.B.; Kanatzidis, M.G. *J.Am.Chem.Soc.* **2010**, *132*, 3484-3495.
- Ni Bi-Lian; Zhou He-Gen; Jiang Jun-Quan; Li Yi; Zhang Yong-Fan. *Acta Physico-Chimica Sinica* **2010**, *26*, 3052-3060.
- Szabó, Ö. *A vas- és acélpipar gyakorlati metallográfiája*. Műszaki könyvkiadó: Budapest., **1968**.
- Lazarev, A. I.; Lazareva, V. I. *Zs.anal.him.* **1968**, *23*, 36-40.
- Hillebrand, V. F.; Lengyel, G. E.; Bright, G. A.; Hofman, D. I. *Praktycseszkoje rukovodstvo ponyeorgányicseszkomu analizu*, Himija: Moszkva, **1966**.
- Kreskov, A. P. *Az analitikai kémia alapjai*, 2.kötet, Himija: Moszkva, **1970**.
- Nazarenko, I. I.; Jermakov A. N. *Analytycseszkaja himija szelená i tellurá*, Nauka: Moszkva, **1971**.
- Kivilisz, Sz.Sz. *Tyehnyika izmerenyijá plotnosztyi zsidkosztyej i tvjordih tyel*, Standardgiz: Moszkva, **1959**.
- Day C., Selbin J. *Tyeoretyicseszkaja neorganyicseszkaja himija*, Himija: Moszkva, **1976**. 567 old.
- Sangster J., Pelton A.D.. The Li-Se (Lithium-Selenium) System. *J.Phase Equilibria* **1997**, *18*, 181-184.
- Diagrami szosztojányija dvojnih metalyicseszkizh szisztem*. 1.kötet. Ny.P.Lyakisev - az Orosz Tudományos Akadémia akadémikusának szerkesztésében, Masinosztrojenyije: Moszkva, **1996**, 305.old.
- Ormont, B.F. *Vvegyenyije v fizicseszkujú himiju i krisztallohimiju poluprovodnyikov*, Viszsájá skolá: Moszkva, **1982**.
- Pauling, L. *The Nature of the Chemical Bond*. Third Edition, New-York, **1960**.

The $\text{Li}_2\text{Se-As}_2\text{Se}_3$ quasibinary section of the phase diagrams of the Li-As-Se system and some properties of the compound LiAsSe_2

Based on the results of differential thermal analysis (DTA), X-ray powder diffraction (XRD) and microstructure analysis, the partial phase diagram of the $\text{Li}_2\text{Se-As}_2\text{Se}_3$ quasibinary system of the Li-As-Se ternary system has been built. This phase diagram is partial because of the technical difficulties due to great chemical activity and hygroscopicity of Li_2Se . In the $\text{Li}_2\text{Se-As}_2\text{Se}_3$ system studied, only one ternary chemical compound – lithium-metaselenoarsenite (LiAsSe_2) has been discovered. This compound melts congruently at 535°C and has two polymorphs: the α modification with the centrosymmetric cubic NaCl-type structure (space group

$\text{Fm}\bar{3}\text{m}$, $a = 5,601 \text{ \AA}$; $Z = 2$) and the β modification with acentric monoclinic structure.^{7,8} The dystectiod $\alpha \leftrightarrow \beta$ polymorphic transformation takes place at the temperature of 464°C. The compound LiAsSe_2 was obtained using two methods: by the carbonates method and from the binary compound Li_2Se and As_2Se_3 . In this paper some chemical, physico-chemical and electrophysical properties and parameters of α - LiAsSe_2 have been determined. Density $d_{\text{exp}} = 4,24 \text{ g/cm}^3$; $d_{\text{calc}} = 4,59 \text{ g/cm}^3$. Microhardness $H = 105 \text{ kg/mm}^2$. Electric resistance at 20°C $\rho = 1,42 \cdot 10^{13} \text{ Ohm}\cdot\text{cm}$. The compound α - LiAsSe_2 is a semiconductor with the band gap $E_g = 1,10 \text{ eV}$.

Monoszacharid alapú királis koronaéterek szintézise és alkalmazása aszimmetrikus fázistranszfer reakciókban

RAPI Zsolt és BAKÓ Péter*

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, 1111 Budapest, Budafoki út 8.

1. Bevezetés

Közismert, hogy manapság a királis biológiailag aktív anyagok (gyógyszerek, növényvédőszer, kozmetikumok, stb.) felhasználásánál arra kell törekedni, hogy csak az egyik - a megfelelő hatású - enantiomer vegyület kerüljön kiszerezésre. Az enantiomer tiszta anyagok kinyerésének egyik módja a racém elegyek rezolválása (ipari méretekben még nagyrészt ezt a módszert alkalmazzák), a korszerűbb, gazdaságosabb módszer viszont a katalitikus aszimmetrikus szintézisek megvalósítása. Organokatalízis esetében általában egy királis szerves vegyületet használnak katalizátorként. Legismertebb képviselőik az L-prolin, a cinkona alkaloidok, a BINOL (1,1'-binaftil-2,2'-diol) származékai, valamint a borkősavból származtatható TADDOL és származékai. A téma jelentőségét mutatja, hogy a királis, átmeneti fémeket tartalmazó komplex katalizátorok kifejlesztését 2001-ben Nobel-díjjal jutalmazták. Ezek a gyakorlatban elterjedt szintetikus katalizátorok, de persze a teljesség kedvéért nem szabad megfeledkezni az enzimek széleskörű alkalmazásáról sem.

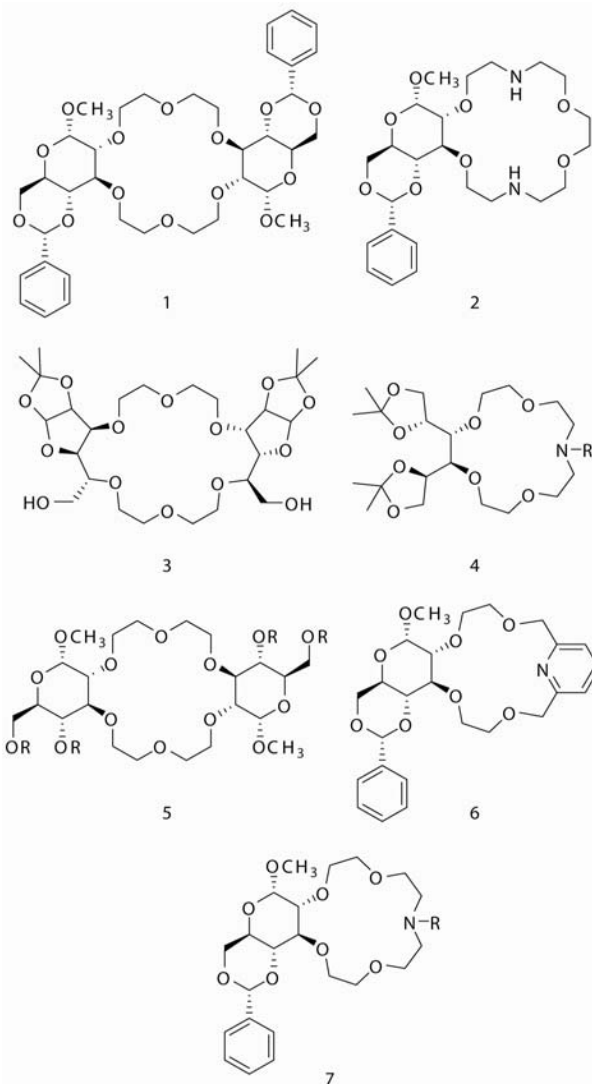
Az aszimmetrikus katalízisek egyik válfaja a fázistranszfer körülmények között végrehajtott reakciók köre. A fázistranszfer (FT) reakcióknak (kétfázisú rendszerben FT katalizátor hatására lejátszódó reakciók) több előnyük lehet a szerves szintézisek végrehajtásában. Egyszerűbben és enyhe reakciókörülmények között (nyomás nélkül, alacsony hőmérsékleten), környezetbarát módon (pl. víz az oldószer) lehet azokat megvalósítani. További előnyt jelent, ha a fázistranszfer katalizátor királis és a reakció folyamán aszimmetrikus indukciót képes generálni, aminek eredményeképpen az egyik enantiomer tisztán vagy nagy feleslegben keletkezik. A legjelentősebb királis fázistranszfer katalizátorok a cinkona alkaloidok különböző származékai (cinkonin, kinidin, cinkonidin, kinin, stb.).

A BME SzKT Tanszékén több mint három évtizede foglalkoznak monoszacharid alapú királis koronavegyületek szintézisével és vizsgálatával. Jó ideje kiderült, hogy ezek a cukor alapú makrociklusok - fázistranszfer katalizátorként alkalmazva - képesek bizonyos reakciókban aszimmetrikus indukciót kiváltani. Természetesen olyan reakciókról lehet szó, ahol királis termékek keletkezésére van lehetőség, és a reakció mechanizmusában szerepe van valamilyen fém kationnak

is. (A koronaéterek működése ebben különbözik a többi fázistranszfer katalizátortól, pl. a negyedrendű ammónium vegyületektől, hogy fém vagy ammónium kationnal való komplexképzéssel szállítják át a reagenst a szerves fázisba). Előnyös, hogy a kiindulási monoszacharidok általában

olcsók, sok sztereogén centrumot tartalmaznak és a belőlük nyert koronaéterek nem, vagy alig mérgezőek. Az említett előnyök indokolják a téma kutatását.

A munkacsoportban korábban többféle szénhidrátból (D-glükóz, D-galaktóz, D-mannóz stb.), cukoralkoholból (mannit), különböző gyűrűnagyságú (15-, 18-, 22-tagú) és különböző heteroatomokat (O, N, S, P) tartalmazó makrociklusokat szintetizáltak.¹⁻⁸ Néhány vegyülettípus az 1. ábrán látható.



1. Ábra. Szénhidrát alapú királis koronaéterek.

Bizonyították, hogy nem csak a szénhidrát fajtája, hanem a cukoregységen lévő, valamint a makrogyűrű nitrogénatomján

* email: pbako@mail.bme.hu

elhelyezkedő szubsztituensek (ún. oldalkarok) is jelentősen befolyásolják a koronaéter katalitikus tulajdonságait.

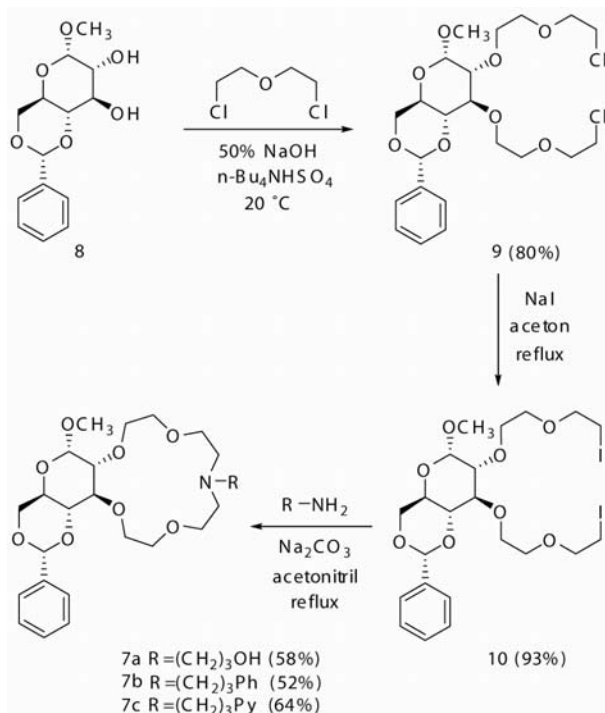
A vegyületek közül a monoaza-15-korona-5 típusú makrociklusok voltak a legjobb enantioszelektív katalizátorok, néhányuk jelentős aszimmetrikus indukciót generált egyes Michael-addíciós reakciókban⁵⁻¹⁰, Darzens-kondenzációkban^{5,8}, és α,β -enonok (telítetlen ketonok) epoxidációjában.¹¹⁻¹³ A munkacsoport eredményeiről egy összefoglaló közleményben számoltunk be.¹⁴

A témából eredően a bemutatott doktori munka is két részre osztható; egyrészt új, királis koronaétereket, ill. lariat étereket szintetizáltunk (utóbbi elnevezést használjuk, ha a koronagyűrű oldalkarja heteroatomot tartalmaz), másrészt ezeket, és a korábban előállított makrociklusokat enantioszelektív katalizátorként alkalmaztuk különféle fázistranszfer reakciókban, és kerestük az optimális szerkezeteket és reakciókörülményeket.¹⁵⁻¹⁷

2. Monoszacharid alapú koronaéterek szintézise

Jelen közleményben csak néhány jellemző szintézist mutatunk be a sokrétű doktori munkából.

