



**KIS MOLEKULATÖMEGŰ ANYAGOK  
SZERKEZETFELDERÍTÉSE LÁGYIONIZÁCIÓS  
TÖMEGSPEKTROMETRIAI MÓDSZEREKKEL**

Structure determination of low molecular weight  
compounds by soft ionization mass spectrometric  
methods

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

**Nagy Lajos**

Témavezető: **Dr. Kéki Sándor**

egyetemi docens

Debreceni Egyetem,  
Alkalmazott Kémiai Tanszék

Debrecen, 2009.

# I. Bevezetés

A tömegspektrometria alkalmazása ma már közel 100 évre tekint vissza. Segítségével meghatározták a pontos atomtömegeket és új izotópokat fedeztek fel. A tömegspektrometria ma már egyike a leghatékonyabb technikáknak. Nagy pontossága és érzékenysége lehetővé teszi a nyomokban előforduló anyagok, szennyezők kimutatását, amely a mai szigorú környezetvédelmi előírásoknál vagy az élelmiszeriparban és a gyógyszeriparban elengedhetetlen.

Napjainkban jelentős erőfeszítések folynak minél kisebb tömegspektrométerek fejlesztésére. A mintegy húsz éve kifejlesztett MALDI (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization) és ESI (ElectroSpray Ionization) ionizációs technikák kiváló lehetőséget biztosítanak nem illékony, nagy molekulatömegű biomolekulák, szintetikus és biopolimerek vizsgálatára.

Az elmúlt közel egy évtizedben a Debreceni Egyetem Alkalmazott Kémiai Tanszékén nagy mértékű fejlődés ment végbe, melynek eredményeképpen 2000-ben került a tanszékre a BRUKER gyártmányú MALDI-TOF tömegspektrométer, majd 2002-ben a szintén BRUKER gyártmányú ESI-TOF tömegspektrométer. Az utóbbi két évben az ESI ionforrás mellé megvásároltunk két újabbat az APCI (atmoszférikus kémiai ionizáció) és az APPI (atmoszférikus fotoionizáció) ionforrásokat, melyekkel apoláros molekulák és apoláros polimerek is ionizálhatóak.

Jelen disszertációban a MALDI-TOF MS, PSD MALDI-TOF MS/MS („post-source” decay) és az ESI-TOF MS, MS/MS, „kvázi” MS/MS (CID: ütközés indukált disszociáció) módszerek alkalmazását mutatom be különböző kémiai rendszereken.

A disszertáció három fő részre tagolható. Az első rész a MALDI körülmények között kialakuló ezüst klaszter-molekula kölcsönhatásokat mutatja be különböző vegyületcsaládba tartozó molekulákon keresztül. A klasztereknek a nanotechnikában vagy katalízisnél jelentős szerepe van, a MALDI technika segítségével a klaszterképződést és a klaszterek tulajdonságait is vizsgálni lehet. A második részben kis molekulatömegű vegyületek (benzotiazepin- és benzoxazepin-származékok) fragmentációjával foglalkozom MALDI és ESI körülmények között. Az említett két származék, számos biológiai hatásának köszönhetően, nagy jelentőséggel bír a gyógyszeriparban (görcsoldó, nyugtató hatású készítmények). A harmadik rész különböző Fe (II)-fenantrolin komplexek relatív gőzfázisú stabilitását tárgyalja. Ha megfelelően nagy energiát közlünk egy adott komplex vegyülettel, akkor az gőzfázisban fragmentálódik. A bomláshoz szükséges küszöbenergia a komplex stabilitásától függ, ily módon lehetőségünk van bizonyos komplexek gőzfázisú stabilitásának vizsgálatára is.

Céлом ezüst-klaszterek kölcsönhatásának tanulmányozása különböző molekulákkal, illetve néhány fontos biológiai aktivitással bíró vegyületcsalád analitikájának kidolgozása, szerkezetének felderítése. Ezáltal információt nyerve arról, hogy a kölcsönható molekula elektronszerkezete hogyan befolyásolja a klaszter tulajdonságait.

## II. Felhasznált anyagok, alkalmazott készülékek

### II. 1. Felhasznált anyagok

#### *Mátrixok:*

Munkám során a MALDI mérésekhez a 2,5-dihidroxi-benzoésav (DHB) és 1,8,9 trihidroxi-antracén mátrixokat alkalmaztam, amelyeket az Aldrich-tól (Németország) szereztem be.

#### *Ionizáló ágensként használt sók:*

A MALDI mérésekhez ezüst-trifluoracetátot (AgTFA) (Aldrich, Németország) alkalmaztam.

