

**Magyar**

**Kémiai Folyóirat**

**Kémiai Közlemények**

128. ÉVFOLYAM, 2022

**1**

**A Magyar Kémikusok Egyesülete tudományos folyóirata**  
**A Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Osztályának közleményei**  
Magyar Kémiai Folyóirat 128. évfolyam, 1. szám 1-48. oldal, 2022

## Útmutatás szerzőknek

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

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

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

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

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

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

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

Az irodalmi hivatkozásoknál a DOI számokat is kérjük feltüntetni.

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

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

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

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

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

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

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

# Magyar Kémiai Folyóirat

## HUNGARIAN JOURNAL OF CHEMISTRY

és

MTA Kémiai Közlemények

A Magyar Kémikusok Egyesületének lapja

Megindította Than Károly 1895-ben

Főszerkesztő: Sohár Pál

A szerkesztőbizottság tagjai:

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

Szerkesztő: Huszthy Péter

Technikai szerkesztő: Dinnyés Tünde

**TARTALOMJEGYZEK****CONTENT***A KÖZELMÚLT KIEMELKEDŐ MAGYAR  
KÉMIKUSAI**EMINENT HUNGARIAN CHEMISTS IN THE  
RECENT PAST**Deli József: Zechmeister László emlékére .....2**József Deli: In Memory of László Zechmeister .....2**Kiss Tamás: Életem, munkásságom..... 12**Tamás Kiss: My life, my professional activities ..... 12**Jalovszky György: Holly Sándor (1929-2005),  
a rezgési spektroszkópia hazai szerkezetkutatási  
alkalmazásának egyik úttörője ..... 17**György Jalovszky: Sándor Holly (1929-2005),  
one of the pioneers of the identification of chemical  
structures by vibrational spectroscopy in Hungary.. 17**KÖZLEMÉNYEK**PAPERS**Éles János: CNS kutatás egy nemzetközi cégnél –  
az elmúlt 15 év gyógyszerkémiai tapasztalatai.....24**János Éles: CNS research at a multinational  
pharmaceutical company – lessons learned in the  
past 15 years, current methodologies in medicinal  
chemistry .....24**Barcza Gergely: Gépi tanulás a számításon  
kvantumkémiaiában .....29**Gergely Barcza: Applying machine learning in  
computational quantum chemistry .....29**PHD ÖSSZEFOGLALÓ**PHD SUMMARY**Ouchakour Lamiaa, Remete Attila Márió,  
Novák T. Tamás, Nonn Melinda és Kiss Loránd:  
Funkcionalizált azaheterociklusok sztereokontrollált  
szintézisei redukatív aminálást követő  
gyűrűzárásokkal .....35**Lamiaa Ouchakour, Attila Márió Remete,  
Tamás Novák T., Melinda Nonn and Loránd Kiss:  
Application of reductive amination for the  
stereocontrolled synthesis of functionalized  
azaheterocycles ..... 35*

## Zechmeister László emlékére

DELI József<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup>Pécsi Tudományegyetem ÁOK, Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet, Szigeti út 12., 7624 Pécs, Magyarország

<sup>b</sup>Pécsi Tudományegyetem GYTK, Farmakognózi Intézet, Rókus utca 2., 7624 Pécs, Magyarország

Ötven évvel ezelőtt, 1972 február 28-án Pasadénában életének 83. évében hunyt el Zechmeister László, a Pécsi Tudományegyetem Kémiai Intézetének alapítója, a karotinoidkémia és a kromatográfia jeles képviselője.

„Magyarországon három igen jelentékeny kémikus van – azután igen nagy úr – Szent-Györgyi, Zechmeister, Zemlén” – írta Hevesy György barátjának, Ortway Rudolfnak midőn értesült, hogy az 1934-ben nyugalomba vonult Winkler professzor helyére nem Zechmeister neveztek ki, ami szerinte „Nagy veszteség nem Zechmeisterre, de a budapesti egyetemre.”<sup>1</sup> A Hevesy által megnevezett három tudós közül Szent-Györgyi Albertről és Zemlén Gézáról számos publikáció, életrajz jelent meg, intézményt, díjakat neveztek el róluk. Ugyanakkor Zechmeister Lászlóról nem sokat beszélünk, mintha megfeledkeztünk volna személyéről. Ebben nyilván szerepet játszott, hogy 1940-ben emigrált az USA-ba, ezért 1948-ben kizárták az Akadémia tagjai közül, és csak 1989-ben rehabilitálták. 1989-ben, születésének 100. évfordulóján a Pécsi Orvostudományi Egyetem Kémiai Intézetének 2. emeleti folyosóján emléktáblát avattunk, a koszorút a szerző (mint a karotinoid kémiai kutatócsoport legfiatalabb tagja) Tóth Gézával (Zechmeister egykori munkatársával) közösen helyezte el. A legfiatalabb kutatócsoport tagból azóta a csoport vezetője lettem, aki kötelességének érzi Zechmeister emlékének a megőrzését. Ezért helyes, ha elhunyt félévszázados évfordulóján újból felidézzük életművét, összefoglaljuk munkásságát.

Zechmeister László 1889. május 14-én született Győrben. Középiskoláit Győrben, egyetemi tanulmányait Zürichben, az Eidgenössische Technische Hochschule-n végezte el, ahol vegyészmérnöki és műszaki doktori oklevelet szerzett. 1912-től 1914-ig a berlini Kaiser Wilhelm Intézetben a világhírű Richard Willstätter mellett tevékenykedett, mint tanítvány és munkatárs. Az első világháború kitörésekor Zechmeister behívták katonának, a fronton megsebesült, majd három évet orosz hadifogságban töltött. Hazatérve a Chinoín Gyár laboratóriumának és kutatási osztályának vezetője volt. 1921-1923 között Niels Bjerrum mellett dolgozott Koppenhágában, mikor 1922. október 3-án az Erzsébet Tudományegyetem nyilvános rendes tanára lett<sup>2-8</sup>.

A Trianoni Megállapodás értelmében a Magyar Királyi Erzsébet Tudományegyetemnek Pozsonyból Pécsre kellett áttelepülnie. Az egyetem Orvosi Karán a *Chemiai Intézet*

„Pécsett 1923 novemberében kezdte meg működését az egyetem központi épületének magasföldszintjén. Az intézet első igazgatója lett Zechmeister László, akit akkoriban már jól ismert a tudósvilág. Ekkor még csak 33 éves volt, ilyen fiatal korban még senki nem kapott katedrát Magyarországon.”<sup>9</sup>

Joggal feltételezhető, hogy a berlini évek és Willstätter úttörő vizsgálatainak a növényi asszimiláció területén egész életére kiható benyomást keltenek a fiatal kutatóban. Willstätter állapította meg első ízben a növényi karotin helyes összeképletét, és ezzel a karotinoidok kutatóinak kulcsot adott a kezébe a további vizsgálatokhoz. Noha Zechmeister László a pályakezdés berlini éve alatt elsősorban a cellulóz, akkor még problematikus szerkezeti kérdésével foglalkozott (eljárást dolgozott ki a cellulóz totális, savas hidrolízisére), későbbi munkásságának ismeretében feltételezhető, hogy Willstätter alapvető kutatásai – az akkor még szinte teljesen felderítetlen karotin-kémiában – irányították Zechmeister Lászlót később e terület alapos feltárására. Zechmeister nagyra becsülte professzorát (fényképe mindig az íróasztala felett függött), s annak munkastílusát idézve gyakran emlegette: „A lehetetlent kell kívánni, hogy a lehető maximumot nyerjük.”<sup>4</sup>



A fiatal Zechmeister László

A fiatal vegyész csakhamar őszintén tisztelt tanáregyenlőségé, főleg a karotinoidkutatás terén világszerte ismert szaktekintéllyé vált. A vezetése alatt álló intézet munkatársai több irányban kutattak, de Zechmeister igazi, kedvelt munkaterületévé a karotinoidok váltak. Ragyogó szervező-készsége abban is megnyilvánult, hogy bámulságon rövid idő alatt fejlesztette a vezetése alatt álló intézetet oktatásra és kutatásra egyaránt alkalmassá. Olyan munkatársakat tudott maga köré gyűjteni, akik tevékeny segítők voltak a

\* Tel.: +36 72 536 000 / 28833; e-mail: jozsef.deli@aok.pte.hu

szervező, oktató és kutató munkában, és akik később szintén a tudományos élet kiválóságaivá váltak. Ilyen keretben, az intézet többi munkatársának elhivatottságából és kémia szeretetéből olyan ötvözet alakult ki Pécssett, amelyből maradandó eredmények születtek.

Zechmeister tanítványai nagyra becsülték tanári működését is. Egyetemi előadásai élményszerűek voltak, az előadó valóban korszerű szintű tudása, választékos és humorral átszőtt előadói stílusa mindig telt házat vonzott az előadóterembe. A kísérletekkel illusztrált előadásokra – melyeket Vrabély Vera készített elő nagy gonddal – mindig nagy súlyt fektetett. Előadásainak anyagát az „Organikus chemia. Felsőbb tanulmányok támogatására” című kétkötetes tankönyvében tette közkinccsé (1930-32). A munkáról még a szigorúan kritikus Zemplén Géza is azt írta, hogy „kitűnő pedagógiai érzékkel összeválogatott anyaga élvezetesen tárul az olvasó elé.”<sup>1</sup> A tankönyvírás mai problémáihoz is tanulsággal szolgálhat a könyv szerkezete, módszere, stílusa. Követésre érdemes például Zechmeister azon gyakorlata, hogy tankönyvében több száz fogalom és szerves termék nevét angol, francia és német nyelven szótárszerűen mellékletként közölte. Előszavában Goethe mondását idézi: „A tankönyv vonzó legyen; ilyenné akkor válhatik, ha a tudás és a tudomány legderűsebb, legkönnyebben hozzáférhető részét nyújtja.” Zechmeister professzor egyik kedvence volt a költőfejedelem, akiről a Magyar Kémikusok Egyesületében „Goethe és a természettudomány” címen nagyszerű előadást is tartott (1933)<sup>4</sup>. Ugyancsak az orvostanhallgatók számára írta „Kémiai Gyakorlatok” és „Bevezetés a titrimetriába” című könyveit, melyet a hallgatók még az 50-es években is használtak.



A Kémiai Intézet munkatársai 1934 márciusában balról jobbra: Tuzson Pál, Cholnoky László, Zechmeister László, Vrabély Vera, Tóth Géza

A karotinoid kémiába való sikeres bekapcsolódásnak előfeltétele volt, hogy a pécsi kutatók a világon elsők közt ismerték fel a kromatográfia alkalmazásának nagyszerű lehetőségeit a szerves kémiában. Az 1933-1935 közötti években Zechmeister munkatársaival nagy hatású preparatív szerves kémiai elválasztó módszerré fejlesztette ezt az eljárást. A színes karotinoidok ugyanis jól láthatók a kromatográfias oszlopon, ezáltal kromatográfias viselkedésük és kémiai szerkezetük összefüggései felismerhetők. A mód-

szert oly eredményesen alkalmazták a továbbiakban, hogy 1937-ben megírták nagyszerű „Die Chromatographische Adsorptionsmethode” (Wien, Julius Springer Verlag) című könyvüket, ezt később „Principles and Practice of Chromatography” címmel, a londoni Chapman és Hall könyvkiadó angol nyelven is közreadta (1943). A munka nemzetközi sikerét az is mutatja, hogy Bécsben kétszer, (1937-ben és 1938-ban), Londonban háromszor is kiadták (1943, 1948, 1953). A művet a kémiai szakirodalom, mint a legelső kromatográfias kézikönyvet tartja számon.

A kromatográfias módszert Zechmeister és Cholnoky nagy sikerrel alkalmazta a vöröspaprika, a vörös és sárga bélű görögdinnye és számos növényi szerv festékanyagainak izolálására és szerkezeti felderítésére. A saját, valamint a Karrer- és a Kuhn-iskola által kidolgozott, azóta klasszikussá vált módszerek alkalmazásával egymásután számoltak be újabb és újabb kutatási eredményeikről: kristályos kapszantin előállítás, kapszorubin, likofil, likoxantin felfedezése, ill. szerkezetkutatása, a kapszantin lúgos lebontása béta-citraurinná, a karotinoidok fotometriás és kolometriás meghatározása, pro A-vitamin vizsgálatok, különféle virágok és termések (*Solanum dulcamara*, *Tamus communis*, *Lycium halimifolium*, *Taraxacum officinale* stb.) karotinoid-analízise. E munkák során több, addig ismeretlen karotinoidfestéket fedeztek fel, tisztázták szerkezetüket. Az eredmények az „Untersuchungen über die Carotinoid-Farbstoffe” című, 16 dolgozattal álló sorozatban, egymás után jelentek meg a Justus Liebig's Annalen der Chemie című folyóiratban. Zechmeister munkatársa Tóth Géza így emlékezik vissza: „Ha elegendő kísérleti anyag gyűlt össze, akkor a megfogalmazásra került sor, amit mindig a professzor lakásán együtt végeztünk, ünnepélyes körülmények között, vacsorával egybekötve. Az elméleti részt ő rögtön németül gépbe kopogta. A kísérleti részt mi diktáltuk magyarul és ő németül gépbe írta. A közleményeket először német folyóiratokba küldte, hogy gyorsabban megjelenjenek. A kutatási témát rendszerint Zechmeister választotta ki. A külföldi irodalom tanulmányozása közben jó érzékkel válogatta ki az általános érdeklődésre számot tartó témákat. Ehhez hozzájárult az is, hogy németül anyanyelvi szinten beszélt és írt, hiszen Zürichben és Münchenben dolgozott. A pécsi intézetből kikerült közlemények nagy visszhangra találtak.” Az ebédlő asztal, amelyen e dolgozatok születtek, még mindig Pécssett található.

Korán kifejlesztették a karotinoidok nagyjelentőségű katalitikus hidrogénezését is (1928). A karotin katalitikus hidrogénezésével igazolták a karotin szerkezeti képletét, és megállapították a karotin molekulában jelen lévő kettős kötések számát (1928-1933). A színes karotinoid pigmentekre jellemző poliéterszerkezet felismerése is Zechmeister érdeme.

Ugyancsak a klasszikus adszorpciós oszlopkromatográfia tökéletesítése, és alkalmazása tette lehetővé, hogy a munkacsoportban már az 1930-as évek közepén elkezdődtek a karotinoidok poliénláncának geometriai (*E/Z*; *transz-cisz*) izomerizációjával kapcsolatos szisztematikus vizsgálatok



is, melyek Zechmeister további munkásságában egyre jobban előterébe kerültek. Főként ebben a témakörben folytatta kutatásait 1940 után a kaliforniai Pasadenában is. A poliénlánc geometriai izomériájával kapcsolatos, mintegy két és fél évtizeden átívelő kutatómunkájának eredményeit 1962-ben kiadott „Cis-Trans Isomeric Carotenoids, Vitamins and Arylpolyenes” című könyvében foglalta össze, mely több mint 40 év elteltével is fontos kézikönyv minden karotinoid-kutatónak.

1938-ban a Springer Verlag kiadónál alapító szerkesztőként útjára indította a Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe (ma: Progress in the Chemistry of Organic Natural Products) sorozatot, melynek 2022-ben már a 118. kötete jelenik meg. A sorozat bevezető mondata a következő: „The volumes of this classic series, now referred to simply as „Zechmeister” after its founder, L. Zechmeister, have appeared under the Springer Imprint ever since the series' inauguration in 1938.”<sup>10</sup>

Zechmeister az Akadémia – a Matematikai és Természettudományok Osztálya javaslatára – 1930-ban levelező tagjává választotta. Ilosvay Lajos t.t., Szarvasi Imre r.t., Zemplén Géza r.t. ajánlásukban a következőt írták: „Zechmeister László a vidéki egyetemnek eleinte kezdetleges berendezése dacára azonnal hozzáfogott a tudományos búvárkodáshoz és lassanként igen szépen felszerelte intézetét. Mivel már Willstätternél is a növényfestékekkel foglalkozott, legszebb eredményeit mint önálló kutató is ezen a téren érte el. Különösen feltűnést keltettek a paprika festékeiről szóló dolgozatai, melyeknek kapcsán azután egyéb növényfestékre: a carotin és a xanthophyllra vonatkozó kutatásai is sok jelentős megfigyeléssel gyarapították a tudományt. Jelenleg egy szerves kémiai tankönyvet is ír, amely hézagpótló lesz hazai irodalmunkban. Levelező taggá választása egy hosszú éveken át buzgón folytatott tudományos munkásság méltánylása lesz.”<sup>11</sup>

Székfoglalóját „Adatok a polysaccharidok részleges lebontásának problémájához” címmel 1931. február 16-án olvasta fel.<sup>12</sup>

1934-ben Párizsban Pasteur-éremmel tüntették ki. 1937-ben elnyerte az Akadémia Nagydíját. Az indoklás szerint: „Zechmeister László dr. tudományos kutató munkássága főrészen a szerves vegyületek három csoportjára vonatkozik: a növényi és állati eredetű festékekre, továbbá a polysaccharidokra. Mind a három téren végzett vizsgálatainak eredményei csaknem egyformán jelentőségteljesek, nagy horderejűek s csupán az egyik tanulmánykör részletessége és kiterjedtsége miatt mondható, hogy tudományos munkásságának súlypontja a növényi eredetű festékeknek arra a különleges csoportjára esik, amelybe tartozó anyagokat carotinoidoknak nevezik... Zechmeisternek a legutóbbi kilenc év alatt megjelent dolgozatairól túlzás nélkül állapítható meg, hogy azok rendkívüli teljesítmény eredményei voltak. Külföldi, gazdagon felszerelt és tapasztalt kutatókkal benépesített kémiai intézetek vezetőitől is csak igen

szórványosan jelennek meg olyan — több munkatárssal közölt — közleménysorozatok, melyek a Zechmeister-féle Carotinoidek és Polysaccharidok kutatásokhoz hasonló alapos-sággal tárnák fel egy biológiai szempontból fontos vegyületcsoport egyes tagjainak mibenlétét és természetét. Annál nagyobb az érdem, hogy Zechmeister aránylag igen szerény viszonyok között, mindössze egy pár munkatárssal dolgozva, rendkívüli eredményeket érhetett el. A röviden összefoglalt dolgozat-kivonatokból kitűnik, hogy Zechmeisternek a carotinoidek és polysaccharidokra vonatkozó vizsgálatai értékes és érdekes eredményeknek hosszú sorozatait mutatják fel és sok új megállapítást jogszerűen remélhető kutatási irányoknak szabnak utat.”<sup>13</sup>

1940-ben az Akadémia Zechmeisteret rendes tagjává választotta. Távollétében székfoglalóját „A chromatographia néhány újabb alkalmazásáról” címmel 1940. október 21-én Zemplén Géza olvasta fel.<sup>14</sup>

A felolvasás után Marek József osztályelnök üdvözlő beszédében többek közt a következőket mondta: „Zechmeister László tagtársunk szinte mintapéldája a tudományos elhivatottságnak. Egyetemi tanulmányainak befejezése után máris ott találjuk a berlin-dahlemi intézetben Willstaetter neves kémikus oldalán lelkes kutatók sorában, ahol és azután egyéb intézetekben is, a hadifogság kikényszerítette kétévi szünetről eltekintve, aránylag szerény laboratóriumi viszonyok között lankadatlan szorgalommal, alapos tudással és a kémiai módszerek teljes birtokában folytatta és ez idő szerint is végzi kutató munkáját. E közben egy-egy bonyolult feladat megfejtésén szívós kitartással és céltudatosan esetleg éveken át dolgozik, részlet megállapításait szervesen egymáshoz fűzve és kölcsönösen kiegészítve, az egész kérdéssorozatot végérvényes alakjában tisztázza. Rendkívüli tudományos teljesítményeinek eredményeit nagyszámú dolgozataiban magyar és német nyelven, valamint a szerves kémia tankönyvében és külföldi nagy gyűjtőmunkák megfelelő fejezeteiben ismertette meg a szaktudósokkal.”<sup>15</sup>

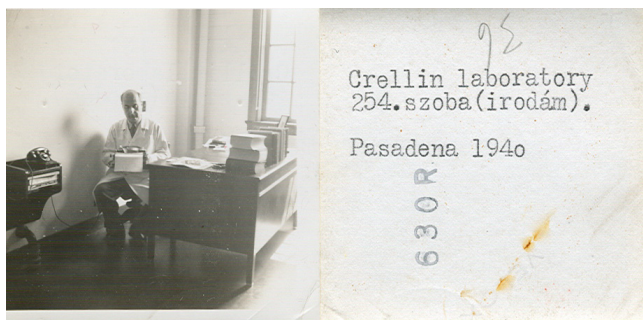
Zechmeister László munkásságának delén hagyta el azt az országot és várost, amelyet annyira szeretett. Távozásának egyes részletei nyomon követhetők az Oregon State University könyvtárának honlapján Linus Pauling életét feldolgozó Linus Pauling Day by Day Calendar alapján.<sup>16</sup>

Zechmeister 1938-ban európai és amerikai körútra indult. Warren Weaver a The Natural Sciences-The Rockefeller Foundation igazgatója 1938. július 25-én írott levelében hívta fel Pauling figyelmét Zechmeister látogatására, és javasolta meghívását Pasadenába.<sup>17</sup> Pauling szinte azonnal válaszol, hogy meghívja Zechmeisteret egy látogatásra.<sup>18</sup> Szeptember 30-i levelében azt jelzi Weavernek, hogy három előadás megtartására kérte meg Zechmeisteret,<sup>19</sup> október 3-án pedig az első előadás időpontját is megadja, november 7-t.<sup>20</sup> Az előadások után, november 16-i levelében<sup>21</sup> Pauling megkérdi Warren Weavert, hogy felajánlhat-e egy pozíciót Zechmeisternek. Zechmeister ekkor még nem mond igent,

de 1939 tavaszán már azt írja Paulingnak, hogy nagyon aggasztja a politikai helyzet Magyarországon, és feleségével fontolgatják, hogy elhagyják az országot. Pauling kérdésére, hogy mire jutottak, 1939 június 13-án kelt levelében válaszolt: „Most elhatároztuk a lehetséges változtatást. Az én pozícióm itt nem olyan, hogy kényszerű változtatást sugallna, talán még hosszú távon sem, de nem nagyon szeretem a légkört. Hajlandóak vagyunk távozni, ha olyan feltételeket kínálnak, amelyek lehetővé tennék, hogy munkámat nagyobb léptékben folytassam, mint ebben az országban.”<sup>22</sup>

Hogy valójában mik voltak azok az okok, melyek rábírták a távozásra, ma csak találgatni tudjuk. Közrejátszhatott benne, hogy bár Ő maga evangélikus vallású volt, anyai ági felmenői 1882-ben tértek át a római katolikus hitre az izraelita vallásról.<sup>23</sup> Ennek ellentmond, hogy két lánytestvére Budapesten vészelté át a háborút. Másik ok az egyetemen kialakult légkör lehetett. A keresztény nemzeti gondolat mélyen gyökerezett az orvosi kar kiemelkedő professzorainak a tevékenységében. Az ún. polgári ellenzék a karon csak Entz Béla, Fenyvesi Béla, Imre József, Beck Soma, Mansfeld Géza, Zechmeister László képviselte.<sup>24</sup> Ezek a körülmények – és talán az első világháborúban szerzett élményei – együttesen készíthették arra, hogy eltávozzon.

Az Egyesült Államokban, Pasadenában telepedett le tehát, és folytatta tanári és kutatói tevékenységét.



Pasadenai dolgozószobájában

A CalTech szervezkémia-professzoraként tovább folytatta kromatográfiai kutatásait és 1950-ben publikálta az előző munkájához csatlakozó „Progress in Chromatography 1938-1947” című könyvét New Yorkban. Ebben a kromatográfia újabb térhódítását ismertette és vázolta jövőjét a különböző természettudományokban. Zechmeister említésre méltó eredményt ért el a karotinoidokhoz hasonló konjugált poliének térimériájának felismerésében is. E vizsgálatait még Magyarországon kezdte és Amerikában folytatta. Eredményeit a „Cis-trans isomeric carotenoids, vitamins-A and arylpolyenes” című művében foglalta össze (1962). Munkásságát a Claude Bernard Medal-al (1949) és a Labline Award-al (American Chemical Society) ismerték el. 1959-ben vált a Caltech emeritus professzorává, a Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe sorozatot 1970-ig szerkesztette.

Zechmeister László tudományos eredményeit közel 300 közleménye őrzi a világ 46 folyóiratában. Munkáiban 87

társszerző szerepel. Hosszú időn át folyt a találgatás, hogy jelölték-e Nobel díjra. Ma már tudjuk, hogy nem. Ennek egyik okát talán Szentgyörgyi Albert világította meg, még 1937-ben: „Az idei kémiai Nobel-díjat — mondotta — megítélésem szerint Karrer és Haworth tanárok között fogják felosztani. Mind a kettőhöz baráti kapcsok fűznek és velük szoros együttműködésben voltam. Karrernek sok más értékes munkája mellett valószínűleg az A-vitamin kémiai mibenlétének megállapítása körül végzett munkáját fogják a Nobel-díjjal jutalmazni. Karrer ezirányú munkássága nagyon közeli vonatkozásban áll egy kiváló hazánkfiának, Z e c h m e i s t e r László pécsi egyetemi tanárnak munkájával, aki évek óta ugyanezen a területen dolgozik és aki a nemzetközi tudomány egyik legkimagaslóbb alakja. Karrer és Zechmeister működése között a nagy különbség csak az, hogy míg Karrernek minden anyagi eszköz bőséges rendelkezésre áll, addig Zechmeister a legsanyarúbb viszonyokkal küszködik. Mikor néhány évvel ezelőtt meglátogattam, még egy finomabb mérlege sem volt. Munkásságát az idén az Akadémia nagydíjával tüntette ki. Ha Zechmeisternek is alkalma lett volna tehetségét anyagi akadályok nélkül, teljes mértékben felhasználni, akkor nagyon valószínűnek tartom, hogy most együtt utazhatnánk Stockholmba.”<sup>25</sup>

A másik valószínű ok, hogy 1937-ben Paul Karrer (svájci), 1938-ban Richard Kuhn (német), 1939-ben pedig Leopold Ruzicka (horvát, svájci) kapott Nobel díjat, akik teljesen hasonló területen (karotinoidok, terpenoidok) dolgoztak, így eléggé nehezen képzelhető el egy negyedik is ezen a területen. 1940-1942 között pedig nem is osztották ki a kémiai Nobel díjat. Ugyan megítélésem szerint Zechmeister kromatográfiai munkásságáért is megérdemelte volna. A CalTechen azonban valószínűleg Linus Pauling volt előtérbe helyezve, aki 1954-ben nyerte el a díjat.

Sok legenda kering Zechmeister László magánéletével kapcsolatban is. Volt szerencsém beszélgetni Cholnoky László fiával Cholnoky Péterrel, Zechmeister unoka öccsével Szabó Bélával, Zechmeister első feleségének unokájával Megay Erzsébettel (Szendrei Tamásné), és értékes leveleket kaptam Zechmeister első feleségének unokahúga (Vándor Gyuláné (sz. Englerth Ilona)) unokáitól. Ezek a beszélgetések, és főleg a levelek megvilágítják Zechmeister László személyiségét.

Az evangélikus Zechmeister bábsütő család ősei a 18. század közepén kerültek Mosonmagyaróvárról Győrbe. Édesapja Zechmeister Károly (1852-1910), Győr polgármestere volt (1887-1906). Édesanyja Mocsári (Schlesinger) Irén (1866-1837) egy jómódú győri, majd budapesti olajgyáros leánya. Két lánytestvére Zechmeister Ida (1892-1980, férje Szabó Aurél festőművész) és Zechmeister Gyöngyi (? - ?, férje Molnár Antal zeneesztéta). Első felesége, akit nagyon szeretett, Benes Kamilla (Babszi) (1893-1941) volt. A fiatal Zechmeister László és Koller Sándor már az 1910-es években udvaroltak Benes Kamillának. Ő végül 1912. június 20-án Koller Sándorhoz ment feleségül, akitől két gyerme-



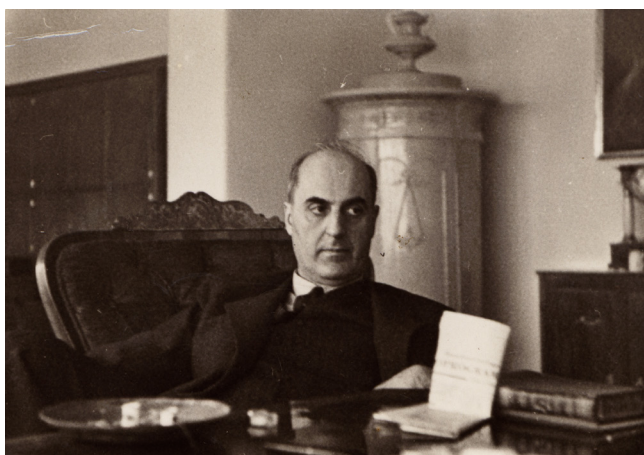
ke (János és Mária (Pipi)) született. Benes Kamilla férje halála után, 1924. január 10-én kötött házasságot Zechmeister Lászlóval.



A Benes család leányfalui nyaralójában 1927-ben

Pécsett a Homok utcában (ma Batsányi János utca) laktak, egy Forbát Alfréd által tervezett házban. A híres építész által tervezett ház még mai szemmel is meglepő gépészeti megoldásokat tartalmazott.

Tóth Géza – közvetlen munkatársa – így emlékezett vissza rá: „Zechmeister szerette a koncerteket, színházat, de művészeti érdeklődését a klasszikus német irodalom kötötte le. Goethe természettudományos nézeteiről több eszét is írt. Másik nagy „szerelme” Thomas Mann volt – könyveit szívesen kölcsönadta kollégáinak is – hiszen a regényeiben szereplő, szabad életet élő munkájukhoz tökéletesen értő kereskedő és bankár patriciusok talán egy kissé példaképei is lehettek. Hasonlított is rájuk, mikor feleségével – aki egy tipikus angol lady benyomását keltette – megjelent a társaságokban. Egy bizonyos „tekintélyörző” távolságot mindenki felé megtartott, de minden embert „vizontisztelt”. Az intézet legalacsonyabb rangú munkatársa, a hajdani ún. „altiszt” is azt mondta róla, hogy még soha senkitől annyi tiszteletet és megbecsülést nem kapott.”<sup>6</sup>



Pécs, Homok utcai lakás

Unokaöccse, Szabó Béla így emlékezett: „1931 körül lehozattam engem Pécsre mandula műtét elvégzése miatt és a Homok utcai házban voltam én is vendég, és nagy

barátságot kötöttem Ráma nevű sziámi cicájukkal. Amikor Budapesten járt, nálunk lakott, és most is emlékszem, hogy amikor telefonon felhívta feleségét Babszi nénit Pécsett, mindig úgy mondta a telefonos kisasszonynak, hogy ezt és ezt a számot kérem Baranya Pécsről mert több ízben véletlenül Bécsbe akarták a vonalat kapcsolni.”



A sziámi cicával

Feleségét Amerikába a hosszú útra az orvosok javaslatára annak súlyos tüdőbaja miatt nem tudta magával vinni, úgy tervezték, ha meggyógyul, akkor utána megy. Hogy a hajójegye ne vesszen kárba, Polgár Andor tartott vele. Nápolyból az Atlanti óceán túl partjára utoljára 1940. február 21-én indult hajó, a Conte di Savoia, melynek fedélzetén február 29-én érkezett Zechmeister New Yorkba. A háború miatt több személyszállító hajó már nem indult Amerika felé. 1940 márciusában kezdett dolgozni Pasadenában.

Felesége Benes Kamilla 1941. július 7-én elhunyt. Ez, mint barátainak<sup>26</sup> írt leveleiből kiderül, igen megviselte: „Erősen dolgoztunk; kb. 40 értekezést tettünk közzé. Heti két előadást tartok, még senki sem kérdezte meg, hogy miről. De több mint másfél éves betegségem alatt, mialatt dolgoztam, igen kínos életem volt. Most már kinn vagyok belőle.” (Pasadena, 1946. április 30.)\*;

„Mindig, ha a hazalátogatásra gondolok, az az érzésem van, hogy Pécsre képtelen volnék leutazni. Mindig attól félek, hogy az 1941-i idegösszeomlás megismétlődik, ha a régi boldogság helyszínére érkeznek. De ki tudja, talán még megváltozik ez az érzésem. Mint tudod, az idén a beutazási engedélyt először megtagadták és mire megkaptam, késő lett.

A legkülönbözőbb csatornákon át ideszivárog a csalódás a szigorú békeszerződések miatt. ...

Amit Magyarország legjobban tehet, az: kitermelni és megbecsülni minél több tehetséget, amiből mindig van bőven. Csak azokból a magyar tudósokból, akik az US-ben vannak, a világ legjobb egyetemét lehetne összeállítani (az alólírott kivétellel).



Előadói körúton voltam az Atlanti mentén. ... Mindeniütt rendkívül intenzív kutatómunka folyik; rájöttem, hogy ez fontos. A dollármilliók csak úgy úsznak ebbe az irányba, és a német konkurrencia kikapcsolása (mondjuk szeliden) is soha nem látott új esélyeket nyit meg. Különösen a biológiai tudományok és főképp ezeknek fiziko-chemiai vonatkozásai fejlődnek rohamosan. De lesz-e emberiség, jó körülmények között, amely az új vívmányokat élvezni fogja? A fejlődés a majomtól a chemia-professzorig igen rövid ahhoz képest, amit a fejlődés a majomtól az etikailag magasan álló és őszintén békeszerető emberig jelentene.” (Pasadena, 1946. december 28.)\*

1947-ben tért haza először, amikor is lemondott a pécsi katedráról. „Még nem egészen végleges, de azt hiszem, hogy júniusban le fogok látogatni egy vagy két napra Pécsre. Nagyon nehezemre esik lemennem bizonyos tekintetben, ...” (Budapest, 1947. május 30.)\*

„Június utolsó péntek-estéjén szándékozom a gyorsan leérkezni 1-2 napos tartózkodásra. ...”

Sem az egyetemre, sem a házunk tájára nem szándékozom elmenni.” (Budapest 1947. június 13.)\*

A pécsi két napos látogatása nagyon megrendítette: „Ez a vizontlátás még sokkal inkább megrázott, feldúlt, mint ahogy magam is gondoltam. Egy életnek félig elfelejtett boldog szakasza elevenedett meg s annak az asszonyinak az emléke, akit annyira szerettem. ... Nekem az élet nem hozott boldogságot miután elmentem. Nem hoz boldogságot a chemiai értekezések gyártása. Hírnév? – Sonkás cvekedli.

Nagyon felrázott az is, hogy annyi ember ragaszkodik hozzám. És mikor Kurucz István (az intézeti altiszt; szerző megjegyzése) a nyakamban zokogott, csak képviselője volt sok másnak, – legalább így éreztem. Hiába, a hontól való elválás nagyon nehéz.” (Budapest, 1947. július 13.)\*

„Igazán csodálatos volt, hogy mindnyájatokkal több mint 7 év után pontosan ott folytattuk, ahol abbahagytuk; semmiféle érzélem, vagy kötelék, vagy összhang sem változott a Vándor család közt és köztem és ezentúl magamat, bár nem választottatok meg, e család levelező tagjának fogom tekinteni. Hogy ebben az életben még találkozunk-e, az, hogy is fejezzem ki magamat, legalább is kétséges. Annál jobban esett, hogy ott lehettem s amikor kapatok előtt Kurucz a nyakamba borult és zokogott, ezt symbolikusnak éreztem. Talán akkor bucsuztam el véglegesen mindentől, ami jobb napokban kedves volt nekem. Mert látjátok, az életet nem lehet becsapni, nem lehet azt mondani, hogy újra akarom kezdeni az ifjúságot és hogy a gyorsan elszaladó életben egy új rinascimento-t akarok kezdeni.” (Pasadena, 1947. november 17.)\*

Borus hangulata még a következő évben is folytatódik: „A tavalyi utazásom sok mindent megszakított itt. Karácsony

estén is egyedül voltam. Karácsonyfám pedig az a kis fenőág volt, amelyet Te küldtél. ...”

