

Magyar

Kémiai Folyóirat



Kémiai Közlemények

130. ÉVFOLYAM, 2024

3-4.

A Magyar Kémikusok Egyesülete tudományos folyóirata
A Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Osztályának közleményei
Magyar Kémiai Folyóirat 130. évfolyam, 3-4. szám 75-163. oldal, 2024

Útmutatás szerzőknek

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

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

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

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

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

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

Az irodalmi hivatkozásoknál a DOI számokat is kérjük feltüntetni.

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

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

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

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

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

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

Magyar Kémiai Folyóirat

HUNGARIAN JOURNAL OF CHEMISTRY

és

MTA Kémiai Közlemények

A Magyar Kémikusok Egyesületének lapja
Megindította Than Károly 1895-ben

Főszerkesztő: Szente Lajos

A szerkesztőbizottság tagjai:

Borbás Anikó, Huszthy Péter, Felinger Attila, Gelencsér András,
Keglevich György, Kurtán Tibor, Szakonyi Zsolt

Szerkesztő: Balogh György Tibor

Segéd-szerkesztő: Vincze Anna

Technikai szerkesztő: Dinnyés Tünde

TARTALOMJEGYZEK

CONTENT

AKADÉMIAI ELŐADÁSOK

Görög Sándor: Búcsúelőadás 70 éves kémikusi
pályafutásom végén 76

KIEMELKEDŐ KUTATÓMŰHELYEK

Deli József: A pécsi karotinoidkémiai
kutatócsoport első 100 éve 1923-2023 97

KÖZLEMÉNYEK

Berkl Zsófia, Varga Erzsébet, Fenyvesi Éva,
Szente Lajos, Molnár Mónika:
Ciklodextrin-modulált kvórum csillapítás –
 α -ciklodextrinek bakteriális kommunikációra
gyakorolt hatásának vizsgálata *Aliivibrio fischeri*
modellrendszerben 134

Jicsinszky László, Giancarlo Cravotto:
A mechanokémia ereje a szénhidrátkémiai
átalakításokban 142

DOKTORI ÖSSZEFOGLALÓK

Rajkó Róbert: Görbeillesztés nélküli
komponensprofil-kinyerés az analitikai kémiában
(MTA doktori értekezés összefoglaló) 155

EXCELLENT RESEARCH INSTITUTES / GROUPS

József Deli: The first 100 years of the carotenoid
chemistry research group in Pécs 1923-2023 97

PAPERS

Zsófia Berkl, Erzsébet Varga, Éva Fenyvesi,
Lajos Szente, Mónika Molnár: Cyclodextrin
modulated quorum quenching – Investigation
of the effect of α -cyclodextrins on bacterial
communication in the *Aliivibrio fischeri* model
system 134

László Jicsinszky, Giancarlo Cravotto:
The power of mechanochemistry in the
chemical transformation of carbohydrates 142

DSC SUMMARIES

Róbert Rajkó: Self-modeling curve resolution
in analytical chemistry 155

Búcsúelőadás 70 éves kémikusi pályafutásom végén

GÖRÖG Sándor*

Richter Gedeon Nyrt nyugdíjasa, Az MTA rendes tagja

1. Kezdetek

Előadásom első felében két kérdésre szeretnék válaszolni: hogyan lettem kémikus és hogyan lettem ezen belül analitikus? Hogy hogyan lettem kémikus, az egyértelműen két személyhez kötődik. Az egyik édesapám, dr. Görög Dénes, a Szombathelyi Közkórház kóronctan főorvosa, a Pécsi Tudományegyetem magántanára. Apám korában a kémiai kutatás, analízis a kórházakban a kóronctani osztályokhoz tartozott. Amikor a Szombathelyi Püspöki Elemi Iskola tanulójaként, övele tudományról beszélgettünk akkor ő szívesebben beszélt nekem kémiáról, mint orvostudományról, úgyhogy nekem 10 éves koromra meglehetősen tiszta képem lett olyan fogalmakról, mint atom, molekula, elem, vegyület, reakcióegyenletek. Azt is megtanulzam tőle, hogy egy tudós tevékenységéhez hozzátartozik a publikálás is. Az ő nagyszámú, az interneten ma is megtalálható dolgozata közül egyet bemutatok fényképe mellett az 1. ábrán.



Dr. Görög Dénes (1901-1945)
Szombathelyi Közkórház
Kóronctan főorvosa
Pécsi Tudományegyetem magántanára



1. Ábra. Édesapám fényképe és egy dolgozata

Bár nem tartozik előadásom témájához, el kell mondjam, hogy családom valamennyi tagja, nagyszüleim, szüleim, nővérem a holokauszt áldozatai voltak az én és anyám huga, későbbi nevelőanyám kivételével. Nagyszüleim a századforduló idején keresztelkedtek ki. Engem mélyen vallásos katolikus szellemben neveltek. Származásomról csak közvetlenül a holokauszt előtt, 10 éves koromban értesültem. Hogy én életben maradtam, az édesapámnak köszönhető, aki az utolsó percben elrejtett engem egy kőszegi missziósszemináriumban. A szerzetesek befogadtak, meg-

mentették az életemet, én pedig az életem következő négy évét papnövendékként a szemináriumban éltem le. Mindezt és életem további részét részletesen leírtam a 2011-ben az Akadémiai Kiadónál megjelent Repkényszaggatás című önéletrajzomban.



2. Ábra. Repkényszaggatás c. könyvem

Mint missziósnövendék az akkor 8-osztályos gimnázium első négy évét a kőszegi Bencés Gimnáziumban jártam ki. Itt volt egy Diósi Ákos nevű kiváló kémiatanárom, akinek felejthetetlen óráin határoztam el, hogy kémikus leszek. Így tehát kémikussá válásom döntő személyei, amint már említettem, édesapám és Diósi tanár úr voltak. Az, hogy miért és hogyan lettem analitikus, az bonyolultabb kérdés.

1952-ben érettségiztem az időközben államosított kőszegi gimnáziumban. Ekkor megkezdtem tanulmányaimat a Szegedi Tudományegyetem vegyész szakán.

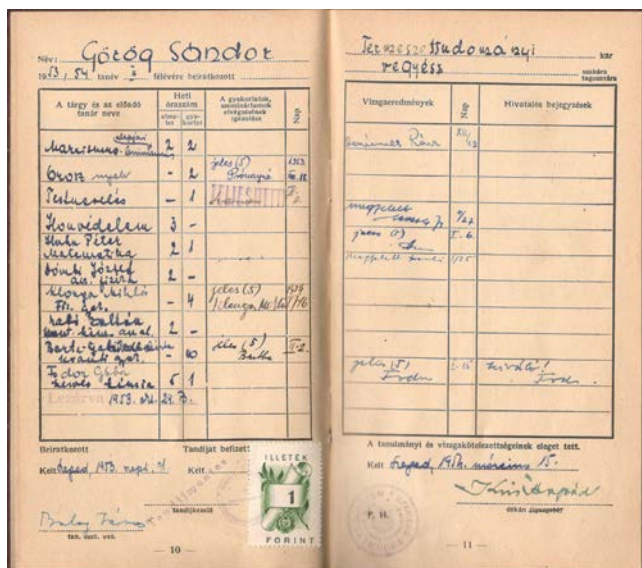
2. Szegedi Tudományegyetem

Felmerülhet a kérdés, miért mentam én tanulni az ország tulsó végére. Ennek oka ma már nem érthető, de arra a korra jellemző volt. Természetesen Budapestre, az ELTE-re jelentkeztem. Egy felvételi bizottság elé kerültem, ahol igen jól szerepeltem, igen megdicsérték, mégis leküldték az anyagomat a Szegedi Egyetemre. Ennek oka az a ma már nehezen érthető dolog volt, hogy nem csak az volt központi-lag meghatározva, hogy hány vegyészt vehetnek fel, hanem

* Tel.: +36 1 325 6505; e-mail: gor4745@t-online.hu

az is, hogy ezek közül milyen százalékban lehetnek munkás, paraszt és értelmiségi származásúak. Kiderült, hogy amikor én leültem a bizottság elé, már biztos volt, hogy értelmiségi származásom miatt nem vehetnek fel.

A szegedi felvételi bizottság azzal fogadott, hogy vegyész helyük már nincs, de a budapesti vélemény alapján minden vizsga nélkül fel tudnak venni kémia-fizika tanár szakra. Erre azt mondtam, hogy pedagógiai érzékem nincs; én kifejezetten kutató vegyész szeretnék lenni. A bizottság erre azt a zsarolás jellegű lehetőséget vetette fel, hogy levizsgáztatnak kémiából, de ha ez nem sikerül, tanárnak sem vesznek fel. Vállalom-e? Igen válaszomra feltették azt a felvételi vizsgán abszurd kérdést, hogy mit tudok a Friedel-Crafts reakcióról. Azt mondtam, nem ismerem, de ha megmondják, hogy mit állítanak elő vele, talán tudnék válaszolni. Erre megkérdezték, hogyan állítanak elő acetofenont. Megkérdeztem, hogy az mi. Megmondták, hogy fenilmetilketon. Erre azt mondtam, hogy az aceton egyik metilcsoportját lecserélném fenilre. Ezt a választomat elfogadták, és közölték, hogy fel vagyok véve vegyész szakra. Másodéves vegyészként, szerves kémiai tanulmányaim során jöttem rá, hogy válaszom mekkora számárság volt.



3. Ábra. Másodéves egyetemi indexem

Ekkor már el kellett határoznom, hogy a kémia melyik ágára szakosodom. A szerves kémiát nagyon szerettem. Amint az a 3. ábrán látható, kiváló szerves kémia professzorom, Fodor Gábor az év végi indexemben a jeles jegy mellé a „kiváló” jelzöt is odaírta, és meghívott intézetébe gyakoronoknak. Hogy ezt a meghívást a szerves kémia iránti minden szeretetem ellenére sem fogadtam el, annak oka az volt, hogy abban az időben egy szerves szintézis dugófúrással kezdődött. A hűtő és a reagens adagolására szolgáló cső számára lyukat kellett fúrni a gyakorlat előtt kiosztott parafadugóba. Igen gyenge manuális ügyességem miatt az én készülékem mindig „csáléra állt”. Ez elriasztott a szerves kémiától.

Amikor Fodor professzor disszidálása után Morgentownban a West Virginia University professzora lett, meghívott, hogy tartsák egy szemináriumot tanszemélyzetének. Ennek során bemutattam a fenti oldalt az indexemből. Az amerikai kollégák roppant mód csodálkoztak azon, hogy az első négy tantárgy marxizmus-leninizmus, orosz nyelv, testnevelés és honvédelem volt.

Visszatérve a szakterület választásra, ezek után az analitikai kémiát választottam. Kvantitatív analitikai kémia gyakorlatvezetőmtől, Bartha Lajos adjunktustól kaptam egy témát, amin harmad- és negyedéves koromban minden szabadidőmben foglalkoztam. A téma a korszakra jellemző titrimetriás módszer kidolgozása volt kobalt meghatározására. A kobaltot $\text{K}[\text{Co}(\text{NO}_2)_6]$ alakban választottam le, amit lúgos közegben vas(II)-szulfáttal ammóniává és kobalt(I)-vé redukáltam. Ezután vagy a vas(II) felesleget titráltam meg permanganometriásan vagy a keletkező vas(III)-at jodometriásan titráltam meg. Így jön ki a $6 \times 6 + 1 = 37$ -es egyenértékűsúly. Ezt a módszert egy vezető analitikai folyóiratban le is közöltük. Ez lett életem első dolgozata (4. ábra).

Talanta, 1958, Vol. 1, pp. 310-313. Pergamon Press Ltd., London.

TITRIMETRIC DETERMINATION OF SMALL AMOUNTS OF COBALT WITH AN EQUIVALENT RATIO OF 1 : 37

L. G. BARTHA and S. GÖRÖG
Institute for Inorganic and Analytical Chemistry, University of Szeged, Hungary
(Received 14 April, 1958)

Summary—The nitrite content of the $\text{K}[\text{Co}(\text{NO}_2)_6]$ precipitate has been determined by reducing nitrite with excess of Fe^{2+} salt. The excess of Fe^{2+} or the Fe^{3+} formed was then determined. With an equivalent ratio of 1 : 37 an exact method could thus be obtained for the titrimetric determination of small amounts of cobalt.

A MAGYAR KÉMIKUSOK EGYESÜLETE 17,40 óra Simonffy István és Tóth Gábor: Alumíniumhalogénalkoholátok alkalmazása az analitikai kémiában.
ÁLTAL 18,00 óra Körös Endre: A szelén mikro meghatározása.
A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADEMIA 18,30 óra Szabodáry Ferenc: Újabb kolorimetriás meghatározások variánsjelszámok.
KÉMIAI TUDOMÁNYOK OSZTÁLYA 18,40 óra Bartha Lajos és Görög Sándor: Kismennyiségű kobalt tartó-
TÁMOGATÁSAVAL gatos meghatározása 1:37 egyenértékű-viszony szerint.

1958. AUGUSZTUS 25-29. KÖZÖTT
PÉCSÉTT
RENDEZÉSDÖ

V. ORSZÁGOS KONFERENCIA

4. Ábra. Első dolgozatom és előadásom

Visszatérve a 4. ábrára, alul lehet látni, hogy a dolgozat anyagát Bartha Lajos az én társszerzőségemmel elő is adta 1956 augusztusában egy pécsi vegyészkonferencián. Ez volt az első vegyészkonferenciám, ami igen nagy élményt jelentett számomra.

Elhatározott szándékom volt, hogy én a szeptemberben kezdődő diplomamunkámat Bartha Lajosnál fogom végeztetni. Akkor 4 és fél év volt a vegyészképzés időtartama. Itt Pécsen megkeresett Beck Mihály, és rábeszélte arra, hogy diplomamunkámat nála készítsem el a sokkal érdekesebb koordinációs kémia területén. Ő, bár csak négy évvel volt idősebb nálam, a koordinációs kémia területén már nemzetközi szaktekinélynek számított. Meghívását elfogadtam; nála készítettem el a diplomamunkámat. Ott is maradtam a Szervetlen és Analitikai Kémiai Intézetében gyakoronként, majd tanársegédként.

Három évet töltöttem el az Intézetben. Ez alatt az idő alatt 12 dolgozatot publikáltunk Beck Mihállyal. Ez a három év különben is meglehetősen mozgalmas volt. Még hallgató koromban az 1956-os forradalomban önként jelentkeztem a Nemzetőrségbe. Puskát is kaptam éles tölténnyel, de semmi hőstettet nem hajtottam végre. Gyakornokként és tanársegédként kvantitatív analízis gyakorlatot vezettem gyógyszerész-, majd vegyész-hallgatóknak, Ezen kívül megnősültem és megszületett első lányom.

1958-ban a Nemzetőrségben való részvételem miatt fegyelmi bizottság elé állítottak. Megfosztottak tanársegédi címetől, eltiltottak a laborvezetéstől. Ez magyarul azt jelentette, hogy el kellett jönnöm Szegedről. El kell, hogy mondjam, hogy Beck Mihály nem csak tanítóm, mesterem, hanem haláláig legjobb barátom lett. Tőle tanultam meg kutatni, ami egész további kutatói pályámon rengeteget jelentett számomra.



5. Ábra. Disz doktorátus

Szegedi pályafutásomhoz tartozik még, hogy 2007-ben az Egyetem díszdoktorává választottak. Az 5. ábrán látható vagyok egy belga és egy olasz professzorral együtt a díszdoktori ünnepségen. Ugyanitt látható az egyetem rektora által aláírt rehabilitációs okmány, amelyben bocsánatot kértek az 1958-as fegyelmi büntetésemért.

3. A Richterben (Kőbányai Gyógyszerárúgyár)

1959-ben, amikor el kellett jönnöm Szegedről, a különböző álláslehetőségek közül a Kőbányai Gyógyszerárúgyárt (eredetileg és a rendszerváltás óta ismét Richter Gedeon Nyrt) választottam, ahol analitikusként dolgoztam 55 évig, nyugdíjazásomig. Így lettem tehát analitikus.

Hogy nézett ki az analitikai kémia a Richterbe kerülésem évében, 1959-ben és hogy néz ki a mostani időben?

	1959		2023	
	Nagyvilág	Richter	Nagyvilág	Richter
Titrlálás	Potenciometriás, indikátoros	Indikátoros	Automata pot.-met., indikátoros	Automata pot.-met., indikátoros
UV	Regisztráló készülék	1 db egysárgámenetes, Pullrich	Regisztráló készülék	Regisztráló készülék
IR, Raman	Prizmás IR	- (1963)	FT-IR, FT-Raman	FT-IR, FT-Raman
NMR	Kezetek, 60 MHz	- (1976)	1200 MHz, hűtött mérőfej Protein analízis	800 MHz (hűtött mérőfej) + 500, 500, 400 MHz, Protein analízis
MS	Szerves MS, EI, CI	- (1985)	Triple quadrupol, Q-TOF, Orbitrap, FT ion cyclotron MS, ESI, MALDI	Triple quadrupol, Q-TOF, Orbitrap, ESI, MALDI
Atomspektroszkópia	Lángfotometria, AAS	-	AES, ICP/AES, ICP/MS, TXRF, GFAAS, ETAAS	ICP/AES
Diffrakció, felület-elemzés	Röntgen poriffraktometria, Elektromikroszkópia (kezetek)	-	Por- és egykristály-diffraktometria, elektron- és elem-szelektív Rtg-mikroszkópia	Pordiffraktometria, pásztázó elektron- és elem-szelektív Rtg-mikroszkópia
Termikus analízis	Termogravimetria, DTG, DTA	-	DTG, DSC, kapcsolt módszerek	DTG, DSC
Planáris kromatográfia	Papír, VRK (kezetek)	Papír (keves)	VRK, denzitometria	VRK, denzitometria
Gáz kromatográfia	Kereskedelmi készülék, kapilláris	- (1968)	Kapilláris, headspace, GC-MS/MS	Kapilláris, headspace, GC-MS/MS
HPLC	Felfedezve! 1966-1970	- (1977)	UHPLC, HPLC-MS/MS, HPLC-NMR, Protein analízis	UHPLC, HPLC-MS/MS Protein analízis

6. Ábra. Az analitikai kémia állása a Richterben és a Nagyvilágban 1959-ben és napjainkban

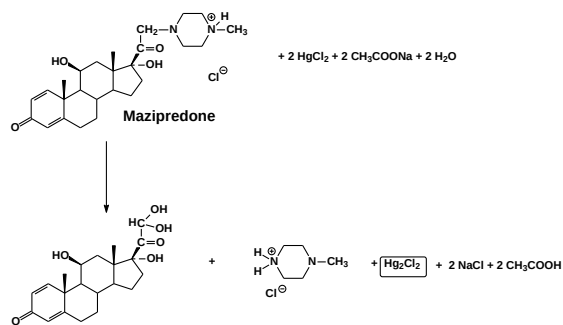
A 6. ábrán látható a fontosabb analitikai technikák állása a két időpontban a Nagyvilágban és a Richterben. Látható, hogy 1959-ben a mai gyógyszeranalitika legfontosabb módszerét, a HPLC-t még fel sem fedezték és a tömeg- és NMR- spektroszkópia is gyerekcipőben járt. A Richterben még ehhez képest is katasztrofálisan gyenge volt a helyzet. Az egyes technikák itteni megjelenését zárójelben jeleztem. Gyakorlatilag csak a titrimetria (indikátoros végpont-jelzéssel) és a gravimetria álltak rendelkezésre a kvantitatív analízisre. UV spektrofotométer csak egyetlen volt az egész gyárban, ez is egysárgámenetű volt, amivel egy finomszerkezetű spektrum felvétele órákig tartott. Látható az is, hogy napjainkban a világviszonylatban bekövetkezett hatalmas fejlődés elérte a Richtert is; felszerelése ma már világszínvonalú.

Nekem elhatározásom volt, hogy a Beck Mihállyal megírt 12 dolgozatom után a Richterben is folytatom a publikációs tevékenységet. A gyenge felszerelés és az egészben véve is igen gyenge analitikai színvonal miatt ez rendkívül nehéz volt. Analitikus kollégáim kedves, de szakmailag igen gyenge emberek voltak. Jellemző eset volt, hogy amikor rájöttem, hogy az egyetlen műszeres mérés, amit itt el lehetett végezni, a potenciometriás titrlálás volt, és becipeltem a több kilós Bunsen-állványon levő régi típusú burettámat az osztályon levő egyetlen pH-mérőt tartalmazó szobába, általános megdöbbenést keltettem. Behallatszott a szobába a folyosóról egy kollégám megjegyzése: „Ez az új kolléga megbolondult; mi köze egy pH-mérőnek egy burettához?”

Ilyen körülmények közt kezdtem el a kötelező rutinmunka mellett a kutatási tevékenységet. Abból indultam ki, hogy a titrimetriás és gravimetriás méréseket megkísérletem kombinálni a Szegeden Fodor professzortól megtanult igen magas színvonalú szerves kémiai alapokkal. Ilyenek voltak a Richterbe kerülésem utáni első években írt dolgozatok. A későbbiekben, amikor hozzájuttattam a HPLC technikához és korszerű UV, NMR és tömegspektrométerhez, kutatási stílusomat korszerűsíteni tudtam. Tudományos pályám végeztével, publikációs eredményeim a következőkben foglalhatók össze: 12 általam írt vagy szerkesztett könyv,

19 könyvfejezet külföldi könyvekben és enciklopédiákban, 170 tudományos és 21 egyéb dolgozat, valamint előadások 26 országban. A szerves kémikus kutatókkal és üzemi kollégákkal való kooperáció eredményeként 63 szabadalom társszerzője is lettem.

Hogy mit jelentett a klasszikus (ezúttal gravimetriás) módszer kombinálása szerves kémiával, azt a Depersolon injekció stabilitás vizsgálatán mutatom be.



7. Ábra. Depersolon injekció gravimetriás stabilitás vizsgálatának reakcióegyenlete

A Mazipredon prednizolon származék, amit azért állítottak elő a Richter kiváló szerves kémikusai, hogy a vízben oldhatatlan prednizolon helyett egy vízben oldható, injekció előállítására alkalmas vegyülethez jussanak. Ez a származék azonban alfa-amino-ke-ton lévén savra, lúgra, levegő oxigénjére érzékeny, igen instabil vegyület volt. Nagy nehézséget jelentett egy megfelelő stabilitású injekció előállítása. Feladatomban volt egy stabilitás-vizsgáló módszer kidolgozása. Mivel a hatvanas évek közepén HPLC még nem létezett, indirekt gravimetriás módszert dolgoztam ki. A bomlatlan Mazipredont higany[II]-kloriddal oxidáltam aldehid-hidrattá. E közben a bomlatlan anyaggal ekvivalens mennyiségű higany[I]-klorid (kalomel csapadék) keletkezik. Ennek gravimetriás mérése lehetővé tette a megfelelően stabilis injekció előállítását, amit a hatóságok is elfogadtak, és így forgalomban került hazánkban és számos külföldi országban. A 8. ábrán látható, hogy az ezt lehetővé tevő indirekt gravimetriás módszert még egy vezető analitikai folyóirat is leközölte.

1044

Analyst, November, 1969, Vol. 94, pp. 1044–1046

Analysis of Steroids

Part X.* Determination of 21-Amino Corticosteroids †

By S. GÖRÖG, Z. TUBA AND I. EGYED
(Chemical Works, G. Richter Ltd., Budapest X, Hungary)

8. Ábra. Az indirekt gravimetriás módszer publikálása

Ez a dolgozat egy szteránvázas vegyülettel foglalkozik. Ez a vegyületcsalád hagyományosan a Richter profiljában kiemelkedő szerephez jut. Így döntő a szerepe az én publikációs profilomban is. A 9. ábrán látható, hogy az Analysis of Steroids c. sorozatom első tagja még egy titrimetriás dolgo-

zat volt, az utolsó, 57. tagja pedig nyugdíjazásom után már egy review-dolgozat.

Magyar Kémiai Folyóirat 70. évf. 1964. 4. sz.

161

Adatok a szteránvázas vegyületek analitikájához, I.

Δ³ helyzetben kettős kötést tartalmazó szteroidok bromometriás meghatározása

GÖRÖG SÁNDOR

1. ANALYSIS OF STEROIDS, I. Acta Chim. Hung. Tomus 47, 1966
BROMOMETRIC DETERMINATION OF STEROIDS CONTAINING A DOUBLE BOND IN POSITION Δ³

S. Görög

Sorozat

57.

(Gedon Richter Chemical Works, Budapest)
Received December 4, 1964

Analysis of Steroids

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 15 (2011) 728–743

1 – 57



Review

Advances in the analysis of steroid hormone drugs in pharmaceuticals and environmental samples (2004–2010)⁵

Sándor Görög*

Gedon Richter Pl., P.O. Box 27, H-1475 Budapest, Hungary

☆ This paper is Part 57 in a series on "Analysis of Steroids";

9. Ábra. Analysis of Steroids c. sorozat

Laboratóriumom műszerezettségének fejlődésével publikációs lehetőségeim, és vele dolgozataim színvonala is korszerűsödött. Ebben a folyamatban az 1968-as évet tekintem a „fordulat évének”. Ekkor lettem (100%-ig klasszikus módszerek alapján) a kémiai tudomány kandidátusa, 1973-ban pedig (100%-ig UV spektrofotometriás módszerek alapján) a kémiai tudomány doktora.

1968-ban publikáltam első dolgozatomat nemzetközi folyóiratban: S. Görög: Determination of Conjugated Ketosteroids in Pharmaceutical Preparations Using the Sodium Borohydride Method, Journal of Pharmaceutical Sciences, 57 (1968) 1737–1741.

Ugyanebben az évben, a korra jellemzően csak 35 éves koromban mehettem először külföldre előadást tartani. A 10. ábrán bemutatott előadásom, amelynek témája a szerves kémiai reakciókkal kombinált klasszikus analitika volt, várakozásomnál sokkal nagyobb sikert aratott. C.A Johnson professzor, vezető angol analitikus, a konferencia elnöke így mutatott be a konferencia állófogadásán a konferencia nagy öregjeinek: „This is dr. Görög, who has introduced chemistry into analytical chemistry.”

SAC CONFERENCE
ON
ANALYTICAL CHEMISTRY



JULY 15th to 19th 1968
NOTTINGHAM

ORGANIZED BY THE SOCIETY FOR ANALYTICAL CHEMISTRY

Session A Chairman: W. H. C. Shaw, F.R.S., F.R.I.C. (Honorary Secretary of the Society).

14.15 hr.–14.45 hr.
43 “Some New Methods for the Analytical Investigation of Ketosteroids”, by S. Görög (Gedon Richter, Budapest, Hungary).

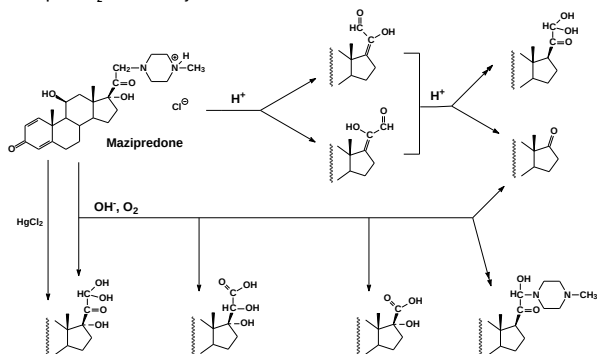
C.A. Johnson: „This is Dr. Görög who has introduced chemistry into analytical chemistry”

10. Ábra. Előadásom Nottinghamban 1968-ban

Hogy mit jelentett az említett metodikai fejlődés lehetősége, azt a 7. és 8. ábrán már bemutatott Mazipredon példáján mutatom be. Amint azt ott bemutattam, az 1960-as években a hatóságok még elfogadtak egy indirekt gravimetriás módszer Depersolon injekció stabilitásvizsgálatára- Húsz évvel

később már megkövetelték a modern módszerek alkalmazásával a bomlás mechanizmusának részletes vizsgálatát. Amint az a 11. és 12. ábrán látható, ezeknek a módszereknek alkalmazásával sikerült a rendkívül komplex, bonyolult bomlásmechanizmus felderítése.

Degradation scheme of mazipredone in 0.1 M HCl and NaOH in the presence of atmospheric O₂ determined by HPLC/UV/MS



11. Ábra. Mazipredon bomlásmechanizmusa 0.1 M sósavban, nátrium-hidroxidban oxigén jelenlétében



Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis
17 (1998) 1029–1036



Estimation of impurity profiles of drugs and related materials Part 18. Impurities and degradation products of mazipredone¹

M. Gazdag, M. Babják, J. Brlik, S. Mahó, Z. Tuba, S. Görög *

Chemical Works of Gedeon Richter Ltd., PO Box 27, H-1475 Budapest, Hungary
Received 12 November 1997; accepted 17 November 1997

¹ This paper is part 53 in the series 'Analysis of steroids'.
For part 52 and part 17 of this series see [1].

12. Ábra. Mazipredon szennyezéseinek és bomlástermékeinek meghatározását leíró dolgozat

A HPLC módszert és az egyre korszerűsödő spektroszkópiás módszereket széles körben alkalmaztuk a Richter Nyrt gyógyszeralapanyagainak és gyógyszerkészítményeinek tisztaság és stabilitás vizsgálatára. Az eredményeket az „Estimation of impurity profile of drugs and related materials” c. sorozatban foglaltuk össze.

Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis
Vol. 6, Nos 6–8, pp. 697–705, 1988
Printed in Great Britain

0731-7085/88 \$3.00 + 0.00
© 1988 Pergamon Press plc

Estimation of impurity profiles in drugs and related materials*

SÁNDOR GÖRÖG,[†] ANNA LAUKÓ[†] and BULCSU HERÉNYI
Chemical Works Gedeon Richter Ltd., P.O. Box 27, H-1475 Budapest, Hungary

Anal Bioanal Chem (2003) 377: 852–862
DOI 10.1007/s00216-003-2140-6

REVIEW

Sándor Görög
Chemical and analytical characterization
of related organic impurities in drugs

This paper is Part 23 in the series "Estimation of impurity profiles of drugs and related materials". For Part 22 see ref. [1].

13. Ábra. Az „Estimation of impurity profiles in drugs and related materials” c. sorozat.

1.

Egy másik sorozat:
„Estimation of
impurity profiles in
drugs and related
materials”

1–23

23.

4. A kísérleti munka befejezése után

4.1. Validálás

Kísérleti munkám befejezése, nyugdíjazásom után a gyógyszeranalitika világviszonylatban és így a Richterben is számomra nehezen elfogadható, elszomorító irányba fejlődött. Az 1980-as években a gyógyszeranalitika terminológiájában, gyakorlatában és követelmény-rendszerében megjelent a validálás fogalma és gyakorlata. Ez korábban elképzelhetetlenül sok mérést tesz kötelezővé, aminek szerény véleményem szerint 70–80%-a teljesen felesleges.

Ez azzal jár, hogy az én aktív korszakomban egy jó analitikus probléma- megoldó szakember volt, míg manapság átalakultak eredmény-tömegtermelő analitikussá.

Erre annak idején kreáltam egy viccet. Mik a magyar történelem nagy katasztrófái? 1241–1242: tatárdúlás; 1526–1686: törökdlás; 1980-as évek: validálás. Ezt a viccet elég sok helyen elmondtam. Fél évszázaddal később, napjainkban egy beszélgetés során kiderült, hogy ezt a viccet manapság minden évben elmondják a gyógyszeranalitika egyetemi előadáson, de azt az előadók nem tudták, hogy a vicc tőlem származik.

2009-ben hívtak meg a Magyar Kémikusok Lapjától, hogy írjak egy cikket ezekről a kérdésekről. A cikk lényegét összefoglaló ábra ennek a dolgozatnak 14. ábrája.

Görög Sándor

Quo vadis analitika? Quo vadis analitikus?

Magyar Kémikusok Lapja

LXIV. ÉVFOLYAM 10. SZÁM • 2009. OKTÓBER

1. ábra. Virtuális alkalmazott analitikus turista a virtuális szurdokban



14. Ábra. Virtuális gyógyszeranalitikus/turista egy virtuális szurdokban

Mint öreg gyógyszeranalitikus és mint a Magyar Természettudományi Szövetségének vizsgázott túravezetője tudom, hogy pályám elején egy gyógyszeranalitikusnak, akárcsak egy turistának számos esetben volt lehetősége/szüksége választásra a különböző metodikák/túrautak között. Ma a műszeres analitikai technikák rohamos fejlődése és elterjedése, valamint az analitikusok magas szintű és állandóan megújuló szaktudása szilárd talajt teremt az analitikusnak munkájához. A gyógyszeripar fejlődése és a hatóságok (időnkint túlzó) követelményei azonban elveszik az analitikustól a választás lehetőségét; (virtuális) szurdokba kényszerítve az analitikust.

4.2. Munkám, tapasztalataim az Amerikai Gyógyszerkönyv (USP) szakértő bizottságában (2005-2010)

Igen nagy megtiszteltetésnek tartottam, hogy – egyetlen nem-USA tagként – meghívtak az Amerikai Gyógyszerkönyv szakértő bizottságába. Ez azt jelentette, hogy évente egyszer ki kellett mennem Rockville-be, kb. 2-hetenként on-line telefonkonferenciát tartottunk és e-mailen rengeteg munkát kaptam. Munkám kezdetén azt reméltem, hogy a világ vezető gyógyszerkönyvének munkatársaként sokat fogok tanulni.

Mélységes csalódás ért. A szakértő bizottság amerikai tagjait kizárólag a módszerek validálása érdekelte; az én kémiai gondolkodásmódomat nem értették meg. Próbáltam meggyőzni őket, hogy az USP-ben a régebbi gyógyszerek cikkelyei szégyenletesen elavultak: az 1920-1950-es metódikát képviselik. Ez különösebben nem érdekelte őket. Hosszú érveléseim ellenére a vitákban alulmaradtam.

Ezek után egy több oldalas levelet írtam dr. Williamsnek, az USP igazgatójának, amelyben leírtam kritikámat szakértő bizottságunk gondolkodásmódjáról és az USP konkrét hibáiról. Igen kedves levélben válaszolt javasolva, hogy legközelebbi rockville-i látogatásom során beszéljük meg személyesen a dolgokat.

A megbeszélés létrejött az USP valamennyi minőségért felelős vezetőjének részvételével. Itt hosszú előadásban ismertettem kritikámat és javaslataimat. Ellenvélemény nem volt. Dr. Williams úgy összegezte a tennivalókat, hogy minden tekintetben járjanak el az én javaslataim szerint,

Nagy szomorúsággal tapasztaltam, hogy mindebből a gyakorlatban semmi sem valósult meg. Ezek után szakértői ciklusom lejártá után megszüntettem kapcsolataimat az USP-vel.

4.3. Mit (nem) publikálhat egy ipari gyógyszeranalitikus?

Egy tudós teljesítményének megítélésében világviszonylatban és hazánkban is döntő (véleményem szerint túlzóan döntő) szempont a tudós publikációira történt szakirodalmi hivatkozások száma és az ebből levezethető Hirsch-index nagysága. Természetes, hogy ezen az alapon az iparban dolgozó gyógyszeranalitikusok nagy hátrányban vannak az egyetemen vagy kutatóintézetben dolgozó kollégáikhoz képest, hiszen az előbbieket általában nem publikációs célú munkáját a munkáltató gyár határozza meg, a publikálható eredmények közlését pedig igen gyakran szabadalmi szempontok miatt megakadályozzák.

Én az analitikai részlegek vezetőjeként azt az elvet tűztam ki munkatársaim és sajátmagam elé, hogy a munkaidő 90%-ában gyári témákkal kell foglalkozni; a fennmaradó 10% fordítható publikációkra. Én magam a publikációk megírását 100%-ban otthon, az esti, éjjeli órákban végeztem.

Az utóbbi évtizedekben a publikációs lehetőségek ipari analitikusok számára világviszonylatban és hazánkban is romlottak, A publikációra fordítható 10% munkaidő mára már illúzióvá vált.

Hogy mindez hogyan rontotta a saját publikációs lehetőségeimet, azt két példán mutatom be.

Az enalapril-maleátot a világviszonylatban vezető Merck cég fejlesztette ki és hozta forgalomba, mint a vérnyomáscsökkentés teljesen új mechanizmuson alapuló kiváló gyógyszerét. Ez természetesen azt jelentette, hogy a cégnek 10 évig, monopolhelyzete volt a termék előállításában és forgalmazásában. Ez alatt a 10 év alatt a Richter egy kiváló szerves kémikus kutatója kidolgozott egy, az originátorétól teljesen független, annál egyértelműen előnyösebb szintézist enalapril-maleát előállítására. Ennek alapján a 10 év letele után a Richter forgalomba hozta az enalapril-maleátot tartalmazó Ednyt tablettát, és azt itthon és számos külföldi országban forgalmazta.

Ezután nem sokkal hivatott Bogsch Erik vezérigazgató úr. Elém rakott egy több oldalas levelet. Ebben le volt írva, hogy a Merck cég munkatársa a Martinelli téri patikában vásárolt egy doboz Ednyt tablettát. Ebben HPLC-MS módszerrel kimutattak és azonosítottak egy 0.01% nagyságrendű szennyezőt. A levél rendkívül magas színvonalú második részében számos reakcióegyenlettel bizonyították, hogy ez a szennyező a Richter eljárással nem keletkezhet, csak a Merck eljárás bitorlásával. A levél egy perirat volt, amit Sir Derek Barton Nobel-díjas, a 20. század vezető szerves kémikusa írt alá. Feladatom ennek megcáfolása volt. Több hónapos intenzív munka után írtam egy ugyancsak számos reakcióegyenletet tartalmazó tanulmányt, amelyben bebizonyítottam, hogy a miniszennyező nem az enalapril-maleát alapanyagból származik, hanem a tablettázás során keletkezik hő és a tablettá gyártás segédanyagai hatására. Ezzel a tanulmánnyal megnyertük a szabadalombitorlást pert itthon és több külföldi országban is megkímélve a Richtert többmilliárd forintos veszteségtől. Mindebből egy sort sem publikálhattam.

A második példám egy cikk a cariprazin analitikájáról. A skizofrénia és mániás depresszió világviszonylatban kiemelkedően hatásos gyógyszerét a Richter kutatói fedezték fel. Több analitikus munkájának irányításával írtam egy cikket a hatóanyag és szintézise intermediereinek analitikájáról. A cikk ma is komputeremben maradt; nem kaptam engedélyt publikálására.

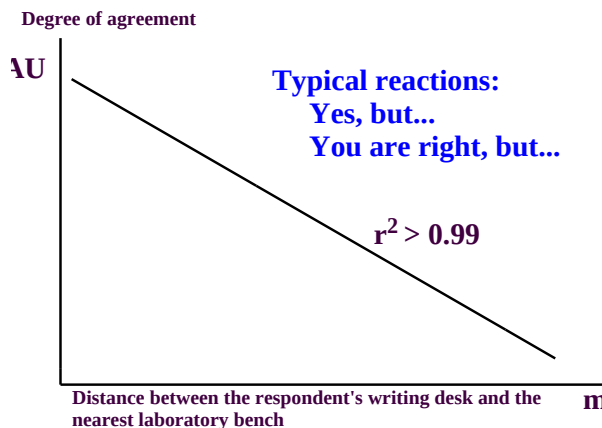
4.4. A szent tehén

Jóval nyugdíjazásom után írtam egy „Szent tehén” című dolgozatot, amelyben leírtam negatív véleményemet gyógyszeralapanyagok hatóanyagtartalmának meghatározására szolgáló gyógyszerkönyvi módszerekről. Ezek csaknem minden esetben titrimetriás vagy UV- spektrofotometriás módszerek. Ezek általában nem szelektívek a hatóanyag-

ra; a legtöbb esetben alkalmazásukkal az engedélyezett százalékos nagyságrendű szennyezéseket hozzáadjuk a hatóanyaghoz. Így javaslatom ezeknek a módszereknek elhagyása volt gyógyszeralapanyagok gyógyszerkönyvi vizsgálatából ill. helyettesítésük a szennyezések szelektív meghatározásával. A „szent tehén” megjelöléssel azt kívántam kifejezni, hogy biztos voltam benne, hogy a gyógyszerkönyvek konzervatív vezetői (bár gondolataimat/javasataimat elő is adtam a vezető, amerikai és európai gyógyszerkönyvek vezetőseinek), azok nem fogják azt elfogadni.

Annál nagyobb volt örömöm attól, hogy az aktív gyógyszeranalitikusok nagy egyetértéssel fogadták gondolataimat. A 15. ábrán látható, hogy cikkem megjelenése után meghívtak egy Elba szigeten megrendezett nemzetközi gyógyszeranalitikai szimpózium nyitó plenáris előadásának megtartására, ahol annak a gondolatmenetnek előadására kértek fel. Előadásomat nagy együttérzéssel fogadta a közönség. Előadásom után néhány héttel meghívást kaptam a Sanofi-Aventis cégtől az előadás megismétlésére Párizsban saját analitikusaik előtt. Ez az előadásom is nagy sikert aratott. Amint az a 15. ábrán látható, két vezető gyógyszergyár, az Eli Lilly és a Merck vezető munkatársai cikket is írtak, amelyben kifejezték egyetértésüket, és számos további példával erősítették meg javaslatomat. Rengeteg hatósági és gyakorlati analitikus véleményét kértem ki javaslatomról. Ezek eredményét az ironikus 16. ábrán mutatom be. Amint az várható volt, a hatóságok nem fogadták el javaslatomat.

How was this idea received?



16. Ábra. Ironikus ábrázolás javaslatom elfogadásáról, illetve elvetéséről hatósági és gyakorlati szakemberek részéről

4.5. Záró gondolatok

Néhány évvel ezelőtt a Magyar Tudomány c. folyóirat elindított egy sorozatot „Ki a tudós?” címmel. Ebben megjelentettem utolsónak szánt cikkemet, amelyben elsősorban az ipari gyógyszeranalitikusok publikációs lehetőségeinek az utolsó évtizedekben bekövetkezett negatív változásait foglaltam össze. A 17. ábra utolsó, keserű mondata azonos a dolgozat zárómondatával.

Magyar Tudomány 182(2021)1, 112–115
DOI: 10.1556/2065.182.2021.1.16

Ki a tudós?

EGY 87 ÉVES,
EGYKORI IPARI VEGYÉSZ-AKADÉMIKUS GONDOLATAI

THOUGHTS OF A 87-YEAR-OLD ONCE
AN INDUSTRIAL CHEMIST-ACADEMICIAN

Görög Sándor
a Magyar Tudományos Akadémia rendes tagja, vegyész
gor4745@t-online.hu

A fent vázolt körülmények miatt szakterületemen a mai körülmények közt sem a „tudós” minősítés, sem az akadémiai tagság nem lenne elérhető számomra.

17. Ábra. Záró gondolataim pályám utolsó szakaszáról keserű záró mondat

Öregkori gondolatok...

The sacred cow: the questionable role of assay methods in characterising the quality of bulk pharmaceuticals

Sándor Görög*

Chemical Works Gedeon Richter Ltd., P.O. Box 27, Budapest 1475, Hungary
Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 34 (2003) 931–937

Drug safety, drug quality, drug analysis

Sándor Görög*

Gedeon Richter Plc., P.O. Box 27, H-1475 Budapest, Hungary
Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 46 (2008) 247–253

... és visszhangjuk.

Is HPLC assay for drug substance a useful quality control attribute?

Jeffrey D. Hofer, Bernard A. Olsen*, Eugene C. Rickard

Analytical Sciences Research & Development, Eli Lilly & Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, USA
Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 44 (2007) 906–913

Abstract

HPLC is a generally accepted method for assay of drug substances. However, recent claims cast doubts on the utility of HPLC assay methods for characterizing quality [S. Görög, J. Pharm. Biomed. Anal. 36 (2005) 931–937]. This study examines the utility of the traditional drug substance HPLC assay as a quality control parameter. HPLC assay data from more than 100 batches for each of eight drug substances were compared to

Use of a Quality-by-Design approach to justify removal of the HPLC weight % assay from routine API stability testing protocols

Peter J. Skrdla*, Tao Wang, Vincent Antonucci, Thomas Dowling, Zhihong Ge, Dean Ellison
John Curran, Ganapathy Mohan, Jean Wyratt

Merck & Co., Inc., P.O. Box 2000, 120 East Lincoln Avenue, Kenilworth, NJ 07033, USA

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 50 (2009) 764–766

Görög [4] published a paper approximately 4 years ago when his primary aim was to cast reasonable doubt on the current industry practice of spending considerable resources to develop and validate specific HPLC assays for various APIs with respect to the regulatory requirements put forth by the FDA and EMA. Due to the significant analytical variability that is typically encountered when using these methods, simply put, Görög stated that the characterization of bulk drug material using these highly specific, yet, methods – at least questionable – with regard to the high method variability, hence that the high variability has a direct correlation with the relatively wide acceptance criteria, measured above.

15. Ábra. Cikk, előadás a “sacred cow”-ról és külföldi visszhangjuk

5. Oktatás

A gyári munka és publikációs tevékenység mellett egész pályám alatt részt vettem az egyetemi oktatásban is. Az első évtizedekben a Semmelweis Egyetem Gyógyszerészi Kémiai Intézetében tartottam nagyszámú kurzust és szemináriumot. Ennek az Intézetnek felterjesztésére kaptam meg 1974-ben a címzetes egyetemi tanári címet. Hosszú pályafutásom alatt valamennyi kémiát oktató hazai és, amint a 18. ábrán látható, nagyszámú külföldi egyetemen is tartottam kurzust és szemináriumot. Külön megemlítem, hogy pályám második felében 15 évig oktattam gyógyszeranalitikát az ELTE Szervetlen és Analitikai Kémiai Intézetében. Amint az a 19. ábrán látható, ezek az egyetemek számos kitüntetéssel jutalmazták munkámat.



18. Ábra. Hazai és külföldi egyetemek, ahol kurzust vagy szemináriumot tartottam

6. Kitüntetések



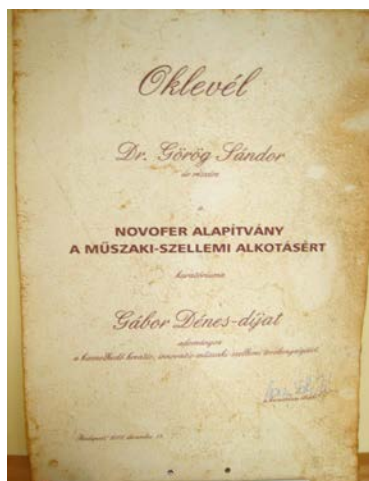
19. Ábra. Az oktatott egyetemek kitüntetései



20. Ábra. Széchenyi díj



21. Ábra. Magyar Köztársasági Érdemrend Középkeresztje



Pillich Lajos (1913-2006), a Richter Gedeon Nyrt főmérnöke, majd elnöke.
Az érmet 2013. november 26-án kaptam „Búcsú a Richtertől 55 év után” c. előadásom alkalmából.

25. Ábra. Pillich Lajos díj

22. Ábra. Gábor Dénes díj

**Richter
Centenarium**
2001



23. Ábra. Richter centenáriumi díj

**Magyar Kémikusok
Egyesülete**

**Magyar
Gyógyszerész-
tudományi Alapítvány**



Than Károly (1995)



Pfeifer Ignác, 2013



26. Ábra. A Magyar Kémikusok Egyesülete és a Magyar Gyógyszerésztudományi Alapítvány díjai



24. Ábra. Richter Gedeon díj



27. Ábra. A Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis emléklapja. Firenze, 2004



28. Ábra. Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság

7. Születésnap megemlékezések

65

MEGHÍVÓ

A Kisfaludy Lajos Alapítvány tudományos ülést rendez

Görög Sándor

65. születésnapja alkalmából

Időpont: 1998. december 9., szerda 14.00 óra

Helyszín: Petőfi Sándor Művelődési Ház, 1103 Budapest, Kada utca 38-40.
(Megközelíthető a Richter Gedeon Rt. főbejáratától 5 perc sétával)

Program:

Elnök: Pungor Ernő, az MTA rendes tagja

1. Dr. Tuba Zoltán osztályvezető: *A Phlogosam[®], Depersolon[®], Arduan[®] és a többiek...*
2. Dr. Horváth Péter osztályvezető: *Analitikai technikák komplex alkalmazása a gyógyszeralapanyagok kutatásában és fejlesztésében*
3. Dr. Gazdag Mária főosztályvezető helyettes: *Királis gyógyszermolekulák vizsgálata*
4. Dr. Szántay Csaba osztályvezető: *Gyógyszeralapanyagok szennyezéseinek meghatározási lehetőségei NMR spektroszkópiával*
5. Görög Sándor igazgató, az MTA rendes tagja: *Pályám emlékezete*

Szívesen látjuk az ülés után egy szerény állófogadáson.

Görög Sándor akadémikus kitüntetése
65. születésnapja alkalmából

A Magyar Gyógyszerészeti Társaság Analitikai Szekciójának, a Magyar Tudományos Akadémia Szervezési és Gyógyszeranalitikai Munkabizottságának és a Magyar Elváltatástudományi Társaság közös előadást tartott Budapesten 1999. január 14-én. Görög Sándor professzor, az MTA rendes tagja 65. születésnapja alkalmából, a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Gyógyszerésztudományi Karának Híres Emlékei Társaságában.

Az alkalommal megemlékezés történt előadást a gyógyszerészi tudományok élettörténetéről, a pályájáról és közéleti tevékenységéről.

A pályáról Burger Kálmán akadémikus, a tudományos életben kitűnő tudományos munkásságát a gyógyszeranalitika területén. Egyben kiemelte az ipari kutató, egyetemi oktató, illetve a közéleti és hazai tudományok érdekében betöltött kiemelkedő tudományos munkásságát a gyógyszeranalitika területén.

A születésnapjára gratuláció után a közönség megrögzött meghívott előadói tartották meg előadásukat.

Prof. Paul Tardos (Olaszország) Gyógyszerészeti Intézet.

A gyógyszerésztudományok analitikai tevékenységéről.

Dr. Klebavich Imre (EGES Gyógyszeripari Rt.)

OPIC-DAR-MEMMI egy új, gyors on-line, off-line kapacitás technika a metabolikus kutatásban.

Prof. Borka Leó (Norvégiai Medicines Control Authority)

A kórtól polimerizáció és az Európai Gyógyszeripari szabványok vizsgálata.

Prof. Nossli Béla (SOTE Gyógyszerészeti Kísérleti Intézet)

Viták a klinikai és a farmakológiai mikrospecifikáció és HPLC analízis.

A tudományos előadások végén Vincze Zoltán professzor, a Magyar Gyógyszerészeti Társaság elnöke Görög Sándor professzort több évtizedes kiemelkedő munkássága elismeréseként Kazay Endre Emlékremény díjjal tüntette ki.

Az MGYT legmagasabb kitüntetését, a Székelyföldi elöl díjjal tüntette ki nem gyógyszeres végzettségű szakembert.

A 65. születésnapjára tartott tudományos ülés folytatásaként, további ipari megfigyeléseket, Görög Sándor az Acta Pharmaceutica Hungarica főszerkesztőjének tette fel, de az MGYT elnöke és a technika szerkesztő, társalgással, egy alkalmi biológiai közleményt szerkesztett és jelentett meg (Acta Pharmaceutica 65, 1-56 (1999)).

A közleményben megjelent tudományos publikációkat a

magyar kémikus és gyógyszerésztársadalom különböző szakterei lettek dolgot, feltérítve tudósok, pályatársak és kollégák írták és ajánlották nagy szeretettel Görög Sándor professzornak. A kétféleképpen Beck Miklós és Bogyai Kálmán akadémikusok, Loh Miklós, Horváth István, Nossli Béla, Nyiredy Szabolcs professzorok és munkatársaik jöttek ki.

Ezenkívül írta nagy meglepetéssel tekintet fogadta szerzői részéről egyet a feladatot, mint az ünnepi előadásoknál való előadás tartására, mint az Acta Pharmaceutica Hungarica közleményében való publikáció írására.

(Balogh István Katalin, Grósz Gyula, Dalnádine Károly Borbála, Tóth Judit, Patai Valentin, Nagy László, Mészáros Gyula, Csabai Margit, Székelyföldi Imre, Klebavich Imre, Tolcsvai Zoltán és Zoltán 800 mg szedővel halála nyugtatóként használták, azonban nem volt farmakokinetikája, ezért nem lehetett).

Az Éger Hírlap hasábjain kevertül kíváncsi Görög Sándor akadémikusnak levélbe írt egyet és még hosszú évekig éltem hazai és nemzetközi tudományos munkásságát.

Dr. Klebavich Imre
Farmakokinetika
Kutatási Laboratórium

Dr. Schön István
Lajos Alapítvány titkára

Görög Sándor akadémikus hetvenéves

Görög Sándor akadémikus hetvenéves. Születésnapja alkalmából köszöntik a kémikusok, akik a legkülönbözőbb szakterületeken, de elsősorban az analitikai kémiai, illetve azon belül a gyógyszeranalitika területén dolgoznak/dolgoztak. Akik gyógyszer-analitikusként, munkájuk során, a napi rutinnál többet akartak felmutatni: cikket írni, doktórátust csinálni (nevezük bárhol is „egyetemi kis” doktori, kandidátúra, PhD vagy tudományok doktora stb.), azok nagy valószínűséggel mind kapcsolatba kerültek Görög Sándorral.

Igy aztán sokan tudjuk, hogy ha a szakmáról van szó „szigorú, de igazságos” és ezzel egy időben tanácsaival segít megtalálni a megoldást. Ha egy fiatal szakember előadásán kérdést tesz fel, attól ugyan meg lehet ijedni, de valószínűleg jó jel, mert akkor a téma érdekli, és érdemesnek találja a „munkát jobbra” tenni... adott esetben javaslataival ebben segít is.

Görög Sándor Szegeden, a JATE TTK-án végzett 1957-ben, mint vegyész. 1957 és 1959 között a JATE a Szervetlen és Analitikai-kémiai tanszékén Beck Mihály professzor mellett volt gyakornok. Ezalatt kutatási eredményeiről tizenkét közleményt írtak. Erről az időszakról Beck Mihály akadémikus emlékezett meg Görög Sándor 70 éves születésnapja alkalmából a 2004. január 6-án rendezett ünnepi ülésen, a termet zsúfolásig megtöltő hallgatóság előtt, a Magyar Tudományos Akadémián (ld. beszámolókat a 101. oldalon).

Görög Sándor 1959-től a Kőbányai Gyógyszergyárban (= Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt.) dolgozik. 1976–1992-ig az Alkalmazott Fizikai Kémiai Kutató Laboratórium vezetője, 1986–1992-ig a Szerves-kémiai Kutatási Főosztály vezetője, 1992–1998-ig a Kutatási Analitikai Központ vezetője, 1999 óta és jelenleg is tudományos tanácsadó.

Kutatási területe az analitikai-kémia, a gyógyszerek (elsősorban a szteroidok) kémiaja, analitikája, továbbá a gyógyszerhatóanyagok szennyezés-profiljának meghatározása a régebbi és a legmodernebb analitikai módszerek külön-külön, illetve együttes felhasználásával [GC, HPLC, TLC, CE kapcsolva UV (ezen belül: differencia-spektrofotometria is), IR, MS, NMR].

Kutatási eredményei mindig a gyógyszerhatóanyag, illetve a gyógyszergyártás során felmerülő kérdések, problémák, anomáliák „mélyére ásásából”, megoldásából, megválaszolásából születtek. Mindez teljesen *ipari környezetben*, ahol a munkában többnyire nem a tudomány, hanem az idő és a pénz a döntő rendező elv. Tudományos

eredményeinek forrása, de egyben nyertese és hasznélvezője is a gyár. Ezen túlmenően természetesen az a kémiai-analitikai szakembergárda, akik végzettségüket tekintve lehetnek vegyészek, vegyészmérnökök vagy gyógyszerészek, és akik a gyógyszerek vizsgálatával foglalkoznak.

Eredményeit számtalan tudományos közleményben, tíz, többnyire angol nyelven megjelent könyvben publikálta. Tudományos munkásságának állomásai: kémiai tudomány kandidátusa (1968), doktora (1973), az MTA levelező tagja (1987), rendes tagja (1995), az MTA Szerves és Gyógyszer-analitikai Munkabizottságának 1986–90 között elnöke, az MTA Kémiai Osztályának elnökhelyettese (1989–96), 1999-től elnöke.

Több tudományos-szakmai szervezetben dolgozott és dolgozik. A Magyar Gyógyszerészeti (Gyógyszertudományi) Társaság (MGYT) Gyógyszer-analitikai szakosztályának elnöke (1976–83), az MGYT alelnöke (1992–96), 1995-től a tudományos bizottság elnöke.

A Magyar Kémikusok Egyesülete Analitikai Szakosztályának elnökhelyettese (1975–90), elnöke (1990–95).

Több nemzetközi szakmai szervezet tagja, és több hazai és külföldi tudományos folyóirat szerkesztője, illetve szerkesztőbizottsági tagja.

Címzetes egyetemi tanár a Semmelweis Egyetemen és az Eötvös Loránd Tudományegyetemen.

Sok szakmai kitüntetés birtokosa. Emlékérmek: Schulek Elemér (1983), Than Károly (1995), Szélléthy László (1996), Kazay Endre (1999), Korisanszky Ottó (2000).

1997 márciusában a Széchényi-díjjal ismerték el tudományos munkásságát.

Görög Sándor a tehetséges fiatal kollegák munkáját mindig figyelemmel kísérte és segítette.

Mint a MKE Analitikai Szakosztály Szerves-analitikai szakcsoportjának elnöke létrehozta a Fiatal kémikusok előadói ülését című rendezvényt, amelyen 35 évnél fiatalabb kémikusok számolnak be munkájukról – az analitikai-kémia bármely (gyógyszer, környezet, élelmiszer stb.) területéről. Az ülés már több mint harminc éve, kétévenként az MKE szervezésében kerül megrendezésre, nagy sikerrel.

A sok fiatal és kevésbé fiatal kémikus nevében szeretettel kívánjuk, hogy tanácsaival, észrevételeivel még sok éven át segítse a kémiai analitikával foglalkozó kollegák munkáját.

Az MKE nevében tisztelettel köszöntjük, jó egészséget és sok örömet kívánunk.

Horvai György – Liptay György – Török Ilona

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA

meghívja Önt

GÖRÖG SÁNDOR AKADÉMIKUS

70.

SZÜLETÉSNAPI ALKALMÁBÓL RENDEZENDŐ ÜNNEPI ÜLÉSRE

Az ünnepi ülés időpontja: 2004. január 6., kedd, 10.00 óra

Helye: Magyar Tudományos Akadémia Székház, Nagyterem
(Budapest, V., Roosevelt tér 9., II. emelet)

Program:

Elnök: Orbán Miklós, az MTA levelező tagja, osztályelnök-helyettes

Köszöntők:

Króó Norbert, az MTA rendes tagja, a Magyar Tudományos Akadémia főtitkára
Liptay András, az MTA rendes tagja, a Kémiai Tudományok Osztályának előző elnöke
Pungor Ernő, az MTA rendes tagja, az Analitikai Kémiai Bizottság örökös tiszteletbeli elnöke
Beck Mihály, az MTA rendes tagja

Tudományos előadások:

Elnök: Tóth Klára, az MTA rendes tagja, az Analitikai Kémiai Bizottság elnöke

Idei Miklós, az MTA doktora, Kéri György, a biológiai tudomány doktora:
Kapilláris elektroforetikus módszerek a gyógyszeranalitikában és a racionális hatóanyag tervezésben

Szántay Csaba, az MTA doktora, Balogh Gábor, Demeter Ádám PhD, Tárkányi Gábor PhD:
Apró megfigyelések, nagy hatások: a "pillangó effektus" érvényesülése az analitikában néhány szerkezetkutatási példán bemutatva

Noszai Béla, a kémiai tudomány doktora:
Egy gyógyszermolekula túranaplója

Az MTA Kémiai Osztályának ünnepi ülése Görög Sándor akadémikus, osztályelnök 70. születésnapja alkalmából

Az ünnepi ülésre 2004. január 6-án került sor a Magyar Tudományos Akadémia székházának nagytermében, amelyet zsúfolásig megtöltött Görög Sándor akadémikus tisztelőinek széles tábora, akadémikusoktól az egyetemi hallgatókig, a családtagok, munkatársak és barátok.

Az ülés első részében köszöntők hangzottak el. Kroó Norbert akadémikus, az MTA főtitkára az Akadémia elnökségének nevében fejezte ki jókívánságait és mondott köszönetet Görög Sándornak az elnökség munkáját segítő aktív, mindig építő jellegű közreműködéséért. Pungor Ernő akadémikus, az Analitikai Kémiai Bizottság örökös tiszteletbeli elnöke Görög Sándort az analitikus társadalom nevében köszöntötte. Kiemelte az ünnepelt szakmai érdemeit a magyar gyógyszer-analitika tradicionálisan magas színvonalának megőrzésében. Lipták András akadémikus, a Kémiai Osztály korábbi elnöke az osztály nevében üdvözölte Görög Sándort, akinek osztályelnöki tevékenységét a következő szavakkal jelle-

mezte: „Görög Sándort úgy ismerjük, mint zenét, festészetet, kirándulásokat és anekdotákat szerető, kedves, szelíd, barátságos kollégát. Bajvívó szerepben még sosem láttam, különösen nem, ha saját dolgait kellett védenie, de vértet öltött, ha az osztály, egy kiváló kolléga, egy tudományterület vagy egy tudományág szorult támogatásra.” Beck Mihály akadémikus Görög Sándor szélsőséges helyzetekkel tarkított szakmai indulását idézte fel: „Már harmadéves korában bekapcsolódott a szegedi Szervetlen és Analitikai Kémiai Intézet munkájába és én voltam az a szerencsés, aki diplomamunkájának és doktori értekezésének munkálataiban vezethettem. Nagyszerű 2 év volt, melynek 12 dolgozatában közölt eredményeit ma is érvényesnek mondhatom. '56-os szereplése miatt Görög Sándornak távoznia kellett Szegedről, de a Richter Gedeon Gyár és a gyógyszer-analitika tudománya hála lehett R. J.-nak, aki az eltávolítást kezdeményezte, mert az akkor nagyon rossz fordulat Görög Sándor életé-

ben egy nagyszerű karrier kiindulópontjává vált”.

A köszöntők elhangzása után tartalmukban és formájukban egyaránt magas színvonalú, Görög Sándor munkájához, érdeklődési köréhez kapcsolódó 20-30 perces tudományos előadásokra került sor. Ennek programja a következő volt:

„Kapilláris elektroforetikus módszerek a gyógyszer-analitikában és a racionális hatóanyag tervezésben” (előadó: Idei Miklós az MTA Doktora, társszerző Kéri György DSc). Idei Miklós előadásában képet kaptunk a módszerek felhasználhatóságáról és teljesíthetőségéről a peptidok analitikájában, igazságügyi és környezetvédelmi minták analízisében, a proteom-, illetve genomkutatásban. „Apró megfigyelések, nagy hatások: a „pillangó effektus” érvényesülése az analitikában néhány szerzetkutatási példán bemutattva (előadó: ifj. Szántay Csaba, az MTA Doktora, társszerzők: Balogh Gábor, Demeter Ádám PhD, Tárkányi Gábor PhD). Szántay Csaba érdekes előadásában arra mutatott be példákat, hogy ipari kutató, ha elhivatott (ilyen volt Görög Sándor is) képes értékes alap-

kutatási eredmények produkálására olyan helyzetekben is, amikor a probléma gyors megoldásának kényszere alatt dolgozik. „Egy gyógyszermolekula túranaplója” (előadó: Noszál Béla, az MTA Doktora). A tudományos program záró előadását Noszál Béla műfajilag formabontó módon abban a formában tartotta, amelyben egy gyógyszermolekula naplóba írhatná viszontagságos utazását egy nagy hatékonyságú folyadékkromatográf oszlopban, illetve magában az emberi szervezetben. A „túrázó” gyógyszermolekula megpróbáltatásokkal terhes utazásának naplóját a közismerten természet- és zenekarát Görög Sándor professzornak, mint „túratársnak” dedikálta.

Az ülés lezárásaként az ünnepelt szólt a hallgatóságához. Miután köszönetet mondott az ülés rendezőinek, a köszöntőket tartó pályatársainak és az előadóknak, pályá-

járól, emlékeiről beszélt. Elmondta, hogy eredményeinek kulcsa egyrészt az, hogy kémikusként, analitikusként, gyógyszer-analitikusként dolgozhatott, másrészt pedig az, hogy tanulmányait a Szegedi Tudományegyetemen végezhetette, ahol megismerte a kémiai kutatás szépségeit, módszertanát. Nagy szeretettel beszélt a kémiát Buchböck Gusztávnál hallgatott tudós orvos édesapjáról, dr. Görög Dénesről, akitől a kémia alapjait tanulta meg, és Diósy Ákosról, a községi Bencés Gimnázium tanárától, akinek felejthetetlen kémiaóráin egy életre eljegyezte magát a kémiával. Változatos élete során számos, a maguk idejében negatívumként értékelt esemény (nem vették fel az ELTE-re, szépen indult szegedi tudományos pályáját politikai okokból kényszerült megszakítani) végső soron jó irányban befolyásolta pályáját. A Richter Rt.-ben eltöltött 45 év során

munkahelyének kezdetben igen gyenge műszerezettségét is sikerült a tudományos előrehaladása szolgálatába állítani: hazai és nemzetközi elismertségét a kémiai reakciókra alapozott analitikai módszereivel alapozta meg. Szavai szerint ma, amikor már megfelelő a műszerezettség, a sikeres ipari analitikai tevékenység azzal a metaforával jellemezhető, hogy a rengeteg rutin jellegű munka közben meg kell találni azokat a csiszolatlan drágaköveket, amelyek megcsiszolásával lehet elismerést szerezni, vagyis dolgozatokat, könyveket írni.

Szavait terveinek felvázolásával zárta. Ezek között a Richter Rt.-ben végzett továbbtanácsadói tevékenység, az MTA Kémiai Tudományok Osztálya elnökeként elvégzendő feladatok, összefoglaló cikkek írása, hazai és külföldi előadások tartása szerepelnek.

Orbán Miklós



A SZAKMAI ÉS TUDOMÁNYOS ÉLET HÍREI

GÖRÖG SÁNDOR AKADÉMIKUS 75 ÉVES

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság, a Gyógyszerészet szerkesztősége és a lap olvasói nevében – 75. születésnapja alkalmából – megkülönböztetett tisztelettel és szeretettel köszöntöm Görög Sándor professzor urat, a Magyar Tudományos Akadémia rendes tagját. Nagy megtiszteltetésnek tartom, hogy e jeles évforduló alkalmából, melynek pontos dátuma 2008. december 27-én volt, mint a lap jelenlegi főszerkesztőjének, nekem jutott az a lehetőség, hogy a gyógyszerészek szeretetét és nagyrabecsülését tolmácsolhatom Görög professzor felé. Őt, a nagytekinthető és nemzetközileg elismert gyógyszeranalitikust, a kiváló tudóst a gyógyszerésztársadalom ugyanúgy tiszteli és maga közé tartozónak érzi, mint a vegyészek.

Jelen köszöntőmnek nem lehet feladata Görög Sándor gyógyszeranalitikusi életművének, tudós pályájának és eredményeinek bemutatása, méginkább nem annak értékelése. Ezt már előttem, nálam sokkal hivatottabb személyek megtették. E helyett arra szeretnék rámutatni, miért lehet/van az, hogy sokan közülünk meglepődnek, amikor kiderül, Görög Sándor nem gyógyszerész, hanem vegyész végzettségű. Annyi szálon kötődik a gyógyszerészethez, olyan sokat tett értünk és oly sokszor kifejtette, hogy miért érzi otthon magát közöttünk – ahogy Ő szokta mondani a gyógyszerészek „nagy családjában” –, hogy érthető, ha kíváncsi a közösség feltétlen tiszteletét és szeretetét. Mivel érte ezt el? Ha csak röviden lehetne válaszolni a kérdésre, akkor azt mondanám: *tudásával, egyenes jellemével és szerénységével.*

Görög Sándor 1933-ban Szombathelyen született, a Szegedi Tudományegyetemen szerzett vegyész diplomát 1957-ben és itt indult tudományos pályája is, a Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék gyakornokaként. Az egyetemi karriert az 1956-os Nemzetőrseben való részvételéért ellene indított fegyelmi eljárás törte derékba. Doktorálását követően útja 1959-ben a Richter Ge-



deon Vegyészeti Gyárba (az akkori Kőbányai Gyógyszerárugyárba) vezetett, ahol pályája gyorsan ívelt felfelé: 1976-1992 között az Alkalmazott Fizikai-kémiai Kutatólaboratórium vezetője, 1986-1992 között a Szerves Kémiai Kutatási Főosztály vezetője, majd 1999-ben történt nyugdíjba vonulásáig kutatási analitika igazgatója volt. A gyártól ez után sem vált meg, mai is itt dolgozik tudományos tanácsadóként. Kutatómunkájának fő területe a gyógyszeranalitika, különös tekintettel a szteroidok analitikájára, a gyógyszerkutatás-fejlesztés alátámasztására analitikai módszerekkel, gyógyszerek szennyezéseinek szerkezet-feliderítése és mennyiségi meghatározása. Eredményességét 11 könyv és ugyanennyi könyvfejezet, valamint több mint 170 tudományos közlemény fémjelzi. 1987-ben az MTA levelező tagjává, majd 1995-ben rendes taggá választották. Két cikluson át volt az MTA Kémiai Osztályának elnökhelyettese, majd elnöke, később az Orvosi és Kémiai Osztály által létrehozott Gyógyszerésztudományi Komplex Bizottság elnökhelyettese, a 2008. évi tisztújítástól pedig elnöke.