#### *Vizsgált anyagok:*

- 2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin származékok,
- 2,3-dihidro-1,4- benzoxazepin származékok,
- 1,3,5-trisubsztituált 2-pirazolin származékok

(Az anyagokat Dr. Lévai Albert professzor úr bocsátotta rendelkezésemre.)

A klaszter-molekula kölcsönhatások tanulmányozásához a következő anyagokat használtam: diundecil-ftalát (BorsodChem Rt., Kazincbarcika, Magyarország), 7-(hexa-O-acetil- $\beta$ -rutinoziloxi) izoflavon, 2-(1-acetil-5-fenilpirazol-3-il) fenil-diszulfid (Az utóbbi két anyagot Dr. Lévai Albert és Dr. Somogyi László professzor úr bocsátotta rendelkezésemre.).

#### *Oldószerek:*

Oldószerként tetrahidrofuránt (THF), metanolt (MeOH) és HPLC tisztaságú vizet használtam. A THF-et és a metanolt az Aldrich-tól (Németország) szereztem be.

### II. 2. Alkalmazott műszeres módszerek és szoftverek

#### *MALDI-TOF tömegspektrométer:*

A méréseket Bruker BIFLEX III<sup>TM</sup> típusú repülési idő (TOF) analizátorral felszerelt tömegspektrométerrel végeztem. A lézer deszorpció kiváltására LSI típusú nitrogén UV-lézert alkalmaztam (337 nm,  $10^6$ - $10^7$  W/cm<sup>2</sup>), 19 kV gyorsító feszültség mellett, a méréseket lineáris

és reflektoron módban végeztem. A lézerimpulzusok frekvenciája 4 Hz volt. A kapott spektrumokat az XMASS 5.0 elnevezésű szoftver segítségével értékeltem ki.

#### *ESI-TOF tömegspektrométer*

Az elektroporlasztásos méréseket Bruker micrOTOF-Q tömegspektrométeren végeztem. A porlasztógáz és a szállítógáz nitrogén volt, a mintát infúziós pumpával (Cole-Parmer Ltd., Wernon Hills) juttattam az ionforrásba. Az adatrögzítés frekvenciája 2 GHz volt. A kapott spektrumokat DataAnalysis 3.4 szoftverrel értékeltem ki.

### **III. Új tudományos eredmények**

#### **III.1. Klaszter-molekula kölcsönhatás vizsgálata MALDI körülmények között**

MALDI körülmények között különböző összetételű ezüst klaszterek képződnek ezüst trifluoracetát és a szerves mátrixanyag kölcsönhatása során. Megfigyeltem, hogy kis molekulatömegű szerves molekulák esetén ezüst kationizáló ágens alkalmazása mellett, a tömegspektrumban az  $[M+Ag]^+$  mellett megjelenik az  $[M+Ag_3]^+$  addukt ion is. Igazoltam, hogy a klaszter-molekula kölcsönhatás MS/MS módszerrel jól tanulmányozható. Felderítettem a fragmentációs útvonalakat és azonosítottam a képződött termékionokat. Tapasztalataim szerint az  $Ag_3^+$  iont tartalmazó komplexek kevésbé fragmentálódtak, mint a megfelelő  $Ag^+$  ionnal képzett addukt ionok. Fragmentáció során a komplexekből  $Ag_2$  kilépését figyeltem meg, anélkül hogy a komplex disszociációja M-re és  $Ag_3^+$ -ra jelentős mértékben lejátszódott volna. A kapott eredményekből megállapítottam, hogy szoros kapcsolat alakul ki a klaszter ion és a szerves molekula között, valamint a klaszter ion stabilitását nagymértékben befolyásolja a vele kölcsönhatásba lépő molekula szerkezete. A labilis, például diszulfid-kötést tartalmazó vegyületek döntően befolyásolják az ezüst klaszterek stabilitását. Megállapítottam, hogy ilyen esetben az addukt ionban először kötéshasadás történik és az ezüst klaszter disszociációja csak ezután játszódik le.

## **III.2. Benzotiazepin-származékok fragmentációja PSD MALDI-TOF körülmények között**

Különböző 2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-származékok protonnal és ezüst ionnal történő ionizálódását és fragmentációját vizsgáltam MALDI körülmények között, PSD MALDI-TOF MS/MS módszerrel. Megállapítottam, hogy az  $[M+H]^+$  addukt ion PSD körülmények között könnyen fragmentálható, és egy  $R_1, R_2$  szubsztituált ciklopropán kationhoz tartozó nagy intenzitású jel megjelenését észleltem a spektrumban. Értelmeztem a fragmens ionok képződését a protonált prekursor ionból. A fragmentáció során szokatlan módon  $R_1-CH_2\bullet$  szerkezetű gyök kilépését tapasztaltam.