... Ha látnád levelezésemet, kétségbeesnél. Hogy hány ember akar pénzt, csomagot, állást, hajójegyet, egyetemi felvételt, télikabátot, orvosságot, piritott ebürüléket tatár-mártással, – azt nem bírod elképzelni. És én itt állok tehetetlenül, szégyenemmel. Minden hónapban jövedelemnek bizonyos hányadát fordítom erre és 20 rendes kuncsaftom van 4 országban, azonban a Darius, sőt Rockefeller kincse sem volna elég!..

... Sajnos, nem találok már a helyemet e világba; nem lévén senkim, néha nagyokat utazom, hogy meneküljek önmagamtól. Azonban visszatérve, az első borotválkozásnál megint csak azt az undok pasast látom a tükörben.” (Pasadena, 1948. április 23.)\*

Hangulata azonban hamarosan megváltozik: “Kedves Vándor család: Örömmel tudatom, hogy megnősültem. Feleségem Elizabeth schweizi. Ne sürgönyözzetek, mert elmotoroztunk. Üdv Laci” (Pasadena, 1949. március 16.)\*

Ahogy sok minden mást, úgy Zechmeister második házasságának története is fellelhető az interneten, Ruth J. Hughes visszaemlékezésében:

„Neki (Zechmeister) volt egy svájci végzős hallgatója, Fritz Sulzer, aki szerves kémiával foglalkozott. Fritz, aki Eddie (Edward Wesley Hughes tudományos munkatárs a CalTech-en, Ruth J. Hughes későbbi férje) barátja volt, aktív tuberkulózist kapott, amíg itt volt, és Zechmeister, aki nagyon aggódott ezért a fiatalemberért, visszament Svájcba (irt?), hogy elmondja Fritz anyjának, hogy Fritznek nem a tuberkulózis kezelésére van szüksége; Fritznek arra volt szüksége, hogy a családja átjöjjön, és biztosan meg fog gyógyulni – mert Fritz most már lemondott arról, hogy jobban legyen. Így találkozott Zechmeister László Mrs. Sulzer lányával, Elisabethel, mert ő és az anyja is kijöttek ide. A Monroviában szálltak meg, vagy valahol egy közeli szállodában, és fent voltak La Viñában, ahol a szanatórium volt. Természetesen Eddie is elment oda látogatni. Egy nap Elizabeth Sulzer megjelent egy nagy gyűrűvel, és mindenki azt mondta: „Ó, biztosan eljegyezte az a fiatal srác.” De nem volt eljegyezve Eddie-vel. Feleségül ment Zechmeister Lászlóhoz, aki körülbelül egyidős volt az anyjával.”<sup>27</sup>

Zechmeister azonban soha nem felejtette el első feleségét, és annak rokonságával élete végéig tartotta a kapcsolatot.



First Presbyterian Church Pasadena San Bernardino  
1949. március 16.

Második felesége Elizabeth Sulzer (1917.05.13. – 1995.10.07.) nagy segítséget nyújtott irodalmi munkásságának adminisztrálásában. Zechmeister újult erővel dolgozott az egyetemen egészen 1959-ben történt nyugdíjazásáig, majd azt követően is: „Nekem négy foglaltságom volt; tanítás, kutatás, írás és szerkesztés. Az utolsó kettőt még erélyesen folytatom Elizabeth segítségével. Az egyetemen meghagytak nekem egy szobát s minthogy házikónktól két perc járásra van, ott szoktunk dolgozni, az elsőrangú könyvtár segítségével” (Pasadena, 1960. december 26.)\*.

Feleségével bejárták az amerikai kontinenst, amit az általa készített és ironikus megjegyzéseivel ellátott közel ezer darab dia dokumentál. (Ezt a diasort, melyet Szabó Bélától illetve lányától Szabó (Dallos) Beátától kaptam meg betekintésre, a PTE ÁOK Oktatástechnikai Osztály munkatársai digitalizálták fáradságos munkával.) Többször jártak Európában is, Ausztriában vagy Svájcban találtak Zechmeister rokonságával. Magyarországra, Pécsre, csak 1967-ben a Pécsi Egyetem alapításának 600 éves évfordulójára rendezett ünnepségekre látogatott el.

„Donhoffer rektor említette, amikor itt járt, hogy mily nagy ünnepségeket terveznek a pécsi egyetem 600 éves fordulójára. Igaz, hogy ebből kb. 500 évig nem működött. Én eleinte nem jó várakozásokkal mentem Pécsre (akkor Debrecen is választhatom volna), azonban később nagyon megszerettem a várost és környékét és nem hiszem, hogy volna kellemesebb hely az országban.” (Pasadena, 1965. december 25.)\*

Azt az információt kapta, hogy díszdoktorrá avatják, de ez akkor nem valósult meg. Bár nagyon lehangozta, hogy a díszdoktorságból semmi sem lett, a látogatást később pozitívan értékelte:

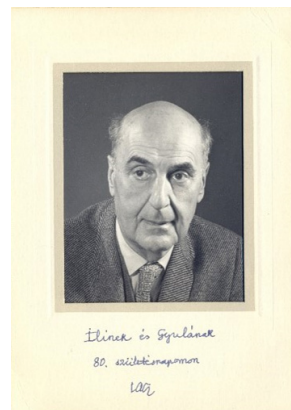
... a jubileum nekem csak ürügy volt: még egyszer látni akartam mindazokat Magyarországon, akiket szeretek. Összesen 35 napig voltunk távol ... A két pécsi nap a legszébbek közé tartozott.

... Pesti tartózkodásunk legmeghatóbb epizódja talán az volt, hogy régi laboratóriumi szolgálóm, Kurucz István, 72 éves magyar paraszt, arra a hírre, hogy Pesten vagyunk, feljött tolnamegyei falujából, váratlanul betoppant hotelünkbe, s mikor meglátott megölelt és sírt. Ennekutána kivett tarsolyából egy méternél hosszabb hazai kolbászt, amelyet később részint Pesten, részint Zürichben, részint Amerikában fogyasztottunk el. Kuruczot felvittük taxin a Gellért-hegyre és ott lefényképeztük Pipibe és Elizabethbe bekarolva. (Pasadena, 1967. november 13.)\*.



Pécs 1967, Feleségével Tóth Géza és felesége társaságában

80 éves korában, 1969-ben fejezte be szerkesztői tevékenységét: “Tekintettel magas koromra és még magasabb vérnyomásomra, tudom, hogy sok évem már nincs hátra. Szerkesztői munkámról is elcsaptak öregségem miatt, miután 27 kötetet szerkesztettem 32 év alatt. Most tehát nyugalomba vonulandok. Bizonyos elégtételt jelent, hogy a kiadó 3 professzort alkalmazott teendőim elvégzésére.” (Pasadena, 1969. December 15.)\*.



A 80 éves Zechmeister László



A pécsi egyetem végül 1971. október 15-én díszdoktorává avatta, betegsége miatt azonban már nem tudta vállalni a hosszú utat, így nem tudta személyesen átvenni az oklevelet, amelyet Pécssett őriznek.

„Ami engem illet, az elmúlt év alatt nagyon megöregedtem. Egész életemben nagy evő voltam, de kb. 1 év óta teljes étvágytalanságban szenvedek és erőltetve táplálkozom. Én is nagyon hamar kifáradok és kifulladás; rövid pihenés segít. Azonkívül 4 hét óta esténként hőemelkedésem van, amire az orvos azt állítja, hogy egy lefolyt enyhe mellhártyagyulladás következménye, amit észre sem vettem. Állítólag nem lehet semmit sem tenni ellene, csak várni. És a várást, mint tudjátok talán, nem nekem találták ki.” (Pasadena 1971. május 21.)\*

1971 decemberében a karácsonyi üdvözlötlet már felesége írta a Vándor családnak. Zechmeister Lászlót hosszú betegség után, életének 83-ik évében, 1972. február 28-án álmában érte a halál.

A CalTech magazinja az Engineering and Science a következő mondatokkal zárja megemlékezését Zechmeister Lászlóról: „Zechmeister egyik kedvenc nem akadémiai tevékenysége a tenisz volt. Annak ellenére, hogy úgy érezte, hogy megőrzi az európai professzoroktól elvárt méltóságot és udvariasságot, rendszeresen teniszezett vasárnap reggel Juliannal, az Athenaeum főpincéjével. Az Athenaeumban akkoriban reggelit szolgáltak fel, és azt is megkövetelték, hogy minden férfi viseljen kabátot és nyakkendőt. Vasárnap reggel Zechmeister úgy oldotta meg ezt a helyzetet, hogy felvette fehér tenisz nadrágját, kabátját és nyakkendőjét, és megdöbbsentette az Athenaeum háziasszonyát, amikor először jelent meg ebben a ruhában. – Te jó ég – nyögte az az igazgatónak –, Zechmeister professzor elfelejtette a nadrágját!”<sup>28</sup>

Zechmeister László akaratának megfelelően hamvait a Csendes Óceánba szórták.

*De nem sejtitek, hogy Ő aki por lett,  
Még mindig mily sokat rejt számotokra  
(Stefan George: Goethe-nap, ford.: Szabó Lőrinc)*

### Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom Cholnoky László fiának Cholnoky Péternek, Zechmeister László unokaöccsének Szabó Bélának, Zechmeister első felesége unokájának Megay Erzsébetnek (Szendrei Tamásné), a Velük folytatott beszélgetésekért, Cholnoky Péternek és Megay Erzsébetnek a fényképekért. Köszönettel tartozom Szabó Bélának és leányának Szabó (Dallos) Beátának a színes diákért. Köszönettel tartozom feleségemnek, Szegvári Csillának és unokatestvérének, Vándor Andreának, akik rendelkezésemre bocsájtották nagyszüleik levelezését Zechmeister Lászlóval, és örökösként engedélyezték az idézetek megjelentetését.

### Hivatkozások

1. Móra L.: Emlékezés Zechmeister Lászlóra *Természet Világa* **1997**, 128, 377-378.
2. Szegvári Cs.: Zechmeister László élete és munkássága. Szakdolgozat. Pécs, 1982.
3. Szabó D.: Zechmeister László. *Pécsi Műszaki Szemle* **1974**, 19, 45.
4. Szabolcs J.; Szegvári Cs.: Zechmeister László élete és munkássága (1889-1972). *Középiskolai Kémiai Lapok* **1987**, XIV. 1-6.
5. Szabolcs J.: A természetes anyagok kémiájának kutatója: Zechmeister László. *Természet Világa* **1989**, 120, 472-474.
6. Szabolcs J.: „Életcélja a kutatás volt” Beszélgetés Tóth Gézával Zechmeister Lászlóról. *Magyar Tudomány* **1990**, 11, 1360 ISSN 0025-0325
7. Deli J.: Zechmeister László 1889-1972. *Magyar Kémikusok Lapja* **2012**, 67, 92. HU ISSN 0025-0163
8. Deli J.: Zechmeister László: A kutató, a tanár, a humanista. *Magyar Kémikusok Lapja* **2014**, 69, 278-279. HU ISSN 0025-0163
9. Ettre, L. S.: László Zechmeister: A pioner of chromatography. *Anal. Chem.* **1989**, 61, 1315A–1322A. <https://doi.org/10.1021/ac00198a718>
10. <https://www.springer.com/series/10169>
11. MTA Tagajánlások kézirat 1930, 42-46.
12. Zechmeister L.: Adatok a polysaccharidok részleges lebontásának problémájához. *Matematikai és Természettudományi Értesítő* **1932**, 48, 471-486.
13. Az 1937. évi Nagyjutalom és a Marczibányi-mellékjutalom odaítélése tárgyában kiküldött bizottság jelentése. *Akadémiai Értesítő* **1937**, 24-33.
14. Zechmeister L.: A Chromatographia néhány újabb alkalmazásáról. *Matematikai és Természettudományi Értesítő* **1942**, 61, 36-40.
15. *Akadémiai Értesítő* **1940** 412-413.
16. Linus Pauling Day by Day Calendar. <http://scarc.library.oregonstate.edu/coll/pauling/calendar/index.html>
17. <http://scarc.library.oregonstate.edu/coll/pauling/calendar/1938/07/25.html>
18. <http://scarc.library.oregonstate.edu/coll/pauling/calendar/1938/07/29.html>
19. <http://scarc.library.oregonstate.edu/coll/pauling/calendar/1938/09/30.html>
20. <http://scarc.library.oregonstate.edu/coll/pauling/calendar/1938/10/3-xl.html>
21. <http://scarc.library.oregonstate.edu/coll/pauling/calendar/1938/11/16.html>
22. <http://scarc.library.oregonstate.edu/coll/pauling/calendar/1939/07/14.html>
23. Kovács I.G., Takács Á.: A Magyar Tudományos Akadémia tagjai a két világháború közötti magyar tudáselitben I. A protestáns felekezeti-művelődési alakzatokhoz tartozók ősfái. ELTE Eötvös Kiadó Eötvös Lóránd Tudományegyetem **2018**. 281-282. ISBN 978-963-489-026-3
24. Benke J.: *Egyetemünk története*. Alexandra, Pécs, **2000**. 159. ISBN 963-3676-11-8
25. Szent-Györgyi professzor a kémiai Nobel-díj nyerteseiről. *Délmagyarország* **1937** november 12. 2. old.
26. A \*-al jelölt idézetek Zechmeister László első felesége unokahúgának, Vándor Gyulánának írt leveleiből származnak, az örökösök engedélyével
27. Interview with Ruth J. Hughes. <http://oralhistories.library.caltech.edu/112/>
28. László Zechmeister 1899-1972. *Engineering and Science* **1972** March-April p. 26



## In Memory of László Zechmeister

László Zechmeister, one of the most important pioneers of carotenoid chemistry, passed away 50 years ago. He was one of the scientists who rediscovered chromatography and demonstrated its use for separating and isolating complex natural pigments.

László Zechmeister was born on 14<sup>th</sup> May 1889 in Győr, where his father was a mayor. After completing the secondary school he studied under Richard Willstätter at the Federal Polytechnical University in Zurich and he received his Dr.ing. in 1913. It was Willstätter who planted in him the interest in the investigations of natural compounds such as chlorophylls and carotenoids, a subject he never gave up. Zechmeister admired his professor and he often said, citing the work style of Willstätter "To achieve the maximum possible result, we have to wish for the impossible". Between 1912 and 1914 he worked at the Kaiser Wilhelm Institute in Berlin, again with Richard Willstätter, who had moved from Switzerland to Berlin. At the outbreak of World War I he had to join the army, got wounded and finally was taken as prisoner by the Russians and spent three years in prison camp. Returning to Hungary he became head of the research department of the drug factory Chinoin. Between 1921 and 1923 he worked with Niels Bjerrum at the Danish Agriculture and Veterinary Academy in Copenhagen.

In 1923 Zechmeister was offered a professorship and directorship of the chemistry laboratory of the medical school at the newly established Erzsébet University in Pécs. This was of course a great honor, as Zechmeister was only 33 years old and there had never been such a young person holding a position like that in Hungary before.

Zechmeister was mainly involved in organizational work, such as the building process of the premises and the laboratories and the hiring of scientific staff. He developed his department in a short period of time into an effective educational and research institution. He had the ability to collect brilliant colleagues around him, who played an important role in his educational and research work, and who later became prominent in scientific circles. Zechmeister soon became a respected teacher and a worldwide acknowledged authority in carotenoid research. His colleagues in the department worked in different fields of chemistry, but he had a great passion for carotenoid research.

Already in 1934, in his book "Carotinoide" Zechmeister already dealt in detail with the principles and application of chromatography. The scientists in Pécs were the first to realize the importance and possibilities of the application of this method in organic chemistry. In the 30s Zechmeister and his co-workers developed chromatography into a high performance preparative separation method in organic chemistry. The coloured carotenoids can be well seen on the column and the relation of their chromatographic behaviour and their structure can easily be recognized. In 1937 Zechmeister and Cholnoky published the book "Die Chromatographische Adsorptionsmethode" and this represents the very first handbook on chromatography. It was later translated into English and Russian and reprinted many times. With this method at hand Zechmeister and Cholnoky had great success in the isolation and the determination of the constitution of plant colours and their properties. They have repeatedly reported their new research findings: production of crystalline capsanthin, discovery and structure elucidation of capsorubin, lycophil, lycoxanthin, alkaline degradation of capsanthin to beta-citraurin, photometric and colorimetric determination of carotenoids, pro-vitamin A studies, carotenoid analysis of various flowers and fruits (*Solanum dulcamara*, *Tamus communis*, *Lycium halimifolium*, *Taraxacum officinale*, etc.).

The very important catalytic hydrogenation of carotenoids was also developed early by the Zechmeister group. The structural formula of carotene was confirmed by catalytic hydrogenation of carotene and the number of double bonds present in the carotene molecule was determined. Zechmeister is also credited with recognizing the polyene structure characteristic of coloured carotenoid pigments. In the middle of 1930's Zechmeister began the investigation of the cis/trans isomerization of the carotenoids.

Zechmeister was not only an authority in the field of chromatography and well known for his research about pigments and stereoisomers, he is also the founder of the book series „Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe" (today: Progress in the Chemistry of Organic Natural Products). The first volume was inaugurated in 1938, and it is absolutely remarkable that the series has not yet come to a close and that the publishing of the 118th issue is soon to come. While in former times, when German was still the language of science, the series was simply referred to as "Fortschritte," it is now also known under the short form "Zechmeister" in the memory of its founder, or simply "Progress."

Zechmeister worked hard in his field and by the end of the 1930s he had gained several awards and a well-deserved reputation in Europe, as well as in the USA.

He was already a member of the Hungarian Academy of Sciences, receiving its Grand Prize in 1937, and he was also elected a foreign member of the Royal Danish Academy of Sciences. In 1934 he received the prestigious Pasteur Medal of the French Société de Chimie Biologique, and his book on chromatography became the standard textbook in the field. He had been invited a number of times to give lecture tours in Europe and even in the United States.

At the peak of his career László Zechmeister had to leave from his beloved country and town. After much soul-searching, he and his wife decided to leave Hungary to accept an invitation to join the faculty of the California Institute of Technology that had been extended to Zechmeister following his visit to the United States. There was, however, one serious problem: his wife had tuberculosis and her immigration to the United States was prohibited. Finally it was decided that Zechmeister would leave alone, and his wife would follow in a few months after her health improved. Zechmeister finally sailed in February 1940, from Napoli, Italy, arriving in New York on February 29, 1940.

In USA he continued his work at the California Institute of Technology. In 1950, he published his book „Progress in Chromatography 1938-1947" in New York, which added to his previous work. In it, he described another expansion of chromatography and outlined its future in various natural sciences.

Other of his main topic was the cis/trans-isomerization of polyenes and in 1962 another outstanding handbook "Cis-Trans Isomeric Carotenoids, Vitamins A And Arylpolenes" appeared, which is still very helpful today.

László Zechmeister worked at the Department of Organic Chemistry until 1959, when he became professor emeritus. Nevertheless, he remained active even after his retirement and he edited the Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe series until 1970.

In USA, Zechmeister received the Medaille Claude Bernard and the American Chemical Society's Award on Chromatography and Electrophoresis. The scientific results of László Zechmeister are

preserved in nearly 300 publications in 46 journals around the world.

Additional information was obtained through personal discussions with László Cholnoky's son Péter Cholnoky, Zechmeister's nephew Béla Szabó, Zechmeister's first wife's granddaughter Megay Erzsébet, and I received valuable letters from Zechmeister's first wife's niece Englerth Ilona. These talks, and especially the letters, show the personality of László Zechmeister.

His first wife was the widow Kamilla Benes, whom he loved very much. Their wedding was in 1924. They lived in a modern house designed by Alfred Forbát in Pécs.

Zechmeister loved concerts and theater, but his interest was in classical German literature. He has written several ideas about Goethe's views on science. His other great favorite writer was Thomas Mann. The free-living, merchant and banker patricians in Mann's novels may have been role models for Zechmeister. He was like them when he appeared in the company with his wife, who gave the impression of a typical English lady (Géza Tóth).

In Amerika, like every immigrant, Zechmeister had to start anew. It was particularly difficult for him because of his wife's illness. Their hope was that she would join him in Pasadena, but her condition worsened and she died in Hungary on July 7, 1941. Because of this, as can be seen from his letters to his friends, he was very worn out, he got a nervous breakdown.

In 1946, after the World War he visited Hungary and he declared that he did not wish to occupy his old position. He spent two days in Pécs, but did not go to the university or their house.

In 1949, Zechmeister married the young Elizabeth Sulzer of Zurich. They became acquainted with each other through Elizabeth's brother Fritz Sulzer, who was one of his graduate students. Fritz fell ill with tuberculosis and László "who was very concerned about this young man, went back to Switzerland to tell Fritz's mother that what Fritz needed was not the treatment of tu-

berculosis; Fritz needed his family to come over...". The family acted on his advice and travelled to California, and shortly after Elizabeth and Zechmeister, who was nearly as old as her mother, got engaged.

His wife played an important part in both his private life and his career. She undertook the work of editing and translating, especially for the Progress in the Chemistry of Organic Natural Products. He and his wife traveled the American continent, documenting nearly a thousand slides he made with sarcastic remarks. They also visited Europe several times, meeting Zechmeister's relatives in Austria or Switzerland.

In 1967, Zechmeister participated in the celebration of the 600th anniversary of the predecessor of Pécs University, and expected that this injustice would be corrected, at least by bestowing upon him an honorary doctorate. This, however, did not happen, and he was given an honorary doctorate only in 1971, a few months before his death.

Zechmeister remained active in reading and research at Caltech, and until he became ill last summer, he swam regularly at the Caltech pool. Zechmeister died in Pasadena on February 28, 1972.

The CalTech Journal of Engineering and Science closed the commemoration of Zechmeister in this way: One of Zechmeister's favorite non-academic activities was tennis. Despite all his feelings about maintaining the dignity and comportment expected of a European professor, he regularly played Sunday morning tennis with Julian, the Athenaeum headwaiter. The Athenaeum served breakfast in those days, and also required that all men wear coat and tie. On Sunday mornings Zechmeister met this situation by putting on his white tennis shorts and a coat and tie – and startling the Athenaeum hostess the first time he appeared in this garb. "Good heavens," she moaned to the manager, "Professor Zechmeister has forgotten his pants!"

As he requested, his ashes were scattered into the ocean near Los Angeles.

# Életem, munkásságom

KISS Tamás\*

*Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, Szegedi Tudományegyetem, 6724 Szeged, Dóm tér 7., Magyarország*

## 1. Bevezetés

Pályafutásom két városhoz és két egyetemhez kötődik, de egy tudományterülethez a bioszervetlen kémiához, melyet a Debrecenben a Kossuth Lajos Tudományegyetemen kezdtem 1973-ban majd 1996-tól Szegeden a József Attila Tudományegyetemen folytattam. Komplexkémiai/koordinációs kémiai kutatócsoportban dolgoztam, annak vezetője lettem, ez egyre inkább biológiailag fontos vegyületek kutatásával kezdett foglalkozni, így elnevezésünk is bioszervetlen kutatócsoporttá módosult. Szegeden, éveken át MTA támogatással is folytattuk kutatásainkat. Ma már munkatársaim, részben tanítványaim, sikeres akadémiai pályát futnak be. Van, aki már elnyerte az MTA doktora címet, az egyetemi ranglétra minden fokozatán vannak. Mások doktori fokozatuk megszerzése után hazai vagy külföldi egyetemekre/kutatóhelyekre távoztak, vagy az iparban találták meg boldogulásukat. Akik itt maradtak folytatják azt a munkát, amit együtt kezdtünk, és sikeresek a pályán, ahogy annak lennie kell. A föld forog tovább, én pihenhetek.

A továbbiakban megkísérlem összefoglalni kutatásainkat, oktatási tevékenységemet, röviden kitérek családi vonatkozásokra is, hogy megpróbáljak egy valamennyire teljes képet adni magamról, pályámról, életemről.



1. ábra. Arckép

## 2. Fém-bioligandum kutatások, a kezdetek

Közel 50 éves pályafutásom alatt mindig az izgatott, hogy a biológiai rendszerekbe bekerülő hasznos vagy káros fémionok/fémvegyületek a szervezetben levő biomolekulák-

kal milyen kölcsönhatásba lépnek, melynek eredményeként pozitív vagy negatív biológiai hatást váltanak ki. Ez a hatás egy gyógyszermolekula esetén a fiziológiai hatás kifejtését eredményezheti, míg egy toxikus fémion esetén okozza a káros hatást vagy hozzájárul annak a mérgező anyagnak az eltávolításához.

Pályám a KLTE Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszékének Gergely Artúr vezette Komplexkémiai Kutatócsoportjában kezdődött másodéves vegyész hallgató koromban diákkörösként. Akkor ott, a 3d5-d10 átmeneti fémionok aminosavakkal való kölcsönhatásának oldatbeli egyensúlyi viszonyait vizsgálták, a képződött komplexek összetételét és stabilitási állandóját határozták meg pH-potenciometriás módszerrel, grafikus kiértékelést alkalmazva. Sívágyó Imre irányításával a Cu(II)-hisztidin rendszer egyensúlyi leírását kaptam feladatul. Ebben a rendszerben a szabályos MLn komplexeken kívül egyéb komplexek is képződtek, így a kiértékelés bonyolultabb, Österberg és Hedström dolgozott ki grafikus módszert. Rengeteg munka után is fel kellett adni, nem sikerült a módszerrel elfogadható eredményre jutni. Párhuzamosan folyt a csoportban Nagypál István vezetésével a mérési eredmények algebrai módszerekkel való kiértékelése, a nagy mennyiségű számolás miatt számítógépes kiértékeléssel (ODRA 1012). Ott lehettem a program születésénél, amikor kétnaponta vártuk az eredményeket és egyre elfogadhatóbb lett minden. Megszületett a JPNI (az alkotók kezdőbetűi Jékel Pál, Nagypál István), majd lett KAPA, majd KATA, majd végül sok-sok átalakítás után elnyerte a felhasználó-barát személyi számítógépen is használható nemzetközileg is bevezetett változatát a PSEQUAD programot[1]. Azóta is ezzel dolgozunk. Az általam kezdett vizsgálatok az O-donor ligandumok komplexképző sajátságaiként foglalhatók össze, ezek közül is kiemelkedik a DOPA molekula, mely ambidentát sajátsága révén aminosavszerű és katecholatszerű koordinácóra is képes, így nagyon szép egyensúlyi kémiai problémát jelent. Ezt sikerült teljes egészében kibontanom, kiterjesztve az egész vegyületcsaládra, a biológiailag sokkal jelentősebb neurotranszmitter katecholaminokra is. Ebből született kandidátusi értekezésem, melyet 1983-ban sikeresen megvédtem [2]. E munka leágazásából született Henryk Kozłowski a Wrocław Egyetem professzorával való igen gyümölcsöző kapcsolatunk eredményeként az aminofoszfónatok komplexképző sajátságainak kutatása. Pavel Kafarski professzor és kutatócsoportja nagyszámú amino- és iminofoszfónatot állítottak elő, mi pedig vizsgáltuk ezen bioló-

\* Tel.: +36 62 544 337; email: tkiss@chem.u-szeged.hu



gialag aktív vegyületek fémionkötő sajátosságait. Tisztáztuk többek között az aminosav analógjaikhoz viszonyított megváltozott stabilitásuk okait [3]. Ezen vegyületek csoportjába tartozik az azóta híressé és hírhedté vált glifozát is [4]. Nagyszámú közleményt és több összefoglalót jelentettünk meg ebben a témakörben is [5]. Két kisebb kitérőm volt ettől a fő iránytól. Diplomamunkámban szintén érdekes problémával a szerves oldószer-víz elegyekben lejátszódó komplexképződési folyamatok termodinamikai leírásával foglalkoztam és sikerült is néhány alapvető megállapítást tennem [6], de rá kellett jönnöm, hogy a továbblépéshez mélyebb termodinamikai ismeretekre lenne szükségem. Inkább a biológia felé húzott a szívem. 1978-79-ben kitérőt tettem a kinetika irányába is. Elnyertem egy 1 éves RSC tanulmányutat a Dundee Egyetemre R.F. Jameson Professzor laboratóriumába, ahol az adrenalin VO(IV) katalizálta molekuláris oxigén általi oxidációjának kinetikájával foglalkoztam. Fáradozásunkat végül siker koronázta és oldategyensúlyi ismereteimet is jól tudtam kamatoztatni [7]. Az 1 év alatt sokat tanultam és tapasztaltam. Hazajövetelem után még egy kicsit kinetikáztunk: Balla József kollegámmal a pirokatechin Cu(II) katalizálta autoxidációjának kinetikáját vizsgáltuk, sikerrel [8]. Ezzel kiruccanásom a kinetika világában véget is ért. Megmaradt belőle a vanádium. Előbb azonban jött az alumínium.

### 3. Az alumínium-bioligandum egyensúlyok

Valamikor 1994 nyarán tett látogatást kutatócsoportunkban B. Martin Professzor a Virginiai Egyetemről (USA), aki akkor már egy ideje kiterjedten foglalkozott az Al(III) egyensúlyi kémiájának kutatásával elsősorban az élő szervezetben előforduló molekulákkal való kölcsönhatásait vizsgálva. A catecholaminok kapcsán ő javasolta vizsgálataink kiterjesztését az Al(III) ionnal való komplexképződés tanulmányozására [9]. Ebből fejlődött ki egy hosszabb ideig tartó elköteleződés az Al(III) bioszervetlen kémiájának kutatása terén [10, 11]. Még abban az évben részt vettem e területen az ipar és a tudomány képviselői részére rendezett konferencián a kanadai Vancouverben C. Orvig rendezésében. Megismerkedtem a terület legfontosabb kutatóival C. Exley (University of Keele, UK), G. Bombi, P. Zatta (University of Padova, Italy), Thanos Salifoglou (University of Crete, Greece), stb. A rákövetkező években kölcsönösen meglátogattuk egymást és eredményes együttműködést alakítottunk ki egymással az Al(III) biológiai kémiájában. Tisztáztuk nagyszámú endogén és exogén molekula Al(III) ionnal való speciációját biológiai rendszerekben. A legfontosabb általánosítható megállapításaink a következők voltak: i) az Al(III) renyhe ligandumcsere reakciói miatt a komplexek részecske-eloszásának időbeli változásával kell számolni [12]. Emellett nagyon gyakori a metastabil oldatok képződésének a valószínűsége, amikor a rosszul oldódó Al(III)-vegyületek (hidroxid, foszfát, szilikát) oldatban maradnak a termodinamikai egyensúlyi adatok ellenére. (ii) Az Al(III) szérumban való szállítása zömmel fehérjékhez kötötten történik, a szérum kismolekula fémionkötő molekulái közül a citrát mellett a foszfát is szerephez jut.

(iii) Modell rendszerek vizsgálatával megerősítettük, hogy a neuropeptidek és foszforilált tau-fehérjék kölcsönhatásba léphetnek az Al(III) ionnal, ami indukálhatja ezek aggregálódását. Ennek szerepe lehet neurodegeneratív elváltozások előrehaladtában [13]. Az Al biológiája és kémiája terén elért eredmények megvitatására rendezik két évente rendszeresen a Keele Meeting on Aluminium konferenciát. Ezen mindig a terület egy kiemelkedő kutatója tartja a JD Birchall Memorial Lecture-t. A 10. konferencián 2012-ben én tarthattam az előadást, mely szerkesztve meg is jelent [14]. Ezen a konferencián mutatták be az Al toxikus hatását tárgyaló filmet, mely nem elrettentő, hanem figyelemfelhívó célzattal készült. Ennek több változata is hozzáférhető a YouTubon [15], ajánlom az olvasók figyelmébe.

Közben 1994-ben sikeresen megvédtem a kémiai tudományok doktora értekezésemet és 1996-ban a KLTE-n egyetemi tanárrá neveztek ki. 1995-ban Burger Kálmán, a bioszervetlen kémiai kutatások meghonosítója Szegeden és a Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék vezetője nyugdíjba vonulása közeledett. Meghívására megpályáztam a JATE társtanszékének tanszékvezetői posztját, melyet elnyertem, így 1996. július 1-vel a JATE-re távoztam. Nem volt könnyű elhagyni Debrecen és a munkahelyemet, hiszen 46 évet töltöttem a városban, családom nagy része, barátaink, kollegáim, közvetlen munkatársaim Debrecenben maradtak. Többek között Buglyó Péterrel nagyon eredményesen dolgoztunk együtt utolsó debreceni éveim alatt, néhány diplomamunkás, sok-sok diákkörös és több doktorandusz hallgatóm mellett. Doktorandusz hallgatóim közül Lakatos Andrea jött velem Szegedre. Másik doktoranduszom Kiss Erzsébet maradt Debrecenben, csakúgy diplomamunkásaim, akikhez az első években gyakran utaztam haza, hogy munkájukat irányítsam. Ez együtt járt édesanyám és bátyámék meglátogatásával is. Az utazások kölcsönösök voltak, hallgatóim rendszeresen jöttek Szegedre. Diplomamunkás hallgatóim sikeresen befejezték egyetemi tanulmányaikat. Mindkét doktorandusz hallgatóm Kiss Erzsébet a KLTE-n, Lakatos Andrea pedig az JATE-n summa cum laude doktori fokozatot szerzett. 1998 őszén egy az EU által támogatott COST nemzetközi együttműködési projekt lezárásaként nemzetközi konferenciát szerveztünk röviden a „Biospeciáció” témakörben Szegeden, ahová sikerült a terület legjobbjait összehívni és az intenzív eszmecsere mellett, megerősíteni szakmai kapcsolatainkat [16].

### 4. A vanádium(IV,V)-bioligandum speciációja – antidiabetikus komplexek

Még Szegedre való eljövetelem előtt G. Micera csoportjával a különböző alifás és aromás oligokarboxilátok fémionkötő sajátosságainak vizsgálata terén való együttműködésem kapcsán vizsgálataink a VO(IV) komplexek felé fordultak. Ők magas szinten üzték a paramágneses fémkomplexek oldatszerkezet vizsgálatát ESR módszerrel, mi ezek oldategyensúlyával járultunk hozzá az eredményes kooperációhoz. Később ez bővült, amikor 1995-ben Lübeckben a ICBIC Konferencián volt alkalmam a vanádium-kutatók jó

részevel (J. Costa-Pessoa, H. Sakurai, D. Rehder, D. Crans) megismerkednem és velük is kutatási együttműködést kialakítanunk [17]. A kutatások anyagi bázisát két és többoldalú kutatási pályázatok is segítették.