Ipari kutatói munkássága mellett jelentős oktatási tevékenységet is végzett és végez ma is. Több egyetem graduális és posztgraduális képzésében vesz részt előadóként, vizsgáztatóként, bírálóként. A gyógyszerészek leginkább a Semmelweis Egyetemen, a Műszeres Gyógyszeranalízis tárgy keretében találkozhat-

tak vele, és bizonyára sokan vannak, akikben nagyszerűen felépített, világos és gyakorlati életből vett érdekes példákkal illusztrált előadásai során támadt érdeklődés a gyógyszeranalitikusi pálya iránt. A Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Karán a Ph.D. programban tart kurzusokat és vesz részt a védések lebonyolításában. Munkásságát az SE c. egyetemi tanári címmel (1975), az SZTE díszdoktori címmel (2007) ismerte el.

Külön kell szólnom a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaságban betöltött tisztségeiről. Nem gyógyszerészként Görög Sándor az utóbbi évtizedekben az egyetlen személy, aki az MGYT csúcspozíciójában is részt vett: 1991-96 között a Társaság alelnöke volt. Több, mint 10 éven át vezette a Gyógyszeranalitikai Szakosztályt és az 1994-ben létrehozott Tudományos Bizottság első elnökének is Őt kérték fel. Nevehez fűződik számos konferencia (CPH és más rendezvények) sikeres tudományos programjának megszervezése. Mégis talán a legnehezebb és legnagyobb kitartást igénylő feladatát, mint az *Acta Pharmaceutica Hungarica* főszerkesztője végezte. 12 éven át fáradhatatlan energiával küzdött a lap életben maradásáért, akvirálta a közleményeket és járult hozzá ahhoz, hogy a gyógyszerész tudományok eredményeit megismerhessék a közfoglalomban dolgozó gyógyszerészek is. Emberi nagyságát mutatja, hogy mikor a gyógyszerészek egy bizonyos köréből méltatlan támadás érte a tudományos megalapozottságú továbbképző cikkek érdekében tett nyilatkozatáért, akkor sem fordított hátat a Társaságnak. Felül tudott emelkedni a sérelmeken és tudott megbocsátani. Ezt csak a legtisztább erkölcsű és a legnemesebb lelkű emberek tudják megtenni.

A gyógyszerészeti tudományok méltó akadémiai képviseléséért Görög Sándor nagyon sokat tett. Támogatta a Gyógyszerkémiai és Gyógyszerkeletológiai Munkabizottság létrejöttét, kiállt a Gyógyszerésztu-

dományi Komplex Bizottság létrehozása mellett, számtalan kollégát segített a tudományos fokozatszerzésben. Sokan kértünk Tőle előzetes véleményt, vajon elegendőnek tartja-e a tudományos teljesítményt az eljárás megindításához. Görög Sándor őszinte, szigorú véleményére, mint zsinórmértékre tekinthetünk. Ha hiányosságot látott azt egyenesen megmondta, ugyanakkor mindig tudott bátorítást, útmutatást adni a további munkához.

Ugyanez a jó szándék és korrektség jellemzi akadémiai megnyilvánulásait is, nála nincs kettősmérce, véleményét belső értékrendje szerint

alakítja ki. Van mit tanulnunk Tőle e téren is.

Görög Sándor munkabírása is bámulatra méltó. Jelenleg 2 nemzetközi folyóirat a *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* és a *Trends in Analytical Chemistry* szerkesztője. További hazai és nemzetközi folyóiratok szerkesztőbizottságainak tagja. A VIII. Magyar Gyógyszerkönyv Szerkesztőbizottságának társelnöke. A *United States Pharmacopoeia* szakértői bizottságának tagja.

Sokoldalú munkásságát a legmagasabb kitüntetésekkel ismerték el. Ezek közül a fontosabbak: Széchenyi-díj (1997), Gábor Dénes-díj

(2001), Magyar Köztársasági Érdemrend középkeresztje (2007), Than Károly, Szébellédy László, Schulek Elemér, Kazay Endre, Societas Pharmaceutica Hungarica, Markusovszky Károly, Koritsánszky Ottó, Nikolic Károly, Richter Gedeon emlékérem.

Kedves Görög professzor úr, kedves Sándor!

Köszönjük a gyógyszerészet érdekében kifejtett tevékenységét. Kívánjuk, hogy jó egészséggel, az Önre oly annyira jellemző derűvel és humorral végezze munkáját még hosszú időn keresztül. Isten éltesse sokáig!

Takácsné Novák Krisztina

Görög Sándor akadémikus köszöntése

Tudom, kicsit megkésétt a köszöntőnk, hiszen Görög Sándor akadémikus december 27-én töltötte be 80. életévét. Munkahelyén, a Richter Gedeon gyógyszerészeti gyárban barátai, munkatársai köszöntötték ez alkalomból. A Magyar Kémikusok Egyesülete kiemelkedő tudományos munkásságáért és a magyar vegyipar érdekében végzett több évtizedes fáradhatatlan tevékenységéért a Pfeifer Ignác Emlékérmet adományozta Görög Sándornak, melyet az eseményen az Egyesület elnök asszonya, Simonné Sarkadi Livia adott át.

Úgy gondolom, a köszöntés sohasem késő, különösen nem lapunknak a magyar gyógyszeriparról szóló tematikus számában, melynek fővédnöke Bogsch Erik úr, a Richter vezérigazgatója és a MAGYOSZ elnökeként a magyar gyógyszeripar első embere. Reméljük, Görög professzor úr is örömmel veszi, és megbocsátja késedelmünket, ha ebben a számban olvashatja méltatásunkat.

Görög Sándor pályája a szegedi József Attila Tudományegyetem (ma Szegedi Tudományegyetem) Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszékén indult. A sors úgy hozta, hogy ma a tanszék vezetője a lap felelős szerkesztője. Görög Sándort innen – 1956-os helytállásáért – a forradalom bukása után eltávolították. A rendszerváltás után az Egyetemi Tanács nevében az egyetem rektora előbb levélben, majd díszdoktorrá avatása alkalmából személyesen is megkövette a sérelmet szenvedett Görög professzort. A politika egy egyetemi karrier elindulását megakadályozta, de a hazai és a nemzetközi tudomány gazdagodott egy kiemelkedő gyógyszer-analitikussal.

Görög Sándor 1959-ben került a Richterbe (akkor Kőbányai Gyógyszerárugyár). Kutatópályája ott bontakozott ki, ő pedig ott vált nemzetközi híré tudóssá és vezető ipari szakemberré. 1987-től tagja az MTA-nak. 1998-tól a Kémiai Osztály elnöke volt két cikluson keresztül. Mint doktorképviselő, abban az időben részt vettem az Osztály ülésein és tapasztalhattam, hogy nyugodtsággal, megfontoltsággal könnyen úrrá tudott lenni az ülések legkritikusabb helyzetein is. Ekkor ismerhettem meg őt mélyebben is, tapasztalhattam emberségét, segítőkészségét, a fiatalokat illető figyelmét, és meggyőződhettem, hogy a magas tudós testületben is vannak olyanok (szerencsére többen is) akik méltóak a tiszteletünkre, megbecsülésünkre.

Mindig nagyra tartottam a szakmai igényességét. Úgy vélem, tudósként példát mutatva és tudományszervezőként etikusan lobbizva sokat tett a gyógyszerészeti tudományok rangjának emeléséért, hazai elismertetéséért.

Nagy figyelemmel és érdeklődéssel olvastam családtörténeti önéletrajzát, a *Repkényszaggatást* néhány évvel ezelőtt. Tudtam valamit korábban is családjának tragikus történetéről, életének kemény megpróbáltatásairól, de ekkor értettem meg, hogyan edzhetette őt az élet azzá a nyugodt, megfontolt, kiegyensúlyozott és végül is boldog férfiemberré, akit a múlt század végén volt szerencsém megismerni.

Vegyész, gyógyszerész, kémikus, ami a szakmát illeti. Emellett végtelenül sokoldalú és művelt ember. Otthonos az irodalom, a zene, a képzőművészet, de ugyanúgy az ország természeti értékei terén is. Szívesen utazás.

Kedves Professzor Úr! Köszönjük azt a sok mindent, amit gyógyszeripari vezetőként, tudósként, tanárként, folyóirat-szerkesztőként, tudományszervezőként, egy szóval emberként értünk tett, a jelenünkért, a jövőnkért, hogy otthonunknak, ha-



Görög Sándor átveszi a Pfeifer Ignác Emlékérmet Simonné Sarkadi Liviától

zánkunk érezhessük ezt az országot, ahol élünk. Kívánunk munkás hétköznapiakat és szívderítő, pihentető hétvégeket még hosszú évekre jó erőben, egészségben, szellemi frissességben! Isten éltesse, Sándor bátyám!

Kiss Tamás

MKE-konferenciák

Magyar Kémikusok Egyesülete Küldöttközgyűlés

Időpont: 2014. május 16. 10:00

Helyszín: Budapest – Fasori Evangélikus Gimnázium
Budapest, 1071 Városligeti fasor 17–21.

Megközelítés:

Az M1 földalatti Bajza utcai megállójától a Bajza utcán besétálva a Benczúr utca irányába a 3. keresztutca a Városligeti fasor.

A regisztráció 9:00-tól kezdődik

A közgyűlési dokumentumok honlapunkról letölthetők.

A küldötteket, szakosztályok, szakcsoportok, területi szervezetek, munkahelyi csoportok vezetőit és minden egyesületi tagtársunkat szeretettel várjuk.

Biztonságtechnika Továbbképző Szeminárium

2014. június 11–13.

Hotel Ramada, Balatonalmádi, Bajcsy-Zsilinszky u. 14.

Online regisztráció: hamarosan

Kiállítók jelentkezését szeretettel várjuk.

TOVÁBBI INFORMÁCIÓK: Körtvélyessy Eszter,
eszter.kortvelyessy@mke.org.hu

ESCAPE 24 – European Symposium on Computer Aided Process Engineering

2014. június 15–18.

Helyszín: Magyar Tudományos Akadémia, Budapest,
Széchenyi István tér 9.

ONLINE REGISZTRÁCIÓ:

<https://www.mke.org.hu/conferences/escape24/registration/>
Kiállítók jelentkezését szeretettel várjuk.

TOVÁBBI INFORMÁCIÓK: Bondár Mónika, escape24@mke.org.hu

A SZAKMAI ÉS TUDOMÁNYOS ÉLET HÍREI

GÖRÖG SÁNDOR AKADÉMIKUS 80 ÉVES

Az idő könyörtelenül és gyorsan szalad. Nemrég köszöntöttük Görög Sándor akadémikust e lap hasábjain 75. születésnapja alkalmából és már is itt az újabb kerek évforduló. Akármilyen hihetetlennek tűnik, amikor ránézünk, ha beszélünk vele, látjuk töretlen aktivitását, de tény, hogy Görög professzor úr 80 éves. A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság, a Gyógyszerészet szerkesztősége és az egész gyógyszerész társadalom nevében megkülönböztetett tisztelettel és szeretettel köszöntjük Öt. Ez a köszöntő elsősorban nem a nemzetközi hírű tudós, a magyar gyógyszeranalitika kiemelkedő személyisége tudományos tevékenységének méltóságáról szól. Sokkal inkább arról, hogy tolmácsolja a gyógyszerészek szeretetét, tiszteletét és nagybecsülését Görög professzor felé, akit mindig magunk közé tartozónak éreztünk, hiszen annyi szálon kötődik a gyógyszerészethez, olyan sokat tett a magyar gyógyszerésztudomány előmozdításáért és a Társaságért.

Görög Sándor 1933. december 27-én született Szombathelyen, a Szegedi Tudományegyetemen szerzett gyógyszer diplomát 1957-ben és itt indult tudományos pályája is, a Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék gyakornokaként. Az egyetemi karriert az 1956-os Nemzetörségben való részvételéért ellene indított fegyelmi eljárás törte derékba. Doktorálását követően útja 1959-ben a Richter Gedeon Vegyészeti Gyárba (az egykori Kőbányai Gyógyszerárú Gyárba) vezetett, ahol pályája gyorsan ívelt felfelé. Előbb a Fizikai-kémiai Kutatólaboratórium vezetője, majd a Szerves Kémiai Kutatási Főosztály vezetője, végül a kutatási analitika igazgatója lett. 40 évnyi szolgálat után, 1999-ben vonult nyugdíjba, de a gyártól ekkor sem vált meg, tudományos tanácsadóként dolgozott 2013 végéig. Kutatómunkájának fő területe a gyógyszeranalitika, különös tekintettel a szteroidok analitikájára, a gyógyszerkutatás-fejlesztés alátámasztása analitikai módszerekkel, gyógyszerek szennyezéseinek szerkezet-felderítése és mennyiségi meghatározása. Eredményességét 11 könyv, számos könyvfejezet, valamint 200-hoz közeli tudományos közlemény fémjelzi. 1987-ben az MTA levelező tagjává, majd 1995-ben rendes taggá választották. Két cikluson át volt az MTA Kémiai Osztályának elnökhelyettese, majd elnöke, később az Orvosi és Kémiai Osztály által létrehozott Gyógyszerésztudományi Komplex Bizottság elnökhelyettese, majd elnöke. Ipari kutatói munkássága mellett jelentős oktatási tevékenységet is végzett több egyetemen, amit a Sem-



melweis Egyetem címzetes egyetemi tanári címmel, a Szegedi Tudományegyetem díszdoktori címmel ismert el.

Kötődését a gyógyszerészethez az is jól mutatja, hogy a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaságban többféle tisztséget betöltve évtizedeken keresztül dolgozott. Nem gyógyszerész végzettségüként vett részt az MGYT csúcsvezetőségében, 1991-96 között a Társaság alelnöke volt. Több mint 10 éven át vezette a Gyógyszeranalitikai Szakosztályt és Ő lett az 1994-ben létrehozott Tudományos Bizottság első elnöke is. Nevéhez fűződik számos konferencia (CPhH és más rendezvények) sikeres tudományos programjának megszervezése. Mégis talán a legnehezebb és legnagyobb kitar-

tást igénylő feladatot az *Acta Pharmaceutica Hungarica* főszerkesztőjeként végezte. 12 éven át fáradhatatlan energiával és sikerrel küzdött a lap életben maradásáért. Neki is köszönhetjük, hogy a Társaság tudományos folyóirata ma is létezik és szolgálja a gyógyszerészek tudományos ismereteinek szinten tartását.

A gyógyszerészeti tudományok méltó akadémiai képviseléséért Görög Sándor nagyon sokat tett. Támogatta a Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Munkabizottság létrejöttét, kiállt a Gyógyszerésztudományi Komplex Bizottság létrehozása mellett, számtalan kollégát segített a tudományos fokozatszerzésben. A hazai és nemzetközi tudományos közéletben aktív szerepet játszott és játszik ma is, plenáris előadások tartásával, folyóiratok szerkesztőjeként, magyar és angol nyelvű könyvek és könyvfejezetek szerzőjeként. Jó hírünket vitte a nagyvilágba, nyugodtan mondhatjuk, hogy kémiai és gyógyszerésztudományi körökben Görög Sándor neve a legismertebb és legelismertebb magyar kutatók között van külföldön. Sokoldalú munkásságát a legmagasabb kitüntetésekkel ismerték el. Ezek közül a fontosabbak: Széchenyi-díj (1997), Gábor Dénes-díj (2001), Magyar Köztársasági Érdemrend középkeresztje (2007), Than Károly, Szabellédy László, Schulek Elemér, Kazay Endre, Societas Pharmaceutica Hungarica, Markusovszky Károly, Koritsánszky Ottó, Nikolics Károly, Richter Gedeon emlékérem.

Görög Sándort a páratlan munkabírással és sokoldalúsággal jellemzi. Műveltsége, jártassága a zene, festészet és irodalom területén közismert, mint ahogy azt is tudjuk róla, hogy lelkes túravezetőként sokakat vezetett Magyarországon legszébb tájaira. Mindezek felül 2011-ben még tudott újat mutatni önmagából, amikor megjelent „Rep-kényszaggatás. Önéletrajz, családtörténet, korrajz a 20.

századból” című könyve. Ebből megismerhettük családjának tragikus történetét, sorsának alakulását a vészkor-szak után, és azt a lelkiert, amellyel szembe tudott szállni minden nehézséggel, hogy végül boldog és sikeres ember lehessen. Szépírói tehetségét és emberi nagyságát tükrözi ez a mű. Ennyi adottság, párosulva jó egészséggel, fizikai és szellemi frissességgel 80 évesen is, ez a Teremtő ajándéka, mely csak keveseknek adatik meg.

Kedves Görög professzor úr! Kedves Sándor! Köszönjük a gyógyszerészet érdekében kifejtett tevékenységét, a gyógyszerészek iránt mutatott szimpátiáját és támogatását. Kívánjuk, hogy jó egészségben, az Önre oly annyira jellemző derűvel és humorral végezze tovább munkáját és még hosszú időn keresztül maradjon köztünk.

Isten éltesse sokáig!

Takácsné Novák Krisztina



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jpba

Preface



Editorial

In Honour of the 80th Birthday of Professor Sándor Görög

On behalf of the Editorial Advisory Board of the Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis (JPBA) and the Publisher, Elsevier B.V., as well as on behalf of the pharmaceutical and biomedical analysis community, many colleagues and friends all over the world it is our great pleasure and privilege to congratulate Professor Sándor Görög, Editor of JPBA on the occasion of his 80th birthday.

The contribution made by Sándor to the creation of this journal is best described with the text published in JPBA in 1998 based on the memories of Sándor dated August 14th, 1997: "In May 1981 Professor, Dr. Anthony F. Fell was on a lecturing tour in Hungary. After some hectic and exhausting days his host, Professor Sándor Görög, suggested a walk in the beautiful *Pilis* mountains, north of Budapest. Tony accepted the invitation and told to his host, in advance, that he intended to take this opportunity to discuss a very important matter with him. It was a bright sunny day when the two scientists began their hike. After walking for a while they found a nice, romantic place in the forest for a rest. As soon as they sat down, Tony began to talk. He spoke with great enthusiasm about his plan to establish a journal to cover

the wide and rapidly expanding field of pharmaceutical and biomedical analysis. His host liked the idea and they went into detail about the first steps to be taken and the strategy to be followed. In the course of the intense discussion they almost completely lost the contact with their surroundings and did not notice that in the meantime the sky became threateningly dark. A thunderstorm suddenly burst out. Being far from any sheltered place the only thing they could do was to run until the next village and take a bus to Budapest. The distance to walk in downpour to the charming mountain village *Csobanka* was 3–4 km and they were drenched to the skin when they arrived there. Then they said to each other the, now historical words: "after this stormy start the Journal certainly will have a bright future". This is the story how JPBA (meantime also celebrating its 30th anniversary) was started. The fact that Prof. Fell considered it important to discuss his idea with Sándor, is self-explanatory about Sándor's status and reputation in this field. Sándor was of course a member of the first Advisory Board of JPBA in 1983 when the Journal was established. His paper: *Görög, S., Rényi, M., Laukó, A. Analytical methods based on transformations with hydrochloric acid* was published in Volume 1. Issue No 1.

It is really challenging to describe in a few words Sándor's very delicate, perfectly balanced, extremely intelligent and charming personality. It is a great honor, pleasure and privilege to have Sándor recount his childhood stories, as a guide for Budapest's architectural sites and beautiful museums, as a host in his house together with Marianne or chatting with us on our annual Editors Meetings, which we all agree that these are the greatest moments in our lives.

This year's special issue of JPBA on Review Papers represents a tribute for Professor Sándor Görög's role as one of the true founding fathers of JPBA, as well as for his brilliant scientific achievements in the field of pharmaceutical analysis. The Editors wish also to express our gratitude for the authors of this issue, as

well as the reviewers and the team from Elsevier (David Sleeman, Patricia Massar and Jeniv Praveenkumar) who have contributed to the success of this special issue.

We all warmly congratulate Sándor with his 80th anniversary on December 27th, 2013 and wish him many more healthy and successful years for the prosperity of our journal and our common field of research.

Bezhan Chankvetadze
Jun Haginaka
Ruhi Moaddel
Sergio Pinzauti
Editors of the Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis



Contents lists available at ScienceDirect

Trends in Analytical Chemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/trac

In the news

Sándor Görög makes an outstanding contribution

With Professor Sándor Görög celebrating his 80th Birthday last December, it is a great pleasure to mark that milestone in *Trends in Analytical Chemistry (TrAC)*, for which he has been a Contributing Editor for 28 years. He has also been Editor of *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* since it was founded in 1983.

Sándor's main fields of interest are analytical chemistry (pharmaceutical analysis with emphasis on the use of spectroscopic, chromatographic and hyphenated techniques in the identification and determination of impurities and degradation products); and, pharmaceutical chemistry with emphasis on steroids.

His first article in *TrAC* was on steroid analysis in the pharmaceutical industry [1], on which topic he was also joint author of a

book [2] and Editor of a series of volumes [3].

His list of publications shows that he was author or editor of 11 books, 14 chapters in books (see attached list) and some 175 scientific papers. Apart from playing an active role as a Contributing Editor on *TrAC*, he has published some 20 contributions in the journal, including review articles, meetings reports, book reviews and editorials. Most recently, he was joint Guest Editor with Steven W. Baertschi of the Special Issue of *TrAC* on The Role of Analytical Chemistry in Drug-Stability Studies [4].

Following university, Sándor was based at Chemical Works Gedeon Richter Ltd, where, after 55 years with this leading pharmaceutical company in Hungary, he was Scientific Advisor when he retired last December.

In 1990, following the dramatic changes in Eastern Europe with the fall of the so-called Iron Curtain, Sándor was well placed to make a politically interesting comment on how these changes might affect analytical chemistry in the region.

In an Editorial [5], he sketched a picture of the situation of analytical chemistry in Eastern Europe at that time and then outlined the future prospects.

He foresaw that, with the Iron Curtain eliminated and travelling possibilities liberalized, a great wave of scientists, among them analytical chemists, would seek the opportunity to gain valuable experience in leading western laboratories.

Sándor also assessed that there could be rapid development in the cooperation between the local industrial companies in Eastern Europe manufacturing analytical instruments and leading western companies.

"In summary, although the present situation is rather difficult and further difficulties can be expected in the near future, I look to the future of analytical chemistry in Eastern Europe with 'cautious optimism'," he wrote.

Sándor is continuing as a Contributing Editor on *TrAC*, and is currently joint Guest Editor with Boris Milan of a forthcoming Special Issue of *TrAC* on Qualitative Analysis.

We on *TrAC* are so grateful to have had, and to continue to have, the benefit of Sándor's knowledge, experience and wisdom in the field of analytical chemistry.



Fig. 1. Sándor Görög celebrates his 80th Birthday.

References

- [1] S. Görög, Steroid analysis in the pharmaceutical industry, *Trends Anal. Chem.* 3 (1984) 157–161.
- [2] S. Görög, Gy. Szász, Analysis of Steroid Hormone Drugs, Akadémiai Kiadó,

2023. december

Hírek

90

GÖRÖG SÁNDOR AKADEMIKUS 90 ÉVES

A Széchenyi-díjas akadémikus, a magyar gyógyszer-analitika legnagyobb élő alakja, nemzetközi hírnű tudós, Társaságunk szenátora, *Görög Sándor* december 27-én tölti be 90. életévét. Szívből jövő szeretettel, megkülönböztetett tisztelettel köszöntjük e jeles esemény kapcsán. Tolmácsoljuk a Társaság Elnökségének és az egész gyógyszerész közösségnek a nagyrabecsülését és jókívánságait. Isten éltesse sokáig!

Több alkalommal volt szerencsénk már Professzor Urat köszönteni e lap hasábjain. Ezeket és más szer-zeteket, folyóiratok méltatásait most végigolvasva, nyugodtan állíthatjuk, hogy szinte nincs olyan nemes, magasztos jelző, amit le nem írtak volna róla. Kiváló tudós, akit szakmai igényesség és példamutató etikusság jellemzett egész életében. Kiegyensúlyozott, derűs személyiség, kiemelkedő intelligenciájú, széles körű műveltségű, jártas a szépirodalomban és a klasz-szikus zenében, érdeklődik a festészet iránt, a természet szépségeinek csodálója, egykori túravezető, és még sorolhatnánk sokoldalúságát. Meggyőződésünk, hogy ezeket a jelzőket Görög Sándor egytől egyik ki-érdemelte. Jelen köszöntőnkben ezért nem próbáljuk felülmúlni őket, mert ez lehetetlen, nem ismertetjük részletes szakmai életrajzát, hanem rendhagyó mó-don arra koncentrálunk, mit tett a magyar gyógyszer-analitikáért, a Társaságért, amivel kivívta e közösség feltétel nélküli tiszteletét és szeretetét. Görög Sándor maga is érezhette ezt a szeretetet és megbecsülést, amikor legutóbb az MGYT Centenáriumú évének nyi-tó ünnepségén, szeptemberben megjelent. Örömmel láttuk, hogy magas kora ellenére kielégítő fizikai álla-potban van és csodálatra méltó szellemi frissességnek örvend. Bár maga ezt már nem így kommentálta, utalva az idő okozta hanyatlásra, sokunk szeretné ezt a kort ilyen kondícióban megélni.

„Görög Sándor, aki bevezette a kémiát az analitikai kémiába”, ezekkel a szavakkal mutatta be az Angol Gyógyszerészeti Társaság egy vezető tisztségviselője a világhírességekből álló asztaltársaságnak az esti fo-gadáson, amikor 35 évesen élete első előadását tartotta egy angliai konferencián. „Nagyon nagy feltűnést keltettem, mivel minden műszerezettség nélkül, pusztán kémiai gondolkodással sikerült megoldanom egy csomó feladatot...” – nyilatkozta a vele készült, la-punkban megjelent interjújában két évvel ezelőtt. Ipari gyógyszer-analitikus kutatóként eljutott a tudomá-nyos ranglétra legmagasabb szintjére. Példát adott ab-ból, hogy tehetséggel és lankadatlan szorgalommal,



éjszakákat áldozva a munkának, lehet 13 könyvet, 14 könyvfjezetet és közel 170 publikációt megírni, és ezzel a nemzetközi gyógyszer-analitika meghatározó tudósává válni. Két rangos folyóirat (*Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* és a *Trends in Analytical Chemistry*) szerkesztőjeként dolgozott hosszú időn át. Mindkét folyóirat megemlékezett 80. születésnapjáról, amikor még aktív szerkesztői mun-kát végzett. A JPBA méltatásából idézünk most egy részt magyar fordításban, amely a lap alapításának történetét meséli el. „1981 májusában, Professor Dr. Anthony F. Fell Magyarországon járt előadói körúton. Néhány sűrű és kimerítő nap után vendéglátója, Görög Sándor professzor egy kirándulásra invitálta a Budapesttől északra fekvő, gyönyörű Pilis hegység-be. Tony elfogadta a meghívást és előre jelezte, hogy az alkalmat ki akarja használni, hogy egy nagyon fontos dolgot megbeszéljenek. Egy ragyogó, napsütéses napon indult neki a túrának a két tudós. Egy ideig gyalogol-tak, majd egy szép, pihenésre alkalmas tisztásra értek az erdőben. Ahogy leültek, Tony beszélni kezdett. Nagy

lelkességgel ismertette tervét egy folyóirat alapításáról a rohamosan fejlődő gyógyszer- és biomedicinális analitika számára. A házigazdának tetszett az ötlet és belemerültek a részletek megvitatásába. Az intenzív diskurzus alatt szinte teljesen elvesztették a külvilággal a kapcsolatot és nem vették észre, hogy az égbolt fenyegetően elsötétült. Hirtelen vihar tört ki. Nem lévén a közelben semmi menedékre szolgáló hely, nem tehettek mást, futottak a következő faluig, majd busszal utaztak vissza Budapestre. A Csobánkáig vezető 3-4 km-es úton tökéletesen bőríg áztak. Akkor ezeket, a ma már történelmi szavakat mondták egymásnak: »Ezután a viharos kezdet után a folyóirat biztos, hogy fényes jövő előtt áll.«

Görög Sándor a gyógyszerészeti tudományok méltó akadémiai képviselőtéért nagyon sokat tett. 1987-ben az MTA levelező tagjává, majd 1995-ben rendes taggá választották. Két cikluson át volt az MTA Kémiai Osztályának elnökhelyettese, majd elnöke, később az Orvosi és Kémiai Osztály által létrehozott Gyógyszerész tudományi Komplex Bizottság elnökhelyettese, majd elnöke. Támogatta a Gyógyszerkémiai és Gyógyszer technológiai Munkabizottság létrejöttét, javaslatára került be a gyógyszer-technológia, az eredetileg gyógyszerkémiai kezdeményezés mellé. Az idő teljes mértékben őt igazolta. A 27 éve működő Munkabizottság éves szimpóziuma e két tudományterület rangos fórumává vált. 2014-ben itt vehette át Görög Sándor a „Magyar Gyógyszerkutatásért” díjat.

Illő, hogy legrészletesebben a Társaságban betöltött szerepére térjünk ki. Nem gyógyszerészként Görög Sándor az egyetlen személy, aki az MGYT csúcsezetésében is részt vett, 1991–96 között a Társaság alelnöke volt. Több mint 10 éven át vezette a Gyógyszeranalitikai Szakosztályt és az 1994-ben létrehozott Tudományos Bizottság első elnökének is őt kérték fel. Nevéhez fűződik számos konferencia (CPH és más rendezvények) sikeres tudományos programjának megszervezése. Mégis talán a legnehezebb és legnagyobb kitartást igénylő feladatot mint az *Acta Pharmaceutica Hungarica* főszerkesztője végezte. 12 éven át fáradhatatlan energiával küzdött a lap életben maradásáért, akvirálta a közleményeket és járult hozzá ahhoz, hogy a gyógyszerész tudományok eredményeit megismerhessék a közforgalomban dolgozó gyógyszerészek is. A Társaság érdekében végzett értékes munkájáért megkapta az MGYT létező összes kitüntetését.

90 év, majd egy évszázad, amit átélt. Élete nem volt nehézségektől, tragédiáktól mentes, ahogy ezt önlelőrajzi, családtörténeti regényéből, a 2011-ben megjelent „Repkényszaggatás”-ból megismerhettük. Ezt a könyvet érdemes mindenkinek elolvasni. Két recenzióból vett idézettel kívánjuk ezt alátámasztani. Az első Beck Mihály, a szerző egykori témavezetője, későbbi akadémikus társa és egyben legjobb barátja írta. „Megrendítő könyv, melyet mindenkinek el kellene olvasni, aki valós képet kíván kialakítani a 20. század magyar történelméről. (...) Görög Sándor, a nemzetközi tekintélyű magyar kémikus könyve dokumentumokra támaszkodva mutatja be egy zsidó eredetű, de már korán katolizált és nagyon vallásos magyar család történetét. (...) Rendkívül érdekes, amit politikai véleményeinek időbeli alakulásáról, identitástudatának kialakulásáról ír.” A másodikat Hankó Zoltán akkori felelős szerkesztő e lap hasábjain közölte. „A könyv a szerző szüleinek ifjúkorától napjainkig egy évszázadot ível át. Ez az évszázad »az emberiség, a családom és jómagam számára is tele volt rettenettel« – írja az előszóban. S valóban az olvasó megismerheti Görög Sándor a nemzetközileg elismert akadémikus, a sikeres kutató és a köztisztvisletben álló közéleti ember életének rivaldafény mögötti színtereit, származását és szülei sorsát, gondtalan gyermekkorát és tragikus ifjúságát, pályaválasztását és karrierjének néhány állomását, kötődéseit és véleményét a korról, álláspontját a nemzetről és az identitásról, gondolatait a kémia és a művészet kapcsolatáról, az etikáról, a szenvedésről és Istenről.”

Sokoldalú munkásságát a legmagasabb kitüntetésekkel ismerték el. Ezek közül a fontosabbak: Széchenyi-díj (1997), Gábor Dénes-díj (2001), Magyar Köztársasági Érdemrend középkeresztje (2007), Than Károly, Szébellédy László, Schulek Elemér, Kazay Endre, Societas Pharmaceutica Hungarica, Markuszovszky Károly, Koritsánszky Ottó, Nikolics Károly, Nyiredy Szabolcs, Richter Gedeon Emlékérem.

Kedves Görög Professor Úr, kedves Sándor! Köszönjük a gyógyszerészet érdekében kifejtett tevékenységét. Kívánjuk, hogy amíg Isten engedi e földi létet, maradjon meg szellemi frissessége, őrizze meg érdeklődését a tudomány, a gyógyszerészet és Társaságunk iránt, hogy még sokáig örüljünk, ha látjuk, kérdezhessük, ha szükségünk van rá. Érezze, hogy mennyire közelünk tartozik, mennyire tiszteljük és szeretjük.

Takácsné Novák Krisztina
Szökő Éva

Magyar Kémikusok Lapja 79 (2004) 63

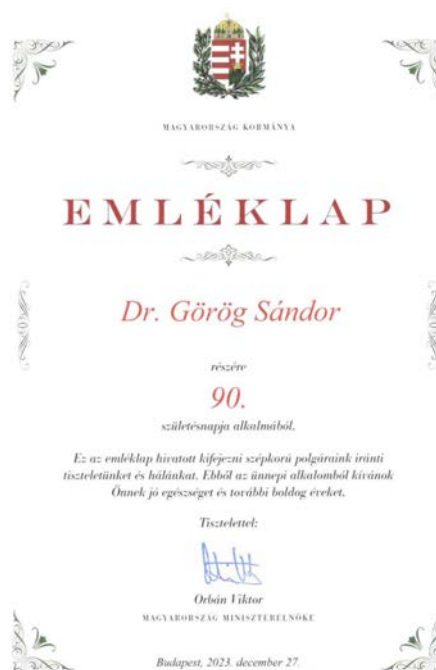
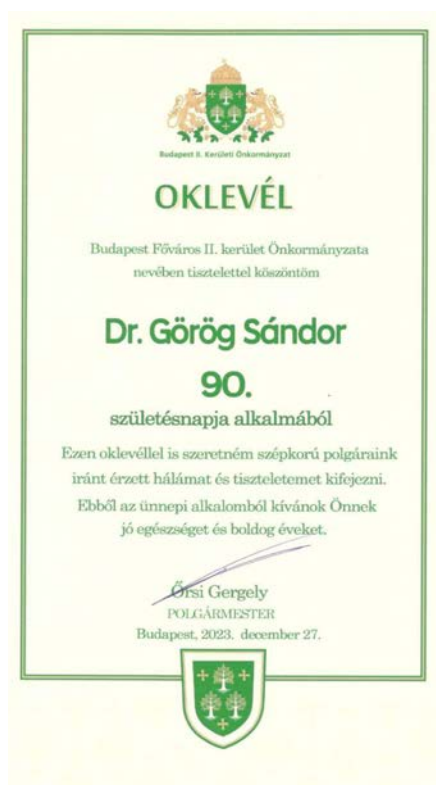
Köszöntések a Kémiai Osztály 2023. decemberi ülésén

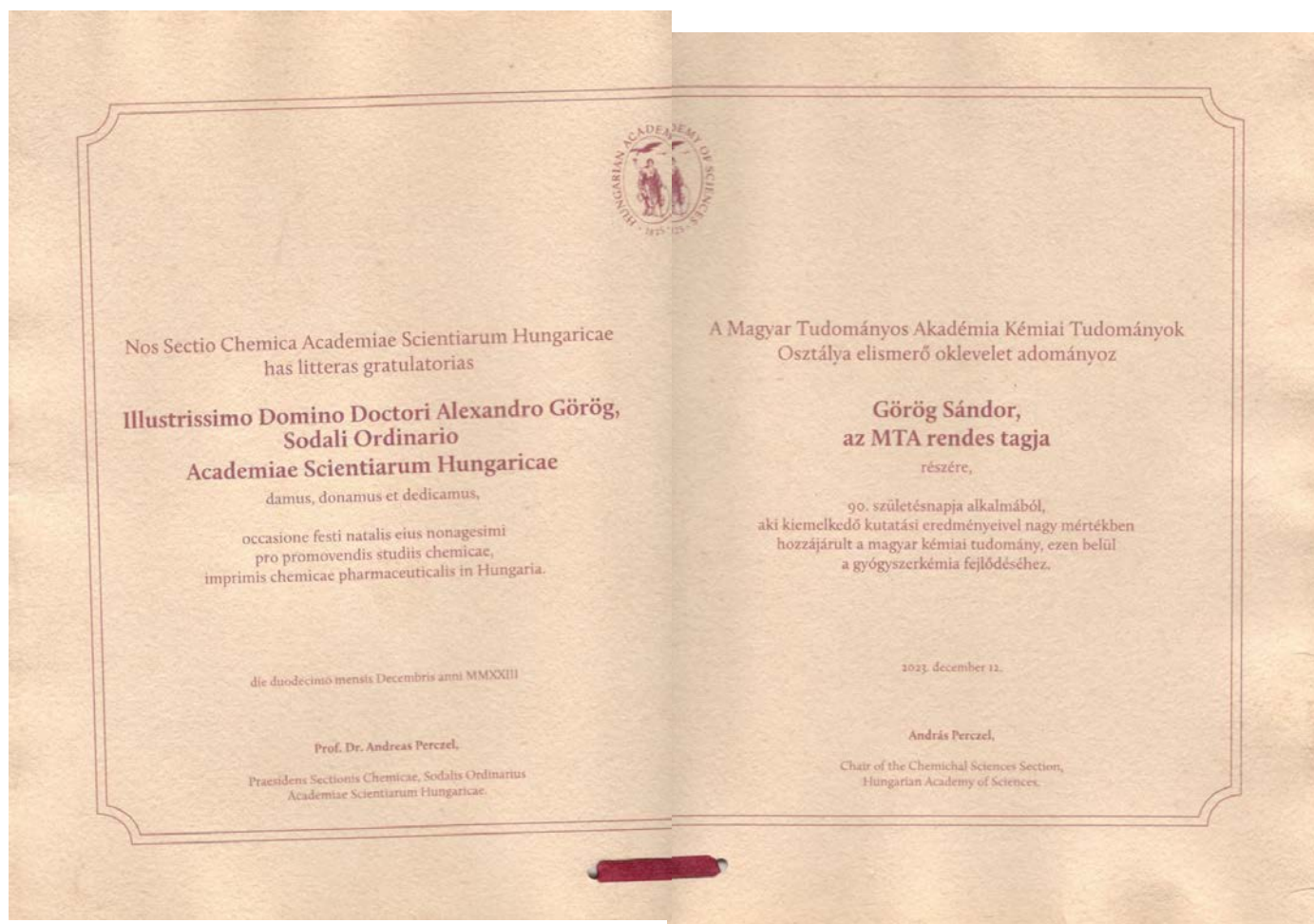
Ezt követően a Kémiai Osztály elnöke a családjá és barátai, tisztelői körében megjelent tudóstársát, **Görög Sándort** köszöntötte 90. születésnapja alkalmából. Részben az ünnepelt önéletrajzi családtörténete alapján (Görög Sándor: *Repkényszaggatás*, Akadémiai Kiadó, Budapest, 2011) felidézte a gyógyszerkutató, akadémikus egyetemi tanár nem mindennapi életútját. Megköszönte azt az óriási munkát, amelyet tudósként, tanárként a hazai és nemzetközi tudományért és tudósképzésért eddig tett, és munkája folytatásához további tartalmas életet, jó egészséget kívánt.



Ezután Görög Sándor rövid előadásban foglalta össze a gyógyszeranalitika fejlődését a benne megélt 65 év tapasztalatai alapján. Felvázolta azt az utat, amelyen a gyógyszeranalitika a klasszikus vizsgálati módszerektől a sokoldalú műszeres analitikai eljárásokon keresztül a ma szinte kizárólagosan alkalmazott elválasztási módszerekig, kromatográfiai technikákig és nagyműszeres vizsgálatok elterjedéséig átment. Sok saját emléket, jórészt a Richterben átélt élményt felidézve tette életközelibbé a fejlődést. Élvezetes előadást hallhattunk.

KT





A pécsi karotinoidkémiai kutatócsoport első 100 éve 1923-2023

DELI József^{a,b*}

^aPécsi Tudományegyetem ÁOK, Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet Szigeti út 12, 7624 Pécs, Magyarország

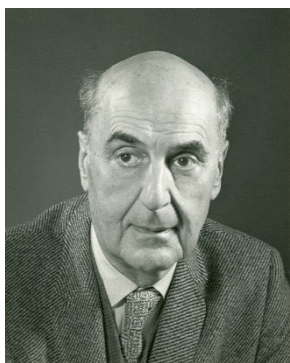
^bPécsi Tudományegyetem GYTK, Farmakognózi Intézet, Rókus utca 2, 7624 Pécs, Magyarország

1. Bevezetés

2023 októberében ünnepeltük a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézetének és az azon belül működő Karotinoidkémiai Kutatócsoport fennállásának 100-ik évfordulóját. 1922 októberében nevezték ki Zechmeister Lászlót a Pécsi Erzsébet Tudományegyetem Chemiai Tanszékére nyilvános rendes tanárnak. Az oktatás a Pozsonyból Pécsre települt egyetemen 1923 őszén indult, így ezt az időpontot tekintjük a Kémiai Intézet és a Karotinoidkémiai Kutatócsoport indulásának is. A világon, de a karotinoidkémiaiában biztosan egyedülálló módon 100 éve folyamatosan működik a kutatócsoport, köszönhetően az egymást váltó nemzedékek által felhalmozott és átadott tudásnak, a klasszikus és a modern kutatási módszerek ötvözésének.

Jelen közleményben a kutatócsoport 100 éves történetét és tudományos munkásságát próbálom összefoglalni, kiemelve az általam fontosabbnak tartott kutatási területeket. A kutatócsoport közleményeinek hivatkozása szögletes zárójelben található, a publikációk sorrendje a megjelenés sorrendje, nem pedig a cikkben való idézésé. Az egyéb források a szokásos módon a Hivatkozásoknál találhatók.

2. 1923-1940: Zechmeister László



1889-1972

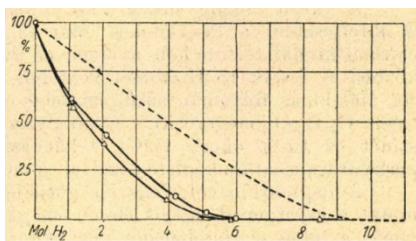
Zechmeister László kutatási területe mindig közel állt a természetes anyagok kémiájához, hiszen már doktori értekezése is a cellulóz és a lignin vizsgálatáról íródott. Később a Chinoin gyár kutatási osztályának és laboratóriumának ve-

zetőjeként is foglalkozott természetes anyagokkal. A karotinoidokkal kapcsolatos ismereteit valószínűleg a Willstätter iskolából hozta magával. Richard Willstätter, aki a klorofillal kapcsolatos kutatásaiért kapott Nobel-díjat, „mellesleg” a *carotin* és a *xanthophyll* összegképletét is meghatározta. Az 1920-as évek közepén összesen öt, karotinként számon tartott vegyületet ismertek, a *carotint* ($C_{40}H_{56}$), a *lycopint* ($C_{40}H_{56}$), a *xanthophyllt* ($C_{40}H_{56}O_2$), a *luteint* ($C_{40}H_{56}O_2$) és a *fucoxanthint* ($C_{40}H_{56}O_6$). Richard Kuhn (Heidelberg) és Paul Karrer (Zürich) mellett Zechmeister László lett a harmadik kutató aki a már ismert *carotin*, *xanthophyll* és egyéb karotinoidok szerkezetének meghatározását, valamint további lipokrómok (zsírolékony színezékek) izolálását és vizsgálatát tűzte ki célul. Nem tudjuk pontosan Pécsen mikor kezdődtek a karotinoidokkal kapcsolatos kutatások, az első közlemény 1926-ban jelent meg a Magyar Kémiai Folyóirat októberi számában [1]. Zechmeister Cholnoky Lászlóval (aki 1924-ben került az intézetbe) közösen kezdte el vizsgálni a piros paprika színanyagát. A „capsicum vörös” már régóta izgatta a kutatók fantáziáját, azonban nem tudták elkülöníteni a kísérő zsíroktól, olajoktól. Ezt a problémát sikerült megoldani Zechmeisteréknek, amikor az extraktumot lúgos kezelésnek vetették alá, és így egy viszonylag poláros, kristályos anyagot kaptak az addig kezelhetetlen massa helyett, melyet *capsanthin*-nak neveztek el. Emellett a sárgarépa, illetve a levelek karotinjával meg egyező *carotint* is izolálták paprikából. A legelső magyar nyelvű cikkben a *carotin* azonosítását írják le, a *capsanthin*ről részletesen az MTA-n elhangzott előadásban, illetve annak nyomtatásban megjelent változatában számoltak be [2]. Ekkor még a *capsanthin* nem sorolják a karotinoidok közé, mert annak összegképletét $C_{34}H_{48}O_3$ -nak találták. A nemzetközi porondra az 1927 februárban a Justus Liebig's Annalen der Chemie folyóiratba beküldött cikkben lépnek ki, a 12 részes sorozat első részében a *capsanthin* izolálásáról számolnak be [3], majd a második részben a *carotin* jelenlétéről a piros paprikában [4]. Issekutz Bélával közösen a *capsanthin* fiziológiai hatását is megvizsgálták. [5].

Ebben az időben még kérdéses volt a karotinoidok szerkezete. Ezt felderítendő, Vrabély Verával és Tuzson Pállal kiegészülve, a csoport a katalitikus hidrálás módszerét alkalmazta a *carotin*, a *capsanthin* és a *xanthophyll* esetén [6-15,40]. A redukció során felvett hidrogén mennyiségéből

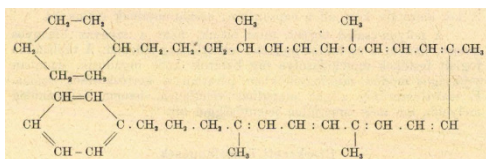
* Tel.: +36 72 536 000 / 28833, e-mail: jozsef.deli@aok.pte.hu

megállapították, hogy mind a *carotin*, mind a *xanthophyll* 11 db kettőskötést tartalmaz. A *hydrálási* folyamat során a vegyületek színerősségét mérték *colorimetriásan*, ezt ábrázolták a felvett hidrogén mennyiség függvényében (1. ábra)



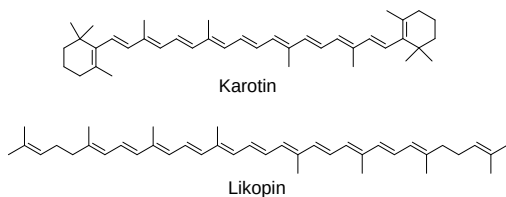
1. ábra. Színszínvesztés karotin továbbá capsanthin katalitikus hydrálásánál [8]

„A *carotin*-görbe bevezető, hosszabb része egyenes vonal, ami annyit jelent, hogy a kísérlet elején egyenes arányban halad a színszínvesztés a *hydrogen* felvétellel más szóval **conjugált kettőskötések** jelenlétére mutat.” írja Zechmeister László [8], majd így folytatja pár oldallal később: „Felmerül most a kérdés, hogy lehetséges-e mindezek alapján a *carotin*-ra vonatkozó ismereteinket **szerkezeti képletbe** sűríteni? A kérdésre, amennyiben teljes biztonsággal igazolt képletről van szó, határozott nemmel kell felelnünk. Azonban, ha valamely bonyolult anyagon sokféle megfigyelés történt, úgy a kísérletek ellenőrzése végett hasznos lehet, próbaképpen képletet szerkeszteni, mely minden tapasztalati tényt megmagyarázzon. Amennyiben ez nem sikerül, az összegyűlt ismeretanyag egymásnak ellenmondó alkatelemek tartalmaz és átdolgozásra szorul. Csakis ily célokat szolgál az alábbi carotinképlet, melyre vonatkozólag hangsúlyozni kívánám, hogy az több részletében biztosan helytelen, de talán mégis némi fogalmat ad az érdekes festéknek eddig teljesen homályos szerkezetéről” (2. ábra).



2. ábra. Zechmeister által felvázolt carotin képlet [8]

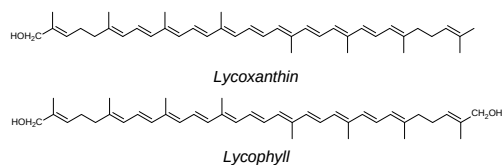
A *polyen* szerkezet felismerése segítette hozzá Paul Karrert¹, hogy 1930-ban felállítsa a karotin és a likopin helyes szerkezeti képletét.



Munkájukat folytatva számos bogyó és egyéb termés vizsgálatát végezték el. *Lycium halimifolium* bogyójából physalient [16,19], *Tamus communis* [17,19] és *Solanum dulcamara* [18,19] bogyójából likopint izoláltak. Görög-dinnyéből

likopint és karotint kristályosítottak ki [20,22]. A napraforgó virág (*Helianthus annuus*) szirmából izolált luteint azonosnak találták a tojásból izolált luteinnal [21,50,55]. Ezenkívül még egy $C_{21}H_{36}O_2$ összetételű anyagot is izoláltak, melyet nem tudtak azonosítani [26]. Az *Euonymus europaeus* terméséből zeaxantint azonosítottak [24,32]. A physalien izolálása kapcsán rávilágítottak arra, hogy az oxigént tartalmazó karotinoidok zsírsavészter formájában vannak jelen a természetben [25,39]. A hidroxil funkciót az észterek jelenléte miatt nem tudták korábban kimutatni. A magyar nyelvű közleményt melyben logikusan levezeti a festékviaszok szerkezetét, a következő szavakkal zárja Zechmeister: „Miután a polyenek és a terpének közti viszony már korábban beigazolódott, a carotinoid festékek és a közönséges zsírok-viaszok közti genetikus összefüggés bizonyítása volt a jelen közlemény fő célja. Hat évre terjedő kísérleteinknek végig tekintve, úgy érzem, hogy mindössze egy vékony célnaszálat sikerült húznunk két hatalmas oszlop között. A carotinoidok oszlopát Willstätter alapozta meg, a zsírkémia oszlopa pedig Chevreul óta számos kitűnő tudós fáradozásából épült fel. A mi eszmemenetünk csupán az ő gondolataik variálása. Már Kekulé mondotta: 'Abszolút újat még nem gondolt senki, biztosan nem a kemiában. Mindnyájan elődeink vállán állunk, csoda-e ha távolabbra látunk?'” [39].

Narancs héjából violaxantint, kriptoxantint, β -citraurint izoláltak [31,77]. Vizsgálták a sütőtök húsának [51] és a díszzők virágjának [65,73] karotinoid-összetételét is. Körömvirágban kimutatták a likopin jelenlétét [36,37]. Mandarinban violaxantint, luteint, zeaxantint, kriptoxantint találtak [41,54,81]. Paradicsomból a likopin [33] mono- és dihidrox-származékát a *lycoxanthin* és a *lycophyll* izoláltak [57,66,72,86].

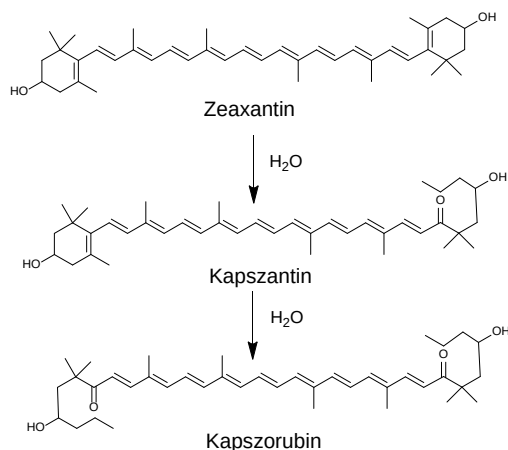


Összehasonlították a japán chili paprika és a magyar piros paprika pigmentjeit [30,38]. Cholnoky kolorimetriás mérést is kidolgozott a paprika karotinoidok mérésére [43]. Az izolált anyagok kristályairól mikroszkóp alatt fénykép-felvételt készítettek [67]. Számos üveglap a felvételekkel (3. ábra) megtalálható Intézetünkben.



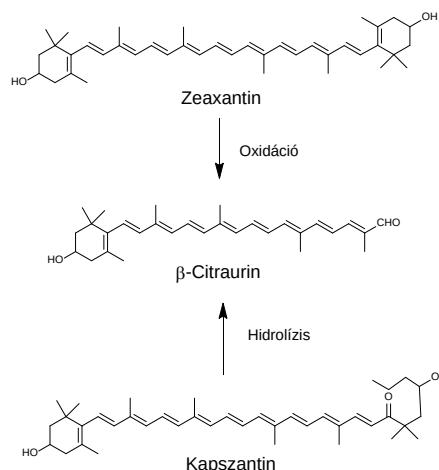
3. ábra. Kapszantin CS₂-ből kristályosítva

A kutatócsoport 100 éves működését végig kíséri a paprika karotinoidok vizsgálata, szerkezetigazolása. A legelső karotinoidokkal kapcsolatos közlemény a kapszantin első kristályos izolálásáról számolt be [1]. Ez a kapszantin készítmény azonban nem volt egységes. Zechmeister és Cholnoky később - elsőként alkalmazva a Tswett-féle oszlopkromatográfiát - még egy piros mellékfestéket, a kapszorubint talált [47]. Megállapították, hogy a teljesen érett és megszáritott, a kereskedelembe is beszerezhető paprika termésfala (paprikabőr) a két különleges vörös festéken kívül még különböző sárga festékeket is tartalmaz, amelyek közül a kriptoxantint és zeaxantint sikerült kristályosan elkülöníteni, a többi pigmentet ellenben csekély mennyiségük miatt nem lehetett kristályosítani és azonosítani [47,48]. Zechmeister és Cholnoky első kapszantin összegképlete ($C_{34}H_{48}O_3$) ugyan még helytelen volt [29], de számos kísérlet után [27,28] helyesbítették és felismerték, hogy a kapszantin is 40 szénatomos karotinoid ($C_{40}H_{58}O_3$) [47]. A szerkezetkutatás megkezdésekor Zechmeister és Cholnoky abból a feltételezésből indult ki, hogy a piros paprikában együttesen előforduló karotinoidok, azaz a kapszantin, kapszorubin, zeaxantin, kriptoxantin és karotin egymáshoz hasonló, rokon vegyületek. Így előtérbe került a kapszantin és kapszorubin lehetséges szerkezeti képleteinek mérlegelésekor a béta-alapstruktúra. A kapszantin nagy „színereje” folytán feltételezték, hogy a mikrohidrogénezéssel kimutatott tíz telítetlen kötés egymással konjugációban van [7,9,56]. A kapszantin 10 kettős kötésének konjugációja azonban egyedül még nem magyarázná meg élénkpiros színt, hisz a β -karotinban 11 kettős kötés van konjugációban, és színe mégiscsak sárga. Ésszerűnek látszott tehát a kromoforba még egy karbonilcsoportot is belevonni, bár ilyet semmiféle oxoreagenssel sem sikerült kimutatni. Mivel a kapszantinnak sem sav, sem enol, sem aldehid jellege nincs [56] a kapszantin harmadik oxigénjének ketonos elhelyezése közvetlen igazolás nélkül is elfogadhatónak látszott. Feltételezték, hogy a karbonilcsoport árnyékoltága miatt nem reagál az oxoreagensekkel. Zechmeister és Cholnoky úgy gondolták, hogy a piros paprikában a kapszantin és a kapszorubin a zeaxantinból vízzaddícióval egybekötött gyűrűfelnyílással jön létre (4. ábra).



4. ábra. A kapszantin és a kapszorubin képződése Zechmeister és Cholnoky szerint [56]

A fenti képletet erősítette meg 1937-ben Zechmeister és Cholnoky [84], amikor a kapszantin lúgos kezeléssel kiváltott retro-aldolkondenzációja során β -citraurint nyert (5. ábra), melyet egy évvel korábban Zechmeister és Tuzson [85] narancshéjből már izolált. A β -citraurin keletkezése kapszantinból azt jelentette, hogy a kapszantin szerkezete a C(1) – C(9') atomok között azonos a zeaxantinéval. Karrer² ugyanis a zeaxantin oxidációjával β -citraurint kapott (5. ábra), így közvetlen bizonyítékot adott arra, hogy a kapszantin a C(9') atomig azonos a zeaxantinnal.



5. ábra. A β -Citraurin előállítása zeaxantinból és kapszantinból [84]

Zechmeister a karotinoidok olyan elismert szakértőjének tartották, hogy felkérték, írjon egy fejezetet ezekről a vegyületekről az 1932-ben megjelent *Handbuch der Pflanzenanalyse* című kézikönyvbe [35], amelyet hamarosan egy 340 oldalas monográfiává bővített, ami két évvel később jelent meg *Carotinoide* [45] címmel. A könyv előszavában már utalást tesz a karotinoidoknak az élővilágban betöltött szerepéről is: „Nem elegendő a karotinoidokat a természetes színezékek egy speciális osztályaként leírni, és egyszerűen csak felvenni őket az osztályozásba. Egyrészt különös szerkezetük a tisztán szerves kémikusnak teljesen új szempontokat és feladatokat kínál, másrészt a poliénpigmentek hatalmas elterjedtsége a legkülönbözőbb fajtájú szervezetekben határozottan jelzi, hogy a vitális anyagok közé tartoznak. A karotinoidok kémiai és élettani tanulmányozása már számos kapcsolatot tárt fel a növény- és állatvilág más testosztályaival, de még fontosabb, ma még rejtve maradt összefüggéseket is sejtene.” [45].

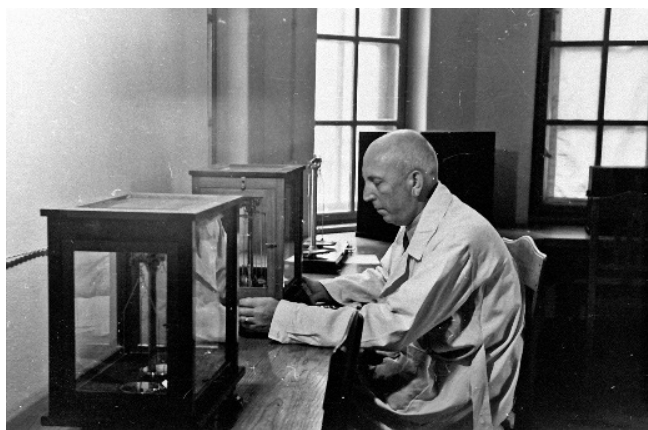
Nehéz megállapítani, hogy Zechmeister mikor kezdte el a kromatográfiát alkalmazni. Valószínűleg hallott Tswettről és munkásságáról még Zürichben Willstätternél [34], de ott semmilyen kromatográfiás munkában nem vett részt. Kromatográfiával kapcsolatos részletes ismeretei valószínűleg Palmer 1922-ben megjelent *Carotenoids and Related Pigments* című könyvéből³ származnak. Zechmeister az 1934-ben megjelent *Carotinoide* című könyvének [45] egyik fejezetében már részletesen tárgyalta a kromatográfiás technikát és annak a növényi pigmentek vizsgálatában való felhasználási lehetőségeit, és a szövegből kitűnik, hogy ennek alkalmazásában már volt némi tapasztalata. Az első

folyóiratcikkek, amelyek kifejezetten e technika alkalmazását említik, Cholnoky László tollából 1933-ban jelentek meg magyarul [42,44]. Ezekben Cholnoky említi Richard Kuhn 1931-ben⁴ és 1932-ben⁵ megjelent kromatográfiás vizsgálatait és módszereit, sőt, módosítja is a Kuhn által használt kromatográfiás oszlopot [42]. A nemzetközi porondra azonban csak 1934-ben [47] léptek ki a módszerrel, amikor a paprika karotinoidok adszorpciós analiziséről számoltak be. 1936-ban írtak egy tanulmányt a kromatográfia elmúlt 30 évéről [74], és a szintelen anyagok kromatográfiájáról [75].



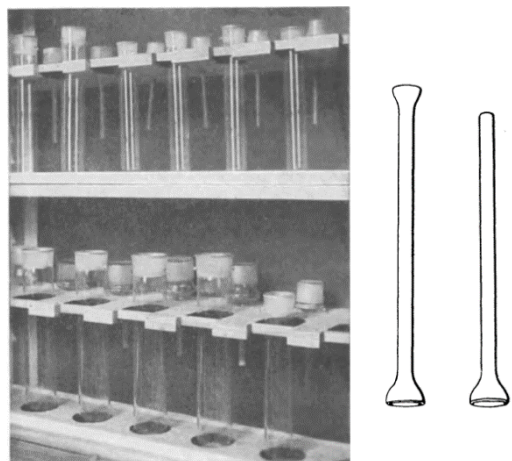
6. ábra. Zechmeister László kromatografál

Érdekes találgatni ennek a késedelemnek az okairól: véleményem szerint ennek magyarázata a pécsi felszereltség hiánya. Akkoriban a tiszta vegyületek azonosítását elemanalízissel kellett megerősíteni (e nélkül a papír nem volt „papír”), azonban Zechmeister laborja csak a harmincas évek elején tudott mikromérleget (akkor még nagyon drága terméket!) vásárolni, amire mindenképpen szükség lett volna a nagyon kis mennyiségű kromatográfiás frakciók meghatározásához. Ettől kezdve azonban Zechmeister folyamatosan nagy számban publikált kromatográfiás dolgozatokat: kromatográfiás könyve második kiadásának bibliográfiai részében 33 cikket sorol fel, amelyeket 1938 nyara előtt adott ki.



7. ábra. Cholnoky László analitikai mérleggel

Zechmeister legfontosabb hozzájárulása tehát a kromatográfiához a kromatográfiás adszorpciós módszerről szóló *Die chromatographische Adsorptionsmethode* [82] című monográfiája volt, amelyet Cholnoky Lászlóval együtt írtak. Ez volt a megfelelő könyv, amely a megfelelő időben jelent meg, és azonnal bestseller lett: az 1937-ben megjelent eredeti kiadást egy éven belül egy nagymértékben kibővített, második kiadás [88] követte. A könyv körülbelül egyharmada az alapokkal és a módszertannal foglalkozott, kétharmada pedig az alkalmazásokat tárgyalta, és a kromatográfia használatát ismertető cikkek teljes bibliográfiáját is kiegészítették. Ez a könyv részletes leírásokat tartalmazott nagyszámú mintatípus elemzéséhez, és szabványosította a kromatográfiás hardvert is. A Zechmeister könyvében látható oszlopok (8. ábra) az 1950-es évek végéig számos laboratóriumban használatban voltak. Itt jegyzem meg, hogy kutatócsoportunk még a mai napig használja az eljárást, amelynek segítségével számos új karotinoid izolálása vált lehetővé. 1943-ban a könyv angol fordítását is kiadták [100], így angol nyelvterületen is sikerré vált.



8. ábra. Kromatografáló oszlopok és tömőfák [82]

Ahogy már említettem, Zechmeister hamar felismerte a karotinoidok kapcsolatát más természetes vegyületekkel, és a karotinoidok biológiai jelentőségét [46,49]. Az 1930-as évek elejétől Zechmeister főleg Tuzson Pállal, vizsgálta az állati és emberi eredetű lipochrom-okat is. Az 1935-ben az Orvosi Hetilapban [62] megjelent közleményükben ezt írják: „Kísérleteinket *tehén- és lózsírral* kezdtük meg és mindkét esetben sikerült is, részben a *Tswett-féle* chromatographia segélyével, analysis-tiszta *carotint* kinyerni. Ugyancsak elkülönítettük a *tyúksír* lipochromját, mely azonban, sajátos módon, carotinmentes és tiszta *xanthophyll*-nek bizonyult. Tájékoztatóul szolgálhatnak a következő adatok: 1 kg tehénzsírban volt 11 mg carotin, 1 kg lózsírban 6 mg carotin, 1 kg olvasztott tyúkszírból 5 mg xanthophyll. E mennyiségeknek 20–40%-a kristályosodott ki. A vázolt eredmények alapján azt reméltük, hogy az *emberi lipochrom* feldolgozása is sima lefolyású lesz, azonban itt, a következő okokból, sokkal nagyobb kísérleti nehézségek mutatkoztak: 1. az emberi zsír legtöbbször gyen-

gén (vagy egyáltalán nem) pigmentált, ami a prosecturák anyagából ismeretes és 2. a *lipochrom* bonyolult összetételű, úgy, hogy *carotin*, *lycopin*, *xanthophyll*, *capsanthin* egyaránt előfordul benne, kismennyiségű ismeretlen festék kíséretében. Csak hosszabb kísérletezés árán értünk itt célhoz: a hozam 2 mg analysis-tiszta carotin és 3/4 mg tiszta, kristályos *lycopin*, 18 kg comb- és hastáji bőralatti zsírszövetből, vagyis a colorimetrikusan mért mennyiség 20 %-a. 1 kg zsír 0,5 mg *carotint* tartalmazott, az A-provitamin tehát mindössze 1 : 2,000.000 concentratióban fordult elő, bár gondosan kiválasztott, erősebben színes nyersanyaggal dolgoztunk.”

Összességében vizsgálták a tehén, a ló [52,53], a csirke zsírjában [52], a sertés májában [80], a vízibéka májában, bőrében [78], az emberi zsírban [58,59,64] és emberi májban [61] előforduló karotinoidokat. Az emberben előforduló lipochromok vizsgálata alapján [58,59] következtettek ezen vegyületek szelektív felhalmozódására [63], és élettani jelentőségére [70]. „Szervezetünk nem zárja ki a lipokróm pigmentek egyik kategóriáját sem az anyagok körforgásából, hanem minden fontos karotinoid kimutatható az ember zsír raktáraiban, ha az érendben benne volt” írták 1935-ben megjelent közleményükben [60]. Az állati és emberi karotinoidok vizsgálatáról Zechmeister 1936-ban egy hosszabb könyvfejezetben is beszámolt *Lipochrom und Vitamin A* címmel [69].

Az 1930-as évek második felétől kezdve foglalkoztak a karotinoidok izomerizációjával. Először a likopin spon-tán izomerizációjáról számoltak be [89], majd a kriptoxantin és β -karotin [90], a zeaxantin és a fizalién [92], valamint a xantofill [93], és a paprika karotinoidok [98] izomerizációját vizsgálták. Korábban azt figyelték meg, hogy a β -karotin többször ismételt kromatografálása Al_2O_3 adszorbensen két zónát eredményez, így kezdetben azt az adszorbens kontakt hatásának tulajdonították. Zechmeister, Tuzson, Polgár és Cholnoky felismerték, hogy a jelenség független az adszorpciótól. Kimutatták, hogy az izomerizáció már a kristályos karotinoidok feloldását követően szoba-hőmérsékleten is, bár csekély mértékben, de azonnal megindul, s melegítés, az oldatok forralása, valamint fény hatására, továbbá katalizátorok jelenlétében lényegesen felgyorsul. Kidolgozták a jódkatalizált izomerizáció [91] metodikáját is.

Zechmeister 1938-ban nyugat európai és amerikai körutazáson vett részt. A kaliforniai Pasadenában tartott előadásai után Linus Pauling professzori pozíciót ajánlott fel neki, melyet akkor nem fogadott el. 1939 tavaszán azonban már azt írta Paulingnak, hogy nagyon aggasztja a politikai helyzet Magyarországon, és feleségével fontolgatják, hogy elhagyják az országot. Végül 1940 februárjában érkezett Pasadenába. Akadémiai székfoglalóját [99] távollétében Zemlén Géza olvasta fel 1940 október 21-én. Zechmeister László 1943-ban mondott le véglegesen a pécsi katedráról.

3. 1941-1967: Cholnoky László



1899-1967

Zechmeister távozása után Cholnoky Lászlót bízták meg a Kémiai Intézet vezetésével. 1946-ban nyilvános rendkívüli tanárnak, 1948-ban nyilvános rendes tanárnak és az Intézet igazgatójának nevezték ki. Az Intézetből eltávozott Tóth Géza, Tuzson Pál, Vrabély Vera. Polgár Andor Zechmeister Lászlóval tartott az USA-ba.

A csoportba új tagok érkeztek, Szabó Dezső (1945), Nagy Erzsébet (1948-1952), Pánczél Márta (1949-1960), Györgyfy Katalin (1955-1970), Alkonyi István (1951), majd 1954-ben Szabolcs József. Végzése után 1961-ben került az intézetbe Tóth Gyula, aki már I. éves hallgató kora óta dolgozott a csoportban. Rövidebb időt töltött Pécsen Messmer András (1947-1949) és Schneider Gyula (1955-1959) is. Erre az időszakra mindketten szívesen gondoltak vissza.

Az 1940-es években a kutatás intenzitása észrevehetően csökkent, s az első közlemény csak 1953-ban jelent meg. Az új dolgozatok azonban fáradtságos munka eredményei voltak.