Kimutattam, hogy ezüsttel történő ionizáció esetén a fragmentációs séma jelentősen módosul, Ag és H atomok és/vagy AgH kihasadása következik be az  $[M+Ag]^+$  prekursor ionból. Az  $[M+Ag]^+$  ionból ezüstöt nem tartalmazó fragmens ionok képződnek. Egyrészt zárt héjú fragmens ionok képződését tapasztaltam H, HS,  $R_1$ ,  $R_2$  gyökök kilépésével, másrészt fragmens gyökionokat észleltem, semleges rész például  $R_2CH=CH_2$  vesztéssel az  $M^+$  ionból.

Mindkét addukt ion esetén kimutattam szubsztituált ciklopropán fragmens ion jelenlétét a PSD spektrumban. Igazoltam, hogy az ionizáló anyagi minősége jelentősen befolyásolhatja a benzotiazepin-származékok fragmentációját.

## **III. 3. Benzoxazepin-származékok fragmentációja PSD MALDI-TOF és ESI-CID körülmények között**

1,4-benzoxazepin származékok protonnal képzett adduct ionjainak  $[M+H]^+$  fragmentációját vizsgáltam MALDI és elektroporlasztásos körülmények között egyaránt, valamint PSD-MALDI-TOF és ESI-CID technikákkal. Tanulmányoztam a fragmentáció mechanizmusát és azt találtam, hogy a két technika hasonló fragmenseket szolgáltat, melyek a benzoxazepin gyűrű hasadása által képződnek. Kimutattam eltérő fragmensek képződését is, úgymint alkén vagy  $H_2X$  ( $X=O$  vagy  $S$ ) kihasadásával képződő termékionok megjelenését elektroporlasztásos technika esetén. Azonosítottam a fragmenseket, és meghatároztam a bomlási sémát mindkét technika esetén. A fragmentációra mechanizmust javasoltam, és megállapítottam, hogy mind a PSD-MALDI, mind az ISD-ESI módszer alkalmas benzoxazepin származékok szerkezetének felderítésére.

### **III.4. 1,3,5-trisubsztituált-2-pirazolin származékok fragmentációja PSD MALDI-TOF és ESI-CID körülmények között**

1,3,5-trisubsztituált-2-pirazolin származékok protonált addukt ionjainak fragmentációját tanulmányoztam elektroporlasztásos körülmények között. Kimutattam több szerkezetileg fontos fragmens ion: 2,4-szubsztituált azet és 1,2-szubsztituált aziridin képződését ütközés indukált disszociációs (CID) körülmények között. A fragmens ionok összetételét minden kétséget kizárólag bizonyítottam pontos tömegméréssel. Felderítettem az 1,3,5-trisubsztituált-2-pirazolinok fragmentációs sémáját pseudo-MS<sup>3</sup> mérésekkel. Azt találtam, hogy az N(1) nitrogénen lévő szubsztituensek jelentősen befolyásolják a fragmentációt, valamint acetyl és propionil csoport esetén a két csoport ketéknként történő lehasadása az egyik fő fragmentációs útvonal, míg 1-fenil-2-pirazolin származékok esetén a 2,4-szubsztituált azetből és 1,2-szubsztituált aziridinből egymást követő bomlások során képződött termék ionok dominálnak. További érdekes felfedezés volt gyök kation képződésének megfigyelése 2,4-szubsztituált azetből metil gyök vesztéssel. Összefüggést állítottam fel a fragmentációs hatások és az 1,3,5-trisubsztituált-2-pirazolin származékok ütközési energiája között. A kísérletileg kapott fragmentációs hatások-ütközési energia görbe alapján meghatároztam a vizsgált pirazolin származékok fragmentációs stabilitását.

### **III. 5. Fe(II)-fenantrolin komplexek relatív stabilitásának meghatározása ESI-CID körülmények között**

Kimutattam, hogy a bemeneti kapilláris és a szkimmer közötti feszültségkülönbség növelésével fragmentáció idézhető elő különböző vas-fenantrolin  $\text{Fe}(\Phi)_3^{2+}$  komplexek esetében, ahol  $\Phi$  a következő ligandumokat jelöli: 1,10-fenantrolin, 5-klór-1,10-fenantrolin, 5-metil-1,10-fenantrolin, 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolin és 4,7-difenil-1,10-fenantrolin. A feszültségkülönbség növelésével a fragmentációs hatások is nő. Megállapítottam, hogy a fragmentáció során csak egy ligandum lehasadása fordul elő. A fragmentációs hatások-feszültségkülönbség görbéket az Arrhenius és a Rice-Ramsperger-Kassel (RRK) modellekkel értékeltem ki, a számított és a mért adatok összehasonlításával. Mindkét modell ugyanazt az eredményt szolgáltatta.