Különböző bioligandumok VO(IV) kölcsönhatásának oldategyensúlyi és szerkezeti tanulmányozását követően figyelmünk a vanádiumkomplexek inzulinutánzó hatásának tanulmányozása felé fordult [18]. Kooperációs partnereink különböző típusú/szerkezetű komplexeket állítottak elő, melynek kiválóságát hangsúlyozták. Mi arra voltunk kíváncsiak, mi történik ezekkel a molekulákkal a felszívódás után a véráramban való szállítódás során, amíg eljutnak a sejtekbe, ahol hatásukat kifejthetik. Megállapítottuk, hogy a felszívódás után ezek a molekulák disszociálnak és a szállításuk elsősorban a transferrin által történik, a kis molekulatömegű szérumkomponensek közül pedig elsősorban a citrát a aktív szállító komponens. Tehát a különböző vanádiumkomplexek prodrugként tekinthetők [19]. Élénk vita alakult ki a két szérumfehérje az albumin és a transferrin szerepéről. Megállapítottuk, hogy a vanádiumkomplex koncentrációja határozza meg, hogy mely szérumfehérje jut meghatározó szerephez a vanádium szállításában [20]. Eredményeinket nagyszámú közleményben és összefoglalóban ismertettük [21] és rendszeresen beszámoltunk a két évenként megrendezésre kerülő Nemzetközi Vanádium Konferencián. A 4. konferenciát 2004-ben Szegeden rendeztük [22], a 10. konferencián Taipeien pedig a közösség kutatói nekem ítelték a Vanadis Awardot a vanádium kémiában elért eredményeimért [23].

A fentiekből is kiderült, hogy mindig szerettem a kooperációs kutatásokat. Sok hazai és külföldi kutatócsoporttal volt mindkét fél számára előnyös, így a munka eredményességét tekintve gyümölcsöző nemzetközi együttműködésem. Nem mondom azt, hogy ez mindenkinél elismerést váltott ki a kutatói közösségekben. Sok két- és többoldalú kutatási együttműködési projektünk volt. Én is, munkatársaim is sokat utaztunk. A különféle kutatólaboratóriumokban sokat tanultunk és dolgoztunk. Munkatársaim posztdoktorként megfordultak Amesben, Vancouverben, Hamburgban, Kiotóban, Sassariiban, Padovában, Michiganben. Hasznukra vált.



2. ábra. Kooperációs partnereimmel az ICBIC konferencián 2008-ban (balról jobbra Lage Pettersson, Umea University, H. Sakurai, Kyoto Pharmaceutical University, J. Costa Pessoa, University of Lisbon, Thanos Salifoglou, University of Crete).

## 5. Oktatómunkám

Egyetemi oktatóként az oktatómunkából is kivettem a részem. Az oktatás sohasem jelentett terhes kötelezettséget számomra. Élveztem a hallgatókkal való találkozást. Mostanában a hallgatókkal való online kapcsolattartás egyre kevesebb örömet jelent. Az ismeretátadás mindig egy személyes kapcsolatot feltételezett számomra. Most ez hiányzik, nagyon hiányzik; hiányzik a hallgatókkal való szem-szem kontaktus, ami jelzés, az oktató számára, hogy a hallgató ott van, van olyan hallgató, aki követi az előadó gondolamenetét.

Szervetlen kémiából és analitikai kémiából tartottam éveken keresztül előadást Debrecenben és Szegeden is. Debrecenben Nagypál István kollegámmal új tematikát állítottunk össze klasszikus analitikai kémiából, amit folyamatos korszerűsítéssel közel 20 éven keresztül oktattam. Szegedre kerülésem után vettem át Szervetlen kémiából is az alap kollégium oktatását és új tematikát állítottam össze ebből az alkalomból. E tematika szerint oktattuk a tárgyat kollegáimmal nyugdíjba vonulásomig a BSc hallgatókat. Általános kémiából és analitikai kémiából laboratóriumi gyakorlati tematikát dolgoztunk ki és munkafüzetet állítottunk össze. Hosszú ideig a számolási gyakorlatok is kedvenc feladatomból volt. Sóvágó Imre kollegámmal bioszervetlen kémiából állítottunk össze, majd később koordinációs kémiából ajánlott kurzust, mely népszerű volt a tanszékre került a bioszervetlen kémia iránt érdeklődő hallgatók körében mind Debrecenben, mind Szegeden. Később bioszervetlen kémiából tankönyvet is írtunk szegedi kollegáimmal. [24] A Tempus keretében külföldi előadók meghívásával több kurzust szerveztem az ajánlott kollégiumok választékának bővítése céljából és a hallgatók angol nyelvtudásának fejlesztése érdekében. Magam is több országban megfordultam és tartottam kurzust angol nyelven hallgatóknak.



3. ábra. A Bioszervetlen kémiai kutatócsoport az Eurobic-13 konferencia bankettjén 2016-ban

A már említett két speciális konferencián kívül két nagy nemzetközi konferenciát szerveztünk, az utolsót a Eurobic13 konferenciát Sóvágó Imre barátommal Budapesten 2016-ban [25]. Sok világhírű tudóst sikerült megnyernünk a konferencián való részvételre, hogy fiataljaink számára itthon is bemutassák legújabb eredményeiket és mi is beszámolhassunk nekik saját eredményeinkről, és így elvihessék hírnökünket, jó hírnökünket a nagyvilágba.



## 6. Családi háttér

Röviden a családi háttérről. A kémia iránti elkötelezettség családi indíttatás. Édesapám vegyész volt. Nagypám tímár-műhelyében kezdte a pályát, majd az egyetem elvégzése után és a háború fordulatai után a Debreceni Gyógyszergyárban kezdett el dolgozni. Utána a Biogal Gyógyszergyárban folytatta pályáját analitikusként. A bátyám és a sógornóm is vegyész. A feleségem is. Évfolyamtársak voltunk a KLTE vegyész szakán. Én az egyetemen, ő a Konzervgyárban kezdte pályáját. Két gyermekünk megszületése és némi otthonlét után a Biogalban folytatta munkáját műszeres analitikusként, majd amikor én Szegedre kerültem ő az Eli Lilly egy magyarországi kft-jénél folytatta pályáját minőségbiztosítási vezetőként. Ez a munka szempontjából és anyagilag is jó választás volt. Így viszont 25 éven keresztül kétlaki életet éltünk; csak hétfőként találkoztunk. Én Szegeden, feleségem a két lánnyal (ők egyetemen tanultak) Kistarcsán laktak. Megvoltak ennek az életmódnak az előnyei is, annyit dolgozhattunk, amennyit kellett és akartunk. A lányok, Ágnes jogot végzett az ELTE-n, Bogi közgazdász lett. Családot alapítottak, a szakmájukban dolgoznak. Büszkék vagyunk teljesítményükre, bár messze kerültek szüleik foglalkozásától. Őt gyermekeket nevelnek, négy iskoláskorú, közülük egy, aki érdeklődik a kémia iránt, bár még csak negyedik osztályos. A hetedikeseiből most igyekeznek kiülni az érdeklődést (jóindulattal fogom ezt az online oktatás nehézségeire és a tanár tapasztalatlanságára).



4. ábra. Együtt a család

## 7. Nyugdíjba vonulásom

Az idő előre haladtával lazult a kapcsolatam a munkatársaimmal és a kutatással. Tudatosan készültem a nyugdíjba vonulásra. Nagyon okos gondolatot olvastam (utólag) George Portertől az Imperial College professzorától „Addig akarok dolgozni, ameddig csak tudok, de van egy pont, amikor az ember egy kicsit lelassul. A korombeliek általában már nem állnak elő nagyon szellemes vagy eredeti ötletekkel, de időnként hasznukat vehetik, ha fiatalabb kollégákkal dolgoznak.”[26] Vezetőimmel a törvény adta lehetőségeknek megfelelően fair megállapodásom volt és annak megfelelően 68 éves koromban nyugdíjba mentem. Ekkorra minden egyetemi feladatomat, vezetőtársaim tevékeny segítségével, jó kezekbe át tudtam adni. Kutatócsoportunk egy nagy összegű kutatási pályázatot sikeresen elnyert, így az anyagi háttérük is biztosítva volt néhány további

évre [27]. Nyugodt voltam. Kollégáim nagyon kedves búcsúztatót rendeztek számomra, hazai és külföldi barátaim, kooperációs partnereimet is meghívták erre az eseményre és így nagyon kellemes emlékezetes eseménnyé tették ezt az egyébként nem mindenben örömteli napot.

70 éves koromban, amikor törvény szerint egyetem tanárságom megszűnt, az egyetemről Emeritusz Professzori címet kaptam. Azóta a címmel járó kötelességeknek is megfelelően oktatgatók, kutatógatók, öntevékenyen az egyetemi közéletben időnként megszólalok, de csak visszafogottan. Nyomon követem munkatársaim erőfeszítéseit, ahol tudom, az érdekeseket segítem. Drukkolok nekik, hogy a mai, szerintem egyre nehezedő körülmények között is helyt tudjanak állni és az enyémmel is sikeresebb pályát fussanak be. Ahogy látom, jó úton haladnak. Én összességében elégedett vagyok a magaméval.

### Hivatkozások:

1. L. Zékány, I. Nagypál, in D.I. Leggett (Ed.) Computational Methods for the Determination of Stability Constants, Plenum Press, New York, 1985, pp. 291-302.
2. T. Kiss, in G. Berthon (Ed.) Handbook of Metal-Ligand Interactions in Biological Fluids, Bioinorganic Chemistry, Marcell Dekker, New York, 1995, Vol 1, Part 3, pp. 666-679.
3. T. Kiss, in G. Berthon (Ed.) Handbook of Metal-Ligand Interactions in Biological Fluids, Bioinorganic Chemistry, Marcell Dekker, New York, 1995, Vol 1, Part 3, pp. 717-724.
4. T. Kiss, E. Farkas, H. Kozłowski, 1989, 155, 281-287. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(00\)90425-0](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(00)90425-0)
5. T. Kiss, I. Lázár, in Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids (Eds. V. Kukhar, and H.R. Hudson), Wiley, Chichester, 2000, pp. 285-326.
6. A. Gergely, T. Kiss, J. Inorg. Nucl. Chem., 1977, 39, 109-114. [https://doi.org/10.1016/0022-1902\(77\)80442-9](https://doi.org/10.1016/0022-1902(77)80442-9)
7. R.F. Jameson, T. Kiss, J. Chem. Soc. Dalton Trans., 1986, 1833-1838. <https://doi.org/10.1039/dt9860001833>
8. J. Balla, T. Kiss, R.F. Jameson, Inorg. Chem., 1992, 31, 58-62. <https://doi.org/10.1021/ic00027a012>
9. T. Kiss, I. Sóvágó, R.B. Martin, J. Am. Chem. Soc., 1989, 111, 3611-3614. <https://doi.org/10.1021/ja00192a019>
10. T. Kiss, E. Farkas, in Perspectives on Bioinorganic Chemistry, (Eds. R. W. Hay, J. R. Dilworth, K. B. Nolan), Jai Press, London, 1996, pp. 199-250. [https://doi.org/10.1016/S1062-239X\(96\)80007-1](https://doi.org/10.1016/S1062-239X(96)80007-1)
11. T. Kiss, K. Gajda-Sztrancz, P.F. Zatta, in Metal Ions in Life Sciences, Vol 1, (Eds. A. Sigel, H. Sigel, R.K.O. Sigel), Wiley, Chichester, 2006, pp. 372-393.
12. A. Lakatos, F. Evanics, Gy. Dombi, R. Bertani, T. Kiss, Eur. J. Inorg. Chem., 2001, 3079-3086. [https://doi.org/10.1002/1099-0682\(200112\)2001:12<3079::AID-EJIC3079>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/1099-0682(200112)2001:12<3079::AID-EJIC3079>3.0.CO;2-V)
13. T. Kiss, M. Hollósi, in Aluminium and Alzheimer's Disease, (ed. C. Exley), Elsevier, London, 2001, pp. 361-392. <https://doi.org/10.1016/B978-044450811-9/50044-6>
14. T. Kiss, J. Inorg. Biochem., 2013, 128, 156-163. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2013.06.013>
15. <https://www.youtube.com/watch?v=H34jn0xnT4o>
16. COST D8 and ESF Workshop on Biological and Medicinal Aspects of Metal Ion Speciation, JATE, Szeged 1998.



17. 7<sup>th</sup> International Conference on Biological Inorganic Chemistry (ICBIC-7), Luebeck, Germany, 1995
18. T. Kiss, T. Jakusch, D. Hollender, A. Dörnyei, in ACS Symposium Series 974, Eds. K. Kustin, J. Costa Pessoa, D.C. Crans), ACS Washington DC, 2007, pp. 323-339  
<https://doi.org/10.1021/bk-2007-0974.ch023>
19. T. Jakusch, T. Kiss, *Coord. Chem. Rev.*, 2017, 351 118-126.  
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.04.007>
20. T. Kiss, T. Jakusch, in *Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents*, Eds. M.Gielen, E.R.T. Tiekink), Wiley, Chichester, 2005, pp. 143-158.  
<https://doi.org/10.1002/0470864052.ch8>
21. T. Kiss, T. Jakusch, B. Gyurcsik, A. Lakatos, É. A. Enyedy, É. Sija, *Coord. Chem. Rev.*, 2012, 256 125-132.  
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.07.014>
22. 4<sup>th</sup> International Vanadium Symposium (V4), Szeged, Hungary, 2004.
23. 10<sup>th</sup> International Vanadium Symposium (V10), Taipei, Taiwan, 2016.
24. T. Kiss, T. Gajda, B. Gyurcsik, *Bevezetés a bioszervetlen kémiába*, Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest, 2007.
25. 13<sup>th</sup> European Biological Inorganic Chemistry Conference (EUROBIC-13), Budapest, 2016.
26. B. Hargittai, M. Hargittai, I. Hargittai, *Különleges elmék*, Corvina, Budapest, 2014, p. 207.
27. GINOP-2.3.2-15-2. *Intelligens fémvegyületek*, 2017-2022.

### My life, my professional activities

Tamas Kiss was graduated in 1973 at Lajos Kossuth University, Debrecen in Chemistry. From September he joined to the Inorganic and Analytical Chemistry Department and started to work in the Complex Chemistry Research Group lead by Professor Artúr Gergely. His first research topic was a study on the solution equilibrium of the Cu(II)-histidine system. In the diploma work and also later on he studied the thermodynamics of complex formation between several transition metal ions and amino acids in different water and organic solvent mixtures. He tried to explain the results by applying the thermodynamics of electrostatic theory and specific solvation, plus the thermodynamics of formation of mixtures. Soon after obtaining PhD degree in 1976, his interest turned to more biological problems: he dealt with the metal binding properties of the neurotransmitter catecholamines and the catecholamino acid Dopa. The metal ion preference, and its pH dependence of these ambidentate ligands was clarified with numerous transition metal ions. Later the difference and similarity between the aminophosphonates, aminophosphinates and aminocarboxylates in their metal binding properties were studied.

From 1994 his interest turned mostly to the bioinorganic chemistry to the neurotoxic Al(III). In wide international collaborations they clarified the solution speciation of numerous endogenous and exogenous biomolecules with Al(III). As Al(III) is a rather sluggish metal ion in its ligand exchange reactions it easily forms metastable equilibrium in solution: among others the time dependent equilibria of the Al(III) with the low molecular mass serum component citrate and phosphate was described. The results were confirmed by LC separation.

Later, the solution speciation and structure of numerous VO(IV,V) complexes with potential antidiabetic behaviour were studied. The

most important finding was that these compounds behave as prodrugs, as soon after absorption they decompose and in the serum they are transported to the target cells mostly by the transferrin.

The number of publications in referred journals is around 260, with an independent citation of around 5600. His Hirsch index is 44.

Tamas Kiss had a position of Assistant Professor (1973), Associate Professor (1986) and full Professor first in the KLTE (1995), and then in the JATE (1996). He was a Head of Department at Szeged 1996-2015. He was a Head of the MTA-SZTE Bioinorganic Research Group 1995-2008 and 2012-2018. He was the Head of the Chemistry Doctorate School of University of Szeged 2012-2018.

Tamas Kiss is a member of the Hungarian Chemical Society from 1973. He is the vice-President of the Society (2011-). He is the Editor-in-Chief of the official magazine of HCS Hungarian Chemical Journal (2008-).

He spent longer time and worked at Dundee University (UK), University of Padova, Nagoya University, University of Lille, University of Littoral (France).

Several members, who obtained the PhD degree in the Bioinorganic Chemistry Group have made a career in the academic sphere or in the industry. The group lives and continues working with success as we started together years ago. In the beginning with Professor Kálmán Burger, member of the Hungarian Academy of Sciences, who was the founder of bioinorganic chemistry in Szeged.

## Holly Sándor (1929-2005), a rezgési spektroszkópia hazai szerkezetkutatási alkalmazásának egyik úttörője

JALSOVSZKY György\*

*MTA Központi Kémiai Kutatóintézet, Pusztaszeri út 57-69, 1025 Budapest, Magyarország (1966-1998)*

Immár több, mint 15 éve nincs közöttünk Holly Sándor, aki 1956 szeptemberétől kezdve egészen 2005-ben bekövetkezett tragikus haláláig a rezgési spektroszkópia szerkezetkutatási alkalmazásainak szentelte munkásságát, és egyike volt azoknak, akik ezt a szerkezetfelderítési módszert Magyarországon meghonosították, annak elterjedését ösztönözték és segítették. Szakmai ismereteit, teljesítményét és közkedvelt személyiségét tekintve szinte önként adódott az igény, hogy személyéről és munkásságáról e lap hasábjain megemlékezzünk. Minthogy 1969 és 1998 között Holly Sándor legközelebbi munkatársai közé tartoztam, a Magyar Kémiai Folyóirat szerkesztősége engem kért meg e megemlékezés megírására, amit nagy megtiszteltetésnek tartva elfogadtam.

Holly Sándorral először 1963-ban, harmadéves vegyészmérnök hallgató koromban találkozhattam, amikor tudományos diákköri feladatomhoz infravörös spektrumokat kellett készíteni. Akkor javasolták, hogy a Műegyetem Fizikai Kémiai Tanszékén keressem fel az infravörös spektroszkópiai laboratóriumot, ahol az ország egyik különleges műszerével majd felveszik a spektrumot. Ez a különleges műszer az (akkor) élenjáró keletnémet optikai ipar UR 10-es regisztráló infravörös spektrométere volt, egyik működtető gazdája pedig, aki készséggel tett eleget kérésemnek, Holly Sándor. Akkor még nem tudtam, hogy a hazai alkalmazott infravörös spektroszkópiai kutatások egyik bölcsőjéhez látogattam el, amelyet Holly Sándor, e kutatások avatott művelője ringatott ott, a Budafoki úti laboratóriumban.

Holly Sándor 1929. szeptember 27-én született Nagycenken. Édesapja Holly Imre cukorgyári mérnök volt, édesanyja Krehán Irén, háztartásbeli. A család sokszor volt kénytelen költözni az apa foglalkozásának jellege miatt, így Sándor fiatalokora meglehetősen nehéz volt. Kaposváron érettségizett 1949-ben, egyetemi tanulmányait a Szegedi Tudományegyetem Természettudományi Karának vegyész szakán 1950-ben kezdte el. Harmadévtől kezdve a fizikai kémia szak tanulmányi csoportvezetője volt, vegyész oklevélét 1955 februárjában kapta meg.

1955 márciusától 1956 augusztusáig az Országos Élelmezés-és Táplálkozástudományi Intézetben cukrok papírkromatográfiás és spektrofotometriás vizsgálatával foglalkozott.

1956 szeptemberétől kezdve dolgozott a MTA Központi Kémiai Kutató Intézetben, 1957-től az akkor létrejött Optikai Spektroszkópiai Csoportban, amelynek 1969-ben vezetője lett. A kutatócsoport 1957-ben Varsányi György vezetésével, Holly Sándor és a fájó módon fiatalon eltávozott Szathmáry József részvételével kezdte meg működését.



Holly Sándor

Az optikai spektroszkópiai csoportban a kísérleti infravörös spektroszkópiai munka 1957 tavaszán kezdődött meg a SzUTA-tól ajándékba kapott IKSZ 11 típusú, prizmás, egysugarú infravörös spektrométerrel. Magyarországon, egy azonos típusú, a veszprémi MÁFKI-ban működő műszerrel együtt ez volt az első regisztráló spektrométer, amellyel teljes infravörös spektrumokat lehetett készíteni. Ezt a műszert 1959-ben egy NDK gyártmányú, automatikus prizmaváltású kétsugarú készülék (UR 10) váltotta fel, és ez volt az a műszer, amelynek Holly Sándorral való találkozásomat köszönhettem. A Műegyetem Fizikai Kémiai Tanszékének területén működő csoporttal együttműködött még több akkori és későbbi tanárom (Kiss Árpád, Billes Ferenc és Sztraka Lajos), akik a tanítás mellett végeztek értékes kutatómunkát a rezgési spektroszkópia és más, közeli témák területén. A csoport ebben az időszakban különösen dihalogén-benzolok és monosubsztituált piridinek normálrezgéseinek és rezgési frekvenciáinak hozzárendelésében ért el figyelemre méltó eredményeket, de folytak a molekularezgések elméletének alapvető kérdéseivel foglalkozó kutatások, amelyekbe Holly Sándor is bekapcsolódott.<sup>1</sup>

Időközben Holly Sándor és az optikai spektroszkópiai csoport elköltözött a Műegyetem területéről a Rózsadomb (akkor) elegáns Pusztaszeri úti épületgyűjtésébe, ahol a Magyar Tudományos Akadémia Központi Kémiai Kutató

\* Tel.: +36 30 203 6124; e-mail: jalsogy@gmail.com.

Intézete működött Schay Géza akadémikus vezetésével. Varsányi György, aki Schay Géza utódként tanszékvezető lett a BME Fizikai Kémia Tanszéken, 1969-ben átadta az optikai spektroszkópiai csoport vezetését Holly Sándornak. Ekkor váltam én is a csoport tagjává, amelyben annak idején Szathmáry József, Imre Lajos és Vinkler Péter dolgozott kutatóként, valamint Szabó Irén („Masuka”) mindentudó technikusként. Nem sokkal később a friss diplomás Keresztury Gábor is csatlakozott az együtteshez. Ettől kezdve a csoport egy negyed évszázadon át lényegében stabil összetételben dolgozott. Holly Sándor csoportvezetői működése során (1969-1995) a Központi Kémiai Kutató Intézetnek öt igazgatója, ill. főigazgatója volt (Schay Géza, Nagy Ferenc, Holló János, Márta Ferenc, Pálincás Gábor), mialatt Sándor az állandóságot biztosította csoportjának, vezetői munkáját mindvégig nagy sikerrel végezve, közben szilárdan ellenállva az állampárthoz való csatlakozás gyors karriert ígérő csábításainak.

A csoport munkáját 1967-től egy világszínvonalú, diffrakciós rácsos spektrofotométer (Perkin-Elmer 225) segítette, majd 1976-ban korszerű Raman-spektroszkópiai mérések is lehetővé váltak egy Cary 82 típusú tripla monokromátoros, lézer-gerjesztéses Raman spektrométerrel, ezzel teljessé téve a rezgési spektroszkópiai mérések akkori műszerarzenálját.

Ettől az időtől kezdve Holly Sándor és csoportja vegyületek azonosításával, kimutatásával, szerkezetfelfedezésével, kémiai reakciók nyomon követésével foglalkozott infravörös és Raman spektrumaik alapján. E témakörben készült Holly Sándor kandidátusi értekezése<sup>2</sup> is (Szerinszármazékok vizsgálata infravörös spektroszkópiai módszerrel, különös tekintettel a Ca-boroxazolidin diklóracetilézésére), amelynek megvédésével 1969-ben megszerezte a kémiai tudomány kandidátusa fokozatot. A kémiai tudomány doktora címet 1994-ben szerezte a triacetil-levoglükozán  $\text{TiCl}_4$  komplexeinek szerkezetvizsgálata terén végzett kutatásai alapján.<sup>3</sup>

A Központi Kémiai Kutató Intézetben végzett alapkutatói tevékenységén túlmenően Holly Sándor több magyar ipari és felsőoktatási intézménynél működött szakértőként illetve konzulensként, mint például a BME Szerves Kémiai Technológia Tanszékén, valamint a Kőbányai Gyógyszerárugyárban és a Chinoin Gyógyszergyárban. Nagy érdemeket szerzett ezen intézmények infravörös spektroszkópiai kutatásainak elindításában, és szakértelmét még évtizedekig kamatoztathatta ezen a területen. 1972-től a Bűnügyi Technikai Intézet is szakértőként alkalmazta, és számos nagy súlyú bűnügyben fontos bizonyítékokat szolgáltatott a hatóságok számára az infravörös spektroszkópia alkalmazásával. 1964 és 1967 között az akkori Nehézipari Minisztérium felkért szakértőjeként sikeresen vett részt infravörös spektroszkópiai vizsgálataival a klóramfenikol szabadalombitorlási perben, amelyet két külföldi gyógyszergyár (Svédországban és az akkori NSZK-ban) indított az Egyesült Gyógyszer- és Tápszergyár (a későbbi EGIS) ellen.

Pályafutása alatt több ezer vegyület szerkezetfelfedezésében vállalt szerepet. Ezek közül kiemelendő a szterán-, indol-, illetve izokinolinvázas vegyületek, továbbá tiokarbamid és tioszemikarbamid vegyületek területén végzett tevékenysége, amelyről 1969 és 1992 között évente készített kutatási jelentésekben számolt be, és amelyről szabadalmi okokból csak igen korlátozott számban jelenhettek meg közlemények. Holly Sándor munkássága nagyon jó példa arra, hogy mennyi ígéretes tudományos eredmény porlad szabadalmi bejelentések koporsójában. Természetesen az eredmények publikálhatatlan volta fokozottan érvényes a Bűnügyi Technikai Intézetnek végzett szakértői munka részleteire.

Tankönyvek, egyetemi jegyzetek, monográfia-fejezetek mindazonáltal születhettek. 1965-ben Bor Györggyel az infravörös spektroszkópia alapjaival foglalkozó tankönyvet írt.<sup>4</sup> 1966-ban az „Infravörös abszorpciós spektroszkópia” c. részfejezet megírásával járult hozzá a Kontakt Katalízis c. monográfiához.<sup>5</sup> 1968-ban jelent meg Sohár Pállal közösen írt könyve,<sup>6</sup> amely ezután több spektroszkópus-generáció számára szolgált alapvető magyar nyelvű monográfiaként. E generáció képviselőiről bátran állíthatjuk, hogy „valamennyien a Holly – Sohár-könyv köpönyegéből bújtak ki.” A mű népszerűségét jelzi, hogy hosszú időn át komoly kereslet volt rá és a könyvesboltokban hiánycikknek számított, sőt hogy „sorban álltak” (előjegyzések formájában) érte az antikváriumokban. A Műszaki Kiadó ugyan tervezett utánnyomást, de ez végül nem készült el. Másrészt viszont az Akadémiai Kiadó, külföldi terjesztés céljából, a szöveget a célnak megfelelően átdolgozva megjelentette angol nyelven egy öt kötetből álló infravörös spektrumtípus-sorozat bevezetőjeként.<sup>7</sup>

A WOS Citation Index<sup>8</sup> 2021. márciusi adatai szerint Holly Sándor publikációinak száma: 92, összes idézeteinek száma: 2026 (ebből egy közlemény 797 idézettel!), Hirsch-indexe: 19.

Számos hazai és nemzetközi tudományos konferencián vett részt, előadással illetve poszterrel, közöttük elsősorban a European Congress on Molecular Spectroscopy elnevezésű rendezvényeken. Így előadásokkal szerepelt a Budapesten (1963), Liege-ben (1968), Wroclaw-ban (1977), Norwich-ban (1981) és Szófiában (1983) rendezett kongresszusokon. Felkérésre plenáris előadást tartott Lipcsében (1985), Budapesten (1986) és Offenbach/Main-ban (1988). A konferenciáktól eltekintve is tartotta a kapcsolatot külföldi kollegáival: 1962-ben Bukarestben, 1963-ban Prágában volt 2-2 hetes tanulmányúton, míg 1977-ben a Royal Society vendégeként háromhetes körúton volt Nagybritanniában (Cambridge, Egham, Cardiff, Sheffield és Norwich).

Nemcsak publikációs, hanem oktatási tevékenysége is említésre méltó. Az 1960-as években a BME Mérnök-továbbképző Intézete felkérésére előadássorozatot tartott a szakmérnöki és mérnök-továbbképzési tanfolyamokon. Az 1991/92-es és 1992/93-as tanévben speciálkollégiumot, majd gyakorlatot tartott az ELTE Szerkezetkutatási szakágazati képzés



keretében, 1993-ban pedig az ELTE héjfizika + biofizika specializáció emelt szintű laboratóriumi gyakorlatát (infravörös és Raman spektroszkópia) vezette fizikus hallgatók részére.

Az 1990-es évektől az akadémiai kutatás és benne a KKKI anyagi helyzetének romlása miatt nagy szerepet kaptak a külső megbízásos munkák, valamint a különféle (akkoriban leginkább OTKA) pályázatok. Mindkét területen sikeresen képviselte csoportja érdekeit, megteremtve a működés alapvető feltételeit. 1990-ben zárójelentésben számolt be a „Kapilláris GC/FT-IR rendszer kifejlesztése elválasztástechnikát igénylő szerkezetkutatásban” c. OTKA pályázatában elért eredményeiről. 1991-ben négyéves időtartamú újabb pályázatot nyert el „Kis tagszámú, 2-5 aminosavból álló biológiai aktív oligopeptidek szerkezetvizsgálata kísérleti és elméleti spektroszkópiai módszerekkel” címmel. Bár Holly Sándor az ezekkel járó pályázat- és jelentésírási feladatok megoldásában is nagyszerűen helytállt, a laboratóriumi munka, a műszerek alkotó módon való használata és a spektrumok tanulmányozása bevallottan sokkal közelebb állt a szívéhez.

A tudományos közéletnek is aktív résztvevője volt. Tagja volt az MTA Spektroszkópiái Albizottságának, az MTA Elméleti Szerves Kémiai Munkabizottságának és a MTA Anyag- és Molekulaszerkezeti Munkabizottságának. Két évig részt vett az MTA Műszerügyi Bizottságának munkájában. Tagja volt a Magyar Kémikusok Egyesületének (MKE).

Vezetői munkája részének tekintette, hogy a lehetőségekhez mérten a technika élvonalába tartozó műszerek beszerzésével szilárd kísérleti alapot biztosítson az alap kutatások és alkalmazott spektroszkópiái kutatások számára. Ebben a tekintetben jelentős korszakváltásra került sor 1978-ban, amikor a műszerpark egy gyökeresen új elvi alapon működő, nagy spektrális felbontású és nagy érzékenységű Fourier-transzformációs IR-spektrométerrel (Nicolet 7199) és ahhoz egy átfolyó küvetán (GC-IR interfész) keresztül on-line csatolt gázkromatográfal gyarapodott. A nagyobb felbontás és érzékenység, valamint a digitális mérés technika és a számítógépes adatfeldolgozási módszerekre való áttérés az alap kutatási lehetőségek kiszélesedése mellett (lehetővé vált pl. nagy felbontású gőzspektrumok felvétele révén gőzfázisú molekulák rotációs-vibrációs analízise) gyökeres változást hozott az alkalmazott rezgési spektroszkópiái kutatások területén is. Ezt tovább fokozta az elválasztástechnikával kombinálható, hatékony új analitikai eszköz, a GC/FT-IR módszer alkalmazási lehetősége. Az 1976-ban beszerzett Cary 82-es Raman spektrométert sikerült összekapcsolnunk a Nicolet FT-IR műszert vezérlő dedikált számítógéppel, és így lehetővé vált az eddig csak analóg módon megjeleníthető Raman spektrumok számítógépes feldolgozása is.

Újabb előrelépés történt 1994-95-ben, amikor a műszerpark egy FT-Raman spektrométerrel (Nicolet Raman 950),

valamint az FT-IR rendszer újabb generációjával (Nicolet Magna 750) gyarapodott, majd pedig 2003-ban egy százszor érzékenyebb GC-IR interfészhez illesztett kapilláris gázkromatográfal. Ezek a beszerzések részben már nem Holly Sándor irányítása alatt történtek, de szerves folytatásai voltak az általa követett stratégiának.



1. Kép. Holly Sándor, Lejtoviczné Egyed Orsolya és Varga János a Nicolet GC/FT-IR műszer társaságában

Holly Sándor és az Optikai Spektroszkópiái Csoport kutatási tevékenységében kezdettől fogva kéz a kézben jártak alap kutatási és alkalmazott spektroszkópiái jellegű elemek, amint ezt a publikációk is jelzik, amelyeket Holly Sándor közleményei közül válogattam ki, megkísérelve azt, hogy képet adjak egy életút kutatási tevékenységéről. A válogatás természetesen nem nélkülözi a szubjektív elemeket, amelyek egyike az, hogy előnyben részesítettem az olyan közleményeket, amelyek szerzői között Holly Sándor mellett a csoport valamelyik tagja is szerepelt. Így tehát elnézését kérem azon együttműködő kutatóknak, akik jelentős tudományos eredményekről szóló cikkek szerzői, társszerzői, és közleményük mégis kimaradt a hivatkozott közlemények sorából.

Alap kutatásnak minősítettem a molekulaszerkezet valamint a rezgésmódok és a spektrális paraméterek (normálrezgések frekvenciája és intenzitása) közötti összefüggések feltárását, az infravörös elnyelési és Raman szórás frekvenciák hozzárendelését a molekulák normálrezgéseikhez. Ennek egyik útja a molekulák rezgési erőállandóinak számítása a kísérleti frekvenciák alapján. Ezt a csoport munkatársai kiterjedten művelték, főként nemzetközi együttműködésben,<sup>9-13</sup> tekintettel a magyarországi számítástechnika korabeli színvonalára. A másik út a kvantummechanikai módszerek alkalmazása az erőállandók rezgési frekvenciáktól elkülönített, ab initio számítására, amely módszerek a számítógépek egyre nagyobb memóriájával és sebességével fokozatosan egyre nagyobb molekulák esetében váltak lehetségessé.<sup>14-16</sup> A rezgési frekvenciák számítása mellett történtek kísérletek oldatfázisú szteroid molekulák elnyelési intenzitásainak mérésére és értelmezésére is.<sup>17</sup>

A jellemző kötés- és csoportfrekvenciák és egyéb spektrum-szerkezet összefüggések felhasználásával az Optikai Spektroszkópiai Csoport munkatársai sikerrel járultak hozzá a hazai kémiai kutatások feladatainak megoldásához. E körben például több, mint egy évtizedes szoros együttműködés folyt az ELTE Kiroptikai Szerkezetvizsgáló Laboratóriumával, amelynek eredményeként számos közös publikáció jelzi, hogy az infravörös spektroszkópiai adatok milyen értékes szerepet játszanak a di-, oligo- és polipeptidek valamint fehérjék vizsgálatában, elsősorban a konformáció meghatározásában.<sup>18-30</sup> Hasonlóan sikeres infravörös spektroszkópiai vizsgálatok segítettek például hajlott törzsű (banán alakú) monomerekből felépülő folyadék-kristályok szerkezetének felderítését,<sup>31,32</sup> a 2,6-diizopropilfenol konformációs egyensúlyának meghatározását,<sup>33</sup> ion-szelektív elektródokban alkalmazott bisz-koronaéterek szerkezetvizsgálatát,<sup>34</sup> vagy a mezokarb metabolitjainak azonosítását.<sup>35</sup>

Itt kell említenünk a GC/FT-IR technika alkalmazását, amely a gázkromatográfia és spektroszkópiai mérés on-line kombinációjának köszönhetően gőzfázisú spektrumokat mér, amelyek sokkal egyértelműbb összefüggésben állnak a kémiai szerkezettel, mint az egyéb fázisokban mért spektrumok.<sup>36,37,38</sup> Ez a technika kifejezetten alkalmasnak bizonyult metabolitok vizsgálatára.<sup>39,40</sup>

Holly Sándor vezetése alatt (1969-1995) a csoportban kutatóként Imre Lajos, Jalsovszky György, Keresztury Gábor, Vinkler Péter, Lejtoviczné Egyed Orsolya, Varga János, Mohammedné Ziegler Ildikó és István Krisztina vett részt, technikusként pedig Szabó Irén és Molnár Józsefné. A kutatásokban együttműködő hazai kollegák és nemzetközi szinten együttműködők száma olyan tekintélyes, hogy őket itt felsorolni merész vállalkozás lenne. Az irodalomjegyzékből megbecsülhető az együttműködések terjedelme, de itt figyelembe kell venni, hogy ez Holly Sándor közleményeinek csak kevesebb, mint felét sorolja fel, és hogy az eredmények jelentős része (ezzel a közreműködők személye is) – mint már korábban céloztam rá – szabadalmakban, ill. kutatási jelentésekben öltött testet.