Az α -D-glükopiranozid alapú lariat éter (**7**) nitrogénen függő szubsztituense (R) jelentősen befolyásolja a katalitikus tulajdonságot (korábban különböző alkil- és aralkilcsoportokat vizsgáltunk). Ezen oldalkarok módosítása a korábban kidolgozott (2. ábrán látható) reakcióképlet szerint történt.⁴

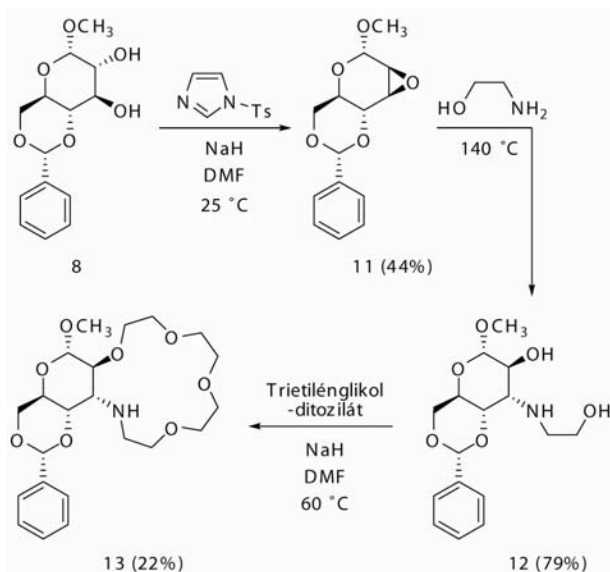


2. Ábra. Különböző oldalkarral szubsztituált α -D-glükopiranozid alapú lariat éterek szintézise.

A metil-4,6-O-benzilidén- α -D-glükopiranozidot (**8**) bisz(2-klóretil)éterrel reagáltatva (fázistranszfer katalitikus reakcióban) a **9** podandot, majd a klóratomokat jódra cserélve a **10** bisjódd származékot kaptuk. Ez a vegyület

alkalmas volt arra, hogy különböző elsőrendű aminokkal gyűrűt zárva, a megfelelő oldalkarral rendelkező D-glükóz alapú lariat éterek keletkezzenek. Korábbi vizsgálatok szerint a makrogyűrű nitrogénatomján három szénatomos oldalkar kialakítása kívánatos.⁸ Így 3-aminopropanollal a **7a**, 1-fenil-3-propilamminnal a **7b** és 2-(3-aminopropil)-piridinnel pedig a **7c** makrociklusokat állítottuk elő, oszlopkromatográfias tisztítás után, megfelelő termeléssel (52-64%).

Az eddig szintetizált **7** típusú molekulákban a nitrogénatom a cukoregységtől távol helyezkedik el. A makrociklus olyan változatát kívántuk előállítani, ahol a nitrogénatom az aszimmetrikus szénatom mellett található. Stratégiánk az volt, hogy valamilyen 2,3-anhidro-cukrot egy megfelelő aminnal (mint nukleofil reagens) reagáltatva regioselektíven nyissuk fel az epoxigyűrűt, és az így keletkezett vegyületet alakítsuk makrociklussá (3. ábra).



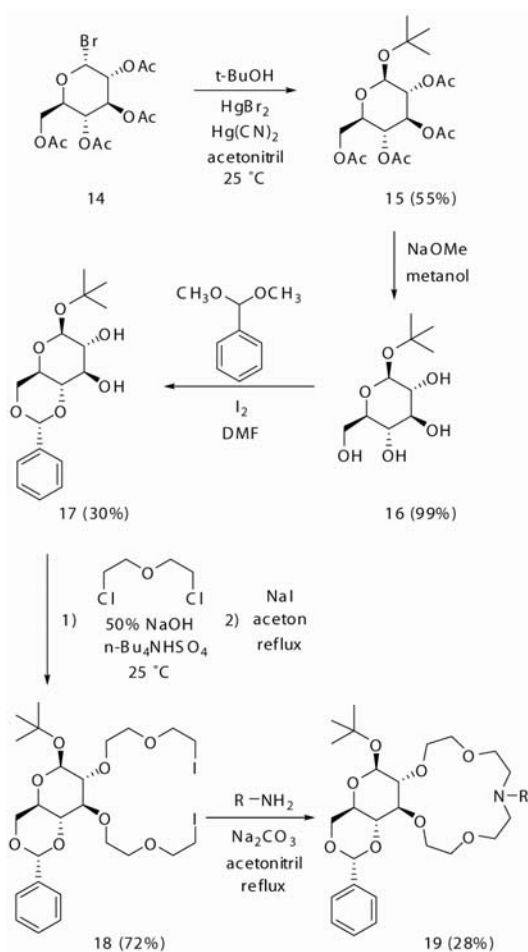
3. Ábra. α -D-Altropiranozid alapú koronaéter szintézise.

A **8** védett glükopiranozidot NaH és N -tozil-imidazol segítségével 2,3-anhidro-mannopiranoziddá (**11**) alakítottuk. Az etanol-amin addíciója a **11** anhidro-származékra - szerencsés módon - regio- és sztereoselektíven játszódtott le, és a **12** altróz-amin származék keletkezett jó termeléssel. Szerkezetét ^1H és ^{13}C NMR, valamint DEPT-135, COSY, HMQC, HMBC, H2BC spektroszkópiával bizonyítottuk. Ebből a vegyületből trietilnglikol-ditosiláttal, NaH jelenlétében egy altropiranozid egységet tartalmazó monoaza-15-korona-5 típusú makrociklust (**13**) állítottunk elő 22 %-os termeléssel.

Megfigyelhető, hogy az eddig bemutatott koronaéterekben a monoszacharid rész glikozidos hidroxilcsoportja metiléterként volt szubsztituálva (egyszerű előállítás). Vizsgálni kívántuk, hogy ez a védőcsoport mennyire befolyásolja a katalitikus tulajdonságot. A metiléter helyett *tert*-butiléter csoportot kívántunk a **7** vegyületben kialakítani (4. ábra).

α -Acetobrom-glükózból indultunk ki, melyet HgBr_2 és $\text{Hg}(\text{CN})_2$ katalizátor jelenlétében *tert*-butanolal reagáltattunk.¹⁸ A keletkezett β -*tert*-butil-glükozidot dezacetileztük, majd a **16** β -glükopiranozid 4-es és 6-

os hidroxilcsoportját benzilidén-acetáltként védjük.¹⁹ Az ilyen módon védett **17** hexapiranozid 2-es és 3-as hidroxilcsoportján a fent leírt módon alakítottuk ki a koronaéter gyűrűjét (**19**, R = (CH₂)₃OH).



4. Ábra. 1-O- β -*tert*-Butil-glükopiranozid egységet tartalmazó koronaéter szintézise.

3. Alkalmazás enantioszelektív katalizátorként

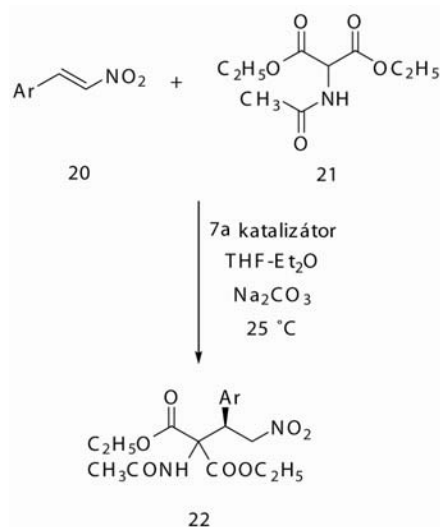
Az eddigi vizsgálatok alapján az α -D-glükopiranozid alapú, hidroxipropil oldalkarral bíró lariat éter (**7a**, R = (CH₂)₃OH) bizonyult a leghatásosabb enantioszelektív katalizátornak, ezért ennek alkalmazásával mutatunk be néhány aszimmetrikus reakciót.

3.1. Michael-addíciós reakciók

Michael-típusú reakciók közül korábban a 2-nitropropán kalcionra történő addícióját tanulmányoztuk részletesen monoszacharid alapú koronaéterek jelenlétében.¹⁵

Újabbán kiderült, hogy a **7a** vegyület hatásos katalizátor (15 mol %) a dietil-acetamidomalonát β -nitrosztirolra (illetve szubsztituált származékaira) történő addíciójában is (5. ábra).¹⁶ Ez egy szilárd-folyadék fázisú reakció, érdekessége, hogy vízmentes Na₂CO₃ a bázis, feltehetően ennek felületén játszódik le a reakció. A fellépő aszimmetrikus indukció erősen függ az oldószertől, a THF-dietil-éter 1:4 arányú elegye bizonyult optimálisnak. A **22a-g** Michael-adduktokat kromatográfiásan tisztítottuk, az enantiomerek arányát

királis HPLC segítségével határoztuk meg. Néhány kísérlet eredményét az 1. táblázat mutatja.



5. Ábra. Dietil-acetamidomalonát (**21**) addíciója *transz*- β -nitroalkénekre **7a** katalizátor jelenlétében.

1. Táblázat. Dietil-acetamidomalonát addíciója *transz*- β -nitroalkénekre, **7a** katalizátor jelenlétében.

Kísérlet	Ar csoport	Idő, h	Term, % ^a	ee, % ^b
1	Ph	3	22a : 60	99
2	2-Cl-C ₆ H ₄	3.5	22b : 76	67
3	3-H ₃ CO-C ₆ H ₄	2	22c : 51	60
4	4-Cl-C ₆ H ₄	4	22d : 45	99
5	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	6	22e : 78	97
6	4-H ₃ CO-C ₆ H ₄	4	22f : 39	34
7	piperonil	7	22g : 52	72

^a Termelés preparatív VRK alapján;

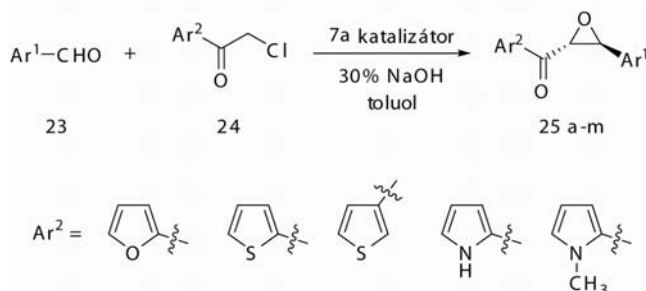
^b Az enantiomerfelesleg meghatározása királis HPLC-vel, a megfelelő racém vegyületek spektrumának összehasonlításával történt. Az összes vegyület negatív irányú fajlagos forgatást mutat.

Látható, hogy a szubsztituálatlan β -nitrosztirolral 99% enantiomerfelesleget értünk el (1. kísérlet). Ez az érték csökkent *orto*- és *meta*-szubsztituált származékok esetén (2-3 kísérlet), de a *para* helyzetű elektronszívó szubsztituensekkel ismét 97-99%-os enantioszelektivitással kaptuk a Michael-adduktokat (4-5 kísérlet). Ha azonban *para* helyzetben elektronszívó metoxi-szubsztituens található, akkor csak 34% ee értéket kaptunk. Úgy tűnik, hogy az aromás gyűrűn elhelyezkedő szubsztituensek szterikusan és elektronikusan is befolyásolják az aszimmetrikus indukció mértékét. A negatív irányú optikai forgatású **22a** vegyület *S* konfigurációjú (ismert az irodalomban).