Meghatároztam a vizsgált komplexek relatív gázfázisú stabilitását, amely közel állandónak adódott a különböző ligandumokat tekintve, kivételt a különösen stabil Fe(II)-4,7-difenil-1,10-fenantrolin komplex jelentett. Megbecsültem a fragmentációhoz szükséges

kritikus energia értékét, amely 1,2 és 0,9 eV-nak adódott a Fe(II)-4,7-difenil-1,10-fenantrolin és a többi komplex esetén.

#### **IV. Az eredmények gyakorlati jelentősége**

A vizsgált benzotiazepin, benzoxazepin és pirazolin származékok fontos biológiai aktivitással bírnak. A kapott eredmények segítségével ezen vegyületek származékai különféle biológiai mintákból egyértelműen kimutathatók és azonosíthatók a lágyionizációs tömegspektrometriás módszerekkel.

A komplexek vizsgálata rámutatott arra, hogy könnyen és gyorsan információt nyerhetünk egy fémkomplex gázfázisú stabilitását illetően, amelyet sokszor más módszerekkel nehéz, vagy egyáltalán nem lehet meghatározni.

# I. Introduction

Mass spectrometry has been used for almost a century. Exact molecular masses were determined and new isotopes were discovered with its help. Nowadays mass spectrometry is considered as one of the most effective techniques of chemical analysis. Its high precision and sensitivity makes it suitable for the detection of trace materials and impurities which is essential in today's strict environmental regulation as well as in the food industry.

Nowadays there are great efforts for the development of smaller, more compact mass spectrometers. The almost 20 years old MALDI (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization) and ESI (ElectroSpray Ionization) ionization techniques are perfectly suitable for the investigation of non-volatile high molecular mass biomolecules, synthetic- and biopolymers.

There has been an enormous development at the Department of Applied Chemistry, University of Debrecen as a result of which two Bruker made mass spectrometers namely a MALDI-TOF and a BioTOF II ESI-TOF mass spectrometer were obtained. In the last two years two new ion sources: an APCI (Atmospheric Pressure Chemical Ionization) and an APPI (Atmospheric Pressure PhotoIonization) were bought which are capable of ionizing apolar molecules as well as non polar polymers.

In the present dissertation the application of MALDI-TOF MS, PSD MALDI-TOF MS/MS („post-source" decay) and ESI-TOF MS, MS/MS, „quasi" MS/MS (CID: Collision Induced Dissociation) methods are discussed in different chemical systems.

My dissertation is divided into three major parts. The first outlines silver cluster-molecule interactions under MALDI conditions through different types of molecules. Clusters play an important role in nanotechnology and catalysis, using MALDI techniques cluster formation and cluster properties can be studied easily. The second part deals with the fragmentation of small molecular weight compounds benzothiazepin and benzoxazepine derivatives under MALDI and ESI conditions. The two derivatives mentioned due to their biological effect are important in the pharmaceutical industry as antispasmodic and sedative drugs. The third part discusses the relative gas-phase stability of various Fe(II)-phenanthroline complexes. If the adequate amount of energy is transmitted to a given complex compound then it will fragment in the gas phase. The threshold energy needed to decompose these compounds depends on the stability of the complex. This way the examination of the stability of specific gas phase complexes also becomes possible.

The aim of my research was to develop the analysis of different compound families with important biological activity, to determine of their structures and to study of the interactions

of silver clusters and different molecules. This way we gather information on the influence of the electron structure of the interacting molecule on the characteristics of the cluster

## II. Materials, instruments and sample preparation

### II.1. Materials

#### *Matrices:*

For the MALDI-TOF MS measurements 1,8,9-trihydroxy-antracene (dithranol) or 2,5-dihydroxy-benzoic acid (DHB) were applied (Aldrich, Germany).

#### *Cationizing agent:*

Silver trifluoro acetate was applied (Aldrich, Germany).

#### Measured materials:

- 2,3-dihydro-1,5-benzothiazepine derivatives,
- 2,3-dihydro-1,4- benzoxazepine derivatives,
- 1,3,5-trisubstitued-2-pyrazoline derivatives

(Materials stemmed from Dr. Albert Lévai DSc.)

To study silver cluster-molecule interactions the following materials were used: diundecyl-phthalate (BorsodChem Ltd., Kazincbarcika, Hungary), 7-(hexa-O-acetyl- $\beta$ -rutinozyloxy) isoflavone, 2-(1-acetyl-5-phenylpyrazol-3-yl) phenyl-disulfide (The last two materials stemmed from Dr. Albert Lévai DSc and Dr. László Somogyi DSc).

#### *Solvents:*

HPLC grade tetrahydrofuran, methanol (Aldrich, Germany) and deionized water were used.