Cholnoky és munkatársai újból elkezdtek foglalkozni a paprika karotinoidokkal, ám a kereskedelembe kapható paprika-termésszal helyett áttértek a frissen szedett termés vizsgálatára, mert attól tartottak, hogy a szokásos ipari feldolgozáskor az érzékeny karotinoidok változásokat szenvedhetnek, nekik pedig éppen az volt az egyik céljuk, hogy az élő növényi szerv karotinoidjait ismerjék meg.

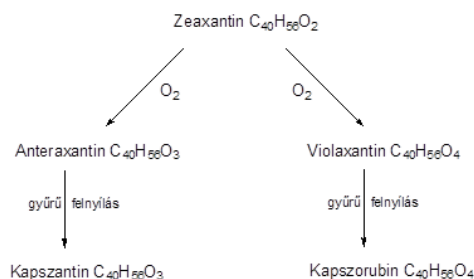
A paprikának számos fajtája ismeretes, amelyek főleg termésük formájában és színében különböznek egymástól. Cholnoky a piros paradicsompaprika (*Capsicum annuum* var. *lycopersiciforme rubrum*) és a sárga paradicsompaprika (*Capsicum annuum* var. *lycopersiciforme flavum*) érett és éretlen termésének karotinoidjait vizsgálta [101-104,108,109].

Az először vizsgált piros paradicsompaprika termésének fejlődésében két élesen elhatárolt szakaszt lehet megkülönböztetni: a termés az első szakaszban klorofill tartalma miatt zöld színű, a másodikban viszont a klorofill eltűnésével párhuzamosan megvörösödik. Az éretlen, zöld termés karotinoidjai közül Cholnoky és munkatársai a

következőket azonosították [102,103]: β -karotin, β -karotin-monoepoxid (nyomok), mutatokró, neo- β -karotin B és U, violaxantin, xantofill (lutein), föliaxantin (neoxantin), föliakró (a föliaxantin furanoid származéka) és anteraxantin (nyomok). Ezeken kívül a zöld termés valószínűleg tartalmazott még kriptoxantint, valamint a xantofill és a violaxantin *cisz*-izomerjeit. Az érett termés festékei a következők voltak: β -karotin, aurokróm, mutatokró, kriptoxantin, kriptokapszin, neo- β -karotin B és U, kapszorubin, kapszantin, violaxantin, anteraxantin, xantofill-epoxid, zeaxantin, és ezek közül egyeseknek a *cisz*-izomerjei. A paprika leveleinek karotinoidjai minőségileg megegyeztek az éretlen zöld termésével, tartalmaztak azonban α -karotint is. Festéktartalmuk viszont 65-ször akkora volt, mint a zöld termésé. Ezen adatok birtokában Cholnoky és munkatársai arra következtettek, hogy a levelekben és a klorofill tartalmú termésekben az egyes pigmenteknek azonosnak kell lennie. A termések érésénél a klorofill eltűnésével párhuzamosan a festékképződésben minőségi változás következik be, amelyet a festékek mennyiségének ugrásszerű megnövekedése követ.

Ezt követően Cholnoky és munkatársai a sárga paradicsompaprika festékeiről számoltak be [108,109]. Ennek a kultúrfajtának éretlen termései zöldek, de a klorofill eltűnésekor, tehát teljes beérés után sem vörösdnek meg, hanem narancssárgák maradnak. Az éretlen, zöld termésben a következő karotinoidokat azonosították: β -karotin, xantofill, violaxantin, és ezeknek néhány *cisz*-izomerje, β -karotin-monoepoxid, β -kriptoxantin és anteraxantin nyomai, föliaxantin és föliakró. Az érett sárga termések festékei: α - és β -karotin, α - és β -kriptoxantin, valamint ezeknek *cisz*-izomerjei, xantofill, violaxantin, anteraxantin és a két előbbi *cisz*-izomerjei, föliaxantin, föliakró, és nyomokban β -karotin-monoepoxid. A levelek karotinoidjai minőségileg megegyeztek az éretlen termésével, de tartalmaztak α -karotint is, festéktartalmuk pedig 50-szer nagyobb volt, mint a zöld termésé.

A kísérleti adatokból Cholnoky a karotinoidok oxigén-transzfer szerepére következtetett [104], ezek a megfontolások azonban nem voltak bizonyíthatóak. Cholnoky és munkatársai érdeme, hogy sárga paradicsompaprikából izolálták először kristályosan az α -kriptoxantint, melynek szerkezetét később igazolták [110,111]. A piros paradicsompaprikában még egy piros festéket találtak, a kriptokapszint [118]. Cholnoky másik feltevése a kapszantin és a kapszorubin bioszintézisére vonatkozott (9. ábra). Eszerint a zeaxantin epoxidálásával anteraxantin, illetve violaxantin keletkezik, és ezekből képződik gyűrűfelnyílással a kapszantin, illetve a kapszorubin [102,103].

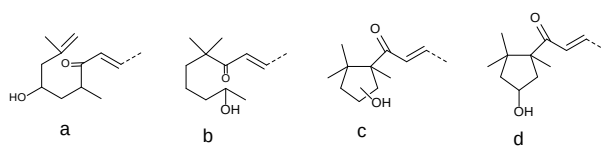


9. ábra. A kapszantin és a kapszorubin képződése zeaxantinból Cholnoky szerint [103]

E munkák kapcsán javasolta Cholnoky a kapszantin addig elfogadott szerkezetének revízióját.

Az 1930-as években felállított szerkezeti képletek hosszú ideig jól magyarázták a kapszantin és kapszorubin ismert tulajdonságait. A közel két évtizedes nyugalmat azonban élénk érdeklődés váltotta fel, amikor 1955-ben Cholnoky és munkatársai [102,103] utalást tettek arra, hogy a kapszantin és kapszorubin szerkezetét helyesíteni kívánják. Így a már nyugvópontra jutott piros paprikafestékek szerkezeti kérdése ismét a felszínre került, és Paul Karrer iskoláján kívül hamarosan B.C.L. Weedon londoni munkacsoportja is bekapcsolódott a kutatásokba.

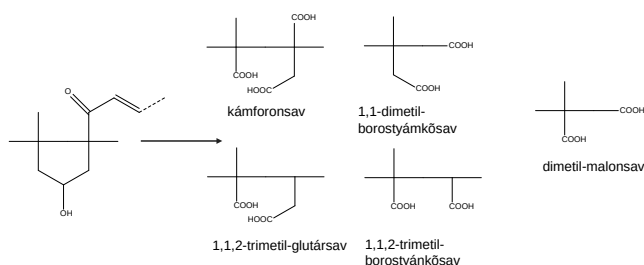
Cholnoky [105,106] nagyszámú kísérleti anyagon bizonyította - főleg a kapszantin és kapszorubin észtereit égetve - hogy a kapszantin helyes összegképlete két, a kapszorubin pedig négy hidrogénatommal szegényebb a régi összegképleteknél. A kapszantin új összegképlete tehát $C_{40}H_{56}O_3$, a kapszorubin pedig $C_{40}H_{56}O_4$. A régi tapasztalati képletekhez viszonyítva, az új összegképletek hidrogén hiánya vagy újabb telítetlenség, vagy újabb gyűrű mellett szólt. Gyűrűk feltételezése a festékek biogeneizise szempontjából valószínűtlennek tűnt. A régi szerkezeti képleteket Cholnoky tehát úgy próbálta módosítani, hogy a kapszantin molekulájában egy, a kapszorubinban pedig két új etilénkötést feltételezett. A feladat tehát ezek után az új kettős kötések elhelyezése volt. Mivel a kapszantin szerkezetének C(1)-től a C(9') atomig a zeaxantin szerkezetével meg kell egyeznie, az új kettős kötés csak a karbonilcsoport utáni molekularészben lehet. Tekintettel a kapszantin és kapszorubin bizonyított kromofor rendszerére, az új kettős kötés csak izolált helyzetben helyezkedhet el. Cholnoky a hidroxilcsoportok helyét az új szerkezeteknél is megtartotta, hiszen éppen az előző években feltételezte a kapszantinnak anteraxantinból, a kapszorubinnak pedig violaxantinból való keletkezését. Különböző megfontolások után az izopropilidén szerkezetet (10. ábra, a) választotta [105,106].



10. ábra. Különböző kapszantin végcsoportok

1956-ban Karrer⁶ is módosította az eredeti Zechmeister-Cholnoky féle kapszantin képletet. A Cholnoky által javasolt izopropilidénés szerkezettel ellentétben a karbonilcsoportot a C(1)-hez kapcsolta, és a hidroxilcsoportot a C(5)-re helyezte át **(b)** feltételezve, hogy a kapszantin a β -kriptoxantinból keletkezik a bioszintézis során. Ez Cholnokynak a karotinoidok fiziológiai szerepére vonatkozó elméletével éles ellentétben állt. A Karrer-féle szerkezeti képletekkel a kapszantin, illetve a kapszorubin sok ismert tulajdonságát sem lehetett összhangba hozni. Mivel Karrer eredményei annyira hihetetlennek tűntek, Cholnoky és Szabolcs [107] megismételték a kísérleteket, Karrer eredményeit azonban nem tudták reprodukálni. Ekkor jelent meg Karrer és Entschel újabb közleménye⁷, melyben elvetik az előző szerkezeti képlet módosításukat, és beszámolnak arról, hogy a kapszantinból Oppenauer-oxidációval előállított kapszanton IR-spektrumában megtalálták a ciklopentanonyűrű karakterisztikus frekvenciáját ($\nu=1740\text{cm}^{-1}$). Alig valamivel később Weedon és munkatársai⁸ NMR-spektroszkópiával hasonló eredményre jutottak, és megadták a ciklopentángyűrűn kívül a három metilcsoport 1,1,5-helyzetét is **(c)**. A hidroxilcsoport helyzete a ciklopentángyűrűn azonban továbbra is bizonytalan maradt.

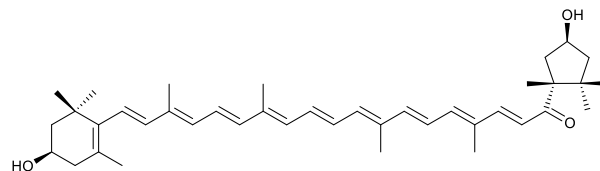
A hidroxilcsoport helyzetét és a trimetil-ciklopentángyűrűs szerkezetet Cholnokynak és Szabolcsnak sikerült kémiai úton igazolnia [115,116]. A kapszantin-diacetátot először ózonizálták, majd krómsavval oxidálták. Az oxidátumot preparatív papírkromatográfiával feldolgozva, kristályos kámforonsavat, 1,1,2-trimetil-glutársavat, trimetil-borostyánkőssavat, 1,1-dimetil-borostyánkőssavat és dimetil-malonsavat izoláltak. A savak megjelenése bizonyította mind a ciklopentángyűrűs végcsoportot, mind a rajta lévő szubsztituensek helyzetét.



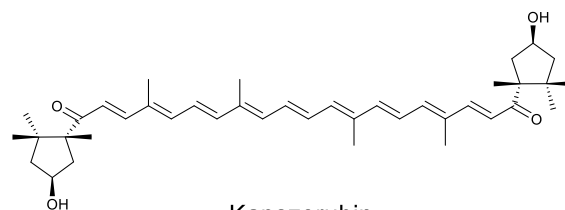
11.ábra. A κ -végcsoport ózonizálásának termékei

A kámforonsav izolálása nemcsak a szerkezetfelfedezés szempontjából volt fontos, hanem a (-)-kámforonsav lett a karotinoidok abszolút konfiguráció-vizsgálatában az első vonatkoztatási alap is. Karrer és Faigle^{9,10} ugyanis lényegében ezt a lebontást ismételte meg nagyobb mennyiségű kapszantinból kiindulva, és kristályos állapotban olyan mennyiségű kámforonsavat tudtak izolálni, melyből megállapíthatták a fajlagos forgatóképességét is. Így a (-)-kámforonsav - melynek abszolút konfigurációja már ismert volt - egyértelműen bizonyította a kapszantin 5'-szénatomjának *R*-konfigurációját. A ciklopentángyűrűhöz kapcsolódó karbonilcsoport és a 3'-helyzetben lévő hidroxilcso-

port *transz* helyzetéből pedig következett a 3'-szénatom *S*-konfigurációja. Ezzel tehát tisztázódott a kapszantin végcsoportjának (κ -végcsoport), és ezzel a kapszantin és kapszorubinnak a szerkezete; eddig ilyen végcsoport nem volt ismeretes.



Kapszantin
(3*R*,3'*S*,5'*R*)-3,3'-dihidroxi- β , κ -karotin-6'-on



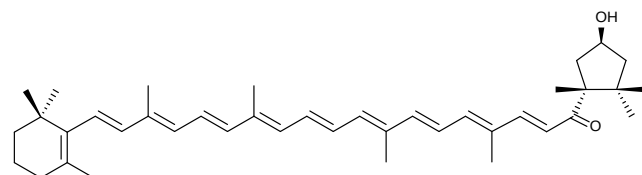
Kapszorubin
(3*S*,5*R*,3'*S*,5'*R*)-3,3'-dihidroxi- κ , κ -karotin-6,6'-dion

Személyes megjegyzés: Szabolcs professzor valamikor 1988-1989 táján egy laboratóriumi beszélgetés során mesélte nekem, az akkor még ifjú kutatónak, hogy Ő merészelt javasolni Cholnokynak megfontolásra a kapszantinban az öttagú gyűrű jelenlétét. Ezt az ötletet azonban Cholnoky hatalmi szóval azonnal elvetette. Úgy éreztem, ez a túske még mindig benne van.

A szerkezetre további bizonyítékot szolgáltatott az 1974-ben a kapszantin-*bisz*(*p*-bróm-benzoát)-ról publikált röntgen kristallográfiai adatok¹¹. A kapszantin és kapszorubin szerkezetbizonyító totál szintézisét végül az angol kutatócsoport és a Hoffmann-La Roche kutatócsoportja együtt végezte el 1983-ban^{12,13}.

Cholnokyék az α - és β -kriptoxantin szerkezetének egyértelmű igazolására további vizsgálatokat végeztek [114,117,122], többek közt a *Physalis alkekengi* kehely-levelének analízisét is [112,113].

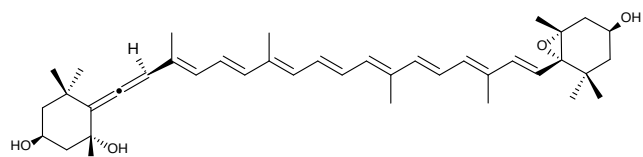
B.C.L. Weedon kutatócsoportjával közösen egy újabb κ -végcsoportú karotinoid, a kriptokapszin izolálását és szerkezetigazolását is elvégezték [118].



Kriptokapszin

Ezzel kezdetét vette egy évtizedes munkakapcsolat a két csoport között. A londoni csoport műszerezettség (NMR, MS, ORD) nagy segítség volt a szerkezetmeghatározásban.

E munka egyik első eredménye a foliaxantin szerkezetének felderítése [124], és a neoxantinnal való azonosságának bizonyítása [126,131] volt.



Neoxantin

(3*S*,5*R*,6*R*,3'*S*,5'*R*,6'*S*)-5',6'-Epoxi-6,7-didehidro-5,6,5',6'-tetrahidro- β ' β -karotin-3,5,3'-triol

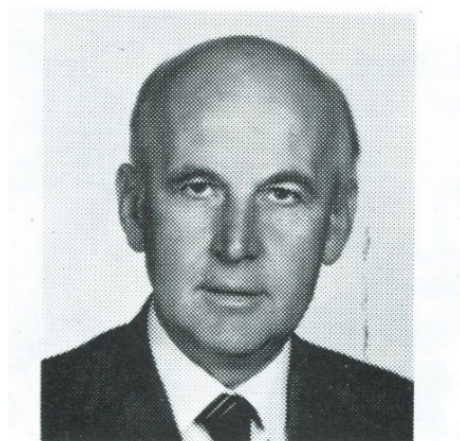
Modern spektroszkópiás módszerekkel igazolták a likoxantin és a likofil szerkezetét [129] is.

A londoni csoporttal a karotinoid 5,6- és 5,8-epoxidokat, valamint a karotinoid ketonokat is vizsgálták tömegspektrometriával [123,130], és tisztázták fragmentációjukat is. Legjelentősebb közös eredményük a Journal of Chemical Society C folyóiratban 1969-ben jelent meg [132]. Ebben a közleményben mintegy 40 karotinoid ORD analíziséről számoltak be, és felállították a végcsoportok additivitásának elméletét, melynek segítségével több karotinoid ORD spektrumát megjósolták.

Weedon professzor meghívására a Queen Mary University of London laboratóriumában Szabolcs József 1965-1966-ban 15 hónapot, Tóth Gyula 1972-1973-ban, 1975-1976-ban pedig Baranyai Márta töltött egy-egy évet.

Cholnoky László 1967-ben váratlanul elhunyt [127,128]. A Kémiai Intézet új igazgatója Szabó Dezső lett, aki heterociklusos kémiával kezdett el foglalkozni és egy új kutatócsoportot alakított ki az intézetben. E csoport tagjai lettek Oszbach György (1968-1999), Lóránd Tamás (1973-2019), Krajcsi Péter (1977-1981), Perjési Pál (1981-2001) és egy rövid ideig (1981-1984) jómagam is. Alkonyi István az újonnan alakult Biokémiai Intézet igazgatói tisztét vállalta el. Szabó Dezső egy analitikai csoport felállítását is célul tűzte ki, melynek vezetését Ohmacht Róbertre (1973-2019) bízta. A csoport eredeti célja a szerveskémikusok munkájának segítése, elemanalízis elvégzése volt. A csoport azonban hamarosan a kromatográfia területén kezdett el dolgozni, és HPLC töltetek fejlesztésével és vizsgálatával ért el jelentős eredményeket. Az Intézet 1972-ben a Rákóczi útról a Szigeti útra költözött, a kutatócsoport a II. emeleten kapott helyet, új kromatográfiai helyiséget is kialakítva.

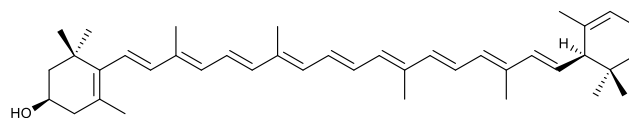
4. 1967-1990: Szabolcs József



1929-

A karotinoidkémiai kutatócsoport vezetését Szabolcs József vette át. Szabó Dezső halála után 1988-1990 között a Kémiai Intézet igazgatói tisztségét is betöltötte. Rövid ideig dolgozott az intézetben Rónai Ádám és felesége Fónagy Klára (1967-1969), Szalay László (1967-1970) és István László (1969-1970). 1969-ben került a csoportba Kerényiné Baranyai Márta, 1971-ben pedig Molnár Péter. Baranyai Márta 1981-ben távozott az Intézetből, helyére 1982-1986 között Sipos László került. Az Ő távozása után kerültem 1986-ban a kutatócsoportba.

Az első éveket az útkeresés jellemezte, több irányban (izolálás, szerkezetbizonyítás, kémiai átalakítás) folytak a kutatások. A munka egyik első eredményeként módosították az α -kriptoxantin szerkezetét [135]. Korábban az α -kriptoxantint 3'-hidroxi- β , ϵ -karotinként írták le, azaz a hidroxilcsoportot az ϵ -végcsoportra helyezték [111]. A lutein-ditrikloracetát [134] és a β -kriptoxantin-trikloracetát metanolízisével bizonyították, hogy az α -kriptoxantinban a hidroxilcsoportot a β -végcsoport tartalmazza [135]. A metanolízis során ugyanis a β -végcsoporton lévő hidroxilcsoport változatlan formában felszabadul, míg az ϵ -végcsoport átrendeződik.

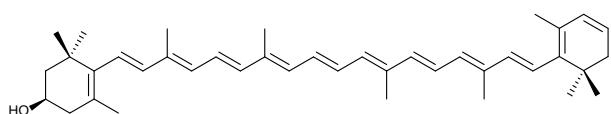
 α -Kriptoxantin

Igazolták, hogy a petaloxantin a lutein és zeaxantin keveréke [137], a tareoxantin pedig a 9-*cisz*- és 13-*cisz*-lutein-5,6-epoxid keveréke [138], nem pedig új szerkezetű karotinoidok. Cáfolták az eloxantin létezését [159]. Különböző virágok (*Helianthus annuus*, *Impatiens noli tangere*, *Ranunculus acer*, *Taraxacum officinale*) analízisével igazolták, hogy a taraxantin nem más, mint a lutein-5,6-epoxid [139].

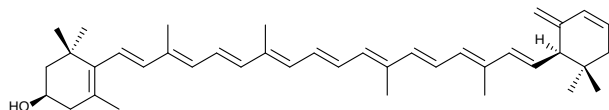
Solanum dulcamara érett bogyójából 3,4-dehidroli-kopin-16-al-t izoláltak, melyet a szerkezet-azonosításhoz a likoxantin Oppenauer oxidációjával is előállítottak [141].

β -Kriptoxantin oxidálásával egy nyíltláncú diketo-vegyületet, a triphasixantint állították elő [144].

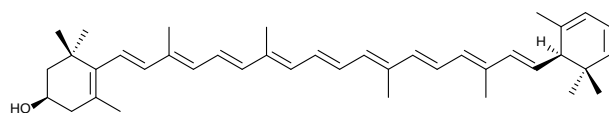
Zeaxantin-ditozilát litium-aluminium-hidriddel történő redukciójával zeaxantint, β -kriptoxantint és retrodehidro-karotint állítottak elő [136]. Perftálsavval a retrodehidro-karotinból izozeaxantint és izozeaxantin-5,6-epoxidot állítottak elő [140]. Zechmeister eredeti receptjét követve luteinből deoxyluteineket (I-III) preparáltak, és meghatározták pontos szerkezetüket [171].



Deoxylutein I



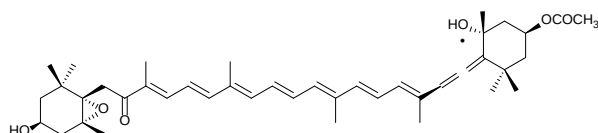
Deoxylutein II



Deoxylutein III

Az 1970-es évek elejére alakult ki a kutatás fő iránya, mely Zechmeistert követve, elsősorban a karotinoidok *cisz-transz* izomériájához és a karotinoid-5,6-epoxidok szerkezetének tisztázásához és a természetben való előfordulásukhoz kapcsolódott.

Folytatva az együttműködést a londoni kutatócsoporttal tisztázták, hogy a természetben előforduló 3-hidrox-5,6-epoxikarotinoidok mindig (3*S*,5*R*,6*S*) konfigurációjúak, míg szintetikusan előállíthatók a (3*S*,5*R*,6*S*) (*anti*) mellett a (3*S*,5*S*,6*R*) (*szűn*) izomerek is [143]. Meghatározták a fukoxantin epoxidos végének abszolút konfigurációját [151], és előállították 9-, 13- és 13'-*cisz*-izomerjét [146].



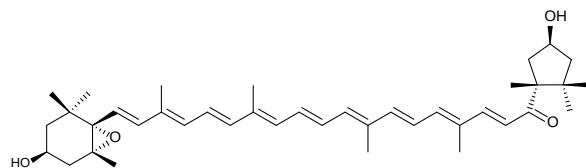
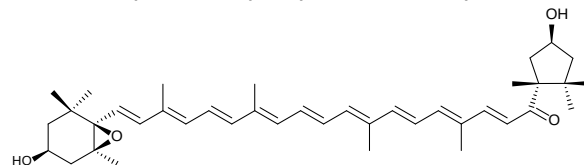
Fukoxantin

(3*S*,5*R*,6*S*,3'*S*,5'*R*,6'*R*)-3,5'-Dihidrox-8-oxo-6',7'-didehidro-5,5',6,6',7,8-hexahidro-5,6-epoxi- β ' β -karotin-3'-il acetát

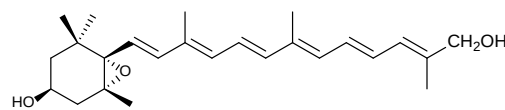
Ugyancsak tisztázták, hogy a violeoxantin a violaxantin 9-*cisz*-izomerje [148].

E mellett természetesen folytatódott egyéb karotinoidok izolálása, és kémiai átalakítása is. Kapszantin epoxidálásá-

val előállították az *anti*- és *szűn*-kapszantin 5,6-epoxidot, és belőlük a megfelelő 5,8-epoxidokat [153,142].

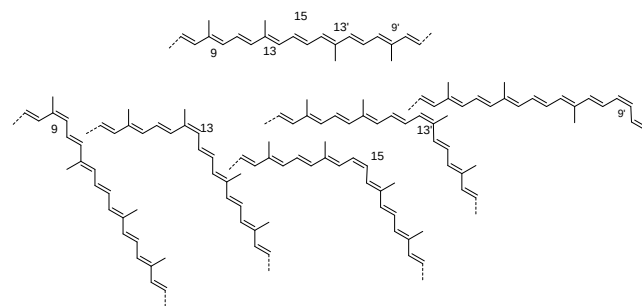
*anti*-(3*S*,5*R*,6*S*)-Kapszantin-5,6-epoxid*szűn*-(3*S*,5*S*,6*R*)-Kapszantin-5,6-epoxid

Cisz- és *transz*-5,6- és -5,8-epoxi-karotinoidok lúgos kálium-permanganáttal történő oxidációjával epoxi-apokarotenálokat állítottak elő [145,156], melyek segítségével később a természetben előforduló epoxidok (pl. neoxantin [156]) *cisz*-kettőskötésének helyzetét is tudták tisztázni. Valencia narancs héjából β -citaurin-epoxidot [160], őszibarack húsából pedig persicaxantint izoláltak [180]. Mindkét vegyület 5,6-epoxi-apokarotenál.

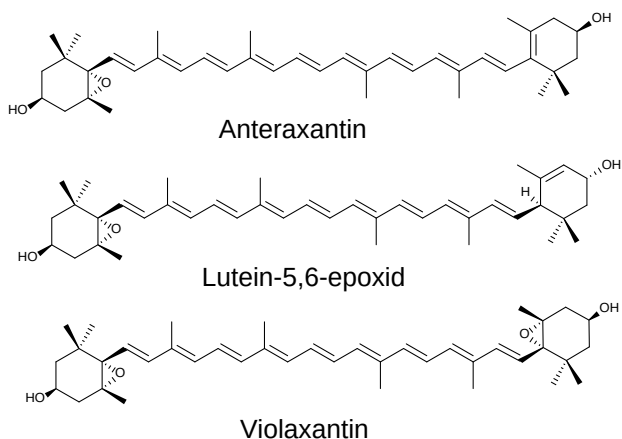


Perzikaxantin

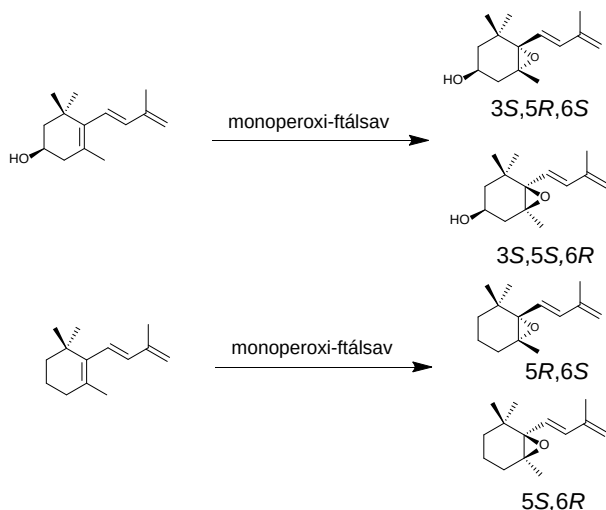
Az 1970-es évek közepétől a kutatás fókuszába a *cisz*-karotinoidok természetben való jelenlétének, valamint a *cisz-transz* izomerizáció kinetikájának vizsgálata került. E munkát elsősorban Molnár Péter végezte. A termikus és jód katalizált fotoizomerizációval előállított karotinoidok geometriai izomerjeit vizsgálták modern szerkezetvizsgáló módszerekkel. Először a szimmetrikus zeaxantin és kapszorubin [149,152] (9*Z*)- és (13*Z*)-izomerjeit majd az aszimmetrikus lutein és kapszantin (9*Z*)-, (9'*Z*)-, (13*Z*)- és (13'*Z*)-izomerjeit határozták meg ^{13}C NMR módszerrel Radics Lajos közreműködésével [161,152]. Előállították a természetes (3*S*,5*R*,6*S*) és szintetikus (3*S*,5*S*,6*R*) anteraxantin fő mono-*cisz*-izomerjeit, és ^{13}C -NMR segítségével hozzárendelték a konfigurációkat [166].

12. ábra. Karotinoidok fő mono-*cisz*-izomerjei

Természetes forrásból izolálták a 9-*cisz*-anteraxantint [155,163], és a 9-*cisz*-lutein-5,6-epoxidot [163,186], és bebizonyították, hogy az aszimmetrikus mono-epoxidoknak csak a 9-*cisz*-izomerje fordul elő a természetben, a 9'-*cisz* nem. Sárga árvácskából (*Viola tricolor*) izolálták a violaxantin centrális *cisz*-izomerjét [158], és bizonyították természetes voltát [169]. Ugyancsak sárga árvácskából a violaxantin négy di-*cisz*-izomerjét (9Z,9'Z; 9Z,13'Z; 9Z,15Z; és 9Z,13Z) is izolálták [176,179].



A kapszantin oxidációjához hasonlóan β -karotinból β -karotin mono- és diepoxidot, luteinből lutein-5,6-epoxidot, zeaxantinből anteraxantint és violaxantint állítottak elő. A monoperftálsavval történő epoxidálás mindig két 5,6-epoxi izomert eredményez kb. 1:1 arányban.



13. ábra. A hidroxilált és nem hidroxilált β -végcsoport epoxidálása

Ha az 5,6-epoxi-végcsoport tartalmaz hidroxil csoportot, akkor az *anti*- és a *szün*-epimer elválasztása oszlop-kromatográfiával is megvalósítható CaCO_3 tölteten [132,166]. A β -karotin mono- és diepoxid epimerjeinek szétválasztása csak mintegy negyven évvel később, királis állófázison sikerült [370].

A karotinoidok *cisz-transz* (Z-E) izomerizációjának a kinetikai vizsgálatát is elkezdtek az 1970-es években. Az előzetes eredményekről Szabolcs József már az 1975-ben Bernben megtartott 4th International Symposium on Carotenoids konferencián plenáris előadásban beszámolt [152]. A részletes eredmények publikálása azonban a jódkatalizált fotoizomerizáció [195,205], és a termikus izomerizáció [195,214] kinetikájáról sokat vártott magára, csak a 90-es években történt meg.

Az izolált és a félszintetikus izomerek elválasztása ebben az időszakban is klasszikus oszlopkromatográfiával történt, amely nehéz és hosszadalmas munka volt. Az Intézetben az egyetlen komoly műszer a Perkin-Elmer 402 UV-VIS spektrofotométer volt. A proton és szén NMR vizsgálatok, melyeket Radics Lajos végzett az MTA KKKI-ban, abban az időben még igencsak sok anyagot (20-30 mg) igényeltek. A CD méréseket Kajtár Márton végezte az ELTE-n.

Tóth Gyula vezetésével az 1980-as évek elejétől elindult egy közös munka a POTE I.sz. Belklinikájával, a Mózsik Gyula által vezetett kutatócsoporttal. Elsősorban a karotinoidok - különös tekintettel a β -karotinra és az A-vitaminra - gyomornyálkahártyára gyakorolt hatásait vizsgálták gyomorfekély esetén [165,167]. Patkányban, etanol vagy sósav által kiváltott fekélyek kialakulását, gyógyulását vizsgálták egyéb fekélyellenes szereket is alkalmazva [168,172,173,187-189,192,193]. Az együttműködés az 1990-es években is folytatódott, bár kisebb intenzitással [199,200,202,207,218,253,254].

Ezek az orvosi vizsgálatok abban az időben úttörő jellegűek voltak, azonban a *Helicobacter pylori* baktérium felfedezése átírta a gyomorfekély kialakulásával kapcsolatos elképzeléseket.

Az együttműködés kapcsán a vérszérumban előforduló karotinoidok mérésére már a 80-as években Ohmacht Róbert és Matus Zoltán közreműködésével módszert dolgoztak ki [174,175,177,181]. A vérszérum karotinoid szintjét később különböző (gastrointestinális [217], vastagbél polip [227], Crohn [237], hasnyálmirigy- és vastagbélrák [252]) betegségek kialakulásával próbálták korrelációba hozni.

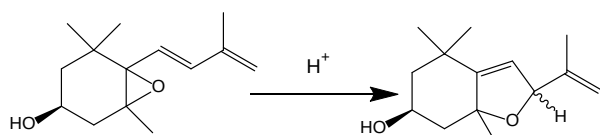
Természetesen a piros paprika vizsgálata is újra terítékre került. Előbb a piros paprika összes és piros karotinoid tartalmának spektrofotometriás meghatározását dolgozták ki [150], majd előtérbe kerültek a HPLC-s vizsgálatok is.

Az 1970-es évek közepétől, a nagynyomású folyadék-kromatográfia gyors ütemű fejlődésével e módszer is egyre nagyobb szerepet kapott a karotinoid analízisben. Az elválasztástechnika, a műszeres analitikai módszerek (HPLC) és ezek detektálási módjainak fejlődése lehetővé tette az előzőekben nem kimutatható, kis mennyiségben jelenlévő komponensek kimutatását, elválasztását is. A modern szerkezetvizsgáló módszerek elterjedése lehetővé tette e kis

menyiségben jelenlévő komponensek szerkezetének meghatározását is.

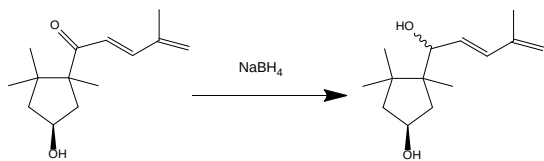
Intézetünkben Baranyai Márta és Matus Zoltán a piros paprika karotinoidjainak HPLC analízisét dolgozták ki [164]. Házilag készítésű, állandó térfogatú szívó oldali gradiens keverővel adott oldószer gradienst tudtak elérni, ezzel lehetővé vált, hogy a széles polaritás tartományt felölölő karotinoidokat egy kromatogramból külön-külön mérjék, az igen poláros kapszorubintól az apoláros szénhidrogén β -karotinig. Az egyes csúcsok azonosítását különböző hullámhosszon végzett mérésekkel, standard anyagokkal és specifikus származékképzési reakciókkal ("savazás", redukció) végezték el [162].

A karotinoid-5,6-epoxidok sav hatására karotinoid-5,8-epoxidokká rendeződnek át, polaritásuk csökken, és mivel a konjugált kettős kötés rendszerből egy kettős kötés kiesik, így spektrumuk alacsonyabb hullámhossz irányába tolódik el (14. ábra). Egy kettős kötés kiesése a konjugált rendszerből kb. 20 nm eltolódást jelent.



14. ábra. 5,6-Epoxidok átrendeződése 5,8-epoxidokká

Hasonlóan, a konjugált ketocsoport redukciója is (15. ábra) az UV/VIS spektrum 20 nm-es hipsochróm eltolódását idézi elő, miközben polárosabb hidroxi-termékek keletkeznek.



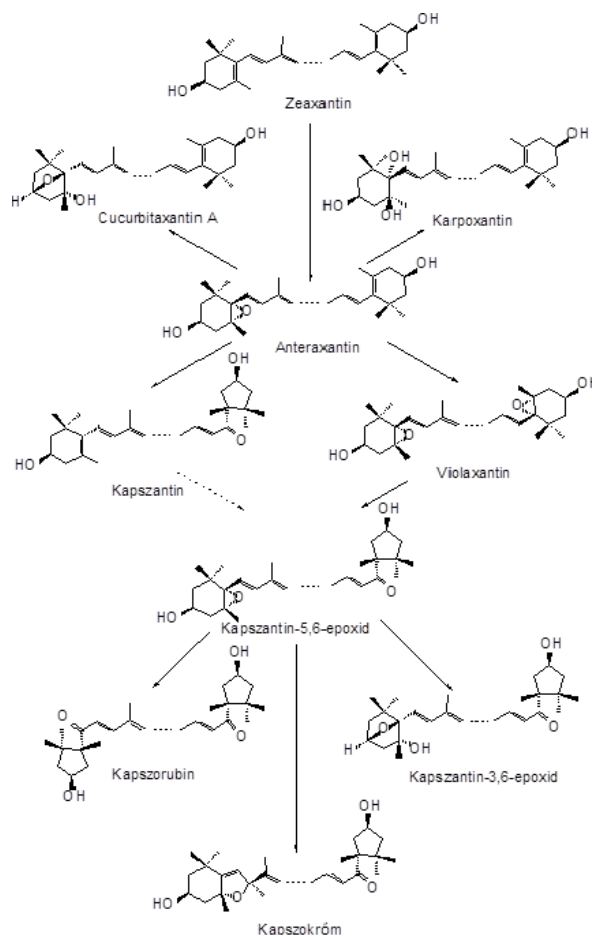
15. ábra. A κ -végcsoport redukciója

Mindkét módszer kitűnő lehetőséget biztosít a jellemző végcsoportot tartalmazó karotinoidok sokkomponensű elegyből való kimutatására, különböző detektálási hullámhosszak alkalmazásával. Ebben az időszakban még egy házilag átalakított Beckman-fotométert használtak detektorként.

E módszerek segítségével elvégezve a piros paradicsompaprika karotinoid-analízisét, 15 csúcsot határoztak meg, melyből ötöt nem tudtak azonosítani. Ezt az öt komponenst hosszadalmas preparatív kromatográfiás módszerrel izolálták és elvégezték a szerkezetazonosítást [178]. Így piros paprikából először sikerült kristályosan izolálni a kapszantin-5,6-epoxidot, az egyik kapszokróm epimert és a karpoxantint. A további két festék, a cucurbitaxantin A és a kapszantin-3,6-epoxid, az eddig csak kevésbé ismert szerkezetű biciklo-3,6-epoxi-5-hidroxi végcsoporttal rendelkező karotinoidnak bizonyult. Az újonnan izolált karotinoidokat elhelyezték a Cholnoky-Davies-féle bioszintézis

sémába¹⁴ (16. ábra), feltételezve, hogy mind a 3,5,6-trihidroxi- β -végcsoport, mind a 3,6-epoxi- β -végcsoport a 3-hidroxi-5,6-epoxi- β -végcsoportból keletkezik. Így a karpoxantin és a cucurbitaxantin A anteraxantinból, a kapszantin-3,6-epoxid pedig kapszantin-5,6-epoxidból képződik.

A cucurbitaxantin A és ennek 5',6'-epoxidja, a cucurbitaxantin B, sütőtökből való izolálásáról a pécsi csoporttal gyakorlatilag azonos időben számoltak be Matsuno és munkatársai¹⁵ (e vegyületek nevüket a növényről kapták). A karpoxantin jelenlétét más növényekben Eugster és munkatársai már korábban leírták, azonban a 3,5,6-trihidroxi-végcsoportra a (3S,5R,6R) konfigurációt javasolták¹⁶.



16. ábra. Paprikakarotinoidok bioszintézise [178]

Én ekkor, 1986-ban kerültem Szabolcs professzor hívására a karotinoidkémiai kutatócsoportba. Bár első munkám – újjgyakorlatként – a *cis*-lutein-5,6-epoxidok természetes voltának az igazolásához kapcsolódott [186], hamarosan kialakult a fő kutatási irány, és megint előtérbe kerültek a paprika karotinoidok. Az 1980-as évek második felében az intézetünk HPLC-és részlegére modern Gynkotec pumpák és gradiens keverők, majd egy Waters diódasoros detektor került. A Labor MIM gyárral együttműködve pedig HPLC töltetek fejlesztése is folyt. Hosszadalmas próbálkozás után sikerült kiválasztani egy Chromsil C₁₈ 6 μ m-es után-szila-

nizált töltetet [194], és kifejleszteni egy gradiens rendszert, amellyel kb. 45 perc alatt a karotinoidok teljes polaritás-tartományát sikerült átfogni és ezzel együtt a korábbinál finomabb felbontást is elérni. Ezzel a módszerrel megvizsgáltuk először a sárga paradicsompaprika (*Capsicum annuum* var. *lycopersiceforme flavum*) [198] és a fekete fűszerpaprika (*C.a.* var. *longum nigrum*) [203], majd a későbbiekben a Szentesi Kosszarvú (*C.a.* var. *longum ceratoides*) [210], a Bovet-4 jelű paprika (*C.a.* var. *abbreviatum pendens*) [215], a piros paradicsompaprika (*C.a.* var. *lycopersiceforme rubrum*) [241] karotinoid-összetételének változását az érés során, valamint az ún. „kaliforniai paprika” (*C.a.* var. *grossum* cv. Kaliforniai wonder) [245] különböző színű változatainak az analízisét is elvégeztük, és következtetéseket vontunk le a paprika-karotinoidok bioszintézisének mechanizmusára.

Miközben a paprika analízis első eredményei kezdtek kikristályosodni, Szabolcs József 1990-ben váratlanul nyugdíjba vonult, és távozott az Intézetből.

5. 1991-2003: Tóth Gyula



1936-

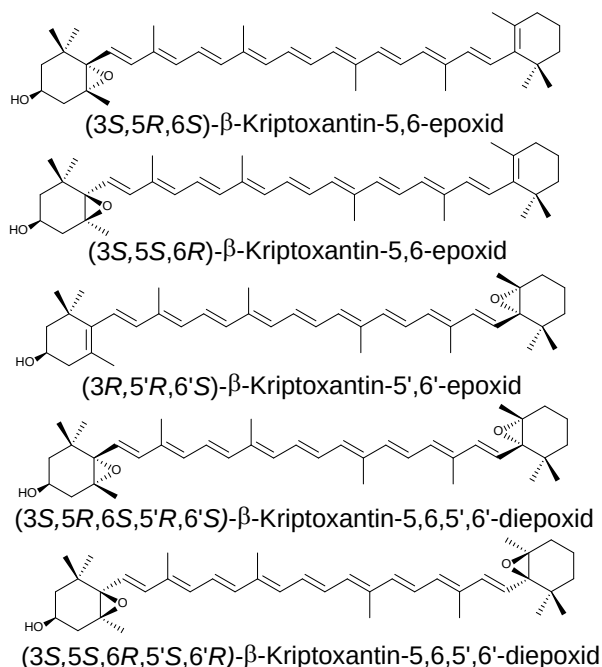
A Kémiai Intézet és a kutatócsoport vezetését Tóth Gyula vette át 1991-ben. Még ugyanebben az évben az Intézetet Orvosi Kémiai Intézetté nevezték át. Rövid ideig dolgozott a kutatócsoportban Fekete Tibor (1990-1992), Gyetvai Gergely (2000-2001) és Oláh Péter (2001-2005). Ők Tóth Gyula vezetésével az I.sz. Belklinikával folytatott kutatásokban vettek részt elsősorban, melyet már említettem. 1999-ben került az Intézetbe Ősz Erzsébet, aki NMR mérésekkel segítette a kutatócsoport munkáját 2005-ig, sajnálatosan korán bekövetkezett haláláig.

Így a kutatócsoport tényleges létszáma három főre, Tóth Gyulára, Molnár Péterre és jómagamra apadt. Matus Zoltán a kromatográfiás csoportból a HPLC-s mérésekben segített. A kutatás egyik iránya a paprika karotinoidokkal kapcsolatosan folyt tovább. A korábban leírt bioszintézis sémát [178]

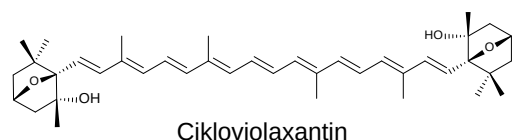
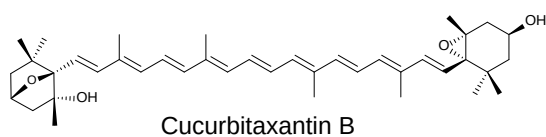
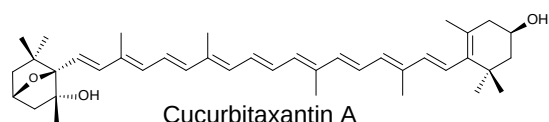
tovább gondolva, észszerű volt feltételezni, hogy további 3,6-epoxi- és 3,5,6-trihidroxi karotinoidok találhatóak a piros paprika extraktumában.

Az analízis adatokra támaszkodva mintegy 40 karotinoidot izoláltunk, vagy állítottunk elő félszintézisekkel, és végeztük el szerkezet- és konfiguráció-meghatározásukat NMR- és CD-spektroszkópia, valamint tömegspektrometria segítségével.

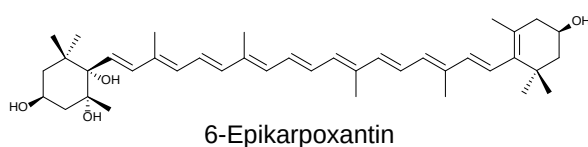
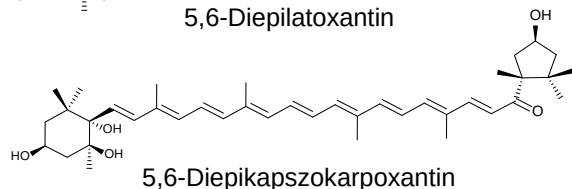
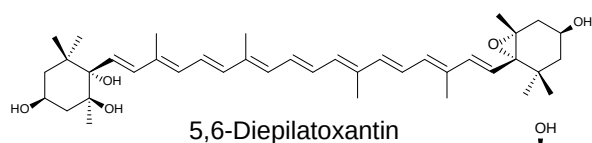
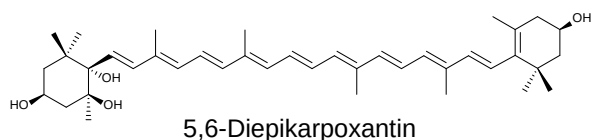
Sárga paradicsompaprikában [198] korábban kimutattuk a β -kriptoxantin-5,6-epoxidot, a kriptokapszin prekursorát, melyet kis mennyisége miatt nem tudtunk kristályosan izolálni. Így β -kriptoxantin epoxidálásával előállítottuk a szemisztetikus β -kriptoxantin-5,6-epoxidokat és 5,6,5',6'-diepoxidokat [213]. Igazoltuk, hogy a sárga paprikában lévő β -kriptoxantin-5,6-epoxid konfigurációja (3*S*,5*R*,6*S*).



Piros paprikából hat, 3,6-epoxi- β -végcsoporthoz tartozó karotinoidot (cikloviolaxantin [197], cucurbitaxantin A, cucurbitaxantin B, kapszantin-3,6-epoxid, cucurbitakróm epimerok) izoláltunk [211], melyek közül a cikloviolaxantint és a két cucurbitakróm epimert elsőként izoláltuk természetes forrásból. Javaslatot tettünk a 3,6-epoxi-végcsoporthoz tartozó bioszintézisének mechanizmusára. Cucurbitaxantin A epoxidálásával előállítottuk a szemisztetikus cucurbitaxantin B-t és epimerjét az 5',6'-diepicucurbitaxantin B-t [204].



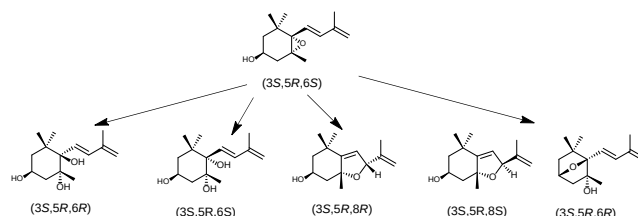
Ugyancsak piros paprikából négy új, 3,5,6-trihidroxi- β végcsoportot tartalmazó karotinoidot (5,6-diepikarpoxantint, 5,6-diepilatoxantint, 5,6-diepikapszokarpoxantint, és 6-epikarpoxantint) izoláltunk [219]. Az 5,6-diepi-vegyületekhez a (3*S*,5*S*,6*S*)-, míg a 6-epikarpoxantin-hoz a (3*S*,5*R*,6*S*)-konfigurációt rendeltük hozzá.



A 3,5,6-trihidroxi- β -végcsoport konfigurációs viszonyainak tisztázására *anti*- és *szün*-kapszantin-5,6-epoxid [220], valamint *anti*- és *szün*-anteraxantin [224] savkatalizált gyűrűnyitásával előállítottuk a további három-három lehetséges szemisztetikus kapszokarpoxantin- és karpoxantin-epimert [220,224]. Izoláltuk és elvégeztük a szerkezetvizsgálatát az összes, főtermékként keletkező karotinoid-5,8-epoxidnak (kapszokróim- és mutatoxantin-epimerek) is. Az *anti*-anteraxantinból keletkező két mutatoxantin-epimert piros fűszerpaprikából is izoláltuk és elvégeztük szerkezet- és konfiguráció-meghatározásukat [235].

Megállapítottuk, hogy a savas gyűrűnyitás termékeinek konfigurációja csak az 5,6-epoxi-végcsoport konfiguráció-

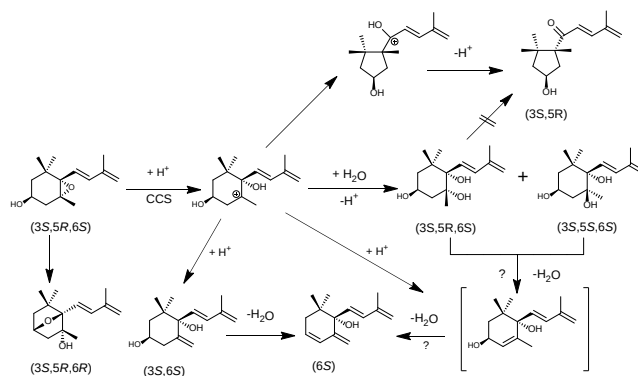
jától függ, és független a másik végcsoport szerkezetétől. A paprikában előforduló 5,6-diepi-vegyületek ((3*S*,5*S*,6*S*)-konfigurációval) ilyen körülmények között nem keletkeznek. Javlatot tettünk a karotinoid-5,6-epoxidok savkatalizált gyűrűnyitásának mechanizmusára (17. ábra). A savkatalizált reakció során az 5-ös szénatom konfigurációja változatlan marad, míg a 6-os szénatomon vagy megváltozik a konfiguráció, vagy nem [220].



17. ábra. 5,6-Epoxi-karotinoidok savkatalizált gyűrűnyitása [220]

Elsőként izoláltunk a reakcióelegyből szemi-sztetikus 3,6-epoxi-karotinoidokat (kapszantin-3,6-epoxid, cucurbitaxantin A és epimerjeik).

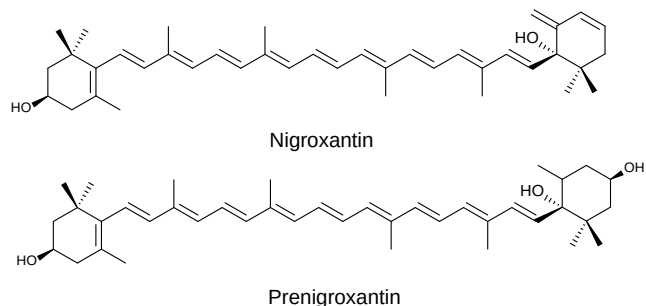
Megállapítottuk, hogy a piros paprikában a 3,5,6-trihidroxi-karotinoidok a kapszantin-kapszorubin-szintáz enzim katalizálta folyamatban keletkeznek és képződésük összefüggésben van az 5,6-epoxi-karotinoidok ún. pinakolin átrendeződésével. Javlatot tettünk az enzimkatalizált reakció mechanizmusára (18. ábra), mely szerint a gyűrűnyitás során a 6-os szénatomon nem változik meg a hidroxilcsoport konfigurációja, míg az 5-ös szénatomon megváltozhat [219]. Francia kutatókkal együttműködve bizonyítottuk a kapszantin-kapszorubin-szintáz enzim szerepét az 5,6-diepi-vegyületek kialakulásában [311].



18. ábra. Feltételezett bioszintézis utak a piros paprikában

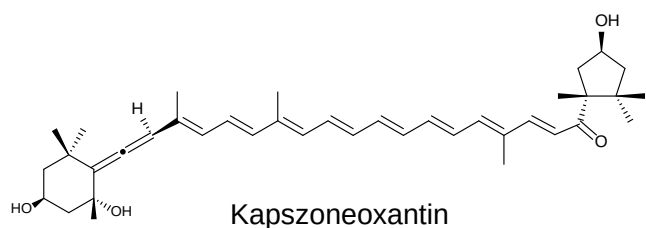
Elsőként izoláltunk piros paprikából további két, újszerű végcsoportot - 6-hidroxi- γ -végcsoportot - tartalmazó karotinoidot, nigroxantint [208] és prenigroxantint [238].

Javlatot tettünk keletkezésük mechanizmusára és ennek alapján a 6'-ös hidroxilcsoport konfigurációjára (18. ábra) [236,241,263].



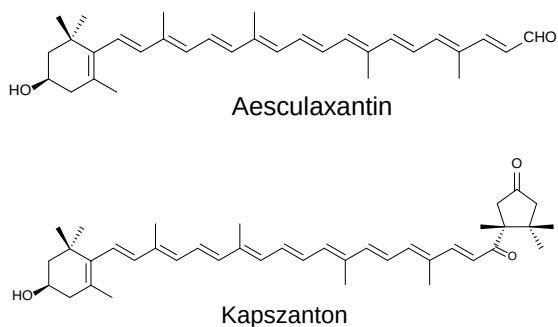
Tigris liliom (*Lilium tigrinum*) szirmából 5,6-diepikarpoxantint, 5,6-diepikapszokarpoxantint, és 6-epikarpoxantint [221], *Asparagus falcatus* bogyójából 5,6-diepikarpoxantint izoláltunk [231]. Eredményeink azt mutatták, hogy azokban a növényekben amelyek tartalmaznak κ -végcsoportú karotinoidokat, a bioszintézis azonos úton játszódik le.

Ugyancsak tigris liliom szirmából kapszantin-5,6-epoxidot [229], az *Asparagus falcatus* bogyójából pedig egy eddig ismeretlen, új szerkezetű karotinoidot, kapszoneoxantint [234] valamint (9Z)-kapszantin-5,6-epoxidot [244] izoláltunk és határoztuk meg szerkezetüket.



Elvégeztük a spárka (*Asparagus officinalis*) bogyójának karotinoid analízisét is [233]. Bár κ -végcsoportot tartalmazó karotinoidokat kimutattunk, 3,5,6-trihidroxi-vegyületet nem sikerült detektálnunk.

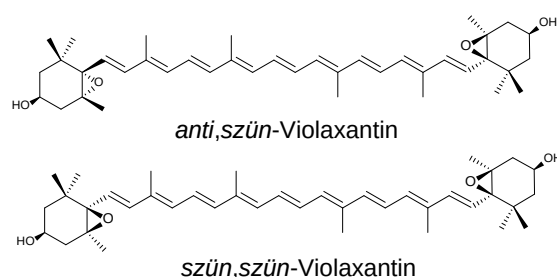
Különböző vadgesztenyefajták (*Aesculus hippocastanum*) szirmának és porzójának analízisével igazoltuk, hogy nem tartalmaznak κ -végcsoportú karotinoidokat [230], mint azt addig az irodalomban állították¹⁷. A főkomponens egy új, eddig nem ismert 6'-apo-karotin-al az aesculaxantin, melynek izolálását és szerkezetazonosítását elvégeztük [223]. Az aesculaxantinból redukcióval előállítottuk az aesculaxantint amelynek természetes előfordulását eddig nem tudtuk igazolni.



Piros fűszerpaprikából a kapszantin oxidált származékát a kapszantont is izoláltuk és elvégeztük szerkezet- és konfigurációmeghatározását [209]. Jelenlétét az *Asparagus falcatus* bogyójában is kimutattuk [231].

Szabolcs József nyugdíjba vonulásával gyakorlatilag a nagyműszeres (NMR, MS, CD) mérési lehetőségek is megszűntek. 1991-ben, a cikloviolaxantin szerkezet-meghatározásával kapcsolatban vettük fel a kapcsolatot a zürichi Eugster professzorral, aki ebben és a cucurbitaxantin B azonosításában segítségünkre volt. Ő ajánlotta a csoportot a berni Hanspeter Pfander professzor figyelmébe, akivel gyümölcsöző kapcsolat alakult a következő mintegy 10 évben. A fentebb említett, Pécsen izolált anyagok NMR mérései a Berni Egyetem Szerveskémia Intézetében, az MS és CD mérések pedig a Hoffman-La-Roche AG. bázeli kutatóintézetében történtek. Az együttműködés keretében Molnár Péter 1992-1993-ban egy évet, én 1994-ben két hónapot töltöttem a berni intézetben. Pfander professzor szervezésében 1996-ban Pécsen került megrendezésre a 1st Central European Workshop on Carotenoids, majd 1998-ban a 2nd Central European Workshop on Carotenoids, mely a karotinoidkutatás modern és klasszikus módszereit mutatta be elsősorban közép- és nyugateurópai PhD hallgatóknak. Hanspeter Pfandert 1997-ben egyetemünk díszdoktorává avatták.

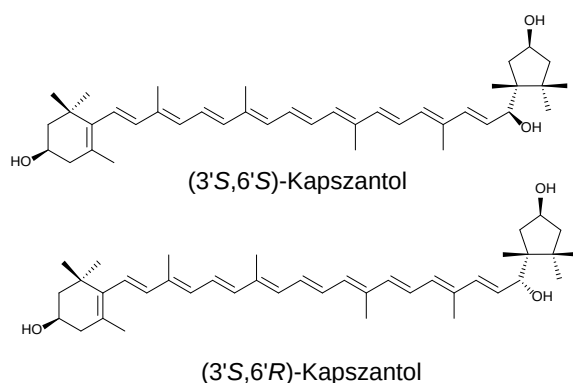
A kutatás másik iránya a Molnár Péter által jegyzett izomerizációs vizsgálatok voltak. Az ő vezetésével elvégeztük a piros paprikából izolált cikloviolaxantin [212], a cucurbitaxantin A [232] és az 5,6-diepikarpoxantin [258], valamint a szintetikus előállított violaxantin diasztereomerek *anti,szűn*=(3S,5R,6S,3'S,5'S,6'R) ill *szűn,szűn*=(3S,5S,6R,3'S,5'S,6'R) [269] termikus és jó katalizált fotoizomerizációját, izoláltuk és azonosítottuk a fő *cisz*-izomereket.



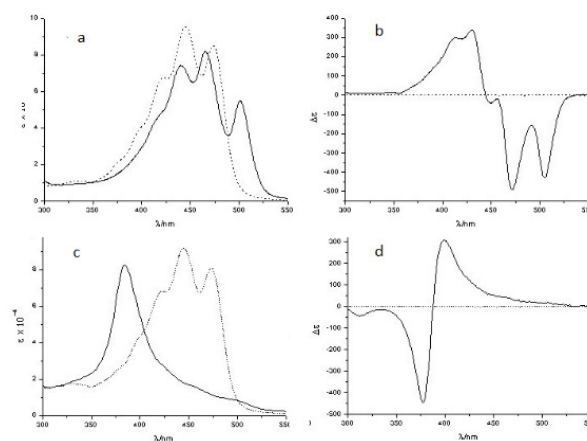
A korábban Molnár Péter által izolált, főleg *cisz*-konfigurációjú vegyületek növénykémiai vonatkozásait széleskörű nemzetközi kooperációban alkalmazták. A tübingeni Achim Hager munkacsoportja vizsgálta a violaxantin-depoxidáz enzim szubsztrát specifitását különböző *cisz*-karotinoidokat alkalmazva [225]. Andrew Young munkacsoportja vizsgálta a karotinoid-izomerek fotoszintézisben betöltött szerepét [226]. Japán és német kutatókkal kiegészülve vizsgálták számos *transz*- és mono-*cisz*-karotinoidnak a magasabbrendű növények II. foto-rendszere nagy térkitöltésű fénygyűjtő komplexéhez történő kapcsolódását [257]. A dél-afrikai Keith Cowan kimutatta, hogy az érett narancs

héjának színintenzitása függ a jelenlévő 9-*cis*-violaxantin és a β -citraurin relatív mennyiségétől, s ezen karotinoidok arányától [250]. Ugyancsak ő, narancsból 9-*cis*- illetve 9'-*cis*-karotinoid-5,6-epoxidokat excentrikusan hasító enzimet izolált, és vizsgálta ennek az enzimnek az aktivitását, továbbá az abszcizinsav bioszintézisre gyakorolt hatását [251]. Milánói kutatókkal együttműködve a karotinoidok és ciklodextrin nem-kovalens társulásait vizsgálták [256].

Nem hanyagoltuk el a karotinoidok kémiai átalakításának vizsgálatát sem. Vizsgáltuk a paprika keto-karotinoidjainak (kapszantin, kapszanton, kriptokapszin, kapszorubin) redukcióját különböző komplex fémhidridekkel [239,249,262]. A 6'-oxo-csoport redukciója egy új aszimmetria centrum kialakulásával jár, a keletkezett diasztereomerek elválasztása nem mindig egyszerű.



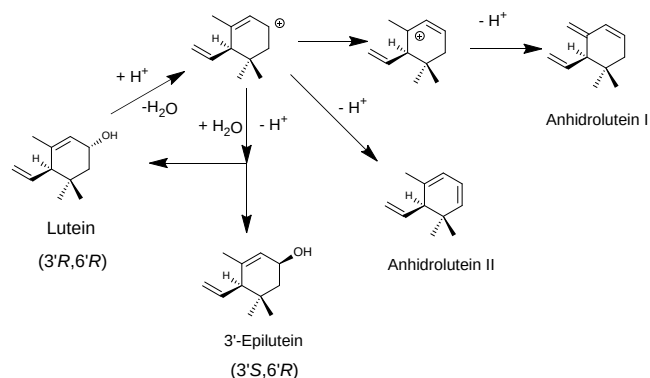
A kapszanton redukciója négy sztereoisomert ad. A keletkezett termékek CD vizsgálata kapcsán kerültünk kapcsolatba az MTA KKKI Molekulárfarmakológiai Osztály kutatóival, Simonyi Miklóssal és Zsila Ferencsel. Az együttműködés később kiterjedt a karotinoidok szupramolekuláris szerveződésének („self-assembly” jelenség) vizsgálatára. A jelenséget a karotinoidoknak a víz hatására bekövetkező aggregációjával lehet értelmezni. A karotinoidok erősen hidrofób jellegű molekulák. Szerves oldószerekben (etanol, aceton stb.) molekuláris oldatot képeznek, ami vizes hígítás hatására hidrofób aggregátum képződéséhez vezet. A karotinoidokból álló szupramolekulát intermolekuláris van der Waals kölcsönhatások tartják össze. Az aggregátumok királisak, mivel a királis karotinoid-molekulák nem képesek egymással párhuzamosan elrendeződni. A végső csoportok kiralitása a molekulák jobbos, ill. balos átfedését kedvezményezi, és ez az aggregátumban megsokszorozódik azáltal, hogy az aggregátumhoz csatlakozó molekulák követik a megkezdett irányt. Az ún. „card-pack” (H-típusú) aggregáció az UV-VIS és a CD spektrum alacsonyabb hullámhossz felé való eltolódását eredményezi, míg a „head-to-tail” (J-típusú) a magasabb hullámhossz felé tolja el a spektrumot. Mindkét típusú szerveződés a CD spektrumban erős exciton jelet (ellentétes előjelű sávpárt) eredményez [240,242,243,247,259,267].



19. ábra. A (3'S,6'S)- (a,b) és a (3'S,6'R)-kapszantol (c,d) UV-VIS és CD spektruma etanolban (...) és víz-etanol (3:1) elegyében (—)

Igazolást nyert az is, hogy a virágok (pl. a vérehulló fecskefű (*Chelidonium majus*)) szirmában a karotinoidok hasonló szerveződésben helyezkednek el [246]. Ugyancsak CD módszerrel vizsgálták a bixin és fehérjék egymáshoz való kötődését is [276,277].

Vizsgáltuk a lutein szerkezeti változásait feldolgozott élelmiszerekben. Megállapítottuk, hogy növényi savak hatására, vagy savas közegben történő feldolgozás esetén a luteinből 3'-epilutein, anhidrolutein I és anhidrolutein II képződik, a körülményektől függő arányban [270,272,303] (20. ábra). Az anhidrolutein I megegyezik a korábban [171] előállított deoxilutein II-vel, az anhidrolutein II pedig a deoxilutein III-al. A vizsgálatokhoz a 3'-epiluteint izoláltuk természetes forrásból, mocsári gólyahírből [273], illetve előállítottuk 3'-oxo-lutein [289] redukciójával [273] is. Termikus és jódkatalizált foto izomerizációval a 3'-epilutein fő mono-*cis*-izomerjeit is előállítottuk [274]. Hőkezelt sóskából anhidrolutein I-t és II-t izoláltunk [278]. Az ugyanezen forrásból származó anhidrolutein II *cis*-izomerjeit Klaus Albert (Tübingeni Egyetem) segítségével HPLC-NMR vizsgálatok segítségével azonosítottuk [286] egy közös NATO grant keretén belül. Ugyanebben az időszakban számoltunk be a lutein (9Z,9'Z)-izomerjének jellemzéséről [287].



20. ábra. A lutein átalakulása savas közegben

6. 2004-: Deli József



1956-

2004 őszétől vettem át a kutatócsoport vezetését és intézet igazgatóhelyettesként a volt Kémiai Intézet vezetését. Molnár Péter Sümegi Balázs dékán unszolására 2006-tól elvállalta a Gyógyszerész Szakon a Farmakognózi Tanszék vezetését, így a csoport munkájában lényegesen kisebb intenzitással tudott részt venni. Ez gyakorlatilag azt jelentette, hogy újra kellett építeni a kutatócsoportot, ami nem kis kihívást jelentett. 2005-ben került az Intézetbe Nagy Veronika és Agócs Attila, 2006-ban Turcsi Erika, aki analitikusként a HPLC méréseken dolgozott 2016-ig. 2006-2007 között dolgozott a csoportban Rákó János. Gulyás Gergely 2007-től, Szabó (Línzembold) Ildikó 2008-tól, Böddi Katalin 2019-től a csoport tagjai.

A 2000-es évek elején már világossá vált, hogy új szerkezetű karotinoidokat csak véletlenszerűen lehet találni növényi forrásban, hazánkban legalábbis. Így tehát el kellett gondolkodni, hogyan tovább. Három terület tűnt ígéretesnek: 1. ismert szerkezetű karotinoidok izolálása elsősorban kooperációban történő biológiai és fizikai-kémiai vizsgálatokhoz; 2. analitikai vizsgálatok, karotinoid-összetétel meghatározás, jó esetben új karotinoidok izolálása; 3. természetes karotinoidok felszintetikus átalakításai potenciálisan bioaktív származékok, konjugátumok előállítására, és ezek biológiai vizsgálata.

Az első területen főleg Molnár Péter tevékenykedett. A fizikai-kémiai vizsgálatok területén Lowell D. Kispert professzorral (The University of Alabama) alakult ki gyümölcsöző kapcsolat, elsősorban a karotinoid gyökök vizsgálata kapcsán. Zeaxantin [293,332] és izomerjei [335], lutein [294], violaxantin [293] 9'-*cisz*-neoxantin [302], likopin és hidrogénezett származékai [316], voltak a vizsgálatok anyai. Hideki Hashimoto (University of Osaka) professzor a karotinoidok optikai abszorpciós spektrumait vizsgálta [349,351] az általunk izolált anyagoknak. A PTE TTK kuta-

tóival a *Xanthophyllomyces Dendrorhous* plazmamembrájának vizsgálatában is résztvettünk [296,314].

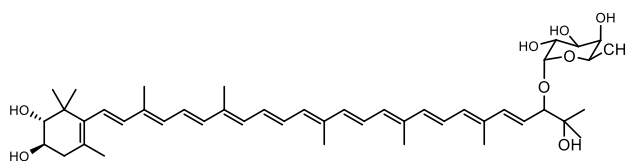
A biológiai vizsgálatok elsősorban a szegedi Molnár József professzornak és japán kutatóknak köszönhetően a karotinoidok, terpének és a multidrug-rezisztencia kapcsolatával foglalkoztak [268,275,284,285,297,312,321]. Ezenkívül vizsgálták a piros paprika, a *Valencia* narancs, a *Golden delicious* alma [281,308], valamint a csipkebogyó (*Rosa canina*) [323] karotinoidjainak biológiai aktivitását.

A PTE ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézetével közösen a luteinnek az ionszotorna működését gátló hatását [320], a karotinoidok neurogén gyulladásos folyamatokra gyakorolt hatását [341], valamint a lutein-5,6-epoxid primer érzékelő neuronokra és makrofágokra gyakorolt hatását [358] vizsgáltuk.

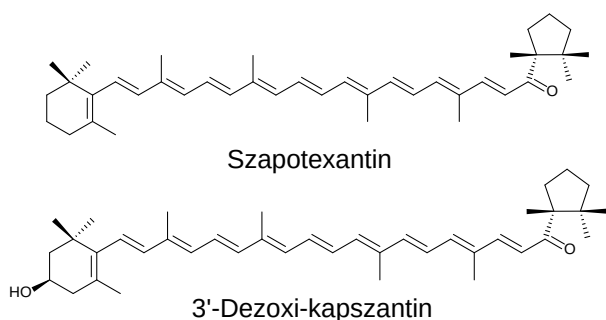
Az utóbbi években ígéretesnek tűnő kapcsolat alakult ki a PTE GYTK Gyógyszerészi Biológiai Intézetével a lutein [359,366] és lutein származékok (3'-epilutein, 3'-oxolutein) [368] glutamát indukálta gyulladást és oxidatív stresszt csökkentő hatásának vizsgálatára.

