

Kémiai Közlemények

50 kötet 1-2

Főszerkesztő
Beck Mihály

A Magyar
Tudományos Akadémia
Kémiai Tudományok Osztályának
Közleményei

Akadémiai Kiadó, Budapest 1978

KEKOAS 50(1—2) 1—244 (1978)

KÉMIAI KÖZLEMÉNYEK

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
KÉMIAI TUDOMÁNYOK OSZTÁLYÁNAK KÖZLEMÉNYEI

50. KÖTET 1—2. SZÁM

Főszerkesztő:
BECK MIHÁLY

Szerkesztő:
CSÁKVÁRI BÉLA

A szerkesztő bizottság tagjai:
HOLLÓ JÁNOS, LENGYEL BÉLA, PUNGOR ERNŐ,
SCHAY GÉZA, SZABÓ ZOLTÁN, SZÁNTAY CSABA,
TÜDŐS FERENC, VAJTA LÁSZLÓ, VAS KÁROLY

A Kémiai Közlemények változó terjedelmű füzetekben jelenik meg. Egy kötet általában négy füzetből áll. Évente általában két kötet kerül kiadásra.

A folyóiratban a Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Tudományok Osztályán, bizottságaiban és munkabizottságaiban, ill. akadémiai rendezvényeken elhangzott kémiai előadások, továbbá egy-egy tudományág újabb eredményeit kritikailag összefoglaló értekezések, az Osztály és bizottságai munkájáról szóló beszámolók és értékelések, egy-egy intézmény kutatómunkájáról szóló összefoglaló ismertetések, nemzetközi rendezvényekről szóló beszámolók, könyvbírálatok stb. kerülnek közlésre.

A kéziratokat a 48. kötet 277—278. oldalán közölt Tájékoztató szerint elkészítve, valamint 5—15 soros magyar és angol nyelvű összefoglalással ellátva CSÁKVÁRI BÉLA, Budapest VIII., Múzeum körút 6—8. címre (postai küldemény esetén: 1445 Bp. 8. pf. 323) kell beküldeni.

A Kémiai Közlemények előfizetési ára kötetenként 60 forint. Belföldi megrendelések az Akadémiai Kiadó (1363 Budapest V., Alkotmány u. 21. — Pénzforgalmi jelzőszám 215—11488), külföldi megrendelések a „Kultúra" Külkereskedelmi Vállalat (1389 Budapest I., Fő utca 32. — Pénzforgalmi jelzőszám: 218—10990) útján eszközölhetők.

KÉMIAI KÖZLEMÉNYEK

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
KÉMIAI TUDOMÁNYOK OSZTÁLYÁNAK KÖZLEMÉNYEI

Főszerkesztő:
BECK MIHÁLY

Szerkesztő:
CSÁKVÁRI BÉLA

A szerkesztő bizottság tagjai:
HOLLÓ JÁNOS, LENGYEL BÉLA, PUNGOR ERNŐ,
SCHAY GÉZA, SZABÓ ZOLTÁN, SZÁNTAY CSABA,
TÜDŐS FERENC, VAJTA LÁSZLÓ, VAS KÁROLY

49—50. KÖTET

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST
1978

TARTALOMJEGYZÉK

49. kötet 1—2. szám	1878. április
49. kötet 3—4. szám	1978. május
50. kötet 1—2. szám	1978. július
50. kötet 3. szám	1978. július
50. kötet 4. szám	1978. november

A Magyar Tudományos Akadémia *1977. évi Közgyűlése.* A Kémiai Tudományok Osztályának *nyilvános ülése* 3 (50)

Az Osztály hírei 143, 335 (49), 395, 519 (50)

Bauer, H.: lásd Voelter, W.

Beck M.: Beszámoló (1977. évi közgyűlés) 3 (50)

Beck M.: Prebiotikus koordinációs kémia: az átmenetifém komplexek lehetséges szerepe a kémiai fejlődésben 223 (50)

Beck M.: Lengyel Béla 75 éves 450 (50)

Berényi D.: A modern felületvizsgálati módszerek áttekintése 297 (49)

Beszámolók 329 (49), 515 (50)

Bognár R.: Hatás és szerkezet közötti összefüggések a morfinsorban 81 (50)

Botár L.: lásd Gál D.

Bruckner Gy.: Gerecs Árpád 75 éves. 403 (50)

Brunvoll, J.: Szendvicsmolekulák és szabad ligandumaik rezgési jellemzői 275 (49)

Burics L.: F. G., A. Stone: Diels—Adler-reakció η^1-kötésű ciklopentadienil-fém vegyületekkel 297 (50)

Clauder O.: A fiziológiai konformációkról 117 (50)

Danóczy É.: lásd Gál D.

Darvas F.: Matematikai módszerek alkalmazása a kémiai szerkezet és a biológiai hatás közötti összefüggés vizsgálatára 97 (50)

Friedman, H. L., Khrisnan, E. V., Hwang, Liann-Piu: Ion—ion kölcsönhatások és a vizes oldatok többlet tulajdonságai 227 (50)

Friedrich P.: Szerkezet és funkció kapcsolata az enzimek működésében 41 (50)

Fuchs, St.: lásd Voelter, W.

Gál D., Botár Z., Danóczy É., Hajdú P., Lukács J., Nemes I., Vidóczy T.: Szénhidrogének oxidációs folyamatainak modellezése 325 (50)

Gordon, F.: lásd Bursics L.

Grasselly Gy.: Az interdiszciplinaritás szerepe és jelentősége a geokémia és a kémia kapcsolatában 275 (50)

Gundersen, G.: A háromvegyértékű bór néhány vegyületének elektrondiffrakcióval meghatározott molekulaszerkezete gőzfázisban 261 (49)

Hajdú P.: lásd Gál D.

Hans, G.: lásd Voelter, W.

Hargittai I.: Szulfonmolekulák szerkezete I. A meghatározott gőzfázisú molekulageometriák 339 (50)

Hargittai I.: Szulfonmolekulák szerkezete, II. Szerkezeti változások 457 (50)

Hargittai I., Rozsondai B.: Szilíciumvegyületek és germániumvegyületek molekulageometriájának néhány kérdése 427 (50)

Hargittai M.: Az alumínium-klorid más fém-kloridokkal alkotott komplexeinek szerkezetéről. I. Kondenzált fázisú rendszerek 371 (50)

Hargittai M.: Az alumínium-klorid más fémkloridokkal alkotott komplexeinek a szerkezetéről, II. Alkáli-kloroaluminátok. Gázhalmazállapotú komplexek 489 (50)

Hengge, E.: Újabb eredmények az Si-Si kötést tartalmazó vegyületek kutatásában 195 (49)

Hlavay J., Inczédy J.: Szilárd kristályos anyagokban őrlés hatására bekövetkező változások tanulmányozása műszeres analitikai módszerekkel 447 (50)

Holló J.: Biomérnöki kutatások az ezredforduló problémáinak tükrében (Székfoglaló előadás) 155 (49)

Holló J.: Bevezető (Szimpózium a kémiai szerkezet és a biológiai hatás közötti összefüggésről) 19 (50)

Horányi Gy.: Volfrám-karbid elektrokatalitikus sajátságai 75 (49)

Horányi Gy.: Szerves anyagok adszorpciójának, elektroszorpciójának vizsgálata platinázott platina elektródon nyomjelző technikával 101 (49)

Hwang, Lian-Pin: lásd Friedman, H.
Inczédy J.: lásd Hlavay J.
Jermy T., Varjas Z., Tóth M.: Rovarhormonok és feromonok gyakorlati alkalmazásának perspektívái 209 (50)
Jóna G.: lásd Rétsági Gy.
Kálmán E., Pálinkás G.: A diffrakciós kísérletek és az elektrolitoldatok elmélete 281 (49)
Knoll J.: Hatás és vegyi szerkezet összefüggése szelektív monoaminooxidáz bénítók esetében 57 (50)
Könyvbírálatok 150, 345 (49), 401, 531 (50)
Korányi Gy.: A „Biológiailag aktív vegyületek kutatása" főirány tudományos kérdései 7 (50)
Krishnan, C. V.: lásd Friedman, H. L.
Kuthyné M. H.: lásd Nagy L. Gy.
Lukács J.: lásd Gál D.
Lukovits I.: A kvantitatív korrelációk problematikájához (Hozzászólás) . 115 (50)
Matolcsy Gy.: Növényvédőszerek tervezése elméleti meggondolások alapján.... 215 (50)
Makleit S.: lásd Bognár R.
Medzihradszky K.: Összefüggések a polipeptidhormonok kémiai szerkezete és biológiai hatása között 73 (50)
Meisel, W.: A Mössbauer-spektrometriai fázisanalízis és alkalmazása a korrózió-kutatásban 41 (49)
Messmer A.: Az azidocsoport kémiai reaktivitásához (Hozzászólás)..... 89 (50)
Mészáros Z.: Gyógyszertervezés piridopirimidinek körében 173 (50)
Mink J.: lásd Szilágyi T.
Nádor K.: Hatás és szerkezet tropánvázas és analóg alkaloidok esetében 139 (50)
Nagy G. A.: Magátalakulások kémiai következményeinek vizsgálata Mössbauer-spektroszkópiával 21 (49)
Nagy L. Gy., Török G., Kuthyné Mester H., Zanati T., Puskás Z.: Szilárd fázisok felületének és felületi rétegek összetételének vizsgálata radiokémiai módszerekkel 309 (49)
Nemes I.: lásd Gál D.
Novák L.: lásd Szántay Cs.
Ötvös L.: Biopolimereken végbemenő reakciók sztereokémiája és gyógyszerkémiai alkalmazása 21 (50)
Pálinkás G.: lásd Kálmán E.
Polinszky K.: A hazai vegyészképzés és a kémiai kutatás — történeti áttekintésben (Székfoglaló előadás) 409 (50)
Pungor E.: Az elektrokémiai módszerek szerepe az analitikai kémiában..... 1 (49)
Puskás L.: lásd Nagy L. Gy.
Rétsági Gy., Jóna G.: A morfin és az azidomorfin mellékhatásainak vizsgálata emberen 91 (50)
Rozsondai B.: lásd Hargittai I.
Seip, R.: Gáz-elektrondiffrakciós vizsgálatok az Oslói Egyetemen 247 (49)
Stone, F. G. A.: lásd Bursics L.
Szántay Cs.: A rovarok kémiája 201 (50)
Szebényi I.: Kilenc- és tízszénatomszámú alkil-aromások a benzinreferátumokban 309 (50)
Szilágyi T., Mink J.: Újabb eredmények az adszorbeált molekulák infravörös spektroszkópiai méréstechnikája területén 287 (50)
Taube, H.: Fémalapú vegyes vegyértékű molekulák 213 (49)
Toldy L.: Szívre és érrendszerre ható új gyógyszerek kutatása 191 (50)
Tóth J.: Hatás és szerkezet közötti összefüggés szteroidoknál 157 (50)
Tóth M.: lásd Jermy T.
Török G.: lásd Nagy L. Gy.
Török T., Vecsernyés Z.: Automatizálás, több információ, jobb elemzés 319 (49)
Varjas L.: lásd Jermy T.
Vecsernyés L.: lásd Török T.
Vidoczy T.: lásd Gál D.
Voelter, W., Bauer, H., Hans, G., Zech, K., Fuchs, St.: Hypothalamus-peptidhormonok 245 (50)
Zanati T.: lásd Nagy L. Gy.
Zech, K.: lásd Voelter, W.

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA 1977. ÉVI KÖZGYŰLÉSE A KÉMIAI TUDOMÁNYOK OSZTÁLYÁNAK NYILVÁNOS ÜLÉSE

1977. MÁJUS 4—5-ÉN

Kémiai Közlemények 50. kötet 1978 p. 3—6

BESZÁMOLÓ A KÉMIAI TUDOMÁNYOK OSZTÁLYA ELMÚLT ÉVI TEVÉKENYSÉGÉRŐL

BECK MIHÁLY
az MTA levelező tagja
az Osztály elnöke

Természetes, hogy a rendelkezésre álló rövid idő alatt csak vázlatosan számolhatok be az Osztály tudományszervező tevékenységéről és meg sem kísérelhetem, hogy az elmúlt évben elért tudományos eredményekről szóljak. Az elmúlt év annyira a közelmúltat jelenti, hogy szükségképpen foglalkoznom kell jelenlegi munkánkkal és érintenem kell jövőbeli terveinket is, be kell mutatnom milyen célok vezetnek bennünket és hogyan szeretnénk ezeket elérni.

Úgy véljük, helyes az a célkitűzésünk, hogy valamennyi országos szintű operatív szerv, hatóság minden, a Kémiai Tudományok Osztályának illetékességébe tartozó kérdésben, döntéseinek meghozatalában, támaszkodjon az Osztály véleményére. Megjegyzem azonban, hogy az Osztály megjelölés evonatkozásban magában foglalja bizottságainkat és munkabizottságainkat is. Ebből pedig önként következik említett célkitűzéseink jogossága, hiszen bizottságainkban, munkabizottságainkban több mint 700 kémikus tevékenykedik, következésképpen az Osztály képes a legkülönbözőbb kérdésekben az egész magyar kémikus társadalom véleményének képviseletére.

E célkitűzések megvalósításával kapcsolatosan eddigi tapasztalataink reményt keltőek. A különböző szervekkel az elmúlt év folyamán ilyen vonatkozásban is kedvezően alakultak kapcsolataink. Zavartalan és szoros az együttműködésünk a Természettudományi I. Főosztállyal. Ez annál is inkább örvendetes, mert nyilvánvaló, hogy elsősorban a szakigazgatástól várjuk, hogy támaszkodjon az Osztály véleményére a tudományos kérdésekben. A Nehézipari Minisztérium több fontos kérdésben kérte az Osztály állásfoglalását. Ezzel kapcsolatban került sor a közelmúltban az aromások feldolgozásának kérdéseivel foglalkozó osztályankétra Százhalombattán. Az ankét munkálatai alapján az Osztály következő ülésén alakítjuk ki azokat az ajánlásokat, melyeket e fontos vegyipari kutatási és fejlesztési problémával kapcsolatban a NIM-nek továbbítunk. Előkészületeket tettünk a növényvédőszer, valamint a finomvegyszergyártással kapcsolatos kutatási feladatok meghatározását kialakító osztályankétra. Az aromás ankét tapasztalatai alapján az osztályankétot, mint az egyik működési formát, sikeresnek és hasznosnak tekintjük. Jó a kap-

csolatunk az Oktatási Minisztériummal, bár úgy véljük, van még lehetőségünk ennek elmélyítésére és kiszélesítésére. Kialakulóban van a Mezőgazdasági és Élelmezésügyi Minisztériummal való együttműködésünk is. Ebben az Agrártudományok Osztályának segítségére is támaszkodhattunk. Az Országos Műszaki Fejlesztési Bizottsággal szerződésben rögzítettük együttműködésünk főbb elveit. Ez a szerződés volt egyébként az első, mely az Akadémia elnöksége és az OMFB között 1972-ben kötött megállapodást követte, és azt egy adott tudományterületre konkretizálta. Reméljük, hogy ez jelentősen hozzá fog járulni az Osztály és bizottságaiban rejlő tudományos érték ésszerű felhasználásához a népgazdasági szempontból is fontos kutatási feladatok kitűzésében és megoldásában. Eddig is sok esetben véleményeztünk OMFB tanulmányokat. Ezeket azonban — értéküktől függetlenül — aligha tudták felhasználni, mert a korábbi ügymenet lehetetlenné tette, hogy az Osztály véleménye a döntéshozatal előtt rendelkezésre álljon. A jövőben munkabizottságaink feladata lesz, hogy egy-egy kérdésben maguk dolgozzanak ki tanulmányokat az OMFB számára.

A többi tudományos osztállyal való kapcsolatunk, úgy vélem, jónak mondható, fejlődik, és a jövőben együttes osztályülések tartására is kiterjed.

Az elmúlt év folyamán összesen hét osztályülést tartottunk, négy esetben az Osztály zárt ülését mindig nagy érdeklődést kiváltó székfoglaló előadás előzte meg. Már a júniusi ülésen nem kellemes feladattal kellett megbirkóznunk, nevezetesen a kutatóhelyek középtávú kutatási terveinek véleményezésével. Egyértelmű a tapasztalatunk, hogy az eddigi tervezési, véleményezési rendszer nem megfelelő, hatékonysága semmiképpen sincs arányban a befektetett energiával. Az új módszerek keresése jegyében került igen alapos megvitatásra egyik osztályülésünkön a tudományos eredményesség mennyiségi értékelésének módszere. Az Osztály tevékenységének zöme természetesen bizottságaiban és munkabizottságaiban zajlik. Hét bizottságunk, melyek közül az egyik az Agrártudományok Osztályával közös, ún. komplexbizottság, rendszeresen tartott üléseket, melyek során mind tudományos beszámolókra, mind pedig tudományszervezési kérdések megbeszélésére is sor került.

Munkabizottsági hálózatunk hét új munkabizottsággal gyarapodott:

Automatikus Elemzés Munkabizottsága;
Kovalens Szervetlen Vegyületek Munkabizottsága;
Természetes Polimerek Munkabizottsága;
Izotópalkalmazási Munkabizottság;
Izotóptechnikai és Sugárhatáskémiai Munkabizottság;
Lipidkémiai Munkabizottság.

Úgy véljük, 37 munkabizottságból álló munkabizottsági hálózatunk most már teljesnek tekinthető, és nem volna célszerű újabbakat létrehozni, mert ez az erők szétforgácsolására vezethetne. Az is elképzelhető, hogy ha azt

tapasztalataink indokolják, a jövőben munkabizottságok összevonására is sor kerülhet. Az elmúlt év során tovább fejlődött az a gyakorlat, hogy több munkabizottság alkalmanként együttes ülést tartott. A munkabizottságok egyre gyakrabban foglalkoznak a kandidátusi és a doktori fokozat elnyerésére benyújtandó dolgozatok előzetes megvitatásával. Ez bizonyára jelentős mértékben járul hozzá az értekezések megfelelő színvonalának biztosításához. Már említettem, hogy bizottsági, illetve munkabizottsági hálózatunkban több mint 700 tag működik közre, kiknek jelentős része tudományos fokozattal bír. A jövőben, úgy véljük, jobban kell törekednünk arra, hogy az iparban dolgozókat fokozottabban vonjuk be a bizottsági tevékenységbe. Százhalombattai osztályankétunk egyik tapasztalata volt, hogy az iparban dolgozó kollégák nagy szakértelemmel foglalkoznak különböző tudományos kérdésekkel, és ugyanakkor igénylik azt a támogatást, melyet a munkabizottságoktól, az Akadémiától kaphatnak. Ugyanakkor természetesen az Osztály igényli az ipar érdeklődését a tudományos munka iránt és nagyra értékeli, hogy problémáinak megoldásában támaszkodni óhajt az Osztály közreműködésére.

Természetes, hogy a különböző bizottságok munkamódszerében jelentkeznek különbségek, de annak érdekében, hogy bizottságaink egybehangoltan tevékenykedjenek, valamennyi bizottsági elnök és titkár részvételével megbeszélést tartottunk. Erre annál is inkább szükség volt, mert az Osztály feladatai az utóbbi évek során többszörösére növekedtek és így a bizottsági hálózattal kapcsolatos adminisztratív teendőket egyedül az Osztály szerény lehetőségeire támaszkodva nem tudnánk ellátni, és számítanunk kell a különböző intézmények ilyen irányú segítségére is.

Néhány adatot említek csak meg az Osztály könyv- és folyóiratkiadási tevékenységét illetően. Két nagy hagyományú folyóiratunk, a Kémiai Közlemények és az Acta Chimica Hungarica, az elmúlt évben is a szokott ütemben jelent meg. A jövőben még nagyobb súlyt kívánunk helyezni a közlemények szakmai színvonalának emelésére és a Kémiai Közlemények esetében, a magyar tudományos nyelv tisztaságának biztosítására. Nem az Osztály folyóirataként ugyan, de a bizottságok és munkabizottságok tevékeny közreműködésével jelenik meg öt további folyóirat, az Acta Alimentaria, a Journal of Thermal Analysis, a Journal of Radioanalytical Chemistry, a Radiochemical and Radioanalytical Letters és a Reaction Kinetics and Catalysis Letters. Ezek a folyóiratok rendszeresen és egyre nagyobb példányszámban jelennek meg. Jelentősen járulnak hozzá a magyar tudomány nemzetközi rangjának növeléséhez. Az Osztály könyvkiadással kapcsolatos tevékenységéből elsősorban a nagysikerű sorozatra, „A kémia újabb eredményei"-re utalok, melynek eddig 34 kötete jelent meg, és biztosítva van további folyamatos megjelenése. Gondot jelenleg inkább az okoz, hogy a rendelkezésünkre álló ívkeret nem teszi lehetővé évenkénti több kötet megjelenését. Az elmúlt év folyamán is több értékes szakmunka idegen nyelvű kiadására került sor.

A szűkös anyagi lehetőségek ellenére is jelentősnek mondható a magyar kémiai tudomány külföldi kongresszusokon való képviselete, bár feltétlenül kívánatos lenne, hogy a megalapozott kongresszusi részvételek biztosítására nagyobb lehetőség álljon rendelkezésünkre. Örvendetes, hogy jelentősen megnövekedett Nemzetközi Kémiai Unió (IUPAC) különböző bizottságaiban a választott magyar tagok száma és azok érdemi tevékenysége.

Az Osztály feladataiból természetesen következett, hogy foglalkoznunk kellett a tudományos minősítés kérdéseivel, elsősorban a doktori értekezések benyújtása iránti kérelmek véleményezésével. Úgy érezzük, hogy az Osztály ennek a feladatnak megfelel, és annak érdekében, hogy a doktori fokozatok színvonalát megőrizzük, illetve a jelenleginél magasabbra emeljük, javasoltuk a TMB-nek, hogy a doktori vitákról érdemi, 2—3 oldal terjedelmű, az opponensi vélemények kritikai megállapításait és a vitát is ismertető közlés jelenjék meg a Kémiai Közleményekben. Ez a nyilvánosság bizonyára elgondolkoztatja majd azokat az opponenseket, akik könnyedén tudnak semmitmondó, végül is természetesen elfogadásra javasoló opponensi véleményeket szerkeszteni. Javaslatunkat a TMB egyetértéssel fogadta, és reméljük hamarosan megjelennek az első beszámolók.

A kémia közvetve vagy közvetlenül egyre nagyobb szerepet tölt be a mindennapi életben. A vegyipar fejlődési üteme meghaladja a többi iparágét, és a kémiai eredmények az élet és a termelés minden területén tükröződnek. Az iskolai reformok megkövetelik, hogy a kémia valamennyi szintű oktatásának kérdéseivel is foglalkozzunk. Úgy érzem, az Osztály véleményét fejezem ki, amikor azt mondom: felelősséggel kívánunk részt venni mindazon feladatok megoldásában, amelyekben érvényesíthetjük ismereteinket, kutatási tapasztalatainkat. Hazánkban a Magyar Tudományos Akadémia a legfőbb letéteményese az alapkutatások magasszintű vitelének. A tudományos kémiától soha nem volt idegen a gyakorlat-felvetette kérdések tanulmányozása. Ez annyira általánosan igaz tudománytörténeti tény, hogy itt és most nem kell foglalkoznom bizonyításával. Hibás a gyakorlatnak és a tudományos kutatásnak a szembeállítása. A döntő dolog a kutatási eredmények minősége. Ha a kutatási eredmények magas színvonalúak, akkor előbb vagy utóbb biztosan a gyakorlat számára is érdekesek, felhasználhatók lesznek. Ma is az a feladatunk, hogy erőnkhöz, lehetőségeinkhez képest szorgalmazzuk a minél színvonalasabb, érdekesebb, jelentősebb tudományos eredmények elérését, figyelve a gyakorlat által felvetett problémákra. Úgy véljük, az Osztály eleget tud tenni a társadalmi elvárásnak és támaszkodhat az egész magyar kémikus társadalom támogatására is.

Kémiai Közlemények 50. kötet 1978 p. 7—17

A „BIOLÓGIAILAG AKTÍV VEGYÜLETEK KUTATÁSA" FŐIRÁNY TUDOMÁNYOS KÉRDÉSEI

KORÁNYI GYÖRGY
a kémiai tudományok doktora
(Nehézipari Minisztérium, Budapest)

A Biológiailag Aktív Anyagok Kutatása az országosan kiemelt kutatási főirányok között az Országos Távlati Tudományos Kutatási Tervben különleges helyet foglal el. Ennek a főiránynak keretében végzett kutatások horizontálisan és vertikálisan egyaránt a legszélesebb körűek. Viszonylag homogén munkaterületen a legtöbb, mintegy 2000 dolgozó tevékenységét foglalja magában, ezek közül 1000-nél több a tudományos kutatók száma. A főirány finanszírozására fordítunk legtöbbet, országos összehasonlításban, az V. ötéves terv folyamán jóval több mint 2 milliárd forintot.

A kutatók 5 főhatóság, a Magyar Tudományos Akadémia, a Nehézipari, az Oktatási, a Mezőgazdasági és Élelmezésügyi és az Egészségügyi Minisztériumok 89 kutatóhelyén dolgoznak: tudományos kutatóintézetekben, tanszéki intézetekben, tanszékeken, vállalati kutató laboratóriumokban, klinikákon és kórházakban, állami gazdaságokban és mezőgazdasági kísérleti telepeken.

A kutatások különleges jelentőségét, kiterjedtségét elsősorban az indokolja, hogy a kutatások iránti igények reális népgazdasági szükségletek, azok gyakorlatba való átvitele iparpolitikánk szükségszerű tényezője. Nagyon kevés olyan területe van népgazdaságunknak, melyen a kormányzat tudománypolitikai irányelvei közül a szelekció, a koncentráció, a gyakorlatba való átvitel hatékonysága, általában az elmélet és a gyakorlat egysége olyan mértékben érvényesülne, mint éppen a biológiailag aktív anyagok kutatása terén.

A kutatási főirány kialakítását, a kutatások mennyiségének és minőségének tervszerű fejlesztését, hatékonyságának növelését az tette lehetővé, hogy a szintetikus szerves kémiai, biokémiai és klinikai farmakológiai területen nagy múlttal és értékes hagyományokkal rendelkező magyar kutatási iskolák immár kereken 50 esztendeje a világszínvonalnak megfelelő, élenjáró tevékenységet fejtettek ki. A magyar kutatási, gyógyszeripari és növényvédőszeripari fejlesztési eredmények, kevés kivétellel világosan bizonyítják a tudományos alapok színvonalát. Az a tény, hogy a magyar gyógyszeripari termelés mindössze 20—25 %-a elegendő a hazai gyógyszerigények kielégítésére, és a termelés túlnyomó többségét a szocialista és nem szocialista országokba

előnyös feltételekkel exportáljuk, az a tény, hogy a magyar—szovjet agrokémiai egyezmény keretében, mindössze 4, Magyarországon gyártott növényvédőszer szállítása ellenében, annyi műtrágyát és vegyi alapanyagot szerezhetünk be, mely 10 milliárd forint hazai beruházást tesz szükségtelenné, bizonyítják, hogy ezek a kutatásintenzív iparok a világpiacon értékes pozíciókat foglalnak el.

Különösen örvendetesnek tekinthető az, hogy az elmúlt években és évtizedekben a biológiailag aktív anyagok kutatásának célkitűzései, irányzatai és eljárásai rendkívül rugalmasan követték a világon folyamatosan, de időszakonként ugrásszerűen is végbemenő változásokat, alkalmazkodtak azokhoz, és időveszteség nélkül változtattak irányt, módszereket és célkitűzéseket, mindenkor az optimális megoldásokat keresve.

A világméretű trendekben mutatkozó változások követése és az azokhoz való alkalmazkodás a tudományos kutatás hatékonyságának és az ipari fejlesztés gazdaságosságának nélkülözhetetlen követelménye. Jelenleg is tanúi vagyunk ilyen változásoknak. Az eljárási szabadalmak rendszerének folyamatos háttérbe szorulása a termékszabadalmak javára például ilyen változásnak tekinthető és ennek komoly következményeivel kellett és kell számolnunk. Ezért került előtérbe az önálló készítmények kidolgozásának igénye néhány évvel ezelőtt, ami szükségessé tette a fundamentális és interdiszciplináris kutatások fejlesztését.

Ilyen változásnak tekinthető annak a ténynek felismerése is, hogy a növényvédőszerek hatásosságának csökkenése élettartamukat maximálisan 10—15 évre korlátozza, tehát a mezőgazdasági kemizálásban is folyamatos szerváltások válnak szükségessé.

Változások következtek be a környezetvédelmi szempontokban, ezért már az alapkutatási szakaszban egyes reális környezeti tényezők mérlegelésre kerülnek.

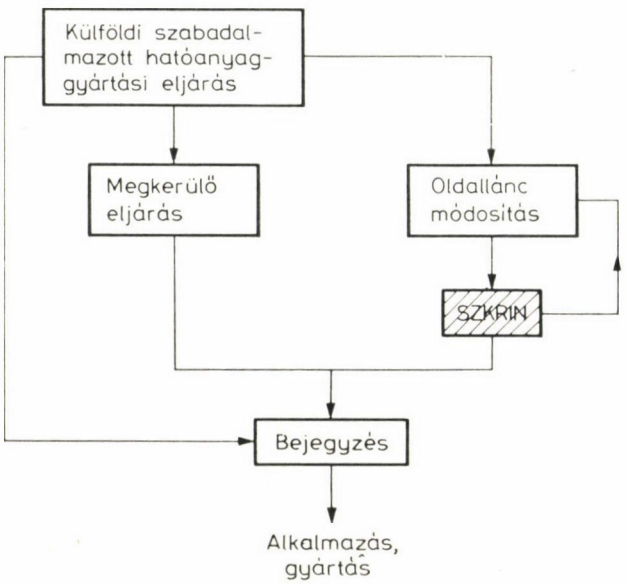
Ezeknek és az ezekhez hasonló irányzatoknak a biológiailag aktív anyagok fundamentális tudományos kutatásaiban való figyelembevétele, a kutatások irányzatainak optimális kialakítása érdekében célszerű egyes tudományos kérdések közelebbi megvilágítása.

1. A kémiai és biológiai-biokémiai kutatási rendszerek

A bevezetőben vázolt követelmények minél nagyobb arányú kielégítését lehetővé teszi a kutatások rendszerelméleti szempontból való megvizsgálása. A biológiailag aktív anyagok jelenlegi kutatásaiban lényegében háromféle fő rendszer különböztethető meg:

a) A reprodukciós jellegű kutatások kémikus jellegű rendszerének (1. ábra) kiinduló pontja valamely külföldön ismert, bevált és szabadalmazott ható-

anyag hazai alkalmazás és gyártás céljára való adaptálása. Eljárási szabadalmaknál lehetőség nyílik megkerülő eljárás kidolgozására, és ezen a téren a magyar kémikusok rendkívül elegáns megoldásokat dolgoztak ki. Ha a készítmény védett, egyes esetekben megoldást jelent az ún. „oldalláncmódosítás", amikor a védett molekula homológját állítják elő. Annak ellenére, hogy a világszabadalmak széles körű védettséget igyekeznek biztosítani a molekulák módosított struktúráira is, ezen a téren is kitűnt a magyar szerves szintetikus kémikusok leleményessége és eredményessége.



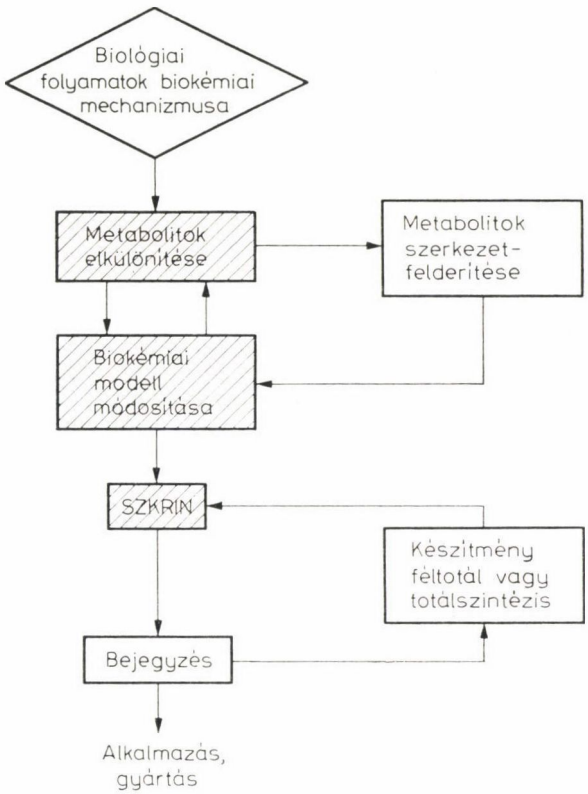
1. ábra. Kémiai rendszer reprodukciós kutatásra (A vonalkázott területek a biológiai és biokémiai tevékenységet jelzik)

Nem vitás, hogy a reprodukciós jellegű kutatásokra a jövőben is nagy gondot kell fordítani, még akkor is, ha ezek eredményessége csökkenő tendenciát mutat.

b) Az „originális" szerek kutatásának előretörése a humán és állatgyógyászatban, valamint a növényvédelemben, alapvető feladat. Sok esetben vitás lehet, hogy mi tekinthető originálisnak. Egyértelmű meghatározással ez esetben nem érdemes bajlódni, mert mindazon hatóanyagok, melyek szabadalmaztatása eredetiségükből következően viszonylag bonyodalommentes, ebbe a kategóriába érthetők.

Sajnálatos módon az originális szerek kémiai és biológiai kutatási rendszerei egymástól különböznek.

A kémiai rendszer (2. ábra) valamely biológiai anomália megszüntetésének igényéből indul ki. Ez a biológiai anomália a humán vonatkozásban lehet például betegség, állat vonatkozásában étvágygerjesztés és növényi vonatkozásban ökológiai egyensúlyzavar vagy stimuláció hiánya. A főirány tematikai

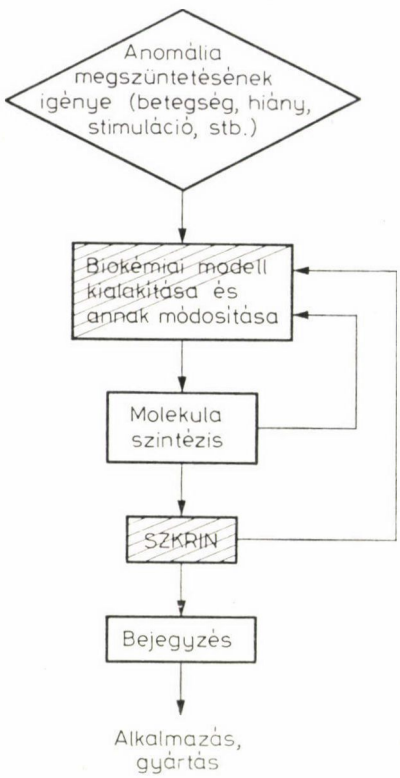


2. ábra. Kémiai rendszer originális szer kutatásra (A vonalkázott területek a biológiai és biokémiai tevékenységet jelzik)

felosztása is ezt a terminológiát követi. A kémiai rendszernél a biológiai modell kialakításában együtt dolgoznak a kémikusok és biológusok. A biológusok feladata ekkor a biokémiai folyamatok modelljeinek kialakítása, a kémikusok pedig ezeknek a folyamatoknak befolyásolását kísérlik meg szintetikusan felépített molekulák segítségével. Mind a szintézis tevékenység, mind a szkrinelési eredmények rendszerint visszatáplálást (feedback) tesznek szükségessé mindaddig, amíg a szkrinelési eredmények alapján az új készítmény bejegyzésére kerül sor.

A biológiai-biokémiai kutatási rendszer (3. ábra) célkitűzése a biológiai folyamatok mechanizmusának felderítéséből indul ki.