### II.2. Instruments and software

#### *MALDI-TOF mass spectrometer:*

MALDI-TOF MS measurements were performed by a Bruker BIFLEX III<sup>TM</sup> type mass spectrometer equipped with a time-of-flight (TOF) mass analyzer and a nitrogen gas laser (337 nm,  $10^6$ - $10^7$  W/cm<sup>2</sup>). The applied acceleration voltage was 19 kV and the frequency of laser was 4 Hz. The obtained spectra were evaluated by a Bruker XMASS 5.0 software.

#### *ESI-TOF mass spectrometer:*

ESI-TOF MS experiments were performed by a Bruker BioTOF II and a micrOTOF-Q mass spectrometer. Drying and carrier gas was nitrogen. The sample solution was introduced

through an infusion pump (Cole-Parmer Ltd., Wernon Hills), 2 $\mu$ L/min flow rate. The obtained spectra were evaluated by a DataAnalysis 3.4 software.

### **III. New Scientific Results**

#### **III.1. Investigation of cluster-molecule interactions under MALDI conditions**

Under matrix-assisted laser desorption/ionization (MALDI) conditions several organic compounds which produce adduct with silver ions, are also capable of forming adducts with Ag<sub>3</sub><sup>+</sup> cluster ions under appropriate conditions. The Ag<sub>3</sub><sup>+</sup> cluster ion can be in situ generated under the MALDI analysis conditions from silver trifluoroacetate cationization agent in the presence of organic MALDI matrices. The fragmentation of a commercial plasticizer, a peracetylated isoflavone glycoside and a pyrazolylphenyl disulfide derivative cationized with silver ions and Ag<sub>3</sub><sup>+</sup> cluster ions were compared. It was observed that the complexes of Ag<sub>3</sub><sup>+</sup> are less fragmented than the corresponding adduct ions with Ag<sup>+</sup>. The presumable fragmentation channel of [M + Ag<sub>3</sub><sup>+</sup>] is the elimination of Ag<sub>2</sub> units from these complexes. No significant dissociation of [M + Ag<sub>3</sub><sup>+</sup>], into M and Ag<sub>3</sub><sup>+</sup> takes place, indicating a tight connection between the corresponding molecule and Ag<sub>3</sub><sup>+</sup> cluster ion. However, with a compound carrying very labile groups, such as the pyrazolylphenyl disulfide derivative, intramolecular cleavages can occur prior to significant dissociation of the Ag<sub>3</sub><sup>+</sup> cluster ion.

#### **III.2. Fragmentation of benzothiazepin-derivatives under PSD MALDI-TOF MS/MS conditions**

The fragmentation behavior of six tetracyclic 2,3-dihydro-1,5-benzothiazepine derivatives cationized with protons and silver ions under post source decay (PSD) matrix assisted laser desorption/ionization (MALDI) conditions was studied. The protonated adduct ions decompose into several structurally important fragment ions, including substituted cyclopropane and benzohydrothiazole cations. Elimination of Ag and H and/or AgH from the silver-cationized adduct ions of these ([M+Ag]<sup>+</sup>) compounds was observed. It was also found that [M+Ag]<sup>+</sup> produced silver-depleted fragment ions exclusively. Based on the PSD results a fragmentation pathway was proposed for the [M+H]<sup>+</sup> and [M+Ag]<sup>+</sup> precursor ions.

### **III. 3. Fragmentation of benzoxazepine-derivatives under PSD MALDI-TOF conditions**

Fragmentations of the protonated adduct ions  $[M+H]^+$  of seven 1,4-benzoxazepine derivatives were studied using the “post-source decay” matrix-assisted laser desorption/ionization (PSD MALDI) and electrospray nozzle-skimmer collisionally induced dissociation (ESI-CID) mass spectrometric methods. It was found that both methods generated mainly fragment ions arising from the cross-ring cleavages of the benzoxazepine ring. Similar fragment ions were generated under MALDI and ESI conditions, however, it was observed that the loss of the alkylene unit from the N-substituted benzoxazepine, and the loss of a  $H_2X$  molecule (where  $X=O$  or  $S$ ) are more preferred under ESI conditions. Based on the experimental results a mechanism is also proposed for the fragmentation of the oxazepines studied.