A karotinoidok izolálása, analízise kapcsán át kellett gondolni a korábbi módszereket. A klasszikus oszlop-kromatográfia helyénél kalcium-karbonátot alkalmaztunk adsorbensként, nagyon oldószer igényes eljárás volt. Kidolgoztunk egy olyan eljárást [300], mellyel a szilikagél savasságát megszüntettük (vizes oldatának pH-ja 9), így el tudtuk kerülni a karotinoidok izomerizációját és az epoxid-furanoid átrendeződést. Ezzel az eljárással megnöveltük a kromatográfia hatékonyságát, és már csak az esetleges további tisztításnál használjuk a klasszikus módszert. Az 1980-as években C_{18} -as állófázisra kidolgozott HPLC módszer sem volt mindenre alkalmazható, így összehasonlítottuk az újabban használt C_{30} -as állófázissal. Megállapítottuk, hogy a poláros karotinoidok elválasztására a C_{18} , míg az apolárosabb karotinoidok illetve *cisz*-izomerjeik elválasztására a C_{30} állófázis a megfelelőbb választás [343].

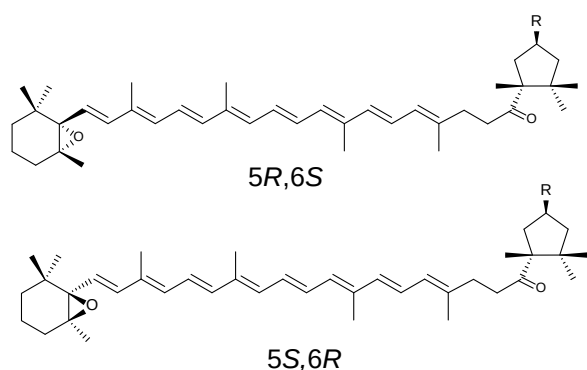
A Debreceni Egyetem Növénytan Intézetével együttműködésben HPLC-DAD-MS módszerrel vizsgáltuk három, Magyarországon is honos, algafaj (*Dunaliella salina*, *Euglena sanguinea* és egy *Nostoc* törzs) karotinoid-összetételét [337]. Vizsgáltuk a *Cylindrospermopsis raciborskii* cianobaktérium karotinoidösszetételét is. A fő komponenst 2-hidroxi-(3*R*,2'*S*)-mixol-2'- α -L-fukozidként [347] azonosítottuk.

2-Hidroxi-(3*R*,2'*S*)-mixol-2'- α -L-fukozid

2009-ben kerültünk kapcsolatba a Panamai Egyetem professzorával, Enrique Murilloval, aki segítségünket kérte trópusinövények κ -végcsoporthoz tartozó karotinoidjainak azonosításához. A piros húsú mamey (*Pouteria sapota*) aranybányának bizonyult számunkra, nagy mennyiségben tartalmazott ugyanis olyan karotinoidokat, amelyek κ -végcsoporthoz nem tartoznak, és amelyek eddig ismeretlenek voltak. HPLC-DAD-MS analízis alapján [344] a mamey fő karotinoidja a kriptokapszin (csak kis mennyiségben fordul elő a piros paprikában) mellett a szapotexantin, melyet kristályos állapotban izoláltunk [313]. Mindkettő A-provitamin karotinoid. Munkánk során a HPLC analízisre támaszkodva számos kis mennyiségben jelenlévő κ -karotinoidot izoláltunk: a kriptokapszin-5,6-epoxidot [328], a 3'-dezoxi-kapszantin-5,6-epoxidot, a 3'-dezoxi-kapszantin [342] és a szapotexantin-5,6-epoxidot [355].

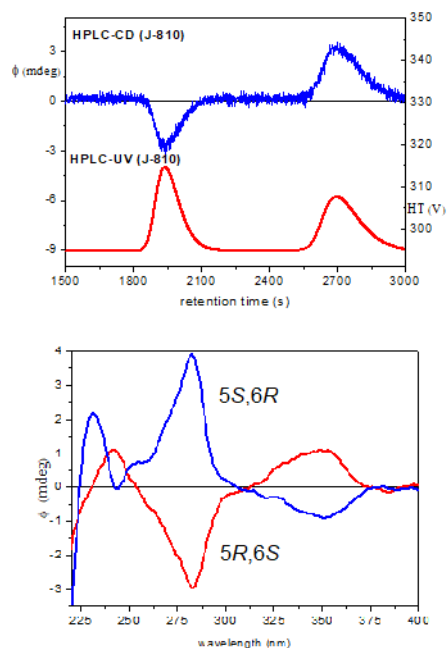


A kriptokapszin-5,6-epoxid és a szapotexantin-5,6-epoxid szerkezetigazolásához kriptokapszin, illetve szapotexantin epoxidálásával előállítottuk a felszintetikus termékeket is. Mint már említettem, az epoxidálás során mindig két epoxid-izomer, az (5*R*,6*S*)-, illetve az (5*S*,6*R*)-komponens keletkezik. Ha a ciklohexángyűrű nem tartalmaz hidroxil-csoportot, akkor oszlopkromatográfiával a termékek nem választhatók szét.



R = H: Szapotexantin-5,6-epoxid
R = OH: Kriptokapszin-5,6-epoxid

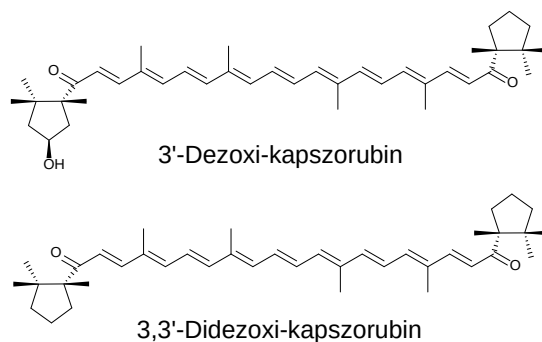
Kurtán Tibor csoportjával (Debreceni Egyetem) kooperálva, mindkét esetben királis fázison, HPLC-ECD technikát alkalmazva választottuk szét a diasztereomereket, és meghatároztuk a konfigurációjukat [328,355],



21. ábra. Kriptokapszin-5,6-epoxid epimerok szétválasztása és CD görbéjük

Hasonló módon mamey-ből izoláltuk, illetve előállítottuk a β -kriptoxantin-5,6-epoxidokat és HPLC-CD analízissel meghatároztuk szerkezetüket [342].

Ugyancsak izoláltuk a kapszorubin dezoxi-származékait is, a 3'-dezoxi-kapszorubint és a 3,3'-didezoxi-kapszorubint [326].

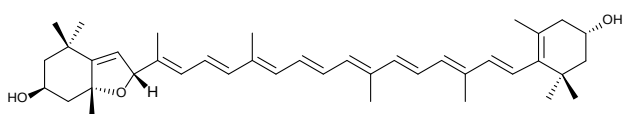
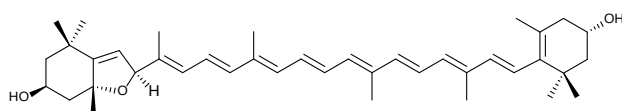


Mameyből allén-végcsoporthoz tartozó karotinoidokat, neoxantint és kapszoneoxantint is izoláltunk, és először adtuk meg teljes ^1H és ^{13}C -NMR asszignációjukat [346].

Ezekkel az eredményekkel gyakorlatilag az összes kapszantin, kriptokapszin és kapszorubin származékot és prekursoraikat izoláltuk, és elhelyeztük a bioszintézis sémában [344].

További növényi forrásokat vizsgálva, két olyan növényi forrást, a Jipi-japa (*Carludovica palmata*) termését és a Zamia pálma (*Zamia dressleri*) levelét találtunk, amelyekben a fő komponens a kapszorubin volt [357].

Bár már korábban is foglalkoztunk vele [248,264,266,310], az utóbbi években elkezdtük a gyógynövények karotinoid összetételének szisztematikus vizsgálatát. Mintegy 50 virág karotinoid analízisét végeztük el. Akadt közöttük mely csak a luteint és izomerjeit tartalmazta fő komponensként [367]. A teljes azonosításhoz előállítottuk és ^1H és ^{13}C NMR vizsgálatokkal igazoltuk a lutein fő mono-*cis* izomerjeinek (9, 9', 13, 13') szerkezetét. Más virágok, mint pl. az Erdélyben honos Teleki virág (*Teleki speciosa*) karotinoid 5,6-epoxidokban volt gazdag [370]. Budapesti kutatókkal együttműködve [360,369] újra vizsgáltuk a körömvirág (*Calendula officinalis*) karotinoid összetételét. Megállapítottuk, hogy az eddigi ismeretekkel ellentétben a fő komponens 5,8-epoxi-karotinoid konfigurációja nem 8*R*, hanem 8*S*, azaz a fő komponens a krizantemaxantin és nem a flavoxantin [369].

Krizantemaxantin (3*S*,5*R*,8*S*)Flavoxantin (3*S*,5*R*,8*R*)

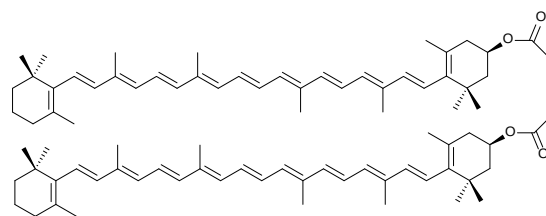
A másik fő 5,8-epoxi komponensnek a luteoxantinnak és 9-*cis* izomerjének a konfigurációja pedig 8*R*. Az, hogy csak az egyik 5,8-epoxi-vegyület fordul elő, arra utal, hogy ebben a virágban ezeknek a vegyületeknek a képződése enzimatisz uton játszódik le, míg sav hatására történő un. furanoid átrendeződés során mindig mind a két epimer képződik. Az egyértelmű azonosításhoz előállítottuk a szemisztetikus krizantemaxantint és flavoxantint, valamint a luteoxantin epimereket is [369]. A HPLC-DAD-MS mérések a PTE ÁOK Bioanalitikai Intézetével közösen készültek.

A kutatócsoport harmadik kutatási területe a származékképzés és a szintézis, melyet kicsit nagyképpen derivatív karotinoidkémiaának is nevezhetünk. E területet elsősorban Agócs Attila és Nagy Veronika műveli. A karotinoidok lényegében hidrofób antioxidánsok. A hidrofóbítás ebben az összefüggésben meglehetősen hátrányos, mivel a karotinoidok felhasználása a gyógyászatban antioxidánsként vagy az élelmiszerkémiaában színezékként némi vízben való diszpergálhatóságot igényel a hatékony felszívódáshoz. Ez a felismerés arra készítetett minket, hogy fokozott vízdoldékonyságú karotinoid-származékokat készítsünk. A hidrofób karotinoidok előállításával kapcsolatos intenzív kutatások a világban kevesebb, mint 25, csoportunkban közel 20 éve kezdődtek.

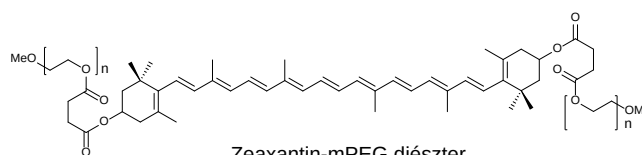
Első kísérleteink a Cyclolab, az MTA KKKI és az ELTE kutatóival közösen elnyert pályázat keretén belül karotinoid-ciklodextrin származékok előállítására történtek.

Kutatásaink szerint a karotinoidok gyűrűs végcsoportja nem fér be a CD-ek apoláris üregébe, de 3-4 CD molekula körbeveszi a végcsoportot és oda másodlagos kölcsönhatásokkal kötődik. Számos CD-karotinoid kombinációt kipróbálva a legjobb vízdoldhatóságot és stabilitást a véletlenszerű eloszlásban metilezett β -CD (RAMEB) komplexekkel lehet elérni kapszantin, kapszorubin vagy lutein felhasználásával. A CD-komplexek vizes oldatait hosszú időn át stabilak maradnak, tehát nincs aggregáció, és a komplexképzés nem pH-függő. A RAMEB-lutein komplexszel végzett élettani vizsgálatok szerint a komplex elősegíti a lutein beépülését az idegsejtekbe³²⁰. Ezeknek a nanokapszulázott karotinoidoknak az a legnagyobb hátránya, hogy csak magas (95%) CD koncentráció mellett tarthatók komplexben és tehetők vízdoldhatóvá a karotinoidok [325,329].

A következőkben a karotinoidokhoz kovalens kötéssel borostyánkőssavat kapcsoltunk, karotinoid dimereket létrehozva [295,353].

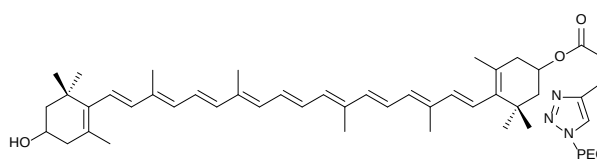
 β -Kriptoxantin dimer

A vízdoldhatóság növelésére karotinoid-szukcinátokból PEG észtereket és diésztereket állítottunk elő különböző hosszúságú polietilén-glikolokkal [tetraetilén-glikol (TEG), oktaetilénglikol (OEG), PEG-550 monometil-éter (mPEG-550)].



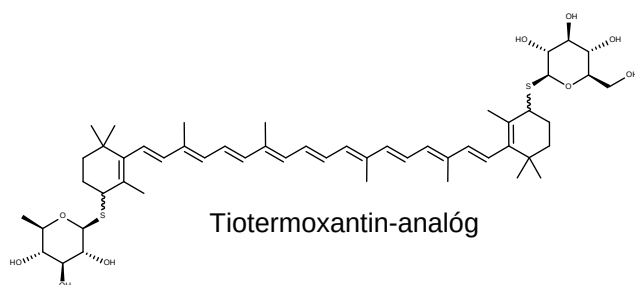
Zeaxanthin-mPEG diészter

Ha a reakciókban a karotinoid-szukcinátot alkalmaztuk feleslegben, akkor dimerekhez jutottunk, ahol a két karotin rész között egy PEG összekötő elem található [315]. Hasonló módon, több lépésben olyan dendritikus jellegű karotinoid trimereket állítottunk elő, melyek TEG vagy OEG elemeken keresztül kapcsolódnak a központi egységhez [309]. Ezután új módszert dolgoztunk ki PEG-karotinoid konjugátumok kialakítására: elsőként alkalmaztuk az azid-alkin click-reakciót a karotinoidkémiaában. A reakció körülmények optimalizálása után sikeresen kapcsoltunk PEG-azidokat karotinoid-pentinoátokhoz [322].

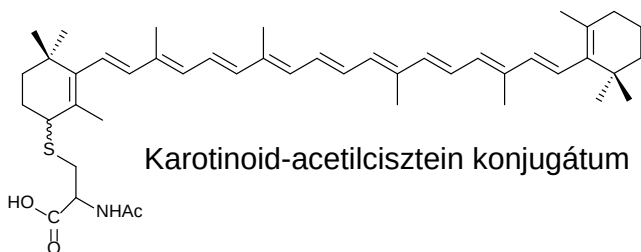


Zeaxanthin PEG-triazol-észter

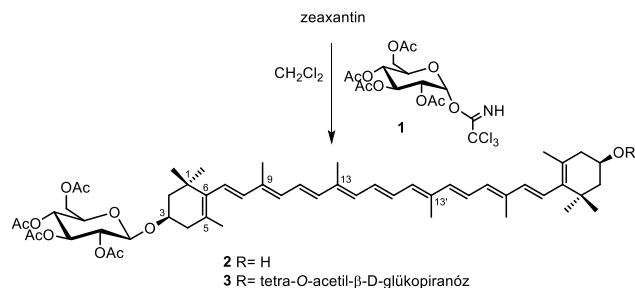
β -Karotinból és izo-zeaxantinból generált dikationt a megfelelő cukor nukleofillel reagáltatva mono- és ditio-glikozidokhoz jutottunk [307]. A védőcsoportok eltávolítása után hidrofíl termoxantin-mimetikumot kaptunk.



Hasonló módon kéntartalmú aminosavak is kapcsolhatók karotinoidokhoz jó kitermeléssel. *N*-acetyl-ciszteint használva nukleofilként olyan karotinoid-cisztein konjugátumot állítottunk elő, ahol az aminosav a kénatomon keresztül kapcsolódik a karotinoidhoz [324].

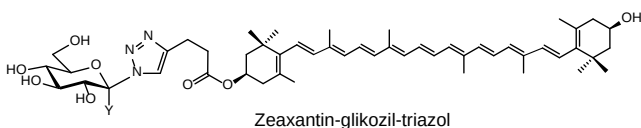


Karotinoid-alkoholok közvetlen glikozilezését is sikeresen elvégeztük acetimidát-módszert alkalmazva [336].

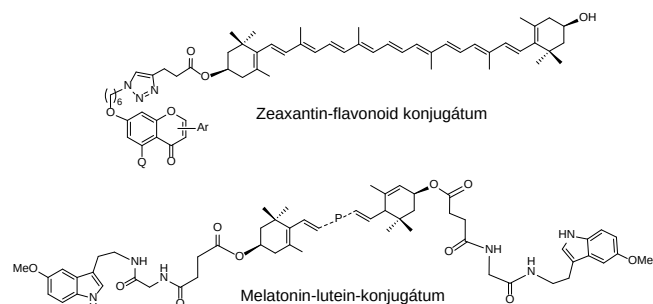


22. ábra. A zeaxantin mono- és bisz-glükozidjainak előállítása

A későbbiekben az azid-alkin click reakció felhasználásával jutottunk el karotinoidok szénhidrátszármazékaihoz [345].



A hidrofíl származékok szintéziséén kívül, illetve azokkal részben átfedésben megvalósítottuk karotinoid-konjugátumok szintézisét különböző bioaktív vegyületekkel, így például flavonoidokkal [354] és melatoninnal [364].



Vizsgáltuk a szintetizált vegyületek antioxidáns hatását *in vitro* ABTS és FRAP módszerekkel, valamint gyulladás- és ROS-csökkentő hatását sejten szinten [364,365]. A karotinoidok - és különösen amfipatikus származékaik - hajlamosak lehetnek aggregációra/szupramolekuláris szerveződésre vizes közegben. Az aggregátumok kialakulása hatással lehet a biológiai aktivitásra (pl. antioxidáns hatás), ezért az önszerveződést is vizsgáltuk természetes karotinoidoknál és származékaiknál is [364,365].

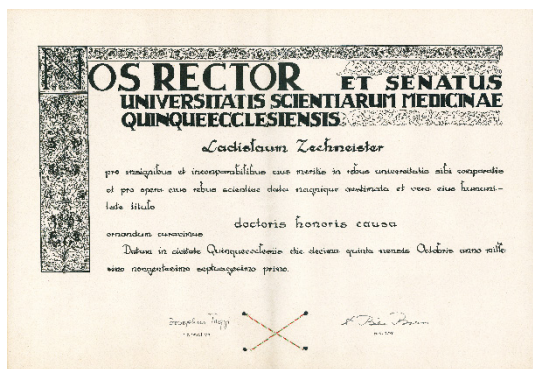
A természetes apo-karotinoidok és szintetikus glikopeptid származékaik SARS-CoV-2 replikációt gátló kutatásokba is bekapcsolódtunk [361].

7. Díjak, elismerések, konferenciák, pályázatok

A mindig csak kis létszámú (4-5 fős) csoport tagjai közül két akadémikus (*Zechmeister László* (1930), *Cholnoky László* (1960)), egy kémiai tudományok doktora (*Szabolcs József* (1976)) és két MTA doktor (*Deli József* (2003), *Molnár Péter* (2006)) került ki.

A karotinoidkémia területén bölcsészdoktori címet Emandity Katalin (1944), Garadnai Béla (1944), Szabó Dezső (1944), egyetemi doktori címet Pánczél Márta (1950), Tímár Mátyás (1953), Farkas Margit (1964), Baranyai Márta (1975), Molnár Péter (1975) szerzett. Kandidátusi fokozatot Szabolcs József (1964) Tóth Gyula (1980), Molnár Péter (1988) nyert el. PhD fokozatot Matus Zoltán (2004), Háda Magdolna (2013), Tureci Erika (2016) kapott. A PhD képzésben nyújtott szerény teljesítményt a csoport sajátos helyzete magyarázza: orvostanhallgató ritkán jelentkezik kémiai képzésre.

Zechmeister László 1934-ben elnyerte a francia Societe de Chimie Biologique Luis Pasteur érmét, 1937-ben a Magyar Tudományos Akadémia Nagydíját. 1937-ben a Royal Danish Academy of Sciences tagjai közé választották. Bár 1948-ban a Magyar Tudományos Akadémia kizárta sorából Zechmeister Lászlót, és csak 1989-ben rehabilitálták, a Pécsi Orvostudományi Egyetem 1971-ben díszdoktorává avatta. Betegsége miatt azonban már nem tudta vállalni a hosszú utat, így nem tudta személyesen átvinni az oklevelet, amelyet Pécsen őriznek (23. ábra).



23. ábra. Zechmeister László díszdoktori oklevele

Cholnoky László 1959-ben Kossuth Díjat kapott. 1961-1965 között a POTE rektora volt. 1966-ban a Munka Érdemrend Arany Fokozata kitüntetésben részesítették.

Agócs Attila Zemlén Géza díjat (2012), Nagy Veronika Bruckner Győző ifjúsági (2012) és Zemlén Géza díjat (2020), Deli József Zemlén Géza fődíjat (2015) nyert el.

2017-ben Molnár Péter és Deli József is megkapta az első ízben kiosztott Fellows of the International Carotenoid Society címet. 2023-ban Nagy Veronika is megkapta ezt a címet.

A csoport tagjai folyamatosan részt vesznek és előadást tartanak az 1966-ban indult és három évente a világ különböző tájain tartott *International Symposium on Carotenoids* rendezvényen, mely a karotin kémikusok legrangosabb találkozója. Szabolcs József Bernben (1975) és Bostonban (1987), Deli József Salt Lake City-ben (2014) plenáris előadást, Molnár Péter Okinawán (2008), Deli József Krakkóban (2011) szekció plenáris előadást tartott. 1993-tól kezdve folyamatosan, minden szimpóziumon több poszter bemutatással vagy/és előadással szerepeltünk. 2006-tól ugyancsak folyamatosan résztvettünk az International Congress on Pigments in Food konferencia sorozaton, 2010-ben, a Budapesten tartott konferencia szervezésében is aktív szerepet töltöttünk be.

Aktivitásunknak köszönhetően meghívást kaptunk Klaus Albert professzortól (Tübingen) egy NATO projektben való részvételre (2002-2004), illetve Prof. Antonio Meléndez-Martínezről (Sevilla) a European network to advance carotenoid research and applications in agro-food and health (EUROCAROTEN COST CA15136) programban való részvételre.

A csoport hazai elismertségét mutatja, hogy az OTKA 1986-os indulásától kezdve gyakorlatilag szinte mindig kapott támogatást, ezenkívül sikeresen szerepelt ETT, NKFP, TÉT pályázatokon is. Ennek eredményeként az utóbbi 40 évben több mint 250 millió forint kutatási támogatást sikerült ilyen módon elnyerni: OTKA 3.290 (1986-1990 Szabolcs József) 0,5 Mft; OTKA T 6034 (1993-1996 Tóth Gyula) 1,5 Mft; OTKA T 023096 (1997-1999 Tóth Gyula) 2,7 Mft; OTKA

T 030271 (1999-2001 Deli József) 3,4 Mft; ETT 333/2000 (2000-2002 Deli József) 1,5 Mft; FKFP 0168/2001 (2001-2003 Ősz Erzsébet) 4,6 Mft; OTKA T 037654 (2002-2005 Deli József) 9,0 Mft; OTKA T 03744 (2002-2005 Molnár Péter) 4,5 Mft; ETT 297/2003 (2003-2005 Deli József) 1,8 Mft; NKFP1-00012/2005 (2005-2008 Szenté Lajos, alprogramvezető Deli József) 45,0 Mft; OTKA T 60121 (2006-2009 Deli József) 18,0 Mft; OTKA K 76176 (2008-2011 Molnár Péter) 14,4 Mft; OTKA PD 77467 (2009-2012 Agócs Attila) 7,847 Mft; OTKA K 83898 (2011-2014 Deli József) 23,976 Mft; NKFI K 115931 (2015-2019 Deli József) 26,444 Mft; NKFI K 128253, (2018-2024 Deli József) 46,296 Mft; NKFI K 131493, (2020-2025 Agócs Attila) 35,736 Mft; NKFI TÉT-2021-00028 (2022-2025 Agócs Attila) 5,0 Mft.

Feladatunknak tekintjük elhunyt nagyjaink emlékének ápolását. Cholnoky László halálának 10. évfordulóján emlékülést szervezett a POTE, az MKE Pécsi Csoportja és az MTA PAB. 1989-ben, Zechmeister László születésének 100. évfordulóján a Kémiai Intézet II. emeleti folyosóján emléktáblát avattunk.



24. ábra. Zechmeister László emléktábla avatása 1989-ben



1999-ben Cholnoky László születésének 100. évfordulóján az emlékülést követően avatták fel emléktábláját a POTE aulájában.



25. ábra. Cholnoky László emléktábla avatása 1999-ben

2009-ben Zechmeister születésének 120. és Cholnoky László születésének 110. évfordulója alkalmából tartottunk emlékülést az MTA Szerves és Biomolekuláris Bizottságával közösen.

2014-ben A PTE ÁOK Gyógyszerész Szakon (ma PTE GYTK) a megalakuló szakkollégium Cholnoky László nevét vette fel.

2022-ben Zechmeister László halálának 50. évfordulóján is emlékülést tartottunk, melyet az MTA Kémiai Tudományok Osztályán tartott emlékbeszéd követett.

2022-ben a Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Biológiai Munkabizottsága Zechmeister Lászlóról elnevezett előadói díjat alapított PhD hallgatók számára.

Természetesen számtalan megemlékező cikk is született a két elhunyt akadémikusról és a kutatócsoportról [127,128, 147,154,185,190,191,196,255,298,299,327,330,338,340,362, 363].

8. Összefoglalás

A karotinoidokkal kapcsolatos kutatások az elmúlt 30 évben világszerte drasztikusan átalakultak. A kezdetektől az 1990-es évekig elsősorban a karotinoidok szerkezetével, szerkezetigazoló szintézisével kapcsolatos kutatások folytak. Ezt követték a karotinoidok bioszintézisét feltáró, elsősorban molekuláris biológiai jellegű kutatások, a 2000-es évek elejétől pedig a karotinoidok élettani hatásainak vizsgálata került előtérbe. E vizsgálatok eredményezték a karotinoidok másodlagos kölcsönhatásainak fiziko-kémiai kutatásainak fellendülését is.

Miközben az Európában működő híres karotinoidkémiai műhelyek (Heidelberg, Zürich, London, Bern, Liverpool, Trondheim) vezetőik nyugdíjba vonulása után megszűntek, a pécsi csoport egyedülálló módon 100 éve folyamatosan működik, köszönhetően az egymást váltó nemzedékek által felhalmozott és átadott tudásnak, a klasszikus és a modern kutatási módszerek ötvözésének. A kutatócsoport mindig kis költségvetéssel, a nyugati csoportokhoz képest szerény felszereltséggel, alacsony támogatással működött. Már Szentgyörgyi Albert is megírta 1937-ben, hogy, ha Zechmeister nem ilyen sanyarú körülmények között dolgozna, most ketten utazhatnának Stockholmba [362]. Talán ennek a kényszernek is köszönhető, hogy mindig megtaláltuk a módszert a túlélésre, a megújulásra. A csoport olyan, a karotinoidkutatáshoz szükséges technikai tudással (izolálás, elválasztás, kristályosítás, ampullázás) rendelkezik, melyeket alig, vagy csak nagyon kevés helyen ismernek és alkalmaznak a világon. Ennek köszönhetően - bár a kutatócsoport 100 éves működése során többször került hullámvölgybe - mindig sikerült megújulnia és vissza-kapaszkodnia mind a hazai, mind a nemzetközi tudományos életbe.

A karotinoidkémiai kutatócsoport közleményei

1. Zechmeister, L., Cholnoky, L.: A paprika carotinjáról. *Magy. Chem. Foly.* **1926**, 32, 97-102.
https://adt.arcanum.com/hu/view/MagyarChemiaiFolyoirat_1926_032/?pg=126&layout=s
2. Zechmeister, L., Cholnoky, L.: Vizsgálatok a paprika festékéről. *MTA Matematikai és Természettudományi Értesítője* **1927**, 44, 404-419.
https://adt.arcanum.com/hu/view/MatEsTtudErtesito_44/?pg=411&layout=s
3. Zechmeister, L., Cholnoky, L.: Untersuchungen über den Paprika-Farbstoff I. *Liebigs Ann. Chem.* **1927**, 454, 54-71.
<https://doi.org/10.1002/jlac.19274540106>
4. Zechmeister, L., Cholnoky, L.: Untersuchungen über den Paprika-Farbstoff II. *Liebigs Ann. Chem.* **1927**, 455, 70-81.
<https://doi.org/10.1002/jlac.19274550105>
5. Issekutz, B., Zechmeister, L.: Notiz über die physiologische Indifferenz des Capsanthins. *Biochem. Z.* **1927**, 185, 1-2.
6. Zechmeister L., Cholnoky, L., Vrabély, V.: Über die katalytische Hydrierung von Carotin. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1928**, 61, 566-568.
<https://doi.org/10.1002/cber.19280610319>
7. Zechmeister, L., Cholnoky, L.: Untersuchungen über den paprika-Farbstoff III. Katalytische Hydrierung). *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 465, 288-299.
<https://doi.org/10.1002/jlac.19284650116>
8. Zechmeister, L., Cholnoky, L., Vrabély, V., Tuzson, P.: Növényi festékek vizsgálata a katalitikus hidrállás módszerével. *Magy. Chem. Foly.* **1928**, 34, 185-193.
https://adt.arcanum.com/hu/view/MagyarChemiaiFolyoirat_1928_034/?pg=236&layout=s
9. Zechmeister, L., Cholnoky, L., Vrabély, V.: Újabb vizsgálatok a paprika festékéről. *MTA Matematikai és Természettudományi Értesítője* **1928**, 45, 639-651.
https://adt.arcanum.com/hu/view/MatEsTtudErtesito_45/?pg=652&layout=s
10. Zechmeister, L., Cholnoky, L.: Beitrag zum Konstitutions-Problem des Carotins. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1928**, 61, 1534-1539.
<https://doi.org/10.1002/cber.19280610717>
11. Zechmeister, L., Tuzson, P.: Zur Kenntnis des Xanthophylls, I.: Katalytische Hydrierung. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1928**, 61, 2003-2009.
<https://doi.org/10.1002/cber.19280610871>
12. Vrabély, V.: A katalitikus hidrállás módszeréről. *Magy. Chem. Foly.* **1929**, 35, 28-32.
https://adt.arcanum.com/hu/view/MagyarChemiaiFolyoirat_1929_035/?pg=37&layout=s
13. Vrabély, V.: A katalitikus hidrállás módszeréről. *Magy. Chem. Foly.* **1929**, 35, 38-43.
https://adt.arcanum.com/hu/view/MagyarChemiaiFolyoirat_1929_035/?pg=51&layout=s
14. Zechmeister, L., Tuzson, P.: Zur Kenntnis des Xanthophylls (II. Mitteil.). *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1929**, 62, 2226-2232.
<https://doi.org/10.1002/cber.19290620858>
15. Zechmeister, L., Vrabély, V.: Zur Deutung der colorimetrischen Hydrierungskurve von Carotinoiden. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1929**, 62, 2232-2235.
<https://doi.org/10.1002/cber.19290620859>
16. Zechmeister, L., Cholnoky, L.: Über den Farbstoff der Bocksdorn-Beere und über das Vorkommen von chemisch gebundenen Carotinoiden in der natur. *Liebigs Ann. Chem.* **1930**, 481, 42-56.
<https://doi.org/10.1002/jlac.19304810104>
17. Zechmeister, L., Cholnoky, L.: Über das Pigment der reifen Beeren des *Tamus communis*. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1930**, 63, 422-427.
<https://doi.org/10.1002/cber.19300630227>

18. Zechmeister, L., Cholnoky, L.: Lycopin aus *Solanum dulcamara*. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1930**, 63, 787-790. <https://doi.org/10.1002/cber.19300630407>
19. Zechmeister, L., Cholnoky, L.: Néhány őszi bogvő vörös festékének kémiai vizsgálata. *MTA Matematikai és Természettudományi Értesítője* **1930**, 47, 209-218. https://adt.arcanum.com/hu/view/MatEsTudErtesito_47/?pg=218&layout=s
20. Zechmeister, L., Tuzson, P.: Der Farbstoff der Wasser-Melone. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1930**, 63, 2881-2883. <https://doi.org/10.1002/cber.19300631032>
21. Zechmeister, L., Tuzson, P.: Über den Farbstoff der Sonnenblume (ein Beitrag zur Kenntnis der Blüten-Xanthophylle). *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1930**, 63, 3203-3207. <https://doi.org/10.1002/cber.19300631136>
22. Zechmeister, L., Tuzson, P.: A görögdinnye festéke. *Magy. Chem. Foly.* **1930**, 36, 180-184. https://adt.arcanum.com/hu/view/MagyarChemiaiFolyoirat_1930_036/?pg=225&layout=s
23. Zechmeister, L., Cholnoky, L.: Untersuchungen über den Paprika-Farbstoff IV. Einige Umwandlungen des Capsanthins. *Liebigs Ann. Chem.* **1930**, 478, 95-111. <https://doi.org/10.1002/jlac.19304780106>
24. Zechmeister, L., Szilárd, K.: Über ein Carotinoid aus den Samenhüllen des Spindelbaumes (*Euonymus europaeus*). *Z. physiol. Chem. (Hoppe-Seyler)* **1930**, 190, 67-71. <https://doi.org/10.1515/bchm2.1930.190.1-2.67>
25. Zechmeister, L., Tuzson, P.: Über eine sterinartige Verbindung aus den Kelchblättern der Sonnenblume. *Z. physiol. Chem. (Hoppe-Seyler)* **1930**, 192, 22-24. <https://doi.org/10.1515/bchm2.1930.192.1-3.22>
26. Zechmeister, L., Cholnoky, L.: Über den Zustand der sauerstoffhaltigen Carotinoide in der Pflanze. *Vorl. Mitt. Z. physiol. Chem. (Hoppe-Seyler)* **1930**, 189, 159-161. <https://doi.org/10.1515/bchm2.1930.189.3-4.159>
27. Cholnoky, L.: Analytikai és praeparatív vizsgálatok a capsanthinról. *Magy. Chem. Foly.* **1930**, 36, 11-17. https://adt.arcanum.com/hu/view/MagyarChemiaiFolyoirat_1930_036/?pg=16&layout=s
28. Cholnoky, L.: Analytikai és praeparatív vizsgálatok a capsanthinról. 2. Capsanthin-dijodid. *Magy. Chem. Foly.* **1930**, 36, 2-25. https://adt.arcanum.com/hu/view/MagyarChemiaiFolyoirat_1930_036/?pg=26&layout=s
29. Zechmeister, L., Cholnoky, L.: Untersuchungen über den Paprika-Farbstoff V. Natürliche und synthetische Ester des Capsanthins. *Liebigs Ann. Chem.* **1931**, 487, 197-213. <https://doi.org/10.1002/jlac.19314870114>
30. Zechmeister, L., Cholnoky, L.: Untersuchungen über den Paprika-Farbstoff VI. Das Pigment des japanischen Paprikas. *Liebigs Ann. Chem.* **1931**, 489, 1-6. <https://doi.org/10.1002/jlac.19314890102>
31. Zechmeister, L., Tuzson, P.: Über das Pigment der Orangenschale. *Naturwiss.* **1931**, 19, 307. <https://doi.org/10.1007/BF01520419>
32. Zechmeister, L., Tuzson, P.: Über ein Carotinoid aus den Samenhüllen des Spindelbaumes (*Euonymus europaeus*) II. *Mitt. Z. physiol. Chem. (Hoppe-Seyler)* **1931**, 196, 199-200. <https://doi.org/10.1515/bchm2.1931.196.3-4.199>
33. Cholnoky, L.: A lycopinről. *Magyar Gyógyszerész-tudományi Társaság Értesítője* **1931**, 2, 1-13.
34. Zechmeister, L.: Die Forschungen Richard Willstatters auf dem Gebiete der Carotinoide. *Naturwiss.* **1932**, 20, 608-612. <https://doi.org/10.1007/BF01504959>
35. Zechmeister, L.: Carotinoide höherer Pflanzen (Polyen-Farbstoffe). In: G. Klein, *Handbuch der Pflanzenanalyse*, Bd. III, SS. 1239-1350. Wien: Julius Springer, 1932.
36. Zechmeister, L., Cholnoky, L.: Über den Farbstoff der Ringelblume (*Calendula officinalis*). Ein Beitrag zur Kenntnis des Blüten-Lycopins. *Z. physiol. Chem. (Hoppe-Seyler)* **1932**, 208, 26-32. <https://doi.org/10.1515/bchm2.1932.208.1-3.26>
37. Zechmeister, L., Cholnoky, L.: A *Calendula officinalis* szíromfestéke. *MTA Matematikai és Természettudományi Értesítője* **1933**, 49, 181-189. https://adt.arcanum.com/hu/view/MatEsTudErtesito_49/?pg=190&layout=s
38. Cholnoky, L.: A japán paprika pigmentje. *Magy. Chem. Foly.* **1932**, 38, 74-79. https://adt.arcanum.com/hu/view/MagyarChemiaiFolyoirat_1932_038/?pg=87&layout=s
39. Zechmeister, L., Cholnoky, L.: Festékviaszok előfordulása és vizsgálata. *Magy. Chem. Foly.* **1932**, 38, 85-95. https://adt.arcanum.com/hu/view/MagyarChemiaiFolyoirat_1932_038/?pg=102&layout=s
40. Zechmeister, L., Cholnoky, L., Vrabély, V.: Zur Bestimmung der Doppelbindungen im Carotin-Molekül. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1933**, 66, 123-124. <https://doi.org/10.1002/cber.19330660209>
41. Zechmeister, L., Tuzson, P.: Zur Kenntnis des Mandarinenpigments. I. *Z. physiol. Chem. (Hoppe-Seyler)* **1933**, 221, 278-280. <https://doi.org/10.1515/bchm2.1933.221.5-6.278>
42. Cholnoky, L.: A *Capsicum annum* festékeinek vizsgálata adsorptió módszerekkel. *Magyar Gyógyszerész-tudományi Társaság Értesítője* **1933**, 5, 1-25.
43. Cholnoky, L.: A paprika festékeinek koloriméteres meghatározása. *Magy. Chem. Foly.* **1933**, 39, 82-86. https://adt.arcanum.com/hu/view/MagyarChemiaiFolyoirat_1933_039/?pg=91&layout=s
44. Cholnoky, L.: Frakcionált adsorptio alkalmazása természetes szerves vegyületek elkülönítésénél. *Magy. Chem. Foly.* **1933**, 39, 138-144. https://adt.arcanum.com/hu/view/MagyarChemiaiFolyoirat_1933_039/?pg=151&layout=s
45. Zechmeister, L.: Carotinoide. In: *Ein biochemischer Bericht über pflanzliche und tierische Polyen-farbstoffe*. XII, 338 SS., mit 85 Abb. Berlin: Julius Springer. 1934. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-90652-7>
46. Zechmeister, L.: Les caroténoïdes, leurs rapports avec d'autres composés naturels et leur importance biologique. *Bull. Soc. chim. biol. (Paris)* **1934**, 16, 993-1008.
47. Zechmeister, L., Cholnoky, L.: Untersuchungen über den Paprika-Farbstoff VII. (Adsorptionsanalyse des Pigments). *Liebigs Ann. Chem.* **1934**, 509, 269-287. <https://doi.org/10.1002/jlac.19345090120>
48. Cholnoky, L.: Kryptoxanthin előállítás paprikából. *Magy. Chem. Foly.* **1934**, 40, 85-89. https://adt.arcanum.com/hu/view/MagyarChemiaiFolyoirat_1934_040/?pg=94&layout=s
49. Zechmeister, L., Tuzson, P.: Zur Kenntnis der tierischen Fettfarbstoffe. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1934**, 67, 154-155. <https://doi.org/10.1002/cber.19340670203>
50. Zechmeister, L., Tuzson, P.: Über den Farbstoff der Sonnenblume (II. Mitt.). *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1934**, 67, 170-173. <https://doi.org/10.1002/cber.19340670207>
51. Zechmeister, L., Tuzson, P.: Das Pigment der *Cucurbita maxima* Duch. (Riesenkürbis). *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1934**, 67, 824-828. <https://doi.org/10.1002/cber.19340670526>
52. Zechmeister, L., Tuzson, P.: Isolierung des Lipochroms aus Hühner- und Pferdefett. Einige Beobachtungen an menschlichem Fett. *Z. physiol. Chem. (Hoppe-Seyler)* **1934**, 225, 189-195. <https://doi.org/10.1515/bchm2.1934.225.4.189>

53. Zechmeister, L., Tuzson, P.: Beitrag zum Lipochrom-Stoffwechsel des Pferdes. *Z. physiol. Chem. (Hoppe-Seyler)* **226**, 255-257 (1934)
<https://doi.org/10.1515/bchm2.1934.226.4-6.255>
54. Zechmeister, L., Tuzson, P.: A mandarin festékéről. *MTA Matematikai és Természettudományi Értesítője* **1934**, 51, 266-270.
https://adt.arcanum.com/hu/view/MatEsTtudErtesito_51/?pg=275&layout=s
55. Zechmeister, L., Tuzson, P.: A napraforgó-virág festékéről. *MTA Matematikai és Természettudományi Értesítője* **1935**, 52, 80-85.
https://adt.arcanum.com/hu/view/MatEsTtudErtesito_52/?pg=85&layout=s&pg=85
56. Zechmeister, L., Cholnoky, L.: Untersuchungen über den Paprika-Farbstoff VIII. Zur Konstitution des Capsanthins und Capsorubins. *Liebigs Ann. Chem.* **1935**, 516, 30-45.
<https://doi.org/10.1002/jlac.19355160103>
57. Zechmeister, L., Cholnoky, L.: Über einen neuen Farbstoff mit Lycopin-Spektrum. *Naturwiss.* **1935**, 23, 407.
<https://doi.org/10.1007/BF01495079>
58. Zechmeister, L., Tuzson, P.: Zur Kenntnis des Lipochroms höherer Tiere und des Menschen. *Naturwiss.* **1935**, 23, 680-685.
<https://doi.org/10.1007/BF01489114>
59. Zechmeister, L., Tuzson, P.: Isolierung von Komponenten des menschlichen lipochroms. *Z. physiol. Chem. (Hoppe-Seyler)* **1935**, 231, 259-264.
<https://doi.org/10.1515/bchm2.1935.231.6.259>
60. Zechmeister, L., Tuzson, P.: Zur Kenntnis der selektiven Aufnahme von Carotinoiden im Tierkörper. (Zugleich II. Mitt. über den Lipochromstoffwechsel des Pferdes.). *Z. physiol. Chem. (Hoppe Seyler)* **1935**, 234, 235-240.
<https://doi.org/10.1515/bchm2.1935.234.6.235>
61. Zechmeister, L., Tuzson, P.: Über den Lipochromgehalt der menschlichen Leber. *Z. physiol. Chem. (Hoppe-Seyler)* **1935**, 234, 241-244.
<https://doi.org/10.1515/bchm2.1935.234.6.241>
62. Zechmeister, L., Tuzson, P.: Újabb vizsgálatok a lipochromról. *Orvosi Hetilap* **1935**, 79, 115-116.
<https://doi.org/10.1556/650.1935.02.02>
63. Zechmeister, L., Tuzson, P., Ernst, E.: Selective accumulation of lypochrome. *Nature* **1935**, 135, 1039.
<https://doi.org/10.1007/BF01489114>
64. Zechmeister, L., Tuzson, P.: Contribution biochimique à l'étude des pigments de la graisse humaine. *Bull. Soc. chim. biol. (Paris)* **1935**, 17, 1110-1118.
65. Zechmeister, L., Béres, T., Újhelyi, E.: Zur Pigmentierung der reifenden Kürbis-Blüte (*Cucurbita Pepo*). *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1935**, 68, 1321-1323.
<https://doi.org/10.1002/cber.19350680718>
66. Cholnoky, L.: Egy új, lycopin-spektrumú polyen-festék. *Magy. Chem. Foly.* **1935**, 41, 117-119.
https://adt.arcanum.com/hu/view/MagyarChemiaiFolyoirat_1935_041/?pg=126&layout=s
67. Tuzson, P.: Növényi festékek kristályai a mikroszkóp alatt *Búvár* **1935**, I. 400-403.
https://adt.arcanum.com/hu/view/BME_Buvar_1935/?pg=447&layout=s
68. Cholnoky, L.: Ernst Abbé és a Zeiss- művek. *Búvár* **1935**, I. 476-480.
https://adt.arcanum.com/hu/view/BME_Buvar_1935/?pg=535&layout=s
69. Zechmeister, L.: Lipochrom und Vitamin A. In: Schönfeld, H. und Heftler, G., *Chemie und Technologie der Fette und Fettprodukte*, Bd.I, SS. 149-193, Wien: Julius Springer. 1936.
70. Zechmeister, L.: Die Carotinoide und ihre physiologische Bedeutung. *Chem.-Ztg.* **1936**, 60, 505-508.
71. Zechmeister, L., Cholnoky, L.: Untersuchungen über den Paprika-Farbstoff IX. Partieller Abbau des Capsanthins. *Liebigs Ann. Chem.* **1936**, 523, 101-118.
<https://doi.org/10.1002/jlac.19365230106>
72. Zechmeister, L., Cholnoky, L.: Lycoxanthin und Lycophyll, zwei natürliche derivate des Lycopins. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1936**, 69, 422-429.
<https://doi.org/10.1002/cber.19360690238>
73. Zechmeister, L., Béres, T., Újhelyi, E.: Zur Pigmentierung der reifenden Kürbis-Blüte (II. Mitt.). *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1936**, 69, 573-574.
<https://doi.org/10.1002/cber.19360690319>
74. Zechmeister, L., Cholnoky, L.: Dreissig Jahre Chromatographie. *Monatsh. Chem.* **1936**, 68, 68-80.
<https://doi.org/10.1007/BF01518848>
75. Zechmeister, L., Cholnoky, L., Újhelyi, E.: Contribution a la chromatographie des substances incolores. *Bull. Soc. Chim. Biol. (Paris)* **1936**, 18, 1885-1887.
76. Zechmeister, L., Cholnoky, L.: Apparat zur katalytischen Hydrierung im Halbmikromassstab. *Chem. Ztg.* **1936**, 60, 655-656.
77. Zechmeister, L., Tuzson, P.: Über das Polyen-Pigment der Orange, I. Mitt. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1936**, 69, 1878-1884.
<https://doi.org/10.1002/cber.19360690816>
78. Zechmeister, L., Tuzson, P.: Über das Lipochrom des Wasserfrosches (*Rana esculenta*). *Z. physiol. Chem. (Hoppe-Seyler)* **1936**, 238, 197-203.
<https://doi.org/10.1515/bchm2.1936.238.4-5.197>
79. Zechmeister, L., Tuzson, P.: Über einige farblose Begleiter von Pflanzencarotinoiden. *Z. physiol. Chem. (Hoppe-Seyler)* **1936**, 238, 204-209.
<https://doi.org/10.1515/bchm2.1936.238.4-5.204>
80. Zechmeister, L., Tuzson, P.: Notiz über das Lipochrom der Schweineleber. *Z. physiol. Chem. (Hoppe-Seyler)* **1936**, 239, 147-148.
<https://doi.org/10.1515/bchm2.1936.239.3.147>
81. Zechmeister, L., Tuzson, P.: Zur Kenntnis des Mandarinenpigments, II. *Z. physiol. Chem. (Hoppe-Seyler)* **1936**, 240, 191-194.
<https://doi.org/10.1515/bchm2.1936.240.3-4.191>
82. Zechmeister, L., Cholnoky, L.: Die Chromatographische Adsorptionsmethode XI. 231 SS., mit. 45 Abb. Wien, Julius Springer 1937.
83. Zechmeister, L.: Die Carotinoide im tierischen Stoffwechsel. *Ergebn. Physiol.* **1937**, 39, 117-191.
<https://doi.org/10.1007/BF02320757>
84. Zechmeister, L., Cholnoky, L.: Untersuchungen über den Paprika-Farbstoff X. Citraurin aus Capsanthin. *Liebigs Ann. Chem.* **1937**, 530, 291-300.
<https://doi.org/10.1002/jlac.19375300121>
85. Zechmeister, L., Tuzson, P.: Über das Polyen-Pigment der Orange, II. Mitt.: Citraurin. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1937**, 70, 1966-1969.
<https://doi.org/10.1002/cber.19370700921>
86. Cholnoky, L.: Lycopin, lycoxanthin, lycophyll. *Magy. Chem. Foly.* **1937**, 43, 69-79.
https://adt.arcanum.com/hu/view/MagyarChemiaiFolyoirat_1937_043/?query=magyar+chemiai+foly%C3%B3irat&pg=78&layout=s
87. Cholnoky, L.: A paprika festékei és A-vitamin hatásuk. *Kisérl. Közl.* **1937**, 40, 1.
88. Zechmeister, L., Cholnoky, L.: Die Chromatographische Adsorptionsmethode. Grundlagen. Methodik. Anwendungen. 2. wesentlich erweiterte Aufl. XIII. 354 SS., mit. 74 Abb. Wien, Julius Springer 1938.
<https://doi.org/10.1007/978-3-7091-3212-8>
89. Zechmeister, L., Tuzson, P.: Spontaneous Isomerization of Lycopene. *Nature (London)* **1938**, 141, 249-250.
<https://doi.org/10.1038/141249a0>

90. Zechmeister, L., Tuzson, P.: Isomerization of Carotenoids. *Biochem. J.* **1938**, 32, 1305-1311.
<https://doi.org/10.1042/bj0321305>
91. Zechmeister, L., Tuzson, P.: Umkehrbare Isomerisierung von Carotinoiden durch Jod-Katalyse. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1939**, 72, 1340-1346.
<https://doi.org/10.1002/cber.19390720705>
92. Zechmeister, L., Cholnoky, L., Polgár, A.: Über die Isomerisierung des Zeaxanthins und Physaliens. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1939**, 72, 1678-1685.
<https://doi.org/10.1002/cber.19390720909>
93. Zechmeister, L., Cholnoky, L., Polgár, A.: Zur Isomerisierung von Xanthophyllen (Nachtrag). *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1939**, 72, 2039-2040.
<https://doi.org/10.1002/cber.19390721127>
94. Cholnoky, L.: Über die quantitative Bestimmung der Paprikafarbstoffe. *Z. f. Unters. d. Lebensm.* **1939**, 78, 157-161.
<https://doi.org/10.1007/BF01671909>
95. Cholnoky, L.: Stufenphotometrische Bestimmung der Paprikafarbstoffe. *Z. f. Unters. d. Lebensm.* **1939**, 78, 401-403.
<https://doi.org/10.1007/BF01662972>
96. Zechmeister, L., Cholnoky, L.: Carotenoids of Hungarian Wheat Flour. *J. Biol. Chem.* **1940**, 135, 31-36.
[https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)73153-0](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)73153-0)
97. Zechmeister, L., Cholnoky, L., Neumann, E.: Van-e a lisztnek provitamin A-tartalma? *MTA Matematikai és Természettudományi Értesítője* **1940**, 59, 146-154.
https://adt.arcanum.com/hu/view/MatEsTtudErtesito_59/?pg=155&layout=s
98. Zechmeister, L., Cholnoky, L.: Untersuchungen über den Paprika-Farbstoff XI. Isomersierungs-Erscheinungen. *Liebigs Ann. Chem.* **1940**, 543, 248-257.
<https://doi.org/10.1002/jlac.19405430120>
99. Zechmeister, L.: A chromatographia néhány újabb alkalmazásáról. *MTA Matematikai és Természettudományi Értesítője* **1942**, 61, 36-41.
https://adt.arcanum.com/hu/view/MatEsTtudErtesito_61/?pg=41&layout=s
100. Zechmeister, L., Cholnoky, L.: Principles and Practices of Chromatography. Translated from the 2nd German ed. by Barbarach, A.L. and Robinson, F.A. with a Foreword Heilbron. XVIII. 362 pp., with 71 figures. London Chapman and Hall; New York J. Wiley and Sons Inc. 1941; second imp. 378 pp. 1943.
101. Cholnoky, L., Györgyfy, K., Nagy, E., Pánczél, M.: Karotinoidok képződése és egymásba való átalakulása paprikatermések érésénél. *Vegyipari Kutató Intézetek Közleményei* **1954**, 4, 255-264.
102. Cholnoky, L., Györgyfy, K., Nagy, E., Pánczél, M.: Untersuchungen über Carotinoid-Farbstoffe. 1. Die Farbstoffe des roten tomatenförmigen Paprikas. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1955**, 6, 143-147.
https://adt.arcanum.com/hu/view/MTA_ActaChimica_006/?pg=150&layout=s
103. Cholnoky, L., Györgyfy, K., Nagy, E., Pánczél, M.: Vizsgálatok a karotinoid-festékekről. 1. A vörös paradicsom-paprika festékei. *Magyar Tud. Akad. Kém. Tud. Oszt. Közl.* **1955**, 5, 419-441.
https://adt.arcanum.com/hu/view/KEMKOZL_05/?pg=432&layout=s
104. Cholnoky, L., Györgyfy, K., Nagy, E., Pánczél, M.: Function of carotenoids in chlorophyll-containing organs. *Nature* **1956**, 178, 410-411.
<https://doi.org/10.1038/178410a0>
105. Cholnoky, L., Szabó D., Szabolcs J.: Untersuchungen über die Carotinoid-Farbstoffe. 2. Die Struktur des Capsanthins und des Capsorubins. *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, 606, 194-208.
<https://doi.org/10.1002/jlac.19576060121>
106. Cholnoky, L., Szabó, D., Szabolcs, J.: Vizsgálatok a karotinoidfestékekről. 2. A kapszantin és kapszorubin szerkezete. *Magyar Tud. Akad. Kém. Tud. Oszt. Közl.* **1957**, 9, 179-194.
https://adt.arcanum.com/hu/view/KEMKOZL_09/?pg=188&layout=s
107. Cholnoky, L., Szabolcs, J.: Über die Struktur des Capsanthins und des Capsorubins. *Naturwiss.* **1957**, 44, 513.
<https://doi.org/10.1007/BF00638255>
108. Cholnoky, L., Györgyfy, K., Nagy, E., Pánczél, M.: Untersuchungen über die Carotinoid-Farbstoffe. 3. Die Farbstoffe des gelben tomatenförmigen Paprikas (*Capsicum annum* varietas *lycopersiciforme flavum*). *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1958**, 16, 227-246.
https://adt.arcanum.com/hu/view/MTA_ActaChimica_016/?pg=244&layout=s
109. Cholnoky, L., Györgyfy, K., Nagy, E., Pánczél, M.: Vizsgálatok a karotinoidfestékekről. 3. A sárga paradicsompaprika (*Capsicum annum* varietas *lycopersiciforme flavum*) festékei. *Magyar Tud. Akad. Kém. Tud. Oszt. Közl.* **1958**, 10, 23-39.
https://adt.arcanum.com/hu/view/KEMKOZL_10/?pg=28&layout=s
110. Cholnoky, L., Szabolcs, J., Nagy, E.: Untersuchungen über die Carotinoid-Farbstoffe. 4. α -Cryptoxanthin. *Liebigs Ann. Chem.* **1958**, 616, 207-218.
<https://doi.org/10.1002/jlac.19586160113>
111. Cholnoky, L., Szabolcs, J., Nagy, E.: Vizsgálatok a karotinoidfestékekről. 4. α -Kriptoxantin. *Magyar. Tud. Akad. Kém. Tud. Oszt. Közl.* **1959**, 11, 57-69.
https://adt.arcanum.com/hu/view/KEMKOZL_11/?pg=60&layout=s
112. Cholnoky, L., Szabolcs, J.: Untersuchungen über die Carotinoidfarbstoffe. 5. Über die Farbstoffe der Kelchblätter von *Physalis Alkekengi*. *Liebigs Ann. Chem.* **1959**, 626, 206-215.
<https://doi.org/10.1002/jlac.19596260121>
113. Cholnoky, L., Szabolcs, J.: Vizsgálatok a karotinoid-festékekről. 5. A *Physalis Alkekengi* kehelyleveleinek festékei. *Magyar. Tud. Akad. Kém. Tud. Oszt. Közl.* **1959**, 11, 455-464.
https://adt.arcanum.com/hu/view/KEMKOZL_11/?pg=470&layout=s
114. Cholnoky, L., Szabolcs, J.: Die Schmelzpunkte des α - und β -Kryptoxanthinacetates. *Naturwiss.* **1959**, 46, 424-425.
<https://doi.org/10.1007/BF00599304>
115. Cholnoky, L., Szabolcs, J.: Über die Struktur des Paprikafarbstoffes. *Acta Chim Acad. Sci. Hung.* **1960**, 22, 117-119. https://adt.arcanum.com/hu/view/MTA_ActaChimica_022/?pg=124&layout=s
116. Cholnoky, L., Szabolcs, J.: Bemerkungen zur Struktur des Capsorubins. *Experientia* **1960**, 16, 483.
<https://doi.org/10.1007/bf02158346>
117. Cholnoky, L., Szabolcs, J., Timár, M.: Untersuchungen über die Carotinoid-farbstoffe. 6. Identität des "Physoxanthins" mit Neo- β -kriptoxanthin A. *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 663, 202-210.
<https://doi.org/10.1002/jlac.19636630130>
118. Cholnoky, L., Szabolcs, J., Cooper, R.D.G., Weedon, B.C.L.: The structure of cryptocapsin. *Tetrahedron Lett.* **1963**, 19, 1257-1259.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)90813-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)90813-5)

119. Szabó, D., Szabolcs, J.: A kapszantin és a kapszorubin lúgos hidrolízise hidroxil-amin jelenlétében. *Magy. Kém. Foly.* **1963**, 69, 465-467.
https://real-j.mtak.hu/8551/1/MTA_MagyarChemiaiFolyoirat_1963_069.pdf
120. Szabó, D., Szabolcs, J.: Alkalische Hydrolise des Capsanthins und des Capsorubins in Gegenwart von Hydroxylamin. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1963**, 38, 435-440. https://adt.arcanum.com/hu/view/MTA_ActaChimica_038/?pg=458&layout=s
121. Szabolcs, J.: Beszámoló csehszlovákiai tanulmányutamról. *MTA Kémiai Osztály Közleményei* **1963**, 19, 389-390.
https://adt.arcanum.com/hu/view/KEMKOZL_19/?pg=402&layout=s
122. Farkas, M.: Vizsgálatok a karotinoidfestékekkel: zeinoxantin azonossága α -kriptoxantinnal. Xantofillek vízlehasítási kísérletei. *Veszprémi Vegyipari Egyetem Közleményei* **1964**, 8, 291-298.
123. Baldas, J., Porter, Q.N., Cholnoky, L., Szabolcs, J., Weedon, B.C.L.: Mass spectrometry of carotenoid epoxides and furanoid oxides. *Chem. Commun.* **1966**, 852-854.
<https://doi.org/10.1039/C19660000852>
124. Cholnoky, L., Györgyfy, K., Szabolcs, J., Weedon B.C.L., Waight E.S.: Folixanthin. *Chem. Commun.* **1966**, 404.
<https://doi.org/10.1039/C19660000404>
125. Cholnoky, L., Szabolcs, J., Tóth, Gy.: Untersuchungen über Carotinoidfarbstoffe. 7. Reduction von Carotenoid-oxiden mit Lithiumalanat. *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 708, 218-223.
<https://doi.org/10.1002/jlac.19677080119>
126. Mallams, A.K., Waight, E.S., Weedon, B.C.L., Cholnoky, L., Györgyfy, K., Szabolcs, J., Krinsky, N.I., Schimmer, B.P., Chichester, C.O., Katayama, T., Lowry, L., Yokoyama, H.: The identity of neoxanthin and folixanthin. *Chem. Comm.* **1967**, 484-485.
<https://doi.org/10.1039/C19670000484>
127. Szabó, D.: Cholnoky László 1899-1967. *Magy. Tud.* **1967**, 12, 664-666.
https://adt.arcanum.com/hu/view/AkademiaiErtesito_MATUD_1967/?query=Magyar+Tudom%C3%A1ny&pg=761&layout=s
128. Szabolcs, J.: Cholnoky László 1899-1967. *Magy. Kém. Lapja* **1967**, 22, 442-443.
129. Cholnoky, L., Szabolcs, J., Waight, E.S.: The structure of lycocanthin and lycophyll. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 16, 1931-1933.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)99058-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)99058-6)
130. Baldas, I., Porter, Q.N., Leftwick, A.P., Holzer, R., Weedon, B.C.L., Szabolcs, J.: Mass Spectrometry of carotenoid ketones. *Chem. Comm.* **1969**, 415-416.
<https://doi.org/10.1039/C29690000415>
131. Cholnoky, L., Györgyfy, K., Rónai, A., Szabolcs, J., Tóth, Gy., Galasko, G., Mallams, A.K., Waight, E.S., Weedon B.C.L.: Carotenoids and related Compounds. Part XXI. Structure of Neoxanthin (Folixanthin). *J. Chem. Soc. (C)* **1969** 1256-1263.
<https://doi.org/10.1039/J39690001256>
132. Bartlett, L., Klyne, W., Mose, W.P., Scopes, P.M., Galasko, G., Mallams, A.K., Weedon, B.C.L., Szabolcs, J., Tóth, Gy.: Optical Rotatory Dispersion of Carotenoids. *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 2527-2544.
<https://doi.org/10.1039/J39690002527>
133. Rétaljiné Györgyfy, K., Jakabfi, F-né: Adatok kétféle módon tartósított zöld lucerna karotinoid festékeinek összehasonlításáról. *Agrokémia és Talajtan* **1969**, 18, 117-132.
http://real.mtak.hu/96341/1/at_1969_18_1_117-132.pdf
134. Szabolcs, J., Rónai, Á.: Methanolysis of lutein ditrichloroacetate. Preparation of 3-hydroxy-3'-methoxy- α -carotene and 3-hydroxy-5'-methoxy-4',5'-dihydro-3',4'-dehydro- α -carotene. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1969**, 61, 301-308.
https://adt.arcanum.com/hu/view/MTA_ActaChimica_061/?pg=330&layout=s
135. Szabolcs, J., Rónai, Á.: The structure α -cryptoxanthin and the identity of zeinoxanthin with α -cryptoxanthin. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1969**, 61, 309-313.
https://adt.arcanum.com/hu/view/MTA_ActaChimica_061/?pg=340&layout=s
136. Rónai, Á., Szabolcs, J.: A karotinoid-tozilátok reakciója litium-alumínium-hidriddel. *Magy. Kém. Foly.* **1970**, 76, 443-448.
https://real-j.mtak.hu/8536/1/MTA_MagyarChemiaiFolyoirat_1970_076.pdf
137. Szabolcs, J., Rónai, A., Tóth, Gy.: The identification of petaloxanthin. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1970**, 66, 229-233.
https://adt.arcanum.com/hu/view/MTA_ActaChimica_066/?pg=252&layout=s
138. Szabolcs, J., Tóth, Gy.: Violeoxanthin and tareoxanthin. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1970**, 63, 229-232.
https://adt.arcanum.com/hu/view/MTA_ActaChimica_063/?pg=246&layout=s
139. Tóth, Gy., Szabolcs, J.: Distribution of carotenoids in flowers of *Helianthus annuus*, *Impatiens noli tangere*, *Ranunculus acer*, *Taraxacum officinale*, and in ripe hips of *Rosa canina* and *Rosa rubiginosa*. An attempt to isolate taraxanthin. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1970**, 64, 393-406.
https://adt.arcanum.com/hu/view/MTA_ActaChimica_064/?pg=432&layout=s
140. Szabolcs, J., Tóth, Gy.: Conversion of retro-dehydro-carotene into isozeaxanthin epoxides with perphthalic acide. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1971**, 70, 373-378.
https://adt.arcanum.com/hu/view/MTA_ActaChimica_070/?pg=404&layout=s
141. Baranyai, M., Szabolcs, J.: 3,4-dehydrolycopene-16-al. A minor carotenoid in the ripe berries of *Solanum dulcamara*. (preliminary communication). *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1972**, 71, 381-384.
https://adt.arcanum.com/hu/view/MTA_ActaChimica_071/?pg=412&layout=s
142. Kerényi, L-né, Szabolcs, J.: Megjegyzés a karotinoid-epoxidok furanoid-átrendeződéséről. *Magy. Kém. Foly.* **1972**, 78, 122-124.
https://real-j.mtak.hu/8538/1/MTA_MagyarChemiaiFolyoirat_1972_078.pdf
143. Goodfellow, D., Moss, G.P., Szabolcs, J., Tóth, Gy., Weedon, B.C.L.: Configuration of carotenoid epoxides. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 40, 3925-28.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)87074-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)87074-X)
144. Szabolcs, J., Timár, L.: Structure and preparation of triphasixanthin. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1973**, 78, 315-324.
https://adt.arcanum.com/hu/view/MTA_ActaChimica_078/?pg=342&layout=s
145. Molnár, P., Szabolcs, J.: Oxidation of carotenoid epoxides and furanoids by alkaline potassium permanganate. (Preliminary communication). *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1973**, 79, 465-468.
https://adt.arcanum.com/hu/view/MTA_ActaChimica_079/?pg=508&layout=s
146. Bernhard, K., Moss, G.P., Tóth, Gy., Weedon, B.C.L.: Stereoisomers of fucoxanthin. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 44, 3899-3902.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)92040-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)92040-4)