3.2. Darzens-kondenzációk

Az aromás epoxiketonok biológiailag aktív vegyületek, gyógyszerek, növényvédőszeresek fontos alkotórészei. Mivel ezek általában diasztereomerek, négy királis izomer lehetséges. Számos katalitikus módszert fejlesztettek ki az enantiomer tiszta epoxiketon származékok előállítására.

A legegyszerűbb (egylépéses) módszer a Darzens-kondenzáció, amikor is egy α -halogénezett oxovegyületet reagáltatnak (aromás) aldehidekkel. Ezt a reakciót korábban már vizsgáltuk α -klóracetofenon és különböző aromás aldehidek esetében.^{5,8} Most heteroaromás gyűrűt (2-furil-, 2-tienil-, 3-tienil-, 2-pirrolil-, 2-*N*-metil-pirrolil) tartalmazó epoxivegyületeket állítottunk elő folyadék-folyadék (toluol/vizes NaOH) rendszerben, a glükóz-alapú **7a** katalizátor jelenlétében (6. ábra).^{16,20} Ezzel a katalizátorral minden esetben diasztereoselektíven mentek végbe a reakciók, és csak *transz* epoxiketonok keletkeztek (két enantiomer).



6. Ábra. Heteroaromás α -klór-ke-tonok aszimmetrikus Darzens-reakciói aromás aldehidekkel.

A kísérletsorozatokból csak néhány példát mutatunk be összehasonlítás végett (2. táblázat).

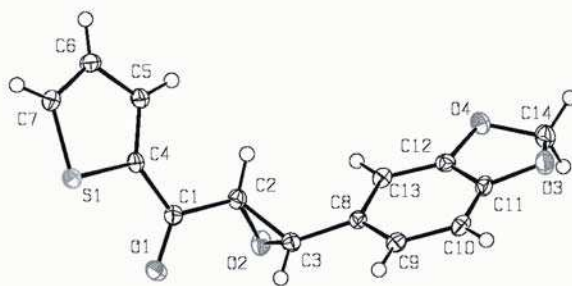
A 2-klóracetil-furán benzaldehiddel 54%, 2-metil-benzaldehiddel 57%, piperonállal 64% enantiomerfelesleggel eredményezte a megfelelő epoxiketonokat. Nagyobb enantioszelektivitást értünk el a 2-klóracetil-tiofén reakcióiban (4-6. kísérlet), maximális eredményt a piperonállal tapasztaltunk (**25f**, 86% ee). Röntgendiffrakciós vizsgálat alapján a **25f** vegyület abszolút konfigurációja 2*R*,3*S* (7. ábra).¹⁶

2. Táblázat. Heteroaromás α -klóracetil-ke-tonok aszimmetrikus Darzens-kondenzációja aromás aldehidekkel **7a** katalizátor jelenlétében, -5 °C hőmérsékleten.

Kísérlet	Ar ²	Ar ¹	Idő, h	Term, % ^a	ee, % ^b
1	2-furil	Ph	8	25a : 55	54 d
2	2-furil	2-H ₃ C-C ₆ H ₄	12	25b : 64	57 (84)
3	2-furil	piperonil	3	25c : 45	64
4	2-tienil	Ph	5	25d : 63	71 (84)
5	2-tienil	2-H ₃ C-C ₆ H ₄	3	25e : 79	68 (85)
6	2-tienil	piperonil	5	25f : 57	86 (100)
7	3-tienil	Ph	4	25g : 53	52 (66)
8	3-tienil	2-H ₃ C-C ₆ H ₄	3	25h : 51	52 (85)
9	2-pirrolil	Ph	0.8	25i : 33	36
10	2-pirrolil	2-H ₃ C-C ₆ H ₄	0.5	25j : 28	20
11	2-pirrolil	1-naftil	0.8	25k : 22	51(64)
12	<i>N</i> -metil-2-pirrolil	Ph	5	25l : 72	16
13	<i>N</i> -metil-2-pirrolil	2-Cl-C ₆ H ₄	4.5	25m : 59	19

^a Termelési adatok preparatív VRK alapján;

^b Enantiomer arányok meghatározása ¹H NMR spektroszkópián Eu(hfc)₃ királis shift reagens segítségével. Zárójelben az EtOH-ból átkristályosított termék optikai tisztasága látható.

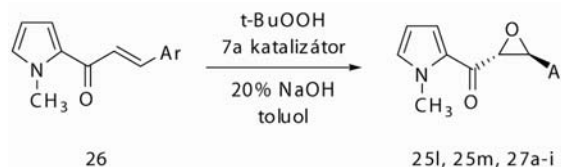


7. Ábra. A **25f** epoxiketon röntgendiffrakciós szerkezete.

A 3-klóracetil-tiofén reakcióiban kisebb ee értékeket mértünk (7-8 kísérlet) és még gyengébb eredményeket a pirrol- és *N*-metil-pirrol gyűrűt tartalmazó vegyületek esetében (9-11. illetve 12-13 kísérlet). Ez utóbbi vegyületeket epoxidálással jóval nagyobb enantio-szelektivitással tudtuk előállítani.

3.3. Epoxidálás

Korábban a kalkon és kalkon analogonok aszimmetrikus epoxidációjában hatásos katalizátornak bizonyultak az α -D-glükopiranozid alapú koronaéterek. Vizsgáltuk, hogy a kalkon aromás gyűrűin lévő szubsztituensek hogyan befolyásolják az aszimmetrikus indukció mértékét.¹⁷ Most bemutatjuk az *N*-metil-pirrol egységet tartalmazó epoxiketonok aszimmetrikus szintézisét folyadék-folyadék kétfázisú rendszerben. Ez kétlépéses módszer; először elkészítettük *N*-metil-2-acetilpirrolból és a különböző aromás aldehidekből a megfelelő α,β -telítetlen ke-tonokat (**26**) majd ezeket oxidáltuk *tert*-butilhidroperoxiddal lúgos közegben, **7a** lariat éter jelenlétében (8. ábra).²⁰ Az eredményeket az 3. táblázatban foglaltuk össze.



8.Ábra. *N*-metil-pirrol egységet tartalmazó epoxiketonok előállítása.

A **25l** (Ar = Ph) epoxiketon jó termeléssel és 79%-os enantioszelektivitással keletkezett. A fenil csoporton *ortho* helyzetű klór szubsztituensnél csökkent (51% ee), *meta*- és *para* helyzetű klór szubsztituens (**27a** és **27b**) esetében ismét magas enantioszelektivitást tapasztaltunk (79%, ill. 81% ee). Ugyanez a tendencia figyelhető meg az *ortho*-, *meta*- ill. *para* helyzetű metil-szubsztituált vegyületek esetében is (**27c-e**, 65%, 70%, 79% ee). Úgy tűnik, ha a szubsztituens közel van a reakció centrumához, akkor kisebb enantioszelektivitással keletkezik a termék, mint ha távol esik a reakció centrumától. Ez szterikus hatásra enged következtetni. Maximális optikai tisztaságot a **27h** és **27i** nitro-származékoknál tapasztaltunk (88% ill. 83% ee).

A bemutatott eredmények azt bizonyítják, hogy érdemes természetes anyagokból, nevezetesen cukrokból királis koronaétereket készíteni, mert segítségükkel néhány reakcióban jó enantioszelektivitás érhető el. További vizsgálatok bővíthetik a felhasználás területét.

3. Táblázat. *N*-metil-pirrol egységet tartalmazó α,β -telítetlen ketonok (26) aszimmetrikus epoxidációja **7a** katalizátor jelenlétében, 22 °C-on.

Kísérlet	Ar	Idő, h	Term, % ^a	ee, % ^b
1	Ph	46	25l : 80	79
2	2-Cl-C ₆ H ₄	100	25m : 73	51
3	3-Cl-C ₆ H ₄	122	27a : 88	79
4	4-Cl-C ₆ H ₄	240	27b : 92	81
5	2-H ₃ C-C ₆ H ₄	160	27c : 65	65
6	3-H ₃ C-C ₆ H ₄	68	27d : 79	70
7	4-H ₃ C-C ₆ H ₄	48	27e : 83	79
8	1-naftil	168	27f : 72	70
9	2-naftil	52	27g : 69	77
10	3-O ₂ N-C ₆ H ₄	19	27h : 48	88
11	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	48	27i : 52	83

^aTermelési adatok preparatív VRK alapján;

^bEnantiomer arányok meghatározása ¹H NMR spektroszkópiásan Eu(hfc)₃ királis shift reagens segítségével történtek. A vegyületek 27f kivételével negatív irányú fajlagos forgatást mutattak.

Köszönetnyilvánítás

Ez a közlemény Rapi Zsolt PhD disszertációja alapján készült (védés: 2012 szept. 18). A munka szakmai tartalma kapcsolódik a „Minőség-orientált, összehangolt oktatási és K+F+I stratégia, valamint működési modell kidolgozása a Műegyetemen” c. projekt szakmai célkitűzéseinek megvalósításához. A projekt megvalósítását az Új Széchenyi Terv TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KMR-2010-0002 programja valamint az OTKA K 75098 támogatja. A szerző (R. Zs.) szintén köszönettel tartozik a Richter Gedeon Nyrt. kutatási ösztöndíjért.

Hivatkozások

- Bakó, P.; Tőke, L. *Magyar Kémiai Folyóirat* **1999**, *105*, 169-172.
- Novák, T.; Bakó, P.; Keglevich, G.; Ludányi, K.; Tőke L. *Magyar Kémiai Folyóirat* **2000**, *106*, 171-176
- Huszthy, P.; Bakó, P.; Makó, A.; Tőke L. *Magyar Kémiai Folyóirat* **2005**, *111*, 55-64.
- Bakó, P.; Tőke L. *J. Incl. Phenom.* **1995**, *23*, 195-201.
- Bakó, P.; Szöllősy, Á.; Bombicz, P.; Tőke L. *Synlett* **1997**, 291-92.
- Bakó, P.; Kiss, T.; Tőke, L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7259-7262.
- Bakó, P.; Vizvardi, K.; Bajor, Z.; Tőke L. *Chem. Comm.* **1998**, 1193-94.
- Bakó, P.; Czinege, E.; Bakó, T.; Czugler, M.; Tőke, L. *Tetrahedron:Asymmetry* **1999**, *10*, 4539-4551.
- Bakó, P.; Bajor, Z.; Tőke L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1.* **1999**, 3651-3656.
- Bakó, T.; Bakó, P.; Szöllősy, Á.; Czugler, M.; Keglevich, G.; Tőke, L. *Tetrahedron:Asymmetry* **2002**, *13*, 203-209.
- Bakó, T.; Bakó, P.; Keglevich, G.; Bombicz, P.; Kubinyi, M.; Pál, K.; Bodor, S.; Makó, A.; Tőke, L. *Tetrahedron:Asymmetry* **2004**, *15*, 1589-1595.
- Bakó, P.; Makó, A.; Keglevich, G.; Kubinyi, M.; Pál, K. *Tetrahedron:Asymmetry* **2005**, *16*, 1861-1871.
- Makó, A.; Menyhárt, K. D.; Bakó, P.; Keglevich, Gy.; Tőke, L. *J. Mol. Struct.* **2008**, *892*, 336-342.
- Bakó, P.; Keglevich, G.; Rapi, Z. *Lett. Org. Chem.* **2010**, *7*, 645-656.

- Makó, A.; Rapi, Z.; Drahos, L.; Szöllősy, Á.; Keglevich, G.; Bakó, P. *Lett. Org. Chem.* **2010**, *7*, 424-431.
- Bakó, P.; Rapi, Z.; Keglevich, G.; Szabó, T.; Solti, P. L.; Vigh, T.; Grün, A.; Holczbauer, T. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1473-1476.
- Makó, A.; Rapi, Z.; Keglevich, G.; Szöllősy, Á.; Drahos, L.; Hegedűs, L.; Bakó, P. *Tetrahedron:Asymmetry* **2010**, *21*, 919-925.
- Cocker D., Jukes E. L., Sinnott M. L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1973**, 190-194.
- Panchadhajee R., Misra A. K. *J. Carb. Chem.* **2008**, *27*, 148-155.
- Rapi, Z.; Szabó, T.; Keglevich, G.; Szöllősy, Á.; Drahos, L.; Bakó, P. *Tetrahedron:Asymmetry* **2011**, *22*, 1189-1196.