Holly Sándor és az Optikai Spektroszkópiai Csoport tagjai igen eredményes nemzetközi együttműködésekkel alakítottak ki finn (T. Sundius, Helsinki University), bolgár (B. Jordanov, BTA Szerves Kémiai Int., Szófia), horvát (Prof. Z. Meič, Rudjer Boskovič Institute és Zágrábi Egyetem) és indiai kollégákkal (G. Aruldas, Kerala University). Holly Sándor személyesen is rendkívül jó kapcsolatot ápolt a műszereket gyártó Nicolet cég Offenbach/Main-i munkatársaival, ami a műszerek zavartalan és magas technikai színvonalon való működésének (azokban az időkben) fontos feltétele volt. Egyébként az összes ilyen technikai jellegű kérdést a „jó gazda” szemlélettel kezelte, talán ez is hozzájárult a csoport negyedszázados zavartalan működéséhez, azt sem elfelejtve, hogy a beosztottak irányában a „jó pástör” szemlélet uralkodott.

1995 januárjában Holly Sándor lemondott csoportvezetői beosztásáról, és én vettem át e teendők ellátását egészen 1996 végéig, amelytől kezdve Keresztury Gábor vezette a csoportot az Intézetben zajló további szervezeti/szerkezeti változásokig. Ezekről függetlenül Holly Sándor tudományos tanácsadóként teljes munkaidőben és elkötelezettséggel tovább működött, segítette a csoport munkáját; különösen István Krisztina LC/FT-IR vizsgálatait kísérte nagy figyelemmel. Munkatervében szerepelt az infravörös és Raman spektroszkópia alkalmazása peptidek, szintetikus vegyületek, izolált természetes anyagok és félszintetikus származékaik szerkezetfelderítésében, valamint a metabolizmus-kutatásban. Közben rendezte és publikációra készítette elő még függőben lévő kutatási eredményeit, amelyben nagy segítségére volt a csoporthoz csatlakozott Vinkler Péterné.

2004-ben az MTA Kémiai Kutatóközpont Pro Arte Chemica díjjal ismerte el munkásságát. 2005. március 31-én vonult nyugdíjba, és még terveit voltak a jövőre...

2005. május 31-én az 51-es főúton tragikus és mindenkit megdöbbentő autóbaleset áldozata lett feleségével, Évával együtt.

Halálával nagy veszteség érte a hajdani Optikai Spektroszkópiai Csoportot, a hajdani, Pusztaszeri úton működő Központi Kémiai Kutató Intézetet és a Magyar Tudományos Akadémia, köztük elsősorban a magyar spektroszkópia kutatóinak közösségét. Kifogástalan modorú, csendes, barátságos, udvarias, szelíd, igényes, megbízható, szorgalmas, kitartó és kreatív kollégát veszítettek el. Egy nagyszerű előadót, akinek a német vagy angol nyelv sem volt akadály. Manuális készsége átlagon felüli, és bár egy időben két technikus is segítette a csoport munkáját, nem riadt vissza KBr pasztillák készítésétől, igényes oldatfelvételek előkészítésétől, a műszerek kezelésétől akár rutinfeladatok esetében sem.

Olyan munkahelyi légkört teremtett, amely nagymértékben segítette a munkát. Csoportos munkaértekezleteket a reggeli kávézás közben tartott, míg az ebédutáni kávézás idején szeretett visszavonulni dolgozószobájába, ahol egy nyugodtan elszívott pipa mellett egyénileg beszélgetett munkatársaival. Ebbe alkalmanként még egy villám-sakkparti is belefért. Egyébként is szerette a sportot, a természetet, az irodalmat és a klasszikus zenét.

Családszerető, két fiára határtalanul büszke, amint azt fiai – kéresemre írt megemlékezésükben – egyértelműen állítják. „Nagyon családszerető volt, remek Apa, a sok munka mellett, mindig maradt ideje ránk is. Rengedet kirándultunk, bejártuk a Pilit, a Börzsönyt, a Budai hegyeket, télen pedig sokat sieltünk a Normafánál, Visegrádon (Nagyvillámnál), Mátrában, de Zakopaneba is eljutottunk. Nagyon szeretett minket, mindent megtett értünk és mi is nagyon szerettük, soha nem lehetett érezni rajta, hogy 'tudós ember', a hét-köznapokban igazi családapa volt.” Hozzátennem, hogy az

intézeti Mikulás-ünnepeken (más kollégákkal együtt) nagy örömmel vett részt fiaival, amint ezt az egyik mellékelt fénykép is megörökítette.



**2. Kép.** Holly Sándor fiaival, Andrással és Balázssal egy munkahelyi Mikulás-ünnepségen

Sándort barátai és tisztelői körében 2005. június 16-án búcsúztattuk a KKKI azóta elárvult Pustaszéri úti épületének tanácstermében. Emberi és szakmai erényeit Tóth József és Keresztury Gábor méltatták. Így ahelyett, hogy folytatnám Sándor kivételes emberi vonásainak sorolását, álljon itt egy részlet Keresztury Gábor ott elhangzott megemlékezéséből:

„Ami Sándort illeti, nála segítőkészebb, előzékenyebb és korrektebb embert nem nagyon ismertem. Ha valaki segítségre szorult – és nem csak a szűkebb környezetéből – azt ő érzékenységgel, kivételes empátiájával azonnal észlelte, saját gondjait feledve elsőként ajánlkozott, hogy segít. (...) Csoportunk belső életéhez – ahogy én láttam – ez adta meg az alaphangot. Kisebb konfliktusok persze előfordultak, de az a mélyen baráti, szinte családias légkör, ami az őszinteségen, nyíltságon, egymás iránti megbecsülésen és feltétlen jószándékon alapult, mindig meghozta a jó megoldást és végeredményben igen kellemes munkahelyet teremtett, amelyet nem véletlenül éreztünk második otthonunknak. (...) Sándor a főnökünk volt, de inkább mint egy tapasztalt kolléga és jóbarát, – ősz haja és a korkülönbség miatt amolyan atyai figura, aki talán nem is szeretett főnök lenni; nem tudott és nem is akart 'főnököt játszani', utasítgatni. Beosztottait, a fiatalabbakat soha nem akarta kihasználni. Hagyott minket önállóan dolgozni, büszke volt eredményeinkre. A közös munka sikerének leartásakor viszont minket tolt előtérbe; ő maga inkább a háttérben szeretett maradni. (...) A generációs problémák kezelésére volt egy jól bevált módszere: a csoport legújabb, egyre fiatalabb tagjaival is hamar összetegeződött; mindenkivel – aki minimális tisztelettel közelített hozzá – közvetlen, baráti viszonyt alakított ki. És szívesen tanult új dolgokat a fiataloktól, vagy velük együtt: könnyen elfogadta, hogy vannak dolgok, amit ők már másképp tanultak, jobban tudhatnak és nem rösteltel kérdezni tőlük. Igényelte, hogy tanítsuk meg őt is pl. a legújabb elméleti-számítási módszerek használatára. (...) Hosszasan méltathatnám tovább, de azt hiszem, ha ő most itt ülne közöttünk, valószínűleg nehezen viselné ezt a dolgot és bizonyára kivonulna a folyosóra, egy pipára, amíg befejezzük.”

## Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom Holly Sándor gyermekeinek, Holly Andrásnak és Balázsnak a nagyfokú segítőkészségért, a szolgáltatott adatokért, családi emlékekért és fényképekért, Lejtoviczné Egyed Orsolyának és Vinkler Péternek a publikációs adatok felkutatásáért és kiegészítő információkért, Keresztury Gábornak pedig számos adatért, emlékért, amelyek nélkülözhetetlen segítséget nyújtottak az emlékezés megírásában. Sohár Pálnak köszönöm – fontos adatok és tények közlése valamint tévedéseim korrigálása mellett – a felkérést ennek az emlékezésnek az elkészítésére, és az ösztönzést, biztatást az írás folyamán.

## Hivatkozások

1. Varsányi, G.; Holly, S.; Imre, L. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy* **1967**, 23 (5), pp. 1205-1210. [https://doi.org/10.1016/0584-8539\(67\)80336-2](https://doi.org/10.1016/0584-8539(67)80336-2)
2. Holly Sándor Kandidátusi értekezés, MTA, Budapest, **1969**.
3. Holly Sándor Doktori értekezés, MTA, Budapest, **1994**.
4. Bor György és Holly Sándor: *Az infravörös spektroszkópia alapjai*, Mérnöktovábbképző Intézet, VVE. 19. kiadvány, Tankönyvkiadó, Budapest, **1965**.
5. Holly Sándor *in Kontakt Katalízis*, szerk. Szabó Zoltán, Akadémiai Kiadó, Budapest, **1966**; pp.702-710.
6. Holly Sándor és Sohár Pál, *Infravörös spektroszkópia*, Műszaki Könyvkiadó, Budapest, **1968**.
7. Holly, S.; Sohár, P. *Absorption Spectra in the Infrared Region: Theoretical and Technical Introduction*, Akadémiai Kiadó, Budapest, **1975**.
8. <https://clarivate.libguides.com/woscc/citationnetwork>
9. Keresztury, G.; Holly, S.; Marzocchi, M.P. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy* **1977**, 33 (1), pp. 29-36. [https://doi.org/10.1016/0584-8539\(77\)80144-X](https://doi.org/10.1016/0584-8539(77)80144-X)
10. Holly, S.; Jalsovszky, G.; Egyed, O. *Journal of Molecular Structure* **1982**, 79 (C), pp. 465-468. [https://doi.org/10.1016/0022-2860\(82\)85101-6](https://doi.org/10.1016/0022-2860(82)85101-6)
11. Billes, F.; Mikosch, H.; Holly, S. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **1998**, 423 (3), pp. 225-234. [https://doi.org/10.1016/S0166-1280\(97\)00143-7](https://doi.org/10.1016/S0166-1280(97)00143-7)
12. Keresztury, G.; Holly, S.; Sundius, T.; Lóránd, T. *Vibrational Spectroscopy* **2002**, 29 (1-2), pp. 53-59. [https://doi.org/10.1016/S0924-2031\(01\)00177-1](https://doi.org/10.1016/S0924-2031(01)00177-1)
13. Keresztury, G.; Holly, S.; István, K.; Sundius, T.; Lóránd, T. *Journal of Biochemical and Biophysical Methods* **2004**, 61 (1-2 SPEC. ISS.), pp. 107-118. <https://doi.org/10.1016/j.jbbm.2004.04.012>
14. Császár, P.; Császár, A.; Somogyi, Á.; Dinya, Z.; Holly, S., Gál, M.; Boggs, J.E. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy* **1986**, 42 (4), pp. 473-486. [https://doi.org/10.1016/0584-8539\(86\)80043-5](https://doi.org/10.1016/0584-8539(86)80043-5)
15. Endrédi, H.; Billes, F.; Holly, S. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **2003**, 633 (1), pp. 73-82. [https://doi.org/10.1016/S0166-1280\(03\)00329-4](https://doi.org/10.1016/S0166-1280(03)00329-4)
16. Keresztury, G.; Holly, S.; Besenyi, G.; Varga, J.; Wang, A.; Durig, J.R. *Spectrochimica Acta – Part A Molecular Spectroscopy* **1993**, 49 (13-14), pp. 2007-2017. [https://doi.org/10.1016/S0584-8539\(09\)91012-1](https://doi.org/10.1016/S0584-8539(09)91012-1)
17. Egyed, O.; Jalsovszky, G.; Holly, S. *Journal of Molecular Structure* **1983**, 99 (1-2), pp. 133-136. [https://doi.org/10.1016/0022-2860\(83\)90164-3](https://doi.org/10.1016/0022-2860(83)90164-3)
18. Hollósi, M.; Kövér, K.E.; Holly, S.; Radics, L.; Fasman, G.D. *Biopolymers* **1987**, 26 (9), pp. 1555-1572. <https://doi.org/10.1002/bip.360260908>



19. Hollósi, M.; Kövér, K.E.; Holly, S.; Fasman, G.D. *Biopolymers* **1987**, 26 (9), pp. 1527-1553. <https://doi.org/10.1002/bip.360260907>
20. Holly, S.; Egyed, O.; Jalsovszky, G. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy* **1992**, 48 (1), pp. 101-109. [https://doi.org/10.1016/0584-8539\(92\)80203-9](https://doi.org/10.1016/0584-8539(92)80203-9)
21. Perczel, A.; Majer, Z.; Holly, S.; Machytka, D.; Fasman, G.D.; Hollósi, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4 (3), pp. 591-603. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(00\)86099-1](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(00)86099-1)
22. Holly, S.; Laczkó, I.; Fasman, G.D.; Hollosi, M. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1993**, 197 (2), pp. 755-762. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1993.2543>
23. Holly, S.; Majer, Z.; Toth, G.K.; Varadi, G.; Rajnavolgyi, E.; Laczko, I.; Hollosi, M. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1993**, 193 (3), pp. 1247-1254. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1993.1759>
24. Hollósi, M.; Majer, Zs.; Rónai, A.Z.; Magyar, A.; Medzihradsky, K.; Holly, S.; Perczel, A.; Fasman, G.D. *Biopolymers* **1994**, 34 (2), pp. 177-185. <https://doi.org/10.1002/bip.360340204>
25. Laczkó, I.; Holly, S.; Kónya, Z.; Soós, K.; Varga, J.L.; Hollósi, M.; Penke, B. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1994**, 205 (1), pp. 120-126. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1994.2638>
26. Hollósi, M.; Holly, S.; Majer, Z.; Laczkó, I.; Fasman, G.D. *Biopolymers* **1995**, 36 (3), pp. 381-389. <https://doi.org/10.1002/bip.360360311>
27. Jalsovszky, G.; Holly, S.; Hollósi, M. *Journal of Molecular Structure* **1995**, 348, pp. 329-332. [https://doi.org/10.1016/0022-2860\(95\)08655-F](https://doi.org/10.1016/0022-2860(95)08655-F)
28. Majer, Z.; Holly, S.; Tóth, G.K.; Váradi, G.; Nagy, Z.; Horváth, A.; Rajnavölgyi, E.; Laczkó, I.; Hollósi, M. *Archives of Biochemistry and Biophysics* **1995**, 322 (1), pp. 112-118.
29. Vass, E.; Holly, S.; Majer, Zs.; Samu, J.; Laczkó, I.; Hollósi, M. *Journal of Molecular Structure* **1997**, 408-409, pp. 47-56. [https://doi.org/10.1016/S0022-2860\(96\)09493-8](https://doi.org/10.1016/S0022-2860(96)09493-8)
30. Csermely, P.; Kajtar, J.; Hollosi, M.; Jalsovszky, G.; Holly, S.; Kahn, C.R.; Gergely Jr., P.; Soti, C.; Mihaly, K.; Somogyi, J. *Journal of Biological Chemistry* **1993**, 268 (3), pp. 1901-1907. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)53939-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)53939-9)
31. Fodor-Csorba, K.; Vajda, A.; Galli, G.; Jákli, A.; Demus, D.; Holly, S.; Gács-Baitz, E. *Macromolecular Chemistry and Physics* **2002**, 203 (10-11), pp. 1556-1563. [https://doi.org/10.1002/1521-3935\(200207\)203:10/11<1556::AID-MACP1556>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1521-3935(200207)203:10/11<1556::AID-MACP1556>3.0.CO;2-L)
32. Fodor-Csorba, K.; Vajda, A.; Jákli, A.; Slugov, C.; Trimmel, G.; Demus, D.; Gács-Baitz, E.; Holly, S.; Galli, G. *Journal of Materials Chemistry* **2004**, 14 (16), pp. 2499-2506. <https://doi.org/10.1039/B400246F>
33. Bikádi, Z.; Keresztury, G.; Holly, S.; Egyed, O.; Mayer, I.; Simonyi, M. *Journal of Physical Chemistry A* **2001**, 105 (14), pp. 3471-3474. <https://doi.org/10.1021/jp0030387>
34. Egyed, O.; Izvekov, V.P.; Toth, K.; Holly, S.; Pungor, E. *Journal of Molecular Structure* **1990**, 218 (C), pp. 135-140. [https://doi.org/10.1016/0022-2860\(90\)80256-J](https://doi.org/10.1016/0022-2860(90)80256-J)
35. Polgár, M.; Vereczkey, L.; Szporny, L.; Czira, G.; Tamás, J.; Gács-Baitz, E.; Holly, S. *Xenobiotica* **1979**, 9 (8), pp. 511-519. <https://doi.org/10.3109/00498257909087265>
36. Imre, L.; Danóczy, É.; Jalsovszky, G.; Holly, S. *Journal of Molecular Structure* **1982**, 79 (C), pp. 35-38. [https://doi.org/10.1016/0022-2860\(82\)85028-X](https://doi.org/10.1016/0022-2860(82)85028-X)
37. Jalsovszky, G.; Holly, S.; Klebovich, I.; Vereczkey, L.; Tóth, E. *Journal of Molecular Structure* **1986**, 143 (C) pp. 533-536. [https://doi.org/10.1016/0022-2860\(86\)85318-2](https://doi.org/10.1016/0022-2860(86)85318-2)
38. Jalsovszky, G.; Holly, S. *Journal of Molecular Structure* **1988**, 175 (C), pp. 263-270. [https://doi.org/10.1016/S0022-2860\(98\)80086-0](https://doi.org/10.1016/S0022-2860(98)80086-0)
39. Klebovich, I.; Vereczkey, L.; Tóth, E.; Tamás, J.; Mák, M.; Jalsovszky, G.; Holly, S. *Xenobiotica* **1987**, 17 (1), pp. 1247-1258. <https://doi.org/10.3109/00498258709167416>
40. Monostory, K.; Kohalmy, K.; Ludányi, K.; Czira, G.; Holly, S.; Vereczkey, L.; Ürmös, I.; Klebovich, I.; Kóbori, L. *Drug Metabolism and Disposition* **2005**, 33 (11), pp. 1708-1716. <https://doi.org/10.1124/dmd.105.003764>

### Sándor Holly (1929-2005), one of the pioneers of the identification of chemical structures by vibrational spectroscopy in Hungary

It is more than 15 years that Sándor Holly has left us due to a fatal car accident. From 1956 to his untimely death in 2005 he devoted his career to the application of vibrational spectroscopy for determining chemical structures, and was one of those who established this technique in Hungary and promoted its propagation. Therefore, the editors of Magyar Kémiai Folyóirat found it opportune to commemorate his popular personality and professional activity. As I was among his closest colleagues in the years 1969-1998, I received the great honour of compiling this commemoration.

Sándor Holly was born in 1929 in Nagycenk, Hungary. His father, Imre Holly was employed as sugar factory engineer, and the family had to move several times when the workplace of the father changed. Sándor graduated in 1949 in Kaposvár, and started his university career in 1950 at the chemistry department of the

University of Szeged. He received his diploma in chemistry in 1955.

In 1956 he was employed by the Central Research Institute for Chemistry of the Hungarian Academy of Sciences, in the Group of Optical Spectroscopy, lead at that time by professor György Varsányi. Sándor Holly was appointed the head of this group in 1969. The experimental work in this group started in 1957 using an IKS 11 type single beam infrared spectrometer, received as a present of the Soviet Academy of Sciences, which was followed in 1959 by a UR 10 type double beam recording IR spectrophotometer, a product of the eminent East German optical industry (Zeiss). Before the possibility of doing experimental measurements, the group made significant steps in understanding the theory of molecular vibrations, with contributions from Sándor Holly, too.

The experimental possibilities of the group were significantly widened in 1967 by a Perkin-Elmer 225 type grating spectrophotometer, and then, in 1976 by a Cary 82-type laser excited Raman spectrometer. With this experimental background, Sándor Holly and the Optical Spectroscopy Group carried out research on the identification, detection and structural analysis of chemical compounds and investigation of chemical reaction paths on the basis of their infrared and Raman spectra. The Candidate of Chemical Sciences academic degree of Sándor Holly (1969) was received on the basis of the investigation of serine derivatives by infrared spectroscopic methods, and the Doctor of Sciences degree (1994) was granted on the basis of his research on the  $TiCl_4$  complexes of triacetyl-levo-glucosan.

In addition to academic research activity, Sándor Holly worked as consultant in a number of Hungarian institutions and firms, like pharmaceutical factories, chemical and pharmaceutical research groups, university departments. He had major contribution to starting, managing, supervising vibrational (mainly infrared) spectroscopic research work in these institutions. In 1972 he was employed as consultant by the Hungarian Institute for Forensic Sciences, where he contributed to the solution of several major criminal cases by means of complex infrared spectroscopic investigations. In a patent infringement case (1964-1967), an international court ruled in favour of the Hungarian side on the basis of infrared spectroscopic evidence presented by Sándor Holly. He had contributed to the identification or structure analysis of several thousand chemical substances, originating mostly from the field of synthetic organic chemistry. The results of these investigations were usually published in annual research reports, mostly confidential for patent law reasons, which made it impossible to publish them in scientific papers. The same holds for the investigations in the forensic area.

On the other hand, university textbooks, reviews, monographs could, and have been published. The most remarkable such publication was a monograph on infrared spectroscopy (1968) written in Hungarian with the co-authorship of Pál Sohár, which proved to be very successful in the education of several generations of physics, chemistry and pharmacy students. After some revision and translation to English, it was published as an introduction volume to a multivolume collection of infrared spectra (Holly, S.; Sohár, P: Absorption Spectra in the Infrared Region: Theoretical and Technical Introduction, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1975).

According to data of March 2021, Sándor Holly had 92 publications, with 2026 citations. He was regular participant and lecturer of European Congress on Molecular Spectroscopy. In addition to publication and conference lectures or posters, his education activity is also notable, mostly in the form of special colleges and laboratory practices in vibrational spectroscopy for chemistry and physics students. He played a significant role in scientific public life, was the member of several special committees and boards, mostly in the field of spectroscopy, material sciences and theoretical organic chemistry.

Sándor Holly regarded as an important part of his leadership to provide competitive experimental basis for the Optical Spectroscopy Group by trying to buy up-to-date instruments of the possible highest technical level. In this respect it was a huge

leap in 1978, when a Nicolet 7199 type Fourier-transform infrared (FT-IR) spectrophotometer was installed in the laboratory, and then in 1994-1995, when the arsenal of instruments was fortified by an FT-Raman instrument with near infrared laser excitation. In the possession of a gas chromatograph, the fast FT-IR technique made it possible, through a heated flow-through gas cell, to carry out on-line, on-the-fly GC/FT-IR measurements, which opened a new line of research for the group.

During the career of Sándor Holly academic and applied spectroscopic features go hand in hand. This is also reflected by the publications of Sándor Holly and the members of his research group. The wide scope of research starts from the interpretation of vibrational spectra by means of the classical theory of molecular vibrations, normal frequencies, from which vibrational force constants can be estimated. Later, with the advent of fast computers and advanced approximation theories, these force constants were calculated by quantum mechanical methods. In the fields of applied spectroscopy, Sándor Holly had a significant share in solving the problems of Hungarian research partners by using characteristic bond and group frequencies, empirical spectrum-structure correlations and special experimental technics. Just as an example, there had been a close cooperation with the Chiroptical Laboratory of ELTE for over more than a decade, leading to several joint publications on the conformational behaviour of polypeptides. The application of CG/FT-IR technique is also a good example of co-operation with other research groups, supplying important data for the identification of metabolites.

The management mandate of Sándor Holly in the Optical Spectroscopy Group terminated in 1995, but even from this time he continued working in the group with full devotion. He helped the group in all possible ways, and started to sort his pending results for publication. In 2004 he was presented the Pro Arte Chemica award by the Chemical Research Centre of the Hungarian Academy of Sciences for his outstanding and internationally recognized research career in the institute. He retired in 31 March, 2005, still continuing his work in the Institute and having plans for the future...

On 31 May, 2005, Sándor Holly and his wife, Éva, lost their lives in a horrible car crash on Road 51, near Solt...

With his death, the Optical Spectroscopy Group, the Central Research Institute for Chemistry and the Hungarian Academy of Sciences, and first of all the community of Hungarian spectroscopists suffered a painful loss. In addition to being an excellent scientist, Sándor was a perfect gentleman: polite, friendly, honest, reliable, diligent and creative. A very good boss, with whom it was easy to cooperate. He liked sports, arts (first of all classical music and literature). He loved nature, and on weekends he made long tours with his two sons, András and Balázs.

His sons, friends and closest colleagues organized a farewell event on 16th June 2005 in the conference room of the Chemical Research Center of HAS. On this event József Tóth and Gábor Keresztury commemorated Sándor and his wife, Éva, who also played a significant role in the scientific career of her husband by providing a sound family background.

# CNS kutatás egy nemzetközi cégnél – az elmúlt 15 év gyógyszerkémiai tapasztalatai

ÉLES János\*

Richter Gedeon Nyrt., Gyömrői út 19-21., 1103 Budapest, Magyarország

A preklinikai és klinikai jelöltek magas kiesési rátája, amely ráadásul magas fejlesztési költséggel párosult, az ezredfordulón arra ösztönözte a gyógyszercegeket, hogy görcső alá vegyék ennek okait. Eközben a gyógyszerkémikusok feladata továbbra sem változott: a kutatási hipotézisek alátámasztására megfelelő *in vitro* hatékonyságú, ideális farmakokinetikával és farmakodinámiás tulajdonságokkal bíró molekulákat kell tervezni és előállítani.

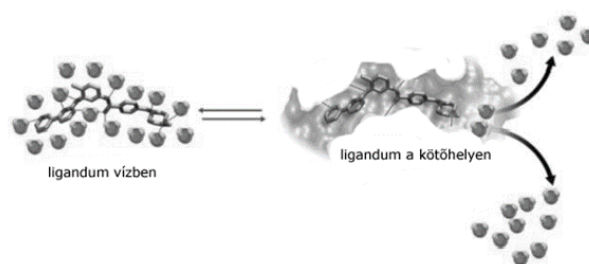
Az elmúlt 20 évben a vezérmolekulák kialakítása HTS (*High Throughput Screen*, nagyáteresztésű szűrés) alapú találatokból indult ki. Nagy volt az igény kevés lépéssel, egyszerű kémiai eljárásokkal optimálható vezérmolekulák azonosítására. „*Fail early, fail fast*” még ma is így szól a mantra, ami többek között hozzájárult a magas kiesési rátához. Több elemzés is rámutatott arra, hogy az ezredfordulóra erőteljesen megemelkedett a szabadalmaztatott gyógyszerjelölt molekulák molekulatömege és lipofilitása. Az irodalomban egyre többen a fizikokémiai paraméterek aggasztó inflálódásáról számoltak be, sőt ezt a jelenséget molekuláris elhízásnak vagy molekuláris obezitásnak is elnevezték. Lipinski ötös szabályának<sup>1</sup> (Ro5, *Rule of Five*, MW (*molecular weight*, molekulatömeg) <500; logP <5; HBD (*hydrogen bond donors*, hidrogén kötés donorok) <5; HBA (*hydrogen bond acceptors*, hidrogén kötés akceptorok) <5) megjelenése óta a gyógyszerkémikus társadalom egyre nagyobb hangsúlyt fektet a gyógyszerjelölt molekulák fizikokémiai tulajdonságaira. Későbbiekben több elemzés is rámutatott arra, hogy a Ro5 paramétere mellett a molekulák töltött felülete (TPSA, *topological polar surface area*) és a rotáló kötések (RB, *rotatable bonds*) száma is fontos szerepet játszanak a vezérmolekula optimalizálás sikerességében. Ezen tulajdonságok – amellet, hogy a gyógyszerkémikusok fókuszába kerültek – fontos szerepet játszottak ADMET (*Absorption Distribution Metabolism Excretion Toxicology*) predikciós modellek építése során is.

A Pfizer CNS területen dolgozó kismolekulás gyógyszerkutatói 2010-ben rámutattak arra, hogy a fizikokémiai paraméterek együtt hatása jobban megjósolja egy molekula gyógyszerszerúségét – különös tekintettel a gyógyszerjelölt molekulák agyi penetrációjára –, mint az egyes paraméterek külön-külön történő szigorú szabavétele. Hat fizikokémiai paraméter (ClogP, ClogD, MW, TPSA, HBD,  $pK_a$ ) felhasználásával megalkották a CNS MPO<sup>2</sup> (*Central Nervous System Multiparameter Optimization*) multiparaméteres

előre jelző algoritmust, amely segítségével központi idegrendszerre ható molekulák gyógyszerszerúségét jósolják.

Ki kell emelni, hogy multiparaméteres gondolkodásmódban továbbra is vezető szerepet tölt be a lipofilitás, mint mért fizikokémiai paraméter. A lipofilitás nem más, mint a hidrofóbicitás, a polaritás és az ionos jelleg összessége. Klasszikus módon pedig a ligandum oktanolban és vízben mért koncentráció hányadosának 10-es alapú logaritmusaként (logP) határozzuk meg. Nem nehéz belátni így, hogy a lipofilitás hatással van a felszívódásra és a farmakokinetikai paraméterekre, de ugyanakkor hatással bír a ligandum célfehérjéhez történő kötődésére is. A kötődési affinitást ( $K_a$ ) egyértelműen meghatározza a Gibbs szabadenergia változás ( $K_a = e^{-\Delta G/RT}$ ), amely egy entalpiikus és egy entrópikus változás összessége ( $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ ). Utóbbiból következően kifejezetten nagy affinitást akkor érhetünk el, ha mindkettő kedvező módon változik a kötődés során.

A ligandum kötődése termodinamikai szempontból több lépéses folyamat<sup>3</sup>, amely magában foglalja a ligandum valamint a kötőhely konformációs átalakulását és deszolvatációját, majd ezt követően a ligandum-receptor komplex kialakulását (1. ábra).



1. ábra. A kötődés termodinamikája

A kötődés általában konformációs átrendeződéssel jár, mind a ligandum, mind a kötőhely esetében, így ez entalpia veszteséggel jár. A ligandum deszolvatációja a vízmolekulák újra szerveződésének következtében entrópia nyereséggel jár, míg a kötőhely esetében a távozó vizek között kialakuló kölcsönhatásoktól függően a folyamat lehet entalpiikus vagy entrópikus. A ligandum-receptor komplex kialakulása során az újonnan kialakuló kölcsönhatások entalpia nyereséget eredményeznek, ugyanakkor a molekulá-

\* Tel.: +36 1 889 8703; e-mail: j.eles@richter.hu

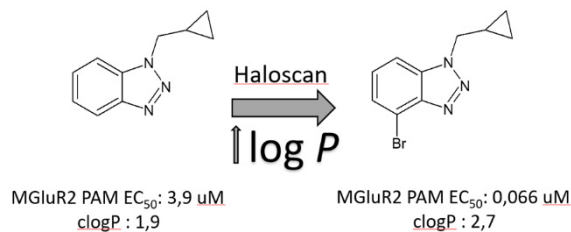


ris felismerés csökkenti a kötőhely rotációs és translációs szabadsági fokát így ez entrópia veszteséggel jár. A felsorolt részfolyamatok entalpikus és entrópikus komponensei határozzák meg, hogy a folyamatot végül az entrópia-, vagy entalpia-változás vezérli. Így az optimalás végeredményétől függően beszélhetünk dominánsan entalpikus vagy entrópikus optimalásról.

Az entalpikus optimalás jóval nehezebb feladat, ugyanis ha nem tökéletes a ligandum és a célfehérje között az illeszkedés, akkor az újonnan kialakuló hidrogén hidak és Van der Waals kölcsönhatások nem kompenzálják a molekula deszolvatációjának entalpia veszteségét. A tökéletes illeszkedéshez sok esetben királis molekulák szükségesek, amelyek szintézise, analitikája rendkívül erőforrás igényes, ráadásul 0,1 Å pontosságú tervezés ma nem lehetséges. Azonban az entalpikusan optimalált molekulák hatékonyabban, jobb a szelektivitásuk, valamint az ADMET és farmakokinetikai (PK) paramétereik is rendszerint jobbabbak. Ebben az esetben pedig a lipofilitás jellemzően csökken.

Entrópikus optimalás esetén nő a deszolvatációs entrópia nyereség, és tekintettel a molekulába beépített kötött szerkezeti elemekre, a molekula konformációs szabadsági fok vesztesége elenyésző is lehet. Ilyen esetben általában planáris, aromás szerkezetek egymáshoz illesztésével élünk, amelyre számos robosztus kémiai módszer létezik. Ez esetben azonban a fizikokémiai paraméterek inflálódásával és az oldékonyság drasztikus csökkenésével kell számolnunk.

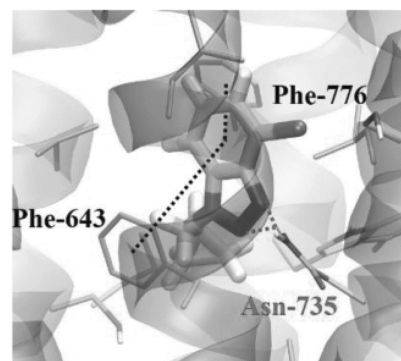
Míg általában a magasabb molekula tömegű HTS találatokból kiinduló vezérmolekula keresésénél a gyors entrópikus optimalás során rendre a fizikokémiai paraméterek túlzott inflálódásával kell számolnunk, addig az alacsony molekula tömegű (MW<300) fragmenseken alapuló vezérmolekula kutatás reményt ad arra, hogy az entrópikus optimalás megfelelő minőségű vezérmolekulákat eredményezzen. Az entrópikus optimalást eredményesen alkalmaztuk metabotrop glutamát receptor kettős (mGlu2) altípusára végrehajtott vezérmolekula fejlesztés<sup>4</sup> során (2. ábra).



2. ábra. Entrópikus optimalási lépés

A fragmens méretű benzotriazol származékokon vándoroltattuk körbe a halogén atomokat és azt találtuk, hogy a 4-es pozíciójába beépített bróm atom két nagyságrenddel javította a hatékonyságot, míg a lipofilitás csak egy nagyságrendet emelkedett. A dokkolási modell alapján azt feltételezhetjük, hogy nem csak a molekula deszolvatációja,

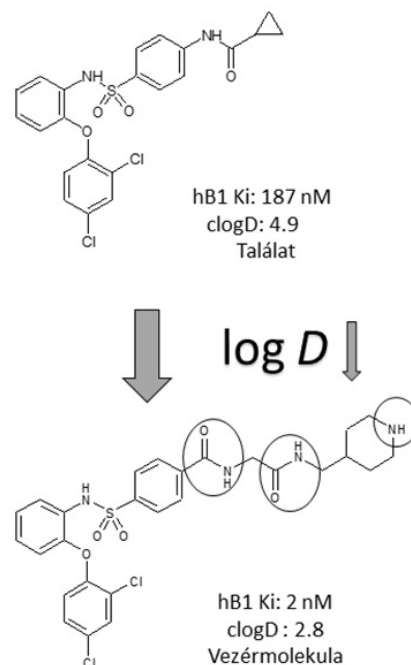
hanem a kötőhely deszolvatációja is entrópia nyereséggel járt ez esetben, és így sikerült egy két nagyságrenddel hatékonyabb molekulához eljutnunk (3. ábra).