### **III.4. Fragmentation of 1,3,5-trisubstituted-2-pyrazoline derivatives under PSD MALDI-TOF and ESI-CID conditions**

Fragmentations and fragmentation pathways of the protonated adduct ions  $[M+H]^+$  generated from electrosprayed solutions of nine 1,3,5-trisubstituted 2-pyrazoline derivatives were studied using energy-variable collision-induced dissociation (CID) and pseudo- $MS^3$  (in-source CID combined with MS/MS) methods. It was shown that under CID conditions several structurally important fragment ions such as 2,4-substituted azete and 1,2-substituted aziridine ions were formed. The composition of the fragment ions was unambiguously supported by accurate mass measurement (mass accuracy was within 8 ppm). The fragmentation pathways of 1,3,5-trisubstituted 2-pyrazolines were established by means of pseudo- $MS^3$ . It was found that a substituent at the N-1 position greatly affects the fragmentation pathways of the 2-pyrazoline derivatives. 1-Acetyl- and 1-propionyl-2-pyrazoline dissociate mainly through the formation of a pyrazolium cation, while in the case of 1-phenyl-2-pyrazoline derivatives product ions arising from the consecutive fragmentation of 2,4-substituted azete and 1,2-substituted aziridine ions dominate. Another interesting finding is the formation of a radical cation from the 2,4-substituted azete by loss of a methyl radical. The fragmentation yield as a function of the collision energy for each of the 1,3,5-trisubstituted 2-pyrazolines was determined. Based on the fragmentation yield *versus* collision energy curves the relative

fragmentation stability for the 1,3,5-trisubstituted 2-pyrazoline derivatives were also evaluated.

### **III. 5. Determination of the relative stabilities of Fe(II)-phenanthroline complexes under ESI-CID conditions**

The gas phase stabilities of  $\text{Fe}(\Phi)_3^{2+}$  complexes, where  $\Phi$  represents the 1,10-phenanthroline, 5-chloro-1,10-phenanthroline, 5-methyl-1,10-phenanthroline, 3,4,7,8-tetramethyl-1,10-phenanthroline and 4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline ligands were investigated by collision-induced dissociation (CID) in the capillary-first skimmer region upon changing the voltage difference between the capillary and the skimmer. The loss of only one ligand from the  $\text{Fe}(\Phi)_3^{2+}$  complexes was observed with each of the phenanthroline ligands studied. An increase in the voltage difference between the capillary and the skimmer resulted in a higher fragmentation yield as calculated from the intensity of the precursor and the fragment ion. The fragmentation yield *versus* capillary-skimmer voltage difference plots were evaluated by means of the Arrhenius and the Rice-Ramsperger-Kassel (RRK) model, by fitting the model parameters to the experimental data. Both models yielded practically the same results. In addition, if the internal energy gained through the capillary-skimmer region is estimated correctly, the approximate value of the critical energy (activation energy) for fragmentation can be extracted from the fragmentation yield *versus* capillary-skimmer voltage difference plots. It was found that the gas phase stabilities of the  $\text{Fe}(\Phi)_3^{2+}$  complexes are nearly identical except for the more stable Fe(II)-4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline complex. The critical energy for fragmentation was estimated to be approximately 1.2 and 0.9 eV for the Fe(II)-4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline and the other complexes, respectively.

## V. Tudományos közlemények és előadások / Scientific publications and lectures

### V.1. Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények / Publications in the field of the dissertation:

1. Sándor Kéki, **Lajos Nagy**, László Somogyi, Albert Lévai, György Deák, Miklós Zsuga: Cationization of Simple Organic Molecules by Singly Charged  $\text{Ag}_3^+$  Cluster Ions in Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometry: Metal Cluster-Molecule Interactions. **J. Am. Soc. Mass Spectrom.**, **15**, 879 (2004) IF: 3,79
2. Sándor Kéki, **Lajos Nagy**, Albert Lévai, György Deák, Miklós Zsuga: Post-source Decay Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometric Study of Tetracyclic 2,3-Dihydro-1,5-Benzothiazepines. **Rapid Commun. Mass Spectrom.**, **18**, 1259 (2004) IF: 2,79
3. Sándor Kéki, **Lajos Nagy**, György Deák, Albert Lévai, Miklós Zsuga: Matrix-assisted laser desorption/ionization and electrospray ionization mass spectrometric study of 2,3-dihydro-1,4-benzoxazepines. **Rapid Commun. Mass Spectrom.**, **19**, 1263 (2004) IF: 3,08
4. Sándor Kéki, **Lajos Nagy**, János Török, György Deák, Miklós Zsuga: A Simple Method for Estimating Activation Energies Using the Fragmentation Yield: Collision-Induced Dissociation of Iron(II)-Phenanthroline Complexes in an Electrospray Ionization Mass Spectrometer. **J. Am. Soc. Mass Spectrom.**, **17**, 962 (2006) IF: 3,62
5. Sándor Kéki, **Lajos Nagy**, János Török, Katalin Tóth, Albert Lévai, Miklós Zsuga: Energy-variable collision-induced dissociation study of 1,3,5-trisubstituted 2-pyrazolines by electrospray mass spectrometry. **Rapid. Commun. Mass Spectrom.**, **21**, 1799 (2007) IF: 3,08

