

Hideg Kálmán (1934-2018) élete és munkássága

SÁR Cecília,^a KÁLAI Tamás^{a,b,*}

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

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

1. Bevezetés, kezdeti évek, család

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

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



1. Kép. Hideg Kálmán emeritus professzor.

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

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



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

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

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

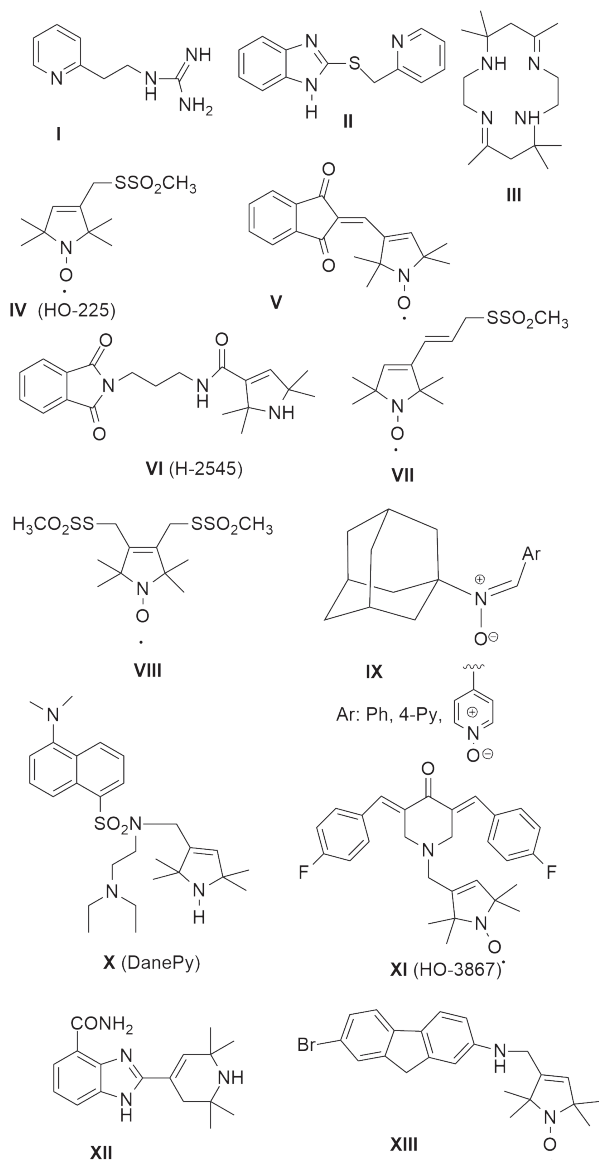
Gyógyszertani Intézetben. Felesége a Kacsótai Tejüzem laboratóriumában tudott elhelyezkedni, de rövidesen ő is az egyetemre került. Ideiglenesen gondolták a pécsi tartózkodást, azonban Éva lányuk már itt született meg, és végül is itt indult el a szakmai pályafutásuk.

2. A kutatói pályafutás főbb állomásai

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

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

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



1. Ábra. Hideg Kálmán munkásságának mérföldkövi vegyületei.

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



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

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



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

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

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

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



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

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

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

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

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

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



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

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

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

3. Oktatás

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

4. Epilógus

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

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

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



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

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

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

Köszönetnyilvánítás

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

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

Hivatkozások

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

Life and legacy of Kálmán Hideg (1934-2018)

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

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

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

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