3. ábra. mGlu2 pozitív allostérikus modulátor (PAM) *in silico* dokkolás

Entalpikus optimalást alkalmaztunk a bradykinin B1 receptor antagonisták kutatás projektünk során (4. ábra). A HTS során egy potens három aromás gyűrűt tartalmazó szulfonamidot sikerült azonosítanunk, de lipofilitása feszegette a gyógyszeresítés határait.

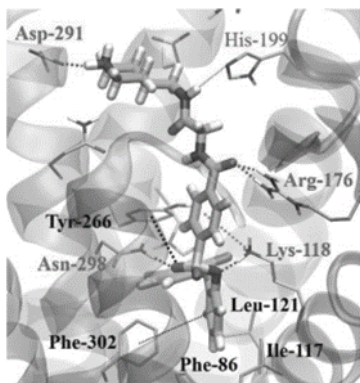
Ennek okán poláris építőelemek beépítésével kíséreltük meg a vezérmolekula-fejlesztést, remélve ettől azt, hogy sikerül értékes hidrogén hidak kötések kialakítanunk a ligandum és a receptor kötőhelye között.



4. ábra. Entalpikus optimalási lépés

Két új polaritást növelő motívumot építettünk be és a már meglévő amid-kötést is megfordítottuk. Az optimalást támogató *in silico* dokkolási modell rámutatott arra, hogy ezzel a módosítással sikerült kialakítanunk két új hidrogén kötetést, mindeközben a lipofilitást két nagyságrenddel csök-

kentettük. Az újonnan kialakult kötések közül az 291-es aszpartáttal kialakult kölcsönhatást véljük a legértékesebbnek, de a 176-os argininnel kialakult kötés is erősebbnek tekinthető, mint a találatként azonosított molekulában feltételezett kötés (5. ábra).



5. ábra. Bradykinin B1 antagonist *in silico* dokkolás

A gyógyszerkémikus az optimalizációk során a hatékonysági paraméterek optimalizálását a fizikokémiai paraméterek szigorú ellenőrzése mellett teszi. Ezt a folyamatot a ligandum hatékonysági metrikák alkalmazásával sokkal jobban lehet követni, mint egyszerűen a hatékonysági és a fizikokémiai adatok diszkrét elemzésével.

A metrikák arra mutatnak rá, hogy a molekula a strukturális elemeit milyen hatékonysággal használja a biológiai célponthoz történő kötődése során. A ligandum hatékonyság<sup>5</sup> (LE, *ligand efficiency*,  $LE=1.4xpIC_{50}/HAC$ ) volt az első a metrikák közül, amely a molekulákat a nehéz atomokra eső kötési energiák alapján különböztette meg egymástól. Ezt a koncepciót kitágítva további metrikák jelentek meg figyelembe véve a molekulák lipofilitását, molekulatömegét, töltött felületét, illetve a fizikokémiai paraméterek különböző kombinációit. A metrikák közül az egyik legnagyobb népszerűségnek örvend a molekulák ligandum hatékonyság függő lipofilitása (LELP, *ligand-efficiency-dependent lipophilicity*  $LELP=\log P/LE$ )<sup>6</sup>, amely megmutatja, hogy mekkora lipofilitás növekménnyel fizetünk a ligandum hatékonyság javulásáért. Hasonló megfontolások alapján került bevezetésre, a talán még többet idézett lipofil ligandum hatékonyság (LLE, LipE, *lipophilic ligand efficiency*,  $LipE=LLE=piC_{50}-\log D$ )<sup>7</sup>, amely a kötődési vagy funkcionális hatékonyság növekedésért lipofilitásban fizetett „árat” mutatja meg.

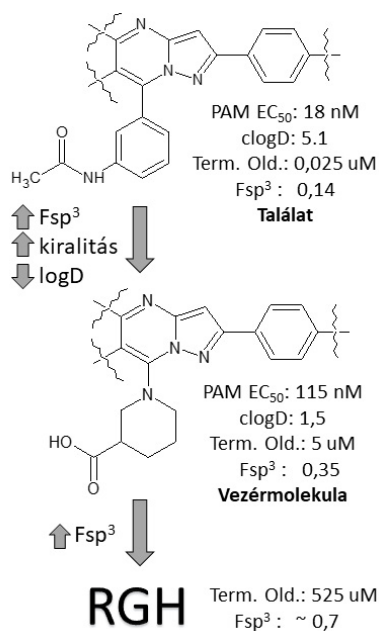
Miközben a gyógyszerkémikus társadalomban konszenzus alakult ki, miszerint a gyógyszerjelölt molekulák klinikai sikerét egyértelműen meghatározzák azok fizikokémiai paraméterei, ezzel párhuzamosan az is nyilvánvalóvá vált, hogy az elmúlt évtizedekben az  $sp^2$  szénatomokban gazdag planáris molekulák előállítására kihegyezett szintetikus eszközpark a gyógyszerkémikusokat aligha segítheti céljaik elérésében. Ellenben az új technológiák, mint a mikrohullámmal történő melegítés vagy az áramlásos kémia, eddig nem ismert, új kémiai szerkezetek felfedezéséhez vezetheti

el a kutatókat<sup>8</sup>. Ugyanakkor az aromás rendszerek helyett telített  $sp^3$  szénatomok alkalmazása szintén kézenfekvő módszer lehet a kiaknázható kémiai tér növelésére<sup>9</sup>. Utóbbi megközelítéssel az előállított molekulák nagyobb hasonlóságot mutatnak a természetes anyagokkal, amelyekből kiindulva a korábbiakban számos komplex szerkezetű gyógyszermolekulát állítottunk elő. Az  $sp^3$  szénatomok számának növelése lehetőséget teremt hatékonyabb fehérje-ligandum kölcsönhatás kialakítására, ezzel javítva a hatékonyságot és szelektivitást. Az aromaticitás csökkentése az oldékonyságot egyértelműen javítja. Ennek okán bevezetésre került a molekulák komplexitását leíró  $Fsp^3$ <sup>8</sup>, amely az összetett fizikokémiai metrikákat kiegészítve teljes képet ad a gyógyszerjelölt molekulák minőségéről.

Kimondható, hogy a leírtak alapján a szájon át adható, agyi felszívódással is rendelkező molekulák tervezéséhez és az optimalizációs folyamatok nyomon követéséhez ma már nagyrészt kidolgozott elméleti támogatás áll a gyógyszerkémikusok rendelkezésére. Az is világosan látható, hogy a célok eléréséhez – sokszor természetes anyagokhoz hasonló – magas komplexitású gyógyszerjelölt molekulákra van szükség. Ez sok esetben akár több kiralitás centrumot és kevés aromás gyűrűt tartalmazó vegyületek szintézisével valósítható meg. Királis molekulák szintézise viszont még ma is nehezen képzelhető el a klasszikus rezolválási módszerek (leginkább a diasztereomer sóképzés) alkalmazása nélkül, ugyanakkor egyre nagyobb figyelmet kapnak a királis organokatalitikus metodikák is, és végül, de nem utolsósorban, ki kell hangsúlyozni az egyre nagyobb teret nyerő enzimkatalizált reakciókat. Technológiai szempontból a jövőben az áramlásos kémiai módszerek térnyerésével számolhatunk, hiszen amellett, hogy ennek segítségével kiszélesedett paraméter térrel dolgozhatunk, ez a magas biztonsági kockázatú reakciók és az egyre nagyobb figyelmet kivívó fotokémiai reakciók ipari megvalósításának is a színtere lehet.

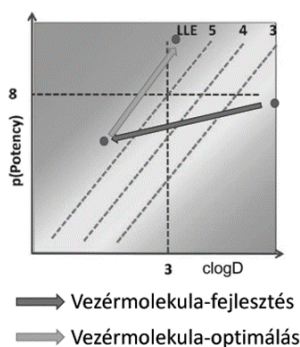
A Richterben 2008-ban indított GABA<sub>B</sub> projektben pozitív allosztérikus modulátor (PAM) molekulákat kívántunk azonosítani. A HTS találatokat nem találtuk fejleszhetőnek tekintettel arra, hogy az azonosított mikromólos hatékonyságú találatok lipofilitása magas volt. Versenytársaink által azonosított és publikált szerkezetek is hasonlóan előnytelen tulajdonságokkal rendelkeztek, rendre planáris, magas lipofilitású és szinte oldhatatlan molekulákat azonosítottak találatként. Részletes szerkezeti információk hiányában néhány azonosított szerkezetből arra következtethettünk, hogy az allosztérikus kötőhelyen kevés hidrogén hidas kötés kialakítására van lehetőség, így feltehetően a publikált molekulák kötődésének hajtóereje a deszolvatáció. A célfehérjéről szerkezeti információk nem álltak rendelkezésre, így a már korábban szintetizált vegyületek segítségével építettünk *in silico* farmakofór modellt, melynek segítségével 122 különbözően szubsztituált, zömében aromás heterociklust állítottunk elő. Az előállított molekulák között számos szubmikromólos hatékonyságú molekulát azonosítottunk, de az általában alacsony  $sp^3$  hányad okán, nem meglepő módon sok esetben szinte oldhatatlan molekulákat kap-

tunk. Végül a tovább finomított *in silico* farmakofór modell alapján kiválasztott és előállított molekulát már nanomólos hatékonyság mellett szerény termodinamikai oldékonyság is jellemezte. Ebben molekulában a pirazolo-pirimidin aromás heterociklushoz közvetlenül két további aromás fenil gyűrű kapcsolódott. A vezérmolekula-fejlesztés során kvázi *scaffold-hopping* megközelítéssel sikerült a molekula planaritását megtörni, hovatovább egy királis helyzetben lévő karboxil-csoport beépítésével közel négy nagyságrenddel csökkentettük a lipofilitást és ezzel párhuzamban két nagyságrenddel növeltük a termodinamikai oldékonyságot (6. ábra; iparjogvédelmi okok miatt csak részszervezeteket mutatunk be). A kiválasztott vezérmolekulában a gyógyszer szerűség szignifikáns javulásának viszont a hatékonyság egy nagyságrenddel történő csökkenése volt az ára. A vezérmolekula optimálás során a gyógyszer szerűség megtartása mellett a hatékonyság javítása volt a célunk.



6. ábra. GABA<sub>B</sub> PAM optimalizáció

Az optimálás során az aromás gyűrűk további csökkentése és ezzel párhuzamban az  $sp^3$  hányad további növelése mellett sikerült eljutnunk a projekt első gyógyszerjelölt molekulájához (RGH).



7. ábra. GABA<sub>B</sub> PAM optimalizáció – grafikus elemzés

A grafikus ábrázolás (7. ábra) segítségével jól szemléltethető, hogy a vezérmolekula-fejlesztés (*Hit to Lead*) során a gyógyszer szerűség nagyságrendekkel történő javítását hajtottuk végre, míg a vezérmolekula-optimálás (*Lead optimálás*) során a már elért lipofil ligandum hatékonyság (LLE) megtartása mellett sikerült a hatékonyságot nanomólos nagyságrendre növelni.

Végezetül ki kell emelni, hogy a hagyományos fehérje célpontokat és modulációkat, sok esetben új fehérje-fehérje kölcsönhatáson, vagy a már említett allosztérikus moduláción alapuló megközelítések fogják felváltani. Ennek következménye, hogy a már jól megismert fizikokémiai téren kívül eső területeket is fel kell térképezni. Ennek a kihívásnak való megfelelés azonban továbbra is a molekulák komplexitásának emelésével lesz kezelhető, miközben a szintetizált molekulák paramétereit továbbra is úgy kell egyensúlyban tartani, hogy klinikai vizsgálatokra alkalmas farmakokinetikájú és farmakodinámiás hatással bíró gyógyszerjelölt molekulákat azonosítsunk.

### Hivatkozások

- Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, *23*, 3-25. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1)
- Wager, T. T.; Hou, X.; Verhoest, P. R.; Villalobos, A. *ACS Chem. Neurosci.* **2010**, *1*, 435-449. <https://doi.org/10.1021/cn100008c>
- Ferenczy, G. G.; Keserű, Gy. M. *Drug Discov Today* **2010**, *15*, 919-932. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2010.08.013>
- Szabó, Gy., Túrós, Gy. I., Kolok, S., Vastag, M., Sánta, Zs., Dékány, M., Lévy, Gy. I., Greiner, I., Natsumi, M., Tatsuya, W., Keserű, Gy. M. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 234-276. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00161>
- Hopkins, A. I., Groom, C. R., Alex, A.: *Drug Discov. Today* **2004**, *9*, 430-431. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(04\)03069-7](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(04)03069-7)
- Keserű, Gy. M., Makara, G. *Nat. Rev. Drug Disc.* **2009**, *8*, 203-212. <https://doi.org/10.1038/nrd2796>
- Leeson, P. D., Springthorpe, B., *Nat. Rev. Drug Disc.* **2007**, *6*(11), 881-890. <https://doi.org/10.1038/nrd2445>
- Boström, J., Brown, D.G., Young, R. J., Keserű, Gy. M. *Nat. Rev. Drug Disc.* **2018**, *17*, 709-727. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.116>
- Lovering, F., Bikker, J., Humblér, C. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752-6756. <https://doi.org/10.1021/jm901241e>



## CNS research at a multinational pharmaceutical company – lessons learned in the past 15 years, current methodologies in medicinal chemistry

The high cost of drug discovery combined with high attrition rates of preclinical and clinical candidates has prompted the pharmaceutical community to take action to improve the quality of development candidates. It was hypothesized that the shift to high throughput synthetic practices could be a factor that may predispose the molecules to fail.

More than twenty years have passed since the seminal paper by Lipinski was published wherein the rule of five (Ro5) hypothesized the increase of the likelihood of a compound being orally active by having calculated properties and descriptors similar to oral drugs. The medicinal chemists have become increasingly aware of the value of tracking calculated physical properties. The optimization of physical properties is fundamental to successful drug discovery. Aqueous solubility is a desirable property to have in a drug molecule, facilitating delivery to the pharmacological target. The hydrophobicity (the commonly used synonym of lipophilicity) of a compound is a measure of the preference of the compound to reside in lipid over an aqueous environment; this has an implied inverse link to aqueous solubility, and is fundamental to many other interactions vital to achieve a potent and selective pharmacological action. An estimation of lipophilicity is perhaps the key descriptor in the design of potential drug molecules; it is fundamental to establishing structure-property relationships and to the many predictive models of pharmacokinetic parameters used in medicinal chemistry.

Beside lipophilicity of the compound quality literature has focused on ligand efficiency metrics which quantify binding affinity per unit of physical property. The most widely used ligand efficiency metrics are calculated in a simple way. Among a number of measures proposed ligand efficiency (LE), lipophilic ligand efficiency (LLE) and lipophilicity dependent ligand efficiency

(LELP) have attracted the most attention. Monitoring ligand efficiency metrics during the optimization phases can highlight the price paid in physicochemical properties when modulating binding affinity. Applying ligand efficiency analyses has a practical utility in guiding lead optimization towards a clinical candidate.

Guidelines of thermodynamics-driven optimization have been published as well, which suggest discriminating between entropy-driven and enthalpy-driven optimizations. How structural modification will affect the enthalpy or entropy of the binding is difficult, but there are some general trends. Introduction of new polar interactions between the ligand and the target binding site is usually associated with lower lipophilicity and improvements in binding enthalpy. Contrary, during entropy-driven optimization the increased size and lipophilicity generate improvements in affinity. Putatively the entropy-driven approach contributes to the well documented inflation of physicochemical properties in the optimization campaigns. Nevertheless, it can be concluded that thermodynamically balanced strategies could serve better outcome in compound quality.

Over the past few years, the degree of aromaticity of molecules has been increasingly used to show how an excess of aromatic character is likely to lead to undesired physicochemical properties. Over the past decade diversity oriented synthesis has evolved with the aim to prepare architecturally more complex molecules with high fraction of  $sp^3$  carbon atoms (Fsp3). The rationale behind this is that these molecules are more natural-like and more amenable to explore additional areas of chemical space. We demonstrated in an example that complexity (high Fsp3) and the presence of chiral center contributed to the transition of a lead compound to clinical testing.

# Gépi tanulás a számításos kvantumkémiaiában

BARCZA Gergely<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup>Wigner Fizikai Kutatóközpont, Konkoly-Thege Miklós út 29-33, 1121 Budapest, Magyarország  
<sup>b</sup>Komplex Rendszerek Fizikája Tanszék, ELTE, Pázmány Péter sétány 1/A, 1117 Budapest, Magyarország

## 1. Történeti bevezető

Alan Turing már a vákuumcsöves számítástechnika idején foglalkozott a mesterséges intelligencia megvalósíthatóságával. Az azóta eltelt hetven évben az informatika gyökereiben átalakult és átalakította a világot. Érzékeltetésekké: az 1945-ben félmillió dolláros ENIAC másodpercenként 5000 műveletre volt képes, míg egy mai asztali processzor ennek százmilliószorosára. A technológiával együtt az alkalmazások, illetve a numerikus módszerek is ugrásszerűen fejlődtek. Nem kivételek ez alól a mesterséges intelligenciához kapcsolódó kutatások sem. Kezdetben, szimbolikus megközelítést alkalmazva szabálygyűjtemények implementálásával egyre hatékonyabb és rugalmasabb modellek építésére törekedtek. Ezzel párhuzamosan már évtizedek óta zajlik a „utasításmentes” metodika fejlesztése is, mely nagy mennyiségű adat elemzéséből építi fel modelljét. Az áttöréshez szükséges számítási kapacitás és elméleti finomhangolás a kilencvenes években érte el a kritikus szintet és napjainkban robbant be a köztudatba személyi asszisztensek és önvezető autók formájában.

Megfigyelhető, hogy az utóbbi időben a számításos kvantumkémiai kutatói közösség is egyre bátrabban támaszkodik a gépi tanulás alapú technikákra és egyre több új módszer, illetve alkalmazás születik a határterületen [1, 2]. E gondolatébresztőnek szánt cikkben vázoljuk a legfontosabb tanítási módszerek alapgondolatát, illetve rövid ízelítőt adunk a legfrissebb és legérdekesebb kémiai vonatkozású eredményekből.

## 2. Gépi tanulási paradigmák

A mesterséges intelligencia azon kutatási ágát, melyben a modellt minta adatok felhasználásával, szabályok explicit programozása nélkül állítja elő gépi tanulásnak (ML) nevezik. A rendszer önállóan, a tanító adatban rejlő minták alapján próbál általánosítani, szabályszerűségeket keresni. Sikeres tanítás esetén a modell nem „bemagolja” a választ, hanem általánosan képes helyes megoldást adni a problémára. A tanításhoz felhasznált adatok jellegük szerint két típusra bonthatók: 1) tipikus bemeneti minta adatok és azok modellezendő, helyes „megoldása” (címké) is az adathalmaz része 2) címkézetlen bemeneti paraméterek halmaza. Fontos megjegyzés, hogy a címke előállítására gépi vagy emberi erőforrást igényelhet. A tanítási adatok típusa és a tanítási feladat jellege szerint három fő kategóriába sorol-

hatók az ML módszerek, melyeket számtalan különböző numerikus eljárás megvalósít, köztük statisztikából, illetve fizikából ismert alapvetések.

Felügyelt tanítás előre címkézett adatok segítségével történik, azaz nemcsak a bemeneti minta adat, hanem a hozzá tartozó címke is a számítógép rendelkezésére áll. A tanítás célja a bemenő objektum lehető legpontosabb leképezése a kimeneti információra. Ilyen jellegű problémák egyik leg-egyszerűbb megoldási módszere a lineáris regresszió.

A felügyelet nélküli tanítás során a tanító halmaz nem tartalmaz címkéket, a módszer célja éppen a rendszer belső struktúrájának feltérképezése bármilyen preconcepció nélkül. A probléma felfogható mint dimenzióredukációs feladat. Tipikusan használt megoldási módszerek közé tartozik a főkomponens-elemzés, illetve a szinguláris érték felbontás.

Nem közvetlenül a címkementes adatokból, hanem a tapasztalatok alapján zajlik a megerősítési tanulás, melynek feladata egy célfüggvény maximalizálása. Ennek érdekében a program dinamikusan, „környezetéből” nyert visszacsatolás révén hangolja modelljét. Többek között a sztochasztikus Monte-Carlo módszerek is ebbe a kategóriába sorolhatók.

Az említett módszerek természetesen nem tekinthetők az ML teljes arzenáljának. Az elmúlt évtizedekben számtalan új, eltérő alkalmazási potenciállal rendelkező technikát vezettek be. Napjainkban a gépi tanulás svájci bicskájának a területet forradalmasító mesterséges neurális háló (ANN) tekinthető, mely a biológiai neuronok alapvető viselkedését próbálja a lehető legegyszerűbb matematikai eszközökkel mímelni. Gyakorlatban egy sor különböző, adott típusú problémákra optimált mesterséges neurális modellt alkotnak. Ezt illusztrálja az a tény is, hogy mind a lineáris regresszió, mind szinguláris érték felbontás, mind a variációs Monte-Carlo módszer tekinthető egy-egy mesterséges neurális háló egyszerűsített határesetének (azaz sorrendben: zérus rejtett rétegű neurális hálónak, lineáris autoencodernek, megszorított Boltzmann-gépnek).

## 3. Mesterséges neurális háló

Az alábbiakban vázaltszerűen összefoglaljuk a mesterséges neurális hálók alapjait. Számos különböző típus van, az 1. ábrán a felügyelt tanulás során jellemző, úgynevezett előre-

\* Tel.: +36 1 392 2222; e-mail: barcza.gergely@wigner.hu

csatolt ANN felépítése látható mely a bemeneti adatokból ( $x$  vektor jelöli az ábrán) azonos struktúrájú matematikai műveletek sorozata segítségével határozza meg a kimeneti értékeket ( $y=y(x)$  vektor). A két adat réteg közt lévő egy oszlopnyi műveleti struktúrát rejtett rétegnek nevezzük. A szemléltető ábrával szemben jellemzően nem csak egyetlen rejtett réteggel definiálják a hálót, mely esetben mély neurális hálóról beszélhetünk. Fontos jellemző, hogy közvetlen műveleti összeköttetés csak a szomszédos rétegek között valósul meg. A rétegek egy-egy elemét neuronnak hívják, mely egy nemlineáris függvény és egy lineáris művelet kompozícióját hajtja végre a bemenő, előző  $l-1$ . rétegből származó  $a_i^{l-1}$  adatokon. Azaz az  $l$  rétegbeli  $j$  neutron művelete az alábbi alakban írható

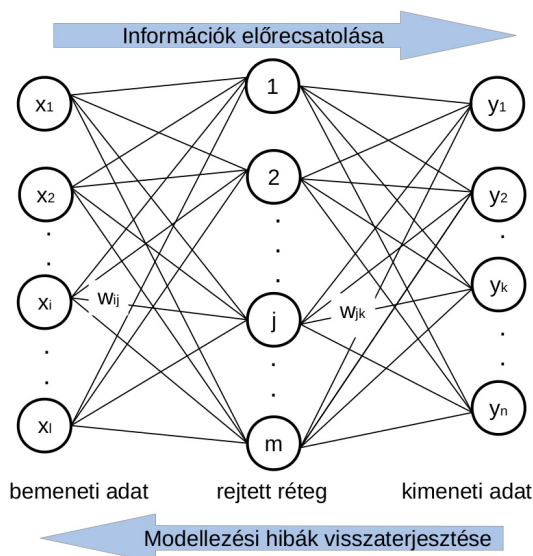
$$a_j^l = f(\sum_j w_{ij}^l a_i^{l-1} + b_j^l). \quad (1)$$

Az  $l=1$  réteg bemeneti adata az  $x$  vektor,  $l=L$  réteg kimeneti  $a^L$  vektor pedig maga az ANN  $y(x)$ -re adott becslése. Az aktivációs függvény jellemzően használt alakjai:  $f(z)=\tanh(z)$ ,  $f(z)=\max\{0,z\}$ , illetve a sigmoid függvény,  $f(z)=1/(1+e^{-z})$ . Az alkalmazott aktivációs függvény non-linearitása révén tetszőleges folytonos leképezés reprezentálható megfelelően mély háló alkalmazása esetén.

A tanítás feladata az optimális  $w_{ij}^l$  és  $b_j^l$  paraméterek meghatározása. A keresett paramétereket iteratív módon variáljuk az optimum eléréséig. Minden iterációt két lépésre bonthatunk:

1) az 1. képletnek megfelelően meghatározzuk az aktuális paraméter készletre vonatkozó  $a^L(x)$  értékeket az  $n$  elemű tanuló halmazon.

2) Egy költségfüggvény, pl.:  $C=1/(2n)\sum_x ||a^L(x)-y(x)||$ , modell paraméterek szerinti numerikus deriváltja segítségével adunk pontosabb becslést a  $w_{ij}^l$  és  $b_j^l$  értékekre (gradient descent).



1. ábra. Egyetlen rejtett rétegű mesterséges neurális háló.

A súlyok optimalizálásához a rendelkezésre álló adatok jelentős részét (tréning adatok) felhasználják. Az iteráció során a tanuló adatok költsége monotonan csökkenve a betanított modell eljuthat egy olyan szintre, ahol már a tanító adatok zajára is érzékeny. Ezt a túltanulást elkerülendő a tréningre nem használt tesztelési adatok hibája révén kontrollálhatjuk az illesztett ANN modell tényleges pontosságát.

Összefoglalva, az ANN kiértékelése (az adatok előrecsatolása) során a modell paraméterek rögzített értékűek és a bemeneti tanító tanított sorozatára határozzuk meg az illesztett értékeket. Ezzel szemben, az algoritmus 2. lépésében a kimeneti-bemeneti adatok rögzítettek és a súlyok értékei változnak a hibák visszaterjesztése révén.

Természetesen az ANN alapú modellek nem tekinthetők univerzálisan alkalmazható megoldási módszernek. Felügyelt tanítási feladat esetén jellemző kihívás a megfelelő minőségű tanításhoz szükséges adatmennyiség előállítása. Továbbá fontos kiemelni, hogy a módszer, jellegéből adódóan, alapvetően interpoláció jellegű feladatok végrehajtására képes. Ezekből következik, hogy komoly kihívás a betanított neurális hálót szemléletes matematikai modellként interpretálni, továbbá kevésbé megbízható eredményt produkál extrapoláció jellegű, általánosítást igénylő kérdésekben.

#### 4. További felügyelt tanítási módszerek

A felügyelt gépi tanítási modelleknél két alapvető típus (osztályozás, illetve regresszió) különböztethető meg, aszerint, hogy a kimeneti paraméterek diszkrét vagy folytonosak (pl: kovalens kötéstípusok szerinti klasszifikáció, illetve potenciál felület vizsgálat).

Az úgynevezett  $k$ -legközelebbi szomszéd módszer modellalkotás nélkül ad jóslatot, feltételezve, hogy a hasonló bemeneti minták azonos osztályba tartoznak. Az objektumok hasonlósága megfelelő metrikák segítségével számszerűsíthető és a kérdéses elemre a  $k$  szomszédos tréning adat alapján kaphatunk megoldást. A módszer klasszifikációra és regresszióra is alkalmazható: előbbi esetben a  $k$  szomszédos objektum tipikus osztálya, míg regresszió esetén a kimeneti értékük átlaga alapján kapunk becslést.

A Bayes-tétel alapján számos klasszifikációs módszert fejlesztettek, melyek segítségével a tanítóhalmazból meghatározható a legvalószínűbb modell. Ezen Bayes-hálózatok a legnagyobb valószínűség módszerét alkalmazzák a modell paraméterek becslésére a feltételes valószínűségekre vonatkozó Bayes-tétel kihasználásával. A tulajdonságok feltételes függetlensége esetén az úgynevezett naiv Bayes-hálózatok révén nagyon hatékonyan kezelhető a probléma numerikusan: az illesztendő paraméterek száma a jellemző tulajdonságok számával egyenes arányban nő.

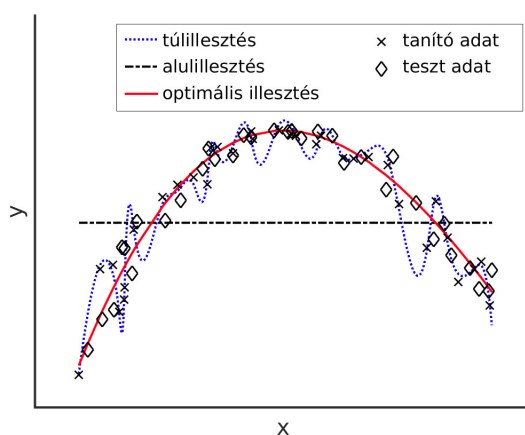


A döntési fa az összetett osztályozási problémákat egyszerű eldöntendő kérdések sorozatára vezeti vissza. Egy vizsgálandó elem klasszifikálása során a döntési fa gyökeréből kiindulva a csomópontokban feltett kérdések válaszai alapján szállunk le a levelekig a fában, mely meghatározza az objektum címkéjét. A tanító adathalmazból rekurzívan állítható elő a döntési fa. Minden lépésben egy új osztályozást vezetünk be, mellyel az adatok több diszjunkt csoportra bonthatók. Az önkényesen bevezetett osztályozás akkor tekinthető hasznosnak, ha a generált csoportok hasonló méretűek és a vizsgált tulajdonság szórása az egyes csoportokban kisebb mint a teljes adatmintán. A döntési fákat gyakran használják együttesen (meta-algoritmus) a modellezés hatékonyságának növelésére. A döntési fa előnye, hogy a lényegtelen paramétereket automatikusan szűri. Ennek következménye, hogy kevésbé érzékenyek az adatok zajosságára, továbbá nagyméretű adathalmazokra is hatékonyan alkalmazhatók. A módszer további előnye a kapott modell interpretálhatósága, amit orvosi diagnosztikai és gazdasági feladatokban használnak ki.

A különböző osztályozási problémák sokszor nem oldhatók meg könnyen az elemek terében hipersíkok segítségével. A kernel módszerek (mint például a szupport vektor gép és a ridge regresszió) segítségével az adatokat egy magasabb dimenziós, úgynevezett jellemzőtérbe vetítve jelentősen javítható a szeperálhatóság.

## 5. Gépi tanulás alapú modellezés a gyakorlatban

Egy-egy újonnan felvetett alkalmazási probléma ML alapú vizsgálatát jellemzően kereszt-validációs stratégiát alkalmazva kezdik, azaz különböző tanítási módszereket tesztelve a gyakorlati tapasztalatok alapján választják ki a legjobban teljesítő tanító eljárást. További lehetőség, hogy eltérő algoritmusok, illetve különböző paraméterezésű modellek összességéből alkotnak robusztus leírást.



**2. ábra.** Az elfogultság-variancia kompromisszum illusztrációja. Nagy elfogultság esetén a releváns kapcsolatok nem modellezhetők: ilyen alulillesztett modell mind a tanító és teszt adatokra nagy hibát ad. Nagy variancia esetén a tanító adatok fluktuációjára érzékeny modell a teszt adatokra nagy hibával ad jóságot (míg a tanító adatokra minimális a hiba). Ezen esetekkel szemben optimális modell mind a tanító és teszt adatokra elfogadható hibát ad.

Mivel az algoritmusok teljesítményének finomhangolása nagyon időigényes folyamat, így sokszor elsősorban a tanító adatok mennyiségének és minőségének növelésével próbálják a tanítás hatékonyságát fokozni. A tanítási modell megválasztásánál fontos szempont, hogy megfelelő komplexitású legyen, amit elfogultság-variancia kompromisszumnak (bias-variance tradeoff) neveznek a szakirodalomban. A kiegyensúlyozottság kényes problémája jól illusztrálható a 2. ábrán látható adatok illesztésével: túl sok illesztendő paraméter esetén a nyers adatokból származó zajosság óhatatlanul megjelenik a modellben, míg túl kevés paraméter nem képes visszaadni a rendszer részleteit.

A modellezés hatékonyságát sokszor javíthatja különböző tanítási módszerek kombinált alkalmazása is, mely a nyers adatot a felügyelet nélküli és a felügyelt tanulás elméletét is felhasználva több lépésben dolgozza fel.

## 6. Kvantumkémiai alkalmazások

A számítástechnikai kvantumkémia atomi rendszerek fizikai illetve kémiai tulajdonságait vizsgálja a kvantummechanika elveire építve. Ezen töltésrendszerek kölcsönható Schrödinger-egyenletük megoldásaként adódó hullámfüggvény révén írhatók le. Az egzakt megoldás komplexitása exponenciálisan nő az elektronok számával, így a bevezetőben említett drámai számítástechnikai fejlődés ellenére a jelenlegi digitális számítógépekkel legfeljebb tucatnyi elektron kezelhető egzaktul. Jelentősen nagyobb rendszerek jellemzésére az elmúlt évtizedekben számtalan közelítő módszert fejlesztettek kompromisszumot kötvé a numerikus komplexitás és a precizitás között.

A számítástechnikai kémiában a következő években a Hohenberg–Kohn-tételekhez fogható forradalmi változásokat a robbanásszerűen fejlődő kvantuminformatika [3] mellett az ML paradigmája [2] hozhat. A következőkben pár példával illusztráljuk a technológia tipikus kémiai alkalmazásait.

### 6.1. Hullámfüggvény meghatározás

A hagyományos korrelációs módszerek (pl.: perturbatív módszerek, konfigurációs kölcsönhatás kifejtés, csatolt klaszter eljárás) az elektronrendszer hullámfüggvényét expliciten kifejtik a módszerek által megengedett, trunkált állapotterén. Ezekkel szemben a statisztikus, úgynevezett Monte-Carlo módszerek a konfigurációk halmazát megfelelően mintavételezve a vizsgált kvantumrendszer hullámfüggvényének valószínűségi eloszlását adja. A teljes energia, illetve egyéb mennyiségek (pl.: betöltési szám) a módszerrel feltérképezett eloszlás várható értékeként kaphatók. A standard variációs Monte-Carlo módszer fizikailag motivált próbafüggvény (pl.: Jastrow-függvény) segítségével írja fel az eloszlást, a modell paramétereit variálva minimalizálja a teljes energiát. A próbafüggvény általánosításának tekinthető az úgynevezett Boltzmann-gép, mely ANN modellel (lásd 1. ábra) kifejtett non-lineáris próbafüggvényt feltételezve keresi a kvantumrendszerek

alapállapotú megoldását [4]. Az eredetileg spin rácsmodellekre bevezetett módszer kölcsönható elektronrendszerekre is általánosítható megfelelő leképezések révén [5]. ANN és kernel alapú modellekkel a gerjesztett energiák is hatékonyan megbecsülhetővé válnak, mely számítás a hagyományos kvantumkémiai módszerekkel jellemzően rendkívül költséges.

## 6.2. Sűrűség-funkcionál optimalizálás

A gépi tanulás a sűrűség-funkcionál elméleti (DFT) számítások hatékonyságát is javíthatja: egyrészt az irodalmi kicserélődési-korrelációs funkcionál alakok finomíthatók a neurális modellek tükrében [6]. Továbbá az ANN a teljes funkcionál alak feltérképezésére is használható mind kvantumkémiai rendszerekben [7,8,9], mind szilárdtestfizikai rácsmodellekben (pl.: Hubbard-gyűrű) [10], mely a Hohenberg–Kohn-tételek szerinti, pályamentes leírást teszi lehetővé.