Synthesis of monosaccharide-based chiral crown ethers and their application in asymmetric phase-transfer reactions

The monosaccharide-based crown ethers and lariat ethers are useful as chiral phase transfer catalysts in various enantioselective reactions. Several representatives of these crown ethers showed significant asymmetric induction as catalyst, among them the monoaza-15-crown-5 type lariat ethers synthesized from D-glucose and D-mannose proved to be the most efficient ones on the basis of the earlier investigations. It was demonstrated that the magnitude of the asymmetric induction of these monosaccharidebased chiral crown ethers depend significantly not only on the type of sugar units, but also on the substituents attached to the macrocycle frameworks.

The PhD work is consisting of two main parts: synthesis of new monosaccharid-based crown ethers and their application as phase transfer catalyst in various enantioselective reactions.

We show a typical synthetic route for the synthesis of few glucopyranoside-based 15-membered monoazacrown ethers having different pendant arms (**7a**, R=(CH₂)₃OH; **7b**, R=(CH₂)₃Ph; **7c**, R=(CH₂)₃Py) on the nitrogen atom of the macrocycle.

Reaction of a protected 2,3-anhydro-mannopyranoside (**11**) with ethanolamine resulted an altropyranoside-amine derivative (**12**) during regioselective and stereoselective ring-opening. The structure of compound **12** was proven by ¹H and ¹³C NMR and on the basis of DEPT-135, COSY, HMQC, HMBC and H2BC spectra. The altrose-based monoaza-15-crown-5 macrocycle (**13**) was obtained from compound **12** by cyclisation with triethyleneglycol ditosylate.

A β-D-glucose-based crown ether was synthesized (in five steps), in which the glycosidic hydroxyl group of the carbohydrate was protected by *tert*-butyl group (**19**).

Chiral crown ethers were tested in an asymmetric Michael addition, a few Darzens condensations and in an epoxidation reaction.

The addition of diethyl acetamidomalonate (**21**) to nitrostyrene derivatives (**20**) was carried out in a solid-liquid two phase system employing 15 mol% of α-D-glucopyranoside-based crown ether **7a**. After reaction times of 2-7 h, ee values ranging from 34% to 99% were obtained. The enantioselectivity depended strongly on the substitution pattern of the β-nitrostyrene. The best results were obtained with β-nitrostyrene and *p*-chloro-β-nitrostyrene leading to an ee of 99% in both cases. The absolute configuration of Michael adducts with negative optical rotation was (S).

The Darzens condensation of heteroaromatic α-chloroacetyl derivatives **24** with aromatic aldehydes was studied in a liquidliquid two phase system in toluene, employing 30% aq. NaOH as the base

and 7 mol% of catalyst **7a** at a temperature of -5°C. The *trans*-epoxyketones were obtained in all experiments in a diastereomeric excess (de) of >98%. The asymmetric induction expressed in the terms of the enantiomeric excess (ee) was determined by ¹H NMR analysis. The chiral catalyst **7a** afforded moderate to good enantioselectivities in the reaction of 2-chloroacetyl furan (up to 64% ee), 2-chloroacetylthiophene (up to 86% ee), 3-chloroacetylthiophene (up to 52% ee).

The epoxyketones containing pyrrole and *N*-methylpyrrole moiety (**25i-k** and **25l-m**) were obtained in poor yields and low

enantioselectivities (up to 51% and 19% ee, respectively) in Darzens condensation, but the epoxidation of the corresponding α,β -enones gave the products (**25l-m** and **27a-i**) in much better yields and ee values (51-88% ee). Certain trend is observed, for example: the 2-chloro-, 3-chloro- and 4-chlorophenyl epoxyketones were obtained in 51%, 79% and 81% ee values, respectively.

The absolute configurations of several of the epoxyketones were determined by single crystal X-ray analysis. The glucose-based catalyst **7a** promoted mostly the formation of the *2R,3S* enantiomer with negative specific rotation (except the 1-naphthyl derivatives formed in positive optical rotation).

Életem és pályafutásom

PAVLÁTH Attila*



Pavlath Attila

“Az életet már megjártam....”

Arany János remélhetőleg megbocsátja, hogy eseménydús életem leírásának címéül ezt az idézetet választottam. Hatvan éves kémiai pályafutásomról beszámolva nem szeretnék szerénytelennek feltűnni, de ezen évek alatt széleskörű kutatásokat folytattam a kémia majdnem minden ágazatában. Körülbelül 30 évet töltöttem fluorkémiával, 10 évet alacsony nyomású elektromos kislülési reakciókkal, 10 évet az energia válság alatt a nyersolajat mezőgazdasági anyagokkal való helyettesítésével és több mint 30 évet az amerikai mezőgazdaság különböző problémáinak megoldásával. Mivel kémiai pályafutásomat a húszas éveimben kezdtem, valószínűleg én lennék a legfiatalabb kinézésű százéves kémikus, ha e kutatásaimat nem párhuzamosan végeztem volna.

1930. március 11.-én születtem négygyermekes családból Budán, az Attila utcában. A családi krónika nem említi, hogy nevemet ezért kaptam-e, vagy csupán csak véletlen volt. Családom 1933-ban vidékre költözött, hogy a gyerekeknek több mozgási lehetősége legyen. A vegyészet iránti érdeklődésem a háború alatt kezdődött, amikor lehetőséget kerestem a cukor pótlására. Édesapám a Műegyetem gépészmérnöki karán szerezte oklevelét és könyvtárában megtaláltam a régi elemi iskolai kémiai tankönyvét. Ennek lapozgatása közben felkeltette érdeklődésemet a krumplicukor előállítására burgonyakeményítéssel savas

hidrolízissel. Emlékezetem szerint a végtermék nem volt nagyon édes, de akkoriban nem voltunk válogatósak, főleg ha a választás a savanykás krumplicukor és a beválthatatlan cukorjegy között volt.

A háború utáni körülmények arra kényszerítettek, hogy gimnáziumi tanulmányaimat másfél évvel elhalasszam. Édesapámmal együtt rendbe kellett hozni a háború alatt tönkrement családi házat és a háztáji kertet. Miután a körülmények megjavultak, és a ház és kert némi megélhetést biztosított családunk számára, nekiálltam, hogy az elmulasztott éveket bepótoljam. A gimnázium 5.-7. osztályát másfél év alatt, magántanulóként, önmagam tanításával végeztem el és így utolértem kortársaimat. A gimnázium nyolcadik osztályát már a kispesti Deák Ferenc reálgimnáziumban végeztem és 1948-ban “summa cum laude” érettségi bizonyítvánnyal pályaválasztás előtt álltam. Jóllehet édesapám gépészmérnöki pályafutása csábított, mégis úgy döntöttem, hogy a Műegyetem Vegyészmérnöki Karára folyamodomok felvételért.

Szerencsémre, 1948 volt az utolsó év a Műegyetemen, amikor a felvételt még névtelen írásbeli vizsga alapján és nem politikai alapon döntötték el. Így 725 jelentkező közül bekerültem a 110 létszámú elsőéves évfolyamba. Sikeresen túléltem az 1949-1950-es évek politikai tisztogatásait, ami számos értelmiségi származású évfolyamtársam eltávolításához vezetett az egyetemről. Valószínűleg az mentett meg, hogy egyike voltam az évfolyam legjobbjainak, matematikai és fizikai tanulóköröket vezettem. Így lehetetlen volt mondva csinált érvekkel eltávolítani, amelyek alapján más, politikailag nem kívánatos évfolyamtársamat kizárták.

Egyetemi tanulmányaim elvégzése után terveztem feleségül venni gimnáziumi iskolatársamat, aki bölcsészkar hallgató volt. Mivel a jövőbeli munkahely kiválasztása nem egyéni választás alapján történt, hanem az állam döntötte el, nagy lehetőség volt arra, hogy végzés után egymástól messze helyeznek el bennünket. Ezen esély csökkentésére 1951-ben, harmadéves hallgatóként, összeházasodtunk csendes templomi esküvőt tartva, ami akkor nem volt veszélytelen vállalkozás!

Negyed éves hallgatóként a Szerves Kémiai Tanszéken kezdtem el dolgozni, mint kutatási segédmunkatárs. Érdekes megemlítenem, hogy a cukorkémia ekkor is befolyásolta pályafutásomat, jóllehet ellenkező irányban. Első kísérletem, a Zemplén-tanszék hagyományaihoz híven, egy cukor származék, az fluoro-acetoglukóz előállítására volt. A cukorkémiát azonban nem találtam érdekesnek. Oláh György kollégámmal együtt “szentségtörő” módon eltértünk a cukorkémiától és megalapítottuk a magyar

*Pavlath Attila az MTA külső tagja, e-mail: attilapavlath@yahoo.com

fluorkémiát. Diplomám megszerzése után sikerült állást kapnom a Szerves Kémiai Tanszéken, mint tanársegéd. Mivel feleségem szintén Budapesten kapott állást, így szerencsésen elkerültük a távházasság problémáit.

A cukorkémiával nem volt kedvem foglalkozni, a fluorkémia viszont túl sok izgalmat okozott, főleg feleségem számára. Az irodalom szerint a fluoro-etanolnak, a fluoro-mustárnak és a fluoro-foszfát észtereknek van bizonyos mértékű antikarcinogén hatása. Az ötlet az volt, hogy a három vegyület kombinálása, 2-fluoro-etil-(bisz-2-fluoro-etilamino)-fluoro-foszfát formájában, szinergetikus hatást eredményezhet. Nagy problémát az okozott, hogy a három alapvegyület, mint ideg-gáz, egymagában is nagyon toxikus, tehát hasonló szinergetikus hatás volt várható a kombinált vegyület toxicitásában is. Ezt sajátmagamon is tapasztaltam, amikor a bisz-(2-fluoroetil)-fluoro-foszfát már kisebb mennyiségekben is az ideggáz tüneteit eredményezte¹. Feleségem nagy megkönnyebbülésére, az ezirányú kísérleteket nem folytattam tovább.

Figyelmem ezután az elemi fluor reakcióira terelődött, ami "csak" robbanási veszélyt jelentett. Ez azonban még mindig sok volt a szerves tanszéki kollégáknak. Ezért a tanszék erkélyét alakítottuk át laboratóriummá, ahol effajta veszélyes kísérleteket is végezhetünk, az intézeti kutatószemélyzet többi tagjainak veszélyeztetése nélkül. Oláh György és Kuhn István kollégáimmal együtt oda száműztek bennünket. Ez a nem több mint 30 m²es helyiség szolgált aztán mind laboratóriumnak, mint irodának, és ez lett a magyarországi fluorkémiai kutatások szülőhelye. Később, a Központi Kémiai Kutató Intézet megalapításával nagyobb helyett kaptunk a Műanyag Kutató Intézetben, ahol a szó legszorosabb értelmében is könnyebben lélegeztünk.

Az elemi fluorral való kísérletek robbanási lehetőségei miatt, "szelídebb" fluorozó szerekkel kezdtem foglalkozni, amelyek csak néha robbantak fel. Ez vezetett a komplex fluor-kationok felfedezéséhez. Az aromás vegyületek halogénezése általában kationos reakció-mechanizmussal történik, a halogén-molekula heterolitikus disszociációjával, egy Lewis-sav katalizátor segítségével. Tekintve, hogy a fluor a periodikus rendszer legelektronegatívabb tagja, a fluor molekula heterolitikus disszociációja sokkal több energiát igényel, mint a homolitikus, és ezért elemi fluorral való reakciókban fluorgyökök keletkeznek, ami láncreakcióban robbanáshoz vezet. Elméleti megfontolás alapján azt feltételeztem, hogy ha a fluor molekulát két oldalról egyszerre egy Lewis-savval és bázissal polarizáljuk, akkor a fluor-kation és -anion komplex ionok alakjában stabilizálódik. A reakciót ClF₃ és BF₃ vegyítésével keletkező komplex-szel (ClF₂⁺BF₄⁻) hajtottam végre², ami ugyancsak előállítható a következő módon



Ez volt alapja doktori disszertációmnak. Elsőnek hajtottam végre nukleofil fluor szubsztitúciót aromás vegyületeken, a keletkező ClF₂⁺ kation segítségével, robbanás nélkül, az aromás szerkezet megtartásával. A reakcióban egyforma mennyiségű klór szubsztitúció is történik, mert a BF₃ reagál a ClF-el, de ezt a problémát később egy újabb komplex fluor-kation segítségével megoldottam, amikor az alkalmazott

Lewis-bázis (NF₃) inert volt. Ezt azonban már csak az 1956-os forradalmat követő eltávozásom után hajtottam végre.