147. Szabó, D.: Dr. Zechmeister László. *Pécsi Műsz. Szle.* **1974**, 19, 45.
148. Moss, G.P., Szabolcs, J., Tóth, Gy., Weedon, B.C.L.: The stereochemistry of the carotenoid violoxanthin. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1975**, 87, 301-309.
https://adt.arcanum.com/hu/view/MTA_ActaChimica_087/?pg=334&layout=s
149. Baranyai, M., Szabolcs, J., Tóth, Gy., Radics, L.: Determination of the geometrical configuration of the polyen chain of mono-*cis* C40-carotenoids I. A ¹³C NMR study of mono-*cis* zeaxanthins and mono-*cis* capsorubins. *Tetrahedron* **1976**, 32, 867-870.
[https://doi.org/10.1016/0040-4020\(76\)80015-4](https://doi.org/10.1016/0040-4020(76)80015-4)
150. Baranyai, M., Szabolcs, J.: Determination, by reduction, of the red and total pigment content in paprika products. *Acta Alimentaria* **1976**, 5, 87-105.
https://adt.arcanum.com/hu/view/ACTAALIMENT_05/?pg=94&layout=s
151. Bernhard, K., Moss, G.P., Tóth, Gy., Weedon, B.C.L.: Absolute configuration of fucoxanthin. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2, 115-118.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)93035-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)93035-1)
152. Szabolcs, J.: Some studies on the stereochemistry of carotenoids. *Pure & Appl. Chem.* **1976**, 47, 147-159.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-020974-6.50008-5>
153. Baranyai, M., Kajtár, J., Bujtás Gy., Szabolcs J.: The configuration of capsanthin epoxides. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1977**, 94, 67-74,
https://adt.arcanum.com/hu/view/MTA_ActaChimica_094/?pg=74&layout=s
154. Szabó, D.: Cholnoky László. 1899-1967. *Pécsi Műsz. Szle.* **1977**, 22, 43.
155. Tóth, Gy., Kajtár, J., Molnár, P., Szabolcs, J.: The stereochemistry of natural 'cis-antheraxanthin'. (preliminary communication). *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1978**, 97, 359-361.
https://adt.arcanum.com/hu/view/MTA_ActaChimica_097/?pg=396&layout=s
156. Molnár, P., Szabolcs, J.: Alkaline permanganate oxidation of carotenoid epoxides and furanoids. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1979**, 99, 155-173.
https://adt.arcanum.com/hu/view/MTA_ActaChimica_099/?pg=176&layout=s
157. Szabolcs, J.: Újabb módszerek és eredmények a karotinoidok kutatásában. *Magy. Kém. Lapja* **1979**, **34**, 336-348.
https://real-j.mtak.hu/9333/1/MTA_MagyarKemikusokLapja_1979.pdf
158. Molnár, P., Szabolcs, J.: Occurrence of 15-*cis*-violaxanthin in *Viola tricolor*. *Phytochem.* **1980**, 19, 623-627.
[https://doi.org/10.1016/0031-9422\(80\)87027-0](https://doi.org/10.1016/0031-9422(80)87027-0)
159. Tóth, Gy., Szabolcs, J.: On the non-existence of eloxanthin. *Phytochemistry* **1980**, 19, 629-631.
[https://doi.org/10.1016/0031-9422\(80\)87028-2](https://doi.org/10.1016/0031-9422(80)87028-2)
160. Molnár, P., Szabolcs, J.: β-Citraurin epoxyde, a new carotenoid from Valencia orange peel. *Phytochem.* **1980**, 19, 633-637.
[https://doi.org/10.1016/0031-9422\(80\)87029-4](https://doi.org/10.1016/0031-9422(80)87029-4)
161. Baranyai, M., Molnár, P., Szabolcs, J., Radics, L., Kajtár-Pereidy, M.: Determination of the geometric configuration of the polyene chain of mono-*cis* C40 carotenoids. II. A ¹³C NMR study of mono-*cis* luteins and mono-*cis* capsanthins. *Tetrahedron* **1981**, 37, 203-207.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)97736-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)97736-1)
162. Matus, Z., Baranyai, M., Tóth, Gy., Szabolcs, J.: Identification of oxo, epoxy and some *cis*-carotenoids in high-performance liquid chromatography. *Chromatographia* **1981**, 14, 337-340.
<https://doi.org/10.1007/BF02259231>
163. Tóth, Gy., Szabolcs, J.: Occurrence of some mono-*cis*-isomers of asymmetric C₄₀-carotenoids. *Phytochem.* **1981**, 20, 2411-2415.
[https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)82677-1](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)82677-1)
164. Baranyai, M., Matus, Z., Szabolcs, J.: Determination by HPLC, of carotenoids in paprika products. *Acta Alimentaria* **1982**, 11, 309-323.
https://adt.arcanum.com/hu/view/ACTAALIMENT_11/?pg=328&layout=s
165. Jávör, T., Bata, M., Lovász, L., Móron, F., Nagy, L., Patty, I., Szabolcs, J., Tárnok, F., Tóth, Gy., Mózsik, Gy.: Gastric cytoprotective effects of vitamin A and other carotenoides. *Int. J. Tiss. React.* **1983**, 5, 289-296.
<https://typeset.io/papers/gastric-cytoprotective-effects-of-vitamin-a-and-other-4wh23gcy2t>
166. Molnár, P., Radics, L., Szabolcs, J.: Preparation of mono-*cis* antheraxanthin and determination of their geometrical configuration by ¹³C NMR spectral analysis. *Acta Chim. Hung.* **1983**, 112, 477-485.
https://adt.arcanum.com/hu/view/MTA_ActaChimica_112/?pg=506&layout=s
167. Patty, I., Bata M., Benedek, Sz., Deák, G., Jávör, T., Kenéz, P., Lovász, L., Móron, F., Mózsik, Gy., Nagy, L., Simon, L., Szabolcs, J., Tóth, Gy., Tárnok, F.: Evidence of the ulcer healing effect of vitamin A in patients with chronic gastric ulcer. *Zentralbl. Pharm. Pharmacother. Laboratoriumsdiagn.* **1983**, 122, 773-774.
168. Mózsik Gy., Bata M., Jávör T., Móron F., Szabolcs J., Tóth Gy.: Az A-vitamin és a karotinoidok citoprotektív hatásainak vizsgálata a 0,6 M-os sósav alkalmazásával kiváltott gyomornyálkahártya - károsodáson patkányban. *A táplálkozás helyzete és feladatai Magyarországon 1981 Szerk.: Mózsik Gy., Jávör T., Szakály S. Akadémiai Kiadó, Budapest 1983*, pp. 781-791.
169. Radics, L., Molnár, P., Szabolcs, J.: ¹³C NMR evidence for the central mono-*cis* stereochemistry of a naturally occurring violaxanthin isomer. *Phytochemistry* **1983**, 22, 306.
[https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)80116-8](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)80116-8)
170. Szabolcs, J.: Magyar kémiai elnevezés és helyesírás szabályai 2. A szerves vegyületek elnevezési szabályai. A karotinoidok elnevezésének szabályai. *Kém. Közl.* **1983**, 59, 271-300.
https://adt.arcanum.com/hu/view/KEMKOZL_59/?query=K%C3%A9miai+K%C3%B6zlem%C3%A9nyek&pg=272&layout=s
171. Baranyai, M., Radics, L., Kajtár, M., Kajtár, J., Bujtás, Gy., Szabolcs, J.: The structure of deoxyluteins. *Acta Chim. Hung.* **1984**, 116, 153-161.
https://adt.arcanum.com/hu/view/MTA_ActaChimica_116/?pg=168&layout=s
172. Mózsik, Gy., Bata, M., Fiegler, M., Jávör, T., Nagy, L., Patty, I., Tóth, Gy., Tárnok, F.: Interrelationship between the membrane-bound ATP-dependent energy systems of the gastric mucosa and the gastric cytoprotective effects - carotene on the development of gastric, mucosal damage produced by 0,6 M HCl in rats. *Acta Physiol. Hung.* **1984**, 64, 301-307.
https://adt.arcanum.com/hu/view/MTA_ActaPhysiologica_64/?pg=336&layout=s
173. Mózsik, Gy., Jávör, T., Tóth, Gy., Zsoldos, T., Tigyi, A.: Interrelationships between the gastric cytoprotective effects of vitamin A and β-carotene and the gastric mucosal superoxide dismutase activity in rats. *Acta Physiol. Hung.* **1984**, 64, 315-318.
https://adt.arcanum.com/hu/view/MTA_ActaPhysiologica_64/?pg=350&layout=s

174. Tóth, Gy.: Determination of vitamin A, vitamin A precursors and cytoprotective carotenoids in animal and human blood. *Acta Physiol. Hung.* **1984**, 64, 319-324.
https://adt.arcanum.com/hu/view/MTA_ActaPhysiologica_64/?pg=354&layout=s
175. Ohmacht R., Tóth Gy.: Determination of carotenoids and retinol in human serum. In: *Chromatography, the State of the Art*. H. Kalász and L.S. Ettre (Eds) Akadémiai Kiadó Budapest 1985, pp. 119-125.
<http://real-eod.mtak.hu/3772/1/000825209.pdf>
176. Molnár, P., Szabolcs, J., Radics, L.: Naturally occurring di-*cis*-violaxanthins from *Viola tricolor*: Isolation and identification by ¹H NMR spectroscopy of four di-*cis*-isomers. *Phytochem.* **1986**, 25, 195-199.
[https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)94528-X](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)94528-X)
177. Ohmacht R., Tóth Gy., Voight G.: HPLC determination of carotenoids in human serum by gradient elution technique. *Chromatographia* **1986**, 22, 189-190.
<https://doi.org/10.1007/BF02257325>
178. Parkes, K.E.B., Pattenden, G., Baranyai, M., Molnár, P., Szabolcs, J., Tóth, Gy.: Novel carotenoid 3,6-epoxides from red paprika, *Capsicum annuum*. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2535-38.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)84578-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)84578-5)
179. Molnár, P., Szabolcs, J., Radics, L.: Mono- és di-*cis*-violaxantinok izolálása, valamint konfigurációjuk meghatározása. *Magy. Kém. Foly.* **1987**, 93, 122-128.
180. Molnár, P., Szabolcs, J., Radics, L.: The constitution and absolute stereochemistry of persicaxanthin. *Phytochem.* **1987**, 26, 1493-1496.
[https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)81842-7](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)81842-7)
181. Ohmacht, R., Tóth, Gy., Voight, G.: Separation of serum carotenoids and vitamin A on Chromsil-amino and -cyano phases by a bi-directional gradient elution technique. *J. Chrom. A* **1987**, 395, 609-612.
[https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(01\)94148-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(01)94148-2)
182. Szabolcs, J.: A karotinoidkémia újabb eredményei I. *Magy. Kém. Lapja* **1987**, 42, 52-59.
https://real-j.mtak.hu/8479/1/MTA_MagyarKemikusokLapja_1987.pdf
183. Szabolcs, J.: A karotinoidkémia újabb eredményei II. *Magy. Kém. Lapja* **1987**, 42, 151-157.
https://real-j.mtak.hu/8479/1/MTA_MagyarKemikusokLapja_1987.pdf
184. Szabolcs, J.: Szín és elektronszerkezet kapcsolata a karotinoidkémiaiban. *A kémia tanítása* **1987**, 26, 34-44.
185. Szabolcs, J., Szegvári, Cs.: Zechmeister László élete és tudományos munkássága. *Középiskolai Kémiai Lapok* **1987**, 14, 30-39.
186. Deli, J., Molnár, P., Tóth, Gy., Szabolcs, J., Radics, L.: Determination of the geometrical configuration of naturally occurring mono-*cis*-lutein epoxides. *Phytochem.* **1988**, 27, 547-49.
[https://doi.org/10.1016/0031-9422\(88\)83139-X](https://doi.org/10.1016/0031-9422(88)83139-X)
187. Mózsik Gy., Garamszegi M., Jávör T., Sütő G., Vincze Á., Tóth Gy., Zsoldos T.: Correlations between the oxygen free radicals, membrane-bound ATP-dependent energy systems in relation to development of ethanol- and HCl-induced gastric cytoprotection. In: *Free Radicals in Digestive Diseases*. Tsuchiya M. et al. (Eds). Elsevier Science Publishers, Amsterdam 1988, pp. 111-116.
188. Garamszegi, M., Jávör, T., Sütő, G., Vincze, Á., Tóth, Gy., Mózsik Gy.: Effect of atropine, PGF₂ and cimetidine on the beta-carotene-induced cytoprotection in ethanol treated rats. *Acta Physiol. Hung.* **1989**, 73, 221-224.
https://adt.arcanum.com/hu/view/MTA_ActaPhysiologica_73/?pg=242&layout=s
189. Mózsik, Gy., Garamszegi, M., Jávör, T., Nagy, L., Sütő, G., Tóth, Gy., Vincze, Á.: Cellular energy status of the gastric mucosa and gastric mucosal prevention by vitamin A in indomethacin-treated rats. *Int. J. Tiss. React.* **1989**, 11, 65-71.
<https://typeset.io/papers/cellular-energy-status-of-the-gastric-mucosa-and-gastric-44gs5rlakx>
190. Szabolcs, J.: A természetes anyagok kémiájának kutatója: Zechmeister László. *Természet Világa* **1989**, 120, 472-474.
https://adt.arcanum.com/hu/view/TermtudKozl_1989/?pg=509&layout=s
191. Szabolcs, J.: László Zechmeister (1889-1972). *Acta Chim. Hung.* **1989**, 126, 737-738.
https://adt.arcanum.com/hu/view/MTA_ActaChimica_126/?pg=786&layout=s
192. Vincze, Á., Garamszegi, M., Jávör, T., Sütő, G., Tigyi, A., Tóth, Gy., Zsoldos, T., Mózsik, Gy.: The free radical mechanisms in β -carotene-induced gastric cytoprotection in HCl model. *Acta Physiol. Hung.* **1989**, 73, 351-355.
https://adt.arcanum.com/hu/view/MTA_ActaPhysiologica_73/?pg=372&layout=s
193. Mózsik, Gy., Fiegler, M., Garamszegi, M., Jávör, T., Nagy, L., Sütő, G., Vincze, Á., Tóth, Gy., Zsoldos, T.: Mechanisms of gastric mucosal cytoprotection. I. Time-sequence analysis of gastric mucosal membrane-bound ATP-dependent energy systems, oxygen free radicals and macroscopically appearance of gastric cytoprotection by PGI₂ and beta-carotene in HCl-model of rats. In: *Medical, Biochemical and Chemical aspects of Free Radicals*. Hayaishi O., Niki E., Kondo M., Yosikawa T. (Eds) Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1989. pp. 1421-1425.
194. Matus, Z., Ohmacht, R.: Selectivity of some aromatic compounds and carotenoids on C18 packings made with different endcapping procedures. *Chromatographia* **1990**, 30, 318-322.
<https://doi.org/10.1007/BF02319715>
195. Szabolcs J.: Plant carotenoids. In: *Carotenoids: Chemistry and Biology* Ed. by N.I. Krinsky et al. Plenum Press, New York, 1990 (8th International Symposium on Carotenoids, Boston, Mass) pp. 39-58.
https://doi.org/10.1007/978-1-4613-0849-2_3
196. Szabolcs, J.: "Életcélja a kutatás volt" Beszélgetés Tóth Gézával Zechmeister Lászlóról. *Magyar Tudomány* **1990**, 35, 1360-1365.
https://adt.arcanum.com/hu/view/AkademiaiErtesito_MATUD_1990/?pg=1469&layout=s
197. Deli, J., Molnár, P., Tóth, Gy., Baumeler, A., Eugster, C.H.: Cycloviolaxanthin (= (3S,5R,6R,3'S,5'R,6'R)-3,6,3',6'-di-epoxy-5,6,5',6'-tetrahydro- β , β -carotin-5,5'-diol) in neues Carotenoid aus Paprika (*Capsicum annuum*). *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 819-824.
<https://doi.org/10.1002/hlca.19910740416>
198. Matus, Z., Deli, J., Szabolcs, J.: Carotenoid composition of yellow pepper during ripening: Isolation of β -cryptoxanthin 5,6-epoxyde. *J. Agric. Food Chem.* **1991**, 39, 1907-1914.
<https://doi.org/10.1021/jf00011a003>
199. Vincze, Á., Garamszegi, M., Sütő, G., Tóth, Gy., Zsoldos T., Jávör T., Mózsik, Gy.: The role of oxygen free radicals in β -carotene and prostacyclin-induced gastric cyto-protection in rats. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **1991**, 3, 175-179.
200. Mózsik, Gy., Király, Á., Garamszegi, M., Jávör, T., Nagy, L., Sütő, G., Tóth, Gy., Vincze, Á.: Failure of postacyclin, β -carotene, atropine and cimetidine to produce gastric cyto- and general mucosal protection in surgically vagotomized rats. *Life Sciences*, **1991**, 49, 1383-1389.
[https://doi.org/10.1016/0024-3205\(91\)90389-S](https://doi.org/10.1016/0024-3205(91)90389-S)

201. Zachariev, Gy., Kiss, I., Szabolcs, J., Tóth, Gy., Molnár, P., Matus, Z.: HPLC-analysis of carotenoids in irradiated and ethylene oxide treated red pepper. *Acta Alimentaria* **1991**, 20, 115-122.
https://adt.arcanum.com/hu/view/ACTAALIMENT_20/?pg=130&layout=s
202. Király, Á., Sütő, G., Vincze, Á., Tóth, Gy., Matus, Z., Mózsik, Gy.: Correlation between the -carotene induced gastric cytoprotective effect and its gastric mucosal level in indomethacin (ind) treated rats with or without acut surgical vagotomy. *Acta Physiol. Hung.* **1992**, 80, 213-218. https://adt.arcanum.com/hu/view/MTA_ActaPhysiologica_80/?pg=218&layout=s
203. Deli J., Matus Z., Szabolcs J.: Carotenoid composition in the fruits of black paprika (*Capsicum anuum* variety *longum nigrum*) during ripening. *J. Agric. Food Chem.* **1992**, 40, 2072-2076.
<https://doi.org/10.1021/jf00023a008>
204. Deli, J., Matus, Z., Molnár, P., Tóth, Gy., Décsy, Z., Eugster, C.H.: Epoxydierung von Cucurbitaxanthin A: Herstellung von Cucurbitaxanthin B und seines 5',6'-epimeren. *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 952-956.
<https://doi.org/10.1002/hlca.19930760217>
205. Molnár, P., Szabolcs, J.: (Z/E)-Photoisomerization of C40-carotenoids by iodine. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* **1993**, 261-266.
<https://doi.org/10.1039/P29930000261>
206. Matus, Z., Molnár, P., Szabó, L. Gy.: Olajtök (*Cucurbita pepo* convar. *pepo* convar. *pepo* var. *styriaca*) magjából nyert présmaradék összkarotinoid-tartalmának és karotinoid-összetételének meghatározása. *Acta Pharm. Hung.* **1993**, 63, 247.
207. Mózsik, G ; Karádi, O ; Á ; Matus, Z ; Sütő, G ; Tóth, G ; Vincze, Á.: Vagal nerve and the gastric mucosal defense. *J. Physiol. (Paris 1992-)* **1993**, 87, 329-334.
[https://doi.org/10.1016/0928-4257\(93\)90039-V](https://doi.org/10.1016/0928-4257(93)90039-V)
208. Deli, J., Matus, Z., Molnár, P., Tóth, Gy., Szalontai, G., Steck, A., Pfander, H.: Nigroxanthin (3',4'-didehydro- β , γ -carotene-3,6'-diol), a new carotenoid isolated from paprika (*Capsicum annuum* var. *longum nigrum*). *Chimia* **1994**, 48, 102-104.
<https://doi.org/10.2533/chimia.1994.102>
209. Deli, J., Matus, Z., Molnár, P., Tóth, Gy., Steck, A., Pfander, H.: Isolation of capsanthone (all-E,3R,5'R)-3-hydroxy- β , κ -carotene-3',6'-dione) from paprika (*Capsicum annuum*). *Chimia* **1995**, 49, 69-71.
<https://doi.org/10.2533/chimia.1995.69>
210. Deli, J., Matus, Z., Tóth, Gy.: Carotenoid composition in the fruits of *Capsicum annuum* Cv. *Szentesi Kosszarvú* during ripening. *J. Agric. Food Chem.* **1996**, 44, 711-715.
<https://doi.org/10.1021/jf950354n>
211. Deli, J., Molnár P., Matus, Z., Tóth, Gy. Steck, A: Reisolation of carotenoid 3,6-epoxides from red paprika (*Capsicum annuum*). *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 1435-1443.
<https://doi.org/10.1002/hlca.19960790516>
212. Molnár, P., Deli, J., Matus, Z., Tóth, Gy. Steck, A: Isomerisierung von Cycloviolaxanthin Herstellung und Charakterisierung von 9Z- und 13Z-Cycloviolaxanthin. *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 1444-1450.
<https://doi.org/10.1002/hlca.19960790517>
213. Molnár, P., Deli, J., Matus, Z., Tóth, Gy., Steck, A., Pfander, H.: Partial synthesis and characterization of the mono- and diepoxides of β -cryptoxanthin. *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 221-229.
<https://doi.org/10.1002/hlca.19970800120>
214. Molnár, P., Körtvéyesi, T., Matus, Z., Szabolcs, J.: Kinetic studies on the thermal Z/E-isomerization of C40-carotenoids. *J. Chem. Res. (S)* **1997**, 120-121.
<https://doi.org/10.1039/A607820F>
215. Deli, J., Tóth, Gy.: Carotenoid composition in the fruits of *Capsicum annuum* Cv. *Bovet 4* during ripening. *Z. f. Lebensm. Unters. Forsch. A* **1997**, 205, 388-391.
<https://doi.org/10.1007/s002170050186>
216. Tóth, Gy.: A fűszerpaprika karotinoidjai. *Biokémia* **1997**, XXI, 18-22.
<http://www.mbkegy.hu/apps/mbkegy/pages/index.html#!/BiokemShow/1997/03/006d00e100720063006900750073>
217. Rumi, Gy., Kovács, K., Matus, Z., Tóth Gy., Vincze, Á., Mózsik, Gy.: Serum carotenoids and malignant gastro-intestinal diseases in patients. In: *Cell injury and cytoprotection in the gastrointestinal tract*. Mózsik, G., Nagy, L., Pár, A. (eds.) Kluwer Academic Publisher 1997, pp. 349-355.
218. Rumi, Gy., Matus, Z., Tóth Gy., Vincze, Á., Mózsik, Gy.: Is only vitamin A activity necessary to the chemo-preventive effect of carotenoids? In: *Twenty Five Years of Peptic Ulcer Research in Hungary. From basic Sciences to clinical Practice (1971-1995)*. Mózsik, Gy., Nagy, L., Király, Á. (eds.) Akadémiai Kiadó, Budapest 1997, pp. 377-382.
219. Deli, J., Molnár, P., Matus, Z., Tóth, Gy., Steck, A., Pfander, H.: Isolation of carotenoids with 3,5,6-trihydroxy-5,6-dihydro- β -end groups from red paprika (*Capsicum annuum*). *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 1233-1241.
<https://doi.org/10.1002/hlca.19980810534>
220. Deli, J., Molnár, P., Matus, Z., Tóth Gy., Steck, A., Pfander, H.: Partial synthesis and characterization of capso-karboxanthins and 3,6-epoxycapsanthins. *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 1242-1253.
<https://doi.org/10.1002/hlca.19980810535>
221. Deli, J., Molnár, P., Matus, Z., Tóth Gy., Steck, A., Pfander, H.: Isolation and characterization of 3,5,6-trihydroxy-carotenoids from *Lilium tigrinum*. *Chromatographia* **1998**, 48, 27-31.
<https://doi.org/10.1007/BF02467511>
222. Deli, J.: Thin-Layer Chromatography of carotenoids. *JPC - Modern TLC* **1998**, 11, 311-312.
223. Deli, J., Molnár, P., Matus, Z., Tóth Gy., Steck, A., Niggli, U., Pfander, H.: Aesculaxanthin a new carotenoid isolated from pollens of *Aesculus Hippocastanum*. *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 1815-1820.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1522-2675\(19981007\)81:10<1815::AID-HLCA1815>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/(SICI)1522-2675(19981007)81:10<1815::AID-HLCA1815>3.0.CO;2-R)
224. Molnár, P., Deli, J., Matus, Z., Tóth Gy., Steck, A., Pfander, H.: Partial synthesis and characterization of karboxanthins and cucurbitaxanthin A epimers. *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 1994-2002.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1522-2675\(19991110\)82:11<1994::AID-HLCA1994>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/(SICI)1522-2675(19991110)82:11<1994::AID-HLCA1994>3.0.CO;2-9)
225. Grotz, B., Molnár, P., Stransky, H., Hager, A.: Substrate-specificity and functional aspects of violaxanthin-de-epoxidase, an enzyme of the xanthophyll-cycle. *J. Plant Phys.* **1999**, 154, 437-446.
[https://doi.org/10.1016/S0176-1617\(99\)80280-6](https://doi.org/10.1016/S0176-1617(99)80280-6)
226. Phillip, D., Molnár, P., Tóth, Gy., Young, A. J.: Light-induced formation of 13-*cis*-violaxanthin in leaves of *Hordeum vulgare*. *J. Photochem. Photobiol. B. Biol.* **1999**, 49, 89-95.
[https://doi.org/10.1016/S1011-1344\(99\)00019-6](https://doi.org/10.1016/S1011-1344(99)00019-6)
227. Rumi, Gy. Jr., Szabó, Imre., Vincze, Á., Matus, Z., Tóth, Gy., Rumi, Gy., Mózsik, Gy.: Decrease in serum levels of vitamin A and zeaxanthin in patients with colorectal polyp. *Eur. J. Gastroenterol. Hepato.* **1999**, 11, 305-308.
<https://doi.org/10.1097/00042737-199903000-00015>
228. Szabó, L. Gy., Matus, Z., Molnár, P.: A sűtők (*Cucurbita maxima* Duch. ex Lam.) sziklevelének karotinoid-összetétele. *Olaj, szappan, kozmetika* **1999**, 48, 169-172.

229. Deli, J., Molnár, P., Pfander, H., Tóth, Gy.: Isolation of capsanthin 5,6-epoxide from *Lilium tigrinum*. *Acta Bot. Hung.* **1999/2000**, 42, 105-110.
https://real-j.mtak.hu/3644/1/ActaBotanica_42.pdf
230. Deli, J., Matus, Z., Tóth, Gy.: Comparative study on the carotenoid composition in the buds and flowers of different *Aesculus* species. *Chromatographia* **2000**, 51, S179-182.
<https://doi.org/10.1007/BF02492802>
231. Deli, J., Molnár, P., Ösz, E., Tóth, Gy.: Analysis of the carotenoids of the fruits of *Asparagus falcatus*; Isolation of 5,6-diepikarpoxanthin. *Chromatographia* **2000**, 51, S183-187.
<https://doi.org/10.1007/BF02492803>
232. Molnár, P., Deli, J., Matus, Z., Tóth Gy., Renneberg, D., Pfander, H.: Isomerization of (all-E)-cucurbitaxanthin A. *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 1535-1541.
[https://doi.org/10.1002/1522-2675\(20000705\)83:7<1535::AID-HLCA1535>3.0.CO;2-%23](https://doi.org/10.1002/1522-2675(20000705)83:7<1535::AID-HLCA1535>3.0.CO;2-%23)
233. Deli, J., Matus, Z., Tóth, Gy.: Carotenoid composition in the fruits of *Asparagus officinalis*. *J. Agric. Food Chem.* **2000**, 48, 2793-2796.
<https://doi.org/10.1021/jf991243h>
234. Deli, J., Molnár P., Ösz E., Tóth, Gy.: Capsoneoxanthin, a new carotenoid, isolated from the fruits of *Asparagus falcatus*. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8153-8155.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)01417-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)01417-9)
235. Molnár, P., Deli, J., Matus, Z., Tóth Gy., Steck A., Pfander H.: Isolation and characterization of mutatoxanthin-epimers from red paprika (*Capsicum annuum*). *Eur. Food Res. Technol.* **2000**, 211, 396-399.
<https://doi.org/10.1007/s002170000195>
236. Deli, J.: Paprikakarotinoidok bioszintézise. *Biokémia* **2000**, 24, 84-87.
<http://www.mbkegy.hu/apps/mbkegy/pages/index.html#!/BiokemShow/2000/09/0073007a0065007000740065006d006200650072>
237. Rumi, Gy., Jr., Szabó, I., Vincze, Á., Matus, Z., Tóth, Gy., Mózsik, Gy.: Decrease of serum carotenoids in Crohn's disease. *J. Physiol. (Paris 1992-)* **2000**, 94, 159-161.
[https://doi.org/10.1016/S0928-4257\(00\)00159-5](https://doi.org/10.1016/S0928-4257(00)00159-5)
238. Deli, J., Molnár, P., Matus, Z., Tóth, Gy., Traber, B., Pfander, H.: „Prenigroxanthin” [(all-E,3R,3'S,6'S)-β,γ-Carotene-3,3'6'-triol], a novel carotenoid from red paprika (*Capsicum annuum*). *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1395-1397.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)02268-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)02268-1)
239. Deli, J., Ösz, E., Visy, J., Zsila F., Simonyi, M., Tóth, Gy.: Stereoselective reduction of capsanthol-3'-ones by complex hydrides. *Helv. Chim. Acta* **2001**, 84, 263-270.
[https://doi.org/10.1002/1522-2675\(20010131\)84:1<263::AID-HLCA263>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/1522-2675(20010131)84:1<263::AID-HLCA263>3.0.CO;2-7)
240. Zsila, F., Bikádi, Zs., Deli, J., Simonyi, M.: Configuration of a single centre determines chirality of supramolecular carotenoid self-assembly. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2561-2563.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)00183-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)00183-6)
241. Deli, J., Molnár, P., Matus, Z., Tóth Gy.: Carotenoid composition in the fruits of red paprika (*Capsicum annuum* var. *lycopersiciforme rubrum*) during ripening; Biosynthesis of carotenoids in red paprika. *J. Agric. Food Chem.* **2001**, 49, 1517-1523.
<https://doi.org/10.1021/jf000958d>
242. Zsila, F., Deli, J., Bikádi, Zs., Simonyi, M.: Chiral detection of carotenoid assemblies. *Chirality* **2001**, 13, 446-453.
<https://doi.org/10.1002/chir.1060>
243. Zsila, F., Bikádi, Z., Keresztes, Z., Deli, J., Simonyi, M.: Investigation of the self-organization of lutein and lutein diacetate by electronic absorption, circular dichroism spectroscopy and atomic force microscopy. *J. Phys. Chem. B* **2001**, 105, 9413-9421.
<https://doi.org/10.1021/jp011626u>
244. Molnár, P., Deli, J., Tóth Gy., Haberli, A., Pfander, H., Bernhard, K.: (9Z)-Capsanthin 5,6-epoxide, a new carotenoid from the fruits of *Asparagus falcatus*. *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 1254-1255.
<https://doi.org/10.1021/np0101447>
245. Deli, J., Matus, Z., Molnár, P., Tóth, Gy.: Separation and identification of carotenoids from different coloured paprika (*Capsicum annuum*) by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Eur. Food Res. Technol.* **2001**, 213, 301-305.
<https://doi.org/10.1007/s002170100377>
246. Zsila, F., Deli, J., Simonyi, M.: Color and chirality: Carotenoid self-assemblies in flower petals. *Planta* **2001**, 213, 937-942.
<https://doi.org/10.1007/s004250100569>
247. Zsila, F., Deli, J., Bikádi, Zs., Simonyi, M.: Supramolecular assemblies of carotenoids. *Chirality* **2001**, 13, 739-744.
<https://doi.org/10.1002/chir.10011>
248. Kukui, Cs., Deli, J., Tóth, Gy.: Gyógyteafűvek karotinoid tartalmának vizsgálata. *Acta Pharm. Hung.* **2001**, 71, 314-317.
249. Deli, J., Molnár, P., Ösz, E., Zsila, F., Simonyi, M., Tóth, Gy.: Reduction of capsorubin and cryptocapsin. *Helv. Chim. Acta* **2001**, 84 3810-3817.
[https://doi.org/10.1002/1522-2675\(20011219\)84:12<3810::AID-HLCA3810>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/1522-2675(20011219)84:12<3810::AID-HLCA3810>3.0.CO;2-1)
250. Oberholster, R., Cowan, A. K., Molnár, P., Tóth, Gy.: The biochemical basis for colour as an aesthetic quality in *Citrus sinensis*. *J. Agric. Food. Chem.* **2001**, 49, 303-307.
<https://doi.org/10.1021/jf0007840>
251. Kalala, M., Cowan, A. K., Molnár, P., Tóth, Gy.: (9Z)-epoxy-carotenoid cleavage enzyme activity from the *Citrus* cell-free system for ABA biosynthesis. *South Afric. J. Bot.* **2001**, 67, 376-377.
[https://doi.org/10.1016/S0254-6299\(15\)31145-5](https://doi.org/10.1016/S0254-6299(15)31145-5)
252. Rumi, G. Jr., Matus, Z., Tóth, G., Pár, A., Nagy, Z., Vincze, A., Rumi, G., Mózsik, G.: Changes of serum carotenoids in patients with esophageal, gastric, hepatocellular, pancreatic and colorectal cancer. *J. Physiol. (Paris 1992-)* **2001**, 95, 239-242.
[https://doi.org/10.1016/S0928-4257\(01\)00031-6](https://doi.org/10.1016/S0928-4257(01)00031-6)
253. Mózsik, Gy., Nagy, Z., Nagy, A., Rumi, G., Karádi, O., Czimmer, J., Matus, Z., Tóth, Gy., Pár, A.: Leiden mutation (as genetic) and environmental (retinoids) sequences in the acute and chronic inflammatory and premalignant colon disease in human gastrointestinal tract. *J. Physiol. (Paris 1992-)* **2001**, 95, 489-494.
[https://doi.org/10.1016/S0928-4257\(01\)00068-7](https://doi.org/10.1016/S0928-4257(01)00068-7)
254. Mózsik, Gy., Bódis, B., Figler, M., Á., Karádi, O., Pár, A., Rumi, G., Sütő, G., Tóth, Gy., Á.: Mechanisms of action of retinoids in gastrointestinal mucosal protection in animals, human healthy subjects and patients. *Life Sciences* **2001**, 69, 3103-3112.
[https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(01\)01416-3](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(01)01416-3)
255. Tóth, Gy. Cholnoky László (1899-1967). Emlékbeszéd az MTA elhunyt tagjai felett. *MTA, Budapest* **2001**. 1-6.
https://adt.arcanum.com/hu/view/AM_Emlékbeszéd_1999-2000/?pg=46&layout=s

256. Mele, A., Mendichi, R., Selva, A., Molnár, P., Tóth, Gy.: Non-covalent associations of cyclomaltooligosaccharides (cyclodextrins) with carotenoids in water. A study on the α - and β -cyclodextrin / ψ,ψ -carotene (lycopene) system by light scattering, ionspray ionization and tandem mass spectrometry. *Carbohydrate Res.* **2002**, 337, 1129-1136. [https://doi.org/10.1016/S0008-6215\(02\)00097-6](https://doi.org/10.1016/S0008-6215(02)00097-6)
257. Phillip, D., Hobes, S., Paulsen, H., Molnár, P., Hashimoto, H., Young, A.: The binding of xanthophylls to the bulk light-harvesting complex of photosystem II of higher plants: a specific requirement for carotenoids with a 3-hydroxy- β -end group. *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 25160-25169. <https://doi.org/10.1074/jbc.M200202200>
258. Molnár, P., Deli, J., Tóth, G., Haberli, A., Pfander, H.: Isomerization of (all-*E*)-5,6-diepi-karopoxanthin. *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 1327-1339. [https://doi.org/10.1002/1522-2675\(200205\)85:5<1327::AID-HLCA1327>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/1522-2675(200205)85:5<1327::AID-HLCA1327>3.0.CO;2-G)
259. Bikádi, Z., Zsila, F., Deli, J., Mády, G., Simonyi, M.: The Supramolecular structure of self-assembly formed by capsanthin derivatives. *Enantiomer* **2002**, 7, 67-76. <https://doi.org/10.1080/10242430212194>
260. Lóránd, T., Molnár, P., Deli, J., Tóth, Gy.: FT-IR study of some carotenoids. *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 1691-1697. [https://doi.org/10.1002/1522-2675\(200206\)85:6<1691::AID-HLCA1691>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/1522-2675(200206)85:6<1691::AID-HLCA1691>3.0.CO;2-G)
261. Deli, J., Pfander, H., Tóth, Gy.: Investigation of carotenoid composition of paprika paste. *Chromatographia* **2002**, 56, S177-179. <https://doi.org/10.1007/BF02494134>
262. Molnár, P., Ösz, E., Zsila, F., Simonyi, M., Deli, J.: Preparation of partially acetylated carotenoids. *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 2349-2357. [https://doi.org/10.1002/1522-2675\(200208\)85:8<2349::AID-HLCA2349>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/1522-2675(200208)85:8<2349::AID-HLCA2349>3.0.CO;2-N)
263. Deli, J., Molnár, P.: Paprika carotenoids: Analysis, isolation, structure elucidation. *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 1197-1219. <https://doi.org/10.2174/1385272023373608>
264. Bakó, E., Deli, J., Tóth, Gy.: HPLC study on the carotenoid composition of *Calendula* products. *J. Biochem. Biophys. Methods* **2002**, 53, 241-250. [https://doi.org/10.1016/S0165-022X\(02\)00112-4](https://doi.org/10.1016/S0165-022X(02)00112-4)
265. Lóránd, T., Molnár, P., Deli, J., Tóth Gy.: FT-IR Study of some seco and apocarotenoids. *J. Biochem. Biophys. Methods* **2002**, 53, 251-258. [https://doi.org/10.1016/S0165-022X\(02\)00113-6](https://doi.org/10.1016/S0165-022X(02)00113-6)
266. Molnár, P., Pfander, H., Oláh, P., Deli, J., Tóth, Gy., Szabó, L.Gy.: Kínai és Magyar származású közönséges ördögcérna (*Lycium barbarum* L.) termések karotinoid-összetétele. *Olaj, Szappan, Kozmetika* **2003**, 52, 50-55.
267. Simonyi, M., Bikádi, Z., Zsila, F., Deli, J.: Supramolecular exciton chirality of carotenoid aggregates. *Chirality* **2003**, 15, 680-698. <https://doi.org/10.1002/chir.10282>
268. Molnár, J., Mucsi, I., Pusztai, R., Hohmann, J., Molnár, P.: Tumorsejtek multidrog-rezisztenciájának gátlása *in vitro*. *Orvostudományi Értesítő; Az Erdélyi Múzeum Egyesület Orvostudományi Szakosztályának Közleményei* **2003**, 76, 128-131.
269. Molnár, P., Deli, J., Zsila, F., Steck, A., Pfander, H., Tóth, Gy.: Preparation and (E/Z)-isomerization of the diastereoisomers of violaxanthin. *Helv. Chim. Acta* **2004**, 87, 11-27. <https://doi.org/10.1002/hlca.200490001>
270. Deli, J., Molnár, P., Ösz, E., Tóth, Gy., Zsila F.: Epimerisation of lutein to 3'-epilutein in processed foods. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 925-928. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2003.12.012>
271. Deli, J., Ösz, E.: Carotenoid 5,6-, 5,8- and 3,6-epoxides. *ARKIVOC* **2004**, Part VII, 150-168. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0005.712>
272. Molnár, P., Ösz, E., Szabó, Z., Oláh, P., Tóth, Gy., Deli, J.: Separation and identification of lutein derivatives in processed foods. *Chromatographia* **2004**, 60, S101-105. <https://doi.org/10.1365/s10337-004-0291-z>
273. Molnár, P., Deli, J., Ösz, E., Zsila, F., Simonyi, M., Tóth, Gy.: Confirmation of (3*R*,3'*S*,6'*R*)-Chirality of 3'-Epilutein. *Helv. Chim. Acta* **2004**, 87, 2159-2168. <https://doi.org/10.1002/hlca.200490195>
274. Molnár, P., Deli, J., Ösz, E., Matus, Z., Tóth, Gy., Zsila, F.: (E/Z)-Isomerization of 3'-Epilutein. *Helv. Chim. Acta* **2004**, 87, 2169-2179. <https://doi.org/10.1002/hlca.200490196>
275. Molnár, J., Gyémánt, N., Mucsi, I., Molnár, A., Szabó, M., Körtvélyesi, T., Varga, A., Molnár, P., Tóth, Gy.: Modulation of multidrug resistance and apoptosis on cancer cells by selected carotenoids. *In vivo* **2004**, 18, 237-244. <https://iv.iarjournals.org/content/18/2/237>
276. Zsila, F., Molnár, P., Deli, J.: Analysis of Binding Interaction Between the Natural Apocarotenoid Bixin and Human Serum Albumin by Circular Dichroism and Fluorescence Spectroscopy Methods. *Chemistry & Biodiversity* **2005**, 2, 758-772. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200590053>
277. Zsila, F., Molnár, P., Deli, J., Lockwood S.F.: Circular Dichroism and Absorption Spectroscopic Data Reveal Binding of the Natural *cis*-Carotenoid Bixin to Human α_2 -Acid Glycoprotein. *Bioorg. Chem.* **2005**, 33, 298-309. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2005.03.003>
278. Molnár, P., Ösz, E., Zsila, F., Deli, J.: Isolation and Structure Elucidation of Anhydroluteins from Cooked Sorrel (*Rumex rugosus* Campd.). *Chemistry & Biodiversity* **2005**, 2, 928-935. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200590070>
279. Kerti, A., Bárdos, L., Deli, J., Oláh, P.: Retinoid and Carotenoid Metabolism in Connection with the Caecotrophy of Rabbits. *Acta Vet. Hung.* **2005**, 53, 309-318. <https://doi.org/10.1556/avet.53.2005.3.4>
280. Ugocsai, K., Varga, A., Molnár, P., Antus, S., Molnár, J.: Effects of selected Flavonoids and Carotenoids on Drug accumulation and Apoptosis Induction in Multidrug-resistant Colon Cancer Cells Expressing MDR1/LRP. *In Vivo* **2005**, 19, 433-438. <https://iv.iarjournals.org/content/19/2/433>
281. Molnár, P., Kawase, M., Satoh, K., Sohara, Y., Tanaka, T., Tani, S., Sakagami, H., Nakashima, H., Motohashi, N., Gyémánt, N., Molnár, J.: Biological Activity of Carotenoids of Red Paprika, Valencia Orange and Golden Delicious Apple. *Phytother. Res.* **2005**, 19, 700 -707. <https://doi.org/10.1002/ptr.1735>
282. Molnár, P., Kawase, M., Motohashi, N.: Isolation, Crystallization and handling of carotenoids and the (E/Z)-isomerization of carotenoids. In: 'Functional Polyphenols and Carotenoids with Antioxidative Action', a review book series of "Chem. Pharmaceutical Sciences Ed. Motohashi, N.; (CPS)" ("RSFLASH", Kerala, India) 2005, Ch 6, pp. 111-131.
283. Mózsik, Gy., Rumi, G., Dömötör, A., Figler, M., Gasztonyi, B., Papp, E., Pár, A., Pár, G., Belágyi, J., Matus, Z., Melegh, B.: Involvement of serum retinoids and Leiden mutation in patients with esophageal, gastric, liver, pancreatic, and colorectal cancers in Hungary. *World J. Gastroenterol.* **2005**, 11, 7646-7650. <http://real.mtak.hu/11338/1/WJG05.11.48.pdf>

284. Molnár, J., Gyémánt, N., Tanaka, M., Hohmann, J., Bergmann-Leitner, E. Molnár, P., Deli, J., Didizapetris, R., Ferreira, M.J.U.: Inhibition of multidrug resistance of cancer cells by natural diterpenes, triterpenes and carotenoids. *Curr. Pharm. Des.* **2006**, 12, 287-311. <https://doi.org/10.2174/138161206775201893>
285. Gyémánt, N., Tanaka, M., Molnár, P., Deli, J., Mándoky, L., Molnár, J.: Reversal of Multidrug resistance of Cancer Cells in vitro: Modification of Drug Resistance by Carotenoids. *Anticancer Res.* **2006**, 26, 367-374. <https://ar.iijournals.org/content/26/1A/367>
286. Hentschel, P., Grynbaum, D. M., Molnár, P., Putzbach, K., Rehbein, J., Deli, J., Albert, K.: Structure Elucidation of Deoxylutein II Isomers by on-line Capillary High-Performance Liquid Chromatography–Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *J. Chrom. A* **2006**, 1112, 285-292. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2005.12.082>
287. Molnár, P., Ösz, E., Tóth, G., Zsila, F., Deli, J.: Preparation and Spectroscopic Characterization of (9Z,9'Z)-Lutein (Neolutein C). *Helv. Chim. Acta* **2006**, 89, 667-674. <https://doi.org/10.1002/hlca.200690067>
288. Molnár, P., Levy, L.W., Deli, J.: In vitro Degradation of Lutein but not of Lutein Ester by Gastric pH. *Carotenoid Science* **2006**, 10, 1-5.
289. Molnár, P., Deli, J., Ösz, E., Tóth, Gy., Zsila, F., Herrero, C., Landrum J.T.: Preparation and Spectroscopic Characterization of 3'-Oxolutein. *Lett. Org. Chem.* **2006**, 3, 723-734. <https://doi.org/10.2174/157017806779025933>
290. Agócs, A., Nagy, V., Szabó, Z., Márk, L., Ohmacht, R., Deli, J.: Comparative Study on the Carotenoid Composition of the Peel and the Pulp of Different Citrus Species. *Innov. Food Sci. Emerg. Techn.* **2007**, 8, 390-394. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2007.03.012>
291. Nagy, V., Agócs, A., Turcsi, E., Molnár, P., Szabó, Z., Deli, J.: Latoxanthin a Minor Carotenoid isolated from yellow paprika (*Capsicum annuum* var. *lycopersiciforme flavum*). *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 9012-9014. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.10.091>
292. Török, J., Hargitai, R., Hegyi, G., Matus, Z., Michl, G., Péczely, P., Rosivall, B., Tóth, Gy.: Carotenoids in the egg yolks of collared flycatchers (*Ficedula albicollis*) in relation to parental quality, environmental factors and laying order. *Behav. Ecol. Sociobiol.* **2007**, 61, 541-550. <https://doi.org/10.1007/s00265-006-0282-1>
293. Focsan, A.L., Bowman, M.K., Konovalova, T.A., Molnár, P., Deli, J., Dixon, D.A., Kispert, L.D.: Pulsed EPR and DFT Characterization of Radicals Produced by Photo-Oxidation of Zeaxanthin and Violaxanthin on Silica-Alumina. *J. Phys. Chem. B* **2008**, 112, 1806-1819. <https://doi.org/10.1021/jp0765650>
294. Lawrence, J., Focsan, A.L., Konovalova, T.A., Molnár, P., Deli, J., Bowman, M.K., Kispert, L.D.: Pulsed ENDOR Studies of Carotenoid Oxidation in Cu(II)-Substituted MCM-41 Molecular Sieves. *J. Phys. Chem. B* **2008**, 112, 5449-5457. <https://doi.org/10.1021/jp711310u>
295. Háda, M., Nagy, V., Takátsy, A., Deli, J., Agócs, A.: Dicarotenoid esters of bivalent acids. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3524-3526. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.03.137>
296. Blaskó, Á., Belágyi, J., Dergez, T., Deli, J., Papp G., Papp T., Vágvölgyi, C., Pesti, M.: Investigation of plasma membrane dynamics of *Xanthophyllomyces Dendrorhous* by EPR and the effect of various carotenoids. *Eur. Biophys. J. Biophys. Lett.* **2008**, 37, 1097-1104. <https://doi.org/10.1007/s00249-008-0289-9>
297. Molnár, J., Engi, H., Gyémánt, N., Schelz, Zs., Spengler, G., Ocsosvzki, I., Szűcs, M., Hohmann, J., Szabo, M., Tanács, L., Molnár, P., Deli, J., Krenn, L., Kawase, M., Wakabayashi, H., Kurihara, T., Shirataki, Y., Sakagami, H., Motohashi, N., Didizapetris, R.: Multidrug resistance of cancer cells by selected carotenoids, flavonoids and anthocyanines. *Topics in Heterocyclic Chemistry Vol. 15/2008, Bioactive Heterocycles VI. Flavonoids and Anthocyanins in Plants, and Latest Bioactive Heterocycles I.* volume ed.: Motohashi, N. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 2008, Chapter 4. pp. 133-159. https://doi.org/10.1007/7081_2008_120
298. Deli J.: 85 éves a karotinoid kutatás Pécssett. *Magyar Kémikusok Lapja* **2008**, 63, 230-232. https://www.mkl.mke.org.hu/images/Dokumentumtar/2008/2008_7_8.pdf
299. Deli, J.: A pécsi karotin csoport 85 éve. *Pécsi Szemle* **2008** ősz, 84-92. https://adt.arcanum.com/hu/view/PecsiSzemle_2008/?pg=357&layout=s
300. Nagy, V., Agócs, A., Turcsi, E., Deli, J.: Isolation and Purification of Acide-labile Carotenoid 5,6-Epoxides on Modified Silica Gels. *Phytochem. Anal.* **2009**, 20, 143-148. <https://doi.org/10.1002/pca.1109>
301. Huang, F.C., Horváth, Gy., Molnár, P., Turcsi, E., Deli, J., Schrader, J., Sandmann, G., Schmidt, H., Schwab, W.: Substrate promiscuity of RdCCD1, a carotenoid cleavage oxygenase from *Rosa damascena*. *Phytochemistry* **2009**, 70, 457-464. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2009.01.020>
302. Focsan, A.L., Molnár, P., Deli, J., Kispert, L.: The structure and properties of 9'-cis-neoxanthin carotenoid radicals by EPR measurements and DFT calculations: Present in LHC II? *J. Phys. Chem. B* **2009**, 113, 6087-6096. <https://doi.org/10.1021/jp810604s>
303. Nagy, V., Agócs, A., Deli, J.: *In vitro* and *in vivo* Transformations of Lutein. *Mini-Reviews in Org. Chem.* **2009**, 6, 211-219. <https://doi.org/10.2174/157019309788922711>
304. Nagy, B., Simándi, B., Kéry, Á., Kursinszki, L., Deli, J.: Paprika minta szuperkritikus extrakciója és a művelet modellezése. *Olaj, Szappan, Kozmetika* **2009**, 58, 97-102.
305. Molnár, P.: Research of the (E/Z)-Isomerization of Carotenoids in Pécs since the 1970s (Review). *Arch. Biochem. Biophys.* **2009**, 483, 156-164. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2008.10.030>
306. Huang, F.C., Molnár, P., Schwab, W.: Cloning and functional characterization of carotenoid cleavage dioxygenase 4 genes. *J. Exp. Bot.* **2009**, 60, 3011-3022. <https://doi.org/10.1093/jxb/erp137>
307. Nagy, V., Agócs, A., Turcsi, E., Deli, J.: Experiments on the synthesis of carotenoid glycosides. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2020-2022. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.02.049>
308. Molnár, P., Deli, J., Tanaka, T., Kann, Y., Tani, S., Gyémánt, N., Molnár, J., Kawase, M.: Carotenoids with anti-*Helicobacter pylori* activity from Golden Delicious Apple. *Phytother. Res.* **2010**, 24, 644-648. <https://doi.org/10.1002/ptr.2912>
309. Háda, M., Nagy, V., Gulyás-Fekete, G., Deli, J., Agócs A.: Towards carotenoid dendrimers: Carotenoid dimers and trimers with aromatic cores. *Helv. Chim. Acta* **2010**, 93, 1149-1155. <https://doi.org/10.1002/hlca.200900338>

310. Horváth, Gy., Molnár, P., Farkas, Á., Szabó, L.G., Turcsi, E., Deli J.: Separation and identification of carotenoids in flowers of *Chelidonium majus* L. and inflorescences of *Solidago canadensis* L. *Chromatographia* **2010**, *71*, S103-S108.
<https://doi.org/10.1365/s10337-010-1510-4>
311. Mialoundama, A.S., Heintz, D., Jadid, N., Nkeng, P., Rahier, A., Deli, J., Camara, B. Bouvier, F.: Characterization of plant carotenoid cyclases as members of the flavoprotein family functioning with no net redox change. *Plant Phys.* **2010**, *153*, 970–979.
<https://doi.org/10.1104/pp.110.155440>
312. Molnár, J., Engi, H., Hohmann, J., Molnár, P., Deli, J., Wesolowska, O., Michalak, K., Wang Q.: Reversal of multidrug resistance by natural substances from plants. *Curr. Topics Med. Chem.* **2010**, *10*, 1757-1768.
<https://doi.org/10.2174/156802610792928103>
313. Murillo, E., McLean, L., Britton, G., Agócs, A., Nagy, V., Deli, J.: Sapotexanthin, a new A-provitamin carotenoid isolated from mamey (*Pouteria sapota*). *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 283-285.
<https://doi.org/10.1021/np1006982>
314. Horváth, E., Papp, G., Gazdag, Z., Belágyi, J., Blaskó, Á., Deli, J., Vágölgvi, Cs., Pesti, M.: Characterization of stress processes of *Phaffia rhodozyma* stress-resistant mutant. *Acta Biol. Hung.* **2011**, *62*, 204–210.
<https://doi.org/10.1556/abiol.62.2011.2.10>
315. Háda, M., Petrovics, D., Nagy, V., Böddi, K., Deli, J., Agócs A.: First synthesis of PEG-carotenoid conjugates. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3195-3197.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.04.039>
316. Focsan, A., Bowman, M., Molnár, P., Deli, J., Kispert, L.D: Carotenoid radical formation: Dependence on conjugation length. *J. Phys. Chem. B* **2011**, *115*, 9495–9506.
<https://doi.org/10.1021/jp204787b>
317. Agócs, A., Deli, J.: Pigments in your food. *J. Food Comp. Anal.* **2011**, *24*, 757-759.
<https://doi.org/10.1016/j.jfca.2011.07.001>
318. Somogyi, B., Felföldi, T., Solymosi, K., Makk, J., Homonnay, G. Z., Horváth, Gy., Turcsi, E., Böddi, B., Márialigeti, K., Vörös, L.: *Chloroparva pannonica* gen. et sp nov. (Trebouxioophyceae, Chlorophyta) – a new picoplanktonic green alga from a turbid, shallow soda pan. *Phycologia* **2011**, *50*, 1-10.
<https://doi.org/10.2216/10-08.1>
319. Brandi, F., Bar, E., Mourgues, F., Horváth, Gy., Turcsi, E., Giuliano, G., Liverani, A., Tartarini, S., Lewinsohn, E., Rosati, C.: Regulation of carotenoid metabolism and volatile compound content in 'Redhaven' peach and its white-fleshed mutant during fruit ripening. *BMC Plant Biol.* **2011**, *11*, 24.
<https://doi.org/10.1186/1471-2229-11-24>
320. Horváth, Gy., Szöke, É., Kemény, Á., Bagoly T., Deli, J., Szenté, L., Pál, Sz., Sándor, K., Szolcsányi, J., Helyes, Zs.: Lutein inhibits the function of the transient receptor potential A1 ion channel in different in vitro and in vivo models. *J. Mol. Neurosci.* **2012**, *46*, 1-9.
<https://doi.org/10.1007/s12031-011-9525-3>
321. Molnár, J., Serly, J., Pusztai, R., Vincze, I., Molnár, P., Horváth, Gy., Deli, J., Maoka, T., Zalatnai, A., Tokuda, H., Nishino, H.: Putative supramolecular complexes formed by carotenoids and xanthophylls with ascorbic acid to reverse multidrug resistance in cancer cells. *Anticancer Res.* **2012**, *32*, 507-518.
<https://ar.iijournals.org/content/32/2/507>
322. Háda, M., Nagy, V., Takátsy, A., Deli, J., Hait, J., Agócs, A.: Introduction of click chemistry to carotenoids. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2480-2482.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.03.027>
323. Molnár, P., Horváth, Gy., Turcsi, E., Deli, J., Kavase, M., Satoh, K., Tanaka, T., Tani, S., Sakagami, H., Gyémánt, N., Molnár, J.: Carotenoid composition and *in vitro* pharmacological activity of Rose hips. *Acta Biochim. Pol.* **2012**, *59*, 129-132.
https://doi.org/10.18388/abp.2012_2187
324. Zand, A., Agócs, A., Deli, J., Nagy, V.: Carotenoid-cysteine conjugates. *Acta Biochim. Pol.* **2012**, *59*, 149-150.
https://doi.org/10.18388/abp.2012_2193
325. Háda, M., Nagy, V., Deli, J., Agócs, A.: Water-soluble carotenoids: Recent progress. *Molecules* **2012**, *17*, 5003-5012.
<https://doi.org/10.3390/molecules17055003>
326. Murillo, E., Mosquera, Y., Kurtán, T., Gulyás-Fekete, G., Nagy, V., Deli, J.: Isolation and characterization of two novel capsorubin like carotenoids from the red mamey (*Pouteria sapota*). *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 983-988.
<https://doi.org/10.1002/hlca.201100493>
327. Deli J.: Zechmeister László 1889-1972. *Magyar Kémikusok Lapja* **2012**, *67*, 92.
https://www.mkl.mke.org.hu/images/Dokumentumtar/2012/2012_03.pdf
328. Gulyás-Fekete, G., Murillo, E., Kurtán, T., Papp, T., Illyés, T.Z., Drahos, L., Visy, J., Agócs, A., Turcsi, E., Deli, J.: Cryptocapsinepoxide-type carotenoids from red mamey, *Pouteria sapota*. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 607-614.
<https://doi.org/10.1021/np3007827>
329. Háda, M., Nagy, V., Deli, J., Agócs, A.: Hidrofil karotinoidok. *Magy. Kém. Foly.* **2013**, *119*, 115-119.
https://www.mkf.mke.org.hu/images/stories/docs/2013_2_3/MKF_2013_115.pdf
330. Deli, J., Kollár, L.: Kémiai kutatások és kémiaoktatás a pécsi egyetemen. *Magy. Kém. Foly.* **2013**, *119*, 75-79.
https://www.mkf.mke.org.hu/images/stories/docs/2013_2_3/MKF_2013_75.pdf
331. Molnár, P.: A karotinoidok geometriai izomériájának kutatása Pécsen az elmúlt 40 évben. *Magy. Kém. Foly.* **2013**, *119*, 93-103.
https://www.mkf.mke.org.hu/images/stories/docs/2013_2_3/MKF_2013_93.pdf
332. Magyar, Á., Bowman, M., Molnár, P., Kispert, L. D.: Neutral carotenoid radicals upon intense light exposure of wild-type *Arabidopsis thaliana* L. *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117*, 2239-2246.
<https://doi.org/10.1021/jp306387e>
333. Schwab, W., Huang, F.H., Molnár, P.: Carotenoid Cleavage oxygenase Genes from Fruit. In 'Carotenoid Cleavage Products', ACS Symposium Series 1134; American Chemical Society, Washington, DC; Oxford University Press; Eds.: Winterhalter, P., Ebeler, S.E. 2013, Chapter 2, pp.11-19.
<https://doi.org/10.1021/bk-2013-1134.ch002>
334. Murillo, E., Nagy, V., Agócs, A., Deli, J.: Carotenoids with κ -end group. In: *Carotenoids: Food Sources, Production and Health Benefits* ed.: Yamaguchi, M. Nova Science Publishers, Inc. 2013, Chapter 3. pp. 49-78.
<https://novapublishers.com/wp-content/uploads/2019/07/Carotenoids-with-k-end-groups.pdf>
335. Magyar, Á., Focsan, A. L., Molnár, P., Kispert, L. D., Bowman, M.: Chemistry of geometrical isomers of zeaxanthin during mass spectrometry with electrospray ionization source. *Carotenoid Science* **2014**, *19*, 7-16.
336. Hanaura, M., Agócs, A., Böddi, K., Deli, J., Nagy, V.: New methods in the synthesis of carotenoid glycosides. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3625-3627.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.04.114>

337. Deli, J., Gonda, S., L. Nagy, L.ZS., Szabó, I. Gulyás-Fekete, G. Agócs, A. Marton, K., Vasas, G.: Carotenoid composition of three bloom-forming algae species. *Food Res. Int.* **2014**, 65, 215-223.
<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2014.05.020>
338. Deli, J.: Zechmeister László: A kutató, a tanár, a humanista. *Magyar Kémikusok Lapja* **2014**, 69, 278-279.
https://www.mkl.mke.org.hu/images/Dokumentumtar/2014/2014_09.pdf
339. Molnár P.: Karotinoidok szerepe daganatos és szem-betegségek megelőzésében. In: *Természetes hatóanyagok a modern orvoslásban* Szerk.: Blázovics A., Mézes M., Szent István Egyetemi Kiadó Nonprofit Kft. 2014, 46-52. old.
340. Molnár P., Deli J.: Cholnoky László. In: *Dél-Dunántúl neves gyógyszerészei* szerk.: Lárencz L., Szabó L.Gy., PTE ÁOK, Pécs, 2014 (ISBN 978-963-642-594-4), 47-58 old.
341. Horváth, Gy., Kemény, A., Barthó, L., Molnár, P., Deli, J., Sente, L., Bozó, T., Pál, Sz., Sándor, K., Szőke, É., Szolcsányi, J., Helyes, Zs.: Effects of some natural carotenoids on TRPA1- and TRPV1-induced neurogenic inflammatory processes *in vivo* in the mouse skin. *J. Mol. Neurosci.* **2015**, 56, 113-121.
<https://doi.org/10.1007/s12031-014-0472-7>
342. Turcsi, E., Murillo, E., Kurtán, T., Szappanos, Á., Illyés, T.Z., Gulyás-Fekete, G., Agócs, A., Avar, P., Deli, J.: Isolation of β -cryptoxanthin-epoxides, precursors of cryptocapsin and 3'-deoxycapsanthin, from red mamey (*Pouteria sapota*). *J. Agric. Food Chem.* **2015**, 63, 6059-6065. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b01936>
343. Turcsi, E., Nagy, V., Deli, J.: Study on the elution order of carotenoids on endcapped C_{18} and C_{30} reverse silica stationary phase. A review of the database. *J. Food Comp. Anal.* **2016**, 47, 101-112.
<https://doi.org/10.1016/j.jfca.2016.01.005>
344. Murillo, E., Turcsi, E., Szabó, I., Mosquera, Y., Agócs, A., Nagy, V., Gulyás-Fekete, G., Deli, J.: Carotenoid composition of the fruit of red mamey (*Pouteria sapota*). *J. Agric. Food Chem.* **2016**, 64, 7148-7155.
<https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b03146>
345. Agócs, A., Bokor, É., Gulyás-Fekete, G., Takátsy, A., Lőránd, T., Deli, J., Somsák, L., Nagy, V.: Synthesis of carotenoid-monosaccharide conjugates *via* azide-alkyne click-reaction. *Tetrahedron* **2017**, 73, 519-526.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.12.035>
346. Agócs, A., Murillo, E., Turcsi, E., Béni, Sz., Darcsi, A., Deli, J.: Isolation of allene carotenoids from mamey. *J. Food Comp. Anal.* **2018**, 65, 1-5.
<https://doi.org/10.1016/j.jfca.2017.04.004>
347. Nagy, V., Agócs, A., Deli, J., Gulyás, G., Illyés, T.Z., Turcsi, E., Béni, Sz., Dékány, M., Ballot, A., Vasas, G.: Carotenoid glycoside isolated and identified from cyanobacterium *Cylindrospermopsis raciborskii*. *J. Food Comp. Anal.* **2018**, 65, 6-10.
<https://doi.org/10.1016/j.jfca.2017.06.003>
348. Bácsi, I., Deli, J., Gonda, S., Veréb, G., Dobronoki, D., Nagy, S. A., B-Béres, V., Vasas, G.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs initiate morphological changes but inhibit carotenoid accumulation in *Haematococcus pluvialis*. *Algal Res.* **2018**, 31, 1-13.
<https://doi.org/10.1016/j.algal.2018.01.007>
349. Uragami, C., Saito, K., Molnár, P., Hashimoto, H.: Carotenoid-solvent interaction studied by the simulation of steady-state optical absorption spectra. *Carotenoid Science* **2018**, 22, 29-41.
350. Deli, J., Farkas, Á., Molnár, P.: Carotenoid 5,6-epoxides In: *Epoxides: Synthesis, Reactions and Uses* eds.: Reeves, R., Lawrence, M. Nova Science Publishers, Inc. 2018, Chapter 3. pp. 107-142.
<https://novapublishers.com/shop/epoxides-synthesis-reactions-and-uses/>
351. Uragami, C., Saito, K., Yoshizawa, M., Molnár, P., Hashimoto, H.: Unified analysis of optical absorption spectra of carotenoids based on a stochastic model. *Arch. Biochem. Biophys.* **2018**, 650, 49-58.
<https://doi.org/10.1016/j.abb.2018.04.021>
352. Molnár, P., Ösz, E., Turcsi, E., Deli, J.: Carotenoid composition of the mushroom scarlet elf cup (*Sarcoscypha Coccinea*). *Heliyon* **2019**, 5, paper: e01883.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01883>
353. Nagy, V., Deli, J., Agócs, A.: Chemical synthesis of carotenoid esters. In: *Food Chemistry, Function and Analysis No.13. Carotenoid Esters in Foods: Physical, Chemical and Biological Properties* ed.: A. Z. Mercadante, Royal Society of Chemistry 2019, Chapter 3. pp. 68-107.
<https://doi.org/10.1039/9781788015851-00068>
354. Línzembold, I., Czett, D., Böddi, K., Kurtán, T., Király, S. B., Gulyás-Fekete, G., Takátsy, A., Lőránd, T., Deli, J., Agócs, A., Nagy, V.: Study on the synthesis, antioxidant properties, and self-assembly of carotenoid-flavonoid conjugates. *Molecules* **2020**, 25, paper: 636.
<https://doi.org/10.3390/molecules25030636>
355. Murillo, E., Agócs, A., Nagy, V., Király, S.B., Kurtán, T., Toribio, E.M., Lakey-Beitia, J., Deli, J.: Isolation and identification of sapotexanthin 5,6- and 5,8-epoxide from red mamey (*Pouteria sapota*). *Chirality* **2020**, 32, 579-587.
<https://doi.org/10.1002/chir.23206>
356. Farkas, Á., Bencsik, T., Deli, J.: Carotenoids as food additives. In: *Pigments in Microalgae: Handbook*. ed.: E. Jacob-Lopes, M. I. Queiroz, L. Q. Zepka, Springer 2020, Chapter 17. pp. 421-447.
https://doi.org/10.1007/978-3-030-50971-2_17
357. Murillo, A., Deli, J., Nagy, V., Toribio, E. M., Sándor, V., Marton, K., Agócs, A.: Carotenoid composition of two capsorubin-rich tropical plants. *J. Food Comp. Anal.* **2021**, 97, paper: 103798.
<https://doi.org/10.1016/j.jfca.2020.103798>
358. Horváth, Gy., Csikós, E., Eichertné Andres, V., Bencsik, T., Takátsy, A., Gulyás-Fekete, G., Turcsi, E., Deli, J., Szőke, É., Kemény, Á., Payrits, M., Sente, L., Kocsis, M., Molnár, P., Helyes, Zs.: Analysing the carotenoid composition of Melilot (*Melilotus officinalis* (L.) Pall.) extracts and the effects of isolated (all-E)-lutein-5,6-epoxide on primary sensory neurons and macrophages. *Molecules* **2021**, 26, paper: 503.
<https://doi.org/10.3390/molecules26020503>
359. Pap, R., Pandur, E., Jánosa, G., Sipos, K., Agócs, A., Deli, J.: Lutein exerts antioxidant and anti-inflammatory effects and influences iron utilization of BV-2 microglia. *Antioxidants* **2021**, 10, paper: 363.
<https://doi.org/10.3390/antiox10030363>
360. Zubay, P., Ruttner, K., Rajhárt, P., Ladányi, M., Deli, J. Zámboriné, Németh, É., Szabó, K.: In the shade - Screening of medicinal and aromatic plants for temperate zone agroforestry cultivation. *Ind. Crops Prod.* **2021**, 170, paper: 113764.
<https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2021.113764>

361. Berecki, I., Papp, H., Kuczmog, A., Madai, M., Nagy, V., Agócs, A., Batta, Gy., Milánkovits, M., Ostorházi, E., Mitrović A., Kos, J., Zsigmond, Á., Hajdú, I., Lőrincz, Zs., Bajusz, D., Keserű, Gy.M., Hodek, J., Weber, J., Jakab, F., Herczegh, P., Borbás, A.: Natural Apocarotenoids and Their Synthetic Glycopeptide Conjugates Inhibit SARS-CoV-2 Replication. *Pharmaceuticals* **2021**, *14*, paper: 1111. <https://doi.org/10.3390/ph14111111>
362. Deli, J.: Emlékezés Zechmeister Lászlóra. *Magy. Kém. Foly.* **2022**, *128*, 2-11. <https://doi.org/10.24100/mkf.2022.01.02>
363. Turcsi, E., Nagy, V., Agócs, A., Deli, J.: Isolation and analysis of carotenoids in Hungary from Zechmeister until today. *Processes* **2022**, *10*, paper: 707. <https://doi.org/10.3390/pr10040707>
364. Czett, D., Böddi, K., Nagy, V., Takátsy, A., Deli, J., Tone, P., Vincze, A., Balogh, Gy.T., Agócs, A.: Synthesis, pharmacokinetic characterization, and antioxidant capacity of carotenoid succinates and their melatonin conjugates. *Molecules* **2022**, *27*, paper: 4822. <https://doi.org/10.3390/molecules27154822>
365. Agócs, A., Deli, J., Márk, L., ifj. Gallyas, F.: Szemelvények a PTE ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézetében folyó tudományos kutatásokról. *Magy. Kém. Foly.* **2022**, *128*, 86-91. <https://doi.org/10.24100/MKF.2022.02.86>
366. Pap, R., Pandur, E., Jánosa, G., Sipos, K., Nagy, T., Agócs, A., Deli, J.: Lutein decreases inflammation and oxidative stress and prevents iron accumulation and lipid peroxidation at glutamate-induced neurotoxicity *Antioxidants* **2022**, *11*, paper: 2269. <https://doi.org/10.3390/antiox11112269>
367. Nagy, V., Agócs, A., Balázs, V.L., Purger, D., Filep, R., Sándor, V., Turcsi, E., Gulyás-Fekete, G., Deli, J.: Lutein isomers: preparation, separation, structure elucidation and occurrence in twenty medicinal plants. *Molecules* **2023**, *28*, paper: 1187. <https://doi.org/10.3390/molecules28031187>
368. Pap, R., Pandur, E., Jánosa, G., Sipos, K., Fritz, F.R., Nagy, T., Agócs, A., Deli, J.: Protective effects of 3'-epilutein and 3'-oxolutein against glutamate-induced neuronal damage. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, paper: 12008. <https://doi.org/10.3390/ijms241512008>
369. Gulyás-Fekete, G., Nagy, V., Zubay, P., Szabó, K., Balázs, V.L., Sándor, V., Agócs, A., Deli, J.: Carotenoid composition of *Calendula officinalis* flowers with the identification of the configuration of 5,8-epoxy-carotenoids. *ACS Agric. Sci. & Technol.* **2023**, *3*, 1092-1102. <https://doi.org/10.1021/acsagritech.3c00367>
370. Varga, E., Balázs, V.L., Sándor, V., Agócs, A., Nagy, V., Király, S.B., Kurtán, T., Molnár, P., Deli, J.: Carotenoid composition of *Telekia speciosa*. *Plants-Basel* **2023**, *12*, paper: 4116. <https://doi.org/10.3390/plants12244116>
3. Palmer, L. S.: Carotenoids and Related Pigments: the Chromolipids. Am. Chem. Soc. Monograph Series, Chemical Catalog Co., New York, 1922.
4. Kuhn, R., Winterstein, A., Lederer, E.: Zur Kenntnis der Xanthophylle. *Biological Chemistry* **1931**, *197*, 141-160. <https://doi.org/10.1515/bchm2.1931.197.1-4.14>
5. Kuhn, R., Brockmann, H: Bestimmung von Carotinoiden. *Biological Chemistry* **1932**, *206*, 41-64. <https://doi.org/10.1515/bchm2.1932.206.1-3.4>
6. Entschel, R., Eugster, C.H., Karrer, P.: Über die Anwendung des modifizierten Chromsäure-Abbaus zur Konstitutionsaufklärung eines Carotinoidfarbstoffs (Capsanthin) *Helv. Chim. Acta* **1956**, *39*, 1263-1269. <https://doi.org/10.1002/hlca.19560390514>
7. Entschel, R., Karrer, P.: Zur Konstitution des Capsanthins und Capsorubins *Helv. Chim. Acta* **1960**, *43*, 89-94. <https://doi.org/10.1002/hlca.19600430112>
8. Barber, M. S., Jackman, L. M., Warren, C. K., Weedon, B. C. L.: The structures of the paprika ketones. *Proc. Chem. Soc.* **1960**, 19-20.
9. Faigle, H., Karrer, P.: Konstitution und Konfiguration von Capsanthin und Capsorubin *Helv. Chim. Acta* **1961**, *44*, 1257-1261. <https://doi.org/10.1002/hlca.19610440510>
10. Faigle, H., Karrer, P.: Die Konfiguration des natürlichen (+)-Capsanthins und des natürlichen Capsorubins *Helv. Chim. Acta* **1961**, *44*, 1904-1907. <https://doi.org/10.1002/hlca.19610440710>
11. Ueda, I., Nowacki, W.: The crystal structure of capsanthin bis(p-bromobenzoate) *Z. Kristallographie* **1974**, *140*, 190-217. <https://doi.org/10.1524/zkri-1974-3-406>
12. Bowden, R. D., Cooper, R. D. G., Harris, C. J., Moss, G. P., Weedon, B. C. L., Jackman, L. M.: Carotenoids and related compounds. Part 37. Stereochemistry and synthesis of capsorubin. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.* **1983**, 1465-1474. <https://doi.org/10.1039/P19830001465>
13. Rüttimann, A., Englert, G., Mayer, H., Moss, G. P., Weedon, B. C. L.: Synthese von optisch aktiven, natürlichen Carotinoiden und strukturell verwandten Naturprodukten. X. Synthese von (3R,3'S,5'R)-Capsanthin, (3S,5R,3'S,5'R)-Capsorubin, (3'S,5'R)-Kryptocapsin und einigen verwandten Verbindungen. Ein neuer Zugang zu optisch aktiven Fünfring-Carotinoidbausteinen durch Hydroborierung *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1939-1960. <https://doi.org/10.1002/hlca.19830660706>
14. Davies, B. H., Matthews, S., Kirk, J. T. O.: The nature and biosynthesis of the carotenoids of different colour varieties of *capsicum annuum*. *Phytochemistry* **1970**, *9*, 797-805. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)85183-3](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)85183-3)
15. Matsuno, T., Tani, Y., Maoka, T., Matsuo, K., Komori, T.: Isolation and structural elucidation of cucurbitaxanthin a and b from pumpkin *cucurbita maxima*. *Phytochemistry* **1986**, *25*, 2837-2840. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)83753-X](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)83753-X)
16. Eugster, C. H.: Carotenoid structures, old and new problems. *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 639-64. <https://doi.org/10.1351/pac198557050639>
17. Neamtu, G., Salajan, G., Balaus, C., László, T., Simpson, K. I.: Researches on the utilization of carotenoid pigments. The effect of carotenoid pigments of the pollen and floral buds of *Aesculus hippocastanum* on the pigmentation of egg yolks. *Rev. Roum. Biochim.* **1976**, *13*, 209-217.