## 6.3. Potenciálfelület interpolálás

A gépi tanulás egyik leggyorsabban fejlődő kémiai alkalmazási köre a potenciális energia felület (PES) [11], illetve a rezgési-forgási színeképek interpolált leírása. Az ANN alapú módszerekkel akár ab initio minőségű potenciál is generálható [12]. Példaként kiemelhető, hogy ANN potenciál felhasználásával sikerült a grafit-gyémánt átalakulás nukleációs jellegét tisztázni [13]. A gyorsan fejlődő terület módszerei gyakorlati problémákban is hatékonyan alkalmazhatók és nem pusztán a számításhoz, hanem a vegyészek szélesebb körének figyelmére is számot tarthat.

A PES gépi tanulás alapú illesztésére gyakorlatban kétféle megközelítést alkalmaznak: molekula és atom alapú hálókat [14-17]. A molekuláris ANN nagy pontosságú eredményeket adhat az adott molekulára, de egyéb rendszerek leírásához a hálót újra kell tanítani. Az atom alapú leírás során a  $\mathbf{R}=\{R_1, R_2, \dots, R_N\}$  magkoordinátákkal jellemzett molekuláris rendszer teljes potenciális energiáját a felépítő atomok energijárulékaival segítségével állítják elő,

$$E(\mathbf{R}) = \sum_i E_{atom}(|R_j - R_i| < r) + E_{hosszú\ táv}(\mathbf{R}), \quad (2)$$

ahol az  $r$  sugarú környezettől függ az  $R_i$  koordinátájú atom energiája. A vizsgált molekula egyes atomjait kémiai elem-specifikus hálókkal jellemzik. Az ANN alapú erőterrel meghatározott atomi energiákat összegezve a molekula rövid távú energiakomponense adható meg. A hosszú távú Coulomb-kölcsönhatási effektusokat is gyakran ANN segítségével határozzák meg. A módszerrel akár több ezres atomból álló rendszer energiája is hatékonyan leírható [11].

A koordinátatér komplexitása miatt rendkívül fontos a megfelelő minőségű és mennyiségű tanítóminta előállítása. Megmutatták, hogy egyrészt a kritikus pontok figyelembevételével [18], másrészt a tudatosan tervezett (pl.: struktúra alapú) mintavételezéssel [19] jelentősen javítható a modell pontossága. Az úgynevezett aktív, illetve adaptív tanítási

protokollok szintén segíthetik a hatékony tanítást, ilyenkor a tanulás hatékonyságát monitorozva a megfelelő elemekkel iteratíván bővül a minták halmaza [20]. Az elmúlt évtizedekben neurális hálókkal és kernel ridge regresszió (KRR) alapú módszerekkel is sikeresen illesztettek potenciálokat. A legfrissebb tanulmányok szerint a KRR módszer pontosabb leírást adhat alacsonyabb dimenziós problémák esetén [21].

## 6.4. Pontosabb modell alacsony szintű információkból

Az ML módszerek sajátossága, hogy egy beparaméterezett modell kizárólag az aktuálisan betanított tulajdonságok vizsgálatára alkalmas. Ezzel szemben még az egyszerűbb, közelítő elméleti leírások is számos különböző tulajdonság becslésére alkalmasak. A  $\Delta$ -ML a két módszer előnyeit próbálja egyesíteni oly módon, hogy magas és alacsony szintű eredmények különbségére tanított modellt a kis számítású igényű elmélet további jóslatait (pl.: entalpia, entrópia, korrelációs energia, szabadenergia) is javíthatja. E kernel ridge regresszió alapú korrekciós módszerrel például a  $C_7H_{10}O_2$  izomerjeinek kísérleti pontosságú termokémiai leírását tudták adni. A  $\Delta$ -ML eljárással kapható modell kiemelkedő általánosító képességét igazolja a zérus hőmérsékletű atomizációs energiákon végzett regresszió révén javított pontosságú becslés magas hőmérsékletű atomizációs entalpiákra. A módszer részletei és további érdekes alkalmazásai a [22]-es referenciában olvashatók.

Másik megközelítésben magát az alacsony szintű elméletet, azaz annak szemi-empirikus paramétereit hangolják adaptívan ML technikák segítségével a pontosabb modellezés érdekében [23].

## Összefoglalás

Figyelembe véve a kvantumkémia komplexitását a gépi tanulás alapú mesterséges intelligencia semmi esetre sem fogja kiváltani a hagyományos kémiai numerikus módszereket a közeljövőben. Ugyanakkor a standard technikák és az ML paradigma ötvözése új modellezési lehetőségeket teremthet. Várható, hogy a módszerek fokozatos kiforrásával a gyakorlati jelentőségű alkalmazások köre és száma továbbra is dinamikusan fog nőni bizonyítva az új tudományterület „életképességét”.

Az érdeklődők számtalan bevezető jellegű könyvből [24-27] informálódhatnak a terület elméleti háttérének részleteiről. Számos ML módszer hatékony implementációja szabadon elérhető Python programcsomagok (pl.: Scikit-Learn, Mlflow, PyTorch, Keras, TensorFlow) részeként [28], melyek segítségével akár összetettebb feladatok is pár sornyi programkóddal megoldhatók. Az általános felhasználási célú csomagokon kívül már kifejezetten PES illesztésekre optimalizált kódok is szabad hozzáférésűek (pl.: AMP [29], ANI [30], Schnet [31], TensorMol [32], QUIP [17]).

## Köszönetnyilvánítás

Köszönet Nemes Csabának és a bírálóknak a hasznos észrevételekért. Köszönet az MTA Bolyai János Kutatási Ösztöndíj támogatásáért. A közlemény az Információs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-20-5 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült.

## Hivatkozások

- Schleder, G. R.; Padilha, A. C. M.; Mera Acosta; C.; Costa, M.; Fazzio, A. *J. Phys. Mater.* **2019**, *2*, 032001. <https://doi.org/10.1088/2515-7639/ab084b>
- Dral, P. O. *J. Phys. Chem. Lett.* **2020**, *11*, 6, 2336–2347. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcclett.9b03664>
- Cao, Y.; Romero, J.; Olson, J.; Degroote, M.; Johnson, P. D.; Kieferová, M.; Kivlichan, I. D.; Menke, T.; Peropadre, B.; Sawaya, N.; Sim, S.; Veis, L.; Aspuru-Guzik, A. *Chemical Reviews* **2019**, *119*, 10856–10915. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00803>
- Carleo, G.; Troyer, M. *Science* **2017**, *335*, 6325. <https://doi.org/10.1126/science.aag2302>
- Choo, K.; Mezzacapo, A.; Carleo, G. *Nat Commun* **2020** *11*, 2368. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15724-9>
- Schütt, K.T.; Gastegger, M.; Tkatchenko, A.; Müller, K.-R.; Maurer, R. J. *Nat Commun* **2019**, *10*, 5024. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12875-2>
- Zheng, X.; Hu, L.; Wang, X.; Chen, G. *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *390*, 186–192. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2004.04.020>
- Brockherde, F.; Vogt, L.; Li, L.; Tuckerman, M.E.; Burke, K.; Müller, K.-R. *Nat Commun* **2017**, *8*, 872. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00839-3>
- Nagai, R.; Akashi, R.; Sugino, O. *npj Comp. Mater.* **2020**, *6*, 43. <https://doi.org/10.1038/s41524-020-0310-0>
- Nelson, J.; Tiwari, R.; Sanvito S. *Phys. Rev. B* **2019**, *99*, 075132. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.99.075132>
- Höltzl, T.; Veszprémi T. *Kémiai szimulációk az atomoktól a vegyipari reaktorokig*, Akadémiai Kiadó, **2020**, ISBN:978-9630599726
- Behler, J. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 17930–17955. <https://doi.org/10.1039/c1cp21668f>
- Khaliullin, R. Z.; Eshet, H.; Kuhne, T. D.; Behler, J.; Parrinello, M. *Nat. Mater.* **2011**, *10*, 693–697. <https://doi.org/10.1038/nmat3078>
- Behler, J. *Int. J. Quant. Chem.* **2015**, *115*, 1032–1050. <https://doi.org/10.1002/qua.24890>
- Behler, J.; Parrinello M. *Phys. Rev. Lett.* **2007**, *98*, 146401 <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.98.146401>
- Bartók, A.P.; Payne, M.C.; Kondor, R., Csányi G. *Phys. Rev. Lett.* **2009**, *104*, 13, 136403 <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.104.136403>
- Bartók, A.P.; Csányi G. *Int. J. Quant. Chem.* **2015**, *115*, 16, 1051–1057 <https://doi.org/10.1002/qua.24927>
- Gastegger, M.; Marquetand, P. *J. Chem. Theory Comput.* **2015**, *11*, 2187–2198. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.5b00211>
- Dral, P. O.; Owens, A.; Yurchenko, S. N.; Thiel, W. *J. Chem. Phys.* **2017**, *146*, 244108. <https://doi.org/10.1063/1.4989536>
- Li, Z.; Kermode, J. R.; De Vita, A. *Phys. Rev. Lett.* **2015**, *114*, 096405. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.114.096405>
- Kamath, A.; Vargas-Hernandez, R. A.; Krems, R. V.; Carrington, T., Jr.; Manzhos, S. *J. Chem. Phys.* **2018**, *148*, 241702. <https://doi.org/10.1063/1.5003074>
- Ramakrishnan, R.; Dral, P. O.; Rupp, M.; von Lilienfeld, O. A. *J. Chem. Theory Comput.* **2015**, *11*, 2087–2096. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.5b00099>
- Dral, P. O.; von Lilienfeld, O. A.; Thiel, W. *J. Chem. Theory Comput.* **2015**, *11*, 2120–2125. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.5b00141>
- Goodfellow, I.; Bengio, Y.; Courville A. *Deep Learning*, The MIT Press, **2016**, ISBN:978-0-262-03561-3
- Mostafa, Y. A.; Magdon-Ismail, M.; Lin, H.-T. *Learning From Data*, AMLBook, **2017**, ISBN:978-1-60049-006-4
- Shalev-Shwartz, S.; Ben-David, S. *Understanding Machine Learning*, Cambridge University Press, **2014**, ISBN:978-1107057135
- Harrington, P. *Machine Learning in Action*, Manning Publications, **2012**, ISBN:9781617290183
- Géron, A. *Hands-On Machine Learning with Scikit-Learn, Keras, and TensorFlow: Concepts, Tools, and Techniques to Build Intelligent Systems*, O'Reilly Media, **2017**, ISBN:978-1491962299
- Khorshidi, A.; Peterson, A. A. *Comp. Phys. Com.*, **2016**, *207*, 310–324. <https://doi.org/10.1016/j.cpc.2016.05.010>
- Smith, J. S.; Isayev, O.; Roitberg, A. E. *Chem. Sci.*, **2017**, *8*, 3192–3203. <https://doi.org/10.1039/C6SC05720A>
- Schütt, K. T.; Sauceda, H. E. ; Kindermans, P.-J.; Tkatchenko, A.; Müller, K.-R. *J. Chem. Phys.* **2018**, *148*, 241722. <https://doi.org/10.1063/1.5019779>
- Yao, Y.; Herr, J. E.; Toth, D. W.; Mckintyre, R.; Parkhill, J., *Chemical Science*, **2018**, *9*, 2261–2269. <https://doi.org/10.1039/C7SC04934J>



## Applying machine learning in computational quantum chemistry

Recently, the computational quantum chemistry community is also relying more and more on machine learning-based techniques, i.e., new methods and applications are emerging which synthesize computational chemistry and artificial intelligence [1, 2]. In this introductory paper, we outline the basic idea of the most important teaching methods and give a brief overview of the latest and most interesting chemically relevant research topics.

The branch of artificial intelligence in which the model is synthesized using sample data without explicit programming of rules is called machine learning (ML). The system tries to identify regularities based on the patterns in the training data. In case of successful teaching, the model does not learn by rote, but it is able to give a correct solution to the problem in general. The data used for training can be divided into two types according to its structure: 1) typical input sample data and their correct "solution" to be modeled (known as label) is also part of the data set 2) a set of unlabeled input parameters. It is important to note that the production of the label may require machine or human resources. ML methods can be divided into three main categories according to the type of teaching data and the nature of the teaching task. In the following, we briefly present the three paradigms, which are implemented by a number of different numerical methods, including the basics known from statistics and physics. Supervised learning is based on labeled data aiming to map the input object to the output information as accurately as possible. One of the simplest solutions to such problems is linear regression. In unsupervised learning, the teaching set contains no labels, the purpose of the method is to explore the internal structure of the system without any preconception. Typically used solution methods include principal component analysis and singular value decomposition. Reinforcement learning is aiming to maximize a cost function. Stochastic Monte-Carlo methods, among others, fall into this category.

The mentioned methods cannot be considered the full arsenal of ML. Numerous new techniques with different application potentials have been introduced in the recent decades, e.g. decision trees, Bayesian methods, kernel algorithms,  $k$ -nearest neighbor approach. Nowadays, the revolutionizing tool of machine learning is the artificial neural network (ANN) which tries to mimic the basic behavior of biological neurons with the simplest possible mathematical tools. In practice, a number of different paradigm-specific artificial neural models have been developed. The basic structure of the feedforward network containing single hidden layer of neurons is illustrated in Fig. 1.

A generalization of standard variational Monte Carlo methods is realized by the so-called Boltzmann machines, which search for a ground state solution of quantum systems assuming a non-linear

ansatz expressed by the ANN model. The method originally introduced for spin lattice models [4] can also be generalized to interacting electron systems through appropriate mappings [5]. ANN and kernel ridge regression based methods also make it possible to efficiently estimate excited-state energies, which is particularly useful considering that such calculation is typically expensive using traditional quantum chemical methods.

ML can also improve the efficiency of density-functional theory (DFT) calculations, i. e., literature exchange-correlation functional forms can be refined in light of neural models [6]. Furthermore, ANN can be used to map the full functional form in both quantum chemical systems [7,8,9] and solid-state physics lattice models (e.g., Hubbard ring) [10].

Typical application of machine learning is fitting the potential energy surface (PES) and the vibration-rotation spectra [11]. For many molecular systems, ab initio quality potential has been generated using the neural network [12]. In practice, two approaches are used for ANN-based fitting of PES: molecular and atom-based networks [14-17]. Molecular ANN is able to provide high-precision results for a given molecule, but the network needs to be re-trained to describe alternative systems. In atom-based description, the total potential energy of a molecular system is produced from the energy contributions of the building atoms, which are determined from the ANN for each atom and its chemical environment.

ANN methods parameterize model which is capable to describe the actually trained properties. In contrast, even simpler approximate theoretical descriptions are suitable for estimating a number of different properties.  $\Delta$ -ML attempts to combine the advantages of the two approaches in such a way that further predictions of low-level theory can be refined using a model trained for the difference between solutions calculated by high-level and low-level methods. Among others, the  $\Delta$ -ML method has been used to provide an improved estimate of high-temperature atomization enthalpies from teaching on atomization energies [22]. In another approach, the low-level theory itself, i.e., its semi-empirical parameters, is adaptively tuned using ML techniques to provide more accurate model [23].

Given the complexity of quantum chemistry, machine learning-based artificial intelligence will by no means replace traditional computational chemistry methods in the near future. However, the combination of standard techniques and the ML paradigm can create new modeling opportunities. It is expected that with the gradual maturation of the methods, the range and the number of applications of practical importance will increase dynamically. Interested readers find the details of the theoretical background of the field in numerous introductory books [24-27].

# Funkcionalizált azaheterociklusok sztereokontrollált szintézisei redukív aminálást követő gyűrűzárásokkal†

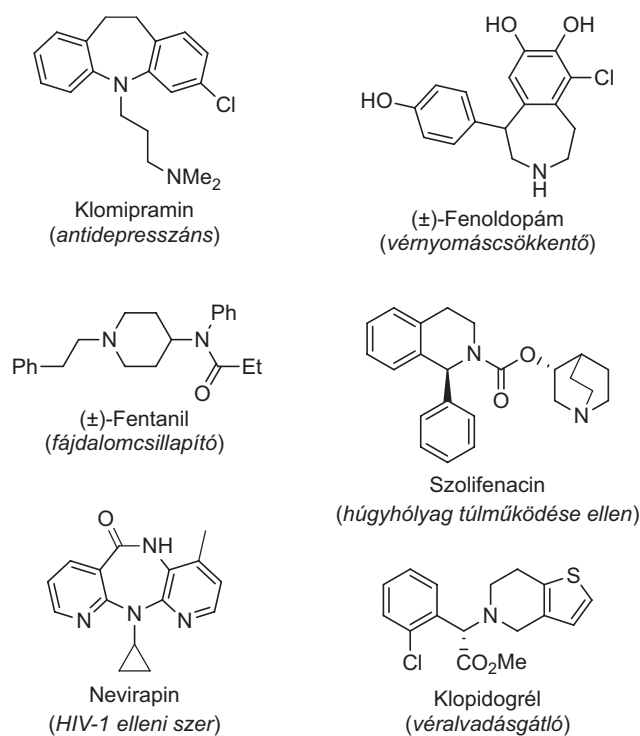
OUCHAKOUR Lamiaa<sup>b</sup>, REMETE Attila Móri<sup>b</sup>, NOVÁK T. Tamás<sup>a</sup>, NONN Melinda<sup>b</sup> és KISS Loránd<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Szerves Kémiai Intézet, Természettudományi Kutatóközpont, 1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.

<sup>b</sup>Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerkémiai Intézet, 6720 Szeged, Eötvös u. 6.

## 1. Bevezetés

A funkcionalizált azaheterociklusok jelentős vegyületcsaládot alkotnak a szerves és gyógyszerkémiaiban. Számos bioaktív természetes szénvegyület (pl. alkaloidok, antibiotikumok, aminosavak, vitaminok) tartalmaz ilyen alegységet, és sok szintetikus *N*-heterociklusos származék is biológiai aktivitással rendelkezik. Ennek megfelelően a gyógyászatban is számos (természetes vagy szintetikus) azaheterociklusos molekulát alkalmaznak.<sup>1-6</sup> Néhány példa az 1. ábrán látható.<sup>1,4-6</sup>

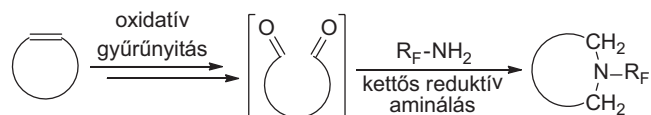


1. ábra. *N*-heterociklusos gyógyszermolekulák

A fluoratom és a szén-fluor kötés számos különleges tulajdonsággal rendelkezik. Ezekből adódóan a szerves molekulába történő fluorbevitel gyakran előnyösen változtatja meg a kémiai és biológiai tulajdonságokat (pl. stabilitás, lipofilitás). Végeredményben a gyógyszer-molekulák és a mezőgazdasági vegyszerek között egyre több a fluorozott

származék (jelenleg az újonnan elfogadott kismolekulás gyógyszerek kb. 30%-a fluorotartalmú).<sup>7-9</sup>

Az SZTE Gyógyszerkémiai Intézetének egyik kutatási területe a fluorotartalmú kismolekulák szintézise.<sup>10-33</sup> Ennek keretein belül (a fluorozás és az *N*-heterociklusok jelentőségét is figyelembe véve, 3. ábra) már korábban is sor került fluorotartalmú azaheterociklusok (főleg  $\beta$ -aminosavszármazékok) szintéziseire, cikloalkénvázas vegyületek oxidatív gyűrűnyitása (dihidroxilálás, majd perjodátos diolhasítás), majd a kapott dialdehidek fluorozott aminokkal végzett kettős redukív aminálása révén (2. ábra).<sup>27-28</sup> Kutatásunk egyik célja e sztereokontrollált, gyűrűbővítéssel járó módszer kiterjesztése volt újabb szubsztrátokra.<sup>29-32</sup> A következő célunk egy jobb, környezetbarátabb eljárás kifejlesztése volt.<sup>33</sup>



2. ábra. Fluortartalmú *N*-heterociklusok szintézise telítetlen gyűrűs vegyületekből.  $R_F$  = fluorotartalmú alkilcsoport.

## 2. Eredmények

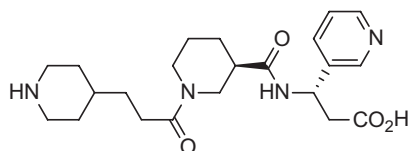
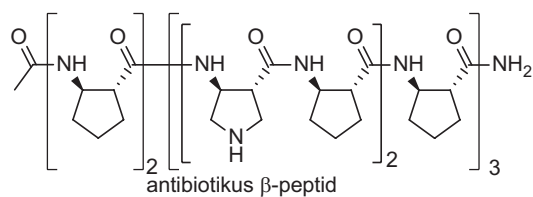
### 2.1. A telítetlen kiindulási aminosavszármazékok szintézisei

A ciklusos  $\beta$ - és  $\gamma$ -aminosavak számos képviselője bioaktivitást mutat, illetve peptidek és foldamerek építőelemeiként is ígéretesek.<sup>34-37</sup> Néhány *N*-heterociklusos példa a 3. ábrán látható.<sup>36-37</sup> Ezért egyik célunk fluorotartalmú azaheterociklusos  $\beta$ - és  $\gamma$ -aminosavszármazékok szintézise volt a megfelelő cikloalkénvázas szubsztrátokból gyűrűbővítéssel (lásd 2. ábra).

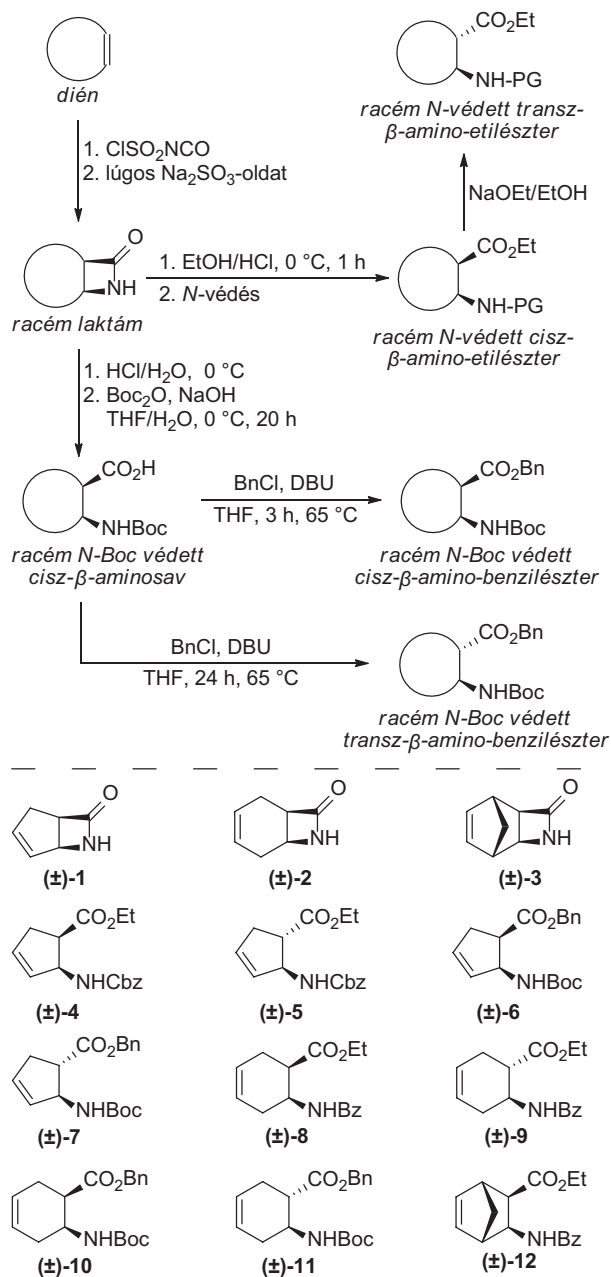
A  $\beta$ -aminoészter kiindulási anyagok előállítása az Intézetben már bejáratott úton történt (4. ábra). Első lépésben ciklopentadiént, 1,4-ciklohexadiént, illetve norbornadiént klórszulfonil-izocianáttal reagáltattunk. A [2+2] cikloaddícióval keletkező *N*-klórszulfonil-laktámot nem izoláltuk, hanem a reakcióelegy lúgos-szulfitos feldolgozásával részlegesen hidrolizáltuk laktámmá.<sup>38-40</sup>

† Ouchakour Lamiaa azonos című PhD értekezéséhez kapcsolódó összefoglaló tézisfüzet alapján készült

\* Tel.: +36 1 386 2400; e-mail: kiss.lorand@ttk.hu



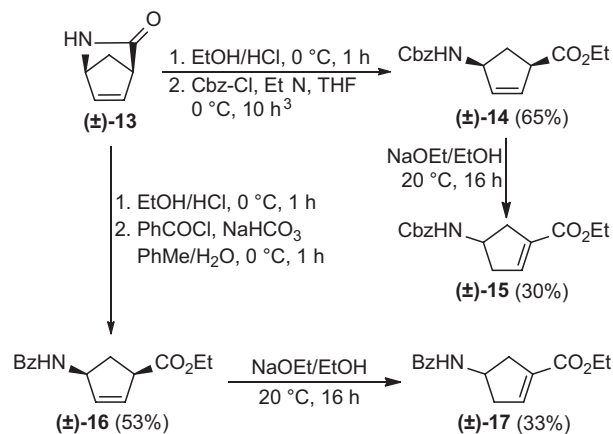
Elarofiban (RWJ-53308): véralvadásgátló hatás

3. ábra. N-heterociklusos  $\beta$ -aminosav egységet tartalmazó bioaktív vegyületek4. ábra.  $\beta$ -Aminoészter kiindulási anyagok és előállításuk. DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-én.

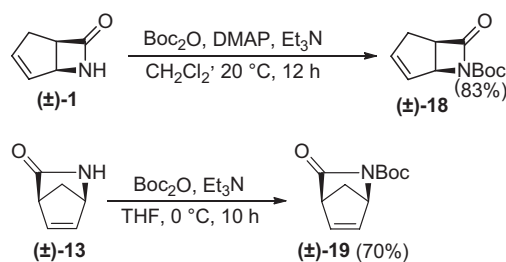
E laktámok savas etanolízise a *cis*- $\beta$ -amino-etilészterek hidrokloridjait eredményezi, amelyek reakciója Cbz-Cl vagy PhCOCl reagensekkel a kívánt *N*-védett *cis*- $\beta$ -amino-etilésztereket adja. E vegyületekből nátrium-etoxid-dal végzett epimerizációval nyerhetőek az *N*-védett *transz*- $\beta$ -amino-etilészterek.<sup>16,41-43</sup>

Az analóg benzilészterek előállításához a laktámokat savas hidrolízisnek vetettük alá, majd a kapott *cis*- $\beta$ -aminosav-hidrokloridokat Boc<sub>2</sub>O-val reagáltatva előállítottuk az *N*Boc védett *cis*- $\beta$ -aminosavakat. Ezeket DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-én) jelenlétében benzil-kloriddal reagáltatva 3 óra alatt csak *O*-alkilezés megy végbe (és *N*-Boc védett *cis*- $\beta$ -amino-benzilészterek képződnek), míg a reakcióidőt 24 órára növelve a báziskatalizált epimerizáció is végbemegy (és *N*-Boc védett *transz*- $\beta$ -amino-benzilészterek keletkeznek). Fontos, hogy a kapott benzilészterek ortogonálisan védettek (a Boc csoport enyhe savas kezeléssel, míg az *O*-benzilcsoport hidrogenolízissel szelektíven lehasítható), ez növeli a belőlük előállítható termékek szintetikus potenciálját is.<sup>32</sup>

A *cis*- $\gamma$ -aminoészter kiindulási anyagokat szintén ismert úton állítottuk elő, Vince-laktámból savas etanolízist követő *N*-véddel. A *cis* vegyületeket nátrium-etoxid-dal kezelve az észtercsoport-hoz képest  $\alpha$ -helyzetű proton lehasadt ugyan, de a várt epimerizáció helyett C=C kötésvándorlás következett be (5. ábra). Ennek oka a kiterjedt konjugáció [a (±)-15 és (±)-17 termékekben az olefinkötés és a karbonilcsoport konjugált helyzetű].<sup>29</sup>

5. ábra.  $\gamma$ -Aminoészter kiindulási anyagok előállítása

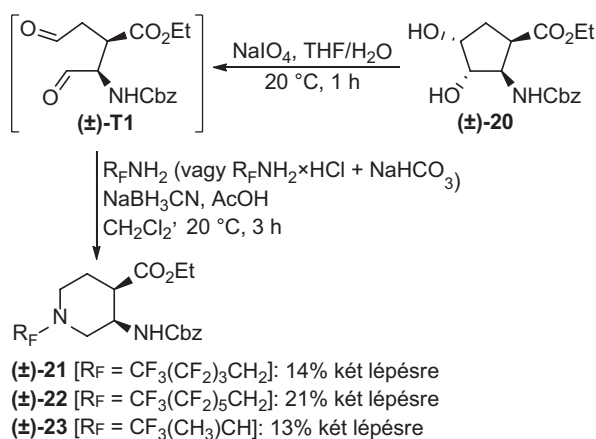
Két *N*-Boc védett laktámot is előállítottunk (6. ábra).<sup>29,32</sup>

6. ábra. *N*-Boc védett laktámok előállítása. (DMAP: 4-dimetilaminopiridin)

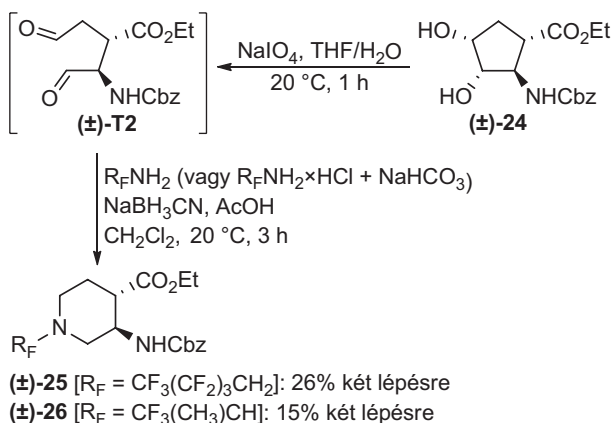


## 2.2. Piperidinvázas $\beta$ -aminosavszármazékok szintézisei

A  $(\pm)$ -20 diolt, illetve  $(\pm)$ -24 jelű sztereoizomerét vetettük alá oxidatív gyűrűnyitásnak. E diolok a  $(\pm)$ -4, illetve  $(\pm)$ -5 aminoészterek katalitikus mennyiségű  $\text{OsO}_4$ -al, sztöchiometrikus mennyiségű *N*-metilmorfolin-*N*-oxid (NMO) jelenlétében végzett diasztereoselektív *szin*-dihidroxilálásával állíthatók elő.<sup>16</sup> A diolokból perjódát hatására keletkező  $(\pm)$ -T1 és  $(\pm)$ -T2 dialdehideket bomlékonyságuk miatt izolálás nélkül vetettük alá a redukzív aminálásnak. Ez utóbbi lépés során a dialdehidet az aminnal (vagy  $\text{NaHCO}_3$  jelenlétében az amin hidrokloridjával) 10 percig kevertettük szobahőmérsékleten diklórmetánban, majd nátrium-cianoborohidrid és pár csepp ecetsav hozzáadása után a megadott ideig folytattuk a kevertetést. A kívánt piperidinvázas aminoészterek mérsékelt hozammal keletkeztek (7-8. ábra).<sup>30</sup>



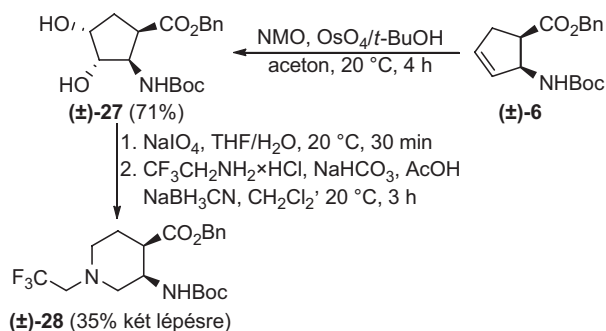
7. ábra. Piperidinvázas  $\beta$ -aminoészterek szintézise a  $(\pm)$ -18 diolból



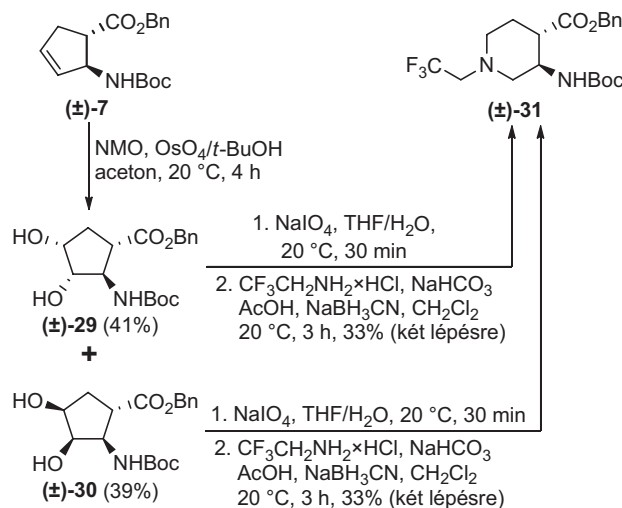
8. ábra. Piperidinvázas  $\beta$ -aminoészterek szintézise a  $(\pm)$ -24 diolból

Ezt követően az ortogonálisan védett  $(\pm)$ -6 és  $(\pm)$ -7 aminoésztereket dihidroxiláltuk. Érdekes módon a  $(\pm)$ -7 vegyület átalakulása nem volt diasztereoselektív, két diol képződött közel azonos mennyiségben, ami feltehetően szterikus okokkal magyarázható a termékek képződése, a benzilészter funkció térgátlása szolgálhat ehhez a jelenséghez magyarázatul. Ez amiatt furcsa, mert a legtöbb cikloalkénvázas  $\beta$ -aminoésztert az  $\text{OsO}_4$  csak a kevésbé térgátolt oldalról támadja, és egyetlen termék képződik (pl. a  $(\pm)$ -5 etilészter dihidroxilálása során kizárólag a  $(\pm)$ -24 diol kelet-

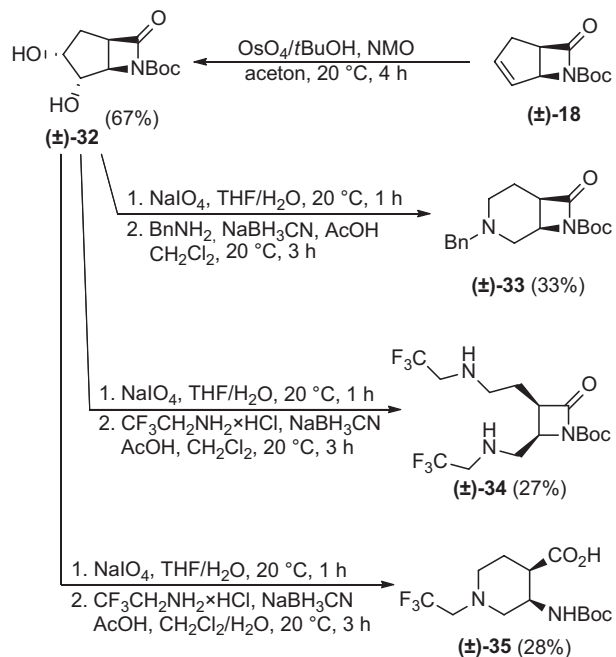
kezik). A kapott  $(\pm)$ -27,  $(\pm)$ -29 és  $(\pm)$ -30 vegyületeket perjódátos diolhasítással, majd 2,2,2-trifluoetilamminal végzett kettős redukzív aminálással sikeresen átalakítottuk a kívánt piperidinvázas  $(\pm)$ -28 és  $(\pm)$ -31 termékekké (9-10. ábra).<sup>32</sup>



9. ábra. Piperidinvázas  $\beta$ -aminoészterek szintézise a  $(\pm)$ -6 vegyületből. (NMO: *N*-metilmorfolin-*N*-oxid).