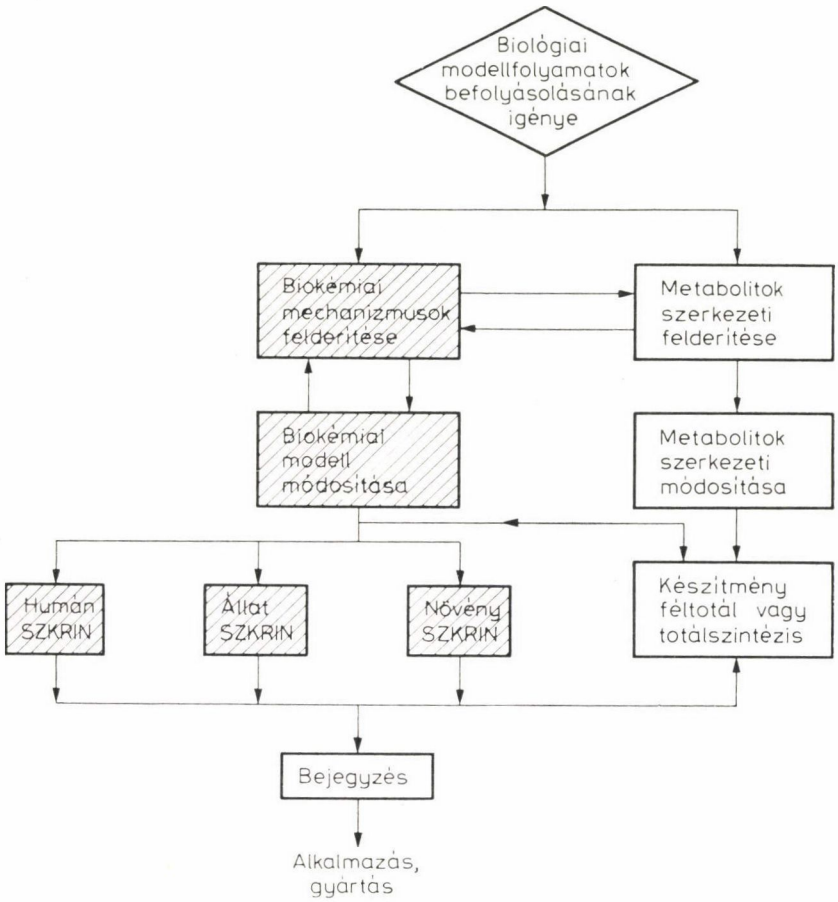
Az emberi, az állati és a növényi szervezetben lejátszódó lényeges biológiai és biokémiai reakciók egész sora ma még nem írható le egzakt, például stöchiometriai módszerekkel. Szükséges ezért olyan modellreakciókat kiválasztani, melyek tanulmányozhatók, a kiindulási és a végállapotok meghatározhatók,



3. ábra. Biológiai rendszer originális szerkutatásra
(A vonalkázott területek a biológiai és biokémiai tevékenységet jelzik)

a metabolitok pedig elkülöníthetők. A biológus ezeknek a metabolitoknak szerkezetfelderítéséhez igénybe veszi a kémikusokat. A metabolitok kipreparálásával igyekszik olyan biológiai hatóanyagokhoz jutni, melyek a modellreakciókat vagy a biológiai folyamatokat hatékonyan és a kívánt irányban befolyásolhatják.

c) Az ismertetett modellek természetesen a kutatásokban sohasem tisztán jelennek meg, ezeket mint tendenciákat lehet és kell figyelembe venni. A kémiai és biológiai rendszerek szerinti megközelítések specifikus előnyökkel és hátrányokkal rendelkeznek. Kézenfekvőnek tűnik ezért az a törekvés, hogy a biológiailag aktív anyagok kutatásában valamilyen interdiszcipli-



4. ábra. Interdiszciplináris rendszer originális szerkutatásra
(A vonalkázott területek a biológiai és biokémiai tevékenységet jelzik)

náris rendszer alakuljon ki, melynek egyik lehetséges változatát a 4. ábra mutatja be.

Az interdiszciplináris rendszer többlet lehetőségeket tár fel az originális molekulák kutatásában, mert

— figyelembe veszi a metabolitok modifikálásából származó előnyöket,
— a biológiai aktivitás és módosítás vizsgálatát a szintetikus molekulák szélesebb köre számára nyitja meg,
— a párhuzamos szkrinelés révén kiterjeszti az alkalmazási területeket.

Örömmel lehet regisztrálni, hogy az interdiszciplináris kutatási rendszer egyes elemei már a megvalósulás stádiumában vannak.

Az „Életfolyamatok szabályozása" országos kutatási főirány keretében folyó munkálatok szolgáltattak néhány vizsgálati modellt. A kutatóhelyeken általánossá vált az a vélemény, hogy biológiai folyamatokból levezetett biokémiai modellreakciókat és metabolitjaikat kell tanulmányozni, az azonban még nem alakult ki, hogy melyek legyenek ezek a folyamatok. Egyesek véleménye szerint a peptidek, a biogén aminok és az enzimreakciók szolgáltassák a modelleket, mások úgy vélik, hogy a biológiai transzportot általánosságban elősegítő vagy gátló vegyületek.

Megkezdődött az újonnan előállított molekulák biológiai hatásának többirányú szkrinelése, de ennek a módszernek sokkal szélesebb területre kell a jövőben kiterjednie.

A kedvező kezdeti jelenségek reményt nyújtanak arra, hogy az interdiszciplináris kutatási rendszerek a jövőben szélesebb körben terjednek el, és ennek elősegítése céljából a főirány koordináló tevékenységében a rendszerszemlélet tudatosítására kell törekednünk.

2. A kutatások tartalmi kérdései

A kutatási főirány koordinációjának kezdeti szakaszában felmerült az a kérdés, hogy a rendelkezésre álló kapacitások és a folyamatban levő kutatások milyen arányokat képviselnek, és hogy ezek az arányok a reális népgazdasági igényeknek megfelelnek-e. Hamarosan sikerült megállapítani, hogy az állategészségügyi és növényvédelmi fundamentális kutatások elmaradottak, ezért ezeken a területeken nem várható a meglevő kapacitásoktól az originális szerkutatás hatékonyságának növelése. 1974 óta ezen a téren némi javulás következett be. Az állategészségügyi kemoterápiás kutatások volumene kismértékben növekedett, de ami ennél fontosabb, eléggé egyértelműen tisztázódtak a megoldásra váró tudományos problémák. A növénykémiai területen a szkrinelő kapacitás az elmúlt három évben jelentősen nőtt, az elméleti kérdések és a kutatandó témák ugyancsak tisztázódtak. Megkezdődött a korábban már említett többirányú szkrinelés, mely a főirány teljes területének hatékonyságát képes növelni és ennek további elterjedése esetén az eredményesség fokozódása várható.

A főirány keretében végzett kutatási témák nyilvántartásba vétele után a koordináció fő feladatává vált az egyes területeken végzett tevékenységek tartalmi egyeztetése és az esetleges fehér foltok feltárása. Ebből a célból a Programiroda 1975 óta 11 témakollégiumot szervezett, melyek rendkívül hasznosaknak bizonyultak a főbb kutatási irányok kitűzése, a párhuzamosan folyó munkák egyeztetése és az újabb feladatok meghatározása szempontjából.

Ennek az előadásnak keretében nem lehetséges a főirány területén folyó valamennyi lényeges témacsoport megemlítése, úgyhogy csak azokat a prob-

lémákat kívánom megemlíteni, melyek a főirány szempontjából a leglényegesebb tudományos feladatokat jelentik.

A biológiailag aktív humán célra szolgáló anyagok terén, a legelterjedtebb halálozási okként szereplő szív- és keringési betegségekre ható szerek kutatásában a molekuláris biológia elméleti eredményeire támaszkodva, előtérbe kerültek az ún. receptor-blokkolók vizsgálatai, valamint olyan vérnyomáscsökkentő hatással rendelkező anyagok kialakítása, melyek képesek a kalcium sejten belüli megkötését létrehozni, anélkül azonban, hogy a sejt nátriumgazdálkodását befolyásolnák.

Az érelmeszesedés elleni szerek kutatása jelentős erőfeszítéseket tett a lipidek kémiája egyes kérdéseinek tisztázására. A jelenlegi feladat olyan molekulák keresése, melyek lipoproteineket képesek megkötni és olyan ioncserélő rendszerek kidolgozása, melyek működése a lipidek mennyiségének csökkentésével jár, amellett az emberi emésztőrendszer azokat megfelelően elviseli.

Kiemelkedő szerepet játszott és kiváló eredményekkel járt az elmúlt 3 esztendőben a hazai prosztaglandin kutatás, melynek keretében csaknem tökéletesen megvalósult az interdiszciplináris kutatási rendszer. Belátható időn belül megoldódik néhány prosztaglandin származék teljes szintézise is. A jelenlegi szkrinelési tevékenység arra mutat, hogy ennek a vegyületcsoportnak alkalmazása még az eredetileg elgondoltnál is szélesebb lehetőségeket biztosít. Példaként megemlítem, hogy a prosztaglandinok immunológiai hatásmechanizmusára nemrégen megindított vizsgálatok is reménytkeltőek.

Nem kielégítő a kutatások előrehaladása és tudományos színvonala az antibiotikumok, valamint a sejtnövekedést gátló szerek terén. Ezek közül az antibiotikum kutatásban mutatkoznak bizonyos lehetőségek, különösen az újonnan előállított és izolált antibiotikumok módosítása révén. A korlátozó tényező itt az, hogy a legújabb genetikai kutatási eredmények figyelembevétele még csak korlátozottan lehetséges, holott ezek széles körű felhasználásával a félszintetikus és szintetikus antibiotikumok egész sorát lehetne előállítani. Személyes véleményem az, hogy a sejtszaporulattal kapcsolatos kutatásokban nem vagyunk világszínvonalon, és nem is állnak rendelkezésünkre azok a hatalmas eszközök, melyeket egyes iparilag és tudományosan fejlett országokban ilyen kutatásokra széles körben alkalmaznak. Véleményem az, hogy a sejtszaporulat legfőbb gátló mechanizmusának felderítésére az előzőekben ismertetettnél még sokkal szélesebb interdiszciplináris kutatási rendszer megvalósítása szükséges, de ez jelenlegi erőforrásainkat meghaladja.

Az állategészségügyi szerek kutatási célkitűzései kapcsolatosak azokkal a megbetegedésekkel, melyek a legtöbb kárt okozzák állattenyésztésünknek, tehát a fertőző betegségekkel, valamint a hozamnövelést gátló tényezőkkel. Állatgyógyászatunkban jelenleg mindössze 81 belföldön és 12 külföldön gyártott hatóanyagot alkalmaznak rendszeresen, ezek többsége is a humángyógyászatból átvett vegyület. A 35-féle alkalmazott fertőtlenítőszer többsége is

drasztikus és nem specifikus hatású, vírusok és rovarok petéinek elpusztítására nem alkalmas. Olyan anyagok kidolgozása szükséges tehát, melyek a sejteken belüli vírusokat a sejt károsítása nélkül elpusztítják.

Az utóbbi években a tápok és gyógytápok gyártásának és alkalmazásának fejlődésével egyre inkább felhasználják az enzimkészítményeket, melyek alkalmasak az emésztés javítása révén a tápanyag jobb hasznosítására, valamint a súlyhozamot növelő antioxidánsokat, melyek megakadályozzák a tápanyag oxidatív lebomlását. Ezek a bacitracin és flavomicin típusú szerek azonban egyes esetekben túlzottan toxikusak, ezért szükségessé vált olyan kutatások elvégzése, melyek az antioxidánsok toxikus hatásának csökkentését eredményezhetik.

Veszteségeket okoz az állattartásban a vágóállatok szállításakor és a levágás előtti tároláskor bekövetkező stresszhatás, mely étvágytalanságot, súlycsökkenést eredményez. A vizsgálatok arra mutattak, hogy nyugtatók segítségével ezek a veszteségek csökkenthetők, ezért szükséges erre a célra specifikus nyugtatószerek kidolgozása.

A növényekkel kapcsolatos biológiai aktív anyagok kutatásában az elvi célkitűzések aszerint különböznek, hogy gyomirtó, rovarirtó, gombairtó vagy növényi növekedést elősegítő anyagokról van szó.

Originális készítmények kutatása ezen a téren a legnehezebb. Míg egyes becslések szerint a humángyógyászatban átlagosan 8—10 000 vegyület közül egyetlen válik be széles körű alkalmazásra, a növényvédelmi szereknél ez a szám 40—80 000. Célszerű ezért az erők koncentrálása céljából az originális szerek kutatására csak azokat a területeket kiválasztani, ahol kedvezőek az előfeltételek és a kilátások, ahol a magyar gyógyszerkutatási hagyományok a siker elérésére nagyobb valószínűséget biztosítanak.

A gyomirtó szerek specifikus hatásának fokozására szolgálnak olyan enzimatikus készítmények, melyek a széles spektrumú herbicidekhez adagolva egyes növényfajtákra antidotumként hatnak. Ezen a téren már kezdeti eredményekkel rendelkezünk, egyes antidotumok a gyakorlatban is beváltak, de célszerű az antidotum rendszerek szélesebb körű kidolgozása.

A gombás növényfertőzések megakadályozására kutatások kezdődtek meg, melyek a humán fungicid vegyületek alkalmazásának erre a területre való kiszélesítését irányozták elő.

A hazai kutatásnak nagy lehetőségei mutatkoznak a rovarölő szerek kidolgozása terén. Az ízeltlábúak életfolyamatait szabályozó hormonok, az emésztésüket befolyásoló enzimek, a lélegzési folyamatuk és a vedlésük akadályozására szolgáló bioaktív vegyületek kutatásában a biológusok és kémikusok alkotó együttműködése megkezdődött. Kilátásosnak mutatkozhat a szekszuálattraktánsok, a feromonok kutatása is, ha az abban résztvevő 6 intézmény meg tud állapodni a célraorientált együttműködésben.

Viszonylag kevesebb eredmény várható azoktól a növénybiológiai kuta-

tásoktól, melyek a növényi betegségekkel szemben rezisztens fajok felkutatására és a rezisztenciát hordozó vegyületek elkülönítésére irányulnak. Nagyon kérdéses a növényi hormonhatások kutatásának eredményessége és hormonhatást biztosító anyagok kidolgozásának célszerűsége az elmúlt években az ezen a téren mutatkozó kudarcok tükrében.

3. Néhány módszertani kérdés

A humán, a növényi és az állatbiológia területén a biológiailag aktív anyagok kutatása néhány módszertani és szervezési kérdés megoldásával hatékonyabbá tehető. Egyes akadályozó tényezők mindhárom területen azonos jelleggel jelentkeznek, kiküszöbölésük új problémák megoldását, a kutatási kapacitások átorientálását és néhány újabb kapacitás létesítését igényli.

a) A bioaktív vegyületek kutatásának egyik szűk keresztmetszete a biológiai aktivitás egyértelmű és gyors meghatározása. A jelenlegi meghatározási eljárások ugyan megbizhatók, de rendkívül lassúak és csak meghatározott rendszerekben alkalmazhatók. Célszerű lenne ezért olyan aktivitás meghatározási eljárások kidolgozása, melyek szélesebb körben adnának felvilágosítást és jellemzést az újonnan kidolgozott anyagokról. Az új eljárásokat korszerű biológiai vizsgálati berendezések segítségével lehetne kialakítani, és ezen a téren együttműködést kellene biztosítani a biológusok, a biokémikusok és a műszerszakértők között. A főirány Programirodája foglalkozik ezzel a kérdéssel, és remélhetőleg a megteendő intézkedések pontosabb körvonalai rövidesen kialakulnak.

A biológiai modellek arra szolgálnak, hogy az újonnan izolált és szintetizált anyagok komplex biológiai hatására lehessen következtetni. A lépcsőzetes modellek alkalmazása főleg a humán célra kidolgozott rendszerek vizsgálatában terjedt el, de a növényvédelmi anyagok bevezetésének előkészítésében is gyakorlattá vált.

Ennek a rendszernek hatékonyabbá és gyorsabbá tétele nagymértékben növelhetné a kutatások eredményességét. Fundamentális kutatásokkal olyan kérdéseket kellene tisztázni, hogy a szerves vegyületeknek szerves membránokon való diffúziója és anyagtranszportja milyen törvényszerűségeknek engedelmeskedik; hogy milyen a sejtek és szövetek energetikai állapota normális és anomális viszonyok között, és más, valóban alapvető folyamatokat megvilágító kérdéseket. Ezen a téren a biológusok, a szerves kémikusok és a fizikai kémiával foglalkozó szakemberek együttműködése szükséges. A biológiai modellek korszerűsítésére irányuló kutatások megszervezését a Programiroda ugyancsak tervébe vette, természetesen a kérdés csak hosszabb távon oldható meg.

b) A főirány keretében működő laboratóriumok felszerelése, műszerezettsége általában megfelelő. Mégis lassítja a munkát, hogy a műszerek kihasználása nem kielégítő. A műszerfejlesztés színvonala a vegyi, a biokémiai és biológiai laboratóriumokban nem egyenletes, hiányoznak végül olyan műszerek, melyek segítségével milligrammos nagyságrendű minták teljes szerkezetfelderítése elvégezhető.

c) Az előadottakból kitűnt, hogy a biológiailag aktív anyagok kutatási főirányának keretében növelni kell a kémiai, biológiai és biokémiai jellegű kapacitásokat, de nem elsősorban új témák kutatásának megindítása, hanem a meglevő témák és irányok kutatásainál nagyobb hatékonyság elérése céljából. A kapacitások kétféleképpen növelhetők: meddő kutatások beszüntetésével, meglevő kapacitások felszabadításával, vagy a kutatási kapacitások abszolút növelésével. Mindkét eljárás nehézségekkel, főleg szubjektív nehézségekkel terhes. A meddőség meghatározására ezért korszerűbb tervezési, például hálótervezési eljárásokat kell kialakítani és a csomópontokon néha érzékenyen ható elhatározásokat kell hozni. Egy sor kutatást meg kell szüntetni, ennek elősegítésére megfelelő adminisztratív, finanszírozási jellegű megkötéseket kell a jelenleginél szélesebb körben alkalmazni. Új kapacitásoknak a team munkákba való bekapcsolása pedig preferenciák nyújtásával, célraorientált finanszírozással a legtöbb esetben megoldható.

Tisztelt Osztály!

A biológiailag aktív anyagok kutatási főiránya — kutatási nagyvállalkozás, mely reális népgazdasági igényekre támaszkodik, eredményeit a magyar gyógyszer- és növényvédőszeripar realizálja.

Összefoglalásul ismét szeretném hangoztatni, hogy a világszínvonalnak megfelelő hatékonyságú kutatás ezen a területen nélkülözhetetlen, hogy az eredmények elérésében minden kutatásban résztvevő intézmény, tanszék és laboratórium tevékenységére maximális mértékben számítunk. Ennek a kutatási nagyvállalkozásnak sikere attól függ, hogy az előadásban megjelölt módszertani, szervezeti és tartalmi tudományos problémákat az irányításban és a koordinációban milyen gyorsan és milyen eredményesen oldjuk meg.

Kémiai Közlemények 50. kötet 1978 p. 19—20

SZIMPÓZIUM A KÉMIAI SZERKEZET ÉS A BIOLÓGIAI HATÁS KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉSRŐL

BEVEZETŐ

HOLLÓ JÁNOS
az MTA rendes tagja

A biológiailag aktív vegyületek kutatásának alapvető célkitüzése az endogén anyagcserefolyamatok ember számára történő legkedvezőbb befolyásolása. Ilyen értelemben a kutatások magukban foglalják mindazon vegyületekkel folyó vizsgálatokat, melyek a humán- és állatgyógyászatban, az állattenyésztésben és a növénytermesztésben nyernek alkalmazást. Ez a komplex kutatási tevékenység szinte valamennyi természettudományi ág számára tartalmaz feladatokat, a matematikától a mezőgazdasági és orvosi kutatásokig.

A biológiailag aktív anyagok keresése történelmileg kialakult kutatási tevékenység. Az emberiség írásos történelmének egészen korai dokumentációi számolnak be gyógyhatású és mérgező hatású állati és elsősorban növényi szerekről, készítményekről, később kivonatokról és azok biológiai hatásáról. A kémia fejlődésének az elmúlt század közepétől megindult rohamos és egyre gyorsuló fejlődése lehetővé tette a hatóanyagok tiszta formában történő izolálását, majd szerkezetük megismerését. A múlt század végétől megindult előbb az egyszerűbb, majd az egyre bonyolultabb molekulák szintézise, mely mai stádiumában az oligogyűrűs és a polimer vegyületek ipari szinten való előállítását is lehetővé teszi. A szintetikus kémia fejlődése és az a felismerés, hogy a tisztán szintetikus termékek is felhasználhatók az életfolyamatok kedvező (gyógyszerek), vagy káros befolyásolására (harci gázok, kártevők elpusztítása, stb.), a biológiailag aktív vegyületek területét és kutatását is rendkívüli mértékben kiterjesztette. Kifejlődött a gyógyszerkémia és növényvédőszerkémia. Mindezek az eredmények szükségszerűen hozták létre a vegyületek biológiai hatásával foglalkozó tudományágakat, elsősorban a farmakológiát. Utóbbiak jóideig csak a hatás megfigyelésére, regisztrálására, a szelektív hatások ellenőrzésére szorítkoztak, pár évtizede azonban a hatás mechanizmusának kutatása a kémiai szerkezet és molekuláris történés összefüggéseinek vizsgálatára is kiterjedtek. A molekuláris mechanizmusok megismerése szükségessé tette, hogy a biológiailag aktív anyagok kutatása igen szoros kapcsolatba kerüljön a biokémiai és bioorganikus kémiai kutatásokkal.

A *kémiai szerkezet és a biológiai hatás törvényszerűségei összefüggéseinek feltárása* „a Biológiailag aktív vegyületek kutatása" című kutatási főirány minisztertanácsi határozatban is rögzített fő tudományos célkitűzése. Jelen ülésszak feladata, hogy keresztmetszetet adjon a hazánkban folyó vizsgálatokról. Természetesen az ülésszak időbeni korlátai közel sem teszik lehetővé a teljességre való törekvést, az előadások inkább csak szemelvényeknek tekinthetők. Ezek három típusba sorolhatók attól függően, hogy milyen mélységig vizsgálják a biológiai hatás — kémiai szerkezet összefüggéseket.

1. Empirikus jellegű vizsgálatok, melyek egy hatásosnak talált molekulamodellből kiindulva a kémiai szerkezetet a biológiai hatástani eredmények visszacsatolása révén módosítják, a tévedés és a tévedés korrekciójának elve alapján.

2. Elég nagyszámú empirikus adat birtokában lehetőség van specifikus szerkezeti sajátságok elkülönítésére, esetleg kvantitatív formában való leírására, számítógépes analízis útján. Ezek jelentős mértékben megkönnyítik újabb vegyületek tervezését.

3. A legmélyebb és legperspektivikusabb szintet azok a kutatások képviselik, amelyek a biológiai hatás mechanizmusából indulnak ki, és ezeket molekuláris szinten igyekeznek megfogalmazni.

Jelenlegi ismereteink érthetővé teszik, hogy a vizsgálatok többsége az első csoportba tartozik, de amint látni fogják és a programból is kitűnik, Magyarországon is folynak kutatások, melyek a második és harmadik csoportba tartoznak. Utóbbiak jelentősebb részükben az összefüggések törvényszerűségeinek feltárására irányulnak, azaz tipikusan alapkutatás jellegűek, de modelljeik révén igyekeznek a gyakorlati problémákat is figyelembe venni.

Bízom benne, hogy a Kémiai Osztály jelen ülésszak megszervezésével nemcsak regisztrálja a már elért eredményeket, hanem újabb lendületet is ad a tudatos gyógyszertervezésen keresztül nagyhatású, új készítmények előállítására.

Kémiai Közlemények 50. kötet 1978 p. 21—40

BIOPOLIMEREKEN VÉGBEMENŐ REAKCIÓK SZTEREOKÉMIÁJA ÉS GYÓGYSZERKÉMIAI ALKALMAZÁSA

ÖTVÖS LÁSZLÓ

a kémiai tudományok doktora
(MTA Központi Kémiai Kutató Intézet, Budapest)

Az élővilág rendkívüli változatossága a természetes szerves vegyületek felmérhetetlen számú variációját hozta létre a biológiai fejlődés folyamán. Ezek között vannak egyes egyedekre jellemző természetes anyagok, mások egyes fajokra, vagy fajok csoportjaira jellemzőek.

Az 1. ábrán, csupán illusztrációképpen, néhány élőszervezetet tüntettünk fel, s általuk produkált néhány vegyületcsoportot mutatunk be. A speciális vegyületek mellett van két olyan vegyületcsoport, melyek az élőszervezetekben teljesen általánosan, a legalacsonyabb rendű mikroorganizmusoktól az emberig mindenütt megtalálhatók. Ezek az általános természetes anyagok a jól ismert nukleinsavak és enzimek.

Ha nem az előfordulás, hanem a vegyületek szerkezete szerint osztályozzuk a természetes szerves anyagokat, akkor ismét két nagy részre bonthatjuk őket. Vannak speciális szerkezeti tulajdonságok, mint a funkciós csoport jellege, a váz természete, a funkciós csoportok száma és pozíciója és még sok egyéb sajátság. Ezek kombinációjából végtelen számú egyedi szerkezet alakulhat ki. Példaképp a hidroxi vegyületeket tüntettük fel (2. ábra). Természetesen ugyanígy kiválaszthattuk volna a karboxi, az oxo, az amino és a többi funkciókat is. De ismét találunk olyan általános jellemzőt, amely valamennyi vegyületcsoportban előfordulhat, ez pedig a kiralitás. Nem vitatható, ha a nukleinsavaknak vagy az enzimeknek, mint legáltalánosabb természetes anyagoknak a kiralitással összefüggő szerkezeti tulajdonságait vesszük figyelembe és ezeknek a biológiai hatásra, molekuláris szinten a reaktivitásra gyakorolt általános törvényszerűségeit vizsgáljuk, olyan kutatási területen mozgunk, amely a szerkezet és hatás összefüggések legfontosabb típusait képviselik. A beszámoló — a terjedelem adta korlátok miatt — csak a témakörhöz tartozó legjelentősebbnek tartott saját eredményekről ad számot.

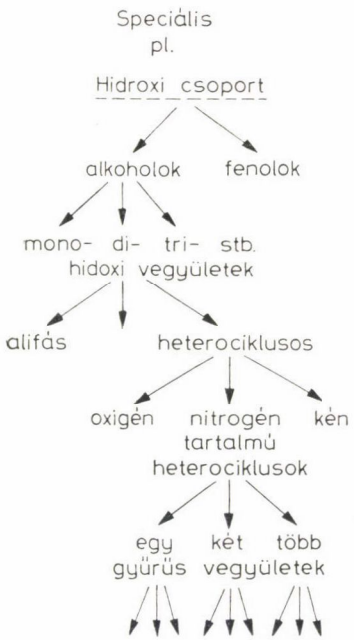
Az említett általános összefüggések vizsgálatakor természetszerű, hogy mind a biopolimer, mind a vele reagáló kismolekula szinte már trivialitásnak tűnő szerkezeti paramétereit vehetjük csak figyelembe. Mind a makromolekula, mind a reaktáns részéről két-két ilyen alapvető szerkezeti tulajdonságot vettünk alapul és ennek vizsgáltuk a reakcióképességre gyakorolt következményeit.

TERMÉSZETES SZERVES ANYAGOK
ELŐFORDULÁSA SPECIFICITÁS SZERINT

Speciális természetes anyagok	Élőszervezet	Általános természetes anyagok
Antibiotikumok Toxinok	Mikro-organizmusok	NUKLEINSAVAK ENZIMEK
Alkaloidok Flavanoidok Korotinoidok Klorofil	Növény	
Speciális hormonok Toxinok	Rovar	
Speciális hormonok Toxinok	Alacsonyrendű állatfajok	
Központi idegrendszeri működés endogén anyagai Hormonok	Magasabbrendű állatfajok	

1. ábra

TERMÉSZETES SZERVES ANYAGOK
SZERKEZETI TULAJDONSÁGAI



Általános

KIRALITÁS

ENANTIOMERIA

(D vagy L ill. R vagy S konfuguráció)

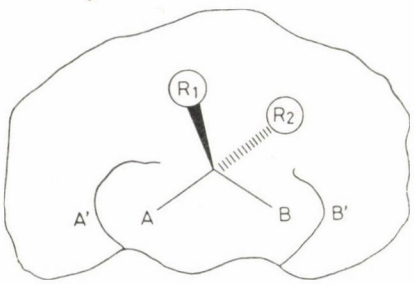
HELICITÁS

(Jobbra vagy balra csavarodó helix)

2. ábra

A makromolekula szerkezeti sajátosságai közül elsősorban azt vettük figyelembe, hogy tömör, szferoidális vagy rúd szerkezetűek. Ennek reakcióképességbeli következménye az, hogy adott szerves vegyülettel történő átalakulás a makromolekula felületén megy végbe.

Második biopolimer szerkezeti tulajdonság, hogy döntő többségükben több funkciós csoporttal rendelkeznek, aminek az a következménye, hogy megfelelő szerkezetű reaktánssal keresztkötést képesek létesíteni. (A keresztkötés kifejezést különösen a polipeptid kémiában szokásos gyakorlatnak megfelelően nemcsak két polimer lánc közötti kötésre, hanem egy biopolimer lánc térbelileg megfelelő közelségben levő csoportjai közötti hídra is értjük.)



3. ábra

Ha a nagymolekulával reagáló szerves vegyület hasonló általános szerkezeti elemeit vizsgáljuk, akkor a szénvegyületek kémiájának olyan alapvető, ősrégi felismeréseit kell figyelembe vennünk, mint a szénatom négy vegyértékűsége és az sp^3 hibrid állapotú szénatom tetraéderes konfigurációja. Előbbiből a biopolimerrel való reaktivitásbeli következmény az, hogy a kérdéses vegyület képes a nagymolekulához több ponton kapcsolódni, azaz keresztkötést létesíteni, a másodikból pedig az következik, hogy a kötődő szubsztituenseken kívül a fennmaradó egy vagy két szubsztituens is szükségszerűen térorientálttá válik.

Az előbb mondott, a reakcióképességet meghatározó szerkezeti adottságok hatását a 3. ábra illusztrálja. Az ábrán a papír síkja képezi a makromolekula, vagy egy üregének a felületét, amelyen A′ és B′ csoportok vannak. Ezekkel a csoportokkal képez a sík előtt elhelyezkedő vegyület kapcsolatot A és B csoportjai révén. Így egy keresztkötéshez jutunk, amely természetét tekintve lehet kétszeresen kovalens, egyszeresen kovalens és egyszeresen egyéb, vagy kétszeresen egyéb kötés, például ionviszony, hidrogénhíd, hidrofób kölcsönhatás stb. Ebből szükségszerűen adódóan, a centrumban levő tetraéderes szénatom két másik — R_1 és R_2 — szubsztituense is irányított térállású lesz. Az R_1 csoport felénk — a valóságban a környezet, legtöbbször az oldószer felé —, az R_2 csoport a papír síkja, a valóságban a makromolekula felé orientálódik.

Ezen általános képből kiindulva, a kémiai szerkezet és a rekcióképesség, illetve biológiai hatás közötti összefüggések vizsgálata során három elvi felismeréshez jutottunk el. Ezek:

1. A „kompressziós sztérikus szubsztituens effektus" felismerése. (Modellreakció: DNS alkilezése bifunkciós alkilező szerekkel)
2. Az „orientációs sztérikus szubsztituens effektus" bevezetése. (Modellrakció: enzimkatalizálta észter és savamid hidrolízis)
3. A helicitás sztereospecificitást indukáló hatásának bizonyítása. (Modell: a DNS kettős spirál szerkezete)

A továbbiakat ezekre alapozva mutatjuk be.

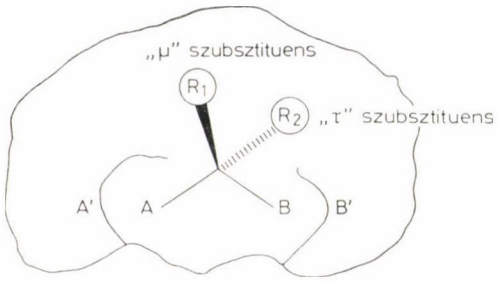
A kompressziós sztérikus effektus

Már beszéltünk a biopolimer felületén bekövetkező megkötődés orientáló szerepéről. Ennek a reaktivitásra gyakorolt hatása úgy jelentkezik, hogy az egyik szubsztituens — az amelyik a nagymolekula felé orientált — igyekszik a termék képződését megakadályozni, a biopolimer és a szubsztituens között fellépő sztérikus nyomás következtében. (4. ábra). Az ilyen hatást kifejtő csoportot vagy atomot „τ"-szubsztituensnek neveztük el. A nem a nagymolekula felé orientált szubsztituens semmilyen sztérikus kompressziót nem gyakorol. Ezeket „μ" szubsztituensekként jelöltük.

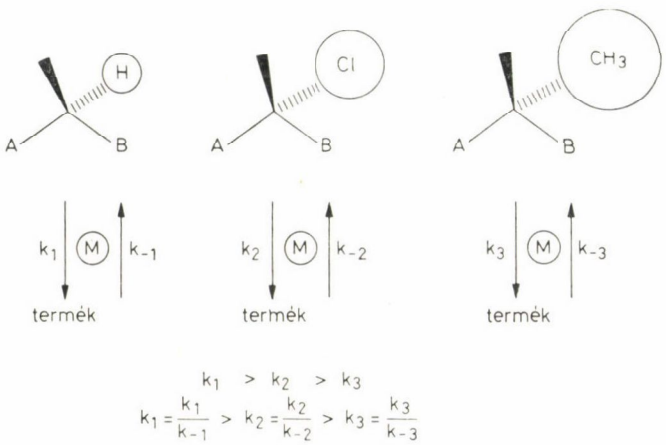
Nagyságát tekintve a „τ"-szubsztituens-effektus a csoport térkitöltésének a függvénye (5. ábra). Ha például sorban H atom, Cl atom és CH_3 csoport a τ-szubsztituens, akkor ugyanolyan típusú reakcióban a termék képződése, vagy annak komplex stabilitási állandója a következő módon változik: $k_1 > k_2 > k_3$, illetve $K_1 > K_2 > K_3$, vagyis minél nagyobb a szubsztituens térkitöltése, annál kisebb a reaktivitás.

A feltételezéseinket a DNS bifunkciós alkilező szerekkel végrehajtott keresztkötéses alkilezésében igazoltuk.

A DNS kettős helix szerkezete ma már közműveltségi ismeretanyag. Az már kevésbé közismert, hogy a biológiai alkilező szerek a DNS két egyedi szála között keresztkötést hoznak létre. A keresztkötés kovalens kapcsolat révén két egymás alatti bázispár N^7-es guanin atomjait köti össze. A 6. ábra mustárgáz alkalmazásával létrehozott 3-tia-pentametilén keresztkötést mutat be. Ha a híd négy, öt vagy hat atomot tartalmaz, a keresztkötés kimerevített konformációjú, amelyen a szubsztituensek egy része a DNS felé, másik részük a makromolekulával szemközti oldalon helyezkedik el (7. ábra). A DNS felé néző szubsztituensek τ-szubsztituensek, melyek térkitöltésük függvényében akadályozzák a keresztkötés kialakulását. A kifelé néző „μ" szubsztituensek sztérikus kompressziót nem fejtenek ki.



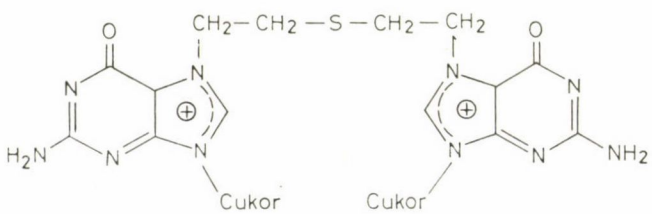
4. ábra



$$k_1 > k_2 > k_3$$

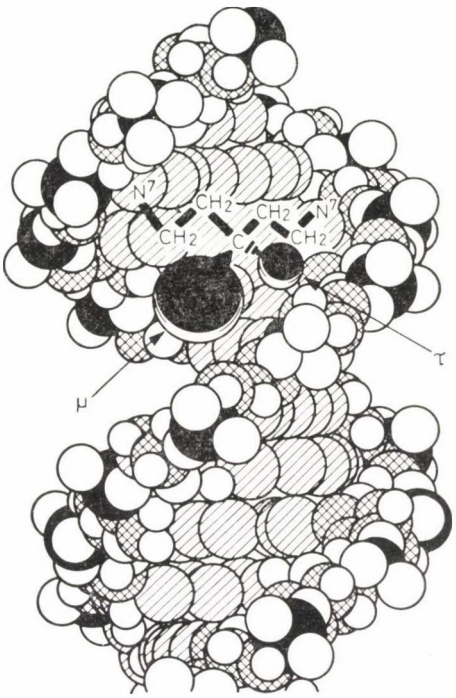
$$k_1 = \frac{k_1}{k_{-1}} > k_2 = \frac{k_2}{k_{-2}} > k_3 = \frac{k_3}{k_{-3}}$$

5. ábra



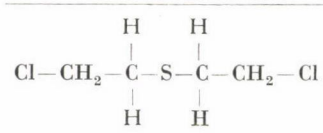
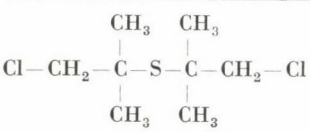
6. ábra

A bizonyítás egyszerűsítése céljából csak azokat az eredményeket ismertetjük, mikor egy vegyületen belül a τ és μ szubsztituensek azonosak. Megfelelően választott vegyületpárok esetén a τ-szubsztituens térkitöltésének hatása plasztikusan megfigyelhető. Jó modell a mustárgáz és az azonos szénatomokon két metilcsoportot tartalmazó származéka. Előbbinél egy H-atom, utóbbinál egy metilcsoport sztérikus effektusával kell számolnunk (1. táblázat).