1956. december 4.-én életem legfontosabb döntése előtt álltam. A forradalom leverése után a vasfüggöny egyre gyorsabban gördült lefelé és a "most vagy soha" kérdést nem lehetett tovább halasztani. Habár egy lakást és megélhetést családom számára már kivívtam, az otthonmaradás bizonytalan jövőt jelentett, mind családi, mind szakmai szempontból. A másik kérdés az volt, hogy milyen életet tudok biztosítani családomnak a vasfüggöny másik oldalán, pénz és minden támogatás nélkül. Optimizmusunk azonban győzött, 3 éves fiúkkal együtt, mindent magunk mögött hagyva, egyszál ruhában indultunk a szabad világ felé. Szerencsére a problémákkal sikerült megküzdenuk, végül is december 5.-én még találtunk egy kis rést a vasfüggönyön Sopron közelében és formálisan átkúsztunk a magyar-osztrák határon.

Új életünk a szabad világban nem volt egyszerű. Három hónapig egyik menekült táborból a másikba kerültünk, amíg végre is 1957-ben sikerült bevándorlási engedélyt kapnunk Kanadába. Először a montreali McGill egyetemen folytattam vegyészeti munkámat. Valószínűleg ott is maradtam volna, ha a szputnyik fellövése nem eredményezte volna az amerikai úrkutatás fellendülését. Hirtelen nagy szükség volt a kémia különböző területein való kutatásokra és a különböző amerikai vállalatok állásajánlatokkal árasztottak el. Kémiai pályafutásomat szerettem volna egyetemi vonalon folytatni, azonban a vállalatok fizetési ajánlatai az egyetemihez képest igen előnyösek voltak. Ezt a luxust, mint egy menekült, akinek minden támogatás nélkül egy új életet kellett kezdenie, nem engedhettem meg magamnak. A Montreal-i hideg telek után nem meglepő, hogy a napsütéses Kaliforniát választottam ki új életem kezdőpontjának. San Francisco környékén egy mezőgazdasági kémiai vállalat alapkutatói laboratóriumában elvállaltam egy kutatási csoport vezetését. A fluorkémia iránti érdeklődést továbbra is megtartottam, habár úttörő kutatásokat más, új területeken is beindítottam.

Elsősorban új fluorozó szerek után kutattunk, melyeket ipari körülmények között olcsóbban lehet előállítani és felhasználni, és kevésbé veszélyesek a laboratóriumi kísérletekben. Így fedeztük fel az AsF₃ használatát³, ami egy folyékony 60° C fokon forró vegyület és sokkal könnyebben használható fluorozásra, mint a szilárd SbF₃. Ennek előállítása is könnyebb As₂O₃ és CaF₂-ből kénsavas közegből való desztillációval. Ugyancsak biztonságosabb módot fedeztünk fel az aromás fluor-vegyületek előállítására különböző fenolok fluoro-formájainak pirolízisével a robbanékony diazónium bórfluoridok elbontása helyett, habár a COCIF sem veszélytelen.



Azonban ezen a módon egyszerre több fluort lehet bevinni az aromás gyűrűre szemben az utóbbi reakció lépésenkénti eljárásával⁴.

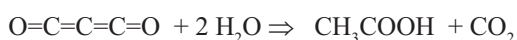
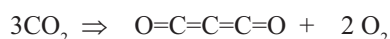
Az úrkutatás ugyancsak lehetőséget nyújtott a komplex fluor-kationokkal való kísérleteim folytatására. Ezeket ugyan fel lehet használni aromás magok fluorozására is, de fontosabb volt, hogy rakéta hajtóanyagok oxidálására

sokkal nagyobb lehetőséget nyújtottak. Az elemi fluor a legmagasabb energiájú oxidáló-szer, de korrozitása és alacsony forráspontja miatt (-180° C) tárolási problémákat okoz. Eredeti eredményeimet alkalmazván a fluor heterolitikus disszociációjára⁵, más Lewis-savak és bázisok után kutattam, és munkatársaim segítségével felfedeztük az első stabilis, nem korrodáló komplexet, a NF_4AsF_6 molekulát, elektromos kisülés segítségével:⁶



A NF_3 szobahőmérsékleten inert gáz. Elektromos kisülés hatására reagál a fenti egyenlet szerint, könnyen tárolható elbomlás nélkül és csak a megfelelő rakéta hajtóanyaggal való érintkezéskor szolgáltatja a lökhajtási energiát. Ezen a téren több fajta egyéb lehetőséget is felfedeztem, ami azonban a témakör titkossága miatt nem került nyilvánosságra.

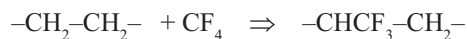
Elektromos kisülési kísérleteim felkeltették érdeklődésemet az űrlaboratóriumokban folytatandó kutatások iránt. Fiammal együtt már korábban megszereztem a pilóta jogosítványt, mind motoros, mind vitorlázó repülőgépre. Így, amikor a NASA pályázatot hirdetett önkéntes tudós űrhajósok toborzására és űrlaboratóriumokban való kísérletek végrehajtására, és előbb-utóbb a feltételezett holdkolóniákban folytatandó kutatásokra, azonnal jelentkeztem. Több mint 970 személy folyamodott különböző tudományos területekről, közülük 72 vegyész, köztük jómagam is, feleségem legnagyobb aggodalmára. A kémikusok számának egy tucatra való csökkentése után a megmaradtaktól kutatási tervet kértek egy esetleges űrállomáson vagy egy hold-telepen végzendő kísérletekre. Tervemben az elektromos kisülések hatását javasoltam felhasználni az űrállomásokon felgyülemelő széndioxid eltávolítására és egyúttal annak felhasználására is. A keletkező szénzboxid nemcsak megtisztítja a levegőt a CO_2 -tól, hanem különböző reakciók segítségével szerves anyagok előállítására is fel lehet használni, ami egy zárt űrállomáson igen hasznos lehet. A reakció elvégzéséhez vákuumra és magas elemi energiájú részecskékre van szükség, ami az űrben bőségesen rendelkezésre áll.



Számomra sajnos, de feleségem titkos megkönnyebbülésére, a programban csak egy kémikus asztronautára volt szükség és nem engem választottak. Azonban még most is vágyakozva nézek fel a holdra és a csillagokra.

Az elektromos kisülésekkel végzett kutatómunkám azonban nagy érdeklődést keltett az USDA (Amerikai Mezőgazdasági Minisztérium) gyapjú minőség-javítására irányuló kutatásaival kapcsolatban. Felkérésükre, 1967-ben csatlakoztam a USDA San Francisco környéki ARS (Agricultural Research Service) kutató intézetéhez. Egyike voltam azon úttörőknek, akik ezt a reakciót a szerves kémiában először felhasználták⁷. Mint ismeretes, a gyapjúból készült textilárut nem lehet mosógépben tisztítani, mert összezsugorodik. Felfedeztem, hogy ha a gyapjúfonalakat szövés előtt elektromos kisüléssel kezeljük, a gyapjú-szálak felülete mintegy 15-30 Å rétegben megváltozik. Az így keletkezett "maratott felületű" gyapjúárú mosás közben

nem zsugorodik⁸. Ugyancsak kimutattuk, Dr. Toshiharu Yagi, japán posztgraduális munkatársammal együtt, hogy ha az elektromos kisüléssel kezelt fluor-karbon gázok jelenlétében történik, akkor a felület egy teftlonos réteggel vonódik be és olajokat és zsírokat nem abszorbal⁹. Ennek következtében, a szintetikus textilárukhoz hasonlóan, a szennyeződés könnyen eltávolítható.

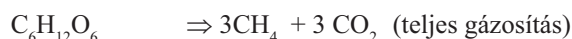


Ezen kísérletek nyomán kiderítettük, hogy egyszerű szerves felületeket hasonlóan be lehet vonni ilyen rétegekkel, gázalakú szervesetlen vegyületek jelenlétében. Amíg fluor-karbonokkal a felület nem csak fluorozható, hanem könnyebben eltávolítható fluor-polimerek rakódhatnak le, szervesetlen fluoridok, mint például NF_3 , csak fluorgyököket képeznek, amelyek úgy hatnak, mintha egy fluor molekulából keletkeztek volna. Azzal ellentétben láncreakciót viszont nem okoznak és így nincs robbanási veszély. A reakció csak addig halad, amíg az elektromos kisülés tart¹⁰.

A 70-es években, az USA-ban az OPEC államok embargója energiaválságot okozott. A folytonosan emelkedő magas olajárak új energiaforrások utáni kutatásokat igényeltek. Az elsők egyike voltam, akit a minisztérium azzal bízott meg, hogy a biomasszára alapított üzemanyagok előállítására folytassak kísérleteket. Egy új csoport alakítására és új módszerek kidolgozására kértek fel.

A leggyakoribb mezőgazdasági alapanyagok a szénhidrátok és a fehérjék felhasználására volt a legnagyobb lehetőség. A szénhidrátok közül a keményítő és a cellulóz a fő alkotóanyagok. Évezredek óta ismeretes, hogy a keményítő erjesztése alkoholt eredményez, bor, sör és egyéb szeszes italok formájában. Az alkohol felhasználható üzemanyag, de az erjesztés folyamán csak 12-14%-os vizes oldat keletkezik, amit nem lehet erre a célra felhasználni. A desztilláció 96%-s azeotropot eredményez, ami még mindig nem használható és ezt tovább kell koncentrálni a 100%-os, teljesen vízmentes formára, ami nagyon költséges és külön energia-befektetést igényel. Egy gazdaságos abszorpciós koncentrálni módszert dolgoztunk ki, ami magát a keményítőt használja fel dehidratálásra a végső desztilláció helyett¹¹.

Ugyancsak részletes kísérleteket folytattunk a szénhidrátok pirolitikus átalakítására, a következő egyenletek alapján:



A reakció azonban sokkal bonyolultabb, és legalább 20-25 egymást követő és egyidejű lépésen megy keresztül, amelyek reakciókinetikai tulajdonságai még ismeretlenek voltak. E problémakör tisztázására analitikai eljárást dolgoztunk ki, amely, termogravimetriát és tömegspektrometriát összekapcsolva, lehetővé tette a keletkező termékek nyomon követését¹².

Ezen vizsgálatok érdekes eredményekhez vezettek. A cél a komplex mezőgazdasági polimerek alkoholra vagy metánra való lebontása volt a kőolaj-alapú üzemanyagok

helyettesítésére. Azonban számos esetben a kőolajat monomerek előállítására használják, amelyek polimerizálása polietilént vagy polipropilént eredményez csomagolási filmekként való használatra. Új kutatást indítottam be (Chemurgy), azt tervezve, hogy a mezőgazdasági polimerek kisebb molekulákra való lebontása helyett ezeket a szintetikus polimereket használjuk fel. Ennek főleg környezetvédelmi szempontból nagy a jelentősége. Savas szénhidrátokat, így például az alginsavat és a pektint, átalakítottuk ionomerekké¹³, amelyek nem csak erősebbek a szintetikus filmeknél, de használat után a természetben könnyen lebomlanak, ellentétben a szintetikus filmek 200 éves tartósságával. Hasonló eredményt értünk el ciszteint tartalmazó fehérjékkel¹⁴, amelyeket nyomás alatt, redukálószerek segítségével, plasztikussá tudtunk tenni.