Hivatkozások

1. Karrer, P., Helfenstein, A., Wehrli, H.: Pflanzenfarbstoffe XXV. Über die Konstitution des Lycopins und Carotins". *Helv. Chim. Acta* **1930**, *13*, 1084-1099. <https://doi.org/10.1002/hlca.19300130532>
2. Karrer, P., Rüegger, A., Solmssen, V.: β -Citaurin, ein Abbauprodukt des Zeaxanthins *Helv. Chim. Acta* **1938**, *21*, 448-451. <https://doi.org/10.1002/hlca.19380210163>

The first 100 years of the carotenoid chemistry research group in Pécs 1923-2023

In October 2023, we celebrated the 100th anniversary of the foundation of the Institute of Biochemistry and Medical Chemistry of the University of Pécs and the Research Group for Carotenoids within it. In October 1922 László Zechmeister was appointed full professor in the Department of Chemistry at the Erzsébet University which had moved from Bratislava to Pécs. Teaching and research at the university began in the autumn of 1923, and this is also the date when the Institute of Chemistry and the Research Group for Carotenoids were established.

László Zechmeister's research has always been close to the chemistry of natural materials. He probably brought his knowledge of carotenoids with him from the Wilstätter School.

In addition to Richard Kuhn (Heidelberg) and Paul Karrer (Zurich), László Zechmeister was the third researcher who set the aim to determine the structure of the already known carotenoids carotene, xanthophyll and other carotenoids, and to isolate and study additional lipochromes (fat-soluble dyes). It is not known exactly when research on carotenoids began in Pécs, but the first publication appeared in the October 1926 issue of the Magyar Kémiai Folyóirat.

Zechmeister together with László Cholnoky (who joined the institute in 1924) began to investigate the colour of red peppers. They entered the international arena with an article submitted to Justus Liebig's *Annalen der Chemie* in February 1927, in the first part of a 12-part series on the isolation of capsanthin [3], and in the second part on the presence of carotene in red peppers [4].

At that time, the structure of carotenoids had not been resolved. In order to elucidate the structure, the group, together with Vera Vrabély and Paul Tuzson, used the catalytic hydrogenation method for carotene, capsanthin and xanthophyll [6-15,40]. Zechmeister's recognition of the polyene structure of carotenoid helped Paul Karrer¹ to establish the correct structural formula for carotene and lycopene in 1930.

Zechmeister and Cholnoky have carried out a number of analysis on berries and other fruits. Lycopene has been isolated from the berries of *Lycium halimifolium* [16,19], *Tamus communis* [17,19] and *Solanum dulcamara* [18,19]. Lycopene and carotene have been crystallized from watermelon [20,22]. Lutein was isolated from the petals of sunflower (*Helianthus annuus*) and was found to be identical to lutein isolated from eggs [21,50,55]. The isolation of physalienes has highlighted the presence of oxygenated carotenoids in nature in the form of fatty acid esters [25,39].

Violaxanthin, cryptoxanthin, β -citaurin have been isolated from orange peel [31,77]. The carotenoid composition of pumpkin flesh [51] and ornamental pumpkin flower [65,73] has also been investigated. Lycopene has been detected in marigolds [36,37]. Violaxanthin, lutein, zeaxanthin, cryptoxanthin have been found in mandarins [41,54,81]. Mono- and dihydroxy derivatives of lycopene [33], lycoxanthin and lycophyll have been isolated from tomatoes [57,66,72,86].

Later, Zechmeister and Cholnoky, using Tswett's column chromatography, found another red compound, capsorubin [47]. In addition, cryptoxanthin and zeaxanthin were separated [47,48]. Zechmeister and Cholnoky attempted to determine the structure of capsanthin and capsorubin. They suggested that the ten unsaturated bonds in capsanthin, as detected by microhydrogenation, were conjugated [7,9,56]. It seemed reasonable to include a carbonyl group in the chromophore, although this was not detected by any oxo reagent. It has been assumed that, due to the hindrance of the carbonyl group, it does not react with oxo-reagents.

The alkaline treatment induced retro-aldol condensation of capsanthin yielded β -citaurin (Figure 5), which had been isolated from orange peel by Zechmeister and Tuzson [85] a year earlier. The formation of β -citaurin from capsanthin meant that the structure of capsanthin between the C(1) - C(9') atoms was identical to that of zeaxanthin. Karrer² also obtained β -citaurin by oxidation of zeaxanthin (Figure 5), thus providing direct evidence that capsanthin is identical to zeaxanthin up to the C(9') atom.

Zechmeister published his book „*Carotinoide*” in 1934. In the preface of this book he wrote: “It would be an understatement to say that carotenoids are just a special class of natural colorants and put them into a system. On the one hand, the peculiar structure poses new tasks to the organic chemist and on the other hand, the vast distribution of these polyene pigments in a large number of different organisms gives a strong indication that these compounds are essential for life”.

It is difficult to determine the exact time when Zechmeister started using the column chromatography technique, but he certainly played a major role in the expansion of its use from the 1930s and onwards. Already in 1934 in his book *Carotinoide* [45], Zechmeister dealt with in detail with the principles and applications of chromatography. In 1937 Zechmeister and Cholnoky published the book *Die Chromatographische Adsorptionsmethode*, which was the very first handbook on chromatography [82]. This was the right book published by the right people at the right time, and it became an instant bestseller. It was such a success that within one year a second, greatly extended edition was published” [88].

Zechmeister soon recognized the relationship of carotenoids with other natural compounds and the biological significance of carotenoids [46,49]. From the early 1930s Zechmeister, mainly with Pál Tuzson, investigated lipochromes of animal and human origin, as well. Overall, carotenoids in cow, horse [52,53], chicken fat [52], pig liver [80], water frog liver and skin [78], human fat [58,59,64] and human liver [61] have been investigated. Zechmeister also reported on the study of animal and human carotenoids in 1936 in a longer book chapter entitled *Lipochrom und Vitamin A* [69].

Zechmeister, Tuzson, Polgár and Cholnoky have been working on the isomerisation of carotenoids since the second half of the 1930s. It was shown that isomerisation starts immediately after the dissolution of crystalline carotenoids at room temperature, albeit to a small extent, and is significantly accelerated by heating, boiling of solutions, light and the presence of catalysts. A methodology for iodine-catalysed isomerisation [91] has also been developed.

In 1940 László Zechmeister left Hungary to America. After his departure László Cholnoky took over the leadership of the group and from 1948 the institute.

Cholnoky studied the dyes of fresh yellow and red tomato shaped peppers and proposed their biosynthesis. By his opinion, epoxidation of zeaxanthin leads to the formation of anteraxanthin and violaxanthin, respectively, which are ring-opened to form capsanthin and capsorubin [102,103]. Based on these works, Cholnoky proposed a revision of the hitherto accepted structure of capsanthin and capsorubin. Cholnoky and his co-workers determined the structure of capsanthin and capsorubin in 1960 [115,116] at the same time as Paul Karrer (Zürich) and Basil C. L. Weedon (London). These compounds possessed an interesting new feature among carotenoids, since instead of a trimethyl-cyclohexan ring they contain a trimethyl-cyclopentan ring. However, in the structure determination Karrer^{6,7} and Weedon⁸ enjoyed priority, as they already had IR equipment at their disposal.

In collaboration with Weedon's research group they have also isolated and elucidated the structure a new κ -carotenoid, cryptocapsin [118]. This was the beginning of a decade-long working relationship between the two groups. The London group's instrumentation (NMR, MS, ORD) was a great help in determining the structures. One of the first results of this work was the elucidation of the structure of foliixanthin [124] and the demonstration of its identity with neoxanthin [126,131]. With the London group, carotenoid 5,6- and 5,8-epoxides as well as carotenoid ketones were also investigated by mass spectrometry [123,130] and their fragmentation was also cleared. Their most significant joint result was published in the Journal of Chemical Society C in 1969 [132]. In this publication, they reported the analysis of about 40 carotenoid ORDs and established the theory of end-group additivity, which was used to predict the ORD spectra of several carotenoids.

After the sudden death of Cholnoky, József Szabolcs became the head of the carotenoid research group and much later also head of the department.

By the early 1970s, following Zechmeister's lead, the main focus of research was the *cis-trans* isomerization of carotenoids and the elucidation of the structure of carotenoid 5,6-epoxides and their occurrence in nature.

Continuing the collaboration with the London research group, it was clarified that naturally occurring 3-hydroxy-5,6-epoxy-carotenoids are always of 3*S*,5*R*,6*S* configuration, while 3*S*,5*S*,6*R* (*anti*) isomers can be synthesized alongside 3*S*,5*R*,6*S* (*syn*) isomers [143]. The absolute configuration of the epoxide end of fucoxanthin has been determined [151] and its 9-, 13- and 13'-*cis*-isomers have been prepared [146].

In the middle of 1970s research began to focus on the presence of *cis*-carotenoids in nature and the kinetics of *cis-trans* isomerisation. This work was mainly carried out by Péter Molnár. The geometric isomers of carotenoids (zeaxanthin, capsorubin, lutein, capsanthin) produced by thermal and iodine-catalysed photoisomerisation were investigated using modern structural methods [149,152,161].

9-*cis*-Anteraxanthin [155,163] and 9-*cis*-lutein 5,6-epoxide [163,186] have been isolated from natural sources and it has been shown that only the 9-*cis*-isomer of the asymmetric mono-epoxides occurs naturally, not the 9'-*cis*-isomer. The central *cis*-isomer of violaxanthin has been isolated from yellow pansy (*Viola tricolor*) [158] and shown to be natural [169]. Four di-*cis*-isomers of violaxanthin (9*Z*,9'*Z*, 9*Z*,13'*Z*, 9*Z*,15*Z*, and 9*Z*,13*Z*) have also been isolated from yellow pansy [176,179].

The kinetic study of the *cis-trans* (*Z-E*) isomerization of carotenoids was also initiated in the 1970s. The preliminary results were reported by József Szabolcs in a plenary lecture at the 4th International Symposium on Carotenoids held in Bern in 1975 [152]. However, the publication of detailed results on the kinetics of iodine-catalysed photoisomerisation [195,205] and thermal isomerisation [195,214] was only published in the 1990s.

Under the leadership of Gyula Tóth, a joint work was started in the early 1980s at the POTE I. Internal Medicine, with the research group led by Gyula Mózsik. The main focus was on the effects of carotenoids, in particular β -carotene and vitamin A, on the gastric mucosa in gastric ulcers [165,167]. The collaboration continued in the 1990s, although with less intensity [199,200,202,207,218, 253,254].

Since the middle 1970s, the HPLC method has also played an increasing role in carotenoid analysis. Using this method 15 peaks were detected in red pepper extract, 5 of which were unknown.

These were isolated by column chromatography, two of them were carotenoid 3,6-epoxide and one was a 3,5,6-trihydroxy compound [178].

In the second half of the 1980s, after I joined the group, we developed a gradient system that could cover the entire polarity range of carotenoids in about 45 minutes and achieve a finer resolution than before. Using this method we were able to analyse first yellow [198] and red [241] tomato shaped peppers and later several other types of peppers [203, 210,215, 245].

József Szabolcs retired unexpectedly in 1990 and left the Institute. Gyula Tóth took over the leadership of the Institute and the research group.

Continuing the work on carotenoids in paprika, we have isolated or semi-synthesized about 40 carotenoids based on the earlier paprika analysis and performed structure and configuration determination by NMR, CD spectroscopy and mass spectrometry. The newly isolated carotenoids contained 3,6-epoxy- β - [197,211], 3,5,6-trihydroxy- β - [219], and 6-hydroxy- γ -end [208,238] groups. The 3,5,6-trihydroxy compounds were also synthesized by acid-catalyzed ring opening of carotenoid 5,6-epoxides and the reaction mechanism was proposed [220,224] (Figure 17). It was confirmed that an enzyme-catalyzed reaction occurs in pepper and the mechanism of this reaction was proposed (Figure 18) [236, 241,263]. We searched a number of capsanthin-containing flowers (*Lilium tigrinum* [221,229] *Aesculus hippocastanum* [223,230]) and buds (*Asparagus officinalis* [233], *Asparagus falcatulus* [234,244]), in the hope of finding a 3,6-epoxy or 3,5,6-trihydroxy compound.

The isomerisation studies continued under the leadership of Péter Molnár. We prepared the main mono-*cis*-isomers of cyclo-violaxanthin [212], cucurbitaxanthin A [232], 5,6-diepikarpoxanthin [258], and semisynthetic violaxanthins [269]. The phytochemical significance of several previously isolated *cis*-carotenoids has been investigated in collaboration with foreign researchers [225,226, 250,251,257].

We investigated the transformations of lutein in acidic medium, resulting in the isolation of 3'-epilutein, and anhydrolutein I and II. [270,272-274,286,287,289].

In those years, the instrumental analysis of our materials was carried out at the Department of Organic Chemistry at the University of Bern, with the help of Professor Hanspeter Pfander.

We contacted the researchers of the Department of Molecular Pharmacology of the Hungarian Academy of Sciences, Miklós Simonyi and Ferenc Zsila, in connection with the CD study of the reduction products of capsanthin and capsanthone [239,249]. The collaboration later was extended to the study of the supramolecular organisation of carotenoids ("self-assembly" phenomenon) [240,242,243,247,259, 267].

I took over the leadership of the research team in autumn 2004. We have been working in three main areas : 1. isolation of carotenoids of known structure, mainly for biological and physico-chemical studies in collaboration research; 2. analytical studies, determination of carotenoid composition, isolation of new carotenoids; 3. semisynthetic transformations of natural carotenoids to produce potentially bioactive derivatives, conjugates and their biological investigation.

In the first area Péter Molnár was mainly active. In the field of physicochemical studies a fruitful relationship was established with Professor Lowell D. Kispert (The University of Alabama) mainly in the study of carotenoid radicals [293,302,316,332,335].

Prof. Hideki Hashimoto (University of Osaka) has studied the optical absorption spectra of carotenoids [349,351] for the materials isolated by us.

Biological studies have mainly focused on the relationship between carotenoids, terpenes and multidrug resistance thanks to Professor József Molnár of Szeged and Japanese researchers [268,275,284, 285,297,312,321].

In collaboration with the Institute of Pharmacology and Pharmacotherapy of the University of Pécs the effects of lutein on ion channel inhibition [320], on neurogenic inflammatory processes [341] and on primary sensory neurons and macrophages [358] were investigated. In recent years, a promising relationship has been established with the Institute of Pharmaceutical Biology at the PTE GYTK to investigate the glutamate-induced anti-inflammatory and oxidative stress reducing effects of lutein [359,366] and lutein derivatives (3'-epilutein, 3'-oxolutein) [368].

The isolation and analysis of carotenoids required a rethinking of previous methods. A new column chromatography adsorbent [300] and method were developed [343]. The separation of carotenoids on C18 and C30 HPLC stationary phases was compared.

In 2009 we contacted a professor at the University of Panama, Enrique Murillo, who asked for our help to identify κ -end group carotenoids in tropical plants. The red-fleshed mamey (*Pouteria sapota*) contained large amounts of carotenoids whose κ -end group does not contain a hydroxyl group and which were previously unknown [344]. Based on HPLC analysis, the major carotenoid in mamey, in addition to cryptocapsin (also present in small amounts in red pepper), is sapotexanthin, which was isolated in a crystalline state [313]. Subsequently, cryptocapsin 5,6-epoxide, 3'-deoxycapsanthin 5,6-epoxide [328], 3'-deoxycapsanthin [342] and sapotexanthin 5,6-epoxide were isolated. To confirm the structure of cryptocapsin 5,6-epoxide and sapotexanthin 5,6-epoxide, we also prepared semi-synthetic products by epoxidation of cryptocapsin [328] and sapotexanthin [355], respectively. During epoxidation, two epoxide isomers, 5*R*,6*S* and 5*S*,6*R*, are always formed (Figure 13.). If the cyclohexane ring does not contain a hydroxyl group, the products cannot be separated by column chromatography. In both cases, the diastereomers were separated on a chiral phase using HPLC-ECD technique and their configuration was determined in cooperation with Tibor Kurtán (University of Debrecen) (Figure 21). Deoxy derivatives of capsorubin, 3'-deoxycapsorubin and 3,3'-dideoxy-capsorubin, have also been isolated [326]. Neoxanthin, (9*Z*)-neoxanthin and capsoneoxanthin containing an allenic end group, were also isolated from mamey and first reported as complete ¹H and ¹³C-NMR [346]. We found two plant sources, the fruit of jipi-japa (*Carludovica palmata*) and

the leaf of zamia palm (*Zamia dressleri*) [357], in which the main component is capsorubin. Our work contributed to the elucidation of the biosynthesis of κ -end group carotenoids.

In collaboration with the Institute of Plant Sciences of the University of Debrecen we investigated the carotenoid composition of three algal species (*Dunaliella salina*, *Euglena sanguinea* and a *Nostoc* strain) native to Hungary using HPLC-DAD-MS [337]. We also investigated the carotenoid composition of the cyanobacterium *Cylindrospermopsis raciborskii*. The major component was identified as 2-hydroxy-(3*R*,2'*S*)-mixol-2'- α -L-fucoside [347].

Although it has been addressed previously [248,264,266, 310], in recent years we have begun to systematically investigate the carotenoid composition of medicinal plants. Carotenoid analysis of about 50 flowers have been performed [360,367,369,370].

The third research area of the research group is derivatization of carotenoids. Carotenoids are essentially hydrophobic antioxidants. This realization has led us to make carotenoid derivatives with increased water solubility. We have developed a simple method for the synthesis of polyethylene glycol (PEG)-carotenoid conjugates by ester formation [295,313]. Carotenoid thioglycosides were synthesized, as well, by a new method using carotenoid dications [307], and glycosylation of carotenoid alcohols was successfully performed [336]. Our research group used the alkyne azide click-reaction on carotenoid derivatives for the first time, it has been used for the synthesis of several groups of compounds [322,345]. In addition we synthesized carotenoid conjugates with various bioactive compounds such as vitamin C, melatonin, curcumin, and flavonoid [354,364]. In the last years, we started the *in vitro* antioxidant study of the synthesized compounds by ABTS and FRAP methods, as well as the anti-inflammatory and ROS-reducing effect in cell culture [365].

While the famous carotenoid chemistry groups in Europe (Heidelberg, Zurich, London, Bern, Liverpool, Trondheim) have ceased to exist after the retirement of their leaders, the Pécs group has been operating continuously for 100 years, thanks to the knowledge accumulated and passed on by successive generations, combining classical and modern research methods. The group possesses the technical knowledge (isolation, separation, crystallisation, ampoule preparation) necessary for carotenoid research, which is hardly known and applied in the world, or only in very few places. As a result, although the group has experienced several ups and downs in its 100 years of existence, it has always managed to renew itself and to re-establish itself in the national and international scientific scene.

Ciklodextrin-modulált kvórum csillapítás – α -ciklodextrinek bakteriális kommunikációra gyakorolt hatásának vizsgálata *Aliivibrio fischeri* modellrendszerben

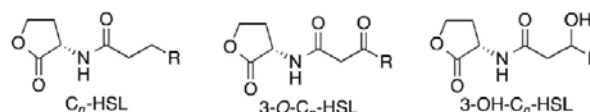
BERKL Zsófia,^{a*} VARGA Erzsébet,^b FENYVESI Éva,^b SZENTE Lajos^b és MOLNÁR Mónika^{a*}

^aBudapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szent Gellért tér 4., 1111 Budapest, Magyarország

^bCycloLab Ciklodextrin Kutató-fejlesztő Kft., Illatos út 7., 1097 Budapest, Magyarország

1. Bevezetés

A baktériumoknak az első sejtek megjelenésétől kezdve kiemelt szerepük volt a bioszféra alakításában, illetve a magasabb rendű élőlények evolúciójában. Napjainkban is vírusokkal, eukarióta egysejtűekkel, valamint magasabb rendű élőlényekkel komplex közösséget alkotva, azokkal folyamatos kommunikációs kapcsolatot fenntartva élnek. Ehhez, illetve a fajon belüli interakciókhoz a változatos szerkezetű szignál molekulák termelésén és detektálásán alapuló, sejtsűrűségtől függő mechanizmust, a bakteriális kommunikációt, vagy más néven kvórum érzékelést használják.¹ A kvórum érzékelés (quorum sensing, QS) az együttműködés kialakítására képes baktérium populációk sejtsűrűségtől függő inger-válasz rendszere, amely kis molekulású szignálok (autoinducerek, AI-k) termelésén, detektálásán, illetve az ezek által kiváltott génexpresszióan alapul.² A baktériumok folyamatosan, kis mennyiségben termelik a szignálokat, amelyek a sejtfalon át a környezetbe jutnak, majd egy másik baktérium megfelelő receptorához kötődve azzal komplexet képeznek. A populáció sejtszámának növekedésével a receptorok fokozatosan telítődnek, amíg a szignál-receptor komplexek koncentrációja eléri egy küszöbértéket. Ekkor egyrészt a szignál termelése intenzívebbé válik (autoindukció történik), másrészt a sejtekben egyes célgének átíródnak, amelynek köszönhetően a populáció új tulajdonságokra tesz szert.³ Ilyen tulajdonság többek között a fénykibocsátás (biolumineszcencia), a rajzó vagy úszó mozgás, a biofilmképzés, a sporuláció, különböző másodlagos anyagszerek termelése, a fajon belüli fenotípusos heterogenitás, valamint a különböző virulencia faktorok megjelenése is. Ezek a kvórum érzékelés által irányított tulajdonságok mind a faj túlélését, a gyorsan változó környezeti feltételekhez való alkalmazkodását, esetleg a fertőzőképesség javulását szolgálják.⁴ A baktériumok számos különböző eredetű és szerkezetű szignál molekulát termelnek, amelyek közül – főként a Gram-negatív proteobaktériumok körében – az *N*-acil-homoszerin lakton (AHL) típusú molekulák a legelterjedtebbek.⁵ Az AHL szignálmolekulák egy, az α -pozícióban lévő szénatomon laktonizált homoszerin gyűrűből, illetve egy C4–C18 hosszúságú acilláncból állnak, amelyeket egy amidkötés kapcsol össze (1. ábra).⁶



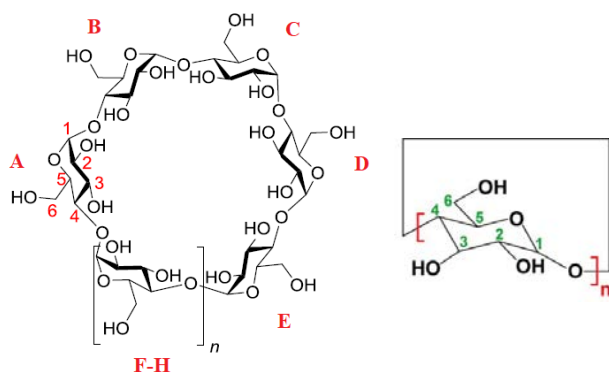
1. Ábra. Az *N*-acil-homoszerin szignálok különféle típusai.⁷

Napjaink egyik sürgető problémája a multidrog rezisztencia terjedése a patogén baktériumok között. Az Amerikai Járványügyi és Betegségmegelőzési Központ adatai szerint világszerte évente körülbelül 700 000 halálesetért felelősek ezek a fajok.⁸ Ezt leggyakrabban az antibiotikumok hatásának javításával (adjuvánsok adagolásával) vagy azok alternatív módszerekkel való kiváltásával próbálják orvosolni. A lehetséges alternatívák közé tartozik a sejtfunkciók bakteriofágokkal való zavarása, a természetes eredetű, antibakteriális anyagok alkalmazása; illetve az egyes virulencia faktorok irányításáért kvórum érzékelés folyamatának gátlása.^{9,10} A kvórum érzékelés gátlása, azaz a kvórum csillapítás (quorum quenching, QQ) több, eltérő megközelítésű módszert foglal magába, amelyek közös jellemzője, hogy nem pusztítják el vagy helyezik szelekciós nyomás alá a baktériumot, csupán a sejtek közti kommunikációt akadályozzák meg. Ezáltal a kvórum érzékelés által irányított, fertőzőképességért felelős tulajdonságok nem jelennek meg, az újszerű megközelítésnek köszönhetően pedig várhatóan csökken a rezisztencia kialakulásának valószínűsége.¹¹ Ilyen módszer többek között a szignál molekulák vagy a receptorok enzimikus degradációja, a szignálok QS-inaktív szerkezeti analógokkal való helyettesítése, valamint ezek molekuláris kapszulázása is.^{12,13} A szignálok egészének vagy egy részének kapszulázására többek között alkalmasak a természetben is megtalálható, de a keményítő hidrolízisével ipari körülmények között is előállítható ciklodextrinek.

A ciklodextrinek (CD-k) ciklikus glükóz egységekből felépülő, nem redukáló oligoszacharidok (2. ábra). Gyűrűs szerkezetű molekulák, amelyeknek három natív típusa – az α -CD (ACD), a β -CD (BCD) és a γ -CD (GCD) – számos szubsztituált származéka és változatos szerkezetű polimerje ismert.¹⁴ Különböző szerkezetűkből, illetve kettős

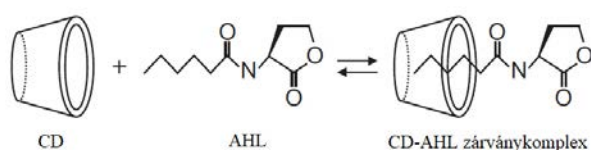
* Tel.: +36 (1) 463 2347; e-mail: molnar.monika@vbk.bme.hu, berkl.zsofia@vbk.bme.hu

polaritásukból adódóan vizes közegben a ciklodextrinek képesek az üregükben reverzibilisen megkötni megfelelő méretű molekulákat vagy molekula részeket, vagyis azzal zárványkomplexet képezni.^{15,16} Ezen asszociációs komplex képződése dinamikus egyensúlyra vezető, reverzibilis folyamat, amelynek eredményeképpen a vendég molekula tulajdonságai a szabad állapotához képest megváltoznak, míg a ciklodextrin szerkezete – enyhe alakváltozáson kívül – változatlan marad.¹⁷ Ezen különleges tulajdonságuknak köszönhetően napjainkban széles körben alkalmazzák a ciklodextrinek a gyógyászat, az ipar, a mezőgazdaság, illetve a környezetvédelem számos területén.^{18,19}



2. Ábra. A natív ciklodextrinek általános felépítése (balra) és az őket alkotó glükopiranoz egységek szerkezete (jobbra); az ACD esetén $n=1$, a BCD esetén $n=2$, a GCD esetén pedig $n=3$.^{19,20}

A ciklodextrinek egyik legújabb – és a kutatásunk szempontjából legfontosabb – alkalmazási területe a kvórum érzékelés befolyásolása. A ciklodextrinek képesek molekuláris csapdaként az üregükbe zárni a Gram-negatív baktériumok által termelt AHL szignál molekulák apoláris acil oldalláncát (3. ábra), ezzel megakadályozva azok receptorokhoz való kötődését. Így hiába nő a populáció sejtszáma és a szignálok mennyisége a környezetben, a baktériumok receptorai nem telítődnek, azaz a szignál-receptor komplexek koncentrációja nem haladja meg azt a kritikus értéket, amely a gének átíródásához szükséges. Ezáltal az adott génnek által kódolt, tehát közvetve a kvórum érzékelés irányítása alatt álló tulajdonságok sem jelennek meg a populációban.^{21,22} Jelenlegi ismereteink szerint a natív ciklodextrinek, ezek származékai, valamint polimerjei is képesek nem-specifikusan komplexálni az AHL szignálok acil oldalláncát, de a létrejött 1:1 CD:AHL sztöchiometriájú zárványkomplex stabilitása a ciklodextrin molekulák egyedi tulajdonságaitól, az acillánc hosszától és szubsztituáltságától, valamint a kísérleti körülményektől függően eltérő lehet.^{23,24}



3. Ábra. A ciklodextrin (CD), az AHL szignál és a zárványkomplex.²⁵

2. Célkitűzések

A zárványkomplex képzés révén megvalósuló kvórum csillapítás a kvórum érzékelés által irányított tulajdonságokban bekövetkező változások mérésével nyomon követhető, ezáltal pedig a különböző ciklodextrinek kvórum csillapító hatása (QQ aktivitása) számszerűsíthető, értékelhető és összehasonlítható. Ennek nyomán kutatásunkban célul tűztük ki többek között különböző α -ciklodextrinek kvórum érzékelésre gyakorolt hatásának szisztematikus felmérését, illetve összehasonlítható értékelését. Modellorganizmusként a Gram-negatív, fakultatív anaerob, sósvízi *Aliivibrio fischeri* baktériumot választottuk ki (4. ábra), amely a mikrobiológiai, ökotoxikológiai kutatások, valamint a baktériumok és gazdaszervezetek közötti kölcsönhatások vizsgálatának régóta eredményesen használt tesztorganizmusa. A faj jellegzetes, kvórum érzékelés által irányított tulajdonsága a biolumineszcencia, amely szimbióta és szabadon élő sejtek esetében egyaránt megjelenik.²⁶ Elsődleges célunk volt az expozíciós idő, valamint a ciklodextrinek koncentrációjának, szerkezetének és az ebből adódó fizikai-kémiai tulajdonságainak potenciális QQ aktivitásra gyakorolt hatásának vizsgálata. Ehhez rövid távú (akut), kis térfogatú és statikus kísérleti elrendezésben követtük a natív ACD, ennek különféleképpen szubsztituált származékainak, valamint epiklóridinnel térhálósított polimerjének kvórum érzékelésre (biolumineszcenciára) gyakorolt hatását. Ezután a biológiai rendszerekben, ciklodextrinek jelenlétében zajló komplex folyamatok feltárása érdekében további, hosszú távú (krónikus) kísérleteket végeztünk. Ezek során a natív ACD, valamint az *N*-(3-oxo-hexanoil)-l-homoszerin lakton (OHHL) szignál molekula biolumineszcenciára gyakorolt önálló és kombinált hatását vizsgáltuk nagy térfogatú, dinamikus kísérleti elrendezésben. Emellett ebben a tesztrendszerben meghatároztuk az *A. fischeri* esetében kulcsfontosságú AHL szignál molekulák – az *N*-hexanoil-l-homoszerin lakton (HHL), az *N*-(3-oxo-hexanoil)-l-homoszerin lakton (OHHL) és az *N*-oktanoil-l-homoszerin lakton (OHSL) – koncentrációját is. Ebben az esetben azt kívántuk felmérni, hogy a korábbi kísérletben nagy QQ aktivitást mutató ACD képes-e mesterségesen intenzifikált kommunikáció esetén is QQ hatást kifejteni, tehát kompenzálni a kívülről adagolt (exogén) szignál serkentő hatását.



4. Ábra. Biolumineszkáló, 16 órás *A. fischeri* kultúra lombikban (jobbra) és biolumineszkáló baktérium sejtek (balra).

3. Eredmények

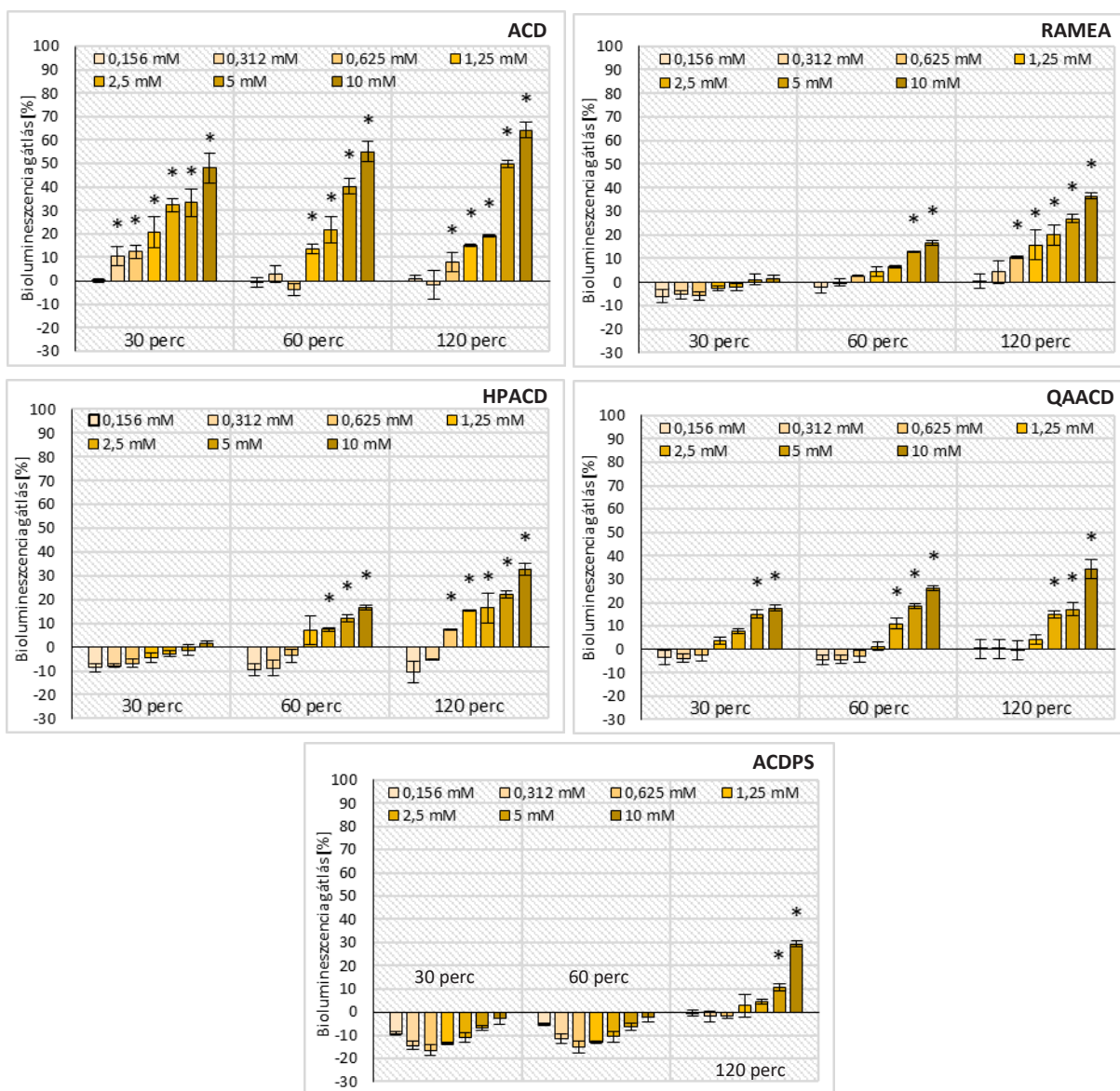
A következőkben bemutatott ábrákon az expozíciós idő, valamint a ciklodextrin koncentráció függvényében ábrázoltuk a biolumineszcenciára gyakorolt, kontrollhoz viszonyított átlagos gátló hatást (%) vagy relatív biolumineszcencia értékeket. Az egyutas és ismételt méréses varianciaanalízis (ANOVA és RM_ANOVA, $p < 0,05$) eredményei alapján a diagramokon csillaggal (*) jelöltük az adott időpontban a kontrolltól való szignifikáns eltérést.

3.1. Az α -ciklodextrinek hatásának vizsgálata

Az 5. ábra 0,156–10 mM natív ACD, random-metilezett-ACD (RAMEA), 2-hidroxipropil-ACD (HPACD), tri-

metil-aminopropil-ACD (QAACD), valamint térhálós ACD polimer (ACDPS) fénykibocsátásra gyakorolt hatását szemlélteti 30–120 perc expozíció után, exponenciális szaporodási szakaszban lévő baktérium tenyészet esetén.

Az α -ciklodextrinek a legtöbb esetben a kontrollhoz képest szignifikánsan csökkentették a biolumineszcencia intenzitást, ez a hatásuk pedig az idő előrehaladtával és a koncentrációval – bár származékanként eltérő mértékben – nőtt. A legjelentősebb kvórum csillapító hatást (64%, 120 perc) 10 mM ACD váltotta ki, de ez a natív változat már 0,312 mM (30 perc) és 0,625 mM (120 perc) koncentrációban is szignifikánsan csökkentette a fénykibocsátást. Az egyéb α -ciklodextrinek gátló hatása egyik esetben sem érte el a 40%-ot.



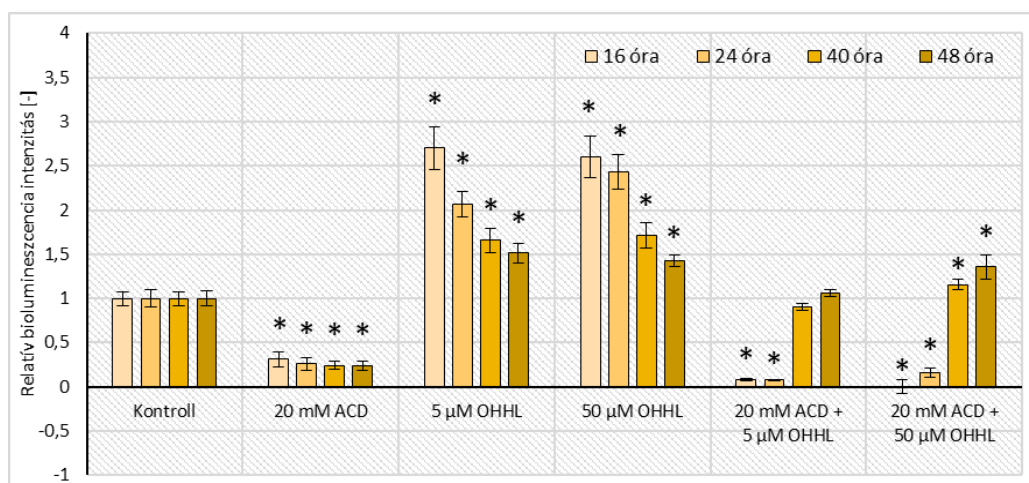
5. Ábra. Az α -ciklodextrinek hatása az *A. fischeri* biolumineszcenciájára. ACD: natív α -ciklodextrin, RAMEA: random-metilezett-ACD (DS=11), HPACD: 2-hidroxipropil-ACD (DS=4,6), QAACD: trimetil-aminopropil-ACD (DS=2,5–4), ACDPS: epiklórhidrinrel térhálósított ACD polimer. A csillagok az adott időpontban a desztillált vizes kontrolltól való szignifikáns különbséget jelölik.

3.2. A natív ACD és az OHHL szignál kombinált hatásának vizsgálata

A 6. ábra a kontrollhoz viszonyított, relatív biolumineszcencia intenzitást szemlélteti 20 mM natív ACD, 5 és 50 μ M *N*-(3-oxo-hexanoil)-*L*-homoszerin lakton (OHHL) szignál molekula, valamint ezek kombinációinak jelenlétében, 16–48 óra expozíció után, exponenciális szaporodási szakaszban lévő tenyészet esetén.

Az ACD önmagában mind a négy időpontban a kontrollhoz képest szignifikáns, 69–79%-os gátló hatást mutatott. A várakozásoknak megfelelően az OHHL szignál molekula koncentrációtól függetlenül szignifikánsan, 42–170%-kal serkentette a fénykibocsátást. 5 és 50 μ M OHHL esetében látható a hatás időbeli csökkenése, amelynek oka feltehetően az, hogy az exogén szignál molekula a QS folyamatok szabályozásával további szignálok termelését indukálta. Emellett a biolumineszcencia időbeli csökkenésében a negatív visszacsatolási mechanizmusok is szerepet játszhatnak: kezdetben az exogén OHHL pozitív visszacsatolási rendszerben indukálta további szignálok termelődését, ugyanakkor lehetnek a rendszerben olyan típusú AHL receptorok is, amelyek transzkripciós represszorként működnek. Az AHL szignál molekulák (itt az OHHL) ezen receptorhoz való kötődése pedig negatívan szabályozza a génrepressziót.²⁷

Az ACD és az OHHL együttes adagolása esetén az ACD QS gátló hatása ellensúlyozta a szignál QS serkentő hatását: 16 és 24 óra expozíció után 5 és 50 μ M OHHL jelenlétében is a kontrollhoz képest szignifikáns, 78–92%-os csökkenés volt megfigyelhető a biolumineszcenciában. Ez a gátló hatás idővel csökkent, 20 mM ACD és 5 μ M OHHL esetén 40 és 48 óra után már nem volt jelentős hatása a molekulák kombinációjának, 20 mM ACD és 50 μ M OHHL esetén pedig szignifikáns, maximum 36%-os serkentést tapasztaltunk. Ennek az lehetett az oka, hogy 40 óra után a szignál molekulák feldúsultak a rendszerben, koncentrációjuk olyan mértékben megnőtt, amelyet az ACD már nem volt képes elegendő mennyiségben komplexálni ahhoz, hogy gátolja a QS folyamatokat. De ebben szerepe lehet az exogén OHHL és az ACD más szignál molekulákra gyakorolt hatásának is. Ahogy a rendelkezésre álló szakirodalom is leírja, az *A. fischeri* biolumineszcenciája elsődlegesen a LuxI/LuxR QS rendszer irányítása alatt áll, amelynek az elmúlt években több szignál molekuláját is kimutatták. Ugyanakkor beszámolnak arról is, hogy ezen felül két, párhuzamosan működő QS útvonal (AinS/AinR, LuxS/LuxP/LuxQ) is ismert, amelyek között szintén hierarchikus szabályozás valósulhat meg.²⁸ Ebben a komplex rendszerben számos folyamatot befolyásolhat mind a ciklodextrin, mind az exogén szignál jelenléte.



6. Ábra. Az ACD, OHHL, illetve ezek kombinációjának hatása az *A. fischeri* biolumineszcenciájára (ACD: natív α -ciklodextrin, OHHL: *N*-(3-oxo-hexanoil)-*L*-homoszerin lakton szignál; a csillagok az adott időpontban a kontrolltól való szignifikáns különbséget jelölik).

3.3. Az AHL szignálok koncentrációjának vizsgálata

Az 1. táblázat az *N*-hexanoil-*L*-homoszerin lakton (HHL), az *N*-(3-oxo-hexanoil)-*L*-homoszerin lakton (OHHL), illetve az *N*-oktanoil-*L*-homoszerin lakton (OHSL) szignál molekulák HPLC-MS/MS technikával meghatározott koncentrációját szemlélteti, 20 mM natív ACD, 5 vagy 50 μ M OHHL, valamint ezek kombinációinak jelenlétében. A szignálok koncentrációját 24 és 48 óra expozíció után, exponenciális szaporodási szakaszban lévő tenyészet esetén határoztuk meg.

3.3.1. *N*-hexanoil-*L*-homoszerin lakton (HHL)

A mikrobiológiai kísérletek során mind az ACD, mind pedig az exogén OHHL negatívan befolyásolta a HHL koncentrációját, de ez a hatás az ACD esetében erőteljesebb volt. 24 óra után csak a kontroll és az 5 μ M OHHL-t tartalmazó mintában tapasztaltunk HHL képződést. 48 óra után az ACD-t tartalmazó mintákban továbbra sem képződött HHL, az OHHL-lel kezelt minták HHL tartalma pedig 37–41%-kal volt kisebb, mint a kontroll mintáé. Az ACD és OHHL együttes jelenlétében a kontrollhoz képest 97–98%-kal kisebb volt a HHL koncentráció.

3.3.2. *N*-(3-oxo-hexanoil)-l-homoszerin lakton (OHHL)

A szakirodalom által több helyen a biolumineszcencia fő szignáljaként leírt OHHL szinte kizárólag akkor volt jelen, ha azt mesterségesen adtuk hozzá a tesztközeghez. Ez arra utal, hogy a tesztelt *A. fischeri* ATCC 49387 törzs esetén nem elsődleges szerepű ez a molekula (nem endogén szignál), tehát feltehetően a baktérium nem termeli az alapvető fiziológiai folyamatai során. Az 5 és 50 μM (kb. 1070 és 10700 ng/ml) exogén OHHL szignál hatását vizsgáló mintákban, az idő előrehaladtával és a koncentrációval növekvő mennyiségű, maximum 73 és 487 ng/ml OHHL jelent meg, amely azt szemlélteti, hogy az exogén OHHL indukciós szereppel bírt, további szignál termelést kiváltva. 24 óra elteltével a szignál koncentráció 20 mM ACD és 5 μM OHHL hozzáadása esetén maximum 24 ng/ml, 20 mM ACD és 50 μM OHHL adagolása esetén pedig 245 ng/ml volt. Az ACD hozzáadása nélkül mért OHHL koncentrációkkal összevetve az ACD jelenléte ebben az időpontban nem befolyásolta a szignál molekula mennyiségét. Ugyanakkor 48 óra elteltével az ACD jelenlétében csaknem negyvened és harmincad részére csökkent az OHHL koncentrációja a tesztközegben. Az OHHL hiánya, valamint kis mennyisége a mintákban rendkívül érdekes eredmény, hiszen a visszamért koncentráció nagyságrendekkel kevesebb volt, mint az összeállítás során a kísérleti rendszerhez adott mennyiség. Alapvetően

az AHL szignálok a sejten kívüli térben is stabilak, viszont a közeg kémhatása és hőmérséklete befolyásolhatja az élet-tartamukat.²⁹ Ezen kívül a spontán laktonolízis is csökkentheti a koncentrációjukat.³⁰ Érdeemes megemlíteni továbbá, hogy egyes Gram-negatív baktériumok a saját szignáljaik lebontására (és későbbi „újrahasznosítására”) is termelhetnek szubsztrát-specifikus laktonáz enzimeket.³¹ Ezek a folyamatok magyarázattal szolgálhatnak az OHHL kis koncentrációjára, ugyanakkor lehetséges, hogy más, eddig nem vizsgált vagy még nem ismert mechanizmusok húzódnak a háttérben.

3.3.3. *N*-oktanoil-l-homoszerin lakton (OHSL)

A kontroll mintához viszonyítva az ACD és az OHHL hozzáadása is negatívan befolyásolta az OHSL mennyiségét. 20 mM ACD jelenlétében több, mint 95%-kal kevesebb volt az OHSL, mint a kontroll mintákban. Az 5 és 50 μM OHHL-t tartalmazó mintákban pedig a kontrollhoz viszonyítva 37 és 43%-kal (24 óra), valamint 28 és 32%-kal (48 óra) kevesebb volt az OHSL koncentráció. Az ACD és az OHHL együttes adagolása esetén ez a hatás fokozottan érvényesült: 24 óra elteltével mindkét esetben megszűnt az OHSL szintézis, 48 óra után pedig több mint 95%-kal csökkent a kontrollhoz képest. Ezen eredmények alapján feltételezhető, hogy az OHHL és az OHSL között kompetitív inhibíció is fennállhat.³²

1. Táblázat. Az AHL szignálok koncentrációja (ng/ml) az ACD és OHHL különböző kombinációinak hatását vizsgáló kísérletben.

	Kontroll	20 mM ACD	5 μM OHHL	50 μM OHHL	20 mM ACD + 5 μM OHHL	20 mM ACD + 5 μM OHHL
24 óra						
HHL [ng/ml]	6,0 $\pm$ 0,6	<i>n.a.</i>	3,3 $\pm$ 0,2	<i>n.a.</i>	<i>n.a.</i>	<i>n.a.</i>
OHHL [ng/ml]	<i>n.a.</i>	<i>n.a.</i>	25,5 $\pm$ 4,3	222,6 $\pm$ 17,9	23,9 $\pm$ 0,5	245,5 $\pm$ 39,2
OHSL [ng/ml]	122,2 $\pm$ 10,6	2,5 $\pm$ 0,2	74,7 $\pm$ 4,4	70,0 $\pm$ 2,0	<i>n.a.</i>	<i>n.a.</i>
48 óra						
HHL [ng/ml]	29,0 $\pm$ 4,7	<i>n.a.</i>	18,2 $\pm$ 2,7	17,0 $\pm$ 1,5	0,8 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,2
OHHL [ng/ml]	<i>n.a.</i>	<i>n.a.</i>	73,1 $\pm$ 10,3	486,7 $\pm$ 45,1	2,2 $\pm$ 0,2	12,9 $\pm$ 1,8
OHSL [ng/ml]	378,2 $\pm$ 37,8	52,6 $\pm$ 0,9	271,7 $\pm$ 33,8	256,7 $\pm$ 5,0	16,7 $\pm$ 2,9	18,2 $\pm$ 3,0

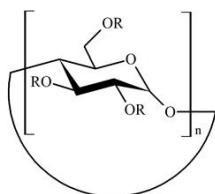
^a *n.a.*: nincs adat, nem volt mérhető mennyiségű szignál molekula.

Összességében a HHL és az OHSL szignálok változó koncentrációban, de mindegyik kontroll mintában előfordultak, az OHHL – eltérően néhány, a szakirodalomban megjelent kutatás eredményeitől – viszont csak akkor volt detektálható, ha azt mesterségesen adtuk hozzá a tesztközeghez. Ez az eredmény előállhatott a korábban már ismertetett okok – a kísérleti rendszer kémhatásának és hőmérsékletének változása, a laktonolízis, valamint szubsztrát-specifikus laktonázok termelése – miatt, illetve a QS folyamat különböző szakaszaiban termelt szignálok közötti mennyiségi és

minőségi eltérés miatt is. Az *A. fischeri* kvórum érzékelő rendszere jól szemlélteti, hogy egy-egy fenotípusos tulajdonság megjelenésének szabályozásában több QS útvonal is kölcsönhatásba léphet egymással. Ez a kölcsönhatás pedig olyan komplex rendszert alkot, amely aligha érthető meg teljeskörűen az eddigi eredményeink alapján, tehát a kvórum érzékelés működése további – köztük molekuláris szintű – feltáró vizsgálatokat, valamint matematikai elemzést igényel.

4. Kísérleti metodika

A kísérletek során alkalmazott *Aliivibrio fischeri* (ATCC 49387, DSM 7151) törzset a Hach Magyarország Kft.-től, a szignál molekulákat a Merck Life Science Kft.-től szereztük be. A ciklodextrineket (7. ábra) a Cyclolab Ciklodextrin Kutató-Fejlesztő Kft. bocsátotta a rendelkezésünkre.



Natív CD	n = 6, 7 vagy 8	R = -H
Random-metilezett CD	n = 6, 7 vagy 8	R = -H -CH ₃
Trimetil-aminopropil-CD	n = 6, 7 vagy 8	R = -H -CH ₂ CH(OH)CH ₂ N(CH ₃) ₃ ⁺ Cl ⁻
2-hidroxipropil-CD	n = 6, 7 vagy 8	R = -H -CH ₂ CH(OH)CH ₃
Szulfobutil-éter-CD	n = 6, 7 vagy 8	R = -H -(CH ₂) ₄ SO ₃ ⁻ Na ⁺
CD polimerek	n = 6, 7 vagy 8	R = -H -CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH -CH ₂ CH(OH)CH ₂ O-CD

7. Ábra. A kutatás során vizsgált ciklodextrinek (CD-k) szerkezete.

4.1. Az α -ciklodextrinek hatásának vizsgálata

Ebben a kísérletsorozatban az α -ciklodextrinek *A. fischeri* biolumineszcenciájára gyakorolt hatását 0,156–10 mM koncentrációban, kis térfogatban (mikrotitrátor lemezben, 250 μ l), nagy áteresztőképességű módszer alkalmazásával vizsgáltuk. A biolumineszcencia intenzitását 0, 30, 60 és 120 perc expozíció után, FLUOstar OPTIMA multifunkciós mikrotitrátor lemez olvasóval mértük. A mérések között a mintákat 22 °C-on, sötétben inkubáltuk. A ciklodextrinek kvórum csillapító hatását a kontrollhoz (desztillált víz) viszonyított gátló hatásukkal jellemeztük. Az adatok szignifikanciáját a TIBCO Statistica 13.5 szoftver segítségével, egyutas és ismételt mérés varianciaanalízissel ($p < 0,05$) ellenőriztük.

4.2. A natív ACD és az OHHL szignál kombinált hatásának vizsgálata

A kutatás ezen fázisában 20 mM natív ACD, valamint 5 és 50 μ M *N*-(3-oxo-hexanoil)-l-homoszerin lakton (OHHL) biolumineszcenciára gyakorolt hatását nagy térfogatban (100 ml), rázatott lombikos kísérletben mértük fel. A lombikokból az összeállítás után követlenül, majd 16, 24, 40 és 48 óra elteltével mikrotitrátor lemezekbe 200 μ l mintát vettünk, több párhuzamosban. A mintavételek között a lombikokat 22 °C-on, sötétben, 110 rpm intenzitással rázatva inkubáltuk. A méréseket és az adatok értékelését a 4.1. fejezetben leírtak szerint végeztük el.

4.3. Az AHL szignálok koncentrációjának vizsgálata

A 4.2. fejezetben leírt biológiai kísérlet során, 24 és 48 óra expozíció után 10–10 ml homogén mintát vettünk a lombikokból. A mintákat centrifugáltuk, majd az alsó fázisból kivett 5 ml-hez 5 ml kloroformot adtunk. Egy éjszakán át kevertettük az elegyet. Ezután a kloroformos fázisból 1 ml-t 70 °C-on beszáritottunk, majd 1 ml acetonnitrilben visszaoldottuk. Az előkészített mintákat injektáltuk a HPLC-MS/MS készülékbe. A mérések 25 °C-on, Kinetex C18 oszlop alkalmazásával, 0,7 ml/perc sebességű gradiens áramlással zajlottak.

5. Összefoglalás

Az eredményeink alapján egyes α -ciklodextrinek képesek a kvórum érzékelés és az ezáltal irányított folyamatok hatékony befolyásolására, feltehetően a kvórum csillapító hatásuknak köszönhetően. Ez elsősorban arra vezethető vissza, hogy a baktériumok AHL szignál molekuláival zárványkomplexet képeznek, így megakadályozzák a QS útvonal elindulásához szükséges specifikus szignál-receptor komplexek létrejöttét. A kvórum csillapító hatásuk mértékét azonban számos tényező befolyásolja. Többek között az expozíciós idő, a ciklodextrin molekula szerkezete – a monomer vagy polimer karaktere, szubsztituáltsága, töltése és üregmérete – az ebből adódó tulajdonságai – a struktúra rugalmassága, az oldhatósága és az aggregátum képzésre való hajlandósága – valamint a ciklodextrin koncentráció is.

A felmerült, még megválaszolatlan kérdések ellenére kijelenthető, hogy a ciklodextrin-modulált kvórum csillapítás egy ígéretes biotechnológiai stratégia, amely hosszú távon célspecifikusan tervezett ciklodextrin-alapú csapdák alapja lehet. Ezen innovatív molekuláris csapdák széleskörű alkalmazása a gyógyászat, a mezőgazdaság, az ipar és a környezetvédelem területén fordulatot hozhat a multidrog rezisztens baktériumok, valamint az ezek által képzett biofilmek és megbetegedések elleni küzdelemben.

Köszönetnyilvánítás

Az itt bemutatott kutatás a Kulturális és Innovációs Minisztérium, valamint a Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Hivatal OTKA pályázati programjának K_17 125093 projektjének, valamint TKP2021 pályázati programjának BME-EGA-02 projektjének finanszírozásában valósult meg.

Hivatkozások

1. Abisado, R. G.; Benomar, S.; Klaus, J. R.; Dandekar, A. A.; Chandlera, J. R. *mBio* **2018**, 9(3) e02331-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.02331-17>
2. Waters, C. M.; Bassler, B. L. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **2005**, 21, 319–346. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.21.012704.131001>
3. Banerji, R.; Kanojiya, P.; Saroj, S. D. *Crit. Rev. Microbiol.* **2020**, 46(2), 136–146. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2020.1735991>
4. Wu, L.; Luo, Y. *Front. Microbiol.* **2021**, 12, 611413. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.611413>
5. Papenfort, K.; Bassler, B. L. *Nat. Rev. Microbiol.* **2016**, 14, 576–588. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.89>
6. Lade, H.; Paul, D.; Kweon, J. H. *BioMed Res. Int.* **2014**, 162584. <https://doi.org/10.1155/2014/162584>
7. Yajima, A. *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2016**, 47, 331–355. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63603-4.00010-3>
8. Breijyeh, Z.; Jubeh, B.; Karaman, R. *Molecules* **2020**, 25, 1340. <https://doi.org/10.3390/molecules25061340>
9. Sala, G. D.; Teta, R.; Esposito, G.; Costantino, V. In *Quorum sensing – molecular mechanism and biotechnological application*; Tommonaro, G., Ed.; Academic Press of Elsevier: London, **2019**; pp 3–28.
10. Weiland-Bräuer, N.; Malek, I.; Schmitz, R. A. *PLOS One* **2019**, 14(1), e0211366. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211366>
11. Kalia, V. C.; Purohit, H. J. *Crit. Rev. Microbiol.* **2011**, 37(2), 121–140. <https://doi.org/10.3109/1040841X.2010.532479>
12. Kalia, V. C.; Wood, T. K.; Kumar, P. *Microb. Ecol.* **2014**, 68, 13–23. <https://doi.org/10.1007/s00248-013-0316-y>
13. Zhou, L.; Zhang, Y.; Ge, Y.; Zhu, X.; Pan, J. *Front. Microbiol.* **2020**, 11, 589640. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.589640>
14. Fenyvesi, É.; Szente, L. *Encaps.* **2016**, 2, 769–792. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804307-3.00018-1>
15. Szejtli, J. *Pure Appl. Chem.* **2004**, 76(10), 1825–1845. <https://doi.org/10.1351/pac200476101825>
16. Szente, L. *Magy. Kém. Foly.* **2017**, 123(4), 210–216. <https://doi.org/10.24100/MKF.2017.04.210>
17. Szente, L.; Szejtli, J. *Trends Food Sci.* **2004**, 15, 137–142. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2003.09.019>
18. Szente, L. *Magy. Kém. Foly.* **2015**, 121(1), 34–37.
19. Crini, G.; Fourmentin, S.; Fenyvesi, É.; Torri, G.; Fourmentin, M.; Morin-Crini, N. *Environ. Chem. Lett.* **2018**, 16, 1361–1375. <https://doi.org/10.1007/s10311-018-0763-2>
20. Rezanka, M. *Environ. Chem. Lett.* **2018**, 17, 49–63. <https://doi.org/10.1007/s10311-018-0779-7>
21. Molnár, M.; Fenyvesi, É.; Berkl, Zs.; Németh, I.; Fekete-Kertész, I.; Márton, R.; Vaszita, E.; Varga, E.; Ujj, D.; Szente, L. *Int. J. Pharm.* **2020**, 594, 120150. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.120150>
22. Fekete-Kertész, I.; Berkl, Zs.; Buda, K.; Fenyvesi, É.; Szente, L.; Molnár, M. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2024**, 108, 271. <https://doi.org/10.1007/s00253-024-13104-7>
23. Ikeda, T.; Inoue, Y.; Suehiro, A.; Ikeshoji, H.; Ishida, T.; Takiguchi, N.; Kuroda, A.; Kato, J.; Ohtake, H. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2002**, 44(1–4), 381–382. <https://doi.org/10.1023/A:1023052810463>
24. Kato, N.; Tanaka, T.; Nakagawa, S.; Morohoshi, T.; Hiratani, H.; Ikeda, T. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2007**, 57(1–4), 419–423. <https://doi.org/10.1007/s10847-006-9228-5>
25. Morohoshi, T.; Tokita, K.; Ito, S.; Saito, Y.; Maeda, S.; Kato, N.; Ikeda, T. *J. Biosci. Bioeng.* **2013**, 116(2), 175–179. <https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2013.01.022>
26. Silva, A. R.; Sousa, C.; Exner, D.; Schwaiger, R.; Alves, M. M.; Petrovykh, D. Y.; Pereira, L. *Chemosensors* **2021**, 9, 283. <https://doi.org/10.3390/chemosensors9100283>
27. Li, Z.; Nair, S. K. *Prot. Sci.* **2012**, 21, 1403–1417. <https://doi.org/10.1002/pro.2132>
28. Miyashiro, T.; Ruby, E. G. *Mol. Microbiol.* **2012**, 84(5), 795–806. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2012.08065.x>
29. Grandclément, C.; Tannières, M.; Moréra, S.; Dessaux, Y.; Faure, D. *FEMS Microbiol. Rev.* **2016**, 40, 86–116. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuv038>
30. Yates, E. A.; Philipp, B.; Buckley, C.; Atkinson, S.; Chhabra, S. R.; Sockett, R. E.; Goldner, M.; Dessaux, Y.; Cámara, M.; Smith, H.; Williams, P. *Infect. Immun.* **2002**, 70(10), 5635–5646. <https://doi.org/10.1128/IAI.70.10.5635-5646.2002>
31. Haque, S.; Yadav, D. K.; Bisht, S. C.; Yadav, N.; Singh, V.; Dubey, K. K.; Jawed, A.; Wahid, M.; Dar, A. S. *J. Chemother.* **2019**, 31(4), 161–187. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2019.1599175>

Cyclodextrin modulated quorum quenching –**Investigation of the effect of α -cyclodextrins on bacterial communication in the *Aliivibrio fischeri* model system**

In recent years, the control of bacterial biofilms and bacterial infections has become a challenge in human and veterinary medicine, agriculture, and several fields of industry. This is mainly due to the spread of multidrug-resistant bacterial species, which need to be treated with innovative approaches. This could include cyclodextrin (CD) modulated silencing of the bacterial communication (quorum quenching, QQ), which strategy is based on the molecular encapsulation of the acyl chain of the *N*-acyl-homoserine lactone (AHL) signals produced during the bacterial communication process (quorum sensing, QS). In our study, we aimed at the systematical assessment and comparative evaluation of the time-, concentration- and structure-dependent quorum quenching effect of α -cyclodextrins on Gram-negative, bioluminescent marine bacteria *Aliivibrio fischeri*. The effect of several α -cyclodextrins with different structures and, consequently, different properties on the quorum sensing (bioluminescence) of *A. fischeri* were examined. The effects of cyclodextrins were investigated in microbiological experiments over a wide concentration range at several time points using differentiated methodologies. An analytical method (HPLC-MS/MS analysis) was used to determine the concentration of the most important signals to reveal the molecular processes in the background.

Our results show that certain α -cyclodextrins effectively influence the quorum sensing and the phenotypic traits it controls, presumably due to their quorum quenching effect. This is mainly due to that cyclodextrins form an inclusion complex with AHL signal molecules of *A. fischeri*, thus preventing the formation of specific signal-receptor complexes required for the initiation of the QS pathway. However, the extent of the QQ activity is influenced by, among other factors, the exposure time, the structure and properties of the cyclodextrin molecule, and the cyclodextrin concentration. Furthermore, we have shown that the presence of ACD in the test medium can alter the concentration of different AHL signals.

The overall results of our study suggest that cyclodextrin-modulated quorum quenching is a promising biotechnological strategy that could be the fund of different target-specific cyclodextrin-based traps of the future. The widespread application of these innovative molecular traps could not only reduce bacterial proliferation but also turn the tide in the fight against bacterial biofilms and infections.

A mechanokémia ereje a szénhidrátkémiai átalakításokban

JICSINSZKY László, Giancarlo CRAVOTTO

Dept. of Drug Science and Technology, University of Turin, 10125 via P. Giuria 9, Torino, Olaszország

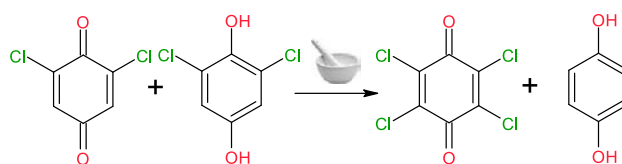
1. Bevezetés

A mechanokémia alapvetően azt a jelenséget használja ki, hogy a mechanikai erők, például az őrlés, ütközés, összeomlás vagy súrlódás hogyan befolyásolják az anyagok kémiai viselkedését. A mechanokémiai átalakítások hasznosítása nem új jelenség, és az sem új, hogy a mechanikai erők kémiai átalakításra használhatók. Azonban a meghatározott célú kémiai kötések kialakítása vagy elbontása csak az anyagtudományok elmúlt mintegy 150-200 éves fejlődésének eredménye. Nyilvánvalóan az őskori embernek nem sok fogalma volt a folyamatokról, amikor felfedezte, hogy kővek egymáshoz ütésével vagy bizonyos anyagok egymáson történő megfelelő sebességű mozgatásával kémiai reakciót kiváltva tüzet képes létrehozni. Vegyünk egy másik hétköznapi és évezredek óta alkalmazott példát: a vajkészítést. A vajkészítés során a mechanikai munka (köptetés, dörzsölés, keverés) révén kémiai változások indulnak be. Ezek a változások alapvető fontosságúak a vaj elkészítéséhez és a végső termék minőségét meghatározzák. A mechanokémia tehát nemcsak a nagyüzemi iparban, hanem a konyhában is jelen van, és számos élelmiszer előállításában játszik fontos szerepet. Hasonló módon, a magvas termények őrlése során is lejátszódhatnak kémiai reakciók, azonban sok esetben a szerkezeti változások kémiai vonatkozásai nem teljesen tisztázottak. Ilyen a lisztkészítés folyamata is. Az őrlés során a gabonaszemek keményítőszemcséi és fehérjéi felaprózódnak, ami növeli a vízfelvevő képességüket és megkönnyíti a tészta készítését.