10. ábra. Piperidinvázas  $\beta$ -aminoészterek szintézise a  $(\pm)$ -7 vegyületből

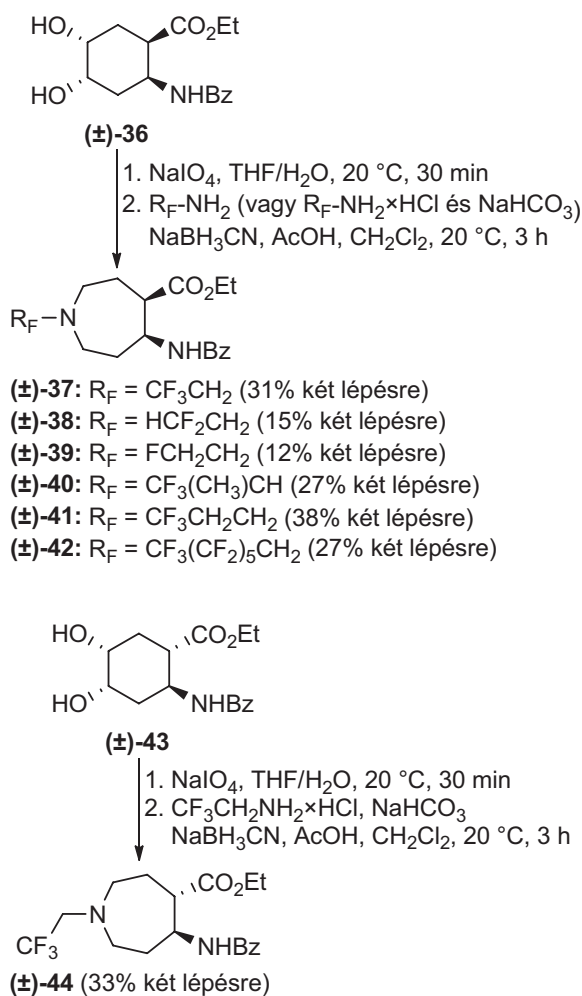


11. ábra. Piperidinvázas vegyületek szintézise a  $(\pm)$ -18 laktámból

Végül az *N*-Boc védett ( $\pm$ )-**18** laktámot vetettük alá a szintetikus protokollnak (diasztereoselektív dihidroxilálás, perjodátos hasítás, majd redukív aminálás). A végeredmény nagyban függött a redukív aminálás körülményeitől (11. ábra). Vízmentes körülmények között benzilammal a kívánt piperidinnel kondenzált ( $\pm$ )-**33** laktámot kaptuk. Ugyanezen körülmények között, de benzilamin helyett 2,2,2-trifluoretilamint használva a dialdehid közttermék két aminmolekulával reagált, és elmaradt a gyűrűzáródás. A ciklizációval járó kettős redukív amináláshoz a 2,2,2-trifluoretilamint  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  elegyben kellett alkalmazni, de ebben az esetben a reakciót a laktámgűrű hidrolízise kísérte.<sup>32</sup>

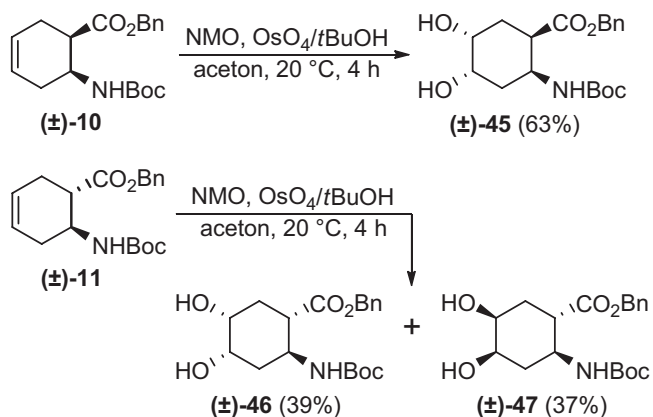
### 2.3. Azeptánvázis $\beta$ -aminosavszármazékok szintézise

Figyelembe véve az azeptángyűrűs vegyületek gyógyászati jelentőségét (lásd pl. a klomipramint, a ( $\pm$ )-fenoldopámot az 1. ábrán),<sup>4,6</sup> a fenti szintézisutat ki kívántuk terjeszteni azeptánvázis  $\beta$ -aminoészterek előállítására. Először a korábbról már ismert ( $\pm$ )-**36** és ( $\pm$ )-**43** jelű dihidroxilált ciklohexánvázis  $\beta$ -aminoészterek<sup>42</sup> gyűrűjét hasítottuk fel perjodáttal, majd a kapott dialdehideket különféle fluortartalmú aminokkal redukív aminálásnak vetettük alá (12. ábra).<sup>30,32</sup>

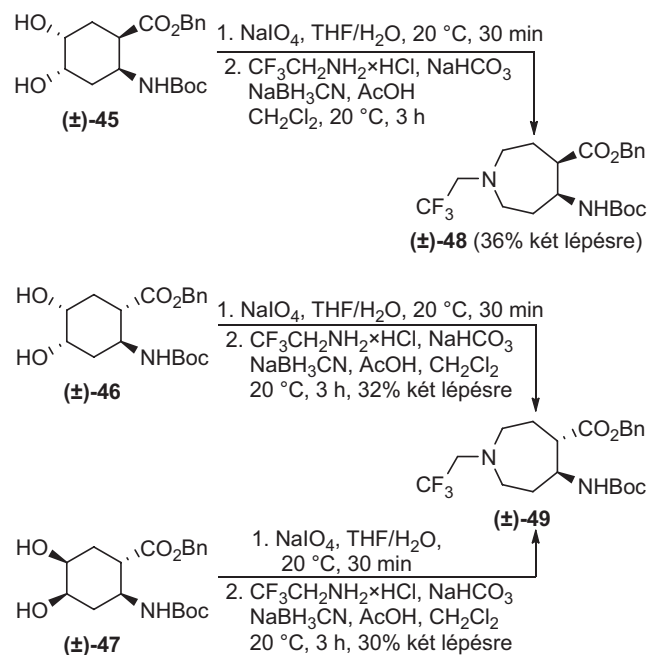


12. ábra. Azeptánvázis vegyületek szintézise a ( $\pm$ )-**36** és ( $\pm$ )-**43** diolokból

Ezt követően elvégeztük a ( $\pm$ )-**10** és ( $\pm$ )-**11** benzilészterek dihidroxilálását (13. ábra). Az utóbbi vegyület esetében (ciklopenténvázis analógiájához, a ( $\pm$ )-**7** jelű molekulához hasonlóan) a folyamat nem volt sztereoselektív, két termék keletkezett közel 1:1 arányban. Az előállított ( $\pm$ )-**45**, ( $\pm$ )-**47** és ( $\pm$ )-**49** diolokból perjodátos hasítással, majd trifluoretilammal végzett redukív aminálással a kívánt azeptánvázis, ortogonálisan védett  $\beta$ -aminoészterek keletkeztek mérsékelt hozammal (14. ábra).<sup>32</sup>

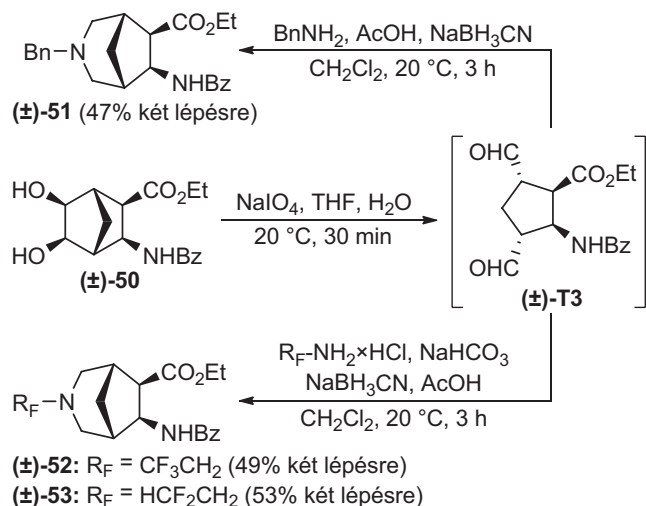


13. ábra. A ( $\pm$ )-**10** és ( $\pm$ )-**11** benzilészterek dihidroxilálása

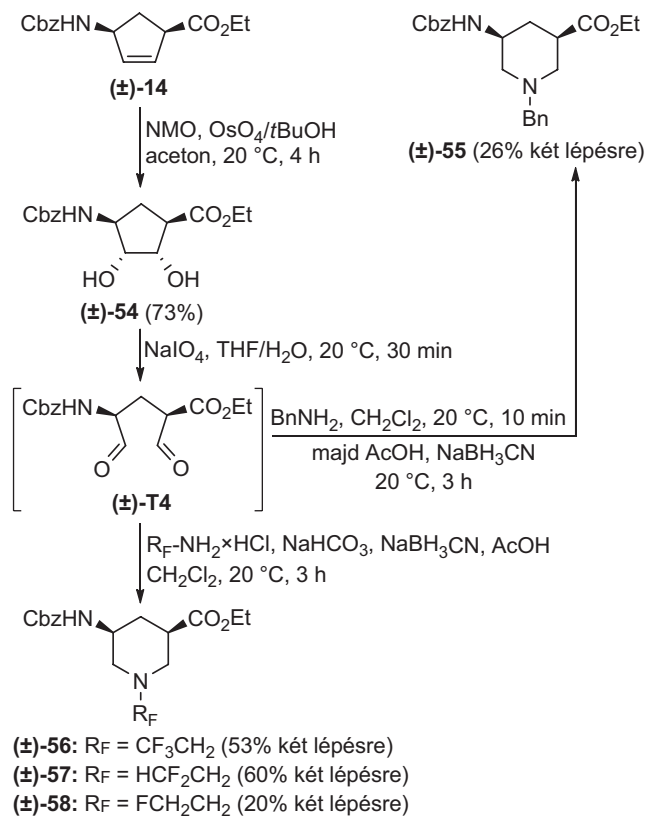
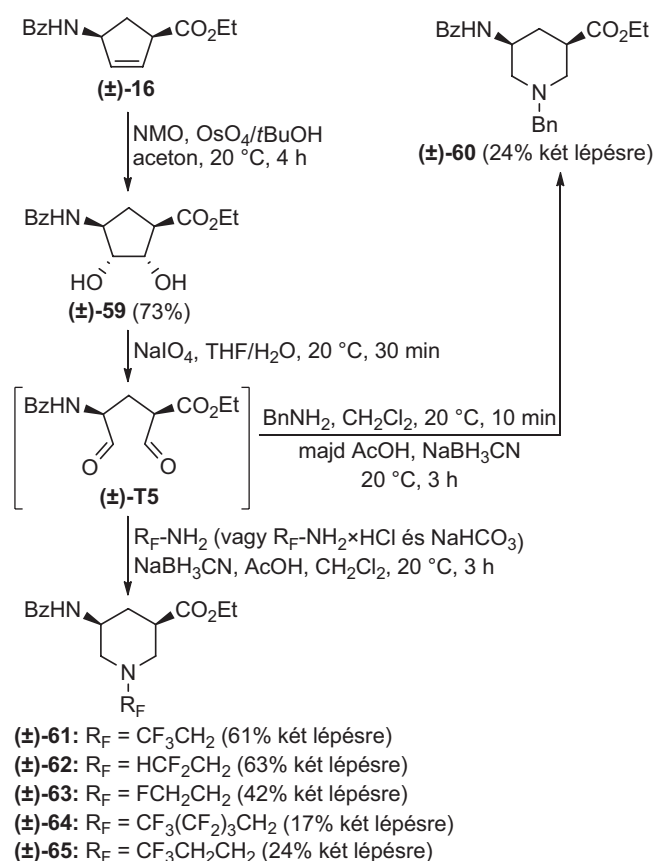


14. ábra. Ortogonálisan védett azeptánvázis  $\beta$ -aminoészterek szintézise

Végül a már ismert [a ( $\pm$ )-**12**  $\beta$ -aminoészter dihidroxilálásával előállítható]<sup>43</sup> ( $\pm$ )-**50** diol átalakítására került sor. Az oxidatív hasítással kapott ( $\pm$ )-**T3** dialdehidből fluorozott és fluort nem tartalmazó aminokkal is jó hozamban keletkeztek a kívánt biciklusos termékek (15. ábra).<sup>32</sup>

15. ábra. Áthidalt azepángyűrűs  $\beta$ -aminoészterek szintézise

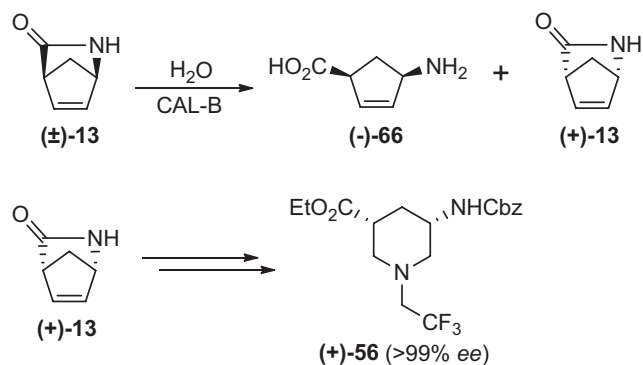
#### 2.4. Piperidinvázas $\gamma$ -aminosavszármazékok szintézise

16. ábra. *N*-Cbz védett piperidinvázas  $\gamma$ -aminoészterek szintézisei17. ábra. *N*-Bz védett piperidinvázas  $\gamma$ -aminoészterek szintézisei

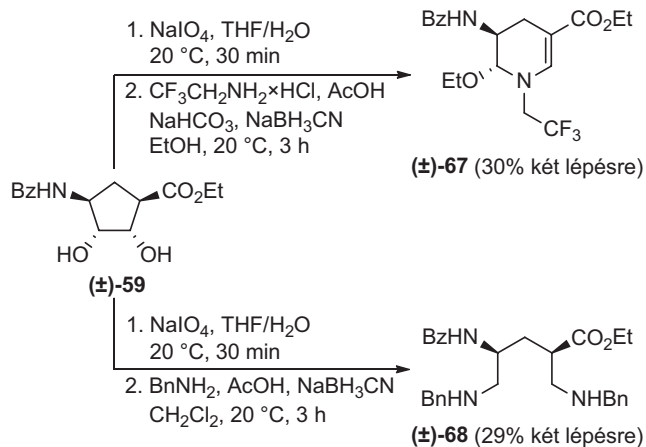
A piperidinvázas  $\gamma$ -aminosavszármazékok előállításának első lépése a  $(\pm)\text{-14}$  és  $(\pm)\text{-16}$  vegyületek dihidroxilálása volt. Ez sztereoselektíven a  $(\pm)\text{-54}$  és  $(\pm)\text{-59}$  diolokat eredményezte. Ezeket perjodáttal kezeltük, majd végrehajtottuk a redukzív aminálást. Amennyiben az amina (vagy az amin-hidrokloridot és  $\text{NaHCO}_3$ -ot) az ecetsav és a cianoborohidrid előtt 10 perccel adtuk az elegyhez, a kívánt *N*-heterociklusos termékek keletkeztek (16-17. ábra).<sup>29</sup>

Intézetünkben korábban már kidolgozták a Vince-laktám kinetikus rezolválását (az egyik enantiomer *Candida antarctica* B lipázzal szelektíven hidrolizálható).<sup>44</sup> Az így hozzáférhető  $(+)\text{-13}$  laktámból az 5. ábrán és 16. ábrán látható szintézisutat követve sikeresen előállítottuk a  $(+)\text{-56}$   $\gamma$ -aminoésztert (18. ábra).<sup>29</sup> Ezzel bemutattuk, hogy a 16-17. ábrán látható vegyületek enantiomertiszta formában is hozzáférhetőek, ami többek között az esetleges jövőbeli biológiai hatásvizsgálatok során igen hasznos lehet.



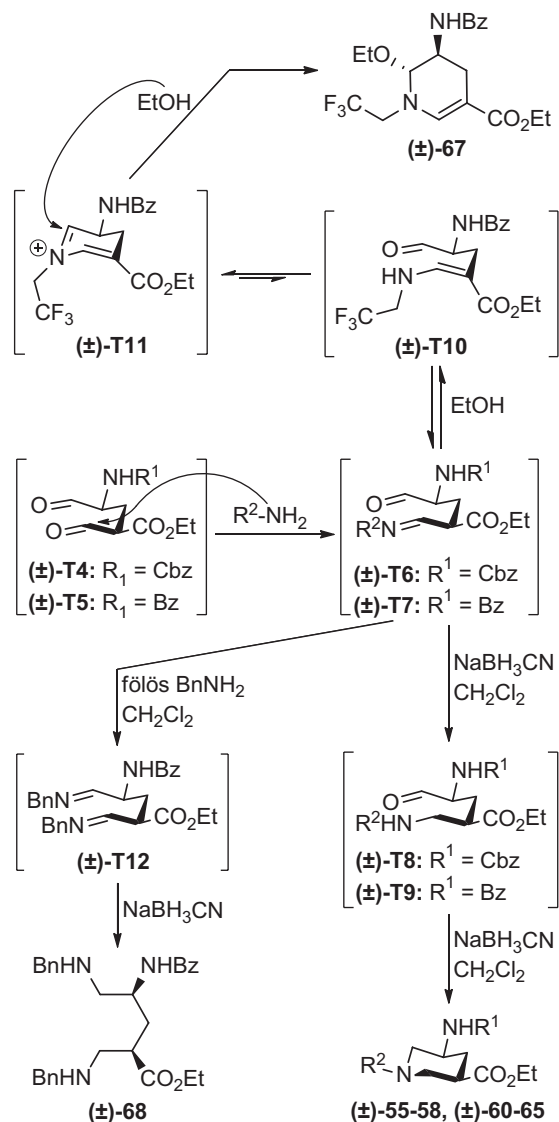
18. ábra. Enantiomertiszta (+)-56  $\gamma$ -aminoészter előállítása

További kísérleteink megmutatták, hogy a redukív aminálás végeredménye érzékenyen függ a reakció körülményeitől. Amennyiben a  $(\pm)\text{T5}$  dialdehid redukív aminálását etanolban végeztük, a redukció elmaradt, és 1 molekula EtOH nukleofil addíciója révén az aminál és énamin szerkezeti egységeket tartalmazó  $(\pm)\text{-67}$  termék keletkezett. Másik érdekes tapasztalatunk volt, hogy ha a  $(\pm)\text{-T5}$  dialdehid diklórmétános oldatához az  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ -t és az ecetsavat nem 10 perccel az amin-hidroklorid és az  $\text{NaHCO}_3$  után adtuk hozzá, hanem azokkal egy időben, akkor a kettős redukív aminálás gyűrűzáródás nélkül történt, és a  $(\pm)\text{-68}$  vegyület képződött (19. ábra).<sup>29</sup>



19. ábra. A redukív aminálás körülményeinek hatása a folyamatra

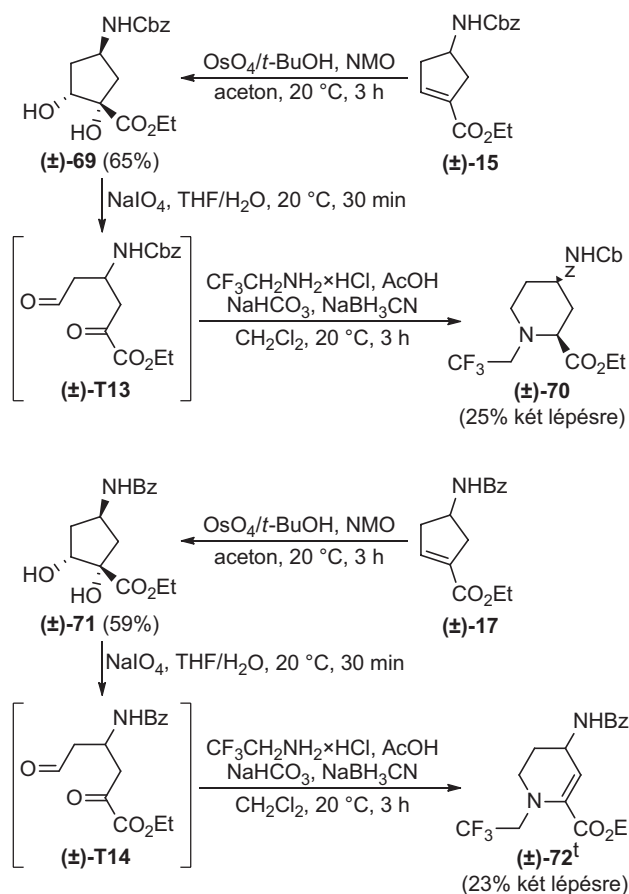
A fenti folyamatok feltételezett mechanizmusát a 20. ábra mutatja be. Figyelemre érdemes, hogy a  $(\pm)\text{-T4}$  és  $(\pm)\text{-T5}$  köztitermékek aktív metincsoportjai nem racemizálódtak (noha az egyikhez formil- és észtercsoport is kapcsolódik). A kiindulási anyagok *cisz* szerkezetének megmaradásához az is hozzájárulhat, hogy a  $(\pm)\text{-T8}$  és  $(\pm)\text{-T9}$  köztitermékek gyűrű-záródása egy hattagú gyűrűs átmeneti állapoton keresztül történik, ahol az észter- és az aminocsoport diekvatoriális elrendeződése kedvezményezett.<sup>29</sup>



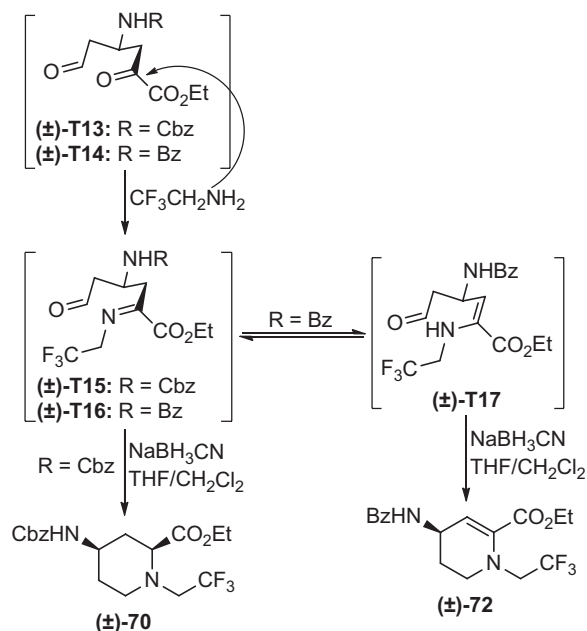
20. ábra. A 16-19. ábrákon látható redukív aminálások mechanizmusai

Ezt követően regioizomer piperidinvázis  $\gamma$ -aminoészterek előállítását tűztük ki célul (21. ábra). Az első lépés a  $(\pm)\text{-15}$  és  $(\pm)\text{-17}$   $\gamma$ -aminoészterek dihidroxilálása volt, ami sztereo-szelektíven játszódott le. Az *N*-Cbz védett  $(\pm)\text{-69}$  diolból oxidatív gyűrűhasítással, majd 2,2,2-trifluoetilamminnal végzett redukív aminálással a várt  $(\pm)\text{-70}$  termék keletkezett. Az *N*Bz védett  $(\pm)\text{-71}$  diol azonos körülmények között viszont a tetrahidropiridinvázis  $(\pm)\text{-72}$  terméket adta.<sup>29</sup>

Feltételezhető, hogy az amin először a  $(\pm)\text{-T13}$  és  $(\pm)\text{-T14}$  intermedierekben található  $\alpha$ -oxoészter egység oxocsoport szénatomját támadja. A képződött konjugált iminek közül az *N*-Cbz védett  $(\pm)\text{-T15}$  redukálódik aminná, amit egy diasztereoselektív intramolekuláris redukív aminálás követ, a  $(\pm)\text{-70}$  terméket eredményezve. Az *N*-Bz védett  $(\pm)\text{-T16}$  imin viszont a  $(\pm)\text{-T17}$  enaminná tautomerizálódik, amelyen végbe-megy ugyan az intramolekuláris redukív aminálás, de közben az énamin egység redukciója elmarad (22. ábra).<sup>29</sup>



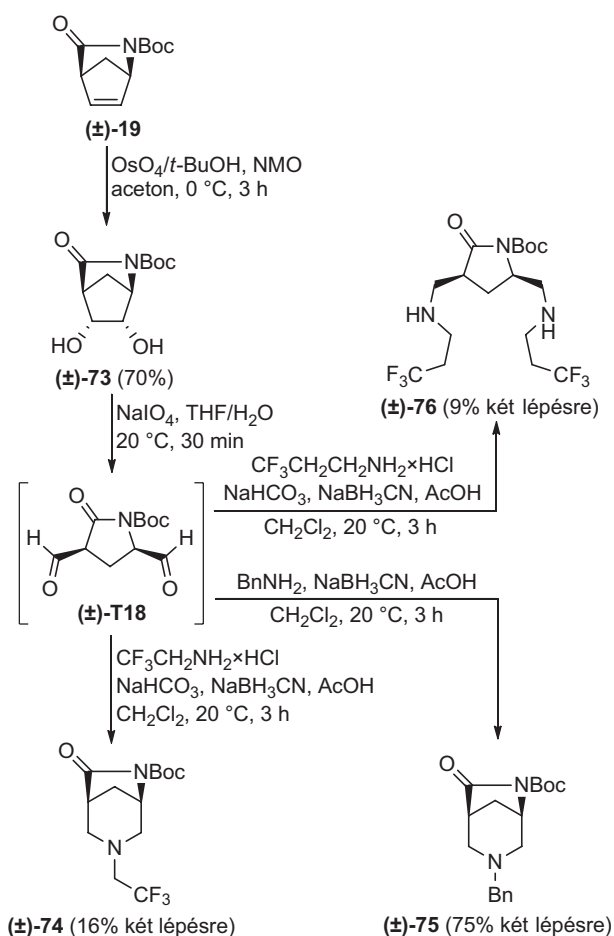
21. ábra. Azaheterociklusos  $\gamma$ -aminoészterek előállítása a (±)-15 és (±)-17 telítetlen szubsztátókból



22. ábra. A (±)-70 és (±)-72 vegyületek képződésének mechanizmusa

Végül piperidingyűrűvel kondenzált  $\gamma$ -laktámok szintézisét kíséreltük meg. Az *N*-Boc védett Vince-laktám (±)-19 dihidroxilálása sztereoselektíven a (±)-73 terméket adta, amelyet  $\text{NaIO}_4$  a (±)-T18 diformilpirrolidinonná alakít. E köztitermék redukív aminálása 2,2,2-trifluoretila-

minnal, illetve benzilammal gyűrűzáródással járt, ám 3,3,3-trifluorpropilammal alkalmazva a ciklizáció elmaradt és a diaminolaktám (±)-76 keletkezett (23. ábra).<sup>29</sup>



23. ábra. Fluortartalmú  $\gamma$ -laktámok szintézisei redukív aminálás révén

## 2.5. Benzazepinek szintézise

Számos benzazepinvázis vegyületet alkalmaznak gyógyszerként (lásd pl. a klomipramint, a (±)-fenoldopámot az 1. ábrán),<sup>4,6</sup> ezért célul tűztük egy új szintetikus stratégia kidolgozását ilyen vegyületek (főleg fluortartalmú képviselőik) előállítására. Ezt könnyen hozzáférhető dihidronaftalinok gyűrűbővítésével kívántuk elérni (az alapelv a 2. ábrán látható).

Először a 76 jelű 1,2-dihidronaftalint vetettük alá dihidroxilálásnak, amit a keletkezett (±)-77 diol perjordátos hasítása követett. A képződő T19 dialdehydet (*R*)- $\alpha$ -metilbenzilammal vagy benzilammal reagáltatva gyűrű-záródással járó kettős redukív aminálás révén a kívánt (R)-78 és 79 jelű benzazepinek keletkeztek. Az előbbi vegyület keletkezése igazolja, hogy a szintézismódszer enantiomertiszta termékek előállítására is alkalmas. Ezt követően a redukív aminálást fluorozott aminokkal is eredményesen elvégeztük (24. ábra).<sup>31</sup>

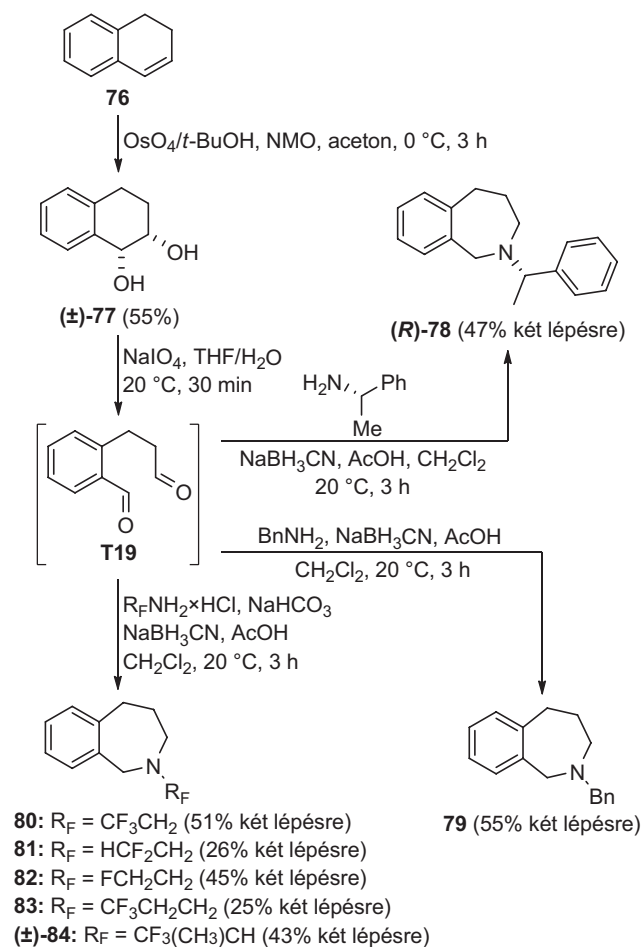
A módszert 1,4-dihidronaftalinra is sikeresen kiterjesztettük (25. ábra).<sup>31</sup>

## 2.6. *N*-heterociklusok szintézise ozonolízis/reduktív aminálás révén

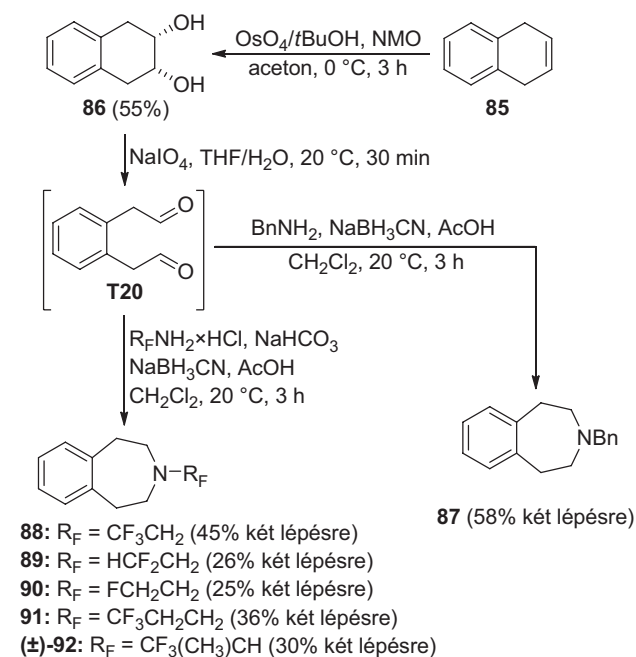
Az elmúlt évtizedekben egyre nagyobb figyelem irányult a kémiai folyamatok környezeti hatásaira és fenntarthatóságára. Fontos céllá vált a gazdaságosság, az energia-hatékonyság, a biztonság növelése, a hulladékképződés csökkentése (különösen a veszélyes, pl. mérgező hulladékoké), az atomhatékonyság növelése és a megújuló alapanyagok használata. Néhány gyakori megoldás e problémákra: katalitikus eljárások használata (ezek tipikusan nagyobb atomhatékonyságúak a nemkatalitikus folyamatoknál), a folyamatok egy reakcióedényben történő végrehajtása („one-pot” eljárások, ezek a tisztítási lépések számának csökkentése révén csökkentik a hulladék-képződést és időt takarítanak meg), oldószermentes körülmények használata (csökkenti a hulladékképződést), vagy környezetbarát oldószerek alkalmazása (ez a képződő hulladék ártalmasságát csökkenti).<sup>45-48</sup>

A cikloolefinok oxidatív gyűrűnyitását eddig tárgyalt kétlépéses megoldása (dihidroxilálás ozmium-tetroxid-dal, majd a kapott diol hasítása perjodáttal) sajnos nem igazán felel meg a fenti kritériumoknak. A dihidroxilálás során a sztöchiometrikus mennyiségű NMO kooxidáns alkalmazása csökkenti ugyan a hulladék nehézfém-tartalmát (sztöchio-metrikus mennyiségű  $\text{OsO}_4$  helyett katalitikus mennyiség is elég), de teljesen nem szünteti meg a problémát és a keletkező *N*-metilmorfolin növeli a szerves hulladék mennyiségét. A diolhasítás során pedig sztöchiometrikus mennyiségű szerves hulladék ( $\text{NaIO}_3$ ) keletkezik. Az sem ideális, hogy a végterméken kívül a diol köztterméket is oszlopkromatográfiás eljárással szükséges tisztítani, mert ez növeli az oldószert, illetve szilikagél igényt.