Szerényen állíthatom, hogy kutatásaim a hasonló területeken dolgozó kémikusok körében világszerte jól ismertek. Amerika pályafutásom alatt mind az ipari, mind az állami kutatóintézetekben, számos esetben úttörő hozzáállást kívánó problémák megoldásával bíztak meg. Valószínűleg egyszerűbb lett volna a már ismert területeken maradni. Azonban az úttörő feladatokra szóló kihívást mindig elvállaltam és általában az új, ismeretlen utakat választottam. Soha nem tartott vissza, hogy ismeretlen témakörnek gyürkőzzek neki, ha azt a körülmények úgy kívánták. Új fejlesztésekre irányuló hipotézisekből kiindulva számos ígéretes, de akkoriban még ismeretlen kutatási területre jutottam el.

A tudományos kutatások számos érdekes elméleti felfedezést eredményezhetnek, amelyek elismerést és hírnevet szereznek a felfedezőnek. Azonban ez nem lehet a cél, annak ellenére, hogy néha, véletlenül, értékes gyakorlati előnyökhöz vezethetnek, mint például a penicillin esetében. Munkásságom során mindig azt tartottam, hogy az ismeretlen területeket azért kell felderítenünk, hogy az emberiség életét jobba tegyük.

Tudományos munkásságom mellett részt vettem az ACS (Amerikai Kémikus Társaság) ügyeiben is. Az ACS megreformálására fordított több évtizedes munkásságom következtében a tagság, a kutatási eredményeimtől függetlenül, a legismertebb magyarnak nevez. Álláspontom az volt, hogy a tagság többet vár és érdemel, mint csak konferenciák rendezését és tudományos folyóiratok kiadását. Az ACS a világ legnagyobb tudományos szervezete, 500 millió dolláros költségvetéssel és több, mint 160000 taggal. Ezek közül több mint 100 000-nek nincs doktorátusa. Körülbelül csak 60000 dolgozik egyetemeken, különböző alapkutatásokon. Az állandóan ismétlődő kérdés az volt: mit nyújt az ACS azon tagoknak, akik különböző okok folytán nem járnak konferenciákra, vagy nem fizetnek elő tudományos folyóiratokra? Szakmánk nehézségei egyre fokozódtak, de a problémákat szőnyeg alá seprték, vagy mert a megoldásuk nem volt nyilvánvaló, vagy, mert új irányvonalra lett volna szükség. Az emberi természet általában fél a változásoktól. Éveken keresztül azon dolgoztam, hogy az ACS vezetésével és a tagsággal elfogadtassam a változások elkerülhetetlenségét, a változások és változtatások szükségességét, még ha a megoldás nem is tökéletes. Jelmondatom az volt, hogy itt az idő, hogy az ACS otthont nyújtson minden kémikusnak,

a legfrissebb diplomástól a legtiszteltebb Nobel díjasig. Először, mint a társaság tanácsadó testületének képviselője (councilor), majd, mint a 15 tagú igazgatósági tanács tagja törekedtem ennek megvalósítására. Ennek eredménye lett, hogy 1999-ben a tagság egy aktív választási hadjáratban elnökének választott, az évtizedeken keresztül folytatott munkásságom elismeréseként. Én lettem az ACS első európai születésű és képzettségű elnöke.

Hogy az ACS-t tettekre bátorítsam, elnökségem alatt, amely egyben a XXI. század kezdete is volt, új módszerrel törekedtem az elkerülhetetlen változások megvalósítására. Egy zenés színdarabot írtam és adattam elő: *"It is time for a change!"* címmel, melyet a társaság évi gyűlésein Amerikaszerzte mutatott be. A színdarabban egy time machine segítségével Shakespearet és Hammersteint idézem fel, akik drámáikban és zenedarabjaikban mutatják be a változások szükségszerűségét és új irányzatok felderítését. A darab egy Shakespeare-szerű monológgal fejeződik be mutatván, hogy mit és miért kell változtatni:

*Mást alkotni e világban úgy tudunk, ha
Bátran új, nem álmodott világba lépünk,
Mert gyáva az, ki ismeretlenről futna,
Elvesztegetné jövőbeli reményünket.*

Az angol nyelvű szöveg honlapomon¹⁵ található meg.

Egyik legfontosabb témám a kémiáról kialakult közvélekedés volt. Ráműttem arra, hogy a kémia elismertségének és népszerűségének hanyatlása mennyire veszélyezteti a szakma jövőjét, és hogy állandóan küzdenünk kell a kémia megérdemelt fontosságának visszanyerése érdekében. Legfőbb feladatunk a közvélemény folyamatos tájékoztatása a kémia eddigi, lehetséges, és jövőbeli jótékony hatásáról, mindennapi életünk számára nélkülözhetetlen eredményeiről. Az újságok nagy betűkkel írnak arról, ha valami egészségügyi vagy környezetvédelmi probléma keletkezik egyes kémiai termékek használatából. Arról azonban ritkán számolnak be, hogy a kémiai felfedezések százszoros előnyt szolgáltatnak számunkra. Egy munkacsoportot azzal a feladattal bíztam meg, hogy készítsen egy elektronikus kiállítást a kémia szerepéről a közlekedés, kommunikáció, gyógyszerek és élelmiszerek területein, és amely a kémiai felfedezések hasznosságát mutassa be könnyen érthető módon, kémiai egyenletek nélkül. A kiállítás könnyebb hozzáférhetősége és mozgathatósága céljából felkértem a Szegedi Tudományegyetem munkatársait, Németh Veronikát és Rideg Nórát, hogy ezt az elektronikus kiállítást poszterekké alakítsák át. Ez sikeresen megtörtént és egyúttal magyarra is lefordították. A kiállítás nagy sikert aratott Magyarországon és számos más országban is. Jelenleg több mint 25 nyelvre van lefordítva¹⁶. A posztereket az International Year of Chemistry megünneplésére, 2011-ben világszerte felhasználták.

Amikor ezt az önéletrajzot írom, 82 éves vagyok. Amikor megválasztottak az ACS elnökének, hogy csak erre összpontosítsak, emeritus lettem. Tudományos munkámat azonban továbbra is folytatom, kutatási projektemet és laboratóriumomat megtartottam. Rendszeresen bejárok, habár gyakran csak félnapra. Tudományos munkásságom több mint 130 publikációt, 25 szabadalmat, 10 könyvet és nagyobb fejezeteket foglal magába. Százával tartottam

előadásokat, mind Amerikában, mind világszerte. Számos kitüntetés mellett, úttörő munkásságomat 1997-ben az American Institute of Chemists a "Pioneer of the Year" díjjal tüntette ki. A Magyar Tudományos Akadémia pedig 2004-ben külső tagjává választott.

Életrajzom nem lenne teljes, ha röviden nem írnék magánéletemről is. Nem volt könnyű az ausztriai menekülttáborból fillér nélkül elindulva elérni mostani biztonságos életünket, mind magunk, mind gyerekeink számára és elindítani őket egyéni életpályájukon. Feleségem, 60 év óta jóban-rosszban hűséges társam, a Kalifornia-i állami egyetem orvoskarán, nyugdíjba vonulásáig, mint orvosi könyvtáros dolgozott. Beutaztuk együtt a világot, szeretjük az operákat, keresztretjvényeket és a bridzset. Gyuri fiunk fizikus, a Stanford-i egyetemen doktorált. Egészségi állapota nagymértékben befolyásolta, hogy Magyarországról eljöttünk. Két éves korában ugyanis gyermek-paralízisben megbetegedett. A szükséges gyógyszereket otthon nem tudtuk számára biztosítani. Az itteni kezelések elég jól rendbe hozták. Leányunk, Grace Kanadában született. Ugyancsak Stanfordinban doktorált és farmakológiai professzor. Három leány unokánkat imádjuk. Sajnos mind a gyerekek, mind az unokák távol élnek, és mivel Amerika a nagy távolságok országa, nem látjuk őket olyan gyakran, mint ahogy szeretnénk.

Kikapcsolódásként vívtam, teniszezttem és vitorlás és motoros repülőgépeken repültem. Sajnos, ahogy öregszem, már nem nagyon jutok hozzá. Odahaza a Műegyetemen tanítottam, amit azóta gyakran hiányolok, mert az oktatási pályát nem tudtam folytatni. Amerikában a "tanítási" tevékenységem más formában történik. Évente, az ARS támogatásával "science fair"-t rendezek. Itt a környék középiskolás diákjai kiállítják kutatási projektjeiket és a legjobbkat díjazzuk. Gyakran jönnek francia egyetemi diákok is és 3-6 hónapos kötelező "internship"-jüket velem töltik. Az ACS "speaking tour"-okat szervez. Ennek keretében egyetemeken tartok előadásokat és már az bejártam az 50 szövetségi államot. Mindig nagy gondot fordítok arra, hogy a fiatalokkal beszélgessek.

Habár a körülmények folytán 1956-ban elhagytam Magyarországot, szülőföldemről soha nem feledkeztem meg. A rendszerváltozás után gyakran látogattam haza és segítettem kiépíteni és megerősíteni a kapcsolatokat az ACS és a magyar kémikus társadalom között. Ennek egyik eredménye az ACS Hungarian International Science Chapter megalakítása volt, ami a Magyar Kémikusok Egyesülete és az ACS együttműködését nagymértékben elősegíti. Az ACS-nek csak öt ilyen szekciója van az egész világban és a magyar, Európában az egyedüli, nagy sikerrel működik. Munkám, ACS tevékenységem, és oktatási teendőim mellett, egy ideig San Francisco-ban egy magyar



hírlevelet is szerkesztettem. Éveken keresztül szerveztem a környékbeli magyar mérnökök összejöveteleit, amelyek célja a műegyetemi öregdiákok összehozása volt.

Mi az életfilozófiám? Életünk utolsó szakaszában, függetlenül mindenfajta elképzeléstől, soha nem tudhatjuk

biztosan, hogy mi vár még ránk. Életemet úgy próbáltam leélni, hogy ha bármely pillanatban visszaneztek életemre, és azt tudom mondani, hogy munkám eredményeként környezetemet jobb körülmények között hagyom *másokra*, mint ahogy találtam, akkor nem számít, hogy mi van azon a kapun túl, amin keresztül elhagyom ezt a világot. Úgy

érezem, hogy abban az utolsó pillanatban nem lesz kétségem, de szerénytelenség volna, ha ebben az életrajzban most így írnám.

Amikor ezt az önéletrajzot megmutattam családomnak (feleségem, fiam és leányom), azt kérték, hogy a befejezést ők írassák. Íme, ezt írták:

“A különböző irodalmi formák, könyv és film gyakran két különböző végletbe sorolja a vegyészeket. Az egyik a szórakozott professzor típus, aki laboratóriumában úgy elmerül a lombikok és retorták között, hogy számára semmi más nem létezik, teljesen megfelejtkézve családi, egészségi, pénzügyi és személyi dolgokról. A másik a hírnévre törekvő, siker-orientált kutató, aki állandóan versenyben van szaktársaival a hírnév, kitüntetések és anyagiak kivívásáért. A valóságban azonban a spektrum nem két, hanem háromdimenziós. A harmadik típus számára

a tudományok előre vitele mellett a cél több és nemesebb, mint az egyéni dicsőség és az ismeretlen feltárása, akinek a kémiai kutatások végső célja az emberiség életének szebbé és jobbá tétele, és e célért együtt dolgozik kémikus kollégái ezrével. Végső fokon elkerülhetetlen, hogy a rivalda fény csak egy pár emberre irányul. Ő azonban elismeri és méltányolja mások hozzájárulását, és az elismerést megosztja másokkal. Valakinek nem kell szentnek lennie, hogy életét így élje le. Ez az életrajz egy olyan emberről szól, aki a követendő életcélokat nem csak világosan felismerte, hanem ezen ideálok megvalósítására törekedett és életének nagy részét tudományterületének előrevitele és a kémia társadalmi megítélésének, elismertségének javítására, mások megsegítésére szentelte.”