**IF összes: 16,36**

## **V.2. Az értekezés témájához kapcsolódó konferencia előadások és poszterek / Lectures and posters in the field of the dissertation:**

1. S. Kéki, **L. Nagy**, Gy. Deák, M. Zsuga: Charging and Multiple Charging of Poly(Propylene Glycol) by Electrospray in the Presence of Binary Mixtures of Various Cations, **22<sup>th</sup> Informal Meeting on Mass Spectrometry (előadás) (2-6 May, 2004, Tokaj, Hungary)**
2. **Nagy L.**, Kéki S., Deák Gy., Zsuga M.: Arany klaszterek tanulmányozása MALDI-TOF tömegspektrometriával, **IX. Vegyészkonferencia, Kolozsvár, 2003. november 14-16.**
3. Kéki Sándor, **Nagy Lajos**, Deák György, Lévai Albert, Zsuga Miklós: Tetraciklikus 2,3-dihidro-1,5-benzotiazepinek bomlásának vizsgálata mátrixsegített lézer deszorpciós/ionizációs tömegspektrometriával. **X. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Kolozsvár (2004. november 12-14.)**
4. **Nagy Lajos**, Kéki Sándor, Deák György, Zsuga Miklós: Poli(propilén-glikol) kationizációjának vizsgálata ESI-TOF tömegspektrometriával. **X. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Kolozsvár (2004. november 12-14.)**
5. **Nagy Lajos**, Kéki Sándor, Deák György, Lévai Albert, Zsuga Miklós: 2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin származékok tanulmányozása MALDI és elektrospray ionizációs tömegspektrometriával, **XI. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Kolozsvár, Románia (2005. november 11 – 13.).**
6. **Nagy Lajos**, Kéki Sándor, Deák György, Zsuga Miklós: Poli(propilén-glikol) kationizációjának vizsgálata ESI körülmények között, **MTA, Polimer Munkabizottság Doktoranduszok fóruma, Debrecen (2006. április 04.)**
7. Kéki Sándor, **Nagy Lajos**, Török János, Zsuga Miklós: Poliéterek kationizációja elektroporlasztásos körülmények között, **Zilele Academice Aradene, Arad, Románia (2007. május 11-13.)**
8. **Nagy Lajos**, Kéki Sándor, Deák György, Zsuga Miklós: Poli(propilén-glikol) kationizációja biner-kationelegyek jelenlétében, **Zilele Academice Aradene, Arad, Románia (2007. május 11-13.)**

9. **Nagy Lajos:** Kis molekulatömegű vegyületek fragmentációjának vizsgálata MALDI és elektroporlasztásos körülmények között, **MTA, Polimer Munkabizottság Doktoranduszok fóruma, Debrecen (2007. november 28.)**

### **V.3. Egyéb közlemények / Other publications:**

1. Sándor Kéki, **Lajos Nagy**, György Deák, Miklós Zsuga: Bimetallic Silver-Gold Clusters by Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization. **J. Am. Soc. Mass Spectrom.** **15**, 1455 (2004) **IF: 3,76**
2. Sándor Kéki, **Lajos Nagy**, György Deák, Miklós Zsuga: Multiple Charging of Poly(Propylene Glycol) by Binary Mixtures of Cations in Electrospray. **J. Am. Soc. Mass Spectrom.**, **16**, 152 (2005) **IF: 3,76**
3. Sándor Kéki, Gyula Batta, Ilona Bereczki, Zsolt Fejes, Lajos Nagy, Ágnes Zajác, Lili Kandra, Imre Kiricsi, György Deák, Miklós Zsuga, Pál Herczegh: New types of  $\alpha$ -amylase enzyme-inhibitory polysaccharides from D-glucal. **Carb. Polym.** **63**, 136 (2006) **IF: 1,58**
4. Sándor Kéki, János Török, **Lajos Nagy**, Miklós Zsuga: Atmospheric pressure photoionization mass spectrometry of polyisobutylene derivatives. **J. Am. Soc. Mass Spectrom.** **19**, 656 (2008) **IF: 3,31**
5. Sándor Kéki, **Lajos Nagy**, Ákos Kuki, Miklós Zsuga: A New Method for Mass Spectrometry of Polyethylene Waxes: The Chloride Ion Attachment Technique by Atmospheric Pressure Photoionization, **Macromolecules**, **41**, 3772 (2008) **IF: 4,28**
6. Sándor Kéki, **Lajos Nagy**, Ákos Kuki, Gábor Pintér, Pál Herczegh, Miklós Zsuga: Tandem Mass Spectrometric Study of Ciprofloxacin-Poly(ethylene glycol) Conjugate in the Presence of Alkali Metal Ions, **Int. J. Mass Spectrom.** **275**, 104 (2008) **IF: 2,34**