7. ábra

1. táblázat

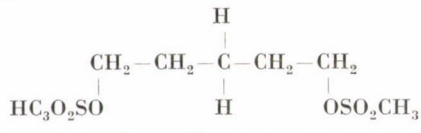
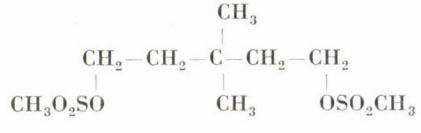
Vegyület	τ-szubsztituens		μ-szubsztituens		DNS renaturálhatóság %-ban (Ren.)*
	α	α	α′	α′	
	H	H	H	H	96±2
	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	2±2

* $Z_{\text{keresztkötés}}$ = C. Ren.

(A keresztkötések mennyiségének meghatározására a DNS renaturálhatóságának mérése igen jó módszer. A renaturálhatóság — vagyis a denaturált DNS renaturálódási készsége — arányos a keresztkötések számával.)

Jól látható, hogy míg a τ-H-atomot tartalmazó vegyület készségesen reagál, addig a τ-metil csoportokat tartalmazó tetrametil származék gyakor-

2. táblázat

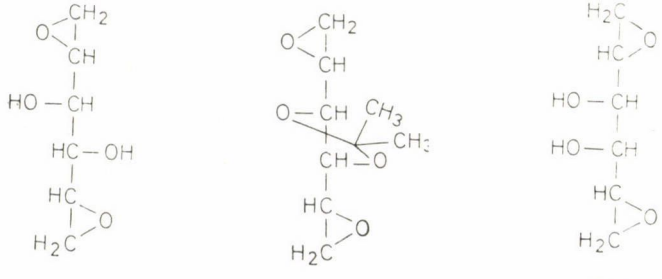
Vegyület	τ-szubsztituens	μ-szubsztituens	DNS renaturálhatóság %
	H	H	26 ± 2
	CH_3	CH_3	3 ± 2

latilag nem hoz létre keresztkötést. Hasonló a helyzet az 1,5-dimeziloxi-pentán és 3,3-dimetil származéka esetében (2. táblázat).

A τ-metil szubsztituenst tartalmazó dimetil-vegyület legalább 25× kevésbé reakcióképes, mint az 1,5-dimeziloxi-pentán, melyben sokkal kisebb térkitöltésű τ-H szubsztituens van a hármas pozíciójú szénen.

Mészáros Zoltán és Institóris László hívta fel figyelmünket arra, hogy a mustárnitrogén származékokon kívül célszerű volna a vizsgálatok kiterjesztése egyéb gyógyszermolekulákra is. A számos kísérletsorozatból csak egyetlen eredményt ismertetünk, amely új készítmények tervezésére is útmutatásul szolgált.

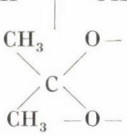
Jelenleg az epoxi gyűrűket tartalmazó dianhidro-hexit származékokat tartják a legkedvezőbb citosztatikus hatású anyagoknak, nem csupán — sőt elsősorban nem — állatkísérletek, hanem már klinikai eredmények alapján is. A 8. ábrán a rövidítve DAD-nak nevezett dianhidro-dulcit, a sztereoizomer dianhidro-mannit — rövidítve DAM —, valamint utóbbi 3,4-izopropilidén származéka látható.



8. ábra

Az 1,2—5,6-dianhidro-dulcit kb. másfélszer olyan reaktív keresztkötést létrehozó alkilezési reakciókban, mint az 1,2—5,6-dianhidro-mannit, míg a 3,4-izopropilidén származék igen kis alkilező készséggel rendelkezik. A dianhidro-dulcit egy τ, a dianhidro-mannit két τ-hidroxil csoportot tartalmaz, ez kisfokú reakciókészség-különbségben nyilvánul meg. Ha a τ szubsztituensek térkitöltését izopropilidén csoport hozzáépítésével megnöveljük, a keresztkötéses alkilezési reaktivitás lezuhan (3. táblázat).

3. táblázat

Vegyület	Szubsztituens				Renaturálhatóság %
	τ		μ		
	C—3	C—4	C—3	C—4	
1,2-5,6-dianhidro-dulcit	H	OH	OH	H	52±2
1,2-5,6-dianhidro-D-mannit	OH	OH	H	H	36±2
—3,4-izopropilidén			H	H	4±2

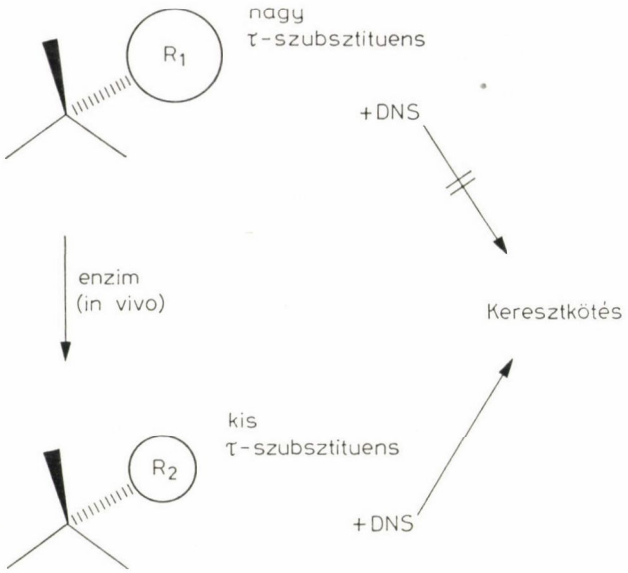
A szerkezet, a kémiai reaktivitás és biológiai hatás közötti összefüggésre utal az a tény, hogy azonos típusú kísérleti tumorral szemben az izopropilidén származék inaktív, míg a DAM igen hatásos és ezt is meghaladja a DAD tumorgátló effektusa (4. táblázat).

4. táblázat

Vegyület	Keresztkötéses alkilezés (renaturálhatóság)	Citosztatikus hatás
DAD	52	+++
DAM	35	++
3,4-izopropilidén DAM	2	—

Ezt a szerkezet-biológiai hatás korrelációt két szempontból is fontosnak éreztük. Egyrészt utal arra, hogy a DNS alkilezés mindenképpen szerepet játszik a vegyületek daganatellenes hatásának kialakulásában, másrészt lehetővé teszi új, még hatásosabb molekulák tervezését. Az alkilező szerként ismeretes citosztatikumok legnagyobb problémája a szelektivitás kérdése. A szelektivitás és ezzel a terápiás index javulását vártuk olyan vegyületektől, amelyek in vivo körülmények között átalakulnak. Ha az alkilező szerre egy olyan nagy térkitöltésű csoportot viszünk (9. ábra), amely a DNS alkilezést

meggátolja, akkor ezzel az általános toxicitást csökkentjük. Ha szerkezetileg megfelelő az R csoport, akkor biotranszformáció révén kisebb térfogatú τ-szubsztituens keletkezik, így a vegyület már reagálni képes a DNS-sel. Specifikusan eltávolítható védőcsoportok esetén szerv- és sejtspecificitás érhető el.



9. ábra

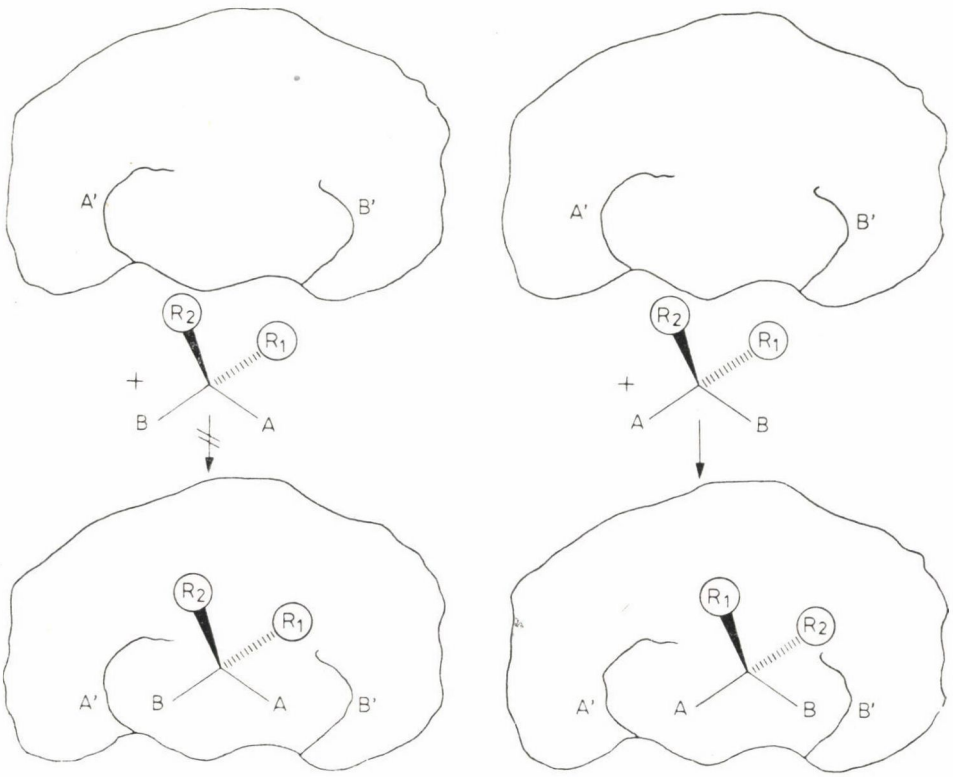
5. táblázat

Vegyület (DAD)	LD_{50} mg/kg	LD_{50}/ED_{99}
3,4-diacetil	34	18
3,4-di-β-Ph-propionil	180	11
3,4-di-γ-Ph-butiril	200	10
3,4-d-Me-szukcinil	120	16
DAD	15	7,5

Az 5. táblázatban különböző acilcsoportokkal 3,4-helyzetben acilezett dianhidro-dulcitok kísérleti farmakológiai adatait látjuk. A várakozásnak megfelelően a vegyületek toxicitásának csökkenése révén terápiás indexük jelentősen emelkedett. A diacetil származék jelenleg klinikai tesztelés alatt áll.

A sztérikus orientációs szubsztituens effektus

Az „orientációs szubsztituens effektus" felismerésével kapcsolatos kutatások az enzim-katalizálta reakciók szubsztrátspecificitásának, ezen belül sztereospecificitásának értelmezéséhez vezettek el bennünket. Az enzimek

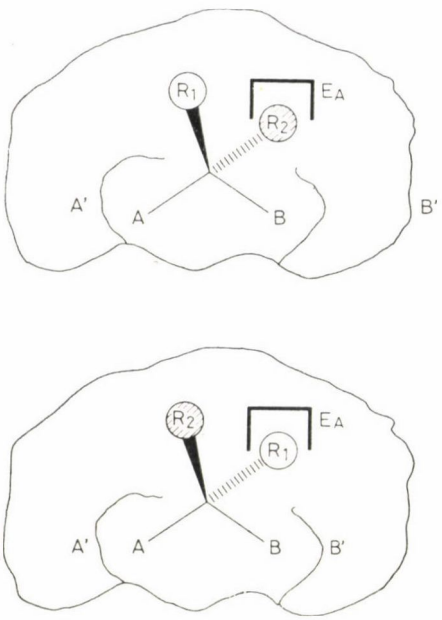


10. ábra

szubsztrátspecificitása az egyik legfontosabb fogalom az anyagcserefolyamatok körében. Törvényszerűségeinek feltárására igen nagy erőfeszítések történtek és történnek világszerte. A mi megközelítési módunk a bevezetőben kifejtettekből következik.

Az előzőekben a nagymolekula és a reaktáns közötti kölcsönhatásokban figyelmen kívül hagyhattuk, hogy a biopolimer A′ és B′ helyein specifikusan kötődik meg a kismolekula (10. ábra). Most olyan modellreakciók következnek, mikor az A csak az A′-vel, a B csak a B′-vel létesíthet kapcsolatot, az A′-B és B′-A kapcsolódások kizártak. A specifikus kapcsolódás egyértelműen definiálja egy tetraéderes szénatom másik két szubsztituensének a térhelyzetét. Ez az orientációs effektus enzim-katalizálta reakciókban egyértelműen meghatározza

egy enantiomer pár reaktivitását. Az enzim katalízisben résztvevő csoportja ugyanis az enzim-szubsztrát komplexben vagy vegyületben meghatározott térhelyzetben van (11. ábra). Ha a szubsztrát reakciócentruma az R_2 csoportban foglal helyet, csak az az izomer alakulhat át, amelyikben ez a csoport az aktív hely felé orientálódik, míg a másik reakciója teljesen kizárt. Az enzim sztereospecificitását ezen az elven többen is magyarázták.

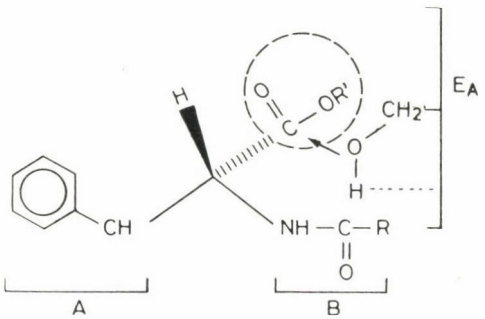


11. ábra

Az ilyen teljes sztereospecificitás magyarázatához természetesen szükséges annak igazolása, hogy A'-A és B'-B kapcsolat mindkét sztereoizomerben valóban létrejött. Ezt a kimotripszin katalizálta észterhidrolízisben sikerült megfelelő technikával bizonyítanunk. A β-fenilalanin alkil észtereinek D és L módosulata csaknem azonos egyensúlyi állandóval képez enzim-szubsztrát komplexet (12. ábra) holott csak az egyik — az L izomer — hidrolízise következik be.

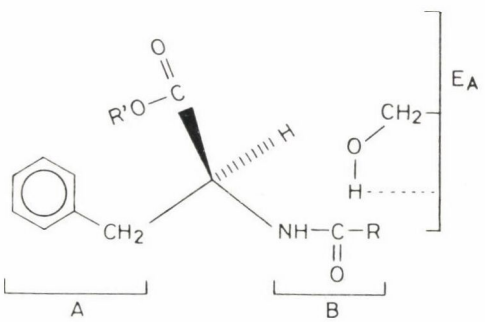
Az előbbi magyarázat azonban csak az enzim-katalizálta reakciók egyik részére megfelelő. Nagyobbik részükben vagy nincs hatása a reakció meghatározó lépésére a megkötődésnek, vagy a királis szénatom a molekula egyéb, nem a reakciócentrumot hordozó szénatomján foglal helyet. Ilyenek pl. az α-kimotripszin-katalizálta észterhidrolízis azon esetei, amikor a sebességmeghatározó lépés az acil-enzim bomlása, tehát már lejátszódott egy reakció az enzim aktív helye és a szubsztrát között. Ezeket az eseteket magyarázza meg a „sztérikus

orientációs szubsztituens effektus" fogalma. Ennél a szubsztrát reakciócentrumának sztérikus árnyékolásából indultunk ki. Az enzim aktív helye és a szubsztrát reakciócentruma közötti reakciót egy királis szénatom három szubsztituense nem egyformán árnyékolja. A 13. ábrán levő modellen az R^3 biztosan nem, az R^2 kissé, míg az R^1 igen jelentősen akadályozza az enzim aktív helyé-



$$K_{S,(L)} = K_{S,(D)}$$

$$[E]+[S] \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} [ES]$$

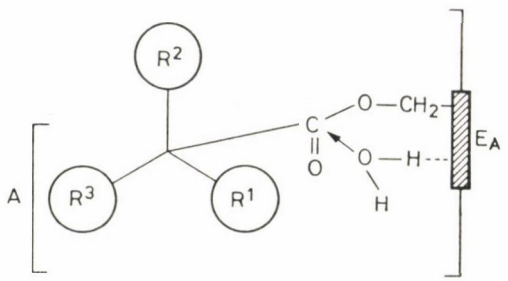


12. ábra

nek részvételét az átalakulásban. Ezzel a sztereospecificitás egyszerre érthetővé válik. A 14. ábrán az előbbi modell leegyszerűsített változata látható. A benzil csoport, mint láttuk, megkötődést hozhat létre. Ezek után a két sztereoizomerben hol az R^2, hol az R^1 csoport fejt ki árnyékoló hatást az enzim aktív helye és az észter karbonil csoportja közötti reakcióra. Ha az R^1 és R^2 térkitöltése lényegesen eltérő, nagyfokú sztérikus árnyékolásbeli különbség, ezzel együtt nagyfokú sztereospecificitás jöhet létre. Ilyen két szubsztituens például a H-atom és a CH_3-csoport (15. ábra).

A két szubsztituens felcserélt helyzetéből adódó sztérikus gátlás az α-metil-β-fenil-propionil aktív észterek két sztereoizomerjénél ezerszeres reakcióképességbeli differenciában jelentkezik.

A magyarázat helyességét egyértelműen igazolja, hogy a két hidrogént tartalmazó β-fenil-propionil vegyület reaktivitása, amikor is biztosan H atom árnyékolja az aktív centrumot, az egyik sztereoizomerével, míg a dimetil származék — itt biztosan a metil csoport gátol — a másik sztereoizomerével igen jól megegyezik (15. ábra).

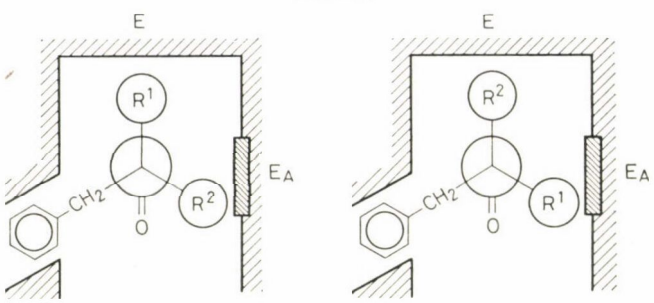


$R^1 \neq R^2 \neq R^3$

királis C-atom

$k_D \neq k_L$

13. ábra



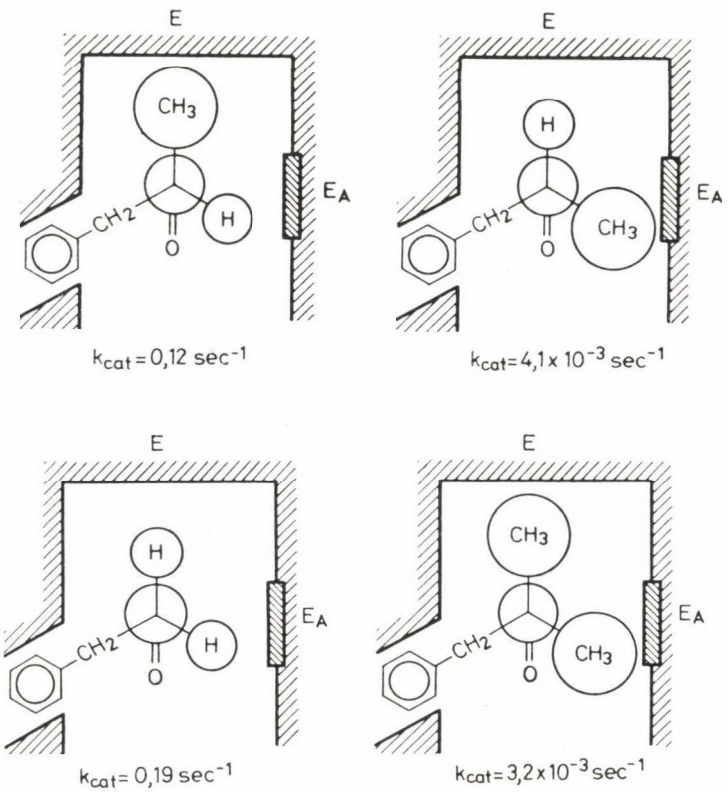
14. ábra

Előzőekben már nem is két sztereoizomer, hanem négy vegyület reaktivitását hasonlítottuk össze egyszerre. Ez tehát túlnő a sztereospecificitás fogalmán és az általános szubsztrátspecificitás fogalomkörébe tartozik. A felismeréshez, mint láttuk, a specifikus térárnyékolás bevezetése vezetett el bennünket. Ez az árnyékoló hatás gömbszimmetrikus szubsztituensek esetén kvantitatíve is leírható. Erre vonatkozó egyenleteink az alábbiak:

$$\log \frac{k_{(C_{R^1R^2R^3})}}{k_{(CH_3)}} = \sigma^* \varrho^* + \varkappa_1 \cdot r_{v,R}\, 1 + C \qquad (1)$$

$$\log \frac{k_{(C_{R^1R^2R^3})}}{k_{(CH_3)}} = \sigma^* \varrho^* + \varkappa_1 \cdot r_{v,R}\, 1 + \varkappa_2 \cdot r_{r,R}\, 2 + C \qquad (2)$$

Az (1) egyenlet arra az esetre vonatkozik, mikor egy, a (2) arra, mikor két szubsztituens térgátló hatása érvényesül. Az egyenletekben σ^* ϱ^* a Taft-Ingold összefüggés poláros termje, $\varkappa$ az általunk bevezetett orientációs effektusra jellemző reakció konstans, $r_{v,R}$ 1 és $r_{v,R}$ 2 a térgátló szubsztituensek van der Waals rádiuszai.



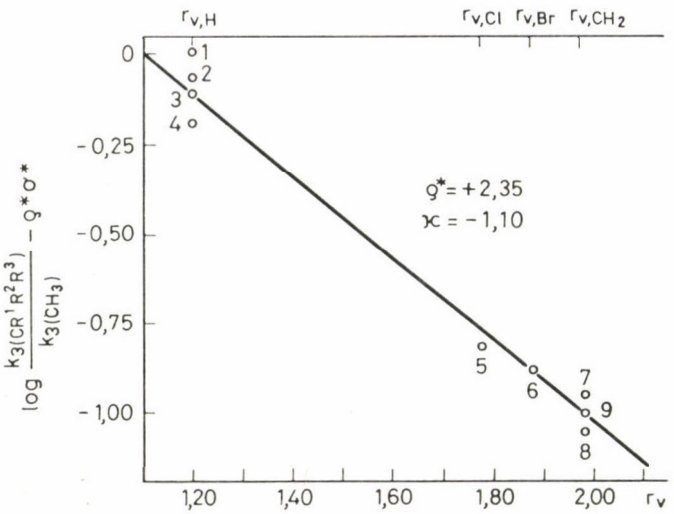
15. ábra

A helix szerkezet aszimmetriás reaktivitása és a DNS oldatbeli kettős spirál szerkezetének igazolása

Az előzőekben két új fogalom bevezetésével kapcsolatos vizsgálatok vázlatát ismertettük. Most egy több, mint húsz éve megismert molekuláris szerkezeti tulajdonság, a helix szerkezet kutatásainkig ismeretlen aszimmetriás reaktivitását tárgyaljuk röviden.

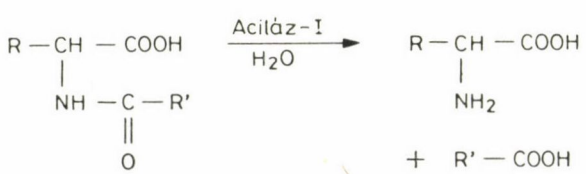
A 7. ábrán látható DNS-ben a polimer láncokat foszfát-észter kötéssel összekapcsolt dezoxiribóz egységek alkotják. A cukormolekulához N-glükozidos kötéssel kapcsolódnak a nukleotida bázisok. A bázisok síkja közel merőleges a pentózok síkjára. A molekulát két polimer lánc alkotja. A két láncon levő

bázisokat hidrogénhidak kötik össze. A bázispárok Watson, Crick és Wilkins nagyszerű vizsgálatai szerint térben úgy orientálódnak, hogy minden bázispár az „alatta" levőhöz viszonyítva plusz 36 °-kal van elfordulva. Ezzel kettős jobbmenetes hélix szerkezet alakul ki. Ez a szerkezet egy igen fontos, a reak-



1) CH_3 4) $CH_3CHBr(\underline{R})$ 7) $CH_3CHBr(\underline{S})$
2) $CH(CH_3)_2$ 5) $CHCl_2$ 8) $CH_3CHCl(\underline{S})$
3) $CH_3CHCl(\underline{R})$ 6) $CHBr_2$ 9) $C(CH_3)_3$

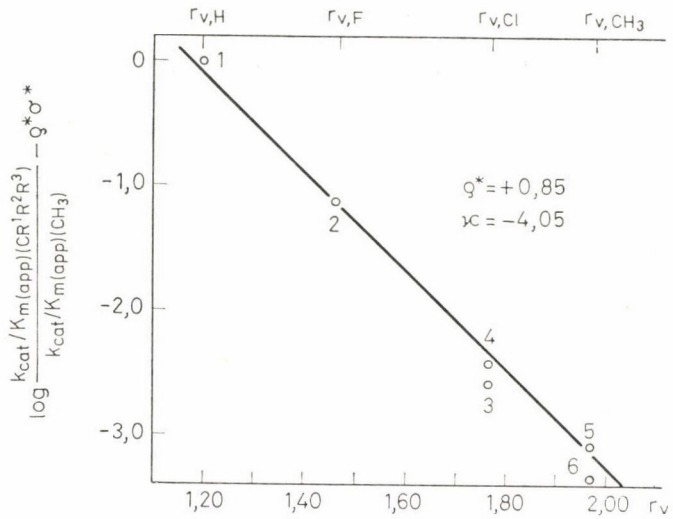
16. ábra



17. ábra

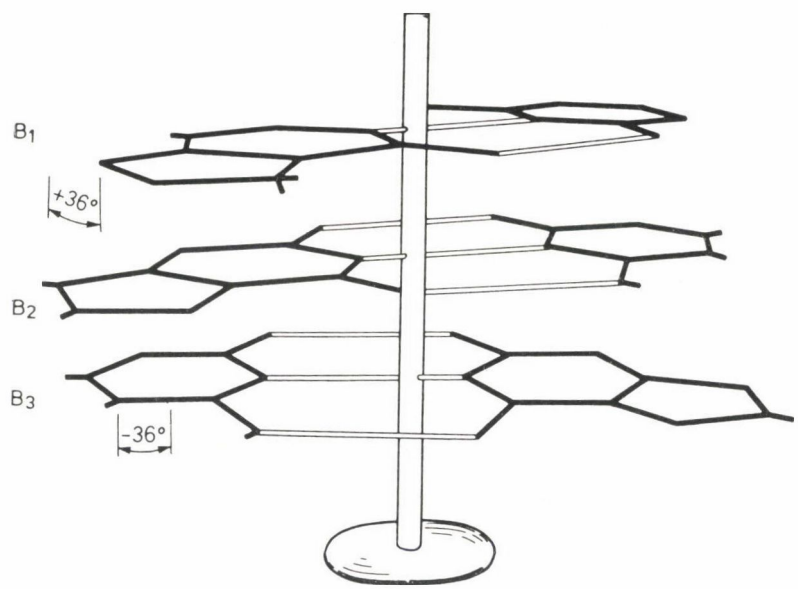
tivitásra is kiható információt hord magában. A következőkben ismertetett megfigyelés vezetett el bennünket a molekuláris kiralitás által kiváltott aszimmetriás indukció felismeréséhez és ezzel együtt a DNS másodlagos szerkezetének igazolásához oldatban, fiziológiás körülmények között.

A 19. ábrán a DNS molekula három bázispárt tartalmazó részét látjuk. Egy kiválasztott centrális bázishoz (B_2) viszonyítva a spirál menetével megegyező irányban elhelyezkedő, „felette" levő B_1 bázis plusz 36 °-kal, az „alatta" levő B_3 minusz 36 °-kal van elfordulva. A plusz 36 °-kal elfordult bázis mint



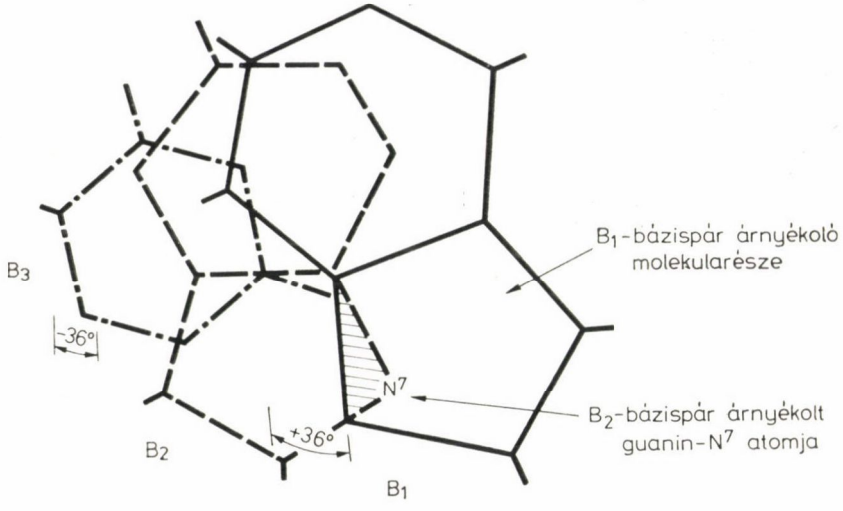
1) CH_3 4) $CH_3CHCl(\underline{S})$
2) CHF_2 5) $CH_3CHCl(\underline{R})$
3) $CHCl_2$ 6) $CH(CH_3)_2$

18. ábra

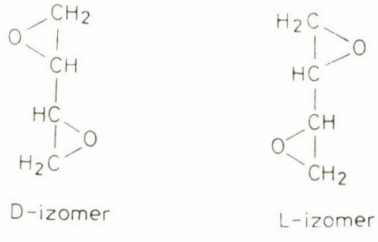


19. ábra

egy rézsútos tető sztérikusan árnyékolja az alatta levő bázist és így védi külső reagensek felülről, vagy oldalról jövő támadása ellen. A mínusz 36 °-kal elfordult bázis semmi ilyen árnyékoló effektust nem fejt ki. A sztérikus árnyékolás a bázisok legszélső atomjaira, így a guanin-N^7 nitrogén atomjára a legnagyobb (20. ábra).



20. ábra

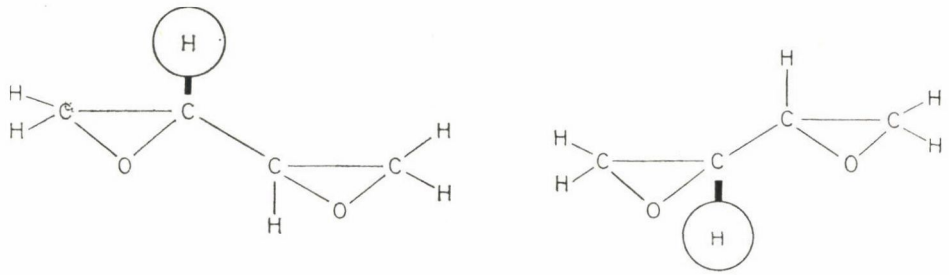


21. ábra

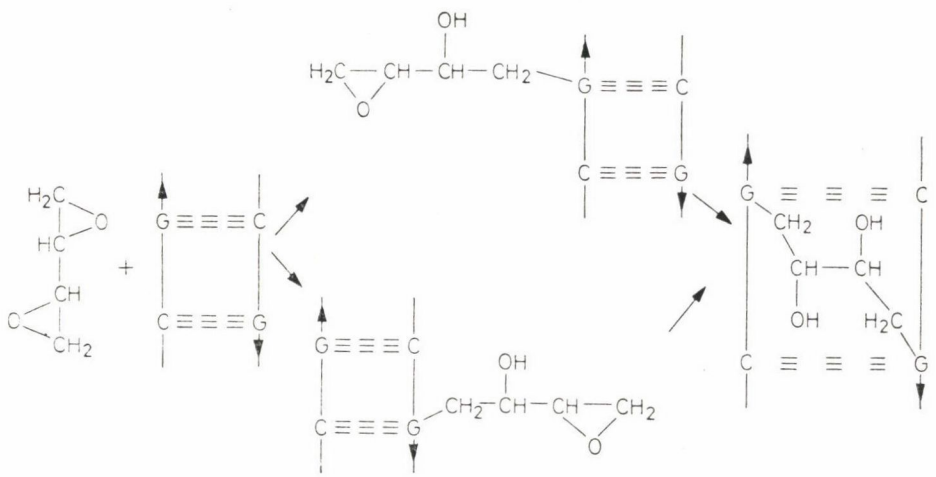
Ezek után már csak egy megfelelő reaktánst kell keresnünk, amelyik az ismertetett aszimmetriás árnyékoló effektust érzékeli. Korábbi eredményeink alapján erre a 21. ábrán látható diepoxi-bután (1,2—3,4-dianhidro-tetrit) enantiomerek látszottak igen alkalmasnak.

A 22. ábra a diepoxi-bután két sztereoizomerjét mutatja abban a konformációban, amelyben a DNS-sel keresztkötést képes kialakítani. A két entantiomer tetrit szerkezetileg azonos, térszerkezetileg igen hasonló. Egyetlen különbség az, hogy a képen ábrázolt formában a kettes és hármas hidrogénatomok alternatíve felcserélt helyzetben vannak. A baloldali D-izomerben a

jobboldalon levő hidrogénatom felfelé, az L-izomerben ugyanez a hidrogénatom lefelé néz. Ha a D-izomer említett hidrogénatomja elég nagy ahhoz, hogy érzékelje az árnyékoló bázis sztérikus effektusát, akkor ezen vegyület reaktivitása a keresztkötéses alkilezésben kisebb lesz, mint az L-enantiomeré. A bifunkciós alkilező szerekkel, így a diepoxi butánnal is, a DNS keresztkötéses alkilezése



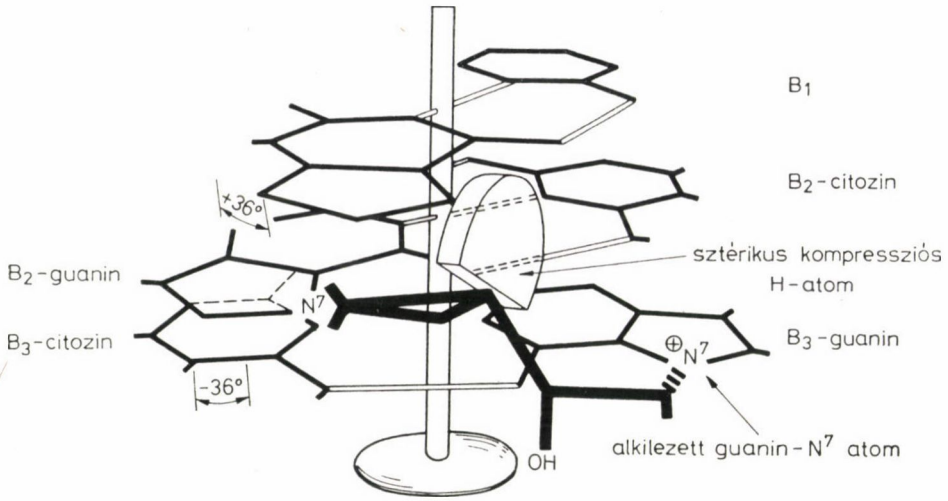
22. ábra



23. ábra

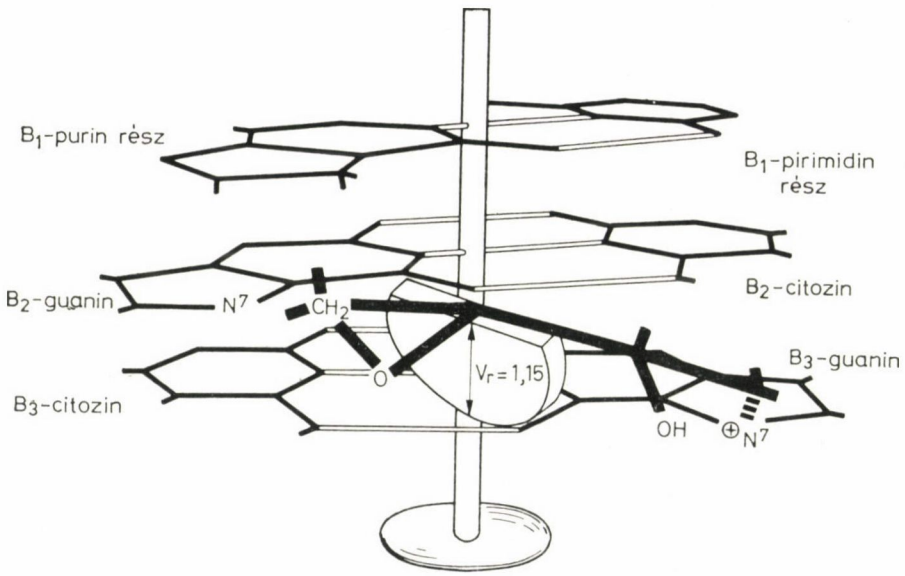
két lépésben megy végbe (23. ábra). Az első lépés, a monoalkilezett DNS képződése a két enantiomernél közel azonos sebességű.

A 24. ábrán a D-diepoxi-butánnal egyszeresen guanin N^7-atomján alkilezett DNS három egymás melletti bázispárját látjuk. A keresztkötés akkor jön létre, ha a még épen levő epoxid gyűrű metiléncsoportja a szomszédos bázispár komplementer szálon levő guanin N^7-atomjához ütközik. Ezt az ütközést gátolja a reakció szempontjából kedvezőtlen térállású hidrogénatom és az árnyékoló bázis közötti sztérikus kompresszió. Ugyanakkor az L-izomerrel egyszeresen alkilezett DNS-ben a kritikus hidrogénatom az árnyékoló bázissal



Sztérikus kompresszió miatt valószinütlen alkilezőszer konformáció
D-izomer esetén

24. ábra



25. ábra

ellentétesen helyezkedik el a keresztkötés kialakításakor (25. ábra). Mivel sztérikus akadály nem lép fel, a reakció relatíve könnyen lejátszódik.

A kísérleti adatok (6. táblázat) a modelltanulmányok következtetéseit messzemenően alátámasztják. Különösen a reakció kezdeti szakaszában nagyfokú a sztereospecificitás.

6. táblázat

Reakció-idő 37°	DNS renaturálhatóság (%) alkilezőszerekkel		Sztereo-specificitás (%) $\left(1-\frac{D}{L}\right)\times 100$
	L-diepoxi-bután	D-diepoxi-bután	
10	35	4	89
20	43	7	84
30	46	10	78
40	51	13	75
60	60	20	67
90	67	29	57
120	71	34	52
180	73	40	45
Extrapolált érték $t = 0$			95

A vázlatosan ismertetett kísérletek első ízben mutattak rá egy biopolimer királis másodlagos szerkezete által kiváltott aszimmetriás reakció lehetőségére. A reakcióban megmutatkozó térkémiai effektusok magyarázata egyúttal az egyik legfontosabb biopolimer, a DNS jobbra csavarodó kettős helix szerkezetének az igazolását is jelenti fiziológiás oldatban.

A három elméletet eredményező vizsgálatok tíz éves kutatómunka eredményei. Köszönetet kell mondanom a vizsgálatokban részt vevő munkatársaimnak, akik a kísérleti munka egyes részeiben szakavatottan és lelkesen vettek részt. Külön kiemelem Kraicsovits Ferenc és Tüdős Ferencné témavezetői munkásságát. Megkülönböztetett hálával tartozom Elekes Ilonának és Moravcsik Ernőnek, akik nemcsak irányították és vezették a kísérleti munkát, hanem az elméletek kidolgozásában is részt vettek.

A TÁRGYKÖRBŐL MEGJELENT DOLGOZATOK:

L. Ötvös, T. Mohácsi, I. Tömösközi, É. Boromissza: Radiochem. Radional. Letters, **3**(3) 169–173 (1970)
L. Ötvös, I. Tömösközi, T. Mohácsi: Tetrahedron Letters, **23**, 1995–98 (1970)
Ötvös, L., Kraicsovits, F., Elekes, I., Institoris, L.: Magy. Kém. Folyóirat, **77**, 640–644 (1971)
Ötvös, L., Kraicsovits, F., Elekes, I., Institoris, L.: Magy. Kém. Folyóirat, **77**, 644–646 (1971)
L. Ötvös, E. Moravcsik, Gy. Mády: Biochem, Biophys. Res. Commun., **44**, 1056–1064 (1971)
Ötvös, L., Elekes, I., Kraicsovits, F., Institoris, L.: Magy. Kém. Folyóirat, **77**, 646–649 (1971)
Elekes I.: DNS alkilezése bifunkciós biológiai alkilezőszerekkel. Kandidátusi értekezés, 1971.
Ötvös, L., Moravcsik, E., Elekes, I., Tömösközi, I.: Magy. Kémikusok Lapja, 1972. 3. sz. 136–139.
L. Ötvös, I. Elekes: Tetrahedron Lett., **29**, 2477–2480 (1975)
L. Ötvös, I. Elekes: Tetrahedron Lett., **29**, 2481–2484 (1975)
L. Ötvös, E. Moravcsik, F. Kraicsovits: Tetrahedron Lett., **29**, 2485–2488 (1975)
J. Telegdi, K. Kőmíves, E. Moravcsik, H. Tüdős, L. Ötvös: Proc. XIVth Hung. Ann. Meet. Biochem. 1976. p. 157–158.
F. Kraicsovits, L. Ötvös: Proc. XIVth Hung. Ann. Meet. Biochem. 1976, p. 159–160.
G. Maksay, Zs. Tegyey, L. Ötvös: Proc. XIVth Hung. Ann. Meet. Biochem. 1976. p. 155.

Kémiai Közlemények 50. kötet 1978 p. 41—55

SZERKEZET ÉS FUNKCIÓ KAPCSOLATA AZ ENZIMEK MŰKÖDÉSÉBEN. A FEHÉRJESZERKEZET MOTILITÁSA, MINT AZ ENZIMMŰKÖDÉS ALAPJA

FRIEDRICH PÉTER
a biológiai tudományok kandidátusa

(Magyar Tudományos Akadémia, Szegedi Biológiai Központ, Biokémiai Intézet, Enzimológiai Részleg, Budapest)

Idestova húsz esztendeje, hogy LINDERSTRØM-LANG és SCHELLMAN (1959) közzétették elméletüket a fehérjeszerkezet dinamikus voltáról és azóta a fehérjék szerkezeti motilitása és fluktuációja szilárd kísérletes bizonyítást nyert. Ma már el sem tudjuk képzelni másként, hiszen a fehérjék térszerkezetét biztosító másodlagos kötések energiája összemérhető a termikus energiával, ami azt eredményezi, hogy ezek a kötések állandóan felszakadnak és újraképződnek.

Az enzimek működéséhez viszont az szükséges, hogy katalitikus csoportjaik pontosan meghatározott sztérikus helyzetben álljanak. Ez a követelmény látszólag nem egyeztethető össze az állandó „nyüzsgésben" levő fehérjemodellel. Célom az, hogy meggyőzzem az olvasót: a szerkezeti motilitás nem kellemetlen velejárója az enzimek fehérje-természetének, hanem az enzimműködés előfeltétele.

EMIL FISCHER nyomán hosszú időn át azt tartották az enzimekről, hogy azok úgy illeszkednek szubsztrátjaikhoz, mint kulcs a zárba, vagyis az enzimfelület bizonyos részének konfigurációja pontos lenyomata, templátja a szubsztrátnak. Ezt az alapjában helytálló, de merev modellt DANIEL KOSHLAND (1963) kérdőjelezte meg, a következő egyszerű megfigyelés alapján (1. táblázat). Az 5'-nukleotidáz szubsztrát specificitását tanulmányozva azt találta, hogy az adenin-ribóz-foszfáthoz viszonyítva a ribóz-foszfát maximális hasítási sebessége, a V_{max} igen kicsi. Koshland úgy okoskodott, hogy az adenin-rész sebességfokozó hatása csakis abból eredhet, hogy megfelelően orientálja az

1. táblázat

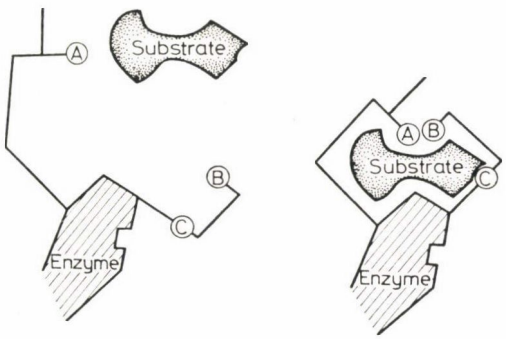
5'-Nukleotidáz specificitása*

Szubsztrát	V_{max}
Adenin-ribóz-foszfát	100
Nikotinamid-ribóz-foszfát	67
Ribóz-foszfát	0,8

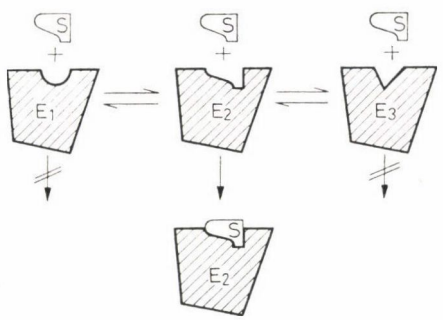
* KOSHLAND 1963

enzim funkciós csoportjait. Ebből született a híres induced-fit (indukált illeszkedés) elmélet (1. ábra), mely szerint az enzim aktív centruma mozgékony, és a szubsztrát kötődése állítja be a katalízishez szükséges pontos térszerkezetet.

A fehérjeszerkezet motilitásából kiindulva STRAUB és SZABOLCSI (1964) másféle modellt dolgoztak ki az enzim-szubsztrát kapcsolatra, amelynek a



1. ábra. Az „indukált illeszkedés" elmélete az enzimműködés magyarázatára. A, B és C: az enzim katalitikus csoportjai. (KOSHLAND, 1963)

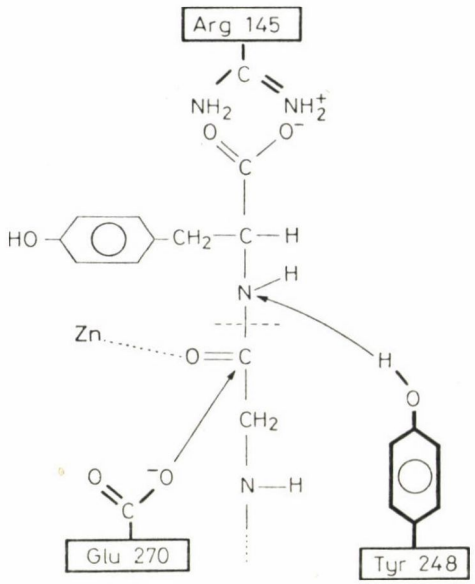


2. ábra. A „fluktuációs illeszkedés" elmélete az enzimműködés magyarázatára. E_1, E_2, és E_3: az enzim konformációs izomérjei; S: szubsztrát. (STRAUB, SZABOLCSI, 1964, nyomán)

„fluktuációs fit" (fluktuációs illeszkedés) nevet adták (2. ábra). E szerint az enzim különböző, egymással egyensúlyban levő konformációs állapotok között fluktuál, melyek közül csak az egyik képes a szubsztrátot kötni. Láthatjuk, hogy míg itt a szubsztrát szerepe a megfelelő konformációs izomér „kiválasztása", addig a Koshland-féle indukált illeszkedés szerint a konformációs változás „irányítása". Megegyezik a két elképzelés abban, hogy az enzim aktív centrumának alapvető jellemzője a szerkezeti mozgékonyság.

Megalkotásuk időpontjában e két elmélet hipotézis volt csupán, ma már azonban szép bizonyítékaink vannak erre vonatkozóan a röntgendiffrakciós szerkezetvizsgáló módszer jóvoltából. Két enzim példáját említeném.

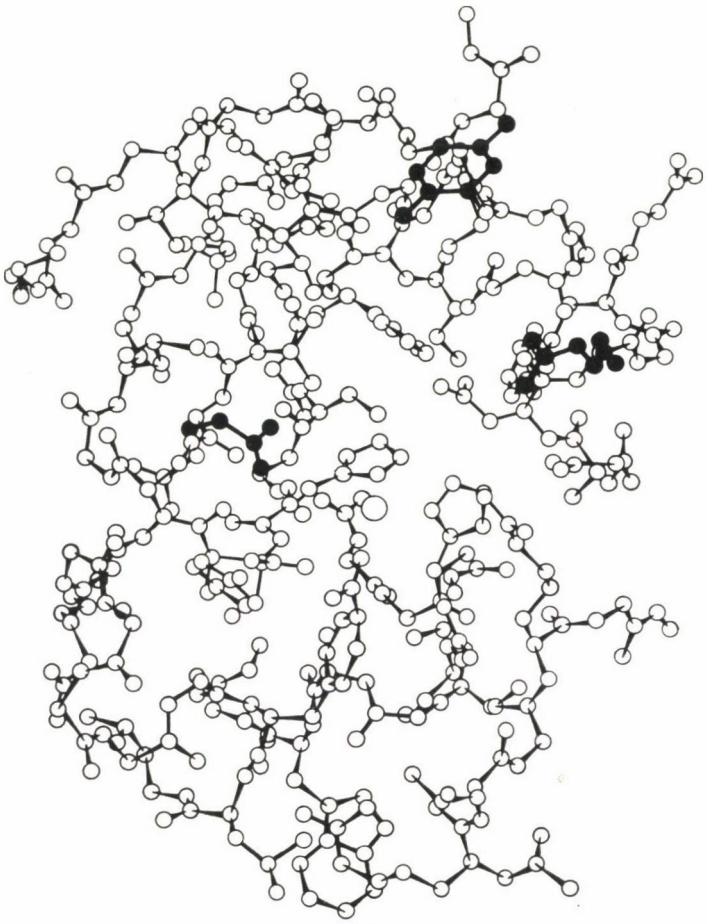
Az egyik a karboxipeptidáz-A, egy fehérjebontó enzim, mely a polipeptidláncok C-terminálisa felől egyenként hasogatja le az aminosavakat. Az enzim reakciómechanizmusát mutatja be a 3. ábra. Az aktív centrum 4 fő komponensből áll: az Arg-145 ismeri fel és rögzíti elektrosztatikusan a C-terminális karboxilátot; a Glu-270 karboxilátja nukleofil támadást intéz az elhasítandó peptidkötés karbonil C-atomjára, mely karbonil csoportot az enzim szorosan kötött Zn ionja polarizált; végül a Tyr-248 fenolos hidroxilja protont ad a lehasadó aminosav, jelen esetben egy tirozin amino csoportjához.



3. ábra. Karboxipeptidáz-A reakciómechanizmusának vázlata. Középen látható a szubsztrát polipeptidlánc C-terminális része. Az enzim katalitikus oldalláncai az aminosav-sorrendben elfoglalt helyüknek megfelelő sorszámot viselik. (QUIOHO, LIPSCOMB, 1971, nyomán)

A karboxipeptidáz ezen katalitikus oldalláncai azonban nem állnak megfelelő sztérikus helyzetben az enzim alapállapotában. Nem is állhatnak, mert akkor a szubsztrát nem tudna bebújni közéjük. A 4. ábrán látható az előbbi három csoport kiemelve a karboxipeptidáz három dimenziós szerkezetében: a., szubsztrát nélkül, b., egy szubsztrát-analóg, a gliciltirozin kötődése után. Az Arg-145 és Glu-270 2—2 Å-t mozog a szubsztrát felé, a Tyr-248 pedig átfordul és mintegy „betakarja" a szubsztrátot. Ennek során a Tyr-248 OH-ja 12 Å-nyi távolságra mozdul el.

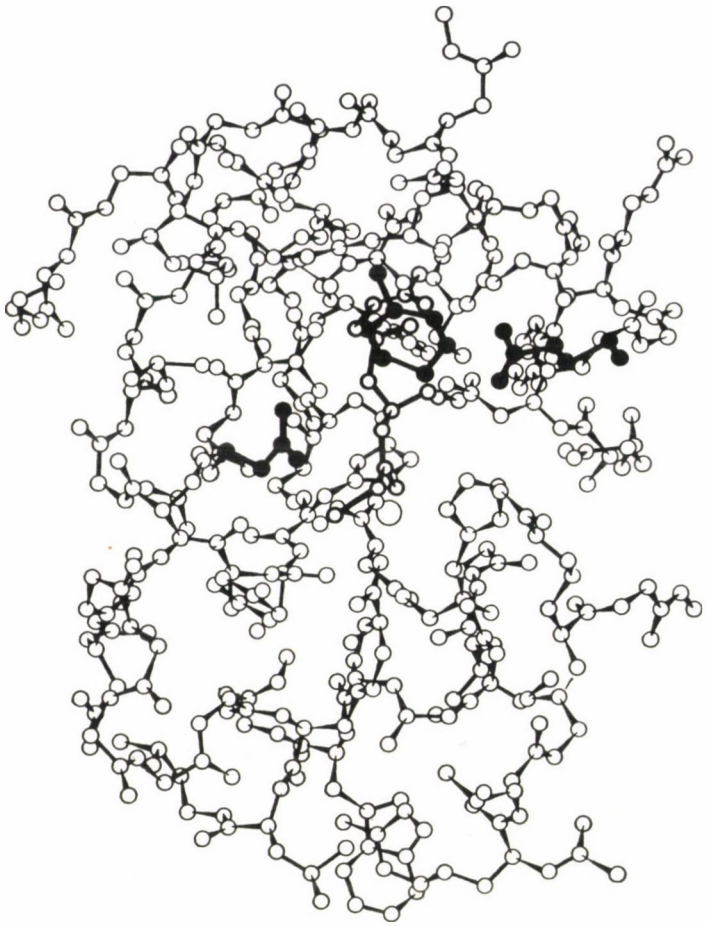
De nézzünk egy másik enzimet. A tejsavdehidrogenáz (LDH) egy alegységének polipeptid gerincét mutatja be az 5. ábra M. G. Rossmann kutatócsoportjának szerkezetvizsgálatai alapján (vö. Holbrook és mt., 1975). A szer-



4a)

kezet érdekessége, hogy egy N-terminális peptidszakasz (kb. 18 aminosav) messzire „kilóg" a fehérjeglobulából. A természetben előforduló, natív enzimben, mely négy ilyen alegységből áll, ezek a „karok" a szomszéd alegységek „átölelésére" szolgálnak. Ezen szerkezeti átfedésnek messzemenő funkcionális jelentősége van: ez teszi az enzimet katalitikusan aktívvá. CHAN és MOSBACH (1976) bebizonyították ugyanis, hogy az izolált alegységek enzimatikusan inaktívak.

A 6. ábra mutatja egy részét azon szerkezeti változásoknak, melyek akkor következnek be, ha a tejsavhidrogenázhoz a koenzimje, a nikotinamid-adenin-dinukleotid (NAD) kötődik. Mindhárom csoport a koenzim felé fordul. A Glu-140 és a His-138 között kialakuló elektrosztatikus térnek szerepet tulajdonítanak a dehidrogenálásnál bekövetkező hidrid-ion átvitelben.

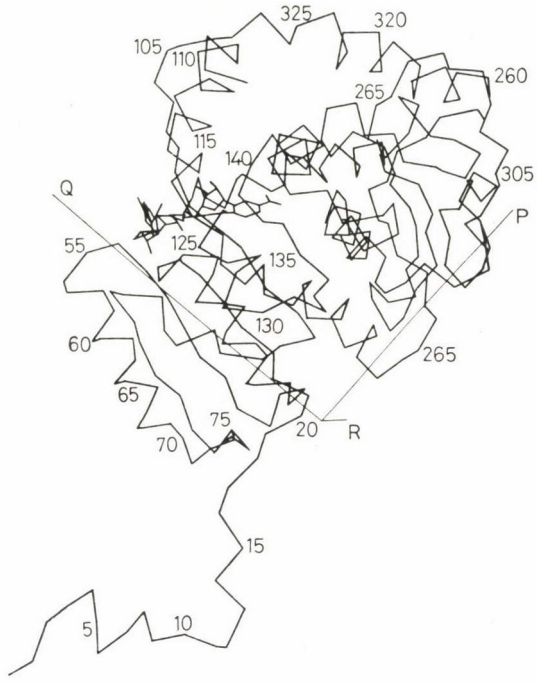


4b)

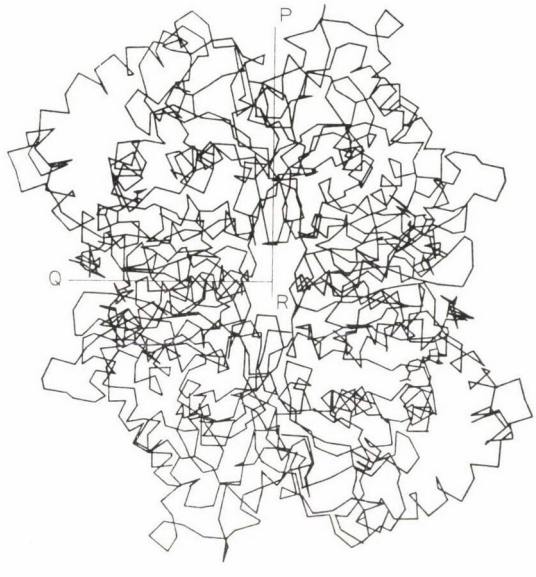
4. ábra. Karboxipeptidáz-A szerkezetváltozása szubsztrát hatására. Az ábrán az enzimmolekulának mintegy negyed része látható; a katalitikus oldalláncok (vö. 3. ábrával) sötétek. *a)* szubsztrát nélkül; *b)* egy szubsztrát-analóg, a glicil-tirozin jelenlétében. (QUIOCHO, LIPSCOMB, 1971)

A szubsztrátok kötődésekor bekövetkező szerkezetváltozás azonban az egész tejsavdehidrogenáz molekulára kiterjed. A 7. ábra diagramja a polipeptidlánc α-C-atomjainak elmozdulását tünteti fel NAD és piruvát hatására. A zegzugos görbén láthatjuk, hogy gyakorlatilag valamennyi α-C-atom kimozdul a 0-körből, egyes részek igen nagy mértékben. Az Arg-109 guanidino-csoportja 14 Å távolságot tesz meg és így jut a szubsztrát közelébe, hogy kölcsönhatásba lépjen annak karboxil csoportjával.

E röntgen-krisztallográfiai adatok egyértelműen igazolják ezeket a szerkezet-változásokat, de nem adnak felvilágosítást a változás dinamikájáról. ZÁVODSZKY (1973) a hidrogén-deutérium kicserélődés infravörös spektroszkó-

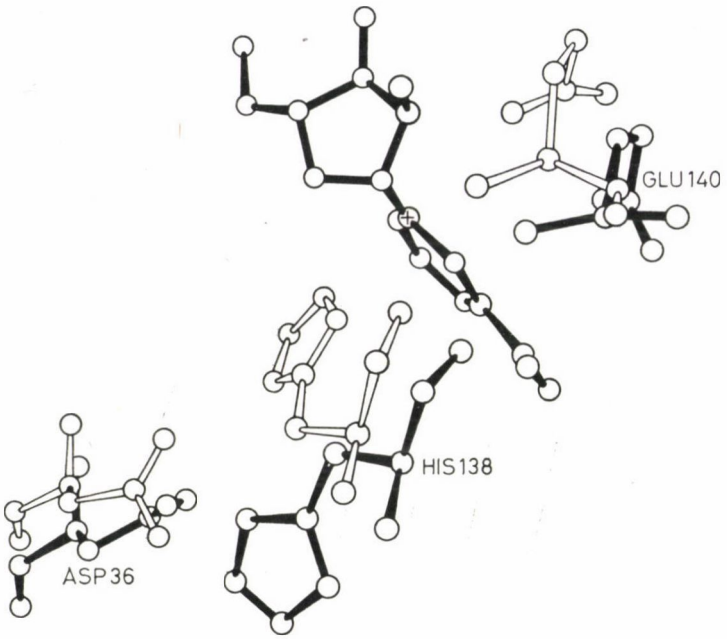


a)

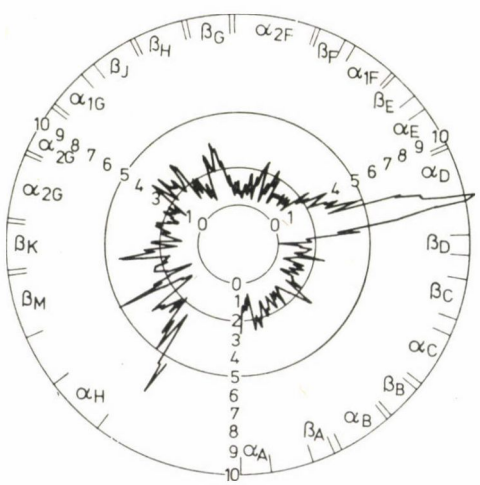


b)

5. ábra. Tejsavdehidrogenáz polipeptid gerince. *a)* különálló alegység; *b)* natív, négy alegységből álló enzim (HOLBROOK és mt., 1975)



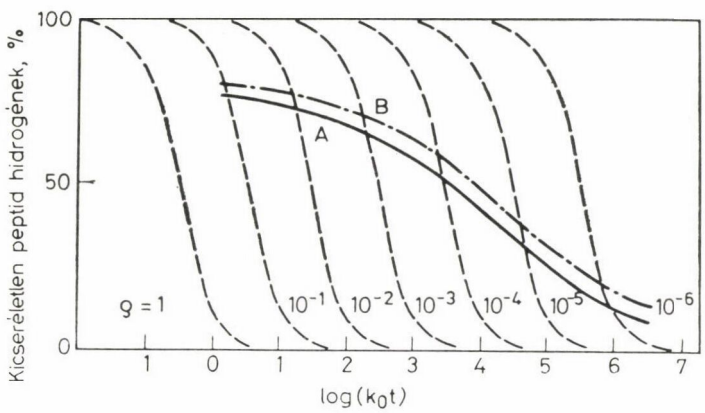
6. ábra. Szerkezetváltozás a tejsavdehidrogenáz aktív centrumában, koenzim hatására. Középen látható a koenzim (NAD) nikotinamid-ribozid része, körülötte pedig három aminosav oldallánc kétféle konfigurációban: a tömör kötések a NAD nélküli, a kontúros kötések a NAD kötődése utáni helyzetet jelölik. (HOLBROOK és mt., 1975)



7. ábra. Tejsavdehidrogenáz α-C-atomjainak elmozdulása szubsztrátok (NAD és piruvát) hatására. A körben, alul kezdve és az óramutató járásával ellenkező irányban haladva, minden fok megfelel egy aminosavnak a sorrendben (összesen 331-tagú a polipeptidlánc). A legbelső, 0-val jelölt körön van az α-C-atomok helye szubsztrátok nélkül. A NAD és piruvát hatására fellépő elmozdulást centrifugális irányban tüntették fel; a skála 10 Å-ig (legkülső kör) terjed. (HOLBROOK és mt., 1975)

piás mérésével követték a folyamatot. A 8. ábra relaxációs spektrumaiból látható, hogy a peptid-hidrogének kicserélhetőségét jellemző görbe teljes hosszában eltolódik a koenzim és egy szubsztrátanalóg hatására, ami azt jelenti, hogy a molekula minden részének megváltozott a konformációs stabilitása.

A továbbiakban egy másik enzimet, a D-glicerinaldehid-3-foszfát dehidrogenázt (GAPD) szeretném bemutatni, két okból is: egyrészt, mert alkalmas példa mondanivalóm számára, másrészt, mert Intézetünkben sok éve tanulmányozzuk különböző sajátságait.

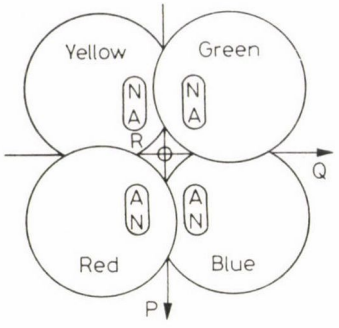


8. ábra. Tejsavdehidrogenáz hidrogén-deutérium kicserélődésének relaxációs spektrumai. Az ábrán a ki nem cserélődött peptid-hidrogének százaléka van feltüntetve $\log(k_0 t)$ függvényében, ahol k_0 = az oldószer számára hozzáférhető peptid-hidrogének kicserélődésének sebességi állandója és t = idő. A szaggatott vonalak olyan elméleti kicserélődési görbéknek felelnek meg, amelyeknél a fehérjemolekula minden peptid-hidrogénje $\varrho = 1, 10^{-1}, 10^{-2}$, stb. valószínűséggel férhető hozzá. A: szubsztrátok nélkül; B: NADH + oxamát jelenlétében (ZÁVODSZKY, 1973)

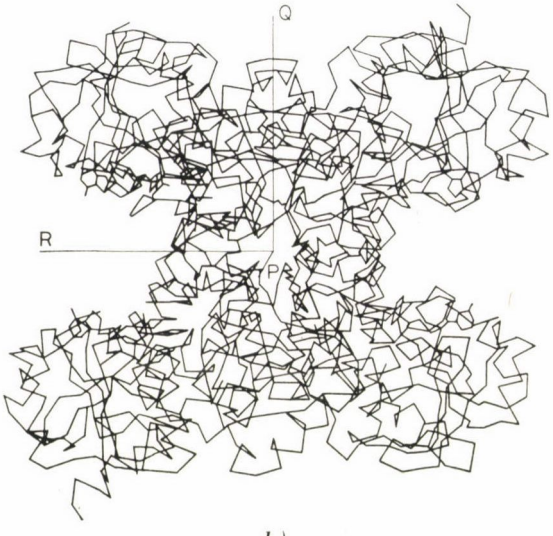
A GAPD molekulasúlya 145 000 (ELŐDI 1958; HARRINGTON, KARR, 1965), négy azonos aminosav-sorrendű polipeptidláncból áll (DAVIDSON és mt., 1967; HARRIS, PERHAM 1968), tehát ún. oligomér — pontosabban — tetramér fehérje. A tetramér D_2-es szimmetriát mutat, az alegységek tetraéderesen rendeződnek el (BUCHNER és mt., 1973). Minden alegység hordoz egy teljes értékű aktív centrumot, mely a koenzimet, a NAD-t és a szubsztrátokat, a D-glicerinaldehid-3-foszfátot és orto-foszfátot kötni tudja. A röntgen-krisztallográfiai adatok szerint a 4 NAD-kötőhely meglehetősen közel helyezkedik el egymáshoz (9. ábra). Az aktív centrum legjellegzetesebb képlete a Cys-149 és His-176 között kialakuló merkaptid-imidazólium ionpár (POLGÁR, 1975), amely a katalízis során nukleofil támadást intéz az aldehid szubsztrát karbonil C-atomja ellen.

A szerkezeti fluktuáció érdekes példáját figyelték meg ennél az enzimnél VAS és BOROSS (1970). Ha az előbb említett ionpárban szereplő Cys-149 SH-ját alkilezték, akkor egy másik SH-csoport, a Cys-153, részlegesen a felszínre került (10. ábra). A jelenség leírható úgy, mint két enzimforma kémiai egyen-

súlya, melyek közül az egyikben a Cys-153 eltemetett, a másikban hozzáférhető állapotban van. Az átmenet a K_f fluktuációs egyensúlyi állandóval jellemezhető.



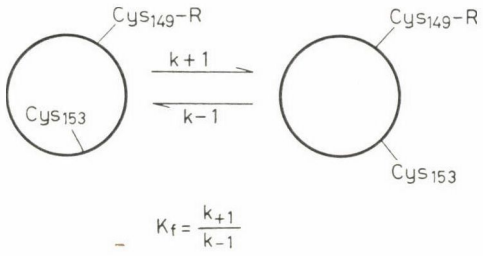
a)



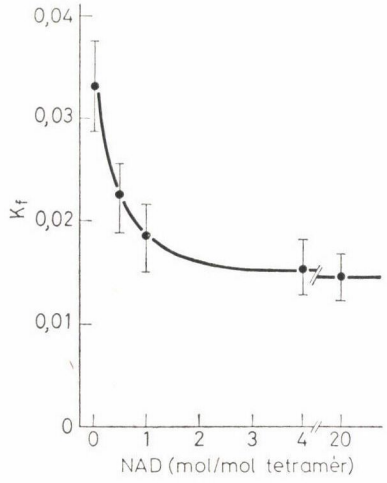
b)

9. ábra. Glicerinaldehid-3-foszfát dehidrogenáz szerkezete. *a)* az alegységek elrendeződésének vázlata a tetramérben; a NAD-kötőhelyek feltüntetve; *b)* a tetramér enzim polipeptid-gerincének képe a P szimmetria tengely mentén nézve; jól látszik a molekula súlyzó-alakja. (BUEHNER és mt., 1973)

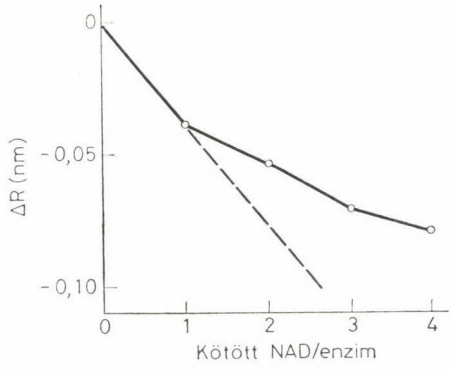
A koenzim, a NAD, e fluktuációs egyensúlyt a zárt forma felé tolja el, a K_f értéke csökken (11. ábra). E kvalitatív kép mellett leolvasható ebből az ábrából egy fontos kvantitatív adat is. Nevezetesen, a változás teljessé válik, amikor még csak két NAD kötődött tetramérenként. Vagyis a koenzim arra az alegységre is hat, amelyikhez nem is kötődött. A nem-kovalens kötésekkel összetartott alegységek között kölcsönhatás, információ-átadás van.



10. ábra. Szerkezeti fluktuáció glicerinaldehid-3-foszfát dehidrogenázban. A kör az enzimmolekula egy alegységét jelképezi. A körbe írt oldallánc eltemetett, a körből kiálló oldallánc reagensek számára hozzáférhető állapotot jelöl. K_f: fluktuációs egyensúlyi állandó; k_{+1} és k_{-1}: sebességi állandók; R: alkil gyök. (VAS, BOROSS, 1970)



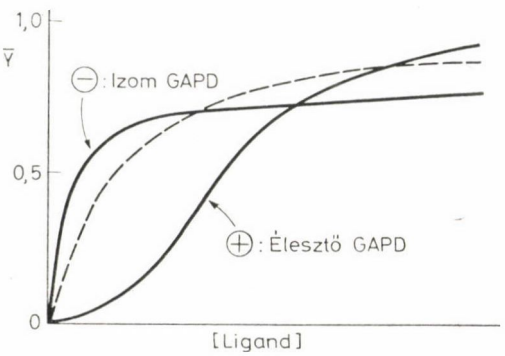
11. ábra. Koenzim hatása a glicerinaldehid-3-foszfát dehidrogenáz fluktuációs egyensúlyára. Vö. a 10. ábrával (VAS, BOROSS, 1974)



12. ábra. Glicerinaldehid-3-foszfát dehidrogenáz girációs sugarának csökkenése koenzimmel való telítés során. Δ R: girációs sugár változás. (SIMON, 1972, nyomán)

Hasonló következtetés vonható le SIMON (1972) kisszögű röntgenszórással kapott adataiból. A GAPD koenzimmel való telítése során a girációs sugár csökkent, vagyis az enzim kompaktabb szerkezetet vett fel (12. ábra). A csökkenés itt sem volt lineáris, az első NAD molekula jóval nagyobb változást idézett elő, mint az utána következők. A kézenfekvő magyarázat ismét az, hogy alegység-kölcsönhatások közvetítik a ligand hatását.

Sorolhatnám még a hasonló értelmű kísérleteket, de nem teszem. Inkább válaszolok arra a kérdésre, mely az olvasóban jogosan felmerülhetett. Vagyis: Mi köze van ennek a szerkezeti csiki-csukinak, az alegység-kölcsönhatásoknak az enzimek biológiai funkciójához?

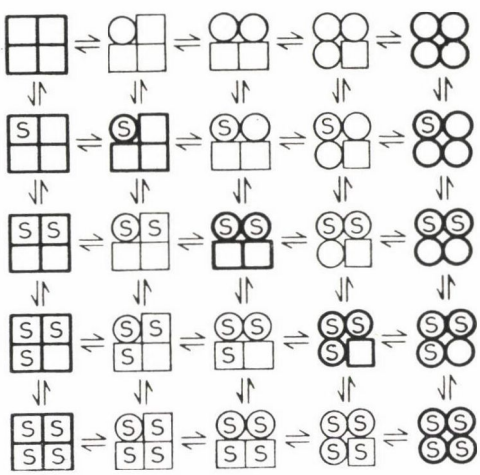


13. ábra. Pozitív és negatív kooperativitás. Y = telítés mértéke a ligand koncentráció függvényében. A szaggatott vonal egy enzim normális, hiperbolikus szubsztrát-telítési görbéje.

Sok közük van. Ezek jelentik ugyanis az egyik alapvető molekuláris mechanizmusát az enzimműködés szabályozásának. Márpedig a regulálhatóság, az aktivitás mértékre történő adagolása éppoly lényeges sajátsága az enzimeknek, mint maga a katalízis.

Alegység kölcsönhatásokon keresztül valósul meg az a szabályozási jelenség, amit a ligand-kötés pozitív és negatív kooperativitásának neveznek. Ennek elvét mutatja a 13. ábra. Pozitív kooperativitás esetén az oligomér enzimhez kötődő első ligand molekulák növelik a még be nem töltött helyek affinitását a ligand iránt: a görbe S-alakú. Negatív kooperativitásnál fordított a helyzet: az első ligand molekulák akadályozzák az utánuk következők kötődését; a görbe meredeken indul, majd ellapul. Érdekes tény, hogy az élesztőből izolált GAPD pozitív (KIRSCHNER, 1971), az emlősizomból előállított GAPD pedig negatív (CONWAY, KOSHLAND, 1968; BELL, DALZIEL, 1975) kooperativitást mutat. E telítési görbék módosíthatók további specifikus ligandok, ún. effektorok (aktívátorok, inhibitorok) segítségével. S ezzel eljutottunk az allosztérikus enzimszabályozás birodalmába. Az allosztérikus modellt MONOD és mt. (1965) ill. KOSHLAND és mt. (1966) dolgozták ki a pozitív és negatív koopera-

tivitás molekuláris magyarázatára és ez lényegében a fentebb említett indukált illeszkedés, ill. fluktuációs illeszkedés kiterjesztése oligomér enzimekre és az enzimszabályozásra. Ezek általános sémáját mutatja a 14. ábra. MONOD és mt. szerint az oligomér mindig megőrzi szimmetriáját és a két forma eltérő erősséggel köti a ligandot: ez pozitív kooperativitáshoz vezet; KOSHLAND és mt. szekvenciális modellje szerint a szerkezeti átmenet fokozatos, a szubsztrát egyenként változtatja meg az alegységek konformációját, s ennek során az alegységek egymásra gyakorolt hatása változik: ez eredményezhet mind pozitív, mind negatív kooperativitást.

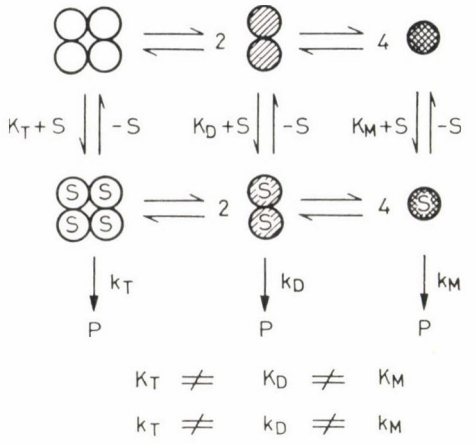


14. ábra. Tetramér enzim allosztérikus átmeneteinek általános sémája. A Monod—Wyman—Changeux modellt a két szélső (vastagon kihúzott) oszlop, a Koshland—Némethy—Filmer modellt az átlós vonal menti (vastagon kihúzott) molekulaformák szemléltetik. S: szubsztrát. (KIRSCHNER, 1971)

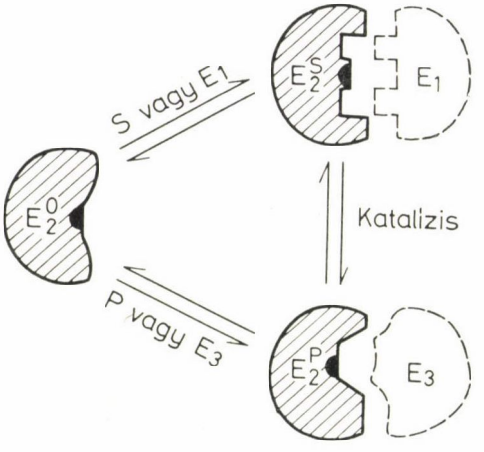
E szabályozási jelenségek végeredménye az, hogy egy adott reakcióút kulcsenzimjei mindig az aktuális anyagcsere-igénynek megfelelő aktivitást fejtenek ki. Mindez nem volna lehetséges az enzimfehérjék összehangolt, az evolúció során gondosan kikísérletezett szerkezetváltozásai nélkül.

Az enzimműködés szabályozásában másféle szerkezetváltozások is szerepet kaphatnak. KURGANOV (1968; 1973) hívta fel a figyelmet arra, hogy ha egy oligomér enzim asszociált és disszociált állapotban eltérő affinitással köti a szubsztrátot (a disszociációs állandók különbözők), vagy eltérő sebességgel katalizálja a reakciót (sebességi állandók különbözők) (15. ábra), akkor ez is szabályozási tényezőként hathat.

Végül hadd vessek fel egy furcsa kérdést: meddig tart — térben — az a szerkezet, amit egy enzim működésénél tekintetbe kell vennünk? Véget ér a fehérje legkülső aminosav-oldalláncainál? Nem biztos, illetve bizonyos esetek-



15. ábra. Tetramér enzim disszociációja és ennek lehetséges funkcionális következményei. S: szubsztrát, P: termék. K_T, K_D és K_M: az enzim-szubsztrát komplex disszociációs állandói a tetramér, dimér és monomér enzimformánál; k_T, k_D és k_M: az enzimreakció sebességi állandói a tetramér, dimér és monomér enzimformánál



16. ábra. Konformációs átmenetek és váltakozó komplementaritás egy anyagcsere-út közti enziménél (E_2). S: szubsztrát, P: termék (FRIEDRICH, 1974)

ben biztos, hogy nem. Ismeretesek multienzim-komplexek (vö. GINSBURG, STADTMAN, 1970), melyekben több enzim áll össze, kölcsönösen befolyásolják egymás szerkezetét és ezen keresztül katalitikus tulajdonságait. Saját hipotézisünk (FRIEDRICH, 1974) szerint a sejtplazma oldható enzimei is dinamikus kölcsönhatásba léphetnek egymással, ami a jobb hatásfokú metabolit-átadást szolgálná (16. ábra). Az ilyen jellegű kölcsönhatások szisztematikus vizsgálata most bontakozik ki. Biztosat még nem tudunk, de jelek már vannak. Ovádi

és Keleti (1977) legújabb kísérleteikben magas enzimkoncentrációnál mérték a GAPD szubsztrát-telítését és a glicerinaldehidfoszfát (GAP) K_m értékét mintegy 40-szer alacsonyabbnak találták, ha az elegyben a GAP-t az aldoláz állította elő, amely a glikolitikus láncban a GAPD előtt levő enzim (2. táblázat). Értelmezésük szerint a kinetikai paraméter változását a két enzim közötti kölcsönhatás okozza.

2. táblázat

Enzim—enzim kölcsönhatás*

	K_m Gliceraldehid-P μM
GAPD	300
Aldoláz-GAPD	8

* Ovádi, Keleti 1977

A szerkezeti motilitás és enzimműködés kapcsolatának áttekintése során, úgy érzem, erősen elkalandoztam attól a szerkezeti képtől, amit egy vegyész jó néven vesz, hiszen utóbbi sémáimon egész fehérjemolekulákat egyetlen gombóccá egyszerűsítettem. Szolgáljon mentségemre, hogy a makromolekuláris kölcsönhatások és az azokat kísérő szerkezetváltozások kémiájáról még nagyon keveset tudunk. Pedig ezek ismerete feltétlenül szükséges lesz ahhoz, hogy az élő szervezetben zajló folyamatokat megérthessük.

IRODALOM

Bell, J. E., Dalziel, K.: Biochim. Biophys. Acta **391**, 249—258 (1975)
Buehner, M., Ford, G. C., Moras, D., Olsen, K. W., Rossmann, M. G.: Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. **70**, 3052—3054 (1973)
Buehner, M., Ford, G. C., Moras, D., Olsen, K. W., Rossmann, M. G.: J. Mol. Biol. **90**, 25—49 (1974)
Chan, W. W.—C., Mosbach, K.: Biochemistry **15**, 4215—4222 (1976)
Conway, A., Koshland, D. E. Jr.: Biochemistry **7**, 4011—4023 (1968)
Davidson, B. E., Sajgó, M., Noller, H. F., Harris, J. I.: Nature (London) **216**, 1181—1185 (1967)
Elődi, P.: Acta Physiol. Hung. **13**, 199—206 (1958)
Friedrich, P.: Acta Biochim, Biophys. Acad. Sci. Hung. **9**, 159—173 (1974)
Ginsburg, A., Stadtmann, E. R.: Annu. Rev. Biochem. **39**, 429—472 (1970)
Harrigton, W. F., Karr, G. M.: J. Mol. Biol **13**, 885—893 (1965)
Harris, J. I., Perham, R. N.: Nature (London) **219**, 1025—1028 (1968)
Holbrook, J. J., Liljas, A., Steindel, S. J., Rossmann, M. G., P. D. Boyer (szerk.): The Enzymes c. könyv **11**, 191—292 (1975)
Kirschner, K.: Current Topics in Cell. Regul. **4**, 167—210 (1971)
Koshland, D. E. Jr.: Cold. Spring Harbor Symp. Quant. Biol. **28**, 473—482 (1963)
Koshland, D. E. Jr., Némethy, G., Filmer, D.: Biochemistry **5**, 365—385 (1966)
Kurganov, B. I.: Molekularnaja Biologija **2**, 430—446 (1968)
Kurganov, B. I., Jakovlev, V. A.: Molekularnaja Bilogija, **7**, 429—447 (1973)

LINDERSTRØM-LANG, K. U., SCHELLMAN, J. A.: a P. D. Boyer, H. Lardy, K. Myrbäck (szerk.): The Enzymes II. kiadás, **1**, 443—510, Acad. Press, New York 1959
MONOD, J., WYMAN, J. CHANGEUX, J.—P.: J. Mol. Biol. **12**, 88—118 (1965)
OVÁDI, J., KELETI, T.: Személyes közlés (1977)
POLGÁR, L.: Eur. J. Biochem. **51**, 63—71 (1975)
QUIOCHO, F. A., LIPSCOMB, W. N.: Advan. Protein Chem. **25**, 1—78 (1971)
SIMON, I.: Eur. J. Biochem. **30**, 184—189 (1972)
STRAUB, F. B., SZABOLCSI, G.: Molekularnaja Biologija c. könyv, 182—187, Nauka, Moszkva 1966
VAS, M., BOROSS, L.: Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung. **5**, 203—213 (1970)
VAS, M., BOROSS, L.: Eur. J. Biochem. **43**, 237—244 (1974)
ZÁVODSZKY, P.: Abstract No. 2u20, Proceedings of the 9th Internat. Congress of Biochem., Stockholm, 1973

Kémiai Közlemények 50. kötet 1978 p. 57—71

HATÁS ÉS VEGYI SZERKEZET ÖSSZEFÜGGÉSE SZELEKTÍV MONOAMINOOXIDÁZ BÉNÍTÓK ESETÉBEN

KNOLL JÓZSEF
az MTA levelező tagja

(Semmelweis Orvostudományi Egyetem Gyógyszertani Intézet, Budapest)

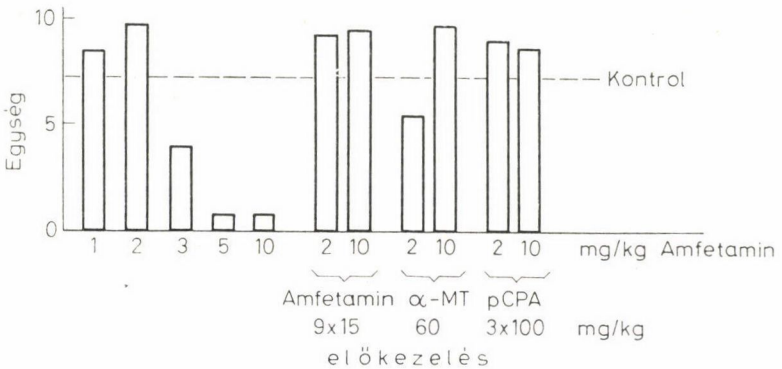
A hatás és vegyi szerkezet összefüggésének kutatása elméleti és gyakorlati szempontból egyre nagyobb jelentőségű és számos aspektusból elemezhetjük a problémát. Előadásomban e kérdéskomplexum egyik elméleti szempontból különösen jelentős irányával foglalkozom, azzal a kutatási úttal, amelynek célja szelektív hatású vegyületek előállítása. Saját, mintegy 20 éve folyó amfetamin kutatásaink eredményeinek összefoglalásával szeretném illusztrálni ezt az utat.

Az amfetamin és metamfetamin agyi transzmitter rendszerekre kifejtett komplex hatása és szelektív hatású vegyületek kimunkálása

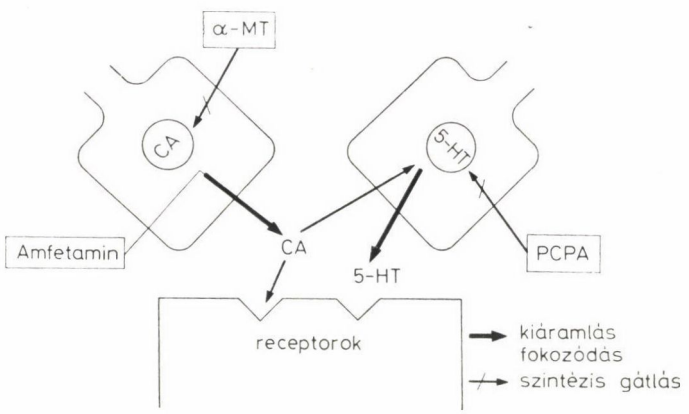
Az amfetamin kis adagban a reá jellemző központi idegrendszeri stimuláló hatást fejti ki, nagyobb adagokban azonban az állatok viselkedési tesztekben mért teljesítményét rontja. E komplex hatás mechanizmusát kezdtem az 50-es évek végén analizálni. Sikerült felismernem az 1. ábrán összefoglalóan bemutatott összefüggést. Az ábrán az amfetamin egy általunk kidolgozott viselkedési teszten tanúsított jellemző hatását látjuk: 1—2 mg/kg amfetamin fokozza, 3—5—10 mg rontja a teljesítményt. Azt is látjuk az ábra adataiból, hogy ha a patkányt 9 napon át nagy adagban (napi 15 mg/kg) amfetaminnal előkezeljük, a kis adag amfetamin (2 mg/kg) serkentő hatása megmarad, a nagy adag (10 mg/kg) gátló effektusa azonban megszűnik. A gátláskor tehát tolerancia fejlődik ki, bizonyítva, hogy két különböző rendszeren zajlik le a serkentő és a gátló hatás. Az 1. ábra továbbá azt mutatja, hogy α-metilparatirozin (α-MT) előkezeléssel, tehát a dopamin, ill. noradrenalin szintézisének gátlásával az amfetamin serkentő és gátló hatása egyaránt megszüntethető. Végül azt is látjuk az ábrából, hogy a paraklórfenilalanin (PCPA) előkezeléssel, tehát a szerotonin szintézisének gátlásával csak a gátló hatás függeszthető fel, a serkentő hatás megmarad. Ebből az összefoglaló ábrából tehát arra a konklúzióra jutunk, amit a 2. ábra mutat sematikusan. Eszerint az amfetamin és metamfetamin már kis adagban a noradrenalin, ill. dopamin felszabadulását serkenti, nagy adagban — a katekolaminerg rendszer aktiválásán keresztül —

fokozza a szerotonin kiáramlását is. Ennek megfelelően az α-MT mindkét hatást, a PCPA csak a szerotonerg effektust gátolja.

Ezek után azt a célt tűztem magam elé, hogy elválasszuk a két hatást egymástól és megismerjük azokat a szerkezeti feltételeket, amelyek ezt lehe-



1. ábra. Amfetamin dózistól függő kettős (serkentő és gátló) hatása a módosított ugrás teszten és annak változásai amfetamin előkezelés, valamint α-metilparatirozin (α-MT) és paraklórfenilalanin (PCPA) kezelés után. A teszt (KNOLL és KNOLL, 1964) lényege, hogy a patkánynak meleg lemezről történő elmenekülés egyetlen lehetőségét kell felfedeznie. A teljesítmény egységekben (0—10 egység) mérhető

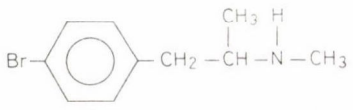


2. ábra. Az amfetamin kettős (katekolaminerg és szerotonerg) hatású feltételezett mechanizmusának sematikus ábrázolása

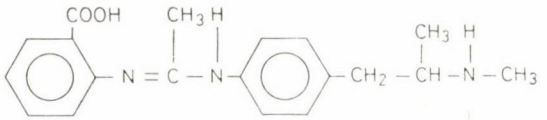
tővé teszik. A metamfetaminból kiindulva ECSERY ZOLTÁN szintetizált új származékokat a Chinoinban. Kutatásaink eredménnyel jártak. Felismertük, hogy a paraállásban történő szubsztitúció lényegesen befolyásolja a metamfetamin származékok affinitását a katekolaminerg, ill. szerotonerg rendszerhez. Mindössze néhány tucat vegyületet kellett szintetizálnunk és megfelelő szelekcióval a 3. ábrán látható két vegyülethez jutottunk el, melyekkel a kitűzött célt elértük, sikerült teljesen elválasztani a két hatást egymástól. A V-111 paraállásban

brómot tartalmazó származék, szelektív szerotonerg hatású, míg az I-1703-mal jelzett vegyület, mely paraállásban egy nagy térkitöltésű szubsztituenst tartalmaz, szelektív katekolaminerg hatású anyagnak bizonyult.

Sematikusan mutatja a két új vegyület hatásmódját a 4. ábra. Az 5. ábra ugyanazon a viselkedési teszten, amelyen az 1. ábrán bemutattam az amfeta-

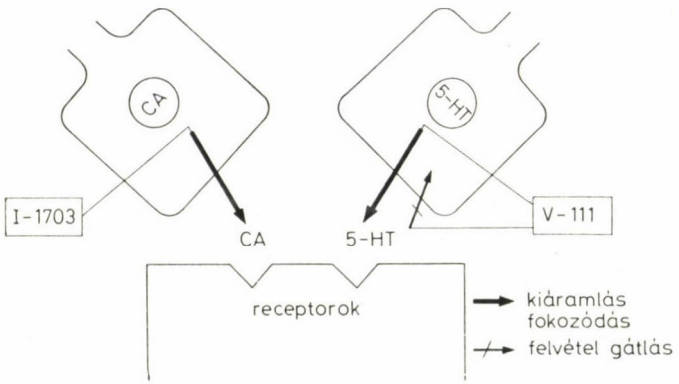


V-111



I-1703

3. ábra. Szelektív szerotoninerg (V-111) és szelektív katekolaminerg (I-1703) metamfetamin származék kémiai szerkezete

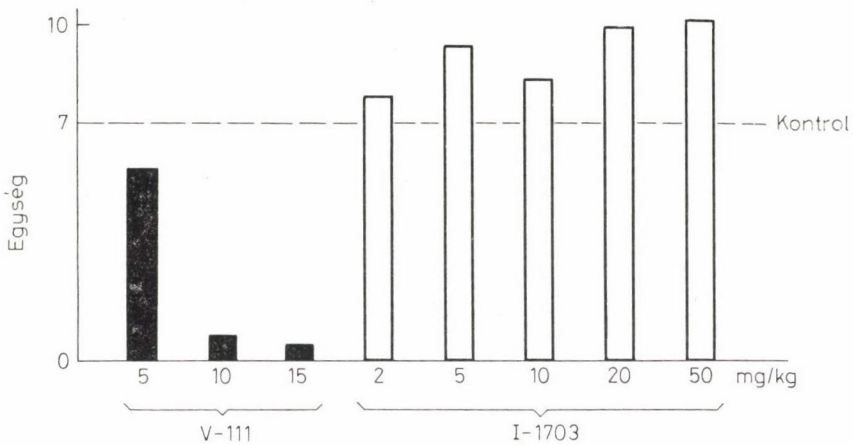


4. ábra. A szelektív metamfetamin származékok hatásmódjának sematikus ábrázolása

min hatását, mutatja, hogy a V-111 kizárólag gátolja az állatok teljesítményét a rendszerben, míg az I-1703 az amfetamintól és metamfetamintól eltérően kis és nagy adagban egyaránt serkentőleg hat. Ez a rövid elemzés jól példázza, hogy megfelelő biológiai megközelítéssel hogyan juthatunk racionális számú vegyület szintézisével szelektív hatásmódú anyagokhoz a hatás és vegyi szerkezet összefüggésének kutatása útján.

Szelektív hatásmechanizmusú anyagok előállítása egyre jelentősebb a biológiai mechanizmusok megismerése szempontjából. Példának említem meg,

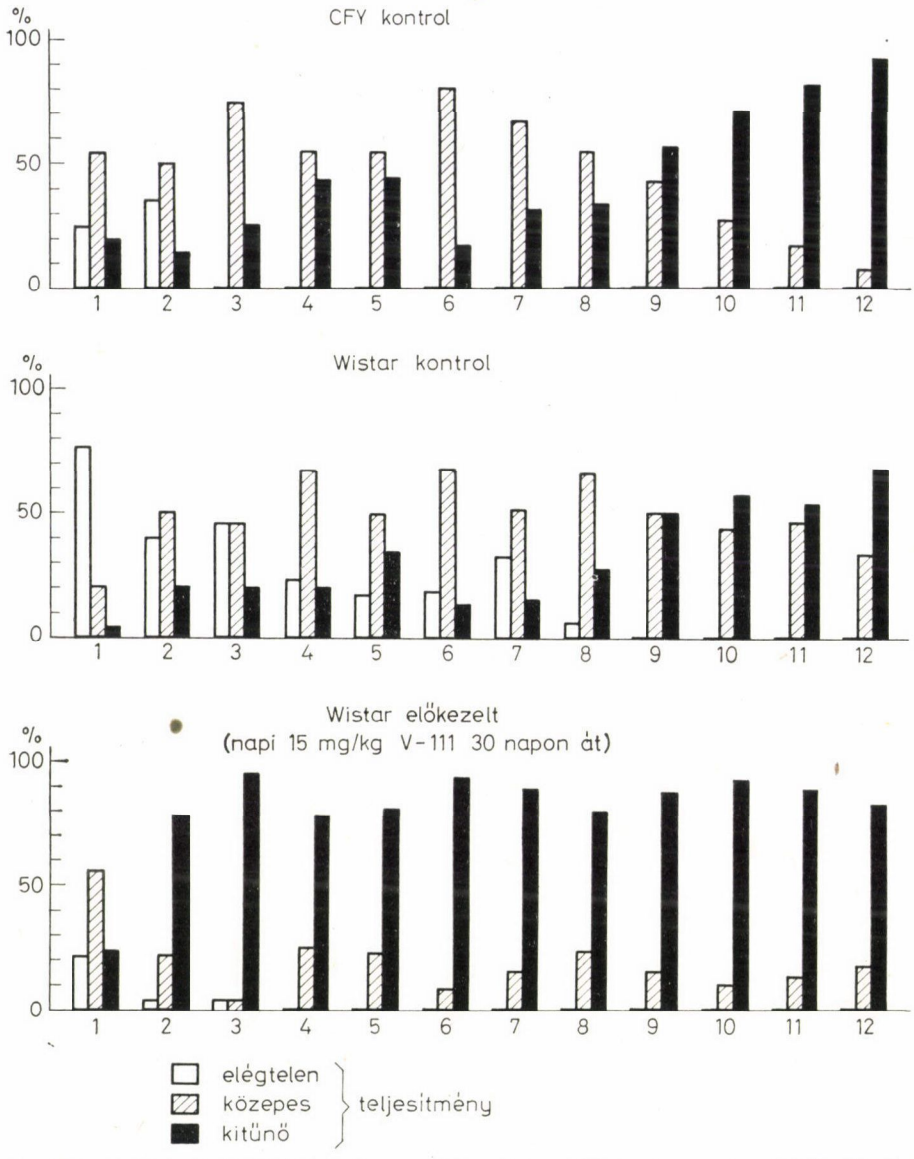
hogy a V-111 hatásmódját részletesen analizálva értettük meg ennek a vegyületnek a szerotonerg rendszerre kifejtett rendkívül érdekes és komplex hatását. Amikor először beadjuk a vegyületet, a szerotonin kiáramlását hozza létre a végkészülékekből, egyszersmind rendkívül erősen és szelektíven meggátolja a szerotonin felvételét a végkészülékekben. E kettős hatás eredményeként nagyon erősen fokozza a szerotonin koncentrációját a receptoron. Ez okozza a központi idegrendszeri zavart. A vegyület irreverzibilisen és nagyon tartósan gátolja a szerotonin felvételét és a szerotonin szintje az agyszövetben felére csökken. Ha krónikusan kezeljük az állatokat ezzel a vegyülettel, erősen lecsök-



5. ábra. A szelektív metamfetamin származékok hatása a módosított ugrás teszten

ken a szerotonerg tónus a központi idegrendszerben és a szerotonerg rendszer csökkent mértékben aktiválható. Ennek a nagyon szelektív hatásnak jelentős következményei vannak az állat viselkedésében. Megváltozik egyes tanulási tesztekben az állat teljesítménye. A patkány tanulási tesztekben tanúsított teljesítőképessége vizsgálataink szerint a szerotonerg és katekolaminerg rendszer igénybevehetőségének függvénye.

Amikor egy patkányt, számára ismeretlen környezetben kellemetlen inger hatásának teszünk ki, amely elől csak egyetlen módon menekülhet el, fel kell fedeznie az elmenekülés útját. Ilyen esetben aktiválódik a központi idegrendszerében mind a katekolaminerg, mind a szerotonerg rendszer. Kutatásaink szerint a két rendszer aktuális egyensúlyi állapotától függ, hogy az állat menynyire bizonyul majd találékonynak az elmenekülés útjának felfedezésében. Az egyensúly eltolódása a katekolaminerg tónus irányába növeli, a szerotonerg tónus irányába csökkenti az állat teljesítményét. A két rendszer egyensúlyának egyedi különbségei miatt a tanulási tesztekben minden populáció jól, közepesen és gyengén teljesítő állatokra oszlik. Amennyiben tartós V-111 előkezeléssel



6. ábra. Törzskülönbségek CFY és Wistar patkányok tanulási teszten mutatott teljesítményében és a V-111 előkezelés teljesítményfokozó hatásának bizonyítása. KNOLL BERTA és mt. (1974, 1976, 1977/a, b) módszerének alkalmazása

a szerotonerg rendszer igénybevehetőségét csökkentjük, mélyrehatóan eltoljuk az egyensúlyt a serkentő rendszer irányába. Az így előkezelt állatok drámai módon felfokozott teljesítőképességet tanúsítanak a tesztvizsgálat során.

Példát mutat a 6. ábra. Az ábrán először is látjuk két patkánytörzs, a CFY és a Wistar teljesítményében mutatkozó különbséget az alkalmazott tesz-

ten. Hetenként egyszer végeztünk kísérletet. Az állatoknak fel kellett ismerniük az elmenekülés útját egy kellemetlen inger hatása alatt. Mint látjuk, azonos kísérleti feltételek mellett az 1. kísérletben a Wistar patkányok túlnyomó többsége képtelen volt felfedezni a megoldást, míg a CFY törzs egyedei lényegesen eredményesebbeknek bizonyultak. Érdekes módon a jól, közepesen és gyengén teljesítő állatok aránya jellemző a törzsre, de törzsenként jelentősen változik. A különbség a két törzs között a kísérletek további menetében is szembeötlő. Hetenként egy kísérletet végezve a tanulás eredményeként egyre több egyed oldja meg a feladatot. Már a 3. héten minden CFY állat képessé válik arra, hogy a kísérletben adott időn belül elmeneküljön, míg a „butább" Wistar csoportban csak a 9. héten érjük el ezt az eredményt. Az ábra alsó részén látjuk olyan Wistar patkányok viselkedését, amelyeket előzetesen 30 napon át napi 15 mg/kg V-111-gyel kezeltünk és így a szerotonerg tónust lecsökkentettük, ill. szelektív módon kikapcsoltuk az agyi szerotonerg rendszer aktiválhatóságát. A változás drámai. Az így előkezelt Wistar állatok teljesítménye felülmúlja az „okos" CFY törzs egyedeinek teljesítményét. Ezek a kísérletek jó példát mutatnak arra, hogy szelektív módon ható vegyületek milyen jelentős szerepet játszhatnak élettani mechanizmusok elemzésében.

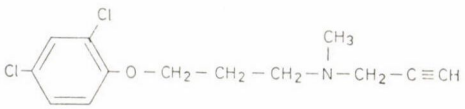
A V-111, ill. I-1703-ra vonatkozó kutatások részletei a következő cikkekben lelhetők fel: Knoll, 1968, 1970, 1973, 1974; Knoll és Vizi 1970/a, b; Knoll és mt. 1965/a, 1966, 1967, 1970/a, b, c, 1972/a, b, 1974.

Szelektív monoaminooxidáz (MAO) bénító metamfetamin származékok kimunkálása

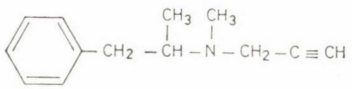
Amfetamin kutatásaink elméleti és gyakorlati szempontból különösen fontos eredménye volt a (—)deprenil kidolgozása. Ez a vegyületünk alapvető szerepet játszott a mitokondriális MAO két fő típusának felfedezésében, játszik ma is a két típusú enzim élettani és biokémiai vizsgálataiban, és minden számítás szerint bevezetése fordulatot és új utat jelent a MAO bénítók terápiás felhasználásában. Ezért előadásomban részletesebben szeretném bemutatni ezt a vegyületet, mely az első és máig egyetlen szelektív MAO—B enzim bénító.

A MAO a különböző neuronokban, gliaszövetben, májban, vesében, szívben, bélben, tüdőben, nyálmirigyben, nemi szervekben, sima izmokban a mitokondriális külső membránhoz kötött enzim, mely fontos szerepet játszik mind endogén, mind exogén aminok inaktiválásában. A táplálék presszoraminjait a bél MAO-ja inaktiválja, a vérbe jutó és abban keringő presszoraminoktól a szöveteket az érfal MAO-ja óvja meg, a szövetekben levő enzim pedig igen nagy jelentőségű egyes intracelluláris monoaminok (pl. feniletilamin, feniletanolamin, tiramin, noradrenalin, dopamin, oktopamin, szerotonin, N-metilhisztamin stb.) koncentrációjának szabályozásában.

Az a nézet, hogy a mitokondriális MAO élettani szerepet játszik olyan transzmitterek, mint a noradrenalin, dopamin és szerotonin biológiai inaktivációjában, bizonyítottnak tekinthető. Amikor 1952-ben felfedezték, hogy az iproniazid MAO bénító hatású vegyület, mely emberen jellegzetes pszichoenergetikus hatást fejt ki, megindult a kutatás és nagy számban vezettek be új MAO bénítókat. Széleskörű alkalmazást azonban nem nyertek. Mellékhatásuk ugyanis, hogy a MAO bénulása erősen fokozza a szervezetben a presszoraminok koncentrációját. Érzékeny embereken egyes élelmiszerek (pl. tiraminban gazdag sajtok) fogyasztása súlyos, számos esetben halálos hipertóniás krízist váltott ki.



Klorgilin (Johnston, 1968)
a MAO-A szelektív bénítója

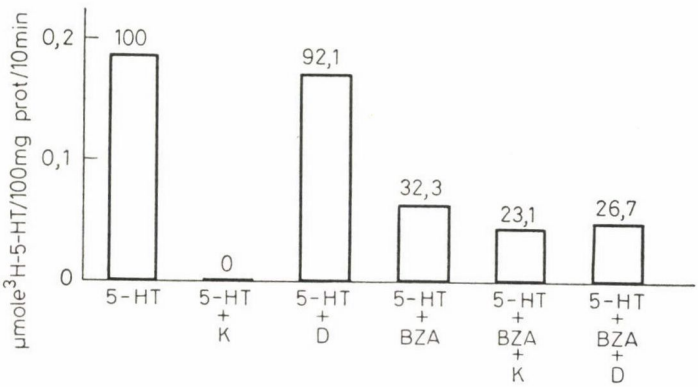


Deprenil (Knoll és mt, 1964)
a MAO-B szelektív bénítója

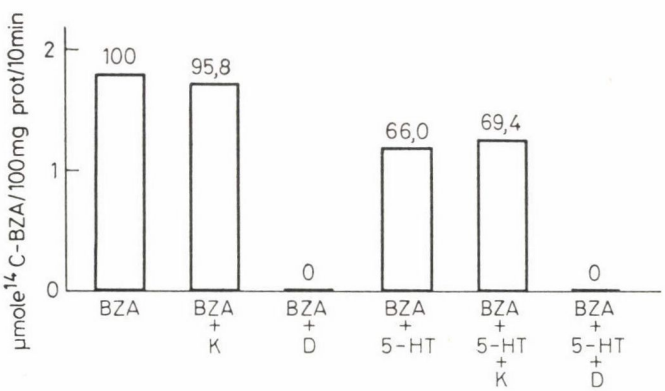
7. ábra. A monoaminooxidáz (MAO) A és B szelektív gátlóinak kémiai szerkezete

Mi 1964-ben leírtuk az első olyan hatásspektrumú MAO bénítót, mely a többivel ellentétben nem fokozza, hanem gátolja a presszoraminok hatását és erről a vegyületről, melyet ma deprenilnek nevezünk, kitűnt, hogy a MAO szubsztrátumai közül szelektíven gátolja a feniletilamin oxidációját, míg a szerotoninét csak nagyon nagy koncentrációban csökkenti. Az 1968-ban leírt klorgilin (a deprenilhez hasonló szerkezetű vegyület) ellentétes hatásspektrumú bénító, szelektíven gátolja a szerotonin oxidatív dezaminációját, míg a feniletilaminét csak nagy adagban befolyásolja. Ma e két szelektív MAO bénító ismeretében megkülönböztetjük a monoaminooxidáz két típusát, az A- és B-enzimet. Az A-enzim szelektív bénítója a klórgilin, a B-enzimé a (—)deprenil. A 7. ábra mutatja a két szelektív MAO bénító szerkezetét. A 8. ábra azt mutatja be, hogy patkányagy-szövet szerotonint oxidáló képessége teljesen gátolható klorgilinnel, míg a deprenil ezt nem változtatja meg, ugyanakkor a 9. ábra mutatja, hogy ha benzilamin szubsztrátot használunk, melyet a MAO-B enzim oxidál, akkor a helyzet fordított, a deprenil a hatékony gátlószer, a klorgilin hatástalan. A májban MAO-B enzim metabolizálja a feniletilamint. Ezt oly módon lehet bizonyítani, hogy a macska ún. pislogó hártyáját preparáljuk ki

megfelelő módon és intravénásan fecskendezünk be feniletilamint, mely a pislogó hártyát összehúzza. Mivel az összehúzódás dózistól függ, és a befecskendezett mennyiség a máj metabolizáló képességének is függvénye, felvehetünk



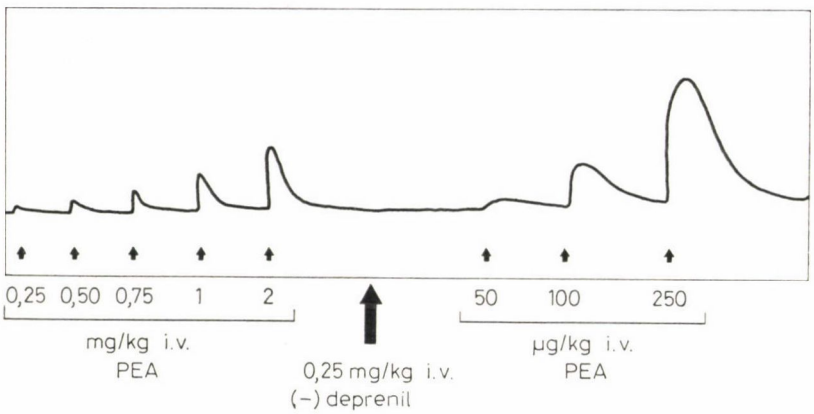
8. ábra. Patkányagy mitokondriális MAO ^{3}H-szerotonint (2,5 mM) oxidáló képességének gátlása klorgilinnel (10^{-5}M). A (—)deprenil (10^{-5}M) hatástalanságának és a ^{14}C-benzilamin (2,5 mM) gátló tulajdonságának bizonyítása. Radiometriás meghatározás a kettős jelzés módszerével. 5-HT = szerotonin, BZA = benzilamin, K = klorgilin, D = deprenil



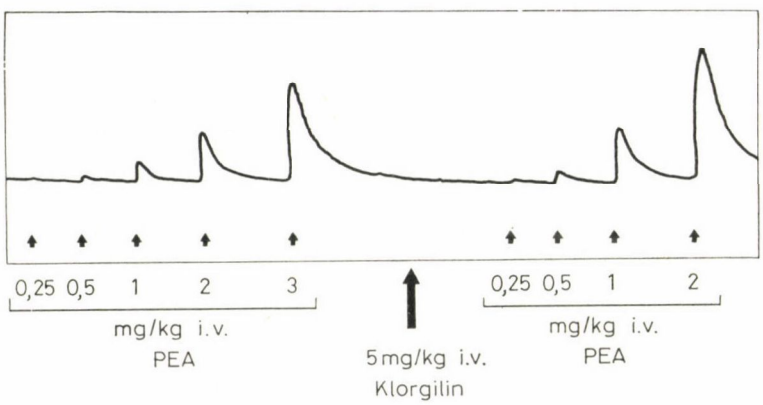
9. ábra. Patkányagy mitokondriális MAO ^{14}C-benzilamint (2,5 nM) oxidáló képességének gátlása (—)deprenillel (10^{-5}M). A klorgilin hatástalanságának és a ^{3}H-szerotonin (2,5 nM) gátló tulajdonságának bizonyítása: Radiometriás meghatározás a kettős jelzés módszerével. 5-HT = szerotonin, BZA = benzilamin, K = klorgilin, D = deprenil

egy dózishatás összefüggést, a máj MAO-B enzimének normális működése mellett, majd (—)deprenilt adva meghatározhatjuk, az enzim szelektív bénítása után a feniletilamin hatékonyságának változását. A 10. ábra mutatja, milyen drámai változást kapunk a MAO-B enzim szelektív bénítása esetén a feniletilamin in vivo hatékonyságában. Látjuk, hogy az enzim bénítása előtt 2 mg/kg i. v. adott feniletilamin csak kis összehúzódást okoz, deprenil kezelés után ennek a dózisnak 1/8 része (250 μg/kg) hatalmas és nagyon tartós összehúzódást vált

ki. Hogy élőben is mennyire szelektív az általunk kimunkált MAO-B bénító, azt a 11. ábra mutatja. Látjuk, hogy az alkalmazott deprenilnél 20-szor nagyobb klorgilin adag (5 mg/kg) is alig befolyásolja a feniletilamin hatását.

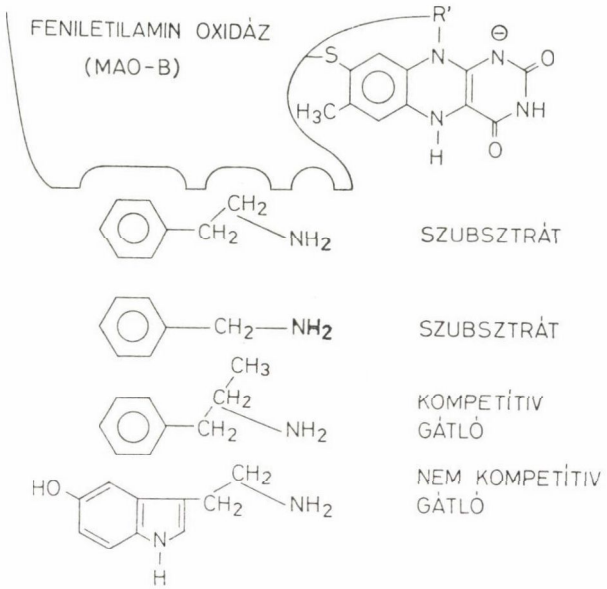


10. ábra. A feniletilamin (PEA) pislogóhártya kontrakciókat kiváltó hatása altatott macskán intravénás (—)deprenil (0,25 mg/kg) kezelés előtt és után. 2,8 kg-os macska. Kloralóz-uretán narkózis. Mesterséges lélegeztetés

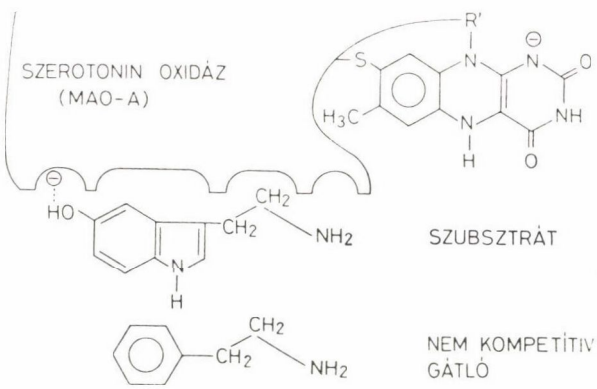


11. ábra. A feniletilamin (PEA) pislogóhártya kontrakciókat kiváltó hatása altatott macskán intravénás klorgilin (5 mg/kg) kezelés előtt és után. 2,5 kg-os macska. Kloralóz-uretán narkózis. Mesterséges lélegeztetés

A két szelektív hatású vegyület, a deprenil és klorgilin, kidolgozása bizonyította, hogy tulajdonképpen két, egymástól eltérő biológiai funkciójú MAO enzim működik. Az egyik egy feniletilaminoxidáz, ennek a modelljét mutatja be a 12. ábra, a másik egy szerotoninoxidáz, ennek a modelljét mutatja be a 13. ábra. A két enzim abban különbözik egymástól, hogy az egyik egy benzol gyűrű, a másik egy 5-hidroxiindol gyűrű megkötésére specializálódott. A 12. ábrán látjuk, hogy az 5-hidroxiindol-gyűrűs szubsztrátum, a szerotonin, a

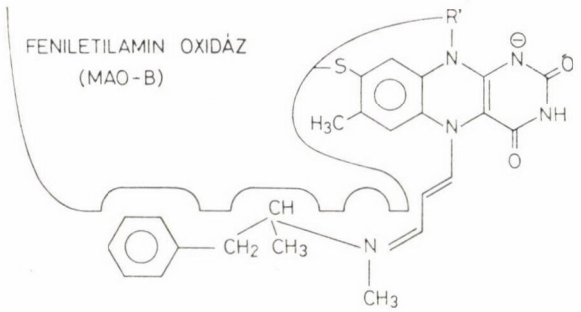


12. ábra. A feniletilaminoxidáz és szubsztrátjai, valamint reverzibilis gátlói kapcsolódásának modellje



13. ábra. A szerotoninoxidáz és szubsztrátja, valamint reverzibilis gátlója kötődésének modellje

feniletilamin-oxidáz számára nem kompetitív gátlószer. A 13. ábra mutatja, hogy a szerotoninoxidáz számára viszont a feniletilamin nem kompetitív gátló. Az aromás gyűrűhöz kapcsolódó $CH_2-CH_2-NH_2$ lánc azonos módon kötődik mindkét enzimben. A nitrogén kötőhelyét a flavin csoport közvetlen közelében képzeljük el, mert csak ez biztosítja, hogy mind a deprenilben, mind a klorgilinben a nitrogénhez kapcsolt propinil gyök irreverzibilis kovalens kötésbe léphessen a flavin csoporttal. A feniletilamin-oxidázra vonatkozóan a 14. ábra mutatja be az enzim gátlásához vezető reakció modelljét.

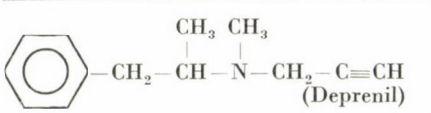
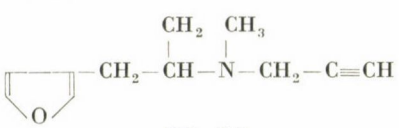
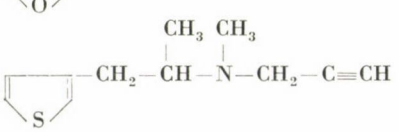
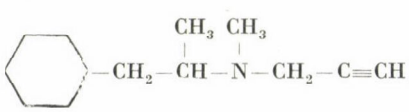
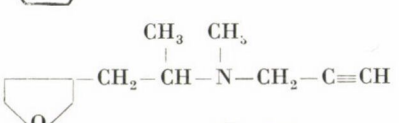
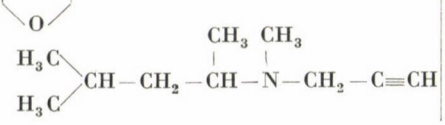


14. ábra. A feniletilaminoxidáz és irreverzibilis gátlója kötődésének modellje

Kutatásaink alapján már egyszerű volt a depreniltől eltérő szerkezetű szelektív MAO-B bénítókat előállítani, hiszen a benzolgyűrű érthető módon cserélhető más aromás, hasonló térkitöltésű gyűrűvel és amint az 1. táblázat

1. táblázat

Az aromás gyűrű szerepe fenilpropinilaminok MAO gátló hatásában

	Patkánymáj $\frac{\text{MAO*}}{ID_{50}\,(M)}$	Relativ hatékonyság
 (Deprenil)	10^{-6}	1,00
	$7{,}5 \cdot 10^{-7}$	1,33
	$5 \cdot 10^{-6}$	0,20
	10^{-4}	0,01
	$5 \cdot 10^{-5}$	0,02
	$5 \cdot 10^{-5}$	0,02

* Radiometriás meghatározás [^{14}C] tiramin szubsztráttal

mutatja, valóban a deprenillel egyenértékű szelektív MAO-B bénítóhoz jutottunk, amikor a benzolgyűrűt furánra cseréltük. A szubsztrát illetve a gátlószer enzimhez kötődésében a gyűrű aromás jellegének fontosságát bizonyítja, hogy mind a benzol, mind a furángyűrű hidrálása megszünteti a hatékonyságot. A 2. táblázat az aromás gyűrű és a nitrogén közötti lánc szerkezetének a vegyületek enzimhez kötődését determináló szerepét mutatja. A szubsztrát affinitása szempontjából a $CH_2—CH_2$ lánc az optimum. Amint a 12. ábra mutatja, az alfa-szénhez bevitt metilgyök már kompetitív gátlót eredményez (amfetamin). Az alfa-szénhez nagyobb térkitöltésű lánc, vagy a béta-szénhez történő bármilyen szubsztitúció az affinitást erősen csökkenti.

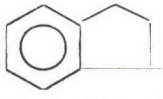
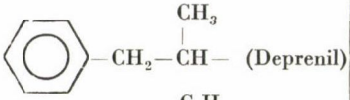
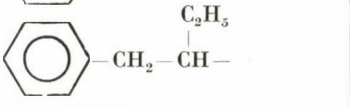
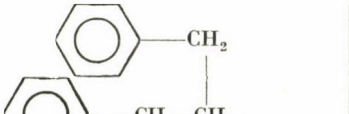
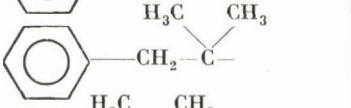
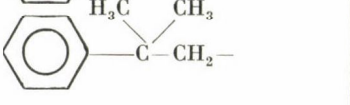
A deprenilre vonatkozó kutatásaink részletei a következő cikkekben találhatók: Knoll, 1976, 1977; Knoll és Magyar, 1972/a, b; Knoll és mt. 1964, 1965/b, 1968; Magyar és mt. 1967/a, b, 1973.

Szelektív MAO-B bénító kimunkálásával foglalkozó kutatásaink azért váltak elméleti érdekességen túl gyakorlati jelentőségűvé, mert éppen annak a felismerése, hogy kétféle enzim, MAO-A és B létezik, elvezetett a két enzim szöveti megoszlásának vizsgálatához. Kitűnt pl, hogy a bélben főleg MAO-A enzim van. Így érthető, hogy a szelektív MAO-B bénító deprenil miért nem okoz hipertóniás krízist és egyben nyilvánvalóvá teszi azt is, hogy a szelektív MAO-A enzim bénítóknak a jövőben sem lesz előnyük a jelenleg használt nem szelektív MAO bénítókhoz képest. Az a tény, hogy a bélben MAO-A enzim van, fokozza a szelektív MAO-B bénítók biztonságos alkalmazhatóságát. A hipertóniás krízisek elkerülése szempontjából azonban az általunk kimunkált deprenilnek még az a tulajdonsága is fontos szerepet játszik, hogy az összes többi MAO-B bénítótól eltérően, nem fokozza, hanem gátolja a noradrenalin kiáramlását a raktárakból és az indirekt módon, tehát a noradrenalin kiáramoltatása útján ható presszoraminok, pl. tiramin hatását a deprenil gátolja.

Azonban nemcsak a biztonságosabb alkalmazhatóság jelent előnyt a szelektív MAO-B bénítók szempontjából, hanem új felhasználási lehetőségek is megnyíltak. Kitűnt, hogy emberen a mozgáskoordinációért felelős agyi magban az ún. nigro-striatális rendszer dopaminerg neuronjaiban MAO-B enzim van. A deprenil tehát rendkívül szelektíven és erősen fokozza a dopamin szintet ebben a rendszerben, márpedig a Parkinson kórnak nevezett betegségben, mely jellegzetes mozgászavarokkal jár, éppen az a baj, hogy erősen csökken a dopamin a szövetben. Az újabb klinikai vizsgálatok bebizonyították, hogy a deprenil L-dopá-val kombinálva rendkívül jelentős javulást eredményez a Parkinson kórban (Birkmayer és mt., 1975). Ez az új kezelési mód 10—15 éve fennálló kórképeknél is az eddigi terápiás eredményeket messze meghaladó hatékonyságú (Birkmayer és mt., 1977). Ezzel kapcsolatosan felmerül egy érdekes új lehetőség, melynek eredményességéről a közeljövő kutatásai fognak majd értékelési lehetőséget nyújtani. Arról van szó, hogy az öregedés folyamán kis mértékben mindig csökken a nigro-striatalis rendszer dopa-

2. táblázat

Az aromás gyűrű és nitrogén közötti lánchossz szerepe fenilpropinilaminok MAO gátló hatásában

	$R-\overset{\overset{CH_3}{|}}{N}-CH_2-C\equiv CH$	Patkánymáj $\frac{MAO^*}{ID_{50}\,(M)}$	Hatékonyság
Lánchossz	$-CH_2-$	10^{-6}	1,00
	$-CH_2-CH_2-$	10^{-6}	1,00
	$-CH_2-CH_2-CH_2-$	$2{,}5 \cdot 10^{-6}$	0,40
		10^{-6}	1,00
Szubsztitúció az α, ill. α-szénen	 (Deprenil)	10^{-6}	1,00
		$2{,}5 \cdot 10^{-6}$	0,40
		$5 \cdot 10^{-4}$	0,002
		$5 \cdot 10^{-5}$	0,02
		$7{,}5 \cdot 10^{-5}$	0,13

* Radiometriás meghatározás [^{14}C] tiramin szubsztráttal

min tartalma, tehát enyhe mértékben minden embernél lezajlik, amint a korban előre halad, olyan irányú degradáció a mozgás-koordináció központjában, amilyen extrém mértékben zajlik le a Parkinson kórban. Számos, az öregkorra jellemző progrediáló változás a mozgékonyságban összhangban áll evvel a degradációs folyamattal. Még a jövőnek kell majd eldönteni, hogy amennyiben

kis mennyiségű deprenil tartós adagolásával a nigro-striatális rendszer normális dopamin szintjét fenntartjuk, milyen mértékben járul ez majd hozzá az öregedés egyik degradációs folyamatának elhárításához. Az kétségtelen, hogy a MAO-B enzim szelektív bénításával azt a célt, hogy a dopamin szintet tartósan fenntartsuk, azaz az elöregedéssel járó természetes csökkenést meggátoljuk, elérhetjük. A kutatások a probléma analízisére már megindultak.

Feniletilamin-oxidáz létezése és az enzim szelektív bénításának lehetősége felveti a feniletilamin agyi szerepének problémáját és specifikus eszközt nyújt e kérdés vizsgálatához. Ma már bizonyított, hogy a feniletilamin természetes anyaga az agynak, mely azonban a noradrenalinhoz és dopaminhoz képest nagyon kis mennyiségben van jelen az agyszövetben. A feniletilamin stimulatív hatású anyag és feltehető, hogy a deprenilnek a már 1967-ben kimutatott antidepresszív hatásában szerepe lehet a feniletilaminszint növekedésének. Az új felismerések alapján indul meg újabb kutatás mind külföldön, mind Magyarországon (—)deprenil antidepresszív hatásának behatóbb analízisére és értékelésére. Ebben a vonatkozásban is egyfelől a szelektív gátlás lehetősége, másfelől a deprenil biztonságosabb adagolhatósága keltenek reményeket.

Az a körülmény, hogy amfetamin-kutatásainkban meglepően kevés vegyületből sikerült szelektív hatásmódú anyagok sorát kiválasztani, és a deprenillel eddig ismeretlen hatásmódú hasznos új gyógyszerhez is jutni, azt a nézetet támogatja, hogy a gyakorlati gyógyszerkutatásban a problémák megfelelő biológiai megközelítése és az ahhoz rendelt kémiai kutatómunka ígéretesebb, mint a kémiai megfontolások alapján szintetizált tengernyi vegyület biológiai szkriningjére, a nagy számok törvényére építő empíria. A szkrining tevékenység szükségességének tagadása nélkül hisszük, hogy a priméren biológiai, célra orientált, kevésbé költséges kutatástól gyorsabb és jelentősebb eredményeket remélhetünk.

IRODALOM

Birkmayer, W., Riederer, P., Youdim, M.B.H., Linaurer, W., J. Neural, Transmission **36** 303 (1975).

Birkmayer, W., Riederer, P., Ambrosi, L., Youdim, M.B.H. Lancet, I. 477 (1977).

Knoll Bertha, Held, Katalin, Knoll, J. Symposium on pharmacology of learning and retention. (ed. Knoll, J., Knoll Bertha) Akadémiai Kiadó, Budapest, 1974. p. 43.

Knoll Bertha, Timár, Julia, Jóna, Gabriella, Knoll, J. Symposium on pharmacology of catecholaminergic and serotonergic mechanismus (ed. Knoll, J., Magyar, K.) Akadémiai Kiadó, Budapest, 1976, p. 27.

Knoll Bertha, Orvostudomány **27**, 59. (1976).

Knoll Bertha, Pol. J. Pharm. *29*, 291 (1977).

Knoll, J. in: IV. Conferentis Hungarica pro Therapia et Investigatione in Pharmacologia (ed. Dumbovich, B.) Akadémiai Kiadó, Budapest (1968) p. 55.

Knoll, J. in: Amphetamines and related compounds (ed. Costa, E. Garattini, S.) Raven Press, N.Y. (1970) p. 761

Knoll, J., Proc. 5th. Congr. Pharmacol. **4**, 55 (1973) Karger, Basel.

Knoll, J. in Symposium on pharmacology of learning and retention (Ed. Knoll, J., Knoll, Bertha). Akadémiai Kiadó, Budapest (1974) p. 73.

KNOLL, J., in: Monoamine oxidase and its Inhibition. CIBA Foundation Symposium 39 (New Series). Elsevier. Amsterdam (1976) p. 135
KNOLL, J., in: Neuronal concept today (ed. Szentágothai, J., Hámori, J., Vizi, E. S.) Akadémiai Kiadó, Budapest, (1977) p. 139.
KNOLL, J., KNOLL BERTHA, Arch. int. Pharmacodyn. **148**, 200 (1964).
KNOLL, J., MAGYAR, K. Orvostudomány **23**, 87 (1972/a).
KNOLL, J., MAGYAR, K., Adv. Biochem. Psychopharmacol. **5**, 393 (1972/b).
KNOLL, J., VIZI, E. S., Pharmacology **4**, 278 (1970/a).
KNOLL, J., VIZI, E. S., Pharmacological Research Communications **2**, 67 (1970/b).
KNOLL, J., ECSERY, Z., NIEVEL, J. G., KNOLL BERTHA., MTA V. Oszt. közl. **15**, 231 (1964).
KNOLL, J., VIZI, E. S., ECSERY, Z., MTA V. Oszt. Közl. **15**, 413 (1965/a).
KNOLL, J., ECSERY, Z., KELEMEN, K., NIEVEL, J. G., KNOLL BERTHA, Arch. int. Pharmacodyn. **155**, 154 (1965/b).
KNOLL, J., VIZI, E. S., KNOLL BERTHA, SOMOGYI, GY., MTA V. Oszt. Közl. **18**, 39 (1967).
KNOLL, J., VIZI, E. S., SOMOGYI, G., Arzneimittel Forsch. **18**, 109 (1968).
KNOLL, J., VIZI, E. S., KNOLL BERTHA: in: Proceedings of the 12th Meeting of the European Society for the Study of drug toxicity. Uppsala. Excerpta Medica International Congress Series 220, 50 (1970/a).
KNOLL, J., VIZI, E. S., KNOLL BERTHA: In: Proceedings of the 7th Meeting of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum Prague, (1970/b). p. 243.
KNOLL, J., VIZI, E. S., KNOLL BERTHA, Acta Physiol. Hung. **37**, 151 (1970/c).
KNOLL, J., VIZI, E. S., MAGYAR, K. In: Results in neuroanatomy, neurophysiology and neuropharmacology (ed. LISSÁK M.), Akadémiai Kiadó, Budapest (1972/a) p. 167.
KNOLL, J., MAGYAR, K., VIZI, E. S., KNOLL BERTHA, TÖRÖK, T., JÓNA GABRIELLA. Orvostudomány 23, 99 (1972/b).
KNOLL, J., MAGYAR, K., VIZI, E. S., TÖRÖK, T., SÁTORY ÉVA, JÓNA, GABRIELLA in: Symposium of pharmacological agents and biogenic amines in the central nervous system. Akadémiai Kiadó, Budapest, (1974), p. 13.
MAGYAR, K., VIZI, E. S., ECSERY, Z., KNOLL BERTHA. Acta Physiol. Hung. **32**, 377 (1967/a).
MAGYAR, K., VIZI, E. S., ECSERY, Z., KNOLL. J. Kísérletes Orvostudomány **19**, 404 (1967/b).
MAGYAR, K., SÁTORY, ÉVA, KNOLL, J., in Symposium on pharmacological agents and biogenic amines in the nervous system (ed. Knoll, J., Magyar, K.) Akadémiai Kiadó, Budapest (1973), p. 107.

Kémiai Közlemények 50. kötet 1978 p. 73–79

ÖSSZEFÜGGÉSEK A POLIPEPTIDHORMONOK KÉMIAI SZERKEZETE ÉS BIOLÓGIAI HATÁSA KÖZÖTT

MEDZIHRADSZKY KÁLMÁN
a kémiai tudományok doktora

(Eötvös Loránd Tudományegyetem, Szerves Kémiai Tanszék, Budapest)

Mai felfogásunk szerint a polipeptidhormonok jellegzetes fiziológiai hatásukat specifikus receptoraikkal való kölcsönhatásuk útján fejtik ki. E kölcsönhatás a receptormolekulával, vagy receptor-rendszerrel való megkötésben, s az azt követő kémiai átalakulásban nyilvánul meg, melynek nyomán egy enzimrendszer aktiválódik. E két lépés a biológiai hatás kiváltásához szükséges, részleteiben jobbára ismeretlen folyamat első, de döntő fázisa, melyet a hormon szerkezetében rejlő információ felismerése és átadása jellemez. Ennek megfelelően a hormon szerkezetének legalább kétféle funkció betöltését kell biztosítania. A molekulának mindenekelőtt specifikusan kötődnie kell receptorához, szükség van tehát a kötődést lehetővé tevő csoportokra. A kötődést követi a hormonhatást elindító kémiai átalakulás, melyhez ismét csak újabb csoportok, vagy azok megfelelő kombinációja szükséges.

Mivel a hormonhatás sok egymást követő részfolyamat eredményeképpen jön létre, a biológiai aktivitásból nem lehet következtetni a primer reakció mechanizmusára. A hormon biológiai hatását tehát meg kell különböztetnünk a vegyület belső vagy saját aktivitásától (intrinsic activity), a biológiai *hatás* mellett a hormon *hatékonyságáról* (efficacy) beszélhetünk. A szerkezet és a biológiai hatás összefüggésének vizsgálata ezért kétirányú lehet, a szerkezet és a hatékonyság közti, és a szerkezet és a hatás közti kapcsolatok tanulmányozása. A következőkben mind a kettőre látunk majd példákat, elsősorban azokból a témakörökből, melyekkel a legutóbbi időkben magunk is intenzíven foglalkoztunk. Így főként az adrenokortikotrop hormon, az α-melanotropin és az enkefalinok vizsgálatában elért eredményekről lesz szó, ami azért is szemléletes, mert egy nagyobb, 39 aminosavból álló, egy közepes, egyharmad akkora molekula és egy pentapeptid sajátságait foglalja össze. Az enkefalint ez idő szerint még nem nevezzük hormonnak, fiziológiai szerepének tisztázása dönti majd el, megilleti-e ez a név vagy sem.

A receptorhoz való kötődés szerkezetfüggése szolgáltatja az első példát. Ehrlich híres hipotézise: „corpora non agunt, nisi fixata", a polipeptidhormonok esetében is igazolható, a peptid hatása kifejtése során specifikusan kötődik receptorához. A receptorkapacitásnak megfelelő rendkívül kis fiziológiás kon-

centráció (10^{-12}—10^{-13} mól) miatt a kötődési reakció (affinitási állandó) csak nagy fajlagos aktivitású radioaktív izotópokkal jelzett hormon segítségével mérhető. Így sikerült kimutatni, hogy az adrenokortikotrop hormon N-terminális tetradekapeptidjének van ugyan némi biológiai hatása, tartalmazza tehát a hatékonysághoz szükséges funkciós csoportokat, más szóval, a molekula aktív centrumát, kötődése azonban olyan kismértékű, hogy e hatékonyság csak a természetes hormonénál sok nagyságrenddel nagyobb koncentrációban mérhető. A teljes hormon szintézise során a Gyógyszerkutató Intézet és a Kőbányai Gyógyszerárugyár kutatóival együttműködve az N-terminális tetradekapeptidnél hosszabb szekvenciahomológok egész sorát állítottuk elő [1].

Peptid	Aktivitás %
$H-\overset{1}{Ser}\ldots\ldots\overset{14}{Gly}-Lys-NH_2$	0,2
$H-Ser\ldots\ldots Gly-Lys-Lys-NH_2$	1,4
$H-Ser\ldots\ldots Gly-Lys-Lys-Arg-NH_2$	10,0
$H-Ser\ldots\ldots Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-NH_2$	27,0
$H-\overset{1}{Ser}\ldots\ldots\overset{39}{Phe}-OH$	100,0

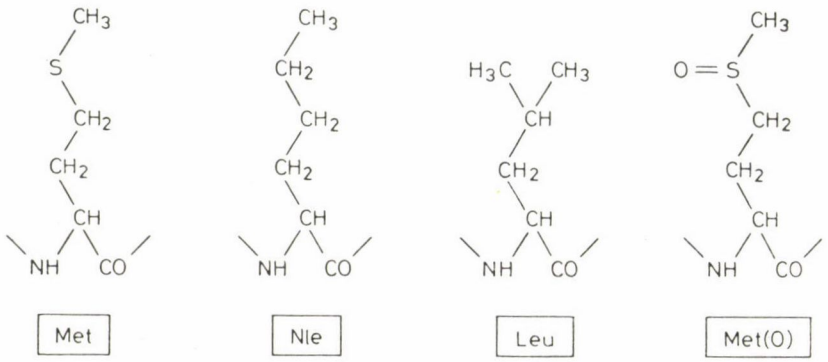
1. ábra

Az 1. ábra e vegyületek szerkezetét s kortikotrop hatását tünteti fel a teljes molekula aktivitásának százalékában. Jól látható, hogy a hatás növekedése folyamatos és a beépülő bázikus aminosavak számától függ. Ez egyben arra utal, hogy a megkötésben a receptor negatív töltésű poláros csoportjai játszhatnak fontos szerepet. Hogy valóban kötődésről van csak szó, később a radioaktív peptidek alkalmazásával igazolni is sikerült: az ACTH 11—20 aminosavjait tartalmazó dekapeptiddel, melyben megtalálhatók a kötődéshez szükséges bázikus aminosavak, de hiányzik belőle az aktív centrumnak tartott N-terminális rész, és ezért önmagában biológiailag teljesen hatástalan, sikerült a jelzett teljes hormont specifikusan kiszorítani receptoráról [2].

A kötődésben természetesen nemcsak a poláros csoportok, hanem az aminosavak apoláros oldalláncai is szerepet játszanak, sőt, néha éppen ez a hatás a döntő. Az apoláros kötődésre jó példa az α-melanotropin (képletét 1. a 3. ábra első sorában) 4. helyzetében levő metionin szerepe. Ismeretes, hogy a hormon hatása oxidációra erősen lecsökken, s hogy az oxidáció a metionin-

részen következik be, a tioéter-csoport szulfoxiddá alakulásából áll. Teljes szintézissel előállítottuk az oxidált hormont, valamint a hormon norleucin analógját, utóbbi származék a metioninéval izoszter oldalláncot tartalmaz (2. ábra).

Az izolált békabőrön mért melanotrop hatás vizsgálatával megállapítható volt, hogy a tioéter-csoport a kötődésben, ill. a hatás létrejöttében semmiféle specifikus szerepet nem játszik, mert a norleucin analóg is teljes hatású [3]. Az oxidációnál bekövetkező hatáscsökkenés tehát nagy valószínűséggel a szulfoxid csoport megnövekedett térigényének vagy poláros jellegének következménye [4].

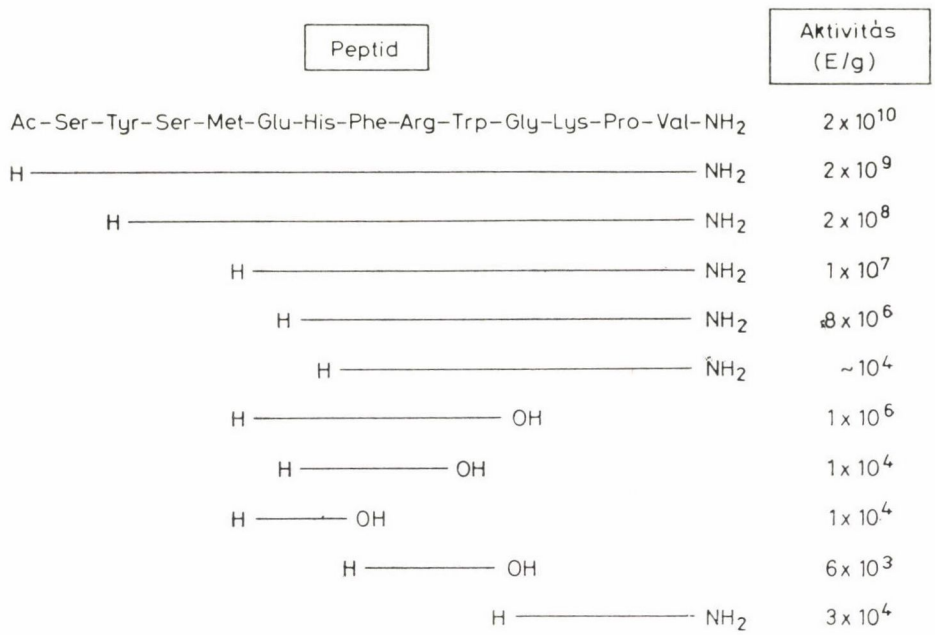


2. ábra

A kötődésért és a hatékonyságért felelős funkciós csoportokat nem lehet mindig élesen szétválasztani. Úgyis mondhatnánk, hogy vannak csoportok, amelyek csak a kötődésért felelősek, a kötődéshez azonban a hatékonyságért felelős csoportok is hozzájárulhatnak. Ez nyilvánvaló is, hiszen bármennyire szűkítjük az aktív centrumot, annak a peptidnek, amely még aktív, a fenti megfogalmazás értelmében kötődnie is kell.

A polipeptidek aktív centrumának lokalizálására ismét jó példa az α-melanotropin. A 3. ábra bemutatja, hogy a teljes molekula szekvenciájának rövidítése az N-terminusról fokozatos aktivitáscsökkenést eredményez, a hatás itt grammokra vonatkoztatott MSH-egységekben van kifejezve. Az ábrából jól látható, hogy a kémiai szerkezet minimális megváltoztatása, a terminális acetil-csoport elhagyása már egy nagyságrenddel csökkenti a hatást. Bár ez is lehet egy kötődést rontó változás, elképzelhető az is, hogy itt a pozitív töltés megjelenése (a szabaddá váló amino-csoporton), vagy csak egyszerűen a molekula enzimrezisztenciájának csökkenése okozza a hatásváltozást. Az, hogy az N-terminálistól végzett szisztematikus rövidítés a hatás folyamatos csökkenésével jár, világosan mutatja, hogy e szekvencia-tartomány valóban csak

a kötődésért felelős. A His-Phe-Arg-Trp tetrapeptid végül az a legkisebb fragmens, melyet hosszú évekig az α-melanotropin aktív centrumának tartottak, ennek hatása azonban már csak egymilliomod része a teljes hormonénak [5]. Az ábrában feltüntetett még kisebb szekvenciák hatásának értelmezésére később még visszatérünk.

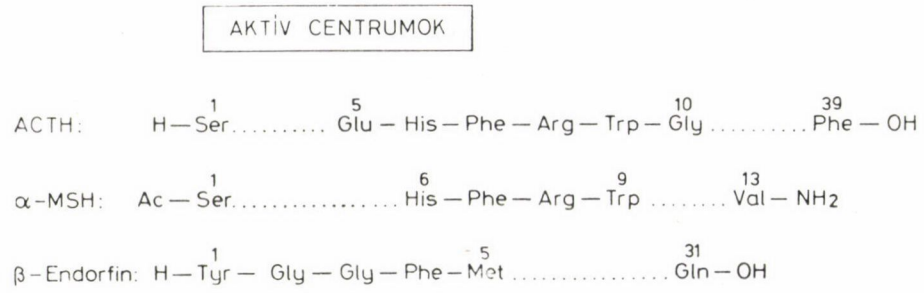


3. ábra

Az aktív centrum nemcsak az α-melanotropinnál, hanem pl. az ACTH-nál és az endorfinoknál is elkülöníthető. A 4. ábra e minimálisan szükséges szekvenciákat, s azok láncon belüli elhelyezkedését mutatja be. Az endorfinok aktív centruma maga az enkefalin. Megjegyzendő, hogy az enkefalin lánchosszabbítása nemcsak a kötődés megnövekedésével, de a kvalitatív hatás megváltozásával is jár; az endorfinnál már megfigyelhető az enkefalinnál biztonságosan még nem észlelt analgetikus hatás.

A kémiai szerkezetnek része az egyes aminosavak konfigurációja és a molekula térbeli elrendeződése, konformációja is. Megannyi faktor, melyek a polipeptidhormonok kötődését, hatékonyságát messzemenően befolyásolják, s amelyek közül ez alkalommal ismét csak néhány példát említhetünk meg.

Az aminosavak konfigurációjának megváltoztatása, vagyis a természetes L-konfigurációjú aminosav helyett a D-módosulat beépítése eltérő következményekkel járhat. Ha az aktív centrum, vagy konfigurációtól függő, lényeges kötőhely aminosavjait cseréljük, rendszerint hatáscsökkenés észlelhető. Ez



4. ábra

PEPTID	Aktivitás %	Kötődés %
Tyr — Gly — Gly — Phe — Met	100	100
[Tyr] — Gly — Gly — Phe — Met	0,1	1
Tyr — [Ala] — Gly — Phe — Met	1000	120
Tyr — Gly — [Ala] — Phe — Met	0,1	10
Tyr — Gly — Gly — [Phe] — Met	0,1	1
Tyr — Gly — Gly — Phe — [Met]	0,2	10
Tyr — [Leu] — Gly — Phe — Met	—	1
Tyr — [Met] — Gly — Phe — Pro — NH_2	2000	—

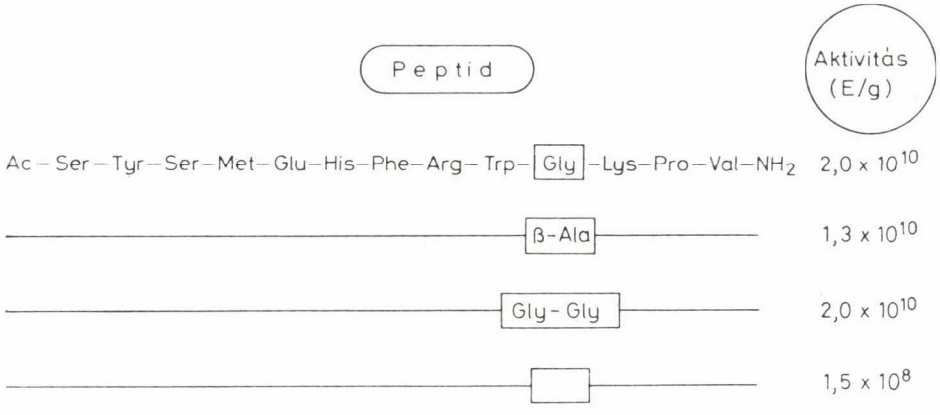
5. ábra

nyilván azzal magyarázható, hogy e két feladat ellátásához térbelileg megszabott helyzetű oldalláncokra van szükség. A polipeptid terminálisainál beépített D-aminosavak viszont — ha a terminális szekvencia az előbbi funkciók ellátásában lényeges szerepet nem játszik — a molekulát az enzimes lebontással szemben többé-kevésbé megvédik, a hormon élettartama megnő, a látszólagos aktivitás nagyobb lesz. Érdekes példa a különböző aminosavak konfiguráció változtatására az enkefalin. A D-aminosavak beépítése mindenütt ront a hatáson és a kötődésen, a 2. helyzetű glicin kivételével [6] (5. ábra). Ez egyrészt mutatja az aminosavak térszerkezetének esszenciális jellegét, másrészt azt, hogy a glicin cseréje D-alaninra itt is inkább a megnövekedett enzimrezisztencia miatt növeli az aktivitást, hiszen ennek az analógnak sem nagyobb az affi-

nitása receptorához, mint a természetes enkefalinnak. Külön említést érdemel az ábrán feltüntetett utolsó vegyület jelentősen megnövekedett aktivitása miatt. A Gyógyszerkutató Intézet kutatói szerint ez az aktivitásnövekedés csupán enzimrezisztenciával már nem magyarázható, feltételezik, hogy a molekula receptorkötődése is fokozódik [7].

Peptid	Aktivitás %
Tyr — Gly — Gly — Phe — Leu	100
Tyr — Gly — Gly — Gly — Phe — Leu	15
Tyr — Gly — Phe — Leu	1

6. ábra



7. ábra

Értékes információt adhat a receptor kötőhelyeinek elhelyezkedéséről a polipeptid-molekula topográfiájának, lényeges szerepet játszó csoportok egymástól való távolságának megváltoztatása. Mivel a fehérjealkotó aminosavak közül csak a glicinnél hanyagolhatjuk el az oldallánc szerepét, a peptidlánc rövidítésére, s ezzel két lényegesnek vélt csoport közelítésére ennek az aminosavnak elhagyása a legalkalmasabb. A csoportok távolítása vagy újabb glicinrész beépítésével, vagy kisebb változtatással, a glicin-rész helyére β-alanin-rész beillesztésével oldható meg. A 6. ábra az enkefalin, a 7. ábra pedig az α-melanotropin esetében mutat be ilyen módosításokra példát.

Az enkefalinnál a Tyr-Phe távolság növelése kevésbé befolyásolja a biológiai hatást, mint annak csökkentése, a tetrapeptid az eredeti molekula aktivitásának mindössze 1%-ával rendelkezik. Az α-melanotropinnál a 10.

helyzetű glicin cseréjét oldottuk meg, a hosszabbítás nem befolyásolja az aktivitást, a rövidítés annál inkább [3, 8].

Természetes, hogy a kémiai szerkezet és a biológiai hatás összefüggésének vizsgálata nem merül ki a változások megfigyelésében és regisztrálásában, hanem a hatásváltozás okait is fel kívánja deríteni. Meg szeretnénk ismerni a hormonok és receptora közti kölcsönhatás részleteit, a hatás mechanizmusát is. A szintetikus hormonfragmensek biológiai hatásának vizsgálata e területen is érdekes megfigyelésekhez vezethet.

Az α-melanotropin melanocita stimuláló hatása három nagyságrenddel csökken a C-terminális tripeptid-részlet elhagyásakor. Megfigyeltük, hogy ez a tripeptid, sőt, a 3. ábrában feltüntetett más tripeptidek is mutatnak önmagukban is kicsiny, de szignifikáns és jól reprodukálható melanotrop hatást [9]. Ez jelentheti azt, hogy e peptidrészletek nem csupán kötőhelyek, hanem aktív centrumok is, ez esetben a hormonmolekula több aktív hellyel is rendelkezne. A melanotropin-receptor viszont egyáltalán nem specifikus, ha ennyiféle struktúrát felismer, s azokkal reakcióba is lép. Valószínűbbnek látszik ezért, hogy e kisebb peptidek a melanociták stimulálását nem a melanotropin-receptoron, hanem egy eddig ismeretlen mechanizmus szerint fejtik ki.

IRODALOM

1. Bajusz S., Medzihradszky K., Peptides. Proc. 8th European Peptide Symp., Noordwijk, 1966 (Eds. Beyerman, H. C., van de Linde, A., Maassen van den Brink, W.) p. 209, North Holland, 1967.
2. Hofmann, K., Wingender, N., Finn, F. M., Proc. Natl. Acad. Sci. USA **67**, 829 (1970)
3. Medzihradszky K., Medzihradszky—Schweiger H., Seprődi J., 9th Meeting of the Federation of European Biochemical Societies, 1974, Budapest; Abstract No. f 12—15, p. 484.
4. Medzihradszky—Schweiger H., Páldi—Haris P., Szécsi J., Medzihradszky K., Int. J. Peptide Protein Res. Sajtó alatt.
5. Otsuka, H., Inouye, K., Bull. Chem. Soc. Japan **37**, 1465 (1964).
6. Coy, D. H., Kastin, A. J., Schally, A. V., Morin, O., Caron, N. G., Labrie, F., Walker, J. M., Fertel, R., Berntson, G. G., Sandman, C. A., Biochem. Biophys. Res .Comm. **73**, 632 (1976).
7. Bajusz S., Rónai A. Z., Székely J. I., Dunai-Kovács Zs., Berzétei I., Gráf, L., Acta Biochim, Biophys. Acad. Sci. Hung. **11**, 305 (1976).
8. Medzihradszky K., Lex L., Medzihradszky-Schweiger H. Előkészületben.
9. Medzihradszky K., Medzihradszky-Schweiger H., FEBS Letters **67**, 45 (1976).

Kémiai Közlemények 50. kötet 1978 p. 81—89

HATÁS ÉS SZERKEZET KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉSEK A MORFINSORBAN

BOGNÁR REZSŐ
az MTA rendes tagja

MAKLEIT SÁNDOR
a kémiai tudományok doktora

(Kossuth Lajos Tudományegyetem, Szerves Kémiai Tanszék, Debrecen)

A fájdalomcsillapítók kémiai szerkezete és biológiai hatása közötti összefüggéseket régóta tanulmányozzák igen behatóan.

Elsősorban az erős fájdalomcsillapítók, az ún. major analgetikumok klaszszikus képviselőjének, a morfin molekulának és származékainak szerkezete és hatása közötti összefüggés állott a vizsgálatok és elméletek középpontjában, és összeállításunkban is ezzel kívánunk foglalkozni.

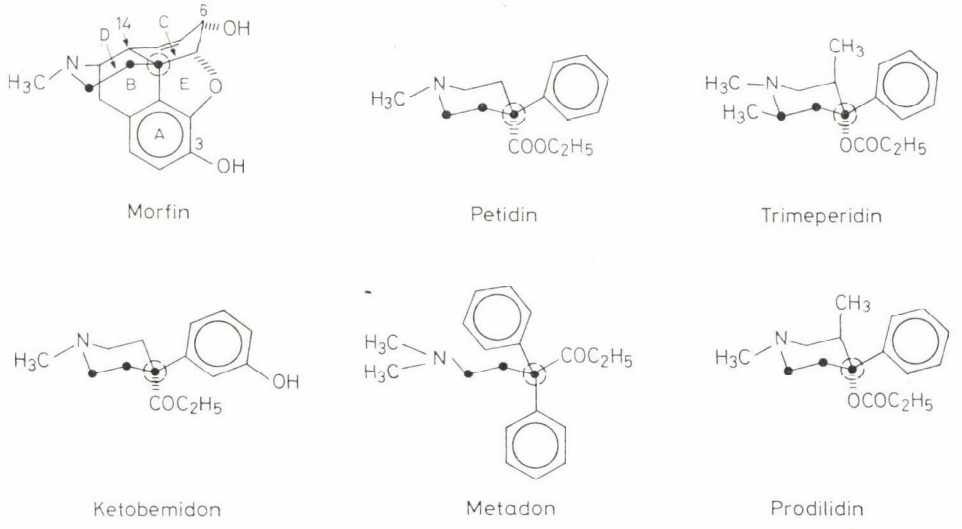
Az első szintetikus major analgetikumot Eisleb és Schaumann szintetizálták 1939-ben [1]. Felismerték, hogy az 1-metil-4-fenil-piperidin-4-karbonsavetilészter a morfinhoz hasonló, de annál gyengébb analgetikum és már 1939-ben bevezették a gyógyászatba dolantin, ill. petidin, meperidin, stb., nálunk dolargan, stb. néven.

A petidin szerkezetét összehasonlítva a morfinéval Schaumann szerkezeti összefüggést talált a természetes morfin és a szintetikus analgetikum között és a 4-fenil-piperidin szerkezetet „analgifor csoport"-nak nevezte. Ez a posztulátum a sok kivétel miatt elégtelennek bizonyult és O. J. BRAENDEN és mtsai 1956-ban [2] a következő általános szerkezeti feltételekhez kötötték az analgetikus hatást:

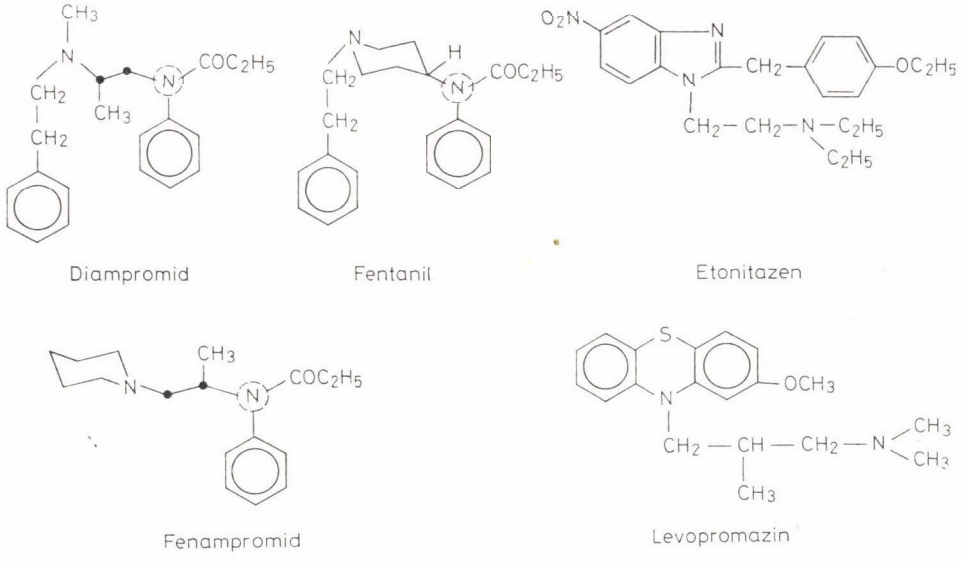
1. Tercier bázikus N-atom a molekulában, amelyhez alkil-csoport kapcsolódik.
2. Centrális kvaterner szénatom, vagyis olyan szénatom, amelyhez hidrogén már nem kapcsolódik.
3. A centrális szénatomhoz kapcsolódó fenil, vagy azzal izosztér csoport.
4. Két szénatomos lánc, amely a centrális atomot és az N-atomot köti, kapcsolja össze.

Az itt felsorolt szerkezeti követelményeknek elsősorban a morfin, de igen sok szintetikus major analgetikum is megfelel* (1. és 2. ábra).

* Nem tüntettük fel a morfinán és benzomorfán sorba tartozó analgetikumokat, mint például a levorfanolt, racemorfánt (morfinánok) és pl. a pentazocint, ciklazocint (benzomorfánok).



1. ábra



2. ábra

Később kiderült, hogy a hatás és szerkezet közötti ezen összefüggések sem kielégítőek, mivel ma már több olyan analgetikumot ismerünk, amelyek nem felelnek meg a felsorolt követelményeknek.

Elsősorban azokat említhetjük, amelyek a centrális szénatom helyett olyan N-atomot tartalmaznak, amelyhez nem kapcsolódik hidrogén. Pl.: fen-

tanil, diampromid, fenampromid stb., továbbá említhetjük a benzimidazol vázat tartalmazó etonitazent, vagy a fenotiazin sorba tartozó levopromazint (2. ábra).

A morfin molekula kémiai átalakításával kapcsolatban a hatás és szerkezeti elemek összefüggését MORRISON (1946) és GREWE (1947) a következőkben foglalták össze (lásd 1. ábrán a morfin képletét).

1. A fenolos (3-as) hidroxil csoport blokirozása alkiléterek képzésével lényegesen lecsökkenti az analgetikus hatást (dependenciát is).

2. Az alkoholos (6-os) hidroxil csoport megváltoztatása — éteresítés, kicserélés hidrogénre, vagy halogénre, karbonillá alakítása — általában növeli a molekula toxicitását, analgetikus hatását, de csökkenti a hatás időtartamát.

3. Az oxigén-gyűrű felnyitásával csökken a hatás és a toxicitás.

4. Az aromás gyűrű helyettesítése csökkenti a farmakológiai hatást.

5. A piperidin-gyűrű felnyitása (morfimetinek) az analgetikus hatás teljes elvesztéséhez vezet.

6. A tercier amino csoport kvaternerezésével megszűnik a morfin-hatás és kurare-szerű hatások jelentkeznek.

7. Az aliciklusos C-gyűrű helyettesítése, átalakítása a farmakológiai hatásokat részben gyengíti, részben erősíti. Egyes ilyen származékok a különböző morfin hatások differenciálását mutatják.

Ezen utóbbi megállapítással a későbbiekben még foglalkozni fogunk, előbb azonban nézzünk egy újabb általánosan levonható összefüggést, következtetést a morfinmolekula egyes szerkezeti elemeivel kapcsolatban [3].

Konkrétan a morfin-származékok esetében a C-gyűrű módosítása a természetes morfinhoz, ill. kodeinhez viszonyítva mindig hatásnövekedéssel jár az alábbi esetekben. (Megjegyezzük, hogy a gyakorlatban elsősorban a dihidro-származékok bírnak jelentőséggel (3. ábra).

1. $\Delta^{7,8}$-as kötés hidrálásakor (dihidromorfin, dihidrokodein),

2. C_6OH karbonillá történő oxidációjakor (dilaudid, dikodid, acedikon, eukodál, metopon = 5-metil-dilaudid),

3. a C_6OH β izomerek mindig aktívabbak, mint az α-izomerek, az izomerek több típusát is vizsgálva,

4. $C_6OH \rightarrow C_6H_2$ változtatás esetében (dezomorfin),

5. $C_6OH \rightarrow C_6-Hlg$ esetében,

6. $C_6OH \rightarrow C_6-O-R$ esetében,

7. $C_6OH \rightarrow C_6-O-COR$ esetében,

8. $C_6OH \rightarrow C_6 = CH_2$ esetén,

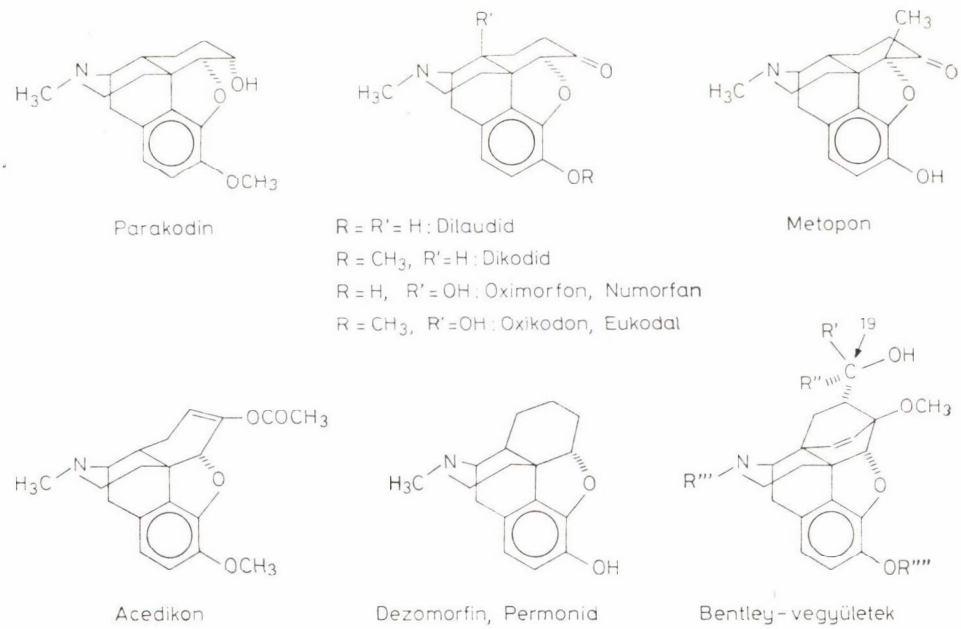
9. C_{14} szubsztituens bevitele révén.

A C_8 szubsztituensek (az ún. pszeudo-sor) viszont a hatás csökkenését eredményezik.

Mint az közismert, a morfinmolekulának nemcsak fájdalomcsillapító, analgetikus, hanem sok más egyéb mellékhatása is van: euforia, morfin depen-

dencia (= kábítószer), csökkenti a légzőközpont ingerlékenységét, vagus izgató (pulzusgyérülés), pupillaszűkítő, hánytató, obstipaló hatások. A mellékhatásokkal most nem foglalkozunk, pedig ezek is nyilván szerkezeti elemekhez kötöttek.

A kémiai szerkezet és biológiai hatás közötti összefüggéshez, valamint a hatásmechanizmus megismeréséhez elválaszthatatlanul hozzátartozik a biológiai hatóanyag és a receptorok kapcsolatának kérdése.



3. ábra

Beckett és Casy javasolták először [4] a fentebb említett morfin és petidin típusú analgetikumokra vonatkozó receptor topografiát, amelynek három lényeges tényezőjét említik (4. ábra):

1. Sima, lapos felület a receptoron, amelyhez a drog aromás gyűrűje van der Waals típusú erőkkel kötődik (haptofor csoport!?).

2. Egy anion jellegű helye a receptornak, amelyhez a drog pozitív jellegű bázisos centrumával kapcsolódik.

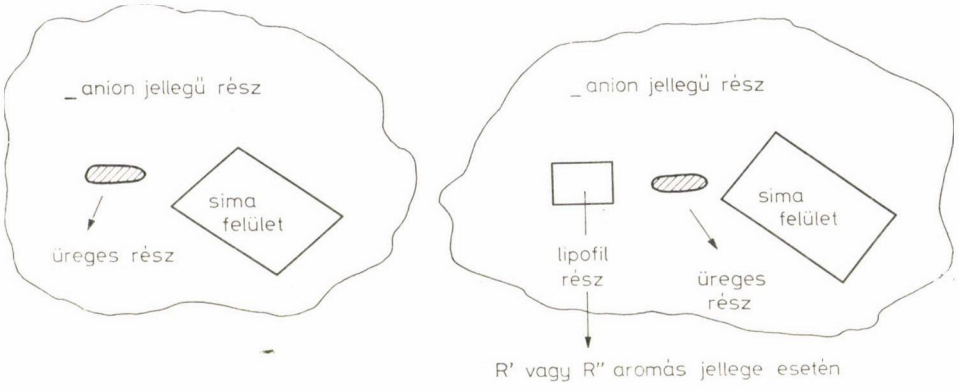
3. Megfelelően orientált üreges rész, amely alkalmas a $-CH_2-CH_2-$ (morfinban 15—16-os) szénatomok befogadására.

W. R. Martin legújabban három különböző receptor helyet tételez fel, [5], amelyeket μ, K és σ-val jelöl és amelyekkel az analgetikumok mellékhatásait, az antagonisták kapcsolódását is összefüggésbe hozza. A részletes cikkek

még nem jelentek meg, és így a kémiai szerkezet-hatás-receptor kérdést ennek alapján így nem tudjuk tárgyalni.

1974-ben S. ARCHER [5], 1975-ben pedig S. H. SNYDER [5] újabb opiat receptor modelleket javasoltak, de ezen elképzelésekről még korai lenne végleges véleményt kialakítani. Mindenesetre az elfogadottnak és bizonyítottnak látszik, hogy az agonisták és az antagonisták a receptor ugyanazon helyéhez kötődnek és a kicserélődési, helyesebben kiszorítási kísérletek az agonisták és antagonisták között kompetitív kinetikai folyamatokat látszanak bizonyítani.

SNYDER és munkatársai [6,7] legutóbb arról számoltak be, hogy nátrium ionok hozzáadásakor növekszik az antagonista és csökken az agonista kötődés a receptoron, ill. a hatás.

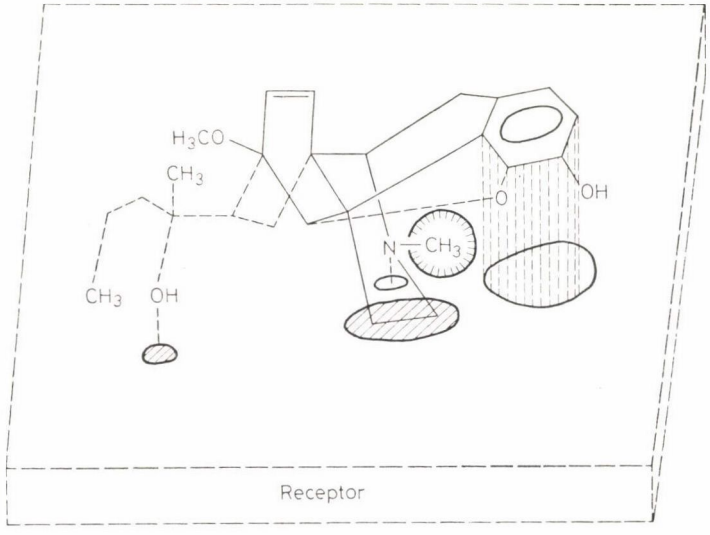


4. ábra

Intézetünkben elsősorban a morfinmolekula azon kémiai átalakításaival, helyettesítésével foglalkozunk, amelyek a C-gyűrű módosításával járnak. Morrison, valamint Grewe előbb említett megállapításával szemben ugyanis az a véleményünk alakult ki, hogy a gyógyászatban bevezetett morfin-származékok nagy része ebbe a kategóriába sorolható, hogy csak a legismertebbeket említsük (3. ábra): dihidrokodein=parakodin, dihidromorfinon=dilaudid, -dihidrokodeinon=dikodid, dihidrokodeinon-enolacetát=acedikon, 14-hidroxi-dihidrokodeinon=oxikodon, eukodál, 14-hidroxi-dihidromorfinon=oximorfon, numorfan, 5-metil-dihidromorfinon=metopon, dihidro-6-dezoximorfin=dezomorfin, permonid stb.

Ha még ezekhez hozzávesszük pl. Bentley vegyületeket: 6,14-endoetenotetrahidrotebain származékokat (3. ábra), amelyeknek analgetikus hatása több ezerszerese a morfinénak, továbbá néhány még említésre kerülő megállapítást, úgy indokolt az a következtetésünk, miszerint a C-gyűrű szerkezetének, helyettesítésének, módosításának döntő szerepe van az analgetikus hatást illetően.

Régebbi közleményeinkben többször hangsúlyoztuk a morfin csoport C-gyűrűjének módosításával járó hatékonyságváltozások jelentőségét. M. Menard és mtsai 1976-ban megjelent cikkükben [8] szintén megállapították azt, hogy a C-gyűrűnek, ill. sztereokémiai környezetének mfontossága oly érvű, hogy felülmúlja, a C_{14} ill. C_{17} (=N !) szerepét is. Ezen állítást C-gyűrűben módosított morfinán-származékokkal kapcsolatban tették, amikor is a 6. ábrán feltüntetett típusú vegyületeket állították elő.



5. ábra

Érdemes megemlíteni, hogy Bentley legaktívabb vegyületeinek a Beckett-Casy receptor modell-lel való kölcsönhatását úgy értelmezték (Lewis, Bentley, Cowan [9], ill. Harris és Dewey [10]), hogy egy újabb kapcsolási helyet tételeztek fel a receptor felületén (4. és 5. ábra).

Végül ismertetjük röviden Knoll J. akadémikus következtetéseit a szerkezet-hatás-opiat receptor összefüggéseket illetően [11].

1. Feltételezése, hogy először az opiátok D-gyűrűje (a piperidin gyűrű) és az aromás A-gyűrű képez komplex kapcsolatot a Beckett—Casy típusú receptorral. E komplex képződés mértéke függ a N_{17} szubsztituensétől $H < CH_3 < C_3H_5$ és a C_{14}-on levő szubsztituenstől.

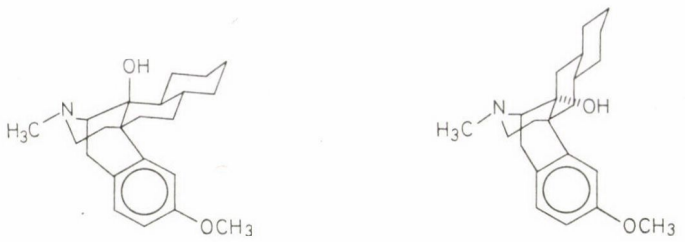
2. Ezután egy másik komplex képzés következik be, amikor is a C-gyűrű kapcsolatba lép a receptorral. Ez a kapcsolási hely az eredeti Beckett—Casy modellen nem szerepel.

A C-gyűrű komplex-képzési mértéke függ a gyűrű szerkezetétől (szék, kád), szubsztituensektől a C_6-os helyzetben ($H < OH < O < N_3$!)

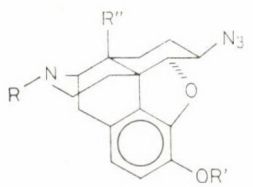
KNOLL akadémikus megállapította továbbá, hogy

1. A nor-származékok mind agonista, mind antagonista hatást mutatnak, de kisebb mértékben, mint a megfelelő N-alkil, illetőleg az N-allil-származékok.

2. A 14-OH származékok erősebb antagonisták, mint a megfelelő 14-H vegyületek.



6. ábra



R = CH_3 R' = R'' = H = Azidomorfin
R = CH_3 R' = CH_3, R'' = H = Azidokodein
R = CH_3 R' = H, R'' = OH = 14-hidroxi-azidomorfin
R = CH_3 R' = C_2H_5, R'' = H = Azidodionin
R = allil R' = R'' = H = N-allil-nor-azidomorfin

7. ábra

3. A kád komformációjú morfin-származékok kevésbé aktívak, mint a szék komformációjúak.

4. A 6-azido morfin-származékok hatékonyabb antagonisták, mint az azido csoporttal nem rendelkezők. Említésre érdemes pl., hogy az N-allil nor--dihidro-6-azido-izomorfin-származékok lényegesen erősebb agonisták, mint az azido-csoportot nem tartalmazó megfelelő vegyületek.

Szeretném hangsúlyozni, hogy alapvető hiányossága az eredeti Beckett — Casy modellnek, hogy a C-gyűrű receptorral való komplexképzésével nem számol, kapcsolási helyet nem tüntet fel, pedig több példán láttuk, hogy a C-gyűrű modifikálásával nagymértékben összefügg éppen az analgetikus, agonista hatás! Ennek bizonysága a fent említett példákon kívül az általunk előállított 6-azido-morfin-származékok (6. ábra) nagyobb, erősebb analgetikus és egyéb előnyös hatása is.

Az analgetikumok hatás-szerkezet összefüggése vonatkozásában is — jelenleg még pontosan fel nem mérhető — de mindenképpen igen jelentősnek mondható az endogen morfin-szerű faktorok (enkefalinok, endorfinok) felfedezése.

E vegyületek peptidek: *a)* az enkefalinok penta-peptidek és metionin-, ill. leucin-enkefalin néven ismertek. A metionin enkefalin azonos a 91-es tagszámú béta-lipotropin 61—65 részletével (7. ábra), míg a nagyobb tagszámú endorfinok közül pl. a béta-endorfin a béta-lipotropin 61—91 szekvenciája (31 tagú).

A vizsgálatok szerint a metionin enkefalin a morfin nagyságrendjében hat, az endorfinok hatásosabbak, pl. a béta-lipotropin utolsó 30 aminosavját tartalmazó ún. C fragment patkányon mérve ötvenszer hatásosabb.

A mellékhatás mentes ún. ideális fájdalomcsillapítót vélték megtalálni kezdetben ezen endogen morfin-szerű faktorok segítségével. Hamarosan kiderült azonban, hogy ezek is lehetnek addiktívek.

E vegyületcsoporttal összefüggésben számos kérdés vár még tisztázásra pontos szerepük, jelentőségük tekintetében.

IRODALOM

1. O. Eisleb, O. Schaumann: Deutsche Med. Wochenschr. **65**, 967 (1939)
2. N. B. Eddy, H. Halbach, O. J. Braenden: Bull. Wld. H1th. Org. **14**, 353 (1956)
3. I. Seki: Ann. Sankyo Res. Lab. **17**, 1 (1965)
4. A. H. Beckett, A.F. Casy: J. Pharm. Pharmacol. **6**, 986 1954)
5. S. Archer, W. F. Michne: in Progress in Drug Research Vol. 20, 45—100, 1976 Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart
6. G. W. Pasternak, S. H. Snyder: Nature **253**, 563 (1975)
7. C. B. Pert, S. H. Snyder: Molec. Pharmac. **10**, 868 (1974)
8. M. Menard, P. Rivest, B. Belleau, J—P. Daris, J. G. Perron: Can. J. Chem. **54**, 429 (1976)
9. J. W. Lewis, K. J. Bentley, A. Cowan: Ann. Rev. Pharmacol. **11**, 241—270 (1971)
10. L. S. Harris, W. L. Dewey: Ann. Rep. Med. Chem. **2**, 33 (1967)
11. J. Knoll: in Proc. Sixth Internat. Congress of Pharmacology, Helsinki, 1975 Vol. 4, Drug Therapy 31—45.

Hozzászólás

MESSMER ANDRÁS: *Az azido csoport kémiai reaktivitásához*

Az azido csoport kémiai reaktivitásával részletesen foglalkoztunk korábban. Érdekes, hogy az azido csoport relatíve stabil képződmény, annak ellenére, hogy megfelelő körülmények között cikloaddicióra lehet késztetni és bizonyos esetekben le lehet szakítani hidrogén-azid formájában is.

A hidrogén-azidnak, mint illékony folyadéknak, érdekes fiziológiai hatása van, melyet labor argóban „kádfejűség"nek neveztünk. Ez abból áll, hogy belégzése esetén az ember úgy érzi, mintha megnőne a feje és kellemetlen, bár nem elviselhetetlen, belülről kifelé ható nyomásérzés lép fel. Ha kis mennyiségű 96 %-os alkoholt iszik a kísérletező, akkor elmúlik a tünet, mely különben egy órán át is eltarthat.

Hogy milyen dózis váltja ki a hidrogén-azidnak az imént említett hatását, pontosan nem tudjuk, feltehetően nagyon kis mennyiség elegendő, mert ez a jelenség a preparatív vegyésznél rendszerint fellép, még a jól húzó vegyi fülke használata esetén is.

A kovalensen kötött azido csoport nevezetes sajátsága, amelyet elsőnek konstatáltunk annak idején, hogy az azido csoport kitűnő partner a hidrogénhidas kötésekhez és rögzítésekhez. Kimutattuk, hogy az orto-azidofenol belső hidrogénhidas kelátot, a para-azidofenol hidrogénhidas intermolekuláris asszociátumot hoz létre. Ez azt jelenti, hogy az azidomorfin molekulán van egy olyan bot alakú csoport, mely alakjánál fogva jól tud illeszkedni a megfelelő helyre, elektronszerkezete folytán pedig hidrogénhidas rögzítéseket eredményez anélkül, hogy szerkezetében megváltozna. Még meg kell jegyeznem, hogy más bot alakú csoport, mint pl. a cianát stb. ilyen esetben már kémiai elváltozást szenvedhet. Mindezekkel az azidomorfin aktivitásának elméleti értelmezéséhez szeretnék hozzájárulni, de kötelességem felhívni a figyelmet arra, hogy az elmondott értelmezés csak egy lehetséges magyarázat és nem a magyarázat.

Kémiai Közlemények 50. kötet 1978 p. 91—96

A MORFIN ÉS AZ AZIDOMORFIN MELLÉKHATÁSAINAK VIZSGÁLATA EMBEREN

RÉTSÁGI GYÖRGY
az orvostudományok kandidátusa

JÓNA GABRIELLA

(Semmelweis Orvostudományi Egyetem, III. sz. Belklinikája, Budapest)

Talán különösnek tünhet az előadás címe: nevezetesen, hogy a kémiai szerkezet és a biológiai hatás közötti összefüggést egy gyógyszercsoport mellékhatásain kívánjuk demonstrálni.

A fájdalomcsillapító hatást tekintve azonban a morfinnál (mo) ma már sok-százszor erősebb szintetikus származékok is előállíthatók, de ezek mellékhatás-potenciálja legalább a hatással arányban nő — így a klinikum számára érdektelenek. Elsőrangú fontossága annak van, ha a hatás növekedésével a mellékhatások nem arányosan növekszenek, azaz ha a hatásszélesség nő. Az azidomorfinról (AM) szólva tehát nem az a döntő kérdés, hogy emberen a mo-nál 30× vagy 40× erősebb-e a fájdalomcsillapító hatása, hanem hogy mellékhatásai mekkorák.

Különös fontosságuk van ezeknek a mellékhatásoknak a morfin csoport esetében, mert a légzőközpont bénulása közvetlenül fenyegeti az életet, másrészt egyes keringési, emésztőszervi és idegrendszeri mellékhatások egy sor másodlagos problémát jelentenek, — nem is beszélve az egyén és a társadalom számára egyaránt nagy veszélyt rejtő psychikai és fizikai dependencia kérdéséről.

Az AM-nal kapcsolatos kémiai vonatkozások Bognár akadémikus előadásából már ismertek. A kémikus és a klinikai farmakológus között azonban alapvető és döntő láncszem a farmakológus munkája. Úgy gondolom, hogy az AM farmakológiáját illetően Knoll akadémikus és munkatársainak kutatásai ma már széles körben ismertek [1], mégis legyen szabad egy ábrán bemutatnom a hatásszélességre vonatkozó állatkísérleteik egyik eredményét. Az 1. táblázat adataiból két tanulságra hívjuk fel a figyelmet. Az egyik, hogy a ma leginkább használt kábító fájdalomcsillapító vegyületek közül még mindig a mo hatásszélessége (LD 50/ED 50) a legnagyobb, a másik, hogy az AM, mely a vizsgált teszteken 150—300-szor erősebb fájdalomcsillapító hatást mutatott a mo-nál, hatásszélesség szempontjából is jelentősen felülmúlja a legjobbnak talált morfint.

Emberen, pathológiás fájdalmon mérve, az AM fájdalomcsillapító hatását kb 40× erősebbnek találtuk mint a morfinét [2] CLARK és mtsai [3]

1. táblázat

Azidomorfin és azidokodein relatív hatékonysága, hatásszélessége morfinhoz és néhány gyakorlatban használt szintetikus fájdalomcsillapítóhoz viszonyítva

	„Meleg lemez" teszt (patkány)		„Farokelrántás" teszt (patkány)	
	Relatív hatáserősség	$\frac{LD_{50}}{ED_{50}}$	Relatív hatáserősség	$\frac{LD_{50}}{ED_{50}}$
Morfin	1	66	1	172
Meperidin	0,95	57	0,41	55
Methadon	2,47	15	1,12	18
Pentazocin	0,51	31	0,14	23
Azidomorfin	293,75	812	150	1083
Kodein	1	14	1	9
Azidokodein	38,99	347	36,62	205

teljesen más módszerekkel ezt az arányt kb 30-szorosnak, tehát szinte teljesen a miénkkel azonos nagyságúnak ítélték.

Azonban, mint már említettem, a döntő kérdés a mellékhatások alakulása. Elsőként egészen röviden a légzésről kell beszélnem, mert ez vitális mellékhatás. Saját, mintegy 4000 adatot felhasználó és számítógéppel értékelt eredményeink [4] azt mutatták, hogy 0,2 mg AM légzésdepresszív hatása szignifikánsan kisebb 10 mg mo vagy 30 mg pentazocin hasonló hatásánál. Az AM-t illetően eredményeinket megerősítik FÖLDES [5] adatai is.

A következő táblázat a keringési rendszerre vonatkozó mellékhatások alakulását mutatja, közel 8000 alkalmazás alapján, aequianalgeticus mennyiségű mo és a részleges antagonista pentazocin hatásával összehasonlítva. (Ezen vizsgálatainkban [2] az AM mellett AM + Rymazolium kombinációt is használtunk. A Rymazolium (R) (1,6-dimethyl-3-carbethoxy-4-oxo-6, 7, 8, 9-tetrahydrohomopyrimidazol-methylsulphat) egy új, nem kábító fájdalomcsillapító, mely állatkísérletekben kifejezetten potenciálta az AM hatását [1], emberen pedig GRABER vizsgálatai szerint [7] a novamidazofennél szignifikánsan hatékonyabb analgetikum (2. táblázat).

2. táblázat

A keringési rendszerre gyakorolt mellékhatások százalékos aránya

	Azidomorfin (0,5 mg)	Azidomorfin (0,5 mg) + Rymazolium (150 mg)	Morfin (20 mg)	Pentazocin (60 mg)
	1631*	6145*	100*	100*
Szapora szívverés	0,2	0,3	2	28
Systolés vérnyomás csökkenés (> 20 Hgmm)	0,7	1,2	17	7
emelkedés (> 20 Hgmm)	0,8	0,9	2	18

* Applikációk száma

3. táblázat

A gyomor-, béltraktusra és vizeletelválasztó rendszerre gyakorolt mellékhatások százalékos aránya

	Azidomorfin (0,5 mg)	Azidomorfin (0,5 mg) + Rymazolium (150 mg)	Morfin (20 mg)	Pentazocin (60 mg)
	1631*	6145*	100*	100*
A száj kiszáradása	1	1,3	30	27
Hányinger	1,3	3	53	65
Hányás	0,2	0,7	14	19
Székrekedés	0,2	0,2	18	4
Vizelési panasz	0,07	0,07	17	9

* Applikációk száma

Ezeknek a paramétereknek főleg a szívinfarctus kapcsán fellépő fájdalom csillapításakor van jelentősége. A cél ilyenkor nyilvánvalóan az, hogy az alkalmazott fájdalomcsillapító a keringési paraméterekre semleges legyen. Ennek az AM legalább tizes nagyságrenddel inkább felel meg.

A 3. táblázat az emésztő és urogenitalis tractusra vonatkozó mellékhatásokat mutatja. Ezek szerepe elsősorban a műtét utáni fájdalomcsillapítás esetében kerül előtérbe. Külön felhívjuk a figyelmet a hányinger és hányásra vonatkozó kb 50—70-szeres különbségre. Egy közvetlenül befejezés előtt álló kísérletsorozatunkban, (melynek célja az AM idegrendszeri mellékhatásainak részletes felderítése) fiatal egészséges önkénteseken 20 mg mo közel 80 %-ban okozott hányást, míg az AM egyetlen esetben sem, de még enyhe hányingert sem. — Nem kisebb a jelentősége annak a kb. 100—300-szoros különbségnek sem, amit a székrekedés, ill. a vizelési panaszok előfordulása mutat.

4. táblázat

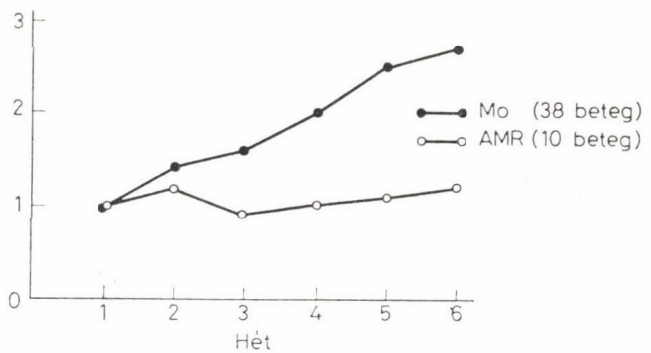
A központi idegrendszerre gyakorolt mellékhatások százalékos aránya

	Azidomorfin (0,50 mg)	Azidomorfin (0,5 mg) + Rymazolium (150 mg)	Morfin (20 mg)	Pentazocin (60 mg)
	1631*	6145*	100*	100*
Alvás (30 percen belül)	8,2	9,0	36	32
Megnyugvás	24,6	21,1	44	37
Izgalmi állapot	0,06	0,05	3	4
Szédülés, vagy enyhe fejfájás	1,7	0,4	68	72
Disforia	—	0,05	41	59
Eufória	—	—	44	11
Látási, vagy hallási zavar	0,05	0,3	33	40
Izzadás	1,2	2,1	23	32
Fejfájás	0,5	0,8	28	34

* Applikációk száma

Az egyes idegrendszeri mellékhatásokra vonatkozó adatokat a 4. táblázat mutatja. A különbségek mindenütt szembeszökőek és nagyok. Kiemelkedő jelentősége van az eufóriára vonatkozó eltéréseknek, mert ez a hangulati állapot képezi az alapját a kifejlődő psychikai, majd fizikai dependenciának.

Ezek után röviden ismertetjük a tolerancia-dependencia problémakörrel kapcsolatos vizsgálataink eredményeit. A tolerancia, — tehát az a jellegzetesség, hogy azonos gyógyszeradagok hatása egy idő múlva csökken, vagy más oldalról nézve, hogy azonos hatás eléréséhez az adagokat állandóan emelni kell, — a kábító fájdalomcsillapítók egyik alapvető jellemzője. Tumoros betegek egy csoportját a teljes fájdalomcsillapításhoz szükséges mo mennyiséggel kezeltünk; hat hét alatt a napi mo dózis mintegy háromszorosára emelkedett



1. ábra. Tolerancia alakulása 6 hetes morfin, illetve azidomorfin kezelés során

(1. ábra). AM esetében ez az emelkedés elhanyagolható volt, de meg kell jegyezni, hogy ebben a csoportban a betegek R-t is kaptak, melynek Sellei és Eckhardt adatai szerint [6] jelentős mo sparing hatása van.

Végezetül legyen szabad néhány mondatot szólni azokról az adatainkról, [8] melyek az AM dependencia-kapacitására vonatkoznak, mert ez a kérdés az egyén és a társadalom számára egyaránt alapvető jelentőségű lehet. Ismeretes, hogy kábítószerek tartós adagolása addikcióhoz vezet. Ha azután, az így kialakult fizikai dependencia esetében, a kábítószer adását hirtelen abbahagyjuk, létrejön a súlyos vegetatív tünetekkel jellemezhető elvonási tünetegyüttes képe. Ezen elvonási syndroma tüneteinek pontozásos rendszerbe foglalása az ún. Himmelsbach score [9].

E szerint, ha a létrejött tünetek pontszáma a 30-at meghaladja, kifejezett elvonási tünetegyüttes áll fenn, míg 15 pont alatti számok egyáltalán nem értékelhetőek (5. táblázat). Már 3 napon át adott, összesen 240 mg mo hirtelen megvonása elegendő ahhoz, hogy 10—14 óra múlva kezdődően súlyos elvonási tünetegyüttes lépjen fel [10] — Az ún. precipitacio ugyanezt a reactiot egy órán belül váltja ki. Ennek a módszernek [11] az a lényege, hogy mo-nal meg-

5. táblázat

A dependencia kapacitás vizsgálata emberen HIMMELSBACH szerint

		Pontok (mindegyik)	Hatás
Jel +	Ásítás orrfolyás Könnyezés izzadás	1	4
Jel ++	Pupillatágulás Remegés Libabőrözés	3	9
Jel +++	Nyugtalanság	5	5
Jel ++++	Hányás	5	5
Mennyiségi változások	Láz 0,1 °C emelkedése	= 1	10
	Légzésfokozódás minden légzés/perc az átlag felett	= 1	10
	Syst. vérnyomás emelkedés minden 2 mmHg	= 1	10
		Maximum	53

Értékelés: nem értékelhető < 15
közepes ≈ 20
jól értékelhető > 30

felelően előkezelt embereknek 3 mg nalorfint, azaz mo antagonistát adunk s. c. és a létrejövő tüneteket a Himmelsbach score szerint pontozzuk. Az eljárás bizonyító erejű.

A 6. táblázatban 10 precipitaciós kísérletünk adatait mutatjuk be. Valamennyi beteg a reakció létrejöttéhez szükséges időn jóval túl, a gyógyszermennyiség sokszorosát kapta, ezenkívül az előírt 3 mg nalorfin helyett 10 mg-ot adtunk és nem bőr alá, hanem vénásan. A lényegesen szigorított kísér-

6. táblázat

Dependencia kialakulásának ellenőrzése — nalorfin adagolással — azidomorfinnal kezelt betegeken (10 mg, i. v.)

Beteg	A kezelési idő tartma (nap)	Gyógyszer	AN teljes dózisa (mg)	Morfin egyenérték (mg)	Himmelsbach-pontok (max. 1 órán belül)
1. ♂ 60	13	AM	40,5	1620	2
2. ♀ 64	14	AMR	52,5	2100	8
3. ♀ 75	42	AMR	146,0	5840	13
4. ♀ 68	27	AMR	55,5	2220	10
5. ♀ 66	47	AMR	73,0	2920	12
6. ♂ 66	41	AMR	151,0	6040	10
7. ♀ 68	45	AMR	60,5	2420	0
8. ♀ 75	21	AMR	74,0	2960	8
9. ♀ 59	24	AMR	82,5	3300	4
10. ♀ 68	16	AMR	39,0	1560	16

leti feltételek ellenére egyetlen esetben sem kaptunk elvonási syndromára utaló pontszámot.

Ezek és az előző számadatok, úgy gondoljuk, elég egyértelműen mutatják, hogy a mo struktúrán létrehozott kémiai szerkezetváltozás mennyire befolyásolta a biológiai hatást. — A bemutatott eredmények ezen változás irányát is demonstrálni igyekeztek.

IRODALOM

1. Knoll, J., Fürst, Zs., Kelemen, K.: J. Pharm. Pharmacol. **25.** 923—939 (1973)
2. Rétsági, Gy., Schwarczmann, É.: Orvostudomány **24.** 359—369 (1973)
3. Clark, S., C., Jasinski, D., R., Pevnick, J. S., Griffith, J., D.: Clin. Pharmacol Therap. **19.** 295—299 (1976)
4. Rétsági, Gy., Fischer, J., Székely, O., Schwarczmann, É. Orvostudomány **24.** 371—378 (1973)
5. Földes, F., F., Nagashima, H., Karamanean, A., V., Duncalf, D., Radnay, P., Koerner, S., Malovay, R.: II. Magyar Farmakológus Kongresszus, Budapest 1974
6. Sellei, C., Eckhardt, S.: Orv. Hetil. **112.** 925—926 (1971)
7. Graber, H.: Int. J. Clin. Pharmacol. **4.** 354 (1972)
8. Rétsági, Gy., Schwarczmann, É., Bodrogi, I., Eckhardt, S.: Orvostudomány **25.** 83—90 (1974)
9. Himmelsbach, C. K.: J. Pharmacol. **67.** 239—249 (1973)
10. Wikler, A., Fraser, H. F., Isbell, H.: J. Pharmacol. **109.** 8—20 (1953)
11. Isbell, H.: Jama **154.** 414 (1954)

Kémiai Közlemények 50. kötet 1978 p. 97—116

MATEMATIKAI MÓDSZEREK ALKALMAZÁSA A KÉMIAI SZERKEZET ÉS A BIOLÓGIAI HATÁS KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉS VIZSGÁLATÁRA

DARVAS FERENC

(Nehézipari Minisztérium Ipargazdasági és Üzemszervezési Intézet, Budapest)

Azt, hogy a kémiai szerkezet és a biológiai hatás közötti összefüggés matematikai módszerekkel tárgyalható, hipotézisként már több mint 100 esztendeje felvetették [1]. Az ötvenes évekig, a gyógyszerkémia virágbaszökkenéséig azonban nagyon kevés számszerű hatás-szerkezet összefüggést írtak le. Így az a nézet alakult ki, hogy kvantitatív hatás-szerkezet összefüggés csak néhány hatásfajtára és speciális vegyületcsaládokra állítható fel.

A hatvanas évek elején — azzal egyidőben, hogy számítógépek kutatók számára is hozzáférhetővé váltak — leírtak néhány általánosan használható eljárást vegyületek hatása és szerkezete közötti összefüggések számítására. Az ezután következő öt-hat év alatt mintegy 1500 vegyületre és 100 hatásmodellre vonatkozólag publikáltak kvantitatív hatás-szerkezetvizsgálati eredményeket [2.] Talán ez a mennyiségileg is jelentős kísérleti bizonyíték is hozzájárult ahhoz, hogy a hatvanas évek végén ugrásszerűen megnőtt a kvantitatív hatás-szerkezetvizsgálati publikációk száma, és évről-évre egyre több új hatás-szerkezetvizsgálati eljárást írtak le. Mint az 1. táblázatból látható, a manapság ismert matematikai alapú hatás-szerkezetvizsgálati eljárások száma már 20 felett jár. Tíz évvel ezelőtt, a matematikai alapú hatás-szerkezetvizsgálati módszerek elterjedését talán a megfelelő kísérleti alátámasztás akadályozta legjobban, ma a legnagyobb akadályt alighanem a módszerek nagy száma és a bonyolult matematikai apparátus jelenti.

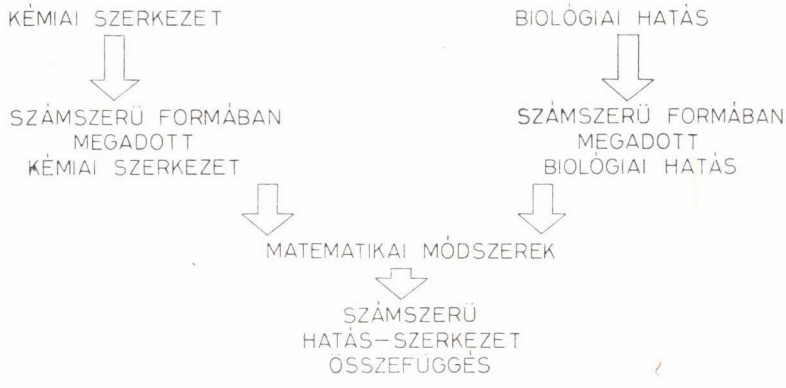
Pedig a módszerek kilenctized részének közös a gondolatmenete: próbáljuk kifejezni számok formájában a biológiai hatásadatokat és a hatás szempontjából lényeges szerkezeti jellemzőket. Ha ez sikerül, úgy felhasználhatjuk mindazokat az eljárásokat, amelyeket matematikusok dolgoztak ki mennyiségek összefüggésének vizsgálatára — eredményként mennyiségi jellegű hatás-szerkezet összefüggést kapunk. (1. ábra).

A biológiai hatások a farmakológiai tesztadatok formájában könnyen számszerűsíthetők, vagy legalább félkvantitatív formában megadhatók. Nagyobb nehézséget jelent a kémiai szerkezet olyan mennyiségi tulajdonságainak kiválasztása, amelyek a biológiai hatással összefüggenek. Mindenestre

1. Tàblázat

Kvantitatív hatás-szerkezetvizsgálati és hatásbecslési eljárások

Az eljárás megnevezése	Szerző	Év	Irodalom
Kvantumkémiai „paraméteres"	Pullmann és mtársa	1955	[19]
Hansch-módszer	Hansch és mtársai	1963	[7]
Free—Wilson módszer	Free és Wilson	1964	[4]
„ICI clusteranalízis"	Harrison	1968	[20]
Kvantumkémiai „topológiai"	Kier és mtársai	1970	[21]
„Topliss-séma"	Topliss	1972	[22]
Szubsztituens-csoportosítás	Hansch és mtársai	1973	[23]
Perceptron	Hiller és mtársai	1973	[24]
Tanulógép	Kai-Li-Ting és mtársai	1973	[25]
Faktoranalízis	Weiner és mtársa	1973	[26]
„Kvantumstatisztikai"	Lin	1974	[27]
Szubstruktúra analízis	Cramer és mtársai	1974	[28]
Diszkriminancia-analízis	Martin és mtársai	1974	[29]
Szekvenciális szimplex	Darvas	1974	[30]
Fibonacci-keresés	Bustard	1974	[31]
Képfelismerési eljárások	Chu	1974	[32]
MASCA	Mager	1975	[33]
Kvantitatív cluster	Adamson és mtársa	1975	[34]
„Szuperstruktúra"	Cammarata és mtársa	1976	[12]
DARC-PELCO	Dubois	1976	[35]
„Interakció"	Darvas és mtársai	1976	[36]
„Sztérikus illeszkedés"	Simon és mtársai	1976	[37]
Röntgendiffrakciós	Stolzberg és mtársai	1977	[38]
„Kézi módszer"	Topliss	1977	[39]
„Statisztikai-heurisztikus módszer"	Hodes és mtársai	1977	[40]

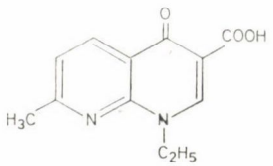


1. ábra. Numerikus módszereken alapuló hatás-szerkezet összefüggésvizsgálati módszerek közös gondolatmenete

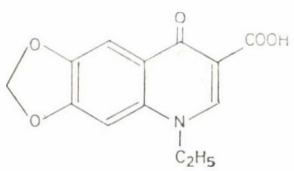
az elmúlt másfél évtized alatt vagy negyven féle ilyen jellemzőt sikerült találni [3]. Ezek

— vagy közvetlenül a kémiai szerkezetből következnek;
— vagy a vegyület szabad energiájától lineárisan függő mennyiségek, amelyek fizikokémiai számításokból, továbbá fizikokémiai vagy spektroszkópiai mérésekből származnak,
— vagy kvantumkémiai számítások eredményei.

A gyógyszerkémiai gondolkodásmódhoz talán a szerkezeti paramétereket alkalmazó módszerek állnak legközelebb. Nézzünk egy konkrét példát (2. ábra). A Nevigramon hatóanyaga, a nalidixinsav ismert húgyúti fertőtlenítőszer, amelynek számos analógját leírták. A vegyület családkutatása során a



NALIDIXINSAV
(NEVIGRAMÓN, CHINOIN)

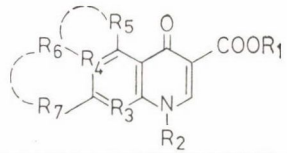


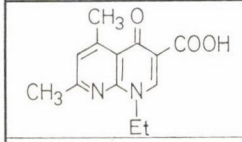
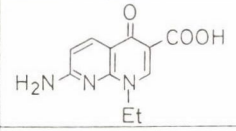
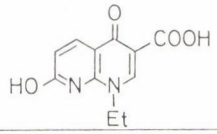
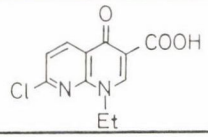
OXOLINSAV

2. ábra.

Chinoinban Mészáros Zoltán, Hermecz István és Balogh Mária mintegy 100 különböző gamma-piridon-béta-karbonsav származék képletét és antibakteriális hatásadatait gyűjtötte össze a szakirodalomból hatás-szerkezet összefüggések tanulmányozása és jobb szerkezeti analóg kutatása érdekében.

Ha szokásos módon keresünk kapcsolatot a hatás és a szerkezet között, akkor először logikai úton összefüggéseket kell megállapítanunk a vegyületekben előforduló szubsztituensek és a hatás között. Ezt a célt szolgálja az esetünkben alkalmazott kvantitatív hatás-szerkezet vizsgálati módszer is, amelyet Free és Wilson amerikai kutatók írtak le 1964-ben [4]. Az egyes vegyületek hatását úgy tekintjük, mintha az a vegyületekben közös alapváz hatásából és az egy-egy vegyületben szereplő szubsztituensek hatásából adódna össze (3. ábra). A szubsztituensekhez rendelhető legvalószínűbb hatáshozzájárulási értékeket regressziószámítással keressük meg. Minden egyes vegyület egy egyenletnek felel meg, az egyenletben a független változók a vegyületekben előforduló szubsztituensek. Ha adott szubsztituens előfordul egy vegyületben, úgy az ennek megfelelő változó együtthatója a kiindulási egyenletben egy, különben nulla. A regressziószámítás függő változója a biológiai hatás, esetünkben az in vitro mért minimális gátló koncentráció átlaga különböző baktériumtörzseken.



	R_1		R_2		R_3		R_4		R_5			R_6		R_7					Biológiai hatás (lg MIC)
	H	....	Et	....	=N-	....	$\overset{\|\|}{C}$	....	CH_3	H	....	H	....	CH_3	NH_2	OH	Cl	....	
	1	....	1	....	1	....	1	....	1	0	....	1	....	1	0	0	0	....	0,94
	1	....	1	....	1	....	1	....	0	1	....	1	....	0	1	0	0	....	0,95
	1	....	1	....	1	....	1	....	0	1	....	1	....	0	0	1	0	....	1,10
	1	....	1	....	1	....	1	....	0	1	....	1	....	0	0	0	1	....	1,15

X_{11} X_{21} X_{31} X_{41} X_{51} X_{52} X_{61} X_{71} X_{72} X_{73} X_{74}

$$1\cdot X_{11} + 1\cdot X_{21} + 1\cdot X_{31} + 1\cdot X_{41} + 1\cdot X_{51} + 1\cdot X_{61} + 1\cdot X_{71} = 0{,}94$$

$$1\cdot X_{11} + 1\cdot X_{21} + 1\cdot X_{31} + 1\cdot X_{41} + 1\cdot X_{52} + 1\cdot X_{61} + 1\cdot X_{72} = 0{,}95$$

$$1\cdot X_{11} + 1\cdot X_{21} + 1\cdot X_{31} + 1\cdot X_{41} + 1\cdot X_{52} + 1\cdot X_{61} + 1\cdot X_{73} = 1{,}10$$

$$1\cdot X_{11} + 1\cdot X_{21} + 1\cdot X_{31} + 1\cdot X_{41} + 1\cdot X_{52} + 1\cdot X_{61} + 1\cdot X_{74} = 1{,}15$$

3. ábra. Példa Free—Wilson típusú egyenletek felállítására vegyületek kémiai szerkezete alapján

A regressziószámítást számítógéppel célszerű végezni. A számítógépes program egyúttal arra is alkalmas, hogy a regressziószámítás előtt az egyenleteken automatikusan elvégezzen néhány olyan átalakítást, amelyet a kémiai szerkezet pontosabb leírása igényel. Az így kapott értékek (2. táblázat) kettős előnnyel rendelkeznek a pusztán összehasonlítással megállapítható hatáshozzájárulásokkal szemben:

2. táblázat

Példa szubsztituensek számszerű hatáshozzájárulására*

R_7**	Összes	Gramm-pozitív baktérium ellen	Gramm-negatív
CH_3	0,014	0,018	0,016
NH_2	−0,141	−0,106	−0,129
OH	−0,391	−0,175	0,300
Cl	−0,009	−0,012	0,011
R_5			
CH_3	−0,442	−0,047	0,120
H	−0,523	−0,004	−0,530

* log (MIC) egységben
** Hidrogén szubsztituensre vonatkoztatott érték

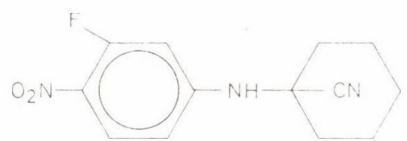
Először is mennyiségi jellegűek, pontosan becsült hibával, s így a hatás-szerkezet összefüggések finomabb elemzését teszik lehetővé.

Másodszor, a mennyiségek a szubsztituensek átlagos hatás-hozzájárulását tükrözik, szemben az egy-egy vegyület összehasonlításával megállapítható értékekkel. Ez a két előny összeadódik, ha — mint esetünkben is — több hatásmodellre kifejtett hatást célszerű vizsgálni. Látható, hogy a 7-es helyzetű szubsztituensek közül a metilcsoport javítja egyedül az összes baktériumra vonatkozó hatást, amelyet egyébként a hidroxilcsoport ront le legjobban. Bár a metilcsoport jobb a klórnál, a különbség nem tűnik szignifikánsnak, ez egyébként szükség esetén további statisztikai eljárással vizsgálható. A számításokat külön elvégeztük a csak gram-pozitív és csak gram-negatív törzsek ellen kifejtett hatásra vonatkozólag is. A 7-es helyzet két szubsztituense a két törzsön azonos irányba befolyásolja a hatást, kettő azonban ellentétesen. A 7-hidroxilcsoport a gram-negatív baktériumok elleni hatást erősen javítja, így alkalmas lehet szelektív hatású származékok előállítására. A 7-klór származéknál az ellentétes hatásbefolyás mellett azonban kicsi a szubsztituens-konstansok abszolút értéke.

A számítások további előnye, hogy az eredmény alapján számszerű becslés adható meg még elő nem állított származékok várható hatására vonatkozólag. A 98 vegyület hatása alapján mintegy 870.000 vegyület várható hatá-

sának kiszámítására nyílt mód amellett, hogy átfogó és mennyiségi jellegű képet kapunk a vegyületek hatását befolyásoló tényezőkről.

A Free—Wilson egyenlettel számításba vehető vegyületszám alsó határát a regressziószámítás korlátozza: adott esetben 8—10 vegyülettel már megkísérelhető a számítás. 1975-ben a Kőbányai Gyógyszerárugyár részére 12 vegyület alapján adtunk Free—Wilson módszerrel hatásbecslést. Az R-2083 számot kapott vegyület számított tetracorgörcs-gátló hatása patkányon 2,10 mg/kg ED_{50} érték volt, ez a mért 2,83 mg/kg ED_{50} értékkel jól egyezett [5].

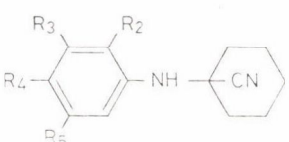


Becsült átlagos antifungális hatás (1977): 2,58
Mért átlagos antifungális hatás (1977): 2,88

4. ábra. Példa Free—Wilson módszerrel adott reális hatásbecslésre

3. táblázat

Antifungális hatású cianociklohexil-anilinek



Vegyület száma	R_2	R_3	R_4	R_5
I	H	H	H	H
II	H	H	Cl	H
III	H	Cl	H	H
IV	Cl	H	H	H
V	H	Cl	Cl	H
VI	H	F	H	H
VII	H	H	Br	H
VIII	H	H	I	H
IX	H	H	CH_3	H
X	CH_3	H	H	H
XI	H	H	OCH_3	H
XII	OCH_3	H	H	H
XIII	H	H	$N(CH_3)_2$	H
XIV	H	NO_2	H	H
XV	H	H	NO_2	H
XVI	H	iBuO	iBuO	H
XVII	H	Cl	H	Cl
XVIII	H	H	OC_2H_5	H
XIX	H	H	OC_6H_5	H
XX	H	H	F	H

4. táblázat

Cianociklohexil-anilin-származékok antifungális hatása növényi gombák ellen, in vitro*

Vegyületszám	Gombatörzs megnevezése							Átlag
	Botr. cin.	Mon. fruct.	Helm. sat.	Fus. sol.	Alt. ten.	Coll. lind.	Stem. rad.	
I	1,68	1,81	1,68	1,92	1,39	1,07	,91	1,49
II	1,42	2,14	1,13	1,95	1,77	1,14	,84	1,48
III	1,14	2,03	,99	1,44	1,12	,68	,98	1,20
IV	1,14	1,66	,61	,84	1,91	1,14	1,29	1,23
V	1,02	1,58	1,08	1,63	1,08	1,20	1,35	1,32
VI	2,26	2,06	1,74	1,55	1,88	1,91	1,19	1,79
VII	1,49	2,30	1,34	1,21	1,71	1,24	1,34	1,52
VIII	1,12	2,68	1,45	1,28	2,00	,98	1,28	1,54
IX	1,71	1,74	1,97	,66	1,41	1,10	1,24	1,40
X	1,10	1,68	1,24	,82	1,18	1,27	,64	1,13
XI	1,42	1,52	1,86	1,51	1,37	1,46	1,49	1,52
XII	,81	1,28	,83	,97	,53	1,25	,71	,91
XIII	2,35	3,48	2,09	2,21	2,18	2,48	2,18	2,42
XIV	1,16	2,21	,71	1,31	1,33	1,00	,68	1,23
XV	2,19	2,39	2,11	1,93	2,43	2,03	2,70	2,25
XVI	1,00	1,79	1,00	1,89	1,20	,98	1,00	1,27
XVII	1,20	1,95	1,20	1,92	1,37	1,22	,75	1,37
XVIII	1,75	1,88	1,71	1,00	1,37	1,29	1,92	1,56
XIX	,93	2,09	,93	1,54	1,23	,80	,93	1,21
XX	1,35	,96	1,49	,66	,96	1,40	,99	1,12
XXXVIII	3,34	3,63	2,44	2,37	2,43	3,06	2,89	2,88

* Hatásérték $-\lg c/100$ egységben, ahol c a minimális gátló koncentráció mmól/l egységben kifejezve.

A vegyületeket Kisfaludy Lajos és Röhricht Júlia szintetizálta, a hatásvizsgálatot Pálos Éva végezte a vállalat farmakológiai laboratóriumában.

A növényi gombák ellen hatásos N-(1-cianociklohexil)-3-fluor-4-nitranilin hatására vonatkozólag 19 vegyületből számított Free—Wilson egyenlet alapján adtunk becslést (4. ábra, 3. és 4. táblázat). A vegyületet Bordás Barna szintetizálta a Növényvédelmi Kutatóintézetben Matolcsy György osztályán, a hatásvizsgálatokat Kovács Magda és Tüske Márton végezte ugyanott. A származék számított átlagos minimális gátló koncentrációja 2,74 mmól/l volt, (1/logC mértékegységben kifejezve) a talált érték 2,88 mmól/l [6]. A vegyület egy nagyságrenddel volt hatásosabb a vegyületsorozat átlaghatásánál, fél nagyságrenddel a korábban előállított legjobb származéknál.

A Free—Wilson eljárás kétségtelen hátránya, hogy segítségével csak a vegyületcsoportban előforduló szubsztituensekre vonatkozólag kapunk közvetlen információt. A C. Hansch által kidolgozott eljárás azonban alkalmas arra, hogy hatás-szerkezet összefüggéseket számítások alapján általánosított formában fogalmazzunk meg [7].

Hansch alapfeltételezése az, hogy az azonos hatásmechanizmussal ható és egymáshoz szerkezetileg hasonló vegyületek hatásának a különbsége három tényezőre vezethető vissza (5. ábra).

— A szubsztituensek lipofil jellegére, amely a hatáshelyre történő eljutást szabályozza;
— a vegyület és a feltételezett receptor közötti kölcsönhatás sebességi vagy egyensúlyi állandóját szabályozó elektronszerkezeti tényezőkre;
— az ugyanezt szabályozó sztérikus jellemzőkre.

HANSCH a fenti tényezők hatásbefolyásolását egyenletszerűen modellezte, az egyenletben a tényezőknek lineáris szabadenergia-jellemzők felelnek meg. Így

HANSCH–MODELL

$$\log(\text{biológiai hatás}) = \underset{\text{jelleg}}{\text{hidrofób}} + \underset{\text{jelleg}}{\text{elektronszerkezeti}} + \underset{\text{jelleg}}{\text{sztérikus}}$$

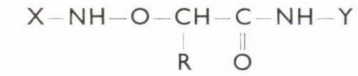
HANSCH–EGYENLET

$$\log(\text{biológiai hatás}) = x_1\pi + x_2\pi^2 + x_3\sigma + x_4 Es + x_5$$

5. ábra. Hansch-modell és Hansch-egyenlet

5. táblázat

Antituberkulotikus hatású aminoxiecetsav-származékok



Vegyület-szám	Szubsztituens		
	X	R	Y
11	H	H	fenil
12	H	H	p-klór-fenil
33	H	H	o-metoxi-fenil
49	H	H	p-hidroxi-fenil
56	H	H	p-nitro-fenil
60	H	H	metilkarbamoil
71	H	H	tiokarbamoil
01	H	H	p-Cl-benziloxi
19	H	H	benziloxi
17	H	H	p-nitro-benziloxi
07	H	H	H
23	acetil	H	fenil
69	karbamoil	H	fenil
41	H	metil*	fenil
47	H	metil**	fenil
62	H	benzil	o-metoxi-fenil
64	H	fenil	o-metoxi-fenil
16	aminoxi-acetil	H	p-Cl-benziloxi
28	glicil	H	p-nitro-benziloxi
53	H	benzil*	etoxi
54	H	benzil*	dodeciloxi
59	H	metil	p-Cl-benziloxi
68	H	fenil	p-Cl-benziloxi

*(L)-módosulat.
**(D)-módosulat.

az elektronszerkezeti hatások kifejezésre a Hansch-egyenletben a megfelelő szubsztituens Hammet-állandója, a sztérikus hatások kifejezésére az egyenletben a Taft-állandó szerepel. A hidrofób jelleg reprezentálására Hansch 1964-ben külön lineáris szabadenergia-állandót definiált [7], ez a π-érték. Formailag a π-érték a szubsztituens hidrogén szubsztituenshez viszonyított n.oktanol-víz megoszlási hányadosának logaritmusával egyenlő:

$$\pi = \log (P_x/P_H)$$

A képletben P_x az X csoporttal szubsztituált, P_H a hidrogénatommal helyettesített származékot jelöli.

Az 5. táblázatban látható antituberkulotikus hatású aminoxi-ecetsavszármazékokat Kisfaludy Lajos, Dancsy Lajos és Patthy Ágnes állították elő a Kőbányai Gyógyszerárugyárban, a hatásvizsgálatokat Szabó István végezte a Korányi TBC-intézetben [8].

A vegyületekre vonatkozólag több Hansch-egyenletet számítottunk ki, ezek közül a 6. táblázatban feltüntetett volt az egyik legjobb. A több helyen

6. táblázat

Antituberkulotikus hatású aminoxiecetsav-származékok Hansch-analízise

$$MIC^* = 3{,}84\,\pi_X + 1{,}21\,\pi_X^2 + 2{,}92\,\pi_R - 0{,}70\,\pi_R^2 + 1{,}78\,E_{s,R} + 1{,}40\,\pi_Y - 0{,}28\,\pi_Y^2 + 2{,}53;$$
$$n = 23;\ r = 0{,}84;\ s = 0{,}91;\ F\,\% = 0{,}001$$

Vegyület-szám	Változók				Biológiai hatás	
	π_X	π_R	$E_{s,R}$	π_Y	mért	számított**
11	0,0	0,0	0,0	2,13	5,0	4,0
12	0,0	0,0	0,0	2,84	4,0	4,0
33	0,0	0,0	0,0	2,11	5,0	4,0
49	0,0	0,0	0,0	1,46	3,0	4,0
56	0,0	0,0	0,0	1,85	4,0	4,0
60	0,0	0,0	0,0	−1,00	1,0	1,0
71	0,0	0,0	0,0	−1,10	1,0	1,0
01	0,0	0,0	0,0	2,40	5,0	4,0
19	0,0	0,0	0,0	1,69	3,0	4,0
17	0,0	0,0	0,0	1,41	3,0	4,0
07	0,0	0,0	0,0	0,0	2,0	3,0
23	−0,71	0,0	0,0	2,13	5,0	2,0
69	−1,61	0,0	0,0	2,13	0,0	1,0
41	0,0	0,50	−1,24	2,13	4,0	3,0
47	0,0	0,50	−1,24	2,13	3,0	3,0
62	0,0	2,69	−1,62	2,84	4,0	4,0
64	0,0	2,13	−3,82	2,84	1,0	0,0
16	−2,92	0,0	0,0	2,40	4,0	3,0
28	−1,90	0,0	0,0	1,41	0,0	1,0
53	0,0	2,69	−1,62	0,0	3,0	2,0
54	0,0	2,69	−1,62	5,0	2,0	2,0
59	0,0	0,50	−1,24	2,40	3,0	3,0
68	0,0	2,13	−3,62	2,40	0,0	0,0

* Biológiai hatásérték = [hígítás lépésszáma − 1]/hígítás kezdeti koncentrációja, mcg/ml, ahol a határhígításokkal a vegyületek $H_{37}R_V$ Mycobacterium tuberculosis elleni minimális növekedésgátló koncentrációját állapították meg.

** Egész számra kerekítve

szubsztituált és viszonylag eltérő típusú szubsztituensekkel helyettesített vegyületek hatás-szerkezet összefüggéseit csak a szubsztituens-helyekre különkülön megadott fizikokémiai tényezőkkel lehetett figyelembe venni. Az egyenlet 9 esetben eltérés nélkül, 13 esetben egy hatásegység-eltéréssel, 1 esetben három hatásegység-eltéréssel adta vissza a mért hatásokat.

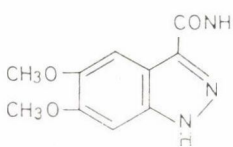
A Hansch-egyenlet alapján legfeltűnőbb, hogy a savamid-szubsztituens az antituberkulotikus hatást nem elektronszerkezeti tényezőkön, hanem a szubsztituens lipofil jellegén keresztül befolyásolja. A lipofil jelleg hatásbefolyásoló szerepe mindhárom szubsztituensnél döntő, de nem azonos irányú: ez magyarázhatja azt, hogy az egész molekula lipofil jellegét megadó logP értékkel nem kaptunk kielégítő regressziós egyenletet. A lipofil jelleg hatásbefolyásolása az aminoxi-ecetsav amin-csoportjához kapcsolódó csoport esetében a legkifejezettebb, ezután következik az α-szénatom szubsztituense, majd a savamid-szubsztituens. Az α-szénatom szubsztituensével szemben követelmény, hogy annak térkitöltése minél kisebb legyen, erre utal az E_s tényező pozitív regressziós koefficiense. A regressziós egyenlettel számított hatástól kiugróan eltér a 23. sz. származék hatása, feltételezhető, hogy a vegyület a többi származéktól eltérő módon hat.

A Hansch-egyenlet a hatás-szerkezet összefüggések vizsgálata mellett hatásbecslésre is használható.

A gyulladásgátló dialkoxi-indazol-származékokra vonatkozólag 1973-ban számítottuk ki a 7. táblázatban látható egyenletet [9.] A vegyületeket