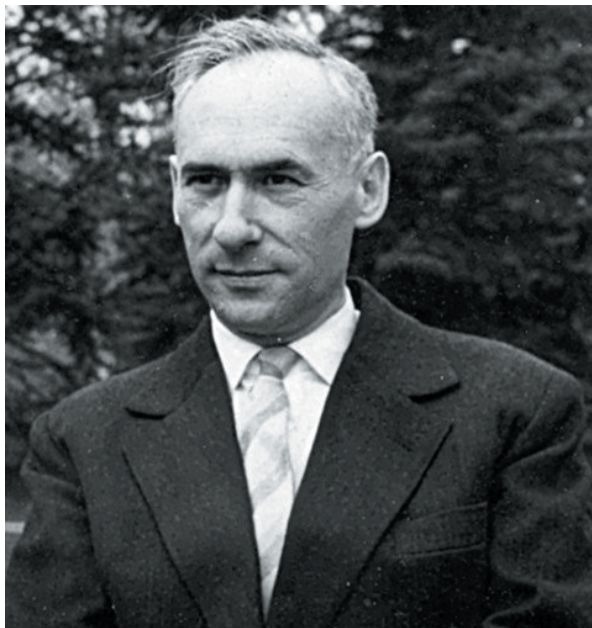
Ha valóban sikerült a fenti életvitelt megvalósítanom, azt százszor többnek tartom összes tudományos tevékenységemnél és kitüntetéseimnél.

Hivatkozások

1. Pavlath, A.E. *The synthesis of fluorinated alcohols and their fluorophosphoric acid esters*, 58 pages, Technical University of Budapest, Hungary **1952**. Thesis.
2. Pavlath, A.E. *Study of the direct aromatic fluorination*, 91 pages, Hungarian Academy of Sciences, Budapest, Hungary **1955**, Thesis.
3. Pacini, H.A.; Teach, E.G.; Walker, F.H.; Pavlath, A.E. *Tetrahedron* **1966**, 22, 1747-1754.
4. Christe, K.O.; Pavlath, A.E. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1639-1643.
5. Pavlath, A.E.. Fluoro-cation, complex, *Science and Technology*, McGraw- Hill Yearbook, **1967**, p. 179-180.
6. Christe, K.O.; Guertin, J.O.; Pavlath, A.E. *Inorg. Chemistry* **1966**, 5, 1911-1924.
7. Pavlath, A.E. *Plasma treatment of natural materials, Chap. 4, in Application of Plasma Chemistry*, Wiley: New York, **1974**, p. 149-175.
8. Pavlath, A.E.; Slater, R.F. *Appl. Pol. Symposia* **1971**, 18, 1317-1330.
9. Yagi, T.; Pavlath, A.E.; Pittman, A.G. *Appl. Polym-Sci* **1981**, 27, 4018-4028.
10. Yagi, T.; Pavlath, A.E. *J. Appl. Polym-Sci* **1984**, 38, 215-223.
11. Robertson, G. H.; Pavlath, A.E. *Energy in Agriculture*. **1986**, 5, 295- 308.
12. Pavlath, A.E.; Gregorski, K.S. *Appl. Pyrolysis* **1987**, 11, 341-353.
13. Pavlath, A.E.; Gossett, C.; Camirand, W.M.; Robertson, G.H. *J. Food Science* **1999**, 64, 61-63.
14. Pallos, F. M.; Robertson, G.H.; Pavlath, A.E.; Orts, W. J. *J. Food and Agricultural Chemistry* **2005**, 54, 349-52.
15. www.pavlath.org
16. www.chemistryinyourlife.org

Varsányi György (1921-2010)

BILLES Ferenc*



Varsányi György (1921-2010)

Éppen 90. születésnapját készültünk megünnepelni, amikor 2010 decemberében váratlanul itt hagyott minket.

Hosszú és eredményes szakmai és pedagógusi utat tett meg.

A 2. világháború kitörésének küszöbén, 1939-ben érettségizett. A zsidótörvények miatt az akkori magyarországi viszonyok okozták azt, hogy egyetemi tanulmányait csak késve, 1945-ben kezdhetette meg, de a Szegedi Tudományegyetemen 1948-ban (3 év alatt!) szerzett vegyész, majd vegyész bölcsészdoktori oklevelet.

Végzése után hamarosan a Budapesti Műszaki Egyetem Fizikai Kémia Tanszékére került. Itt Dr. Schay Géza professzor, a tanszék hírneves vezetője az Anyagszerkezettan c. tárgy előadásával bízta meg. Erre, mint akkori hallgatója, úgy emlékszem, hogy nagyon élvezetesen, érthetően adta elő. Vizsgáznai nem volt könnyű nála, nagyon alaposan kellett ebből a nehéz tárgyból felkészülni. Viszont jó kapcsolatokat alakított ki a hallgatókkal, be lehetett hozzá menni, konzultálni az anyagból. Erre később, mikor a teljes, három féléves fizikai kémiát adta elő, a hallgatóknak ugyanúgy lehetősége volt.

1954 jelentős év volt számára, kandidátusi címet szerzett és egyetemi docens lett. Ekkor kezdtem el nála TDK munkát végezni.

1960 szintén fontos éve volt, megszerezte a tudomány doktora fokozatot, és kinevezték egyetemi tanárnak. Ebben az évben lett Schay Géza a MTA Központi Kémiai Kutatóintézetének igazgatója, és a fizikai kémia oktatását átadta Varsányi Györgynek. Ő ekkor kezdte írni három fizikai-kémiai jegyzetét. Ezeket később rendszeresen felújította (a fizikai-kémia akkor három féléves tárgy volt). Ezekből a jegyzetekből nemzedékek tanulták a fizikai-kémiát. 1965-en ő lett a Fizikai Kémia tanszék vezetője, és az is maradt 1984-ig, de előadásait egészen 1990-ig megtartotta.

Minden előadására nagyon gondosan felkészült. Minden elmondott szava fontos volt. Nagyon jó memóriája volt, az előadása során felmerülő képleteket mindig fejből írta fel. Vizsgáin sokat követelt a hallgatóktól, de mindenképp előtt a problémák lényegével kellett tisztában lenni.

Mint tanszékvezető, pontosságot és jó színvonalú szakmai és tudományos munkát követelt meg. Ugyanakkor a tudományos téma megválasztásában liberális volt. Minden értelmes témát támogatott.

Még Szegedről hozta magával az optikai spektroszkópia témát, amit aztán a BME-n folytatott ultraibolya és látható tartományban végzett kutatómunkájával. Lassan kialakult a spektroszkópiai kutatócsoport. 1957-ben érkezett az első (egysugaras) infravörös spektrométer a tanszékre, addig csak egysugaras prizmás ultraibolya spektrográfunk volt. Ez volt Magyarországon az első infravörös spektrométer. A csoport minden akkori tagja ezen kezdett dolgozni. „Hősi” időszak volt.

1957-ben alakult meg a MTA Központi Kémiai Kutatóintézetének spektroszkópiai csoportja, melynek alapító vezetője ő volt. Ezzel indult meg a kémiai szerkezetkutatás az intézetben. A csoport egy része hosszú ideig a BME Fizikai Kémia Tanszékén volt elhelyezve, a gyakorlatban sok éven keresztül a tanszéken egységes spektroszkópiai csoport dolgozott.

Később a csoport szétvált, a KKKI saját épületet kapott, és a témák is elváltak. A tanszéki spektroszkópiai csoportban is több téma alakult ki. Ezek részben kísérletiek, részben elméletiek voltak.

A 70-es években sikerült kétsugaras spektrométereket beszerezni. Így az optikai tartományban az ultraibolyától a távoli infravörös tartományig tudunk spektrumokat mérni. Fejlődött az elméleti spektroszkópia is. A számítógépek fejlődésével a kvantumkémiai számítások a kísérleti spektroszkópia fontos támaszai lettek.

* email: fbilles@mail.bme.hu

Varsányi professzor a 60-as és 70-es években a kísérleti rezgési színeképek értelmezésével foglalkozott. Ekkor állította fel a benzolszármazékok rezgési színeképei értelmezésének elméletét, és állította össze a több, mint 700 benzolszármazék rezgési színeképeinek teljes értelmezését tartalmazó albumát. Ez a munkája nagyon sikeres, nemzetközileg ismert és elismert, több százan hivatkoznak rá. Emellett számos szacikke is megjelent a rezgési spektroszkópia tárgykörében.

Munkásságának jelentős része volt disszertációk, szacikkek bírálata. Ezekben jó szemmel találta meg a szakmai és nyelvi hibákat, elírásokat.

Az 1980-as években figyelme a szilárd anyagok felületvizsgálata felé fordult, elsősorban az XPS módszer alkalmazásával.

1959-től 1963-ig a BME vegyész-mérnöki karának dékánja volt. Ez idő alatt jelentős oktatási reformok zajlottak le az ő vezetésével.

1965-ben az ő kezdeményezésére jött létre az MTA Anyag- és Molekulaszerkezeti Munkabizottsága. Megalapításától 1990-ig ennek elnöke volt. A Munkabizottság 2-3 évenként szakmai konferenciákat rendezett, amelyeken összejöttek és előadásokat tartottak a kémia szerkezetvizsgálat különféle területein dolgozó kutatók.

Nyugdíjba meneteléig, 1991-ig, 70 éves koráig, aktívan dolgozott.

A fizikai-kémia területén végzett kiemelkedő szakmai és szakmai szervező tevékenységéért 1994-ben a Polányi Mihályról elnevezett díj fődíját kapta.

2001-ben elsőként kapta meg a Vegyész-mérnöki Kar 80 éves munkatársai részére alapított emlékrmet.

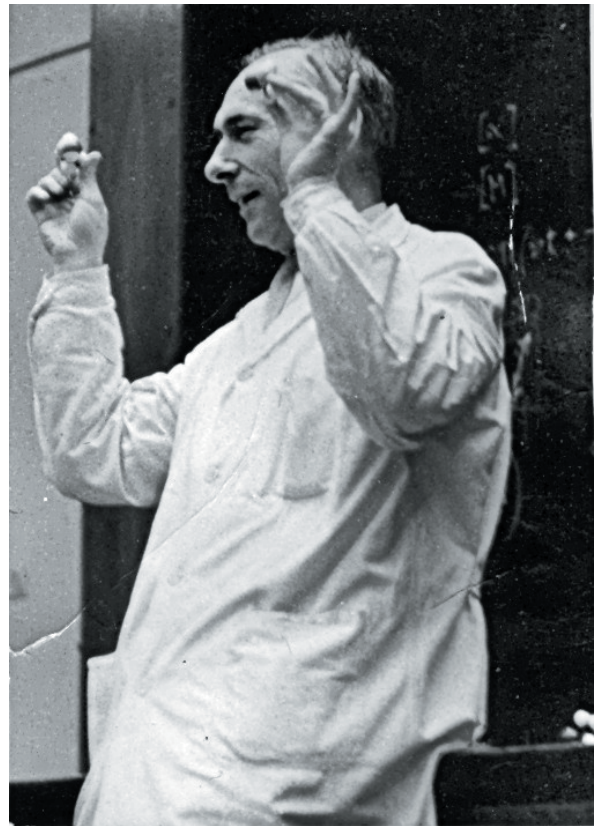
Amint már előbb szó volt róla, nagyon jó memóriája volt. Ez nem csak a zene területére terjedt ki, de minden adatra és évszámra emlékezett a történelem vagy a sport területén is. Évtizedekre visszamenőleg fel tudta sorolni egyes futball csapatok összeállítását. Nagyon kedvelte a klasszikus zenét. A Fizikai Kémia Tanszéken az 50-es, 60-as években hanglezet estezet rendezett, az elhangzott számokat kisebb előadásokban ismertette. Gyakran vezette a kari vetélkedőket. Széleskörű műveltsége és jó memóriája miatt kérték fel erre.

Nagyon jó humorérzéke volt. Ennek szép példája, hogy átírta Babits Mihály „A Danaidák” c. versét „Diákdana” címmel.