Sok esetben használjuk a szófordulatot, hogy „már az ókori görögök is ismerték”, azonban a tervezett mechanokémiai átalakításokra ez kivételesen teljes mértékben igaz. A mintegy 2300 évvel ezelőtt élt görög filozófus, Ereszoszi Teofrasztoz (Θεόφραστος ὁ Ἐρετριεύς) által összeállított ásványtani munka, *A kővekről* (1492-ben *Velencében először nyomtatásban megjelent Arisztotelész és Teofrasztoz írásokban*),¹ ismertette a higany kinyerését cinnabaritból (amely vörös színű, magas HgS tartalmú ásvány) mechanokémiai eljárás segítségével. A felhasznált ókori eszközök Katsaros cikkében láthatók.²

A mechanokémiai átalakítások általában őrlés, súrlódás, kavitáció vagy nyírás következtében létrejövő fizikai behatások következtében jönnek létre, azonban sok esetben ezek egymással keveredve fejtik ki hatásukat.³ Bár az őrlés

és súrlódás hatására létrejövő fizikai változások évezredek óta ismertek, az ezek hatására létrejövő szerves kémiai átalakítást először 1824-ben Aspdin,⁴ a szerves kémiai átalakítást Ling és Baker írta le 1893-ban⁵ (1. ábra). A különböző őrlési technikák oldószermentes reakciókörülményeket tesznek lehetővé, amely azonban nem feltétlenül jelenti azt, hogy csak szilárd halmazállapotú anyagok vesznek részt a kémiai reakciókban.^{6,7} Sok esetben minimális mennyiségű, a folyamatok szempontjából inert, folyadék hozzáadása jelentősen befolyásolhatja az őrlési folyamatokat („nedves őrlés”). A kémiai folyamatok kiváltására a dörzsmozsártól kezdve különböző őrlő, zúzó és keverőberendezések is alkalmasak.



1. ábra. A 2,6-diklór-kinon és -hidrokinon reakciója mozsárban történő őrlés során.

Az áramlási sebesség megváltozásának következtében fellépő nyomásváltozást Bernoulli már 1738-ban leírta *Hydrodynamica* című művében,⁸ azonban folyadékban létrejövő kavitációs jelenség és annak (destruktív) hatásának felismerése csak később történt meg. Kavitáció akkor alakul ki, amikor az áramlási sebesség következtében csökkenő nyomás hatására a folyadékban lévő mikrobuborékok növekedésnek indulnak, amelyek az ismét hirtelen megnövekedő nyomás hatására önmagukba omlanak. A „kavitáció” fogalmát Thornycroft és Barnaby használták először 1895-ben megjelent cikkükben,⁹ R. E. Froude javaslata alapján. Bár a jelenséget L. Euler már jóval korábban, 1754-ben feltételezte a Segner-kerekes vízturbinák elméletének megalkotása során,¹⁰ a kavitációt magát Barnaby és Parsons csak 1893-ban fedezte fel és vizsgálta részletesen először.¹¹ A kavitáció jelenségének elméleti alapjait Lord Rayleigh alapozta meg, amikor 1917-es cikkében megadta a nagy folyadéktömegben lévő üreg összeomlását leíró differenciálegyenlet analitikus megoldását.¹²

Kavitációs jelenséget többféleképpen lehet előidézni, a hidrodinamikai kavitáció az áramlási sebesség megváltoztatásával, ultrahang által kiváltott energiaközléssel (sonocavi-

tation), vagy lézerrel támogatott lökéshullám kiváltásával (Laser-assisted shockwave). Ugyan a jelenség vagy az ennek következtében létrejövő kémiai átalakulások ismeretlenek voltak, már az 1700-as évek végén szabadalmaztatták ez első extrudálásra alkalmas eszközt fémötvözetek előállítására.^{13,14} A napjainkban népszerű 3D nyomtatás is használja az extrudálás során létrejövő kavitáció jelenségét. A kavitációs jelenséget hosszú ideig csak mechanikai károsodást okozó eseménynek tartották. A kavitációs folyamatok sajátja az, hogy a rendszer nagyon rövid idő alatt nagy energiát képes átadni, jellemzően a nano- mikroszekundumos tartományban. Ugyan a buborék növekedési fázisa néhány száz μs-ig tart, a hirtelen nyomásváltozás következtében az összeomlás nagyságrendekkel gyorsabban történik. Ez a nagy sebességű esemény nagyon rövid idő alatt akár több ezer °C-os hőmérséklet-változást okoz, így az esetleges kémiai reakció extrém sebességgel játszódik le.¹⁵

A kavitációs és az őrlési folyamatokban lejátszódó események nagyon hasonlóak,¹⁶ azonban az egyik legfontosabb eltérés az, hogy kavitációs folyamatokhoz folyadékfázisra is szükség van. Az őrlés során ugyan felléphet folyadékfázis, vagy egyéb okokból nedvesítési céllal kerülhet folyadék a rendszerbe, az őrlés azonban legtöbbször inkább szilárd vagy szilárd-folyadék fázisú folyamat. Mindkét esetben gyökképződési folyamatok is lejátszódhatnak, azonban a keletkező gyökök kémiai minősége általában különböző. A kavitáció következtében a folyadékban oldott gázokból keletkező gyökök sok esetben számos mellékreakciót, elsősorban oxidációt, indíthatnak el.^{17,18} Míg a kavitációs folyamatok rendszerint szemmel is követhetők, ugyanakkor az őrlési folyamatok döntő többsége, a dörzsmozsárban történő esetet kivéve, vizuálisan nem követhető, és a min-tavételezés folyamatossága is nehezen megoldható. Az őrlési folyamatokkal ellentétben a kavitációs mechanokémia mind az kémiai alkalmazásokban, mind elméletében még a kezdeti állapotban van.¹⁹ Az őrlés során fellépő kémiai átalakulások megértésének hosszabb, több mint egy évszázados történetét a különböző polimerekkel kapcsolatos vizsgálatok alapozták meg.

2. Elméleti háttér

2.1. Reakciókinetika

Az őrlési folyamatok elméleti hátterének megalapozása mára modern matematikai módszerek megalkotásával megkezdődött és az analitikai módszerek fejlődésével párhuzamosan egyre több modell született. Természetesen egyrészt a nagyszámú aprítási technológia, másrészt a különböző alkalmazási területek miatt a leegyszerűsített modellek teljesen csak általánosságban érvényesek, és legtöbbször csak empirikus megközelítések alkalmazhatók. Fuerstenau és munkatársai feltételezték, hogy egy adott méretű részecske keletkezése és fogyása elsőrendű kinetikát mutat, amely az alábbi differenciálegyenlettel írható le:²⁰

$$\frac{dm_i(t)}{dt} = -k_i(t) \cdot m_i(t) + \sum_{j=1}^{i-1} k_j(t) \cdot b_{ij} \cdot m_j(t)$$

Vagyis az i -edik méretű részecskék keletkezésének sebessége függ annak törési és keletkezési sebességétől, ahol $k_i(t)$ a törési sebessége, $m_i(t)$ az i -edik méretű részecske mennyisége a t időpontban, $k_j(t)$ a j -edik méretű részecskék törési sebessége, a b_{ij} az az átalakulási arány, amely azt jellemzi, hogy a j -méretű részecske mekkora hányada alakul át i -edik méretűvé és $m_j(t)$ a j -edik méretű részecske mennyisége a t időpontban. A kísérleti tapasztalatok azonban azt mutatták,^{21–23} hogy az elsőrendű kinetikai egyenletek érvényessége korlátozott. Amennyiben több, mint kémiailag azonos komponenst őrlünk a fragmentációs kinetika tovább bonyolódik.^{24,25}

Bár a részecskeméret változása a kémiai reakciókat is befolyásolja, a nagyszámú, csak kísérletileg meghatározható paraméterek miatt, mind szervetlen, mind szerves kémiai szintézisekben történő felhasználása első közelítésben elhanyagolható. A kémiai kötések felbomlásának elméleti alapjait Zhurkov alapozta meg félszáz különböző anyagi minőségű és szerkezetű polimer vegyület szakítószilárdsági tesztje alapján.²⁶ Az alábbi egyenlet, amely tulajdonképpen az Arrhenius-egyenlet egy általánosított alakja számos mechanokémiai modell kiindulási alapja volt:

$$\tau = t_0 \exp((U_0 - \chi \cdot \omega \cdot \sigma) / (R \cdot T))$$

Ahol τ a kötés élettartama, t_0 az atom rezgési periódusa szilárd állapotban (nagyságrendileg 10^{-12} - 10^{-13} sec), U_0 az adott atom és az összes szomszédos atom közötti kötések felbontásának energiája, ω a fluktuációs térfogat, amelyben a kötés felbontásához elegendő hőenergia van, (a kémiai kötés nagyságrendjéből következően $\omega \approx 10^{23}$ cm³), χ a túlfeszültség felbomló kötésen (gyakran használják az egyszerűsített γ jelölést mint az anyag szerkezetére specifikus állandót, ahol $\gamma = \chi \cdot \omega$), σ a mechanikai stressz, R az univerzális gázállandó, T a hőmérséklet. Könnyen belátható, hogy minél kisebb az $(U_0 - \chi \cdot \omega \cdot \sigma)$ érték, annál könnyebben bomlik fel a kémiai kötés. Regel²⁷ és Dubinskaya²⁸ számításai alapján például egy polimerben a CC kötés felszakításához 10-20 GPa erőbehatás szükséges. Elméleti kémiai alapon ideális esetben gyakorlatilag minden paraméter számítható,²⁹ így elvileg nincs annak akadálya, hogy a kémiai szintézisek tervezését tudományos és ne fenomenologikus alapra helyezve végezzük. Miután a természet jobban tudja a kémiát, mint akár a legkiválóbb tudósok, természetesen a valóságban ez ritkán történik meg, mivel a modellek sok egyszerűsítést tartalmaznak.³⁰ Főként a szerves kémiai reakciók ennek következtében sokkal inkább tapasztalati alapon kerülnek a szintetikus vegyészek látókörébe. A különböző típusú őrlőkészülékekben lejátszódó számos szerveskémiai reakció kinetikáját és mechanizmusát Zholdassov összefoglaló cikke részletesen tárgyalja.³¹

2.2. Reakciómechanizmus

Ami a reakciók mechanizmusát illeti, a kép legalább ilyen változatos és összetett. A valóságban ritkák a tankönyvi egyszerűsített reakciómechanizmusok. Oldott állapotban, vagyis a kavitációs mechanokémiai átalakulásoknál a reakciók mechanizmusa követi a szokásos mechanizmusokat, akár nukleofil, akár gyökös reakciókról van szó, azonban az oldószer fizikai-kémiai tulajdonságai, mint például a viszkozitás, a felületi feszültség és a dielektromos állandó, jelentős hatással lehetnek a reakciók sebességére és a termékek eloszlására. A tisztán szilárd-szilárd vagy szilárd-folyadék reakciók esetén a helyzet valamivel egyszerűbb, ugyanakkor az alkalmazott technika befolyásolhatja a mechanokémiai behatás eredményét. Habár a szilárd fázisú mechanokémiai reakciók esetén felvetődött egy négycentrumos, koncerted reakciómechanizmus is, azonban ennek kísérleti bizonyítása csak az ún. ambidens nukleofilek esetén volt többé-kevésbé sikeres.³²

2.3. Egyéb mechanokémiai átalakulást befolyásoló tényezők.

Az egyik legnyilvánvalóbb korlát az áramlásos rendszerek esetén a szilár részecskék jelenléte. Keveréses, szonokavitációs vagy lökeshullámos esetekben a szilárd anyagok jelenléte, az oldékonysági problémák egyik lehetséges megoldása, akár a szilárd anyag aprítása, akár a felületen végbemenő kémiai reakció által megváltozott oldékonyság kihasználásával. Az őrlés során végbemenő kémiai átalakulást számos egyéb tényező is befolyásolja, mint az őrlőközeg és edény anyagi minősége és geometriája,^{33,34} a megvalósítandó szintézis során felhasznált vegyületek, az energiaátadás hatékonysága, hővezetés, a termék izolálásának módja vagy az alkalmazott technológia.^{35–37} Eltérően a kavitáción alapuló technológiáktól, az őrlési műveletek technikai kivitelezésének számos módja létezik, amelyek közül a legtöbb elsősorban a fizikai átalakításra (aprításra) használatos. Szintetikus célra legtöbbször a golyósmalom, illetve ennek különböző változatai használatosak. A legutóbbi évtizedek egyik jelentős fejlesztése volt az ún. nagy sebességű golyósmalmok (High Speed Ball Milling, HSBM; sokszor említik High Energy Ball Milling, HEBM néven is) kifejlesztése, amelyek ma már több kilogrammos szintéziseket is lehetővé tesznek. A mechanokémiai eszköztár fejlődésének történetét Takács 2013-as összefoglaló cikke kimerítően tárgyalja.³⁸ Mivel a golyók energiája azok tömegének és sebességük négyzetétől függ, ezért az őrlőedény nagysága és a rotáció frekvenciája alapvetően befolyásolja a folyamatokat. Ugyanakkor a golyók maximális sebességét behatárolja az ún. kritikus sebesség, amely felett a golyók az edény falához préselődnek, ezért munkát már nem képesek végezni. A kritikus sebesség meghatározása csak a legegyszerűbb esetben lehetséges, amikor az edényben egy golyó van. A kritikus sebesség kiszámítási módja más és más a különböző készülékek esetén, és több ütköző test esetén nem lehetséges jelentős egyszerűsítések nélkül elvégezni, így csak nagy hibával számítható. Ugyanakkor, a különböző méretű golyók mind az őrlési folyamatot, mind

a kémiai reakciók megjelenését pozitív irányban befolyásolják, viszont a kritikus sebesség kiszámítását tovább bonyolítják. Bár mind a vibrációs, mind a planetáris golyósmalmok a HSBM eszközök közé tartoznak, mégis jelentős különbségek lehetnek a kémiai reakció hatékonyságára. A bróm szubsztitúciója jóddal szilárd-folyadék rendszerben – az úgynevezett Finkelstein-reakció – a planetáris golyósmalomban rövidebb őrlés után hasonlóan hatékony, mint 16 órás vibrációs malmos kezeléskor³² (1. Táblázat). Alkil epoxidok reakciója hasonló különbséget mutatott: míg az 1,2-propilén oxid vagy epiklorhidrin reakciója planetáris malomban alkalmas (2-hidroxi)alkil vegyületek vagy oldhatatlan polimerek előállítására is,^{39,40} addig a vibrációs eszköz sokkal kevésbé bizonyult alkalmasnak metil oleáttal szubsztituált ciklodextrinek szintézisében.⁴¹ Amíg a folyadékfázis a kavitációhoz elengedhetetlen, addig az őrlési technikák esetén nem mindig előnyös a jelenléte a nagymennyiségű folyadéknak.

2.4. A mechanokémia alkalmazhatósági határai

A kavitációt alkalmazó és az őrlési technikáknak az alkalmazhatósági határai természetesen nem azonosak. A legfontosabb különbség a folyadékfázis jelenléte, amely akár oldószerként, akár csak a kavitáció megjelenéséhez szükséges „segédanyagként” (például nanoszupenziók esetén) használják. A reakció végén általában ennek eltávolítására van szükség, ami energiaigény és környezetvédelmi szempontok figyelembevételét jelenti. Míg a kavitációs effektusok folyadékban jönnek létre, ezáltal a folyamat során keletkező nemkívánatos gyökök (például O·, O₃·, NO·, stb.)^{42,43} mellékreakciókat indítanak be, amelyek az oxidációra érzékeny molekuláriszerekkel reakcióba léphetnek, addig az oldódás következtében az oldatreakciókban szokásos mellékreakciók is lejátszódhatnak (hidro-/szolvólízis, retrográd reakciók stb.). Ugyanakkor az oldatreakciónál meglévő kedvező feltételek, mint például az adagolás, a reakció közegének hőmérséklet mérése és szabályozhatósága vagy a vizuális megfigyelés őrléskor általában nem állnak rendelkezésre. A kavitációs technológia lehetővé teszi a folyamatos termelést is.^{44,45}

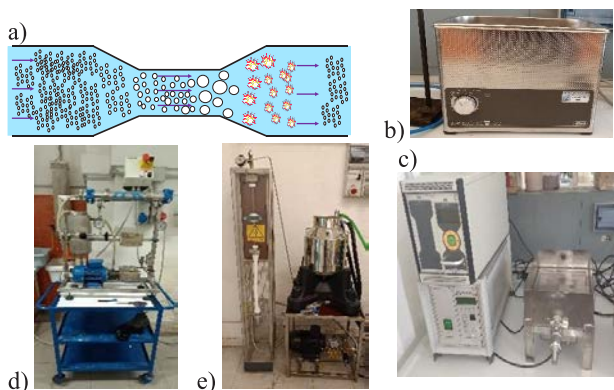
1. Táblázat. A Finkelstein-reakció hatékonyságának összehasonlítása planetáris és vibrációs malomban végzett reakció esetén.

	Termék	R	Reakció-idő perc	Fordulat-szám l/perc	Malom
NaI	77%	H	40	650	Planetáris ⁴⁶
NaI	99%	Br	60	5000	Mixer ⁴⁷
KI	87%	H	35	650	Planetáris ⁴⁶
KI	64%	Br	60	5000	Mixer ⁴⁷
KI	58%	Br	960	5000	Vibrációs ³²

Az őrlésnél ugyanakkor az oldószer hiánya az egyik legnagyobb előny, elsősorban mert annak nem szükséges az eltávolítása, így egyszerűsíti a termék kinyerését, és a legtöbb mellékreakció is kiküszöbölhető. Ennek a technológiának a legegyszerűbb az összeállítása, bár ebből adódik a legnagyobb hátránya is: az adagolás nem megoldott, vagy csak nagyon körülményesen oldható meg. A reakciókeverék hőmérsékletének mérése és szabályozása bonyolult, vagy pedig csak az őrlés megszakításával lehetséges. Az őrlőközeg, elsősorban az acélból vagy műanyagból készült eszközök, használat közben degradálódhatnak és szennyezhetik a terméket. Ugyanakkor, például acél eszközök használatakor fennáll a mechanikai szennyeződés veszélye.

2.5. Leggyakrabban használt mechanokémiai eszközök

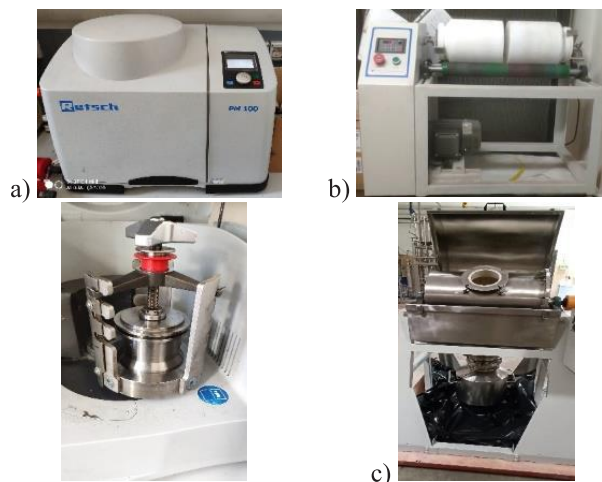
A kavitációt alkalmazó eszközök viszonylag összetett szerkezetűek, habár maga a Venturi-cső egyszerű eszköz. A szilárd vagy folyadékok folyadékban történő diszpergálásához használnak nagy sebességű keverőberendezést (ultraturax) is, azonban inkább nanoszuszpenziók és -emulziók előállítására, mint kémiai reakciókban.⁴⁸



2. ábra. a) Venturi cső; b) Ultrahangos tisztító kád; c) Ultrahangos tisztító kád változtatható energiával és frekvenciával; d) Kavitáció reaktor; e) Plazmakisüléssel kombinált ultrahang reaktor (a szerző felvételei)

Néhány kavitációs elven működő eszköz a 2. ábrán látható. A jelenség kiváltását áramló közeg esetén hidrodinamikus-, ultrahang esetén pedig szonokavitációnak is nevezik.

Az őrléshez használt eszközök összes típusának bemutatása meghaladja a cikk kereteit, ezért a 3. ábra a leggyakrabban használt, kémiai reakciókban is használható típusokat mutatja be.



3. ábra. a) Planetáris malom (HSBM); b) Hengeres malom (roll mill); c) Kisüzemi golyósmalom (a szerző felvételei)

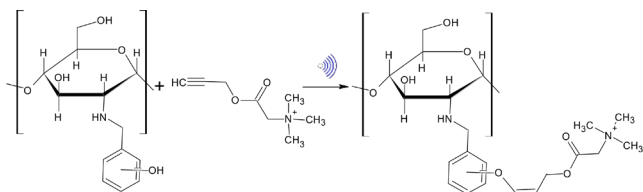
3. A mechanokémia alkalmazása szénhidrátok átalakítására.

A szerves mechanokémiai átalakítások laboratóriumi méretben sok esetben már szinte a napi rutin részét képezik, és lassan a gyógyszeripari szintézisek egy részében is alkalmazzák a módszert. Az azonban igaz, hogy számos laboratóriumi szintetikus metodika használta eddig is, bár inkább nem tudatosan. Az ultrahanggal segített oldódás egy olyan módszer, amely gyakorlatilag az első ultrahangos berendezések megjelenésétől kezdve beszivárgott a mindennapi eszköztárba. Ugyan a legtöbb esetben az ultrahang által generált kavitációt aprítási vagy diszpergálási okból használják, azaz nem kifejezetten kémiai átalakítást szolgál, azonban nem lehet eltekinteni, elsősorban vizes közegben, a folyamat során keletkező gyököktől. A kémiai reakciók kavitációs módon történő megvalósítása⁴⁹, esetenként kombinálva plazmakisüléssel, a kísérleti adatgyűjtés korszakában van. Inkább a különböző, jelenleg hulladéknak tekintett biológiai melléktermékek hasznosítása^{50,51} érdekében végzett, káros anyagok megsemmisítése,^{52–55} vagy a nanorészecskék előállítása során jelenik meg a szakirodalomban.^{56–60}

A legtöbb esetben egy laboratóriumi ultrahangos tisztító berendezés (jellemzően 35-2000W hasznos teljesítmény és 25-45 kHz frekvencia) is megfelel a célnak, azonban a változtatható energiájú és frekvenciájú berendezések alkalmasak a szintézisparaméterek optimalizálására. Létezik az akár ipari méretekben is alkalmazható, a reakcióelegybe merülő ultrahang generátor is (horn-típusú ultrahang szonda), amely ugyan sokkal hatékonyabb és rugalmasabb, mint a kád-technológia, azonban annál drágább is. A szonokavitáció a kísérleti paramétereinek hatását a fizikai és kémiai folyamatokra Mason és Peters könyve tárgyalja részletesen.⁶¹

A szénhidrátkémiában az erőfeszítések nagy részét az oligoszacharidok hatékony előállításának vagy átalakításának kifejlesztésére fordítják, és a hangsúly elsősorban a regio- és sztereoselektív reakciók megvalósításán, a védőcsoport-

tok szelektív vagy egy lépésben többféle csoport eltávolításán van.^{62–65} A monoszacharidok, mint olcsó, több funkció csoportot tartalmazó királis kiindulási anyagok fontos szerepet játszanak a komplex természetes vagy természetazonos biológiailag fontos molekulák teljes szintézisében.⁶⁶ A cukornád kezelése hidrodinamikai kavitációs körülmények között alkalmas a C-vitamin, polifenolok és egyéb antioxidáns vegyületek optimális kinyerésére.^{67,68} A nem kielégítő hozamok, a hosszú reakcióidők, drága katalizátorok használata vagy a melléktermékek képződése alkalmas terep az új szintézistechnológiák alkalmazására, ahogy azt Bera et al. összefoglaló cikke tárgyalja. A glükóz ultrahangos szelektív oxidációja glükuronsavvá, réz(II)oxid katalizátor alkalmazásával hatékonyan megvalósítható, legalábbis laboratóriumi körülmények között.⁶⁹ Az akusztikus kavitáció szintén alkalmas C-C-kötést létrehozására, klikk-reakciókban, vagy szénhidrát építőelemek szintézisében.⁷⁰ Annak ellenére, hogy Deng et al. mintegy húsz éve sikeresen alkalmazták az ultrahangos technológiát számos mono- és oligoszacharidok származék előállítására,⁶² a kavitáció alkalmazása a szénhidrátszármazékok mechanokémiai átalakítása még nem általános módszer. A különböző polisacharidok módosításai során az ultrahang alkalmazása szintén szórványos, bár hatékony módszer,^{56,71} mint például az ún. *fenol-in* klikk-reakcióhoz hasonló esetben (4. ábra), ahol a reakció hatékonyságát a kavitáció következtében létrejövő gyökök teszik hatékonnyá.⁷² A mikrohullámmal kombinált ultrahangos kezelés, kihasználva a mikrohullám gyors melegítő hatását, a szilárd anyagok felületét aktiválva vagy az oldékonyságukat növelve gyorsítja a kémiai átalakulásokat, lehetővé téve például a ciklodextrinek hatékony regioszelektív módosítását.⁷³ A szintézis során a zöldkémia ebben az esetben inkább csak az energiahatékonyság révén jelenik meg, miután a kevésbé környezetbarát és/vagy a magas forráspontú oldószerek (DMF, víz) a szintézishez szükségesek.



4. ábra. Szubsztituált kitozán *fenol-in* „klikk-reakciója” ultrahang segítségével (45-300 kHz, 120-300 W). A szonokémiai reakciók általában jól skálázhatók, akkor is, ha oldott reagenst kell szilárd fázishoz kötni, mint például a királis molekulával szubsztituált szilikagél esetén.⁵⁶

Oldószer nélkül, a reagenst használva reakcióközegként, a per-6-alkilamino-ciklodextrin származékok relatív alacsony hőmérsékleten (50–60 °C) gyakorlatilag kvantitatív hozammal állíthatók elő. Ebben az esetben a kiindulási aktivált ciklodextrin a legtöbb szerves oldószerben, így a reagens alkilaminokban is gyakorlatilag oldhatatlan. Az ultrahangos kezelés hatására a kiindulási ciklodextrin származék reagál az alkilaminnal, és egy bizonyos szubsztituáltsági fok fölött az átmeneti termékek lassan beoldódnak.⁷⁴ Az ultrahang szerepe kettős: egyrészt a szilárd anyag felületén végbemenő reakció hatására a részlegesen szubsztituált

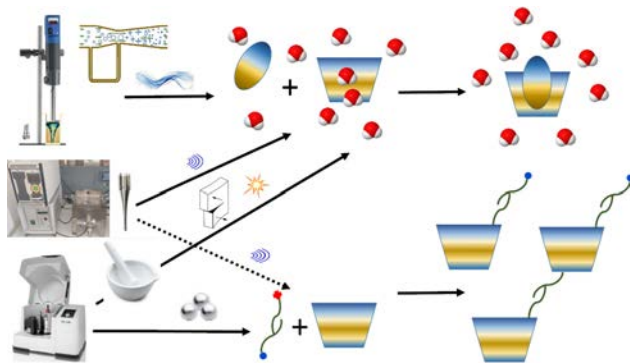
termékek oldékonysága nagyobb, mint a kiindulási ciklodextrin származéké; másrészt a részecskeméret csökkentésével a reakcióképes felület nagysága megnő.

Az őrléses folyamatokat a szénhidrátok esetén még most is inkább fizikai folyamatnak tekintik^{75,76} a modern analitikai módszerek rutinszerű alkalmazásának kezdetétől, miután nem tapasztaltak lényeges változást a cukortartalomban az az enzim szacharifikálási folyamatokban.⁷⁷ Természetesen mint a legtöbb mechanokémiai átalakulás, az őrlési folyamatok során végbemenő kémiai reakció valószínűsége energiatartalomtól és a jelenlévő reaktív vagy az őrlés során azzá váló más vegyületektől, mint például a fehérjéktől is függ.⁷⁹ Míg a HSBM esetén az alacsony fordulatszám nem okoz kémiai változást, így például alkalmas ciklodextrin komplexek előállítására,⁸⁰ addig nagyobb fordulatszámú kémiai reakció válik meghatározóvá.⁸¹ Polisacharidok esetén természetesen az elsődleges kémiai reakció a szénhidrátlánc darabolódása.^{82–85} Redukáló egyszerű cukrok esetén a C1 anomerizáció oldószerben mindennapos, ugyanakkor szilárd, különösen kristályos állapotban ritka, viszont olvadás vagy a szilárd→üveges állapotátmenet közben gyakran előfordul. A kristályos cukrok amorfizálása sok esetben célozza a gyorsabb oldódást. Ugyanakkor például a kristályos α -laktóz melegítés hatására vagy az üveges állapotátmenet során a mutarotáció következik be, ellentétben az őrléssel, amikor csak amorfizáció történik.⁸⁶ Általában az őrléses reakciók hőmérsékletprofilja telítési görbe jellegű,^{35,46} azonban ha a reakcióelegy (kristály)vizet tartalmaz, a hőmérséklet emelkedése az őrlés során sokkal erőteljesebb,⁴⁰ és sokszor vezet karamellizációhoz.

A mechanokémiai kémiai legjobban akkor hasznosítható, amikor a reagens oldékonysága a környezetbarát oldószerekben (víz, alkoholok, etil acetát) korlátozott. Általában az α -brom-peracetyl-cukrok alkoholokkal végzett reakciója jó hozammal glikozidokat eredményezett, azonban a reakcióban használt szerves karbonátok hatása nem volt egyértelmű sem a hozamra, sem a reakcióidőre.⁸⁷ Nem csak a polisacharidok, hanem a jóval kisebb molekulatömeggel rendelkező ciklodextrin származékok esetén is hasonló nehézségeket kell megoldani. Az alkalmazott módszerek rugalmasságát szemlélteti az 5. ábra.

A ciklodextrinek egy glükopiranozid egységének átalakítása mannoepoxiddá oldatkémiai reakcióban rendszerint sok tisztítási munkával jár. Oldatban a szintézis két lépésből áll és rendszerint valamilyen szulfonsav kloridot reagáltatnak piridines oldatban ciklodextrinnel. A kívánt epoxidot bázikus közegben alakítják ki. A reakció teljesen szabályozatlan és vagy a szintézis izolált hozama alacsony, vagy a többszörösen szubsztituált termékektől való tisztítás okoz nehézséget. Vibrációs golyósmalomban a reakció kétszeresen is regioszelektív: egyrészt a háromféle hidroxilcsoport közül a szekunder hidroxilok reagálnak, másrészt míg piridinben mind az C(2) és C(3) hidroxilok reagálhatnak, ami a mannoepoxid mellett alloepoxidok képződéséhez és interglükózidos O-híd keletkezéséhez is vezethet,^{88,89} addig az

örlési technika jó hozammal csak 2-O-p-toluolszulfonátot, ill. bázisfelesleg esetén mannoepoxid egységet alakít ki⁹⁰



5. ábra. Mechanokémiai_eszköztár a ciklodextrin származékok és komplexek előállítására.

A legtöbb ciklodextrinszármazék, különösen az aktivált ciklodextrinek előállítása vagy reakcióba kényszerítése, igényli a magas forráspontú, nem környezetbarát aprotikus dipoláris oldószerek használatát. Ilyen például a számos amino- vagy ureido ciklodextrin származék köztes terméke, a 6-dezoxi-6-azido származékok. A 6-azido vegyület előállítása 6-O-p-toluolszulfonil vagy 6-dezoxi-6-halogén ciklodextrinekből általában dimetil formamidban mérsékelten meleg oldatban történik, jó (monoszámazék esetén közel kvantitatív) hozammal. A reakció befejeztével a DMF teljes eltávolítása bepárlással nem mindig lehetséges, és a jelentős mennyiségű maradékoldószer eltávolítása még a termék átkristályosításával sem mindig sikeres. A 6-monoazido ciklodextrinek oldószermentes szintézise a 6-mono-O-p-toluolszulfonilszármazékból planetáris golyósmalomban nem csak a felhasznált DMF mennyiségét csökkenti nullára, de a termék kinyerése a reakcióelegyből is nagyon leegyszerűsödik. Ez ugyanúgy érvényes arra az esetre is, amikor a vízdoldható 6-dezoxi-6-mono-jód/bróm vegyületek előállítása a cél. Ugyanis a p-toluolszulfonil észter csoport halogénre vagy azidra történő lecserélése során a p-toluolszulfonsav kationokkal képzett sója zárványkomplex képződése révén sokkal vízdoldhatóbbá teszi a terméket, amely acetona történő kicsapással kiváló hozammal, egy lépésben eredményez nagy tisztaságú végterméket. Az oldatban végzett hasonló reakciók nyerste-méke a maradék DMF miatt általában jelentős termékvesztés mellett nyerhetők csak ki.^{46,91} A regioszelektíven 6-per-dezoxi-6-bromo/iodo ciklodextrinek halogén→azid reakciója mind a klasszikus oldószeres, mind az örlési technológiával kicsit bonyolultabb. Oldószerben a reakcióidő sokkal hosszabb, mint a monoszubsztitúció esetén, mivel az azid alkálifém sójának korlátozott oldhatósága miatt annak adagolása szükséges, másrészt az elnyújtott reakcióidő következtében mellékreakciók lépnek fel, amelyek egy részének a végterméktől csak minimális mértékben eltérő szerkezete miatt a tisztítás nehézkessé válik, ugyanakkor a kis mennyiségű hibás szerkezetű végtermék számos analitikai jellegű kihívást is jelent. A nagyobb reaktivitású jód származék esetén a reakció ugyan gyorsabb, de a melléktermékek képződésé-

nek valószínűsége is nagyobb. Amennyiben örlési technológiát alkalmazunk, a tapasztalat szerint a bromozott ciklodextrin hatékonyabban reagál, mint a jód származék. Ennek elsősorban a jodid ion nagyfokú zárványkomplex-képző tulajdonsága a felelős. Miután a képződő alkáli jodid „jól érzi magát” a ciklodextrin üregében és szilárd állapotban a diffúzió mértéke korlátozott, a nagy méretű ionok miatt a $\text{CH}_2\text{-I}$ csoportok hozzáférése gátolt. Ennek következtében a jód→azid csere hosszabb reakcióidőt igényel, mint a hasonló reakció $\text{CH}_2\text{-Br}$ esetén.⁹²

Az örlési technológia kifejezetten előnyös, amennyiben a tioalkil ciklodextrin származékok előállítása a cél.⁹² Míg oldatban az erős bázisok használata, mint például a NaH, számos mellékreakciót és nehezen tisztítható nyerste-méket eredményez, addig a planetáris golyósmalomban végzett reakció során a legtöbb mellékreakció elkerülhető, és az oldószer hiánya egyszerűbb tisztítást tesz lehetővé. Az egyszerűséget legjobban a Sugammadex® (Bridion®) előállítása szemlélteti. Oldatban történő szintézis során egyrészt a 6-per-dezoxi-6-perhalogeno ciklodextrinek oldékonysága szerves oldószerek döntő többségében minimális – a legjobban használható oldószerek a DMF, DMA, DMSO és NMP –, másrészt a tűz- és robbanásveszélyes NaH nehezen helyettesíthető másik erős bázissal, és az izoláláshoz a reakcióelegyet semlegesíteni szükséges, valamint a magas forráspontú oldószert el kell távolítani.^{93–96} Az örlési reakcióban a lényegesen biztonságosabb kálium *t*-butilát használható, és a reakcióelegy vizes közegben végzett semlegesítésekor a Sugammadex® protonált formája kristályosan kicsapódik, így szűrővel eltávolítható és szintén vizes közegben a kívánt nagy tisztaságú termék alakítható.^{46,92} Ez a kristályosítással végzett tisztítási lépés a klasszikus reakciókörülmények között végzett reakció esetén a maradékoldószer oldékonyság növelő hatása miatt gyakran sikertelen.

Vannak azonban olyan esetek is, amikor az oldatreakciókban nem kívánatos mellékreakciók szilárd fázisú, örlési technikával sem elkerülhetők. Erre példa a karbamid típusú ciklodextrin származékok előállítása. Oldatban a mozgékony protonokat nem tartalmazó ciklodextrin azidokból trifenilfoszfin és CO_2 segítségével izocianátok állíthatók elő. Oldott állapotban a ciklodextrin karbodiimid dimer képződése nem mindig elkerülhető, azonban *in situ*, *one-pot* reakció aminosavakkal a kívánt karbamid típusú termék jó hozammal állítható elő.^{97–99} Ugyanakkor a mechanokémiai reakciókörülmények sem a karbodiimid képződését, sem a hozamok jelentős növelését nem eredményezik.¹⁰⁰

Epoxidegyületek, mint például az 1,2-propilén oxid vagy epiklórhidrin, örlési körülmények között sokkal hatékonyabbak, ami kevesebb reagenst igényel, elsősorban az általában vizes közegben végzett oldatreakciók esetén óhatatlanul fellépő hidrolízis kiküszöbölése következtében (2. Táblázat). A magas szubsztituáltsági fokú (DS, a szubsztituensek száma a makrocikluson) (2-hidroxipropil) ciklodextrinek előállítása oldószeres közegben többlépéses, tisztításokkal nehezített reakciók sorozata.¹⁰¹ Az 1,2-propilén

oxid jobb hasznosulása oldószermentes közegben, a bázikus körülmények között végbemenő hidrolízis elkerülésével kevesebb reakció és tisztítási lépésben eredményezi a gyakorlatilag ugyanolyan komplexálási tulajdonságokkal rendelkező, átlagosan 15-22 (2-hidroxi)propil csoportot tartalmazó γ -ciklodextrint.³⁹

Az epoxidok reakciója során a planetáris és vibrációs golyósmalom között megmutatkozott az őrlési technikák közötti különbség. Míg a planetáris malomban a reakció néhány óra alatt lejátódott, addig a vibrációs malomban a mechanokémiai reakció kevésbé bizonyult sikeresnek.⁴¹

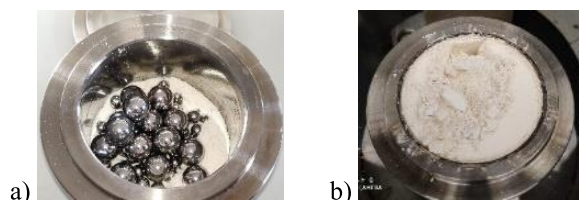
2. Táblázat. Epoxi és keresztkötő reagens hasznosulása oldat- és őrlési reakciókban.

Keresztkötő reagens	Hasznosulás	Technológia	Hivatkozás
1,2-Propilén oxid	60-78%	Oldat	102
1,2-Propilén oxid	85-90%	Planetáris golyósmalom	39
Epiklórhidrin	34-75%	Oldat	103,104
Epiklórhidrin	60-80%	Oldat	105
Epiklórhidrin	82-90%	Planetáris golyósmalom	40
Etilénglikol diglicidil éter	50-60%	Oldat	104,106
Carbonildiimid-azol	50-55%	Oldat	107,108
Carbonildiimid-azol	~90%	Planetáris golyósmalom	107

A ciklodextrin polimerek olyan ciklodextrin származékok, amelyekben a makrociklusok ún. keresztkötő láncokkal vannak összekapcsolva. Ezen polimerek egy része poliaddícióval készül epiklórhidrin vagy diepoxialkil vegyületek segítségével. A polimerek másik típusa az ún. nanoszivacsok, amelyek készítéshez diizocianátokat, dianhidrideket, stb. használnak. Mindkét polimertípusból készíthető oldható (CDPS) és oldhatatlan (CDPIS) változat is, a keresztkötő reagens moláris arányainak változtatásával. Oldatreakciókban a CDPS változat tisztítása munkaigényesebb feladat, egyrészt a reagensmaradványok, másrészt a polimeroldat viszkozitásának megnövekedése miatt. Termék tisztításához rendszerint valamilyen dialízistechnika szükséges, amely sokszor jelentős mennyiségű anyagvesztéssel jár. Az oldatreakciók egy része vizes közeget használ, amely a reagens hidrolízisével jár, így a termékek harmadik személy általi reprodukciója számos nehézséggel jár. Az oldhatatlan CDPIS-ek tisztítása ugyan valamivel egyszerűbb, azonban a laboratórium/személyzet hatás ebben az esetben is jelentős. Őrlési módszerrel a legtöbb, szerkezetet befolyásoló emberi tényező kiküszöbölhető azáltal, hogy a reakció összeállítása és végrehajtása egyszerűbb.^{39,40} A módszer hátránya, hogy oldható polimer előállítása bonyolultabb vagy rossz hozammal végezhető csak el, bár a CDPS alkalmazási lehetőségei egyelőre még nem igénylik a zöldkémiai megoldások keresését.

A nanoszivacsok kémiai szerkezetük (észterek, szénsavészterek, vagy amidok) okán kémiaiilag kevésbé stabilak, mint az éterkötést tartalmazó verziók, ezért a mechanokémiai szintézisük az egyszerűbb izolálási folyamat során általában jobb hozammal állíthatók elő.¹⁰⁷

Az őrlési folyamatok egyik tapasztalaton alapuló ökölszabálya, hogy az őrlés akkor a leghatékonyabb, ha az edény *térfogatának* mintegy 1/3-át golyók, 1/3-át pedig a szilárd anyag teszi ki.¹⁰⁹ A CDPIS szintézis viszont annak ellenére sikeres, hogy a reakció során ez az egyik alapvető feltétel sérül, ahogy az a 6. ábrán is látható. A reakció kezdetén golyók és reagens az edény kb. 2/3-át tölti ki, azonban a reakció végén a CDPIS por teljesen kitölti a rendelkezésre álló teret. Igaz, a porszerű végtermék fokozatosan alakul ki, kezdetben a szilárd anyag az edény falára ragad, és a reakció előrehaladtával alakul ki a 0.5-2 μm hidrodinamikai átmérőjű, porszerű termék.⁴⁰



6. ábra. A β CD oldhatatlan polimer szintézise során bekövetkező térfogatváltozás 250 ml-es őrlőedényben. a) az őrlés kezdetekor; b) 6 órás őrlés után (a reakció végén)

A mechanokémiai úton előállított CDPIS és az oldószeres módszerrel készített gyöngypolimer komplexképzési tulajdonságainak összehasonlító vizsgálata hasonló eredményeket mutatott,⁴⁰ annak ellenére, hogy az őrléssel készült verzióban a gliceril csoportok mennyisége kisebb. A CDPIS számos alkalmazási lehetőségei jobbakként, mint az oldható polimereké. Ennek elsősorban az az oka, hogy már az egyszerű ciklodextrin származékok esetén is a ciklodextrin: vendég-molekula tömegarány általában nagy, illetve a potenciális alkalmazási területük sokkal nagyobb.

Az extrudálási technológiát már több, mint 200 éve ismerik és használják az ötvözetek készítésétől^{13,14} az élelmiszerek átalakításáig,¹¹⁰ azonban még manapság is inkább a különböző biopolimerek degradációit tanulmányozzák az extrudálási folyamatokban,^{111,112} a tervezett kémiai reakciókban történő hasznosításuk inkább ritkaság,^{113,114} mint mindennapi rutin módszer. A kevés alkalmazások egyike, amikor az ikersaváros extrudáló berendezésben állítottak elő ciklodextrin alapú nanoszivacsokat.¹¹⁵ Az extrudálási technológiával a citromsav/ciklodextrin polimerek jó hatékonysággal és megbízhatóbb minőségben állíthatók elő, mint a klasszikus módszerrel, amely ez esetben szintén szilárd fázisú reakció ugyan de nem használ mechanokémiai aktiválást.^{116–118} Az extrudálás, amellyel a hatékony szintetikus módszernek bizonyult, a folyamatos termelést is lehetővé teszi, amennyiben a citromsavval keresztkötött polimerek

hatékony és gyógyszerhordozóként alkalmas vegyületnek bizonyulnak.

A mély eutektikus oldószerek (deep eutectic solvents) egyre népszerűbbé váltak az utóbbi évtizedekben, amelyek előállítására az ikercsavaros extruder hatékony eszközt kínál.¹¹⁹ A ciklodextrinek alkalmazása ezekben az oldószerekben a királis szintéziseket is hatékonyabbá tehetik.

4. Összefoglalás

Az utóbbi évtizedekben a zöld kémia és az új, olcsóbb eszközök térhódítása áll a kutatások fókuszában. A mechanokémia a kémia azon ága, amely a mechanikai erők hatását vizsgálja a különböző anyagok kémiai viselkedésére. A mechanokémia évezredek óta ismert, de tudatos alkalmazása csak a közelmúltban kezdődött. A mechanokémiai átalakulások keveredő fizikai hatások következtében jönnek létre. Bár nem minden fizikai jelenség alkalmas kémiai átalakításra, a mindennapokban számos fizikai jelenség által okozott kémiai átalakulás egyszerűen elkerülhetetlen. A kavitáció (mikrobuborékok pillanatszerű összeomlása) sokáig káros jelenség volt, de ma már kémiai átalakításokra is használható, és ultrahang vagy lézerfény is kiválthatja.

Ebben az összefoglaló cikkben áttekintést adtunk a mechanokémia történelmi kialakulásáról és mindennapi szerepéről. Bemutattuk a fizikai behatásra létrejövő kémiai kötések változásának elméleti hátterét, amely rávilágít a mechanokémiai átalakulások szimulációinak korlátaira elméleti kémiai, reakciókinetikai és reakciómechanizmus szempontból. A folyadék- és szilárd fázisú reakciók korlátainak és a leggyakrabban használt eszközök bemutatásával rávilágítunk, hogy a kémiai átalakítások sokszor nem igényelnek bonyolult berendezéseket. A mechanokémiai szintézisek általában jól méretezhetőek és főként az oldatreakciók, folyamatos gyártássá alakíthatók, ami jelentősen csökkentheti a fejlesztési termelési költségeket.

A szénhidrátkémiai átalakításokhoz kifinomult módszerek szükségesek, amelyek gyakran bonyolultak, de a mechanokémia alkalmazása egyszerűsítheti vagy zölddebbé teheti ezeket. A kavitációs technológiák gyorsítják a reakciókat, de a kavitáció következtében generálódott gyökök nemkívánatos mellékreakciókat is okozhatnak. A gyökképződés azonban hasznos is lehet, mivel elkerülhetővé teszi a szokásos gyökképző vegyületek használatát, ahogy azt a fenol-in reakció esetében bemutattuk.

A szilárd fázisú reakciók mechanizmusának tanulmányozása nehezebb, főként az online reakciókövetés korlátai miatt. Az oldószer hiánya viszont növeli a szintézis zöld kémiai jellegét, és egyszerűsíti a tisztítást. Oldószermentes reakciókban a klasszikus, oldatban végbemenő mellékreakciók nem vagy csak korlátozottan játszódnak le, ami növelheti a nagy tisztaságot igénylő szintézisek hatékonyságát.

Egyszerű szerves molekulák mechanokémiai előállítása nem ritka, de az poli- és oligoszacharidok ilyen irányú tanulmányozása még kísérleti fázisban van. A fizikai behatás legtöbbször a nanorészecskék hatékony előállítására korlátozódik. A mechanokémiai módszerek használhatóságát poli- és oligoszacharidok, különösen ciklodextrin származékok szintézisein keresztül mutattuk be. A ciklodextrin származékok előállítása, azok korlátozott oldékonysága vagy a kívánt regioszelektivitás elérése sokszor nehéz. A különböző hidroxilcsoportok eltérő reaktivitása mechanokémiai aktiválással javíthatja a regio- és sztereoszelektivitást. A különböző ciklodextrin polimerek előállítása jó példa arra, hogy a keresztkötési reakció nemcsak hatékonyabb, de a termékek izolálása is egyszerűbb oldószermentes közegben végzet reakciók esetén. Az extrudálás kétszáz éve ismert, de a folyamatban végbemenő szerves kémiai reakciók kevésbé tanulmányozottak. Az szerves anyagok, például élelmiszerek extrudálása komplex rendszereket használ, ezért a szintetikus reakciók vizsgálata nehézségeket okoz, így a kutatások jelenleg elsősorban a degradációs folyamatokra összpontosítanak.

A mechanokémia alkalmazása a szénhidrátok átalakításában egyre nagyobb teret hódít, és a jövőben várhatóan még jelentősebb szerepet fog játszani a szénhidrátkémia zöldítése területén.

Hivatkozások

1. Caley, E. R.; Richards, J. C. *Theophrastus: On Stones*. Ohio State University Press, OH, USA: Columbus, OH, USA, 1956; pp. 57–58, p. 208.
2. Katsaros, T.; Liritzis, I.; Laskaris, N. Identification of Theophrastus' Pigments Egyptios Yanos and Psimythion from Archaeological Excavations. *ArchéoSciences* **2010**, *34*, 69–80.
<https://doi.org/10.4000/archeosciences.2632>
3. Dong, L.; Li, L.; Chen, H.; Cao, Y.; Lei, H. Mechanochemistry: Fundamental Principles and Applications. *Adv. Sci.* **2024**
<https://doi.org/10.1002/advs.202403949>
4. Francis, A. J. *The cement industry 1796-1914: A history*. 2nd repr.; David and Charles, Newton Abbot: North Pomfret, VT, USA, 1977.
5. Ling, A. R.; Baker, J. L. XCVI.-Halogen Derivatives of Quinone. Part III. Derivatives of Quinhydrone. *J. Chem. Soc., Trans.* **1893**, *63*, 1314–1327.
<https://doi.org/10.1039/ct8936301314>
6. Hernández, J. G.; Avila-Ortiz, C. G. & Juaristi, E. Chapter 9. *11 Useful Chemical Activation Alternatives in Solvent-Free Organic Reactions*. Comprehensive Organic Synthesis, 2nd Edn., Molander, G. A. & Knochel, P., Eds.; Elsevier BV, 2014; Vol. 9, pp. 287-314.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-097742-3.00935-6>
7. Avila-Ortiz, C. G.; Pérez-Venegas, M.; Vargas-Caporalí, J.; Juaristi, E. Recent Applications of Mechanochemistry in Enantioselective Synthesis. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1749–1757.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.05.065>
8. Bernoulli, D. *Landmarks of Science I.: Monographs; Sumptibus Johannis Reinholdi Dulseckeri, typis Joh. Henr. Deckeri, Typographi Basiliensis*, 1738.
<https://doi.org/10.3931/e-rara-3911>

9. Thornycroft, J. I.; Barnaby, S. W. Torpedo-Boat Destroyers. *Minutes Proc. ICE* **122**, 51–69.
<https://doi.org/10.1111/j.1559-3584.1895.tb04389.x>
10. Euler, L. Théorie plus complete des machines qui sont mises en mouvement par la réaction de l'eau (A more complete theory of machines which are put in motion by the reaction of water). *Mémoires de l'Académie Royale des Sciences et des Belles Lettres à Berlin*, **1754**, 10, 227–295.
11. Li, S.; Brennen, C. E.; Matsumoto, Y. Introduction for amazing (cavitation) bubbles. *Interface Focus*, **2015**, 5, 20150059.
<https://doi.org/10.1098/rsfs.2015.0059>
12. Lord Rayleigh (Strutt, J. W. VIII. On the pressure developed in a liquid during the collapse of a spherical cavity. *London, Edinburgh, and Dublin Phil. Mag. J. Sci., Ser. 6*, **1917**, 34, 94–98.
<https://doi.org/10.1080/14786440808635681>
13. Bramah, J. Hydrostatical Machine and Boiler, Propelling Vessels, Carriages, etc. 1795.
14. Bramah, J. Obtaining and Applying Motive Power. GB179502045, 1795.
15. Suslick, K. S. The Chemical Effects of Ultrasound. *Sci. Am.* **1989**, 260, 80–86.
<https://doi.org/10.1038/scientificamerican0289-80>
16. Cintas, P.; Cravotto, G.; Barge, A.; Martina, K. *Interplay between Mechanochemistry and Sonochemistry*. *Top. Curr. Chem.* **2014**, 369, 239–284.
https://doi.org/10.1007/128_2014_623
17. Merouani, S.; Hamdaoui, O.; Rezgui, Y.; Guemini, M. Effects of Ultrasound Frequency and Acoustic Amplitude on the Size of Sonochemically Active Bubbles ? Theoretical Study. *Ultrason. Sonochem.* **2013**, 20, 815–819.
<https://doi.org/10.1016/j.ultrsonch.2012.10.015>
18. Liu, X.; Wu, Z.; Manzoli, M.; Jicsinszky, L.; Cavalli, R.; Battaglia, L.; Cravotto, G. Medium-High Frequency Sonication Dominates Spherical-SiO₂ Nanoparticle Size. *Ultrason. Sonochem.* **2022**, 90, 106181.
<https://doi.org/10.1016/j.ultrsonch.2022.106181>
19. Arrojo, S.; Benito, Y. *A theoretical study of hydrodynamic cavitation*. *Ultrason. Sonochem.* **2008**, 15, 203–211.
<https://doi.org/10.1016/j.ultrsonch.2007.03.007>
20. Gupta, V. K.; Kapur, P. C. Empirical correlations for the effects of particulate mass and ball size on the selection parameters in the discretized batch grinding equation. *Powder Technol.* **1974**, 10, 217–223.
[https://doi.org/10.1016/0032-5910\(74\)85045-x](https://doi.org/10.1016/0032-5910(74)85045-x)
21. Austin, L. G.; Luckie, P. T. Methods for determination of breakage distribution parameters. *Powder Technol.* **1972**, 5, 215–222.
[https://doi.org/10.1016/0032-5910\(72\)80022-6](https://doi.org/10.1016/0032-5910(72)80022-6)
22. Gupta, V. K.; Kapur, P. C. First-order disappearance kinetics with distributed grinding rate parameter. *Powder Technol.* **1973**, 12, 81–83.
[https://doi.org/10.1016/0032-5910\(75\)85012-1](https://doi.org/10.1016/0032-5910(75)85012-1)
23. Kinneberg, D. J.; Herbst, J. A. A comparison of linear and nonlinear models for open-circuit ball mill grinding. *Int. J. Miner. Process.* **1984**, 13, 143–165.
[https://doi.org/10.1016/0301-7516\(84\)90016-4](https://doi.org/10.1016/0301-7516(84)90016-4)
24. Fuerstenau, D. W.; Abouzeid, A.-Z. M. Effect of fine particles on the kinetics and energetics of grinding coarse particles. *Int. J. Miner. Process.* **1991**, 31, 151–162.
[https://doi.org/10.1016/0301-7516\(91\)90024-d](https://doi.org/10.1016/0301-7516(91)90024-d)
25. Fuerstenau, D. W. Grinding Aids. *Kona Powder Part. J.* **1995**, 13, 5–18.
<https://doi.org/10.14356/kona.1995006>
26. Zhurkov, S. N. Kinetic Concept of the Strength of Solids. *Int. J. Fract. Mech.* **1965**, 1, 311–323.
<https://doi.org/10.1007/bf03545562>
27. Regel, V. R.; Slutsker, A. I.; Tomashevskii, É. E. The Kinetic Nature of the Strength of Solids. *Sov. Phys. Usp.* **1972**, 15, 45–65.
<https://doi.org/10.1070/pu1972v015n01abeh004945>
28. Dubinskaya, A. M. Transformations of organic compounds under the action of mechanical stress. *Russ. Chem. Rev.* **1999**, 68, 637–652.
<https://doi.org/10.1070/rc1999v068n08abeh000435>
29. Smalø, H. S.; Uggerud, E. Breaking covalent bonds using mechanical force, which bond breaks? *Mol. Phys.* **2013**, 111, 1563–1573.
<https://doi.org/10.1080/00268976.2013.811554>
30. Alrbaihat, M.; Al-Zeidaneen, F. K.; Abu-Afifeh, Q. Reviews of the Kinetics of Mechanochemistry: Theoretical and Modeling Aspects. *Mater. Today: Proc.* **2022**, 65, 3651–3656.
<https://doi.org/10.1016/j.matpr.2022.06.195>
31. Zholdassov, Y. S.; Kwok, R. W.; Shlain, M. A.; Patel, M.; Marianski, M.; Braunschweig, A. B. Kinetics of primary mechanochemical covalent-bond-forming reactions. *RSC Mechanochem.* **2024**, 1, 11–32.
<https://doi.org/10.1039/d3mr00018d>
32. Machover, S. B. Understanding the Solvent-Free Nucleophilic Substitution Reaction Performed in the High Speed Ball Mill (HSBM): Reactions of Secondary Alkyl Halides and Alkali Metal-Halogen Salts. Msc Thesis. University of Cincinnati, Department of Chemistry of the McMicken College of Arts and Sciences. University of Cincinnati. Cincinnati, Ohio, USA, 2011.
33. Zhang, J.; Bai, Y.; Dong, H.; Wu, Q.; Ye, X. Influence of ball size distribution on grinding effect in horizontal planetary ball mill. *Adv. Powder Technol.* **2014**, 25, 983–990.
<https://doi.org/10.1016/j.appt.2014.01.018>
34. Broseghini, M.; D'incal, M.; Gelisio, L.; Pugno, N. M.; Scardi, P. Effect of Jar Shape on High-Energy Planetary Ball Milling Efficiency: Simulations and Experiments. *Mater. Design* **2016**, 110, 365–374.
<https://doi.org/10.1016/j.matdes.2016.06.118>
35. Takacs, L.; Mchenry, J. S. Temperature of the Milling Balls in Shaker and Planetary Mills. *J. Mater. Sci.* **2006**, 41, 5246–5249.
<https://doi.org/10.1007/s10853-006-0312-4>
36. Kakuk, G.; Zsoldos, I.; Csanády, Á.; Oldal, I. Contributions to the Modelling of the Milling Process in a Planetary Ball Mill. *Rev. Adv. Mater. Sci.* **2009**, 22, 21–38.
37. Krok, A.; Peciar, P.; Coffey, K.; Bryan, K.; Lenihan, S. A combination of density-based clustering method and DEM to numerically investigate the breakage of bonded pharmaceutical granules in the ball milling process. *Particuology* **2021**, 58, 153–168.
<https://doi.org/10.1016/j.partic.2021.03.008>
38. Takacs, L. The Historical Development of Mechanochemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 7649.
<https://doi.org/10.1039/c2cs35442j>
39. Jicsinszky, L.; Calsolaro, F.; Martina, K.; Bucciol, F.; Manzoli, M.; Cravotto, G. Reaction of Oxiranes with Cyclodextrins under High-Energy Ball-Milling Conditions. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, 15, 1448–1459.
<https://doi.org/10.3762/bjoc.15.145>
40. Jicsinszky, L.; Bucciol, F.; Manzoli, M.; Cravotto, G. Comparative Studies of Mechanochemically Synthesized Insoluble Beta-Cyclodextrin Polymers. *Curr. Org. Chem.* **2021**, 25, 1923–1936.
<https://doi.org/10.2174/1385272825666210730105716>

41. Oliva, E.; Mathiron, D.; Rigaud, S.; Monflier, E.; Sevin, E.; Bricout, H.; Tilloy, S.; Gosselet, F.; Fenart, L.; Bonnet, V.; Pilard, S.; Djedaini-Pilard, F. New Lipidyl-Cyclodextrins Obtained by Ring Opening of Methyl Oleate Epoxide Using Ball Milling. *Biomolecules* **2020**, *10*, 339. <https://doi.org/10.3390/biom10020339>
42. Riesz, P.; Kondo, T. Free Radical Formation Induced by Ultrasound and Its Biological Implications. *Free Radic. Biol. Med.* **1992**, *13*, 247–270. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(92\)90021-8](https://doi.org/10.1016/0891-5849(92)90021-8)
43. Kumar, A. R. S. S.; Padmakumar, A.; Kalita, U.; Samanta, S.; Baral, A.; Singha, N. K.; Ashokkumar, M.; Qiao, G. G. Ultrasonics in Polymer Science: Applications and Challenges. *Prog. Mater. Sci.* **2023**, *136*, 101113. <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2023.101113>
44. Cako, E.; Wang, Z.; Castro-Muñoz, R.; Rayaroth, M. P.; Boczkaj, G. Cavitation based cleaner technologies for biodiesel production and processing of hydrocarbon streams: A perspective on key fundamentals, missing process data and economic feasibility – A review. *Ultrason. Sonochem.* **2024**, *88*, 106081. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2022.106081>
45. Liu, W.; Li, J.; Chen, Z.; Liang, Z.; Yang, B.; Du, K.; Fu, J.; Mahjoub, A. R.; Xing, M. Unveiling the “sono-physico-chemical” essence: Cavitation and vibration effects in ultrasound–assisted processes. *Chin. J. Catal.* **2024**, *61*, 37–53. [https://doi.org/10.1016/s1872-2067\(24\)60028-8](https://doi.org/10.1016/s1872-2067(24)60028-8)
46. Jicsinszky, L.; Caporaso, M.; Tuza, K.; Martina, K.; Calcio-Gaudino, E.; Cravotto, G. Nucleophilic Substitutions of 6'-O-Monotosyl- β -cyclodextrin in a Planetary Ball Mill. *ACS Sust. Chem. Eng.* **2016**, *4*, 919–929. <https://doi.org/10.1021/acsschemeng.5b01006>
47. Vogel, P.; Figueira, S.; Muthukrishnan, S.; Mack, J. Environmentally benign nucleophilic substitution reactions. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 55–56. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.10.079>
48. Iskandar, F.; Hikmah, U.; Stavila, E.; Aimon, A. H. Microwave-assisted reduction method under nitrogen atmosphere for synthesis and electrical conductivity improvement of reduced graphene oxide (rGO). *RSC Adv.* **2017**, *7*, 52391–52397. <https://doi.org/10.1039/c7ra10013b>
49. Cintas, P.; Luche, J.-L. Green Chemistry. *ACS. Sym. Ser.* **1999**, *1*, 115–125. <https://doi.org/10.1039/a900593e>
50. Patil, A.; Baral, S.; Dhanke, P. Hydrodynamic cavitation for process intensification of biodiesel synthesis- a review. *Curr. Res. Green Sus. Chem.* **2021**, *4*, 100144. <https://doi.org/10.1016/j.crgsc.2021.100144>
51. Li, C.; Xu, D.-L.; Xie, W.-Q.; Zhang, X.-H.; Yang, S.-Z. Increasing the $\cdot\text{OH}$ radical concentration synergistically with plasma electrolysis and ultrasound in aqueous DMSO solution. *Chin. Phys. B.* **2022**, *31*, 048706. <https://doi.org/10.1088/1674-1056/ac523d>
52. Ayanda, O. S.; Aremu, O. H.; Akintayo, C. O.; Sodeinde, K. O.; Igboama, W. N.; Oseghe, E. O.; Nelana, S. M. Sonocatalytic degradation of amoxicillin from aquaculture effluent by zinc oxide nanoparticles. *Environ. Nanotechnol. Monit. Manag.* **2021**, *16*, 100513. <https://doi.org/10.1016/j.enmm.2021.100513>
53. Liu, P.; Wu, Z.; Abramova, A. V.; Cravotto, G. Sonochemical processes for the degradation of antibiotics in aqueous solutions: A review. *Ultrason. Sonochem.* **2021**, *74*, 105566. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2021.105566>
54. Pereira, T. C.; Flores, E. M. M.; Abramova, A. V.; Verdini, F.; Gaudino, E. M. C.; Buccioli, F.; Cravotto, G. Simultaneous Hydrodynamic Cavitation and Glow Plasma Discharge for the Degradation of Metronidazole in Drinking Water. *Ultrason. Sonochem.* **2023**, *95*, 106388. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2023.106388>
55. Pournemati, K.; Habibi-Yangjeh, A.; Salmanzadeh-Jamadi, Z. A critical review on application of emerging hybrid cavitation–plasma technology for remediation of wastewater effluents. *J. Water Process Eng.* **2024**, *67*, 106183. <https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2024.106183>
56. Martina, K.; Calsolaro, F.; Zuliani, A.; Berlier, G.; Chávez-Rivas, F.; Moran, M. J.; Luque, R.; Cravotto, G. Sonochemically-Promoted Preparation of Silica-Anchored Cyclodextrin Derivatives for Efficient Copper Catalysis. *Molecules* **2019**, *24*, 2490. <https://doi.org/10.3390/molecules24132490>
57. Bulychev, N. A. Application of intensive hydrodynamic cavitation in liquids for synthesis of hydrogen and nanoparticles. *Int. J. Hydrogen Energ.* **2021**, *46*, 21298–21302. <https://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2021.04.019>
58. Chen, J.; Zeng, X.; Chai, J.; Zhou, G.; Xu, X. Improvement of the emulsifying properties of mixed emulsifiers by optimizing ultrasonic-assisted processing. *Ultrason. Sonochem.* **2023**, *95*, 106397. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2023.106397>
59. Jicsinszky, L.; Buccioli, F.; Chaji, S.; Cravotto, G. Mechanochemical Degradation of Biopolymers. *Molecules* **2023**, *28*, 8031. <https://doi.org/10.3390/molecules28248031>
60. Kuzyk, O.; Dan'kiv, O.; Stolyarchuk, I. The mechanism of the influence of ultrasound on the nucleation and growth of A2B6 nanoparticles in a colloidal solution. *Physica B* **2024**, *691*, 416350. <https://doi.org/10.1016/j.physb.2024.416350>
61. Mason, T. J.; Peters, D. *Horwood Chemical Science Series*; 2. Ed.,; Woodhead Publishing, Cambridge, UK: Cambridge, 2002.
62. Deng, S.; Gangadharath, U.; Chang, C.-W. T. Sonochemistry: A Powerful Way of Enhancing the Efficiency of Carbohydrate Synthesis. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5179–5185. <https://doi.org/10.1021/jo060374w>
63. Vucko, T.; Pellegrini Moise, N.; Lamandé-Langle, S. Value-added carbohydrate building blocks by regioselective O-alkylation of C-glucosyl compounds. *Carbohydr. Res.* **2019**, *477*, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2019.03.008>
64. Traboni, S.; Bedini, E.; Vessella, G.; Iadonisi, A. Solvent-Free Approaches in Carbohydrate Synthetic Chemistry: Role of Catalysis in Reactivity and Selectivity. *Catalysts* **2020**, *10*, 1142. <https://doi.org/10.3390/catal10101142>
65. Dwivedi, S.; Dey, S.; Sau, A. Sugar functionalized coumarin motifs: Synthesis and applications. *Carbohydr. Res.* **2024**, *544*, 109244. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2024.109244>
66. Hahmann, J.; Schüpp, B. N.; Ishaqat, A.; Selvakumar, A.; Göstl, R.; Gräter, F.; Herrmann, A. Sequence-specific, mechanophore-free mechanochemistry of DNA. *102376*. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2024.11.014>
67. Datla, N.; More, P. R.; Arya, S. S. Optimization of hydrodynamic cavitation processing of fresh sugarcane juice: Effect of pressure and time on physiochemical and bioactive properties, sensory and storage study. *Food and Bioactivity* **2025**, *4*, 100467. <https://doi.org/10.1016/j.fooohum.2024.100467>