**IF összes: 19,03**

#### **V.4. Egyéb konferencia előadások és posztetek / Other lectures and posters:**

1. Sándor Kéki, Miklós Nagy, György Deák, **Lajos Nagy**, Pál Herczegh, Albert Lévai, Miklós Zsuga: Novel Synthesis and MALDI-TOF MS Characterization of Dihydroxy Telechelic Polyisobutylene, **IUPAC International Symposium on Ionic Polymerization, Boston, MA, June 30-July 04. 2003, (poszter)**
2. Sándor Kéki, Miklós Nagy, György Deák, **Lajos Nagy**, Pál Herczegh, Albert Lévai, Miklós Zsuga: Monitoring the Reactions of Polymers by MALDI-TOF Mass Spectrometry, **28<sup>th</sup> International Conference on Solution Chemistry, August 23-28, 2003, Debrecen, Hungary. (előadás)**
3. Sándor Kéki, Miklós Nagy, György Deák, **Lajos Nagy**, Pál Herczegh, Albert Lévai, Miklós Zsuga: MALDI-TOF MS Characterization of Telechelic Polyisobutylenes, **6<sup>th</sup> Austrian Polymer Meeting, XXIst International H.F. Mark Symposium, 15-17 September, 2003, Vienna, Austria (előadás)**
4. Bereczki Ilona, Herczegh Pál, Kéki Sándor, Batta Gyula, Fejes Zsolt, Zsuga Miklós, Deák György, **Nagy Lajos**, Zajác Ágnes, Kandra Lili, Kiricsi Imre: Új típusú polikondenzációs reakció Ferrier-átrendeződéssel. Új poliszacharidok szintézise glükózszármazékok polikondenzációjával. **X. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Kolozsvár (2004. november 12-14.)**
5. **Nagy Lajos**, Kéki Sándor, Török János, Deák György, Zsuga Miklós: Fe(II)-fenantrolin komplexek vizsgálata elektroporlasztásos körülmények között, **XII. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Csíkszereda, Románia (2006. október 03-08.)**
6. Sándor Kéki, **Lajos Nagy**, Ákos Kuki, Miklós Zsuga: Atmospheric pressure photoionization mass spectrometry of highly non-polar polymers, **26th Informal Meeting on Mass Spectrometry (előadás) (4-8 May, 2008, Fiero di Primiero, Italy)**
7. **Lajos Nagy**, Sándor Kéki, Ákos Kuki, Gábor Pintér, Pál Herczegh, Miklós Zsuga: Tandem mass spectrometric study of Ciprofloxacin-Poly(ethylene glycol) conjugate in the presence of alkali metal ions, **International Polymer Seminar Gliwice 2008 (poszter), (25-27 June, 2008, Gliwice, Lengyelország)**

# Köszönetnyilvánítás

## Acknowledgements

Köszönetemet fejezem ki témavezetőmnek Dr. Kéki Sándornak, a Debreceni Egyetem Alkalmazott Kémiai Tanszék vezetőjének, aki mind szakmai, mind emberi szempontból hasznos tanácsaival a segítségemre volt doktori munkám során.

Köszönöm továbbá Dr. Zsuga Miklós egyetemi tanárnak, hogy számos tanácsával segítette munkámat és pályafutásomat.

Köszönetemet szeretném kifejezni Dr. Török János egyetemi adjunktusnak, akivel bármilyen szakmai problémát meg tudtam beszélni, és aki egész munkám során segítségemre volt.

Köszönöm Dr. Deák György tudományos munkatársnak és Dr. Nagy Miklós egyetemi adjunktusnak, hogy észrevételeivel és technikai tanácsaival segítette munkámat.

Köszönöm továbbá Rózsáné Lukács Julianna és Özséné Fábrián Anette vegyésztechnikusoknak a munkámhoz, valamint Szalay Tibornénak az adminisztrációban nyújtott segítségét.

Hálával tartozom az Alkalmazott Kémiai Tanszék valamennyi munkatársának is, valamint mindazoknak, akik valamilyen formában hozzájárultak ezen értekezés elkészítéséhez.

Szeretném külön megköszönni feleségemnek, Nagyné Berzovicz Cecíliának és családomnak, hogy biztosították számomra a nyugodt családi légkört, amely nélkül ez a disszertáció nem készült volna el.

Végül megköszönöm a következő pályázatoknak és alapítványoknak a munkám során nyújtott anyagi segítséget: OTKA K-62213, K-72524 és MU-00204/2001, RET-006/2004, illetve GVOP-3.2.1.-2004-04-0152/3.0.