Mind a Fizika Kémia Tanszéken, mind az Anyag- és Molekulaszerkezeti Munkabizottság keretében sokat foglalkozott a fiatal kollégák fejlődésével. A Munkabizottságból indultak el szakmájukban Náray-Szabó Gábor, Sohár Pál, Vértes Attila, Mayer István, Hargittai Magdolna, Hargittai István, Nemes László, a Fizikai Kémia Tanszéken pedig Sztraka Lajos, Grofcsik András, Kubinyi Miklós, Billes Ferenc.

2010 októberében találkoztam vele utoljára. Felhívott telefonon, és kérte, hogy látogassam meg lakásán. Jó három

órát beszélgettem vele. A kar és a tanszék helyzete iránt érdeklődött, sokat beszélgettünk a spektroszkópia újabb eredményeiről, családi dolgokról, saját életéről. Bár nehezen járt, nagyon optimista volt, mint ahogyan egész életében.



Varsányi professzor előad.

Ezúton szeretném megköszönni Dr. Hargittai Istvánnak, hogy felhasználhattam az ACH Models in Chemistry –ben 1993-ban megjelent cikkének egyes részleteit (130, pp 809-810), és Dr. Kubinyi Miklósnak a Magyar Kémikusok Lapjában idén megjelent cikkének (2011 évi májusi szám) részleteit ennek a cikknek a megírásához. Köszönöm Varsányi Anikónak sokoldalú segítségét.

Hivatkozások

Varsányi professzor nem vezetett megjelent cikkeiről, könyveiről jegyzéket. Így az alábbiakban az interneten megtalált közleményei, a Word of Science és a Scopus segített az összeállításban. Sokat segítettek szerzőtársainak az interneten közzétett irodalomjegyzékei is. Különösen Sohár Pál és Bertóti Imre irodalomjegyzékei voltak segítségemre.

1. Varsányi, Gy.; Tarján, G.; Péteri, L. *Magyar nőorvosok lapja* **1952**, 15 (10), 293-296.
2. Varsányi Gy.; Ladik, J. *Acta Chim. Hung.* **1953**, 3, 243.
3. Oláh, Gy.; Pavláth, A.; Kuhn, I., Varsányi Gy. *Acta Chim. Hung.* **1955**, 7, 431.
4. Oláh, Gy.; Pavláth, A.; Varsányi, Gy. *J. Chem. Soc.* **1957**, 1823-1829.
5. Schay, G.; Varsányi, Gy.; Billes, F. *Periodica Polytechnica Chem. Eng.* **1957**, 1, 131.
6. Schay, G.; Varsányi, Gy.; Billes, F. *Acta Chim. Sinica* **1957**, 266.

7. Schay, G.; Varsányi, Gy.; Dullien, F. *Acta Chim. Hung.* **1958**, 5, 273.
8. Schay, G.; Varsányi, Gy., Billes, F. *Roczniki Chemii* **1958**, 32, 375.
9. Varsányi, Gy. *Acta Chim. Hung.* **1958**, 13, 347.
10. Billes, F.; Varsányi, Gy. *BME Évkönyv* **1962**, 85.
11. Billes, F.; Varsányi, Gy. *Acta Chim. Hung.* **1963**, 35, 147.
12. Varsányi, Gy.; Holly, S.; Faragó, T. *Spectrochim. Acta* **1963**, 19 (3), 669-674.
13. Varsányi, Gy.; Holly, S.; Faragó, T. *Spectrochim. Acta*, **1963**, 19 (3), 675-681.
14. Varsányi, Gy.; Holly, S.; Faragó, T. *Spectrochim. Acta* **1963**, 683-689.
15. Varsányi Gy. *Absorption Spectra in the Ultraviolet and Visible Region*, Szerkesztő: Láng, L.; Akadémiai Kiadó: Budapest, **1963**, 1, 1-367.
16. Sohár, P.; Varsányi, G.; Vargha, L.; Ocskay, Gy. *Acta Chim. Hung.* **1964**, 40, 431-443.
17. Varsányi, Gy.; Faragó, T.; Holly, S. *Acta Chim. Hung.* **1965**, 43 (3), 205-220.
18. Varsányi, Gy. *Acta Chim. Hung.* **1965**, 43(4), 315-352.
19. Varsányi, Gy. *Acta Chim. Hung.* **1966**, 50 (1), 225-235.
20. Varsányi, Gy. *Acta Chim. Hung.* **1966**, 50 (1), 237-243.
21. Szőke, S.; Varsányi, Gy.; Baitz, E. *Acta Chim. Hung.* **1967**, 54 (2), 145-152.
22. Szőke, S.; Varsányi, Gy.; Baitz, E. *Acta Chim. Hung.* **1967**, 53 (3), 347-358.
23. Varsányi, Gy.; Holly, S.; Imre, L. *Spectrochim. Acta, A* **1967**, 23 (5), 1205-1210.
24. Sohár, P.; Varsányi, Gy. *Spectrochim. Acta, A* **1967**, 23 (6), 1947-1948.
25. Sohár P.; Varsányi, Gy. *Acta Chim. Hung.* **1968**, 55, 189-201.
26. Varsányi, Gy. *Acta Chim. Hung.* **1968**, 56 (3), 297-301.
27. Varsányi, Gy. *Acta Chim. Hung.* **1968**, 57 (1), 51-67.
28. Sohár, P.; Varsányi, Gy. *J. Mol. Structure* **1968**, 1 (6), 437-448.
29. Sohár, P.; Holly, S.; Varsányi, Gy. *Kémiai Közlemények* **1969**, 31, 197-207.
30. Varsányi, Gy. *Vibrational spectra of benzene derivatives*, Akadémiai Kiadó: Budapest, **1969**, 1-430.
31. Holly, S.; Szabó, G.; Tóth, G.; Varsányi Gy. *Acta Chim. Hung.* **1969**, 61 (1), 45-50.
32. Paál É.; Varsányi Gy. *Acta Chim. Hung.* **1969**, 61 (4), 391-406.
33. Paál, É.; Varsányi, Gy. *Acta Chim. Hung.* **1969**, 62 (1), 51-63.
34. Sohár, P.; Zubovics, Z.; Varsányi, Gy. *Magyar Kémiai Folyóirat* **1969**, 75, 432-440.
35. Varsányi, Gy.; Szőke, S.; Keresztury, G.; Gelléri, A. *Acta Chim. Hung.* **1970**, 65 (1), 73-80.
36. Varsányi, Gy. *Acta Chim. Hung.* **1970**, 65 (2), 125-132.
37. Varsányi, Gy. *Acta Chim. Hung.* **1971**, 68 (4), 319-337.
38. Sohár, P.; Zubovics, Z.; Varsányi, Gy. *Adamantene-Part II: Spectroscopic study*. In "Molecular Structures and Vibrations". Ed. S. J. Cyvin.; Elsevier: Amsterdam, **1972**, 358-362.
39. Varsányi, Gy.; Sohár, P. *Acta Chim. Hung.* **1972**, 74, 315-333.
40. Varsányi, Gy.; Sohár, P. *Acta Chim. Hung.* **1973**, 76, 243-268.
41. Varsányi, Gy. *Assignments for Vibrational Spectra of Seven Hundred Benzene Derivatives, Vol. 1, 2.*; Adam Hilger, London, **1974**.
42. Varsányi, Gy.; Baitz, E.; Billes, F.; Grofcsik, A.; Horváth, G.; Jalsovszky, G.; Keresztury, G.; Kiss, A.; Szőke, S.; Sztraka, L.; Tóth, A. *Acta Phys. Hung.* **1974**, 35 (1-4), 219-238.
43. Kubinyi, M.; Varsányi, Gy. *Spectr. Letters* **1976**, 9, 689-696.
44. Varsányi, Gy. *Kémiai Közlemények* **1977**, 48, 265-267.
45. Varsányi, Gy.; Horváth, G.; Imre, L.; Schawartz, J.; Sohár, P.; Soti, F. *Acta Chim. Hung.* **1977**, 93, 315-355.
46. Fórián-Szabó, I.; Varsányi, Gy. *Acta Chim. Hung.* **1977**, 93, 13-29.
47. Varsányi, Gy.; Kubinyi, M. *J. Mol. Structure* **1978**, 45 (C), 107-112.
48. Varsányi, Gy.; Molnár-Paál, É.; Kósa, K.; Keresztúri, G. *Acta Chim. Hung.* **1979**, 100, 481-498.
49. Kubinyi, M.; Varsányi, G.; Grofcsik, A. *Spectrochim. Acta, A* **1980**, 36 (3), 265-272.
50. Kubinyi, M.; Varsányi, Gy. *Kémiai Közlemények* **1980**, 54 (2-3), 366-370.
51. Varsányi, Gy. *Kémiai Közlemények* **1981**, 56, 117-120.
52. Varsányi, Gy.; Nyulászi, L.; Veszprémi, T.; Narisawa, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1982**, (7), 761-765.
53. Martin, A.; Varsányi, Gy. *Periodica Polytechnica, Chem. Eng.* **1983**, 27 (1), 33-36.
54. Varsányi, Gy.; Zelei, B.; Kósa, K.; Gál, M. *J. Mol. Struct.* **1984**, 115 (C), 189-192.
55. Varsányi, Gy. *Periodica Polytechnica, Chem. Eng.* **1984**, 28 (2), 77-102.
56. Varsányi, Gy.; Zelei, B.; Dobos, S.; Gál, M. *Spectrochim. Acta, A* **1984**, 40, 529.
57. Varsányi, Gy.; Zelei, B.; Dobos, S.; Gál, M. *Spectrochim. Acta, A* **1984**, 40 (6), 529-538.
58. Varsányi Gy. *Periodica Polytechnica, Chem. Eng.* **1985**, 29 (3), 153-163.
59. Bertóti, I.; Mink, Gy.; Székely, T.; Varsányi, G.; Réti, F. *Surface Interface Anal.* **1986**, 9 (1-6), 237-241.
60. Bertóti, I.; Mink Gy.; Mohai, M.; Révész, M.; Réti, F.; Varsányi, Gy. *II. Magyar Molekulaspektroszkópiai Konferencia előadásai, Gépipari Tudományos Egyesület, Keszthely*, **1986**, 514.
61. Varsányi, Gy.; Mink, Gy.; Ree, K.; Mohai, M. *Periodica Polytechnica, Chem. Eng.* **1987**, 31 (1-2), 3-17.
62. Bertóti, I.; Mink, Gy.; Varsányi, Gy.; Székely, T. *Vacuum* **1987**, 37 (1-2), 141-143.
63. Bertóti, I.; Varsányi, Gy.; Mink, Gy.; Székely, T.; Vaivads, J.; Millers, T.; Grabis, J. *Surface Interface Anal.* **1988**, 12 (1-12), 527-530.
64. Réti, F.; Bertóti, I.; Mink, Gy.; Székely, T.; Varsányi, Gy. *Surface Interface Anal.* **1988**, 12 (1-12), 275-276.
65. Bertóti, I.; Varsányi, Gy.; Mink, Gy.; Székely, T.; Vaivads, J.; Millers, T.; Grabis, J. *Surf. Interface Anal.* **1988**, 12, 527.
66. Varsányi, Gy. *Periodica Polytechnica, Chem. Eng.* **1988**, 32 (4), 277-298.
67. Bertóti, I.; Varsányi, Gy.; Mink, Gy.; Mohai, M.; Révész, M.; Tóth, A.; Székely, T. *Az XPS (ESCA) módszer elve és gyakorlati alkalmazásai. Vákuum évkönyv*, 1988, Szerk. Mojzes I.; MTA MFKI, Budapest, **1989**.
68. Varsányi, Gy. *Periodica Polytechnica, Chem. Eng.* **1989**, 33 (3-4), 247-264.
69. Réti, F.; Bertóti, I.; Mink, Gy.; Varsányi, Gy. *Solid State Ionics* **1990**, 44 (1-2), 33-39.
70. Praliand, H.; Martin, G. A.; Fenyvesi, J.; Somogyi, I.; Varsányi, Gy.; Mink, Gy. *Surface Interface Anal.* **1992**, 586-590.
71. Varsányi, Gy. *ACH-Models in Chem.* **1995**, 132, 949-964.
72. Varsányi, Gy. *ACH - Models in Chem.* **1997**, 134 (2-3), 369-382.