Az oxidatív gyűrűnyitásra vonatkozó szakirodalmat áttekintve figyelmünk az ozonolízisre irányult. A folyamat mechanizmusa a 26. ábrán látható: az ózon és az alkén egymás utáni periciklusos reakciólépések eredményeként 1,2,4-trioxolánna alakul, amely több irányba is továbbalakítható. Mivel az ózon bomlékony, ezért helyben állítják elő ózongenerátorral (ez csendes elektromos kisüléseket vezet át levegőn, amelynek hatására annak oxigéntartalma részben ózonná alakul át) és a reakciót általában szárazjeges hűtéssel hajtják végre.<sup>49-51</sup>

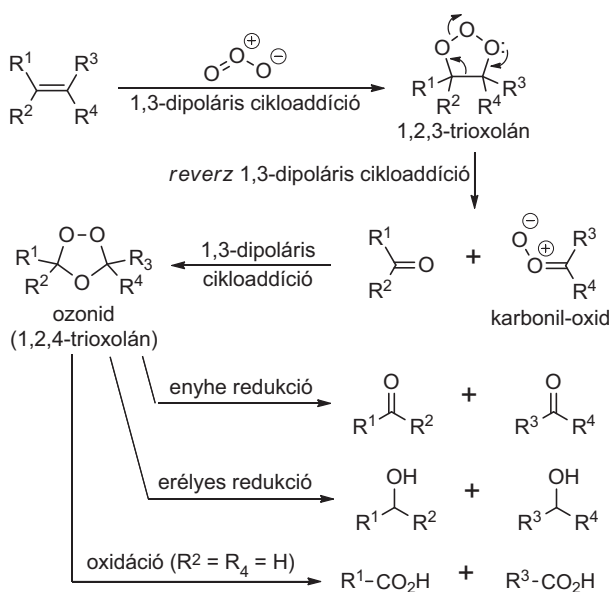


24. ábra. Benzo[*c*]azepinek szintézisei



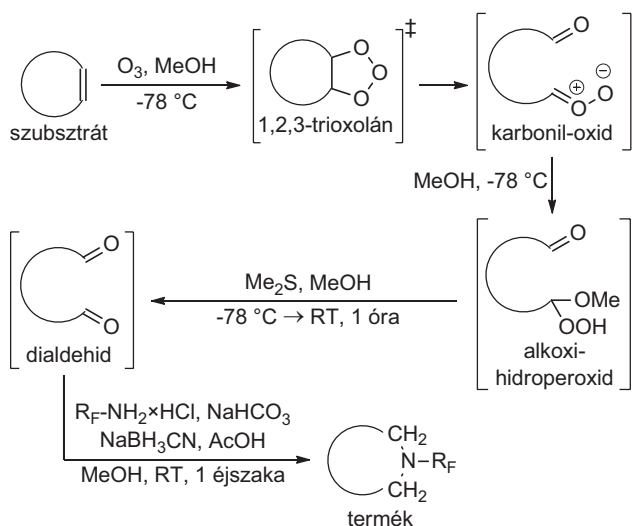
25. ábra. Benzo[*d*]azepinek szintézisei





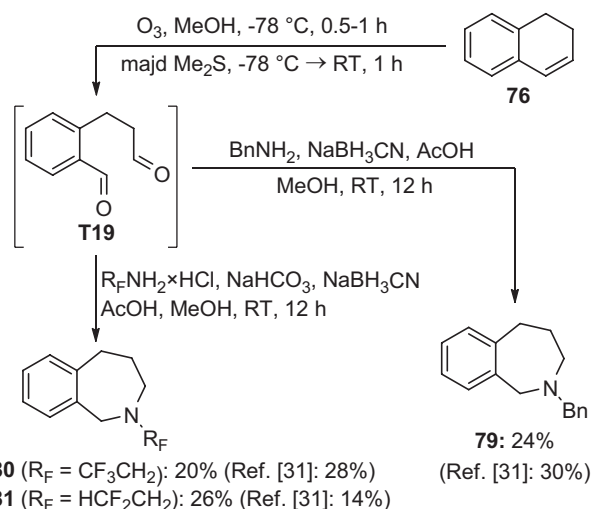
26. ábra. Az ozonolízis mechanizmusa és az ozonidok néhány lehetséges továbbalakítása

Amennyiben az ozonolízis végcélja a megfelelő oxovegyületek előállítása (ez volt a helyzet a mi esetünkben), a folyamatot célszerű metanolban végre-hajtani. Ez esetben a karbonil-oxid az alkohollal reagál, és alkoxi-hidroperoxidok keletkeznek (lásd 27. ábra), amelyek kevésbé robbanékonyak az ozonidoknál és könnyebben redukálódnak. A redukció több módon is megvalósítható (pl.  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $\text{Zn}/\text{AcOH}$  vagy  $\text{Me}_2\text{S}$ ).<sup>49-50</sup>

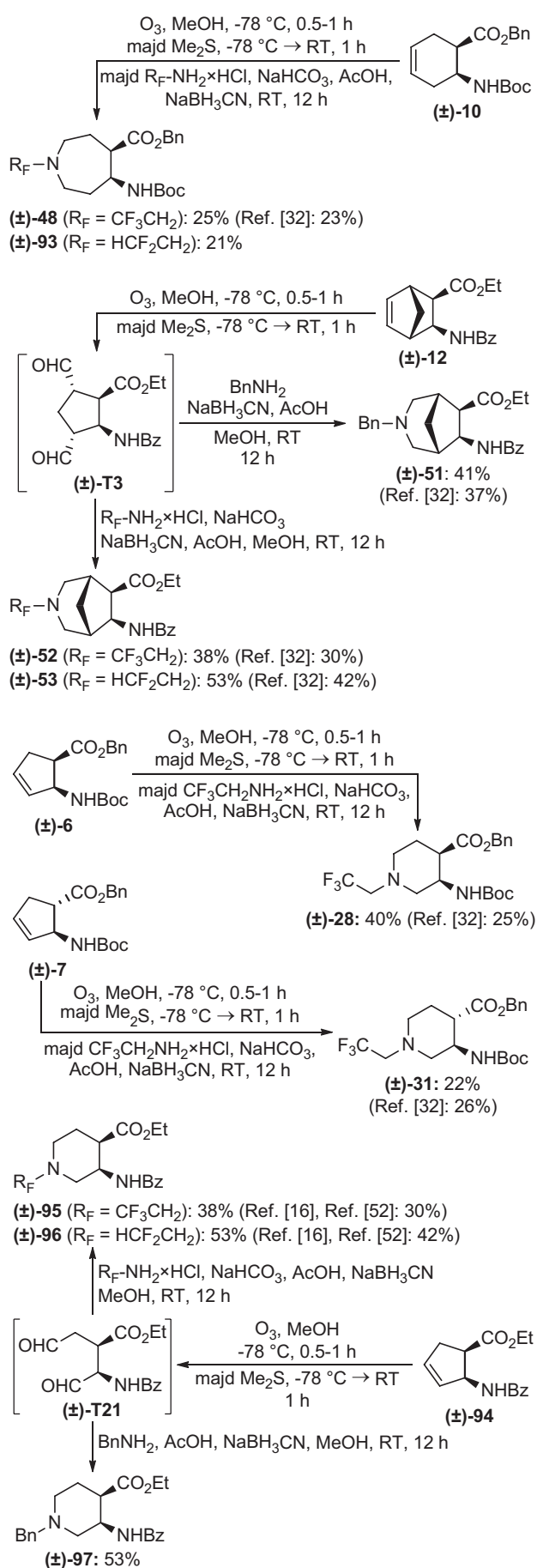


27. ábra. Fluortartalmú *N*-heterociklusok szintézise ozonolízis/reduktív aminálás révén

Összességében egy háromlépéses „one-pot” eljárás körvonalazódott előttünk (27. ábra). A cikloalkén szubsztrát ozonolízise metanolban (dimetil-szulfidos redukzív feldolgozás mellett) a dialdehyd köztitermék metanolos oldatát eredményezi, amely közvetlenül használható a redukatív amináláshoz. A korábbi módszerhez képest ez a szintézisút lényegesen „zöldebbnek” tűnt: jóval kevesebb szerves, illetve szervetlen hulladék keletkezik (az oxidatív gyűrűnyitáshoz csak elektromos áramra, levegőre és dimetil-szulfidra van szükség; továbbá egyedül a végterméket kell oszlopkromatográfiás eljárással tisztítani), nem igényel drága és mérgező ozmium-tetroxidot, valamint kisebb az időigénye. A részlépések számának csökkenésétől az összhozam javulását is vártuk.<sup>33</sup>



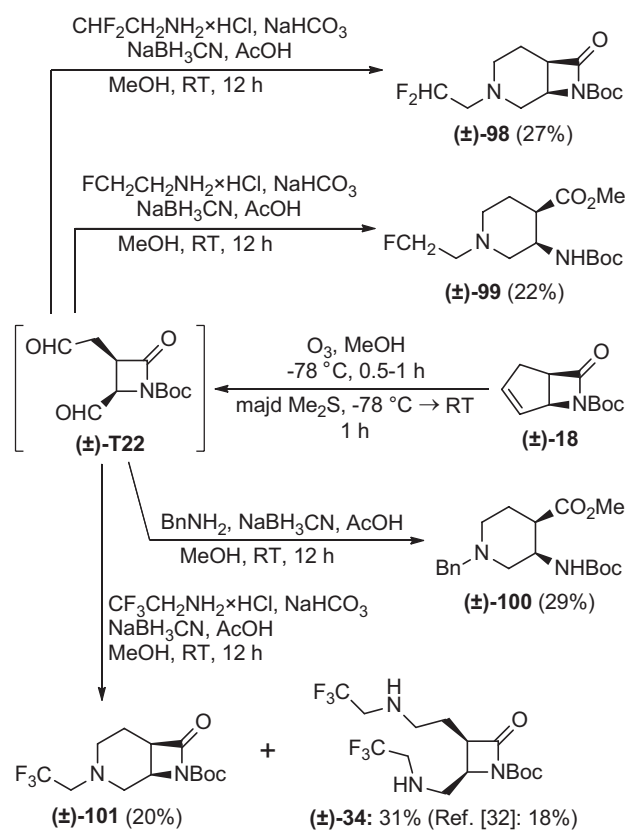
28. ábra. Benzo[*c*]azepinek szintézisei ozonolízis/reduktív aminálás révén



29. ábra. Azeán- és piperidinvázus  $\beta$ -aminoészterek szintézisei ozonolízis/reduktív aminálás révén

Először benzo[*c*]azepinek szintézisét valósítottuk meg ezen az úton. Az elért hozamokat a korábbi többlépéses útvonal összehozamaival összehasonlítva megállapítottuk, hogy az új szintézisút további tanulmányozásra érdemes (28. ábra). Ezért végrehajtottuk mono- illetve biciklusos azeánvázus  $\beta$ -aminoészterek előállítását is (29. ábra). Ezekben az esetekben általában az új szintézisút volt a hatékonyabb, és egy új fluorozott terméket [( $\pm$ )-93] is sikerrel előállítottunk.<sup>33</sup>

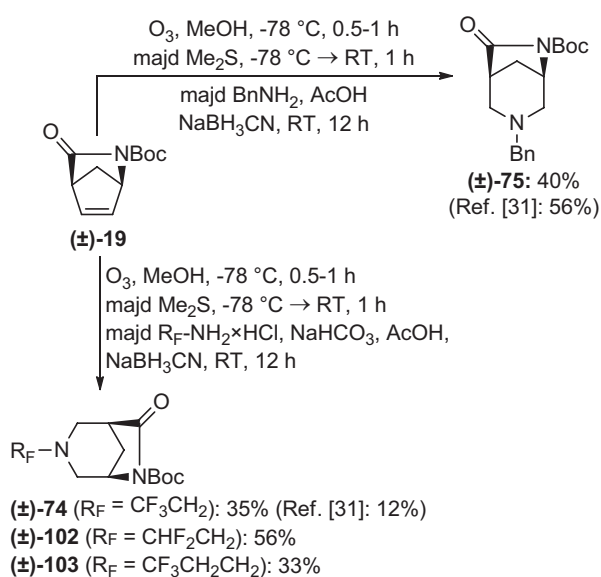
Ezt követően a piperidinvázus vegyületek előállítását vizsgáltuk meg. A ciklopenténvázus  $\beta$ -aminoészterek átalakításaiban változó volt, hogy melyik útvonal produkált jobb (össz)hozamot (29. ábra). Az *N*-Boc védett  $\beta$ -laktám ( $\pm$ )-18 esetében viszont egyértelműen az új eljárás volt a jobb: sikerült olyan fluortartalmú, piperidinvázussal kondenzált laktámokat előállítani, amelyek a régi útvonalon nem voltak elérhetőek. Azonban az is világossá vált, hogy a reakcióelegy kémhatását igen gondosan kell szabályozni, máskülönben a reduktív aminálást a laktámgyűrű metanolízise kíséri (30. ábra).<sup>33</sup>



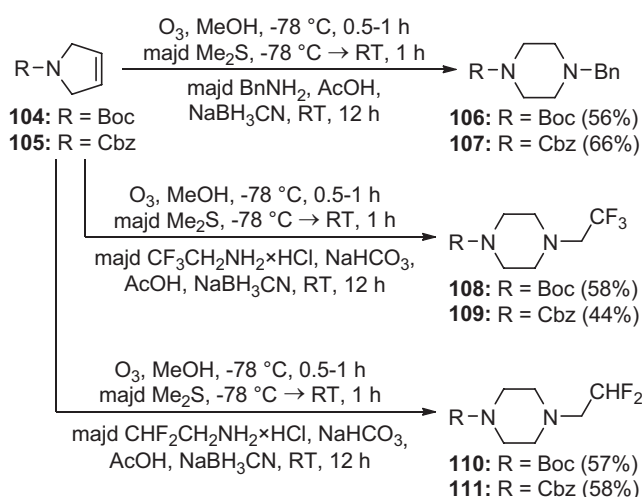
30. ábra. Ozonolízis/reduktív aminálás a ( $\pm$ )-18  $\beta$ -laktámon

Feltételeztük, hogy a  $\beta$ -laktámoknál jóval stabilabb  $\gamma$ -laktámok átalakítását nem kíséri metanolízis. Sejtésünk helyesnek bizonyult: a ( $\pm$ )-19 laktám átalakítása sikeres volt, két korábban már előállított piperidinvázus vegyületet és az új, ( $\pm$ )-102 és ( $\pm$ )-103 jelű fluortartalmú származékokat is sikeresen előállítottuk (31. ábra).<sup>33</sup>

Ezután célul tűztük ki a szintézisút kiterjesztését. A **104** és **105** *N*-védett 3-pirrolinok átalakítására került sor. Benzilaminnal és fluorozott aminokkal is a kívánt piperazinok képződtek közepes termeléssel (32. ábra).<sup>33</sup>



31. ábra. Ozonolízis/reduktív aminálás a (±)-19  $\gamma$ -laktámon



32. ábra. Ozonolízis/reduktív aminálás *N*-védett 3-pirrolinokon

### 3. Összefoglalás

Kutatómunkánk első felében egy egyszerű megközelítést alkalmaztunk fluortartalmú, funkcionizált azahe-tero-ciklusos vegyületek sztereokontrollált előállítására. Először oxidatív gyűrűnyitást hajtottunk végre telítetlen gyűrűs szubsztrátokon (ez 2 lépésben történt,  $\text{OsO}_4/\text{NMO}$  rendszerrel végrehajtott dihidroxilálást követő perjodátos diolhasítással), majd a kapott dialdehideket izolálás nélkül reduktív aminálásnak vetettük alá 1 ekvivalens aminnal (vagy amin-hidrokloriddal). Főleg fluortartalmú aminokat alkalmaztunk (fluorozott építőelem stratégia). Az esetek többségében gyűrűzáródással járó kettős reduktív aminálás történt, és a kívánt *N*-heterociklusos termékek képződtek. A teljes folyamat gyűrűbővüléssel járt.<sup>29-32</sup>

A  $\beta$ - és  $\gamma$ -aminoészter kiindulási anyagokat könnyen elérhető telítetlen biciklusos  $\beta$ - és  $\gamma$ -laktámok hetero-gyűrűjének nyitásával állítottuk elő. Az elsődlegesen keletkező termékekben az aminocsoport és az észtercsoport relatív térállása *cisz*.  $\beta$ -Aminoészterek esetében bázikus közegben végzett epimerizációval (ezt az észtercsoporthoz képest  $\alpha$ -helyzetű aktív hidrogén teszi lehetővé) a *transz* diasztereomerek is hozzáférhetőek. A  $\gamma$ -aminoészterek analóg kezelése epimerizáció helyett a  $\text{C}=\text{C}$  kötés vándorlásával járt, de a kapott regioizomer  $\gamma$ -aminoészterek is alkalmas kiindulási anyagoknak bizonyultak. Végül néhány *N*-Boc védett laktámot is előállítottunk.<sup>16,29,32,38-43</sup>

A ciklopenténvázás  $\beta$ -aminoészterek átalakítása fluorozott piperidinvázás vegyületekké (köztük ortogonálisan védett származékokká) problémamentesen lezajlott, bár a termékek hozama alacsony vagy mérsékelt volt. A ciklopenténvázás *N*-Boc védett (±)-**18** laktám analóg átalakítása azonban csak benzilaminnal sikerült (2,2,2-trifluoetilaminnal vízmentes körülmények között a a piperidinyűrű záródása elmaradt, míg víz jelenlétében a laktámgyűrű hidrolitikus nyitása kísérte).<sup>30,32</sup>

Ciklohexénvázás  $\beta$ -aminoészterekből azepánvázás, míg norbornénvázás  $\beta$ -aminoészterekből áthidalt azepánvázás fluortartalmú *N*-heterociklusokat szintetizáltunk mérsékelt, illetve jó hozammal.<sup>30,32</sup>

A regioizomer ciklopenténvázás  $\gamma$ -aminoészterek fluoro-zott piperidinekké történő átalakítását sikeresen megvalósítottuk. Enantiomertiszta Vince laktámból kiindulva demonstráltuk, hogy a szintézisút alkalmas enantiomertiszta termékek előállítására is. Megállapítottuk, hogy a reakció kimenetele érzékeny az oldószerre és a reagensek adagolási sorrendjére. Az *N*-Boc védett (±)-**19**  $\gamma$ -laktámból is sikerrel szintetizáltunk áthidalt piperidinvázás vegyületeket.<sup>29</sup>

A szubsztrátkört kiterjesztettük 1,2- és 1,4-dihidronaftalinra is, amelyekből fluortartalmú benzazepineket szintetizáltunk mérsékelt hozamban.<sup>31</sup>

Kutatómunkánk második felében egy új, rövidebb és környezetbarátabb szintézisutat dolgoztunk ki: a telítetlen kiindulási anyagot ozonolízisnek vetettük alá reduktív feldolgozás mellett, majd a kapott dialdehid-aldattal végrehajtottuk a reduktív aminálást. Ez a „one-pot” eljárás jól bevált változatos fluortartalmú *N*-heterociklusok (benzo[*c*]azepinek, piperidin- és azepánvázás  $\beta$ -amino-észterek, áthidalt piperidinvázás  $\gamma$ -laktámok) szintézisére. A már ismert termékek esetében az összhozam magasabb volt, mint a korábbi eljárással. A ciklopenténvázás *N*-Boc védett (±)-**18** laktám átalakítása során az új módszer olyan fluortartalmú, piperidinvázással kondenzált  $\beta$ -laktámok szintézisére is lehetővé tette, ami az eredeti eljárással nem volt lehetséges. A módszert fluortartalmú piperazinok szintézisére is kiterjesztettük.<sup>33</sup>



## Köszönetnyilvánítás

A kutatást a K 119282 és FK 134586 nyilván-  
tartási számú NKFIH/OTKA pályázatok, a  
GINOP-2.3.2-15-2016-00014, GINOP-2.3.2-15-2016-00034  
és GINOP-2.3.2-15-2016-00038), az EFOP-3.6.1-16-  
2016-00008 projekt, valamint az EMMI 20391-3/2018/  
FEKUSTRAT pályázata támogatta.

## Hivatkozások

- Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257–10274.  
<https://doi.org/10.1021/jm501100b>
- Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845–5859.  
<https://doi.org/10.1021/jm4017625>
- Aniszewski, T. *Alkaloids. Chemistry, Biology, Ecology, and Applications. Second edition*, Elsevier, Amsterdam, **2015**. ISBN: 978-0-444-59433-4.  
<https://doi.org/10.1016/C2011-0-04166-2>
- Banfi, L.; Basso, A.; Lambruschini, C.; Moni, L.; Riva, R. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 382–408.  
<https://doi.org/10.1007/s10593-017-2065-1>
- McMahon, T. C.; Medina, J. M.; Yang, Y.-F.; Simmons, B. J.; Houk, K. N.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4082–4085.  
<https://doi.org/10.1021/jacs.5b01589>
- Murphy, R. L.; Montaner, J. *Expert Opin. Investig. Drugs* **1996**, *5*, 1183–1199.  
<https://doi.org/10.1517/13543784.5.9.1183>
- Han, J.; Kiss, L.; Mei, H.; Remete, A. M.; Ponikvar-Svet, M.; Sedgwick, D. M.; Roman, R.; Fustero, S.; Moriwaki, H.; Soloshonok, V. A. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 4678–4742.  
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01263>
- Inoue, M.; Sumii, Y.; Shibata, N. *ACS Omega* **2020**, *5*, 10633–10640.  
<https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00830>
- Ogawa, Y.; Tokunaga, E.; Kobayashi, O.; Hirai, K.; Shibata, N. *iScience* **2020**, *23*, 101467.  
<https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101467>
- Kiss, L.; Forró, E.; Fustero, S.; Fülöp, F. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6528–6534.  
<https://doi.org/10.1039/c1ob05648d>
- Kiss, L.; Forró, E.; Fustero, S.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4993–5001.  
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201100583>
- Nonn, M.; Kiss, L.; Hänninen, M. M.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Chem. Biodivers.* **2012**, *9*, 2571–2580.  
<https://doi.org/10.1002/cbdv.201200323>
- Kiss, L.; Nonn, M.; Sillanpää, R.; Fustero, S.; Fülöp, F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1164–1169.  
<https://doi.org/10.3762/bjoc.9.130>
- Kiss, L.; Nonn, M.; Forró, E.; Sillanpää, R.; Fustero, S.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4070–4076.  
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201402121>
- Nonn, M.; Kiss, L.; Haukka, M.; Fustero, S.; Fülöp, F.; *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1074–1077.  
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b00182>
- Ábrahám, R. A.; Kiss, L.; Barrio, P.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 7526–7535.  
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.10.005>
- Kiss, L.; Remete, A. M.; Nonn, M.; Fustero, S.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 781–787.  
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.12.017>
- Kiss, L.; Nonn, M.; Sillanpää, R.; Haukka, M.; Fustero, S.; Fülöp, F. *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 3376–3381.  
<https://doi.org/10.1002/asia.201601046>
- Remete, A. M.; Nonn, M.; Fustero, S.; Fülöp, F.; Kiss, L. *Molecules* **2016**, *21*, 1493.  
<https://doi.org/10.3390/molecules21111493>
- Kiss, L.; Petrovszki, Á.; Vass, C.; Nonn, M.; Sillanpää, R.; Haukka, M.; Fustero, S.; Fülöp, F. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 3049–3052.  
<https://doi.org/10.1002/slct.201700403>
- Remete, A. M.; Nonn, M.; Fustero, S.; Haukka, M.; Fülöp, F.; Kiss, L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2364–2371.  
<https://doi.org/10.3762/bjoc.13.233>
- Remete, A. M.; Nonn, M.; Fustero, S.; Haukka, M.; Fülöp, F.; Kiss, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 3735–3742.  
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201800057>
- Nonn, M.; Fülöp, F.; Kiss, L. *Fluorine Notes* **2018**, *116*.  
<https://doi.org/10.17677/fn20714807.2018.01.01>
- Remete, A. M., Benke, Z.; Kiss, L. *Fluorine Notes* **2019**, *127*.  
<https://doi.org/10.17677/fn20714807.2019.06.02>
- Remete, A. M.; Fülöp, F.; Kiss, L. *Fluorine Notes* **2017**, *113*.  
<https://doi.org/10.17677/fn20714807.2017.04.02>
- Remete, A. M.; Novák, T. T.; Nonn, M.; Haukka, M.; Fülöp, F.; Kiss, L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 2562–2575.  
<https://doi.org/10.3762/bjoc.16.208>
- Ábrahám, R. A.; Kiss, L.; Fustero, S.; Fülöp, F. *Synthesis* **2017**, *49*, 1206–1213.  
<https://doi.org/10.1055/s-0036-1588396>
- Ábrahám, R. A.; Fustero, S.; Fülöp, F.; Kiss, L. *Synlett* **2018**, *29*, 2066–2070.  
<https://doi.org/10.1055/s-0037-1609494>
- Ouchakour, L.; Ábrahám, R. A.; Forró, E.; Haukka, M.; Fülöp, F.; Kiss, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2202–2211.  
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201801540>  
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201900384>
- Ouchakour, L.; Nonn, M.; Kiss, L. *Fluorine Notes* **2019**, *122*.  
<https://doi.org/10.17677/fn20714807.2019.01.01>
- Ouchakour, L.; Nonn, M.; D’hooghe, M.; Kiss, L. *J. Fluorine Chem.* **2020**, *232*, 109466.  
<https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2020.109466>
- Nonn, M.; Kara, D.; Ouchakour, L.; Forró, E.; Haukka, M.; Kiss, L. *Synthesis* **2021**, *53*, 1163–1173.  
<https://doi.org/10.1055/s-0040-1706637>
- Ouchakour, L.; Nonn, M.; Remete, A. M.; Kiss, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *28*, 3874–3885.  
<https://doi.org/10.1002/ejoc.202100540>
- Kiss, L.; Fülöp, F. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1116–1169.  
<https://doi.org/10.1021/cr300454h>
- Ott, G. R.; Asakawa, N.; Lu, Z.; Liu, R.-Q.; Covington, M. B.; Vaddi, K.; Qian, M.; Newton, R. C.; Christ, D. D.; Traskos, J. M.; Decicco, C. P.; Duan, J. J.-W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 694–699.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.11.059>
- Porter, E. A.; Weisblum, B.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7324–7330.  
<https://doi.org/10.1021/ja0260871>
- Damiano, B. P.; Mitchell, J. A.; Giardino, E.; Corcoran, T.; Haertlein, B. J.; de Garavilla, L.; Kauffman, J. A.; Hoekstra, W. J.; Maryanoff, B. E.; Andrade-Gordon, P. *Thromb. Res.* **2001**, *104*, 113–126.  
[https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(01\)00353-X](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(01)00353-X)
- Benedek, G.; Palkó, M.; Wéber, E.; Martinek, T. A.; Forró, E.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3724–3730.  
<https://doi.org/10.1002/ejoc.200800345>
- Kiss, L.; Forró, E.; Martinek, T. A.; Bernáth, G.; De Kimpe, N.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5036–5043.  
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.03.068>

40. Forró, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 573–575.  
<https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2003.12.034>
41. Kiss, L.; Forró, E.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8786–8790.  
<https://doi.org/10.1021/jo701332v>
42. Cherepanova, M.; Kiss, L.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2515–2522.  
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.02.063>
43. Kiss, L.; Cherepanova, M.; Forró, E.; Fülöp, F. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2102–2107.  
<https://doi.org/10.1002/chem.201203183>
44. Forró, E.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5263–5268.  
<https://doi.org/10.1002/ejoc.200800723>
45. Bryan, M. C.; Dillon, B.; Hamann, L. G.; Hughes, G. J.; Kopach, M. E.; Peterson, E. A.; Pourashraf, M.; Raheem, I.; Richardson, P.; Richter, D.; Sneddon, H. F. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 6007–6021.  
<https://doi.org/10.1021/jm400250p>
46. McElroy, C. R.; Constantinou, A.; Jones, L. C.; Summerton, L.; Clark, J. H.; *Green Chem.* **2015**, *17*, 3111–3132.  
<https://doi.org/10.1039/C5GC00340G>
47. Bandichhor, R.; Bhattacharya, A.; Diorazio, L.; Dunn, P.; Fraunhoffer, K.; Gallou, F.; Hayler, J.; Hickey, M.; Hinkley, B.; Hughes, D.; Humphreys, L.; Kaptein, B.; Mathew, S.; Oh, L.; Richardson, P.; White, T.; Wuyts, S. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 863–874.  
<https://doi.org/10.1021/op500167y>
48. Marion, P.; Bernela, B.; Piccirilli, A.; Estrine, B.; Patouillard, N.; Guilbotf, J.; Jérôme, F. *Green Chem.* **2017**, *19*, 4973–4989.  
<https://doi.org/10.1039/C7GC02006F>
49. Ornum, S. G. V.; Champeau, R. M.; Pariza, R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2990–3001.  
<https://doi.org/10.1021/cr040682z>
50. Pappas, J. J.; Keaveney, W. P.; Gancher, E.; Berger, M. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 4273–4278.  
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)76049-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)76049-7)
51. Vaz, M.; Courboin, D.; Winter, M.; Roth, P. M. C. *Org. Process Res. Dev.* **2021**, *25*, 1589–1597.  
<https://doi.org/10.1021/acs.oprd.1c00008>
52. Coldham, I.; Price, K. N.; Rathmell, R. E. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2111–2119.  
<https://doi.org/10.1039/b303670g>

### Application of reductive amination for the stereocontrolled synthesis of functionalized azaheterocycles

Functionalized azaheterocycles are highly important in synthetic and medicinal chemistry. Various bioactive natural products (e.g. alkaloids, antibiotics, amino acids, vitamins) contain such subunits, and a high number of synthetic *N*-heterocyclic compounds have considerable biological activity. As a consequence, many natural and synthetic azaheterocyclic molecules are in regular clinical use. For example, clomipramine is an antidepressant, (±)-fenoldopam is an antihypertensive agent, (±)-fentanyl is a painkiller, solifenacin is used to treat overactive bladder, nevirapine is an antiviral agent against the HIV-1 virus, while clopidogrel is an antiplatelet medication.<sup>1–6</sup>

The fluorine atom is small and the most electronegative element. The C-F bond is very strong, highly polar but its further polarization is difficult. Therefore it favors orthogonal multipolar interactions over hydrogen bonding. Thanks to the above special properties, introduction of fluorine atoms into organic molecules often changes their chemical and pharmacological properties (such as stability and lipophilicity) beneficially. As a result, an increasing number of drugs and agrochemicals are fluorinated (currently, 30% of newly applied small-molecule drugs are organofluorine compounds).<sup>7–9</sup>

In the Institute of Pharmaceutical Chemistry at the University of Szeged, synthesis of fluorine-containing functionalized small molecules is a traditional research topic.<sup>10–33</sup> Taking into account the importance of *N*-heterocycles and fluorination, synthesis of fluorine-containing azaheterocycles (mainly  $\beta$ -amino acid derivatives) was also actively researched in the Institute, and a three-step method was developed to synthesize the target compounds from functionalized cycloalkenes. First, oxidative ring opening of the unsaturated substrates was accomplished in two steps (dihydroxylation with the OsO<sub>4</sub>/NMO system, then cleavage of the formed diols with periodate). The resulting dialdehydes were unstable, so they were subjected to reductive amination with 1 equiv of fluorinated amine (or its hydrochloride) without isolation. Under these conditions, double reductive amination was accompanied by cyclization and *N*-fluoroalkylated *N*-heterocyclic products were formed.<sup>27–28</sup> To sum up, this synthesis pathway is

accompanied by ring expansion, it is stereocontrolled (the chiral centers of the cycloolefin substrates remain intact), and utilizes fluorinated building blocks for fluorine introduction.

Our first goal was the extension of the above described synthetic method to new substrates.<sup>29–32</sup> The necessary  $\beta$ - and  $\gamma$ -amino ester substrates were prepared via heteroring opening of easily accessible unsaturated bicyclic  $\beta$ - and  $\gamma$ -lactams. In the primarily formed *N*-protected amino esters, the relative arrangement of the two functional groups is *cis*. However, under basic conditions, *cis*  $\beta$ -amino esters underwent epimerization (thanks to the active hydrogen in  $\alpha$ -position relative to the ester group) which made *trans*  $\beta$ -amino esters accessible too. This epimerization was usually achieved by NaOEt in EtOH. The case of *N*-Boc protected benzyl esters (which were prepared from the *N*-Boc protected *cis*  $\beta$ -amino acids with BnBr and DBU in THF under reflux) was exceptional because epimerization of these molecules depended on the reaction time of the benzylation (3 hours: only *O*-benzylation, 24 hours: *O*-benzylation and epimerization). Analogous treatment of  $\gamma$ -amino esters with NaOEt in EtOH resulted in C=C bond migration (extended conjugation) instead of epimerization. Fortunately, the obtained regioisomeric  $\gamma$ -amino esters were also suitable substrates of our protocol. Finally, some *N*-Boc protected unsaturated lactams were also prepared.<sup>16,29,32,38–43</sup>

Transformation of  $\beta$ -amino esters with a cyclopentene skeleton into fluorinated piperidine  $\beta$ -amino esters (including orthogonally protected derivatives) was not problematic, although the yields were moderate or low. Analogous transformation of an *N*-Boc protected  $\beta$ -lactam with a cyclopentene skeleton, however, succeeded only with benzylamine. With 2,2,2-trifluoroethylamine, closure of the piperidine ring did not happen under anhydrous conditions and a diamino lactam was formed; while in the presence of water closure of the piperidine ring was accompanied by hydrolytic lactam ring opening.<sup>30,32</sup>

Synthesis of fluorinated *N*-heterocyclic  $\beta$ -amino esters with an azepane skeleton (from  $\beta$ -amino esters with a cyclohexene skel-

eton) or a bridged azepane skeleton (from  $\beta$ -amino esters with a norbornene skeleton) succeeded in moderate to good yields.<sup>30,32</sup>

Amongst  $\gamma$ -amino esters, transformation of *cis* 4-aminocyclopent-2-enecarboxylates into fluorinated piperidine  $\gamma$ -amino esters was successful. Using enantiopure Vince lactam, we demonstrated that our synthetic pathway is suitable for the preparation of enantiopure products which could be highly advantageous for testing the bioactivity of the products. We also found that the outcome of the reaction is sensitive to the used solvent and to the order in which the reagents were added. Transformations of the regioisomeric conjugated  $\gamma$ -amino esters also succeeded, and to our surprise, provided the products as single diastereoisomers. Finally, oxidative ring opening/reductive amination of *N*-Boc protected Vince lactam provided the desired bridged piperidine products.<sup>29</sup>

The substrate scope of the dihydroxylation/periodate cleavage/reductive amination method was extended to 1,2- and 1,4-dihydronaphthalene as well. This enabled the preparation of fluorine-containing benzazepines in moderate yields.<sup>31</sup>

In the last decades, sustainability and environmental consequences of chemical processes received increasing attention ('green chemistry'). Improving safety and atom economy, reduction of waste formation (especially for dangerous wastes), and use of renewable feedstocks became important goals.<sup>45-48</sup> Unfortunately, the above described method (dihydroxylation with  $\text{OsO}_4$ /NMO, then cleav-

age of the formed diols with periodate) does not match these criteria. Although the application of a stoichiometric amount of NMO co-oxidant greatly reduces heavy metal waste formation during dihydroxylation (instead of stoichiometric amounts of  $\text{OsO}_4$ , catalytic amounts are enough), the formed stoichiometric quantity of *N*-methylmorpholine contributes to organic waste. Furthermore, the diol cleavage step produces stoichiometric amounts of inorganic waste ( $\text{NaIO}_3$ ). Finally, its solvent requirement is relatively high (both the final product and the diol intermediate have to be purified by column chromatography).

With these in mind, our second goal was the development of a new, shorter and more environmentally friendly synthetic pathway. The result was a one-pot method: oxidative ring opening of the unsaturated substrate was accomplished via ozonolysis in methanol (and reductive workup with  $\text{Me}_2\text{S}$ ), and the obtained dialdehyde solution was directly subjected to reductive amination. Various fluorinated *N*-heterocycles (benzo[*c*]azepines,  $\beta$ -amino esters with a piperidine or azepane skeleton,  $\gamma$ -lactams with a bridged piperidine skeleton) were obtained successfully. Compared with the earlier method, overall yields were also improved. Ozonolysis/reductive amination of an *N*-Boc protected  $\beta$ -lactam with a cyclopentene skeleton enabled the synthesis of fluorinated piperidine-fused  $\beta$ -lactams which were inaccessible by our earlier method. The method was also extended for the access of fluorine-containing piperazines.<sup>33</sup>

**A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült**

Főszerkesztő: Sohár Pál

Szerkesztő: Huszthy Péter

Technikai szerkesztő: Dinnyés Tünde

A szerkesztőség címe:

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

Kiadó:

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

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

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

Nyomda:

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

Felelős vezető: Endzsel Ernő

Terjeszti a Magyar Kémikusok Egyesülete

Előfizetési díj egy évre MKE tagoknak 1400,- forint, közületeknek 5000,- forint.

Közleményeink kivonatossan is csak a lapunkra való hivatkozással vehetők át.

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

**Index: 25.540**

**ISSN 1418-9933 (Nyomtatott)**

**ISSN 1418-8600 (Online)**