68. Fouda-Mbanga, B. G.; Tywabi-Ngeva, Z.; Badawy, W. M.; Ebite, C.; Onotu, O. P.; Abogidi, C.; Uzordinma, A. P.; Kaba, S. Green cyclodextrins-derivatives for sustainable remediation of pesticides and heavy metals: A review. *J. Mol. Struct.* **2025**, 1328, 141326. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2025.141326>
69. Xie, Z.; Mahendran, V.; Jonnalagadda, U. S.; Fan, Q.; Su, X.; Fischer, A. F.; Tan, M.; Tao, L.; Jérôme, F.; Kwan, J. J.; Valange, S.; Choksi, T. S.; Amaniampong, P. N.; Liu, W. Boosting energy efficiency and selectivity of glucose oxidation toward glucuronic acid in high-frequency ultrasound using multicavity CuO catalytic cavitation agents. *Green Chem.* **2025**, 27, 573–585. <https://doi.org/10.1039/d4gc03775h>
70. Bera, S.; Mondal, D.; Martin, J. T.; Singh, M. Potential effect of ultrasound on carbohydrates. *Carbohydr. Res.* **2015**, 410, 15–35. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2015.02.008>
71. Carmona, T.; Marcelo, G.; Rinaldi, L.; Martina, K.; Cravotto, G.; Mendicuti, F. Soluble cyanine dye/ β -cyclodextrin derivatives: Potential carriers for drug delivery and optical imaging. *Dyes Pigm.* **2015**, 114, 204–214. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2014.11.014>
72. Kritchenkov, A. S.; Egorov, A. R.; Volkova, O. V.; Kritchenkov, I. S.; Kurliuk, A. V.; Shakola, T. V.; Khrustalev, V. N. Ultrasound-assisted catalyst-free phenol-yne reaction for the synthesis of new water-soluble chitosan derivatives and their nanoparticles with enhanced antibacterial properties. *Int. J. Biol. Macromol.* **2019**, 139, 103–113. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.07.203>
73. Martina, K.; Trotta, F.; Robaldo, B.; Belliardi, N.; Jicsinszky, L.; Cravotto, G. Efficient Regioselective Functionalizations of Cyclodextrins Carried Out under Microwaves or Power Ultrasound. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 9185–9189. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.10.104>
74. Robinson, T. M.; Jicsinszky, L.; Karginov, A. V.; Karginov, V. A. Inhibition of Clostridium Perfringens Epsilon Toxin by β -Cyclodextrin Derivatives. *Int. J. Pharm.* **2017**, 531, 714–717. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.07.070>
75. Zhang, S.; Zhang, L.; Yin, T.; You, J.; Liu, R.; Wang, L.; Huang, Q.; Wang, W.; Ma, H. A mini review on manipulation of carbohydrate for better use in surimi and surimi products: modification and compounding. *J. Sci. Food Agric.* **2023**, 104, 14–20. <https://doi.org/10.1002/jsfa.12906>
76. El Farkhani, M.; Dadou, S.; El Miz, Y.; Elyoussfi, A.; El Miz, M.; Salhi, A.; Koudad, M.; Benchat, N. A review of the chemical modification and applications of starch. *BIO Web of Conferences* **2024**, 109, 01020. <https://doi.org/10.1051/bioconf/202410901020>
77. Greub, L. J.; Wedin, W. F. Effects of Fineness of Grind and Periodic Agitation on Total Available Carbohydrate Values Obtained by Enzyme Saccharification I. *Crop Sci.* **1969**, 9, 691–692. <https://doi.org/10.2135/cropsci1969.0011183x000900060003x>
78. Nawaz, H.; Waheed, R.; Nawaz, M.; Shahwar, D. Physical and Chemical Modifications in Starch Structure and Reactivity. In *Chemical Properties of Starch*; IntechOpen, 2020; <https://doi.org/10.5772/intechopen.88870>
79. Paulik, S.; Jekle, M.; Becker, T. Mechanically and Thermally Induced Degradation and Modification of Cereal Biopolymers during Grinding. *Polymers* **2019**, 11, 448. <https://doi.org/10.3390/polym11030448>
80. Rinaldi, L.; Binello, A.; Stolle, A.; Curini, M.; Cravotto, G. Efficient mechanochemical complexation of various steroid compounds with α -, β - and γ -cyclodextrin. *Steroids* **2015**, 98, 58–62. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2015.02.016>
81. Rinaldi, L.; Martina, K.; Baricco, F.; Rotolo, L.; Cravotto, G. Solvent-Free Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition under Mechanochemical Activation. *Molecules* **2015**, 20, 2837–2849. <https://doi.org/10.3390/molecules20022837>
82. Sipponen, M. H.; Laakso, S.; Baumberger, S. Impact of ball milling on maize (*Zea mays* L.) stem structural components and on enzymatic hydrolysis of carbohydrates. *Ind. Crops Prod.* **2014**, 61, 130–136. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2014.06.052>
83. Zhang, Y.; Li, Q.; Su, J.; Lin, Y.; Huang, Z.; Lu, Y.; Sun, G.; Yang, M.; Huang, A.; Hu, H.; Zhu, Y. A Green and Efficient Technology for the Degradation of Cellulosic Materials: Structure Changes and Enhanced Enzymatic Hydrolysis of Natural Cellulose Pretreated by Synergistic Interaction of Mechanical Activation and Metal Salt. *Bioresour. Technol.* **2015**, 177, 176–181. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2014.11.085>
84. Wang, Q.; Li, L.; Zheng, X. A review of milling damaged starch: Generation, measurement, functionality and its effect on starch-based food systems. *Food Chem.* **2020**, 315, 126267. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.126267>
85. Deshpande, R. H.; Kumar, A.; Katore, M.; Sakhare, S. D.; Inamdar, A. A. Effect of grinding techniques and supplementation of quinoa on the carbohydrate profile of tortillas. *J. Food Sci. Technol.* **2022**, 59, 3600–3608. <https://doi.org/10.1007/s13197-022-05365-9>
86. Lefort, R.; Caron, V.; Willart, J.-F.; Descamps, M. Mutarotational kinetics and glass transition of lactose. *Solid State Commun.* **2006**, 140, 329–334. <https://doi.org/10.1016/j.ssc.2006.09.003>
87. Tyagi, M.; Khurana, D.; Kartha, K. p. R. Solvent-Free Mechanochemical Glycosylation in Ball Mill. *Carbohydr. Res.* **2013**, 379, 55–59. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2013.06.018>
88. Fujita, K.; Nagamura, S.; Imoto, T. Convenient Preparation and Effective Separation of the C-2 and C-3 Tosylates of Alpha-Cyclodextrin. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5673–5676. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(01\)91409-1](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(01)91409-1)
89. Fujita, K.; Tahara, T.; Sasaki, H.; Egashira, Y.; Shingu, T.; Imoto, T.; Koga, T. Inter-glucosyl Attack of Hydroxyl Group to Epoxy Ring of 2a,3a-Anhydro-(2as)- α -Cyclodextrin. Selective Preparation of 3a,2b-Anhydro- α -Cyclodextrin. *Chem. Lett.* **1989**, 18, 917–920. <https://doi.org/10.1246/cl.1989.917>
90. Manuel, S.; Doumert, B.; Saitzek, S.; Ponchel, A.; Delevoeye, L.; Monflier, E.; Hapiot, F. Selective Secondary Face Modification of Cyclodextrins by Mechanochemistry. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 6259–6266. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b00697>
91. Jicsinszky, L.; Tuza, K.; Cravotto, G.; Porcheddu, A.; Delogu, F.; Colacino, E. Influence of the milling parameters on the nucleophilic substitution reaction of activated β -cyclodextrins. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, 13, 1893–1899. <https://doi.org/10.3762/bjoc.13.184>
92. Jicsinszky, L.; Caporaso, M.; Martina, K.; Calcio-Gaudino, E. C.; Cravotto, G. Efficient Mechanochemical Synthesis of Regioselective Persubstituted Cyclodextrin. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, 12, 2364–2371. <https://doi.org/10.3762/bjoc.12.230>

93. Zhang, M.-Q. Drug-specific cyclodextrins: the future of rapid neuromuscular block reversal?. *28*, 347–354. <https://doi.org/10.1358/DOF.2003.028.04.742715>
94. Meistelman, C.; Fuchs-Buder, T.; Raft, J. Sugammadex Development and Use in Clinical Practice. *Curr. Anesth. Rep.* **2013**, *3*, 122–129. <https://doi.org/10.1007/s40140-013-0015-8>
95. Zhuang, T.; Chen, Y.; Xu, J.; Qi, Z.; Ye, J.; Xu, C.; Du, W.; Liu, B.; Zhang, G. Isolation, structural characterization and quality control strategy of an unknown process-related impurity in sugammadex sodium. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2021**, *200*, 114072. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114072>
96. Wang, Z.; Li, L.; Xin, L.; Wu, S.; Liu, Y.; Liao, S.; Ma, P.; Sun, J.; Huang, L. Special Application of ms/ms Method on Determination of Regiochemistry of Sugammadex Series Compounds: Synthesis, Isolation and Structural Characterization for Two Potential Oxidative Impurities in Sugammadex Sodium Finished Pharmaceutical Product. *J. Pharm. Sci.* **2022**, *111*, 306–313. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.08.027>
97. Kovacs, J.; Sallas, F.; Pinter, I.; Marsura, A.; Jicsinszky, L. New Type of Bridged Monoamino-Beta-Cyclodextrins. *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1996**, *25*, 53–56. <https://doi.org/10.1007/BF01041535>
98. Sallas, F.; Kovacs, J.; Pinter, I.; Jicsinszky, L.; Marsura, A. One Step Synthesis of New Urea-Linked β -Cyclodextrin Dimers. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4011–4014. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(96\)00770-8](https://doi.org/10.1016/0040-4039(96)00770-8)
99. Kovacs, J.; Pinter, I.; Jicsinszky, L.; Roos, N.; Marsura, A. Symmetrical and Non-Symmetrical Urea Derivatives of Beta-Cyclodextrin and Piperazine: Application in Capillary Electrophoresis. In *9th Proc. Int. Symp. Cyclodextrins*; Labandeira, J.; VilaJato, J., Eds.; Kluwer Academic Publishers, 1999; pp. 49–52, 49–52. ; https://doi.org/10.1007/978-94-011-4681-4_11
100. Nasri, S.; Lestoquoy, M.; Ponchel, A.; Monflier, E.; Menuel, S. Mechanochemical synthesis of β -cyclodextrin urea derivatives under reactive CO₂ atmosphere by Staudinger aza-Wittig reaction. *RSC Mechanochemistry* **2024**, *1*, 228–234. <https://doi.org/10.1039/d4mr00020j>
101. Adeoye, O.; Conceição, J.; Serra, P. A.; Da Silva, A. B.; Duarte, N.; Guedes, R. C.; Corvo, M. C.; Ricardo, A.-A.; Jicsinszky, L.; Casimiro, T.; Cabral-Marques, H. Cyclodextrin Solubilization and Complexation of Antiretroviral Drug Lopinavir: In Silico Prediction; Effects of Derivatization, Molar Ratio and Preparation Method. *Carbohydr. Polym.* **2020**, *227*, 115287. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115287>
102. Szabo, T.; Szejtli, J.; Szente, L.; Horvath, G.; Peterdi, V.; Szeman, J.; Toth, A.; Komar, P. Process for Producing Hydroxy-Propyl-Alpha-, Beta- and Gamma-Cyclodextrin. *Hu202889b*, 1991.
103. Solms, J.; Egli, R. H. Harze Mit Einschlußshohlräumen Von Cyclodextrin-Struktur. *Helv. Chim. Acta* **1965**, *48*, 1225–1228. <https://doi.org/10.1002/hlca.19650480603>
104. Komiyama, M.; Hirai, H. Preparation of Immobilized β -Cyclodextrins by Use of Alkanediol Diglycidyl Ethers As Crosslinking Agents and Their Guest Binding Abilities. *Polym. J.* **1987**, *19*, 773. <https://doi.org/10.1295/polymj.19.773>
105. Szejtli, J.; Fenyvesi, E.; Zsádon, B.; Szilasi, M.; Décei, L. Water Soluble Cyclodextrin Polymers Substituted by Ionic Groups and Process for the Preparation Thereof US4535152A, 1985.
106. Fenyvesi, E.; Zsádon, B.; Szejtli, J.; Tudos, F. Preparation of cyclodextrin polymers in bead form and control of their characteristics by the parameters of preparation. *Ann. Univ. Sci. Budap. Rolando Eotvos Nominatae, Sect. Chim.* **1979**, *15*, 13–22.
107. Pedrazzo, A. R.; Caldera, F.; Zanetti, M.; Appleton, S. L.; Dhakar, N. K.; Trotta, F. Mechanochemical Green Synthesis of Hyper-Crosslinked Cyclodextrin Polymers. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 1554–1563. <https://doi.org/10.3762/bjoc.16.127>
108. Trotta, F.; Pedrazzo, A. R. Process for Preparing a Nanosponge EP2020075910W, 2020.
109. Retsch GmbH: Three Rules for Optimum Ball Mill Setup (Last access: 02/10/2025) <https://www.retsch.com/files/424265/three-rules-for-the-optimum-ball-setup.pdf>
110. Harper, J. M.; Clark, J. P. Food extrusion. *CRC Critical Rev. Food Sci. Nutr.* **1979**, *11*, 155–215. <https://doi.org/10.1080/10408397909527262>
111. Liu, W.-C.; Halley, P. J.; Gilbert, R. G. Mechanism of Degradation of Starch, a Highly Branched Polymer, during Extrusion. *Macromolecules* **2010**, *43*, 2855–2864. <https://doi.org/10.1021/ma100067x>
112. Guiao, K. S.; Gupta, A.; Tzoganakis, C.; Mekonnen, T. H. Reactive extrusion as a sustainable alternative for the processing and valorization of biomass components. *J. Cleaner Prod.* **2022**, *355*, 131840. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2022.131840>
113. Poulesquen, A.; Vergnes, B.; Cassagnau, P.; Gimenez, J.; Michel, A. Polymerization of E-Caprolactone in a Twin Screw Extruder. *Int. Polym. Proc.* **2001**, *16*, 31–38. <https://doi.org/10.3139/217.1626>
114. Vergnes, B.; Berzin, F. Modeling of Reactive Systems in Twin-Screw Extrusion: Challenges and Applications. *CR Chimie* **2006**, *9*, 1409–1418. <https://doi.org/10.1016/j.crci.2006.07.006>
115. Pedrazzo, A. R.; Trotta, F.; Hoti, G.; Cesano, F.; Zanetti, M. Sustainable Mechanochemical Synthesis of Beta-Cyclodextrin Polymers by Twin Screw Extrusion. *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2021**, *29*, 251–263. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-15187-5>
116. Zhao, D.; Zhao, L.; Zhu, C.-S.; Huang, W.-Q.; Hu, J.-L. Water-insoluble β -cyclodextrin polymer crosslinked by citric acid: synthesis and adsorption properties toward phenol and methylene blue. *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2009**, *63*, 195–201. <https://doi.org/10.1007/s10847-008-9507-4>
117. Bednars, S.; Lukasiewicz, M.; Mazela, W.; Pajda, M.; Kasprzyk, W. Chemical structure of poly(β -cyclodextrin-co-citric acid). *J. Appl. Polym. Sci.* **2010**, *119*, 3511–3520. <https://doi.org/10.1002/app.33002>
118. Liu, C.; Song, L.; Cao, S.; Zhang, H.; Han, J. Green synthesis of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin polymers crosslinked by citric acid for highly efficient removal of methylene blue. *Polymer* **2023**, *280*, 126043. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2023.126043>
119. Pedrazzo, A. R.; Cecone, C.; Trotta, F.; Zanetti, M. Mechanosynthesis of β -cyclodextrin Polymers Based on Natural Deep Eutectic Solvents. *ACS Sust. Chem. Eng.* **2021**, *9*, 14881–14889. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.1c04988>

The power of mechanochemistry in the chemical transformation of carbohydrates

In recent decades, green chemistry and the rise of new, cheaper devices have focused on chemical transformations initiated by physical stress. Humans have, for millennia, harnessed mechanochemical phenomena in processes like grinding and forging without a complete understanding of their chemical aspects. The field of mechanochemistry, devoted to elucidating these processes, has emerged much more recently. Mechanochemical transformations occur as a result of mixed physical effects. Although not all physical phenomena are suitable for chemical transformation, many chemical transformations caused by physical stress are rarely unavoidable. Although cavitation (the tiny implosion of microbubbles) has been a harmful phenomenon for a long time, it has recently been found suitable in chemical transformations. Cavitation can be induced not only by fluid flow but also by ultrasound or laser light.

In this review, we provide a brief overview of the historical development and everyday role of the field of mechanochemistry. We present the theoretical background of the change of chemical bonds under physical impact, which sheds light on the limitations of simulations of mechanochemical transformations from the point of view of theoretical chemistry, reaction kinetics and reaction mechanisms. Complex instrumentation is not necessarily required for mechanochemical transformations because the limitations of liquid and solid phase reactions and the most commonly used devices demonstrate that simpler alternatives exist. Many mechanochemical transformations occur in a hidden way due to physical forces. Mechanochemical syntheses are generally well-scalable or convertible into continuous production, and these properties of the mechanochemical transformations can significantly reduce development and production costs.

Carbohydrate chemical transformations require sophisticated methods that are often complex, but the application of mechanochemistry can simplify or make them greener. Cavitation technologies accelerate reactions, but the radicals generated by cavitation can also cause undesirable side reactions. However, the radical

formation via cavitation can also be favourable, eliminating the need for conventional radical-forming compounds, as demonstrated in the case of the phenol-in reaction.

Reaction mechanism studies of solid phase reactions are more complex because online reaction monitoring and sampling are challenging. Solvent-free synthesis, often implemented using grinding or extrusion, increases the green chemical nature of the process and can reduce purification costs. In solvent-free reactions, classical side reactions in solution are absent or limited, which can increase the efficiency of syntheses requiring high purity.

The mechanochemical preparation of simple organic molecules is not uncommon, but the study of such oligo- and polysaccharides is still in the experimental phase. The physical impact is most often limited to the efficient production of nanoparticles. We have demonstrated the usability of mechanochemical methods in poly- and oligosaccharide transformations, especially in cyclodextrin derivatisation. Preparing cyclodextrin derivatives is often challenging because of their limited solubility and difficulties achieving a desired regio- and stereoselectivity. Mechanochemical activation can exploit the different reactivity of the three types of hydroxyls, which can be advantageous in regio- and stereoselective syntheses. The preparation of various cyclodextrin polymers is a good example of how the cross-linking reaction is not only more efficient, but the isolation of the products is also more effective in solvent-free reactions. Extrusion has been known for two hundred years, but the organic chemical reactions occurring during the process are less studied. Because complex systems are in organic material extrusion, such as food production, synthetic reactions are less studied, and research focuses primarily on degradation processes.

The mechanochemistry in carbohydrate conversion is gaining ground and will likely play an even more influential role shortly, exploiting the advantages of green chemistry.

Görbeillesztés nélküli komponensprofil-kinyerés az analitikai kémiában (MTA doktori értekezés összefoglaló)

RAJKÓ Róbert^{a,*}

^aNeumann János Egyetem GAMF Műszaki és Informatikai Kar, Izsáki út 10., 6000 Kecskemét, Magyarország

Bevezetés és célkitűzések

Az analitikai kémiai mérések során jelentős esetben kapunk mátrixba vagy általánosan többdimenziós adattömbbe rendezhető mérési adatokat. Ezek kiértékelésére, rendszerezésére, elméleti vizsgálatára alakult ki az 1970-es évektől kezdve a kemometria mint kémiai diszciplína, melynek létrejötté *Wold*, *Kowalski* és *Massart* kutatók nevéhez köthető. Említésre méltó, hogy Magyarországon az 1980-as évek elejétől szerveznek Kemometria elnevezésű szemináriumokat, szimpóziumokat, majd 1997-ben *Conferentia Chemometrica '97* néven az első hazánkban rendezett nemzetközi konferencia is sikeresen megvalósult.

A kemometria a többváltozós/többdimenziós kémiai vagy hasonló jellegű mérési adatok kiértékelésére szolgáló módszerek összességét jelenti. Egy kicsit részletesebben, a kemometria a kémiai és analitikai kémiai információtartalom minél teljesebb (közel optimális) kinyeréséhez szükséges matematikai statisztikai, lineáris algebrai, konvex geometriai, információtechnológiai és számítástechnikai, ill. formál logikai módszerek és eljárások célirányos alkalmazásait foglalja magába. A kemometria tehát a kémia, a matematika és az informatika mérési adat-központú határtudománya, mégis vannak olyan elméleti jellegű kemometriai levezetések, amikor az adatokat egyes tulajdonságaik alapján általánosítjuk és így konkrét mérési adattól függetlenül végezhetjük elméleti vizsgálódásainkat. Nagyon gyakran számítógéppel szimulált „mérési” adatokkal (is) dolgozunk. Az elméleti kemometria keretében, a molekulamodellezés elnevezés analógiájára, adatmodellezésnek nevezhetjük az előbb vázolt tevékenységet (az informatikában használt adatmodell fogalom eltér az előzőekben leírtaktól, hiszen ott egy logikai adatbázishoz rendelik és programozási technikákkal hozzák kapcsolatba).

Wallace már 1960-ban megfogalmazta azt az adatmátrixokra vonatkozó alapvetést, ami a kemometria alapkövét jelentette: “Ha az elegyben lévő minden komponensnek eltérő a spektruma és a kifejlődő (elúciós) koncentráció profilja, akkor az adatmátrix *algebrai rangja* (*pseudorangja* zaj esetén) és a rendszerben lévő *komponensek száma* között a kapcsolat egyértelmű. Az egyetlen feltétel a *Bouguer-Lambert-Beer-törvény* érvényesülése.” ($A = C \cdot S^T + R$,

ahol C a koncentráció mátrix, S az egységnyi koncentrációhoz tartozó tiszta komponensek spektrumait tartalmazó mátrix, A az adatmátrix, pl. egy spektroszkópiai mérés során az adott mintákra kapott, több hullámhosszon mért abszorbanancia értékek, R a reziduális (maradék) mátrix, ami gyakran a mérési hibához (zajhoz) rendelhető, az értékelhető jelinformációtól elkülönült rész). Kezdetben tehát a lineáris algebra, de főként a mátrixaritmetika vizsgálata jelentette a fő irányvonalat, mennyire lehet ezen elveket analitikai kémiai mérések adatainak kiértékelésére használni. A legfontosabb alapmódszer a *szinguláris érték felbontás* (Singular Value Decomposition, SVD). Általában a nagyon kicsi szinguláris értékhez tartozó szinguláris vektorokat elhagyjuk, így dimenzióredukciót érhetünk el. A következő lépésben, a *főkomponens elemzés* (Principal Component Analysis, PCA) eredménye alakítható ki az SVD felhasználásával. A főkomponens elemzés alap gondolata az, hogy az eredeti adatmátrixot két mátrix szorzatával adjuk meg. Végtelen sok ilyen felbontás létezik, viszont olyan megkötésekkel, mint ortogonalitás és normálás, a merev forgatástól eltekintve egyértelmű felbontást kapunk. Minden adatredukciós eljárás egyik fontos lépése az adatok előkészítése (data pre-processing). Itt csak utalunk a centrálásra, a skálázásra, az egységnyi hosszra történő normálásra. A fentiekben vázolt feladat megoldására (C és S együttes becslése az A adatmátrix dekompozíciójával, felbontásával) két markáns irányvonal alakult ki:

- az összes C és S megengedett megoldás feltérképezése (Self-modeling Curve Resolution – SMCR: görbeillesztés nélküli komponensprofil-kinyerés),
- egyetlen C és S megengedett megoldás megtalálása (Multivariate Curve Resolution – MCR: többváltozós görbelfelbontás).

Mindkét irányvonal kényszerfeltételeket (constraints) használ a megengedett megoldás-halmaz (set of feasible solutions, SFS), vagy más kifejezéssel megengedett megoldás-tartomány (feasible region, FR) esetleges szűkítésére. A legkézenfekvőbb (természetes) kényszerfeltétel a nemnegativitás: a koncentráció sohasem lehet negatív és a legtöbb spektrum (jól beállított alapvonallal mérve!) szintén nem tartalmazhat negatív értéket (de kivétel pl. a cirkuláris dikroizmus (CD) spektroszkópia).

* E-mail: Prof.Rajko@gmail.com

Az értekezésem címének megfelelően, a görbeillesztés nélküli komponensprofil-kinyerés (mint a kemometria egyik meghatározó területe) témakörében megjelent publikációimat kívántam összefoglalni önálló, jól meghatározott tudományos kérdés (görbeillesztés nélküli komponensprofil-kinyerés) megoldásával foglalkozó 2005-2020 között megjelentetett eredményekkel.

A mérési adatok modellezése kapcsán első körben elméleti fejlesztéseket tűztem ki magamnak, amely *Lawton és Sylvestre* 1971-ben, ill. *Borgen* 1985-86-ban publikált eredményeinek tovább gondolásával indult a megengedett megoldás-tartományok számítógépes geometriai módszerekkel történő analitikus meghatározásával. Azután *Henry* cikkének eredményét vizsgáltam meg és a természetes dualitás igazolását szándékoztam elvégezni minimális kényszer-feltételeket alkalmazva. Tauler cikkére reagálva a megengedett megoldás-tartományok határainak számítását és a forgatási bizonytalanság meghatározását készítettem tüzetesen elemezni. Felismerve, hogy az LS módszer L_1 normán, a *Borgen* módszer viszont az első-sajátvektor-értékei-1 normán alapul, a Borgen normák általános megfogalmazását és vizsgálatát gondoltam megvalósítani. *Abdollahi és mtsai* kétkomponensű rendszereket vizsgált numerikus módszerekkel (*mcrbands* szkript és rácsmódszer), viszont én felismertem, hogy a feladat elvégezhető analitikus levezetésekkel is. Ismert-profil kényszerfeltétel alkalmazását határoztuk el fajtaalapú részecske-raj-optimalizálás alkalmazásával. Tovább lépve, nemcsak az ismert-profil, hanem az unimodalitás kényszerfeltételek alkalmazása és a Borgen módszer dualitáson alapuló kidolgozása mellett döntöttünk. A Borgen módszer alkalmazása néha megmagyarázhatatlan hibaüzenettel végződött, melynek kivizsgálását kívántuk elvégezni és ennek kapcsán az adat-alapú egyértelműen meghatározható profilbecslés definícióját és kimutatását kidolgozni. Az MCR és SMCR területen dolgozó néhány nemzetközi kiválósággal karöltve egy áttekintő (review) cikk megírását határoztuk el. Két- és háromkomponensű három-utas adattömbök nemnegatív egyértelmű felbonthatóságának boncolgatását választottuk következő feladatként. Tovább lépve, kétkomponensű három-utas adattömbökre analitikus megoldástartományt meghatározó módszer kifejlesztését céloztuk meg. Az elméleti blokk lezárásaként, ritkás profil-mátrixokra történő nemnegatív többváltozós görbefeletbontás során az L_0 , L_1 és L_2 normák szerepét kívántuk tisztázni. A mérési adatok kiértékeléséhez kapcsolódó gyakorlati fejlesztéseket és alkalmazásokat a PLS regresszióhoz, a túlillesztés elkerülésére, alternatív érvényesítési eljárás kidolgozásával indítottuk. A következőkben az MCR-ALS algoritmus néhány meglepő gyakorlati tulajdonságainak összegyűjtését és elemzését határoztam el. *Lopes et al.* cikkével kapcsolatban kritikai megjegyzéseimnek publikálását döntöttem el. HPLC/FT-IR mérések során az eluens-hatás kemometriai eliminációját céloztuk meg. A továbbiakban a meloxikám (ME) és a mannit (MA) mint hordozóanyag fizikai és olvadék keverékének kioldódási viselkedésének jellemzését választottuk. Folytatásként a ME-MA binér rendszerek kioldódási vizsgálata során

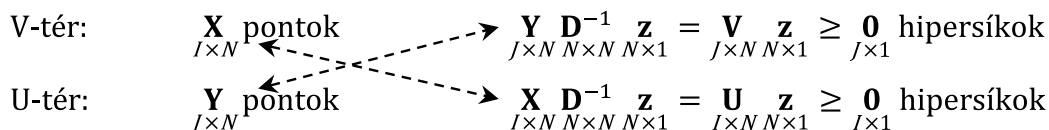
a görbeillesztés nélküli komponensprofil-kinyerő módszer alkalmazhatóságának vizsgálata mellett döntöttünk. Érdekes újdonságnak ígérkezett a lokális rang kényszerfeltétel vizsgálata és a lokális rangvesztés fogalmának bevezetése és értelmezése. Befejezésként, kalibrációs mintákból hiányzó zavaró komponensek jelenléte esetén koncentráció meghatározáshoz dualitás alapú általánosított rang-eltüntető algoritmus kifejlesztése vetődött fel, realisztikus hibabecsléssel, mivel pl. ez utóbbival az akkor rendelkezésre álló GRAM módszerek nem rendelkeztek.

Tudományos megállapítások tézisei (T1-T20)

T1. Számítógépes geometriai módszerekkel a megengedett megoldás-tartományokat analitikusan határoztam meg háromkomponensű rendszerekben [P1]. 1971-ben *Lawton és Sylvestre* (LS) vezette be a módszert és az elnevezést (SMCR) két-komponensű rendszerek felbontására. Háromkomponensű rendszerekre *Borgen* és munkatársai általánosították *Lawton és Sylvestre* módszerét, sajnos azonban a cikkek alapján sokáig nem tudták rekonstruálni, ill. maradéktalanul értelmezni az algoritmust. Ún. számítógépes geometriai módszereket alkalmaztam a kemometriai irodalomban elsőként, így egy igen gyors Matlab implementációt sikerült készítenem. Az általam *Borgen grafikon*-nak (*Borgen plot*) elnevezett ábra elkészítéséhez először az adatmátrixunk normalizálását végeztem el az egyes sorok, ill. oszlopok összegeit felhasználva. A normalizálás okozta dimenzió-csökkenés miatt az absztrakt 2-dimenziós síkon lévő adatpontok konvex burkának meghatározását a *conv-hull* Matlab függvénnyel végeztem (első számítógépes geometriai módszer). Megkaptuk a belső poligont (inner polygon), amit egy megengedett megoldás szimplexe – vagyis három komponens esetén háromszög –, egyetlen oldala sem metszhet, legfeljebb érintheti. A *Fourier-Motzkin eliminációs módszer* (FMEM) egy lineáris egyenlőtlenségrendszerből a redundáns egyenlőtlenségeket szűri ki. A redundáns egyenlőtlenségek észlelése a csúcsok és szélső irányok listájának kezelésével a dupla-deszkripció (double description (DD)) módszerrel történt, amit a Matlabban a *cddmex* harmadik fél által fejlesztett C/C++ alacsony szintű programnyelven készített és előre lefordított külső függvénnyel valósítottam meg (második számítógépes geometriai módszer). A nem redundáns felsíkok a külső poligont (outer polygon) határozzák meg. A megengedett megoldás-tartományok a belső és a külső poligonok között keresendők, tehát a nemnegatív profilok absztrakt pontjai a külső poligonon belül helyezkednek el, és egy háromszög csúcsaként a belső poligont körbeveszik, azaz lineáris konvex kompozícióként az adatpontok előállíthatók. Ebben a tanulmányban vezettük be az Average Orthogonal Distance from the Linear Subspace (AODLS) elnevezésű mértéket, ami egy pontthalmaz átlagos ortogonális távolságát adja meg egy lineáris altértől. Az AODSL segítségével kimutattuk, hogy a *Lawton és Sylvestre* által használt adathalmaz akár négy komponens is tartalmazhat kettő helyett.

T2. Igazoltam a természetes dualitást a minimális kényszerfeltételű görbeillesztés nélküli komponensprofil-kinyerés során [P2]. Ebben a közleményben sikerült általánosan igazolnom, hogy ha a koncentráció és spektrális profilokra csak a nemnegativitás feltételezéssel élünk, akkor a V-térben lévő pontok számával fog megegyezni az U-térben lévő hipersíkok száma és fordítva. Sőt a konvex csúcsok definícióját értelmezve azt a szigorúbb megállapítást tehetjük, hogy a V-térben lévő külső konvex csúcsok által meghatározott

lapok (facets) megfelelnek az U-térben lévő megfelelő belső konvex csúcsoknak és fordítva. Mivel a belső konvex csúcsokhoz a megfelelő térbe transzformált profilok, mint pontok rendelkeznek, így az SMCR feladat redukálható a belső politópok (három komponens esetén 2-dimenzióban politópok) meghatározására és így az esetlegesen időigényes és bonyolult számítógépes geometriai módszerek mellőzhetők és/vagy egyszerűbbre cserélhetők. A természetes dualitást a következő összefüggés-hálózattal illusztráltam:



T3. Számítottam a megengedett megoldás-tartományok határait és meghatároztam a forgatási bizonytalanság mértékét [P3]. Gemperline vezette be először a megengedett megoldás-tartományok terjedelmének (range of feasible solutions) meghatározását az egyes komponensek profiljainak görbe alatti területe (azaz az L1 normájuk) maximalizálásával, ill. minimalizálásával. Később Tauler egy másik vektornormát, az L2 euklideszi normát alkalmazta és bevezette a jel hozzájárulás függvényt (signal contribution function, SCF). Az elképzelést, hogy két szélsőértékkel elég lesz jellemezni a forgatási bizonytalanságot, nyilvánvalóan Lawton és Sylvestre kétkomponensű megoldása sugallta. Azonban kimutattam, hogy két szélsőérték általában nem elegendő. Ehhez az általam fejlesztett és korábban bemutatott Borgen-plot rajzoló Matlab szkriptemet használtam fel. A rotációs bizonytalanság számszerűsítésére bevezettem a komponensek koncentráció és spektrum szerinti Borgen grafikonbeli megengedett megoldástartományainak területe és a külső poligon területe között számolt arányt, valamint a Gemperline-Tauler módszerrel kapott maximum és minimum SCF értékek különbségét. A Gemperline-Tauler módszer komponensenként, a koncentráció és spektrum hatás megkülönböztetése nélkül nyújt információt, míg a terület-arány külön a koncentrációra és külön a spektrumokra is meghatározható. A probléma megvilágításához képzeljük el, hogy az egyik komponens spektruma ismert. Így az ehhez tartozó rotációs bizonytalanság nulla lesz. Azonban a koncentrációhoz tartozó rotációs bizonytalanság nem feltétlenül lesz nulla. A Gemperline-Tauler módszerrel kapott maximum és minimum SCF értékek különbsége viszont ebben az esetben hibás eredményt ad: ha az érték nulla, akkor nem kezelte megfelelően a koncentrációban maradt rotációs bizonytalanságot; ha értéke nem nulla, akkor nem megfelelően kezelte az ismert spektrumot.

T4. Defináltam a Borgen-normát és tisztáztam alkalmazhatóságát [P4]. A Borgen-normák definícióját és részletes leírását adtam meg, amely téma először jelent meg a kémi-

ai szakirodalomban. A Borgen-normák általános alakját a következőképpen határoztam meg: . Bemutattam még a Borgen normák esetére az általános levezetéseket az SMCR-rel kapcsolatban. Az egyik legfontosabb és legmeglepőbb következtetésem, hogy a rotációs bizonytalanság mértéke függ az alkalmazott Borgen normától a minimális kényszerfeltételű (nemnegatív összetétel- és jel-profilok vételezése) SMCR esetén. Tisztáztam, hogy a Borgen grafikonok segítségével visszatranszformált profilsávokat utólag normalizálhatjuk, vagy változatlanul hagyhatjuk. A nem normalizált sávterületek alkalmasak a komponensek rotációs bizonytalanságának összehasonlítására egy kiválasztott Borgen normára vonatkozóan; míg a normalizált sávterületek a különböző Borgen-normákból adódó rotációs bizonytalanság összehasonlítására használhatók egy kiválasztott komponensre. Ezenkívül megállapítottam, hogy a különböző Borgen-normákkal elvégzett SMCR vizuális validációs eljárásaként használható a valódi profilok unimodalitásának eldöntésére a profilsávok alapján, előzetes fizikai vagy kémiai ismeretek vagy az adatokra vonatkozó feltételezések nélkül.

T5. Kétkomponensű rendszerek megengedett megoldás-tartomány határait értelmeztem és analitikus számítási módszert adtam meg [P5]. Korábban Abdollahi és mtsai egy kétkomponensű rendszer SMCR-éhez a transzformációs mátrix elemeinek kiszámításához és sávhatárok meghatározásához a Tauler-féle *mcrbands* Matlab szkriptet és a Maeder-féle rácsmódszert használták. Egyik módszer sem analitikus, hanem iteratív, meglehetősen nagy számításigénnyel. Régóta köztudott, hogy Lawton és Sylvestre megközelítése analitikusan, tehát nem iteratív módon adhatja a megengedett megoldás sávhatárait. Elsőként a szakirodalomban, egyértelmű kapcsolatot mutattam be Lawton és Sylvestre, Tauler, valamint Maeder megközelítései között. A Tauler-Gemperline-féle SCF maximumának és minimumának kétkomponensű rendszerekre vonatkozó számításához szükséges transzformációs mátrix elemeit a következőképpen adtam

meg az 1. komponensre: $\bar{t}_{12,MAX,1} = \frac{\bar{x}_{2,xBl}}{\bar{x}_{1,xBl}}, \bar{t}_{21,MAX,1} = \frac{\bar{x}_{1,xAu}}{\bar{x}_{2,xAu}}; \bar{t}_{12,MIN,1} = \frac{\bar{x}_{2,xBu}}{\bar{x}_{1,xBu}}, \bar{t}_{21,MIN,1} = \frac{\bar{x}_{1,xAl}}{\bar{x}_{2,xAl}}$
 illetve a 2. komponensre: $\bar{t}_{12,MAX,2} = \frac{\bar{x}_{2,xBu}}{\bar{x}_{1,xBu}}, \bar{t}_{21,MAX,2} = \frac{\bar{x}_{1,xAl}}{\bar{x}_{2,xAl}}; \bar{t}_{12,MIN,2} = \frac{\bar{x}_{2,xBl}}{\bar{x}_{1,xBl}}, \bar{t}_{21,MIN,2} = \frac{\bar{x}_{1,xAu}}{\bar{x}_{2,xAu}}$

A könnyebb ellenőrizhetőség végett tanulmányomhoz mellékeltem a részletes számításokat elvégző Matlab szkriptet, ill. néhány mesterségesen előállított hibaszint mellett a minimum és maximum SCF-ekhez tartozó sávhatárokat is, és megfigyeltem a hibaszint okozta jellegzetes torzulásokat. Megemlítem, hogy amíg a *Tauler-féle mcrbands* és a *Maeder-féle rácsmódszer* az eredeti kezdő profilbecslésekhez ad határokat, addig az LS-alapú számításom csak normalizált határokat ad, azonban ez utóbbi eljárás analitikus és nem-iteratív.

T6. *Speciális rácskereső módszerrel az ismert-profil kényszerfeltétel alkalmazását dolgoztam ki a forgatási bizonytalanság csökkentésére* [P6]. Háromkomponensű rendszerek esetén az összes összetartozó megengedett-megoldás halmazt egy speciális rácskeresés módszerrel határoztuk meg, ami a fajtaalapú részecske-raj-optimalizálás (Species-based Particle Swarm Optimization, SPSO) algoritmuson alapul. A módszert zajmentes és zajos adatsor segítségével ellenőriztük. Az eredmények azt mutatták, hogy a módszer alkalmas az adatok elemzésére, azonban meglehetősen időigényes. A kifejlesztett módszerrel az egyenlőség kényszerfeltételt (ismert koncentráció vagy spektrális profil figyelembevétel: ismert-profil) is alkalmaztuk és várakozásunknak megfelelően a forgatási bizonytalanság és a megengedett megoldás-tartományok drasztikusan csökkentek. Részletekbe menően megmutattuk még, hogy az ismert-profil kényszerfeltétel a komplementer komponensekre vonatkozóan egyenesek megfelelő szakaszaira egyszerűsödő megengedett-tartományokat eredményez.

T7. *Az ismert-profil és unimodalitás kényszerfeltételek alkalmazását dolgoztam ki dualitás alapú görbeillesztés nélküli komponensprofil-kinyeréshez* [P7]. A görbeillesztés nélküli komponensprofil-kinyerés (SMCR) módszerei a mátrix alapú adatkészletekhez a teljes megengedett megoldás-tartományokat adják meg csak nemnegatív kényszerfeltétel alkalmazásával. Úgy tűnik, hogy konvex geometriai szemlélet is szükséges a görbefeblontó módszerek megértéséhez és fejlesztéséhez, mivel a gyakran komplikált (lineáris) algebrai koncepciók kizárólagos alkalmazása megakasztotta a Borgen módszer alaposabb megértését 20 éven keresztül. Az analitikai SMCR módszereket vizsgáltuk felül és írtuk le a dualitás alapelveihez kapcsolódó egyszerű fogalmak segítségével. Ezenkívül, először a szakirodalomban, az egyenlőség (ismert-profil) és unimodalitás kényszerfeltételeket sikeresen implementáltuk a Lawton–Sylvestre módszerhez. A Borgen grafikonok megrajzolásához is egy korszerűbb eljárást fejlesztettünk az ismert-profil kényszerfeltétel alkalmazásához. Két- és háromkomponensű HPLC-DAD adatsorokat szimuláltunk és

elemeztük őket az újabb kényszerfeltételek felhasználásával és azok nélkül. Az *LSandBP* Matlab szkriptünk a dualitás elvén alapuló egyszerűsítéseket tartalmazza így a Borgen grafikonok néhány másodperc alatt elkészültek. A dualitás elvén alapuló egyszerűsítés pl., hogy az egyik absztrakt térben (mondjuk az oszlop térben) konvex burok algoritmus-sal meghatározott belső poligon a duális absztrakt térben (mondjuk a sor térben) a külső poligont határozza meg, ami igaz fordítva is, azaz a másik absztrakt térben (mondjuk a sor térben) meghatározott belső poligon az első absztrakt tér (mondjuk az oszlop tér) külső poligonját rögzíti. Így nem kell a számításgényes dupla-deszkripció (DD) (*cddmex*) számítógépes geometriai algoritmust igénybe vennünk. A másik egyszerűsítés, hogy elegendő csak az egyik absztrakt térben meghatározni a Borgen szimplexekeket (Borgen háromszögek három komponens esetén), mert a dualitás elvének alkalmazásával a másik absztrakt térben iteráció nélkül megkapjuk azokat.

T8. *Bevezettem az adat-alapú egyértelműen meghatározható profilbecslés fogalmát és tételyszerűen megadtam kimutatási lehetőségeit* [P8]. A Manne tételek kritikáját és új elvek megfogalmazását végeztük el. Sikertelt bemutatnunk egy ellenpéldát, amikor *Manne 1. és 2. tétele* teljesül, de a felbontás nem lesz egyértelmű. A megtalált ellenpélda ösztönzött bennünket, hogy áttekintsük újra az egyértelmű felbontás lehetőségeit, ill. a Manne tételek helyett megfelelő megfogalmazást találjunk. A Manne tételek a profil-alapú egyértelműségekre vonatkoznak, míg az általunk bevezetett eljárás az adat-alapú egyértelműségekre vonatkozik. Két formában fogalmazhatjuk meg az adat-alapú egyértelműen meghatározható profilokra vonatkozó tételünket:

1. forma – Ha a Borgen grafikonon (vagy annak általánosításán háromnál több komponens esetén) találunk olyan pontot, amely mind a belső és mind a külső poligonok valamely csúcspontjaihoz tartozik és ennek következtében a Borgen háromszögek (általánosan Borgen szimplexekek) közös csúcspontja, ez a pont egyértelmű megoldás lesz az adott komponens részére.
2. forma – Ha egy komponensnek van szelektív ablaka az egyik irányban/módban/útban (pl. spektrum) és a másik irányt/módot/utat (pl. koncentráció) tekintve ennek a komponensnek van zéró ablaka, ahol az összes zavaró komponens megjelenik, akkor ennek a komponensnek a második irányban/módban/útban található (koncentráció) profilja egyértelműen meghatározható.

Elsőként a kemometriai szakirodalomban az alábbi egyértelműségi kategóriákat vezettük be: Nem-egyértelmű felbonthatóság (non-uniqueness), azaz egyetlen profil sem

adható meg egyértelműen. Töredékes-egyértelműség (fractional uniqueness): egy komponens egyetlen profilja adható meg egyértelműen, a többi nem. Részleges-egyértelműség (partial uniqueness): egy komponens összes profilja egyértelműen megadható. Teljes-egyértelműség (full uniqueness): az összes komponens összes profilja egyértelműen megadható.

T9. *Részletekbe menően áttekintettem és összehasonlítottam az újabb görbeillesztés nélküli komponensprofil-kinyerő módszereket [P9]. Ez az áttekintő mű az addig megjelent görbeillesztés nélküli komponensprofil-kinyerő módszerek áttekintését adta meg. Kiemelendő, hogy a társszerzők között Prof. Maeder, Prof. Tauler, Prof. Abdollahi és Prof. Neymeyr is ott voltak, az alkotás igazi nemzetközi kooperációban készült. A forgatási bizonytalanság feltárásával kapcsolatban szintetikus és valós adatokat elemezve megállapítottuk, hogy bár a végeredmény nagyon hasonló a bemutatott eljárások algoritmusai lényegi különbséget mutatnak. A Borgen-Rajkó grafikonok számítása explicit módon történik, így nagyon gyorsan megkapjuk az eredményt. Ez az elméleti megfontolásokon alapuló módszer érvényesítésre (validation) használható. Az egyetlen hátránya, hogy valós, zajjal terhelt adatokra nem mindig alkalmazható. A szimplex és poligon tágitás (simplex and polygon inflation) módszerek eredménye nagyon hasonlít az előző elméleti alapú módszerrel kapottra. Az előnye ennek a közelítő módszernek, hogy valós zajjal terhelt adatokkal is működik. Az MCR-BANDS algoritmus teljesen különböző. Ez talán a legkönnyebben elérhető program és bármilyen komponens szám esetén használható. Az algoritmus könnyen implementálható, főképp Matlab-ban, mivel ott készen elérhető nemlineáris optimalizációs eljárások használhatók nemlineáris kényszerfeltételekkel. Itt a zajhatást újrámintázó, pl. bootstrapping eljárásokkal térképezhetjük fel. A hátránya, hogy csak közelíteni tudja a valós sávmegoldásokat, mivel csak két extrém, norma-alapú megoldás alapján dolgozik.*

T10. *Igazoltam, hogy Kruskal elégséges és szükséges feltétele két-, ill. háromkomponensű háromutas adat-tömbökre sérülhet és legfeljebb csak elégséges maradhat [P10]. A méréseink során az egyértelmű felbontás az egyik legvonzóbb tulajdonság, hogy trilineáris adattömböt hozunk létre kapcsolt technikákkal. Sajnos a triadikus dekompozíció identifikálása még nem teljesen feltárt, annak ellenére, hogy elméleti és gyakorlati fontossága ismert. A rang-vesztéssel (rank deficiency) sújtott lódingú (loading) adattömbökre egyelőre Kruskal által bevezetett egyenlőtlenség alkalmazható. Vizsgálódásainkból levontuk a következtetést, hogy Kruskal elégséges és szükséges feltétele két-, ill. háromkomponensű háromutas adattömbökre sérülhet és legfeljebb csak elégséges maradhat. Ten Berge és Sidiropoulos igazolta, hogy esetekben a nulla értékek speciális mintázata esetén lehetséges egyértelmű felbontás annak ellenére, hogy a Kruskal egyenlőtlenség nem teljesül, ezt most mi igazoltuk és esetekre is. Az adat-alapú egyértelműség elvének alkalmazásával a következő feltételeknek kell teljesülniük az egyértelmű felbontáshoz a Kruskal egyenlőtlenség nem*

teljesülése esetén: 1) trilinearitás, 2) szelektív ablakok jelenléte, és végül 3) a speciálisan elhelyezkedő zérusok mintázata. Fontos konklúzió, hogy a Kruskal egyenlőtlenség teljesülése nem feltétlenül szükséges a kényszerfeltételes trilineáris dekompozícióhoz két-, ill. háromkomponensű háromutas adattömbök esetében.

T11. *Analitikusan megadtam és értelmeztem a megengedett megoldás-tartományokat kétkomponensű három-utas adattömbök esetén [P11]. A mátrix alapú adatok helyett kétkomponensű három-utas (azaz 3D) adattömböket vizsgáltunk. Így módon az LS módszer egy újabb általánosítását kaptuk. Az elemzett adattömbök alapján a következő megállapításokat tettük. $k\{2,2,2\}$ adattömbök esetén a bemutatott algoritmusunk mindig gyorsan és megfelelően működött, ugyanazt az egyértelmű megoldást szolgáltatva, mint pl. az iteratív eljárás alapuló PARAFAC. $k\{2,2,1\}$ adattömbök esetén a Kruskal egyenlőtlenség sérül: , tehát az egyértelmű megoldás nem biztosított. A koncentráció mátrix k -rangja 1 (rangátfedés (rank overlap)), ami a profilok lineáris arányosságának, esetleg megegyezésének következtében alakul ki. Ebben az esetben meglepő módon az összes megengedett megoldás-tartományba eső megoldás trilineáris lesz, azaz nem jelent előnyt a trilineáris kényszerfeltétel alkalmazása, nem kapunk egyértelmű megoldásokat. Fontos következtetésünk, hogy ez a fajta három-utas adattömb bilineáris adatként kezelendő: minden egyes mátrixszelet vizsgálata ugyanarra az eredményre vezet. Adattömbként kezelés csak a szabotosságot és pontosságot csökkentheti a mérési zaj hatásától függően. Kimondtuk, hogy ezeket a megállapításokat általánosíthatjuk $k\{N,N,1\}$ típusú adattömbökre, amikor az utolsó út szerinti profilok megegyeznek, azaz $k_3=1$ (N helyett).*

T12. *Ritkás profil-mátrixok esetén tisztáztam az L_0 , L_1 és L_2 normák szerepét nemnegatív többváltozós görbefeletbontás során [P12]. Az SMCR módszer segítségével határoztunk meg ritkás (sparse) profilokat és kiemeltük, hogy normális adatsor esetén ezek a külső poligonon helyezkednek el, ami az elválasztó határ a csak pozitív és a negatív értékeket is tartalmazó profilok absztrakt pontjai között. A legkritikusabb megoldások a külső poligon csúcspontjai lesznek. Másrészt, ha az adatmátrixunk csak nullákat tartalmazó sorokkal vagy oszlopokkal is rendelkezik (abnormális adatsor), akkor a megengedett megoldás-tartomány belső pontjainak megfelelő profilok ugyanannyi nullát fognak tartalmazni (a nullák elhelyezkedése ezekben a profilokban függ a csak nullákat tartalmazó sorok (oszlopok) mátrixon belüli elhelyezkedésétől: egy teljesen nulla sor az adatmátrixban egy nulla elemet eredményez a koncentráció profilokban, és egy teljesen nulla oszlop az adatmátrixban egy nulla elemet eredményez a spektrális profilokban), de még ekkor is a külső poligon pontjainak megfelelő profilok több nullával fognak rendelkezni. A hasznos tartomány (region of interest, ROI) módszerrel pl. nagyon könnyen kaphatunk abnormális adatsorokat. A szakirodalomban a ritkás megoldás meghatározására az L_1 norma vagy az L_1 és L_2 normák kombinációjának minimalizálását javasolják (LASSO*

és elasztikus háló (elastic net)), azonban megállapítottuk, hogy ez csak egyetlen komponens egyetlen profiljának ritkás meghatározásánál használható. Amennyiben 2, 3 vagy több komponens ritkás profiljait kell egyszerre meghatározni, akkor az L_0 norma minimalizálását vagy az L_2 norma maximalizálását és az L_1 norma alkalmazásának mellőzését javasoljuk.

T13. *Alternatív érvényesítési eljárást fejlesztettem a túlillesztés elkerülésére* [P13]. Ebben a tanulmányunkban kritikusan áttekintettük a többváltozós kalibrációnál jelentkező túlillesztés problémáját és a hagyományos érvényesítés (validation) alapú eljárást, ami a túlillesztés elkerülését célozza. Kifejlesztettünk egy alternatív eljárást, ami egy randomizációs-permutációs teszten alapul; ez lehetővé teszi, hogy minden egyes komponenshez, amit a modellbe illesztünk statisztikus szignifikancia szintet rendeljünk. A következő megállapításokat tettük: (1) alternatív eljárásunk enyhé feltételezések mellett alkalmazható, (2) felhasználóbarát, csak a permutációk számát és a szignifikancia küszöbszintet kell megadni, (3) az eredmények gyakran azonosak az érvényesítés alapúakkal (pl. Unscrambler vagy SIMCA), de most azokat teljesen objektív alapon kaptuk, (4) helyettesítheti az érvényesítést a komponensek kiválasztásához, de kiegészítheti a szokásos diagramot (RMSEP becslések vs. komponensek) is, (5) a randomizációs tesztet nem csak PLS regresszióra alkalmazhatjuk, hanem többutas kalibrációhoz is, (6) tömörítésre lehet szükség nagy adathalmazok (big data) esetén, de arra figyelni kell, hogy a tömörítés ne okozzon függést a minták között, (7) a bemutatott randomizációs teszt a kalibrációs adatkészleten működött, hogy a kereszt-érvényesítés objektivitását biztosítsuk, azonban semmi akadálya, hogy ezt külső adatkészlettel érvényesítésre is alkalmazzuk.

T14. *Az MCR-ALS algoritmus meglepő gyakorlati tulajdonságát tártam fel és az orvoslásához egy új kényszerfeltételt vezettem be* [P14]. Az MCR-ALS algoritmus egy meglepő problémáját tártam fel: az iterációk során kapott rész megoldások és még a végső megoldás is az $\mathbf{R}$ adatmátrix nullterében lesznek. Megmutattam, hogy a Borgen grafikonon jól illusztrálható az iterációs nyomvonal és az, hogy a nullterben lévő nemnegatív (rész)megoldás az $\mathbf{R}$ mátrix sor-, ill. oszlopterébe vetítve már negatív elemeket eredményez a profilokban. A probléma orvoslásához egy új kényszerfeltételt vezettem be: becsült profilok zéró ortogonális részzel (zero orthogonal part for the estimated profiles).

T15. *NIR hiperspektrális adatok kiértékelése során alkalmazott minimális térfogat kritériummal kapcsolatban tettem kritikai megjegyzéseket* [P15]. Egy megjegyzés közleményt jelentettem meg egy tanulmánnyal kapcsolatban, amit Lopes et al. közölt az *Analytical Chemistry*-ben. Elsőként azt jegyeztem meg, hogy a tiszta pixel nélküli hiperspektrumok esetére a földtudományok területén megjelent munkára hivatkoztak, pedig a kémiai szakirodalomban a CCA (convex constraint analysis) algoritmust már korábban leközölték. Másodszorban arra hívtam fel a

figyelmet, hogy a forgatási bizonytalanság nem az MCR-ALS vagy más algoritmus tulajdonsága, hanem a bilineáris adatmátrix belső sajátja! Lopes et al. a nemnegativitást alkalmazták kényszerfeltételként, valamint egy szükséges feltételt: „a szimplex minden $(p-1)$ dimenziós oldala, azaz lapja (facet) tartalmazza $p-1$ spektrális adatvektort”. Ez kemometriailag azt jelenti, hogy minden komponensre vonatkozóan léteznie kell legalább $p-1$ spektrális sávnak (hullámhossz, hullámszám stb.), ahol csak ez egyik komponensnek lesz nulla az elnyelése. Rávilágítottam, hogy ez olyan erős megkötés, ami csak ritkán fordul elő a gyakorlatban. Továbbiakban illusztráltam, hogy a koncepció, amit használtak nem minden esetben ad elfogadható eredményt: nemnegatív kényszerfeltétel alkalmazása mellett a minimális térfogatú szimplex (három komponensű rendszerek esetén minimális területű háromszög) a duális térben negatív értékeket is tartalmazó profilok absztrakt pontjait eredményezheti. Egy további kritikus problémaként az alkalmazott normalizálást jártam körül.

T16. *Kifejlesztettem egy kemometriai módszert, amellyel a HPLC/FT-IR mérések során az eluens-hatást küszöbölhetjük ki fizikai oldószerelimináció nélkül* [P16]. A HPLC/FT-IR mérések során az átfolyós folyadékcélával megvalósított IR detektálás előnyeit (gyorsaság, aránylag egyszerű kivitelezés, sokféle eluens alkalmazhatósága) kihasználva a fizikai oldószereliminációt és annak hátrányos tulajdonságait (csak illékony eluens alkalmazható, az elpárologtatás során meghatározandó komponens is távozhat, bonyolult kivitelezés) kemometriai módszerre cseréltük és egy megfelelő algoritmus segítségével vontuk ki az eluens hatását. Kifejlesztettünk egy új iterációs eljárást, az OSSS-IU-PARAFAC-ot (Objective Subtraction of Solvent Spectrum with Iterative Use of PARAFAC). Zajmentes, de a valóságot jobban közelítő elúciós profilok alkalmazása esetén a PARAFAC2 módszert kellett iteratívan alkalmazni a kielégítő kvalitatív és kvantitatív eredmények eléréséhez. Sort kerítettünk a mért adattömb értelemszerű megcsonkítására, vagyis kihagytuk azokat az időszakaszokat a hozzájuk tartozó spektrummal együtt, amelyekhez csak eluens spektrum rendelhető (konkrétan: az első kromatográfiás csúcs előtti és az utolsó kromatográfiás csúcs utáni spektrumsorozatok). A redukált adattömbbel végrehajtott kétlépéses OSSS-IU-PARAFAC2 eljárás az elúciós és koncentrácioprofilokat már jól visszaadta, de a kívánt spektrumokat csak egy újabb szubjektív elimináció végrehajtása után kaptuk meg.

T17. *MCR-ALS módszert alkalmaztam a meloxikám-mannit binér rendszer fiziko-kémiai jellemzésére* [P17]. Vizsgáltuk a meloxikám (ME) és a mannit (MA) mint hordozó anyag fizikai és olvadék keverékének (PM - physical mixture, ill. MP - melted product) kioldódási viselkedését. A kemometriai feladat ennél a problémánál az volt, hogy megválaszoljam azt a kérdést miszerint a röntgendiffrakciós mérések alapján értelmezni tudjuk-e az olvadékforma legelőnyösebb kioldódási viselkedését. MCR-ALS módszert alkalmaztam és az eredményekből arra következtettem, hogy az olvadékban egy új forma alakult ki (blend), ami 1:10 arány mel-

lett nagyobb mértékben van jelen, mint 3:7 arány esetén. Megfigyeltük, hogy a fizikai keverékben elhanyagolható, míg a cseppentő módszerrel kapott mintában a legnagyobb mértékben található az új alakulat. A legjobb kioldódást a cseppentő módszerrel kapott termék mutatta.

T18. *Görbeillesztés nélküli komponensprofil-kinyerő módszert alkalmaztam meloxikám-mannit binér rendszerek kioldódási adatainak kiértékelésére* [P18]. Kioldódási vizsgálatok többváltozós kemometriai módszerekkel történő kiértékelése jelent meg az Analytical Chemistry-ben 2006-ban. Úgy találtuk, hogy Wiberg és Hultin által használt kemometriai eljárások nem alkalmazhatók az általunk vizsgált meloxikám-mannit fizikai keverék rendszer kioldódási eredményeinek értékelésére. Többek között azért nem, mert az eltérő részecskeméretű meloxikámnak eltérő kioldódási görbét mértünk (itt arra kell figyelni, hogy az eltérő méretű meloxikám UV-Vis spektruma azonos ugyan, de a kioldódási görbék eltérőek), ezért pl. a PARAFAC nem alkalmazható (a profil nem azonos az összes mintára). Sajnos a PARAFAC2 alkalmazása sem adott kielégítő eredményeket. Ezért az adatsort kettébontottam a kétféle részecskeméretnek megfelelően és az általam kifejlesztett (és korábban részletezett) SMCR módszert megvalósító Matlab programot használtam. Megállapítottuk, hogy az ME2 jelzéssel el látott részecskeméretű meloxikám kioldódása kétszer jobb, mint a többi mintáé. A spektrális sávmegoldások az ME1 és az ME2 adatkészletekre nagyon hasonlóak lettek, igazolva eljárásunk következetességét. Legjobb tudomásunk szerint ez az első beszámoló az SMCR módszerek alkalmazásáról háromkomponensű kioldódási adatokra. A sávmegoldások természetesen csak kvalitatív képet tudnak adni, de a legtöbb esetben a sávok elég szűkek ahhoz, hogy a mérési hibán belül kvantitatív következtetéseket is levonhassunk.

T19. *Definiáltam és értelmeztem a lokális rang-vesztés fogalmát* [P19]. A lokális rang információ kulcsszerepet játszik a többkomponensű kémiai rendszerek kapcsán felmerülő görbefelbontásnál. Lokális rang kényszerfeltételt alkalmazva a forgatási bizonytalanság mértéke csökkenthető és bizonyos esetekben meg is szüntethető minek következtében egyértelmű felbontást kapunk. A szakirodalomban szokásosan azt feltételezik, hogy a lokális rang egyenlő, vagy nagyobb (zaj hatása miatt) mint a kémiai komponensek száma a vizsgált (soronkénti vagy oszloponkénti) mátrixrészletekben. Megállapítottuk, hogy a lokális rang olyan matematikai fogalom, amely esetleg nincs teljes összhangban a kémiai komponensek számával. Így a forgatási bizonytalanság csökkentése érdekében a lokális rang kényszerfeltétel alkalmazása az MCR módszerekben helytelen megoldásokhoz vezethet! Ez a probléma az általunk bevezetett szakkifejezés szerint a „lokális rang-vesztés” (local rank deficiency) következménye. Felhívtuk a figyelmet arra, hogy ha a rang-vesztés csak a választott ablakban fordul elő és nem a teljes mátrixban, akkor pusztán a lokális rang alapján csökkenteni a megengedett megoldás-tartományt kockázatosnak tűnik, hacsak nincs megbízható kémiai információnk az adott ablakra vonatkozóan. Tehát ebben a

munkánkban igazoltuk, hogy az adatmátrixok mikrostruktúrája, amit a Borgen grafikon tár fel, alapvető a lokális rang értelmezése terén. Természetes folytatása ez korábbi eredményünknek, miszerint Manne görbefelbontási tételei bár szükségesek, de általában nem elégségesek, így az általunk előzőleg bevezetett és részletesen bemutatott adat-alapú egyértelműséget (data-based uniqueness) kell használnunk.

T20. *Dualitás alapú általánosított rang-eltüntető algoritmust fejlesztettem, kalibrációs mintában nem szereplő zavaró komponensek esetében, koncentráció meghatározáshoz, realisztikus hibabecsléssel* [P20]. Az analitikai kémia egyik leggyakrabban felmerülő problémája a komplex kémiai minták elemzése úgy, hogy a (zavaró) komponensek többségét nem veszik figyelembe a kalibrációs modellalkotás során. Ezekben az esetekben kívánatos, hogy mennyiségi információt tudjunk szerezni egy kiemelt komponensről (analit) anélkül, hogy a minta többi összetevőjével foglalkoznánk. Azt a tulajdonságot, hogy ismeretlen összetevők jelenlétében is meg tudjuk határozni az analit mennyiségét, másodrendű előnynek (second-order advantage) nevezzük. A háromutas adatok elemzésére többféle módszer létezik, amelyek többsége a másodrendű előnyök felhasználásával oldja meg a kalibrációs feladatot, ezen módszerek közül az általánosított rang-eltüntető módszer (Generalized Rank Annihilation Method, GRAM) nem iteratív és két bilineáris adatmátrixszal dolgozik: . Egy újszerű algoritmust mutattunk be a másodrendű előny elérésére, amely a dualitáson alapul. A javasolt módszerhez a matematikai képletek mellett informatív geometriai szemléltetést is adtunk. A szimulációs és kísérleti adatok felhasználásával a vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a dualitás elve alapján megbízható számítható, amelyből könnyen és gyorsan meghatározható a tényleges koncentráció. A javasolt módszer további előnye, hogy adatvezérelt hibaintervallumokat tudunk számolni. Ezzel szemben a meglévő GRAM algoritmusok önmagukban nem tudnak ilyen jellegű információt szolgáltatni, hibaszámítás csak számítógép-intenzív módszerek (pl. Jackknife, Bootstrap stb.) segítségével végezhető.

Hivatkozások

- P1. Rajkó, R.; István, K. Analytical solution for determining feasible regions of Self-Modeling Curve Resolution (SMCR) method based on computational geometry. *J. Chemom.* **2005**, *19*, 448–463. <https://doi.org/10.1002/cem.947>
- P2. Rajkó, R. Natural duality in minimal constrained self modeling curve resolution. *J. Chemom.* **2006**, *20*, 164–169. <https://doi.org/10.1002/cem.999>
- P3. Rajkó, R. Computation of the range (band boundaries) of feasible solutions and measure of the rotational ambiguity in self-modeling/multivariate curve resolution. *Anal. Chim. Acta* **2009**, *645*, 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2009.04.033>
- P4. Rajkó, R. Studies on the adaptability of different Borgen norms applied in self-modeling curve resolution (SMCR) method. *J. Chemom.* **2009**, *23*, 265–274. <https://doi.org/10.1002/cem.1221>

- P5. Rajkó, R. Additional knowledge for determining and interpreting feasible band boundaries in self-modeling/multivariate curve resolution of two-component systems. *Anal. Chim. Acta* **2010**, 661, 129–132.
<https://doi.org/10.1016/j.aca.2009.12.025>
- P6. Beyramysoltan, S.; Rajkó, R.; Abdollahi H. Investigation of the equality constraint effect on the reduction of the rotational ambiguity in three-component system using a novel grid search method. *Anal. Chim. Acta* **2013**, 791, 25–35.
<https://doi.org/10.1016/j.aca.2013.06.043>
- P7. Beyramysoltan, S.; Abdollahi H.; Rajkó, R. Newer developments on self-modeling curve resolution implementing equality and unimodality constraints. *Anal. Chim. Acta* **2014**, 827, 1–14.
<https://doi.org/10.1016/j.aca.2014.03.019>
- P8. Rajkó, R.; Abdollahi H.; Beyramysoltan, S.; Omidikia, N. Definition and detection of data-based uniqueness in evaluating bilinear (two-way) chemical measurements. *Anal. Chim. Acta* **2015**, 855, 21–33.
<https://doi.org/10.1016/j.aca.2014.12.017>
- P9. Golshan, A.; Abdollahi, H.; Beyramysoltan, S.; Maeder, M.; Neymeyr, K.; Rajkó, R.; Sawall, M.; Tauler, R. A review of recent methods for the determination of ranges of feasible solutions resulting from soft modeling analyses of multivariate data. *Anal. Chim. Acta* **2016**, 911, 1–13.
<https://doi.org/10.1016/j.aca.2016.01.011>
- P10. Rajkó, R.; Omidikia, N.; Abdollahi, H.; Kompany-Zareh, M. On uniqueness of the non-negative decomposition of two- and three-component three-way data arrays. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **2017**, 160, 91–98.
<https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2016.12.001>
- P11. Omidikia, N.; Abdollahi, H.; Kompany-Zareh, M.; Rajkó, R. Analytical solution and meaning of feasible regions in two-component three-way arrays. *Anal. Chim. Acta* **2016**, 939, 42–53.
<https://doi.org/10.1016/j.aca.2016.08.026>
- P12. Omidikia, N.; Ghaffari, M.; Rajkó, R. Sparse non-negative multivariate curve resolution: L0, L1, or L2 norms? *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **2020**, 199, 103969.
<https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2020.103969>
- P13. Faber, N.M.; Rajkó, R. How to avoid over-fitting in multivariate calibration – the conventional validation approach and an alternative. *Anal. Chim. Acta* **2007**, 595, 98–106.
<https://doi.org/10.1016/j.aca.2007.05.030>
- P14. Rajkó, R. Some surprising properties of Multivariate Curve Resolution–Alternating Least Squares (MCR-ALS) algorithms. *J. Chemom.* **2009**, 23, 172–178.
<https://doi.org/10.1002/cem.1228>
- P15. Rajkó, R. Comments on “Near-Infrared Hyperspectral Unmixing Based on a Minimum Volume Criterion for Fast and Accurate Chemometric Characterization of Counterfeit Tablets”. *Anal. Chem.* **2010**, 82, 8750–8752.
<https://doi.org/10.1021/ac101962x>
- P16. István, K.; Rajkó, R.; Keresztury, G. Towards the solution of the eluent elimination problem in HPLC/IR measurements by chemometric methods. *J. Chromatogr. A* **2006**, 1104, 154–163.
<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2005.11.131>
- P17. Nassab, P.R.; Rajkó, R.; Szabó-Révész, P. Physicochemical characterization of meloxicam-mannitol binary systems. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2006**, 41, 1191–1197.
<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2006.02.055>
- P18. Rajkó, R.; Nassab, P.R.; Szabó-Révész, P. Self-modeling curve resolution method applied for the evaluation of dissolution testing data: A case study of meloxicam-mannitol binary systems. *Talanta* **2009**, 79, 268–274.
<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2009.03.068>
- P19. Akbari Lakeh, M.; Rajkó, R.; Abdollahi, H. Local rank deficiency caused problems in analyzing chemical data. *Anal. Chem.* **2017**, 89, 2259–2266.
<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.6b03134>
- P20. Tavakkoli, E.; Abdollahi, H.; Rajkó, R. New duality based generalized rank annihilation algorithm for determining analyte concentration with realistically estimated error level for practical data sets. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **2020**, 203, 104058.
<https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2020.104058>

Self-modeling curve resolution in analytical chemistry

Róbert Rajkó's scientific endeavors have evolved significantly over the course of his career, encompassing a wide range of analytical and statistical methodologies. His research trajectory can be divided into several distinct phases.

Early Career Focus: Initially, Rajkó concentrated on the evaluation of univariate and multivariate measurement data, as well as the mathematical statistical analysis of related calibration techniques. During this period, he employed both robust and traditional parameter estimation methods to enhance the accuracy and reliability of analytical results.

Mid-Career Developments: As his research progressed, Rajkó shifted his focus towards:

1. Variable selection techniques
2. Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) studies

These areas of study allowed him to delve deeper into the relationships between chemical structures and their biological activities, contributing to the field of chemometrics.

Recent Research Interests: In recent years, Rajkó has turned his attention to the theoretical examination and practical applicability of hidden-variable data evaluation and modeling procedures. His work primarily involves:

- Two-dimensional (matrix) data arrays
- Higher-dimensional (tensor) data structures

This research has significant implications for the analysis of complex, multi-dimensional datasets in various scientific disciplines.

Doctoral Dissertation and Expertise: Rajkó's doctoral dissertation for the Hungarian Academy of Sciences showcases his expertise in the field of self-modeling curve resolution (SMCR), a pivotal area within chemometrics. The dissertation presents a coherent and concise compilation of 20 selected publications from 2005 to 2020, focusing on curve-fitting-free component profile extraction. His contributions to this field have earned him international recognition as an expert. Rajkó has published numerous scientific papers in leading journals, both as a sole author and in collaboration with prominent chemometricians, doctoral students, and young postdoctoral researchers from around the world.

The Borgen-Rajkó Plots: A significant milestone in Rajkó's career was the (re)creation of the Borgen-Rajkó plots in 2005. This innovation laid the foundation for numerous subsequent achievements in the realm of analytical measurement problems that can only be solved through band solutions. The term "Borgen-Rajkó plots" has gained traction in the scientific community, with an increasing number of independent authors adopting and referencing this concept in their work. In conclusion, Róbert Rajkó's scientific contributions have significantly advanced the field of chemometrics, particularly in the areas of data analysis, curve resolution, and component profile extraction. His work continues to influence and shape the landscape of analytical chemistry and related disciplines.

A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült

Főszerkesztő: Szenté Lajos

Szerkesztő: Balogh György Tibor

Segédszerkesztő: Vincze Anna

Technikai szerkesztő: Dinnyés Tünde

A szerkesztőség címe:

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

Kiadó:

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

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

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

Tördelés:

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

Felelős vezető: Endzsel Ernő

Terjeszti a Magyar Kémikusok Egyesülete

Közleményeink kivonatossan is csak a lapunkra való hivatkozással vehetők át.

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

Index: 25.540

ISSN 1418-8600 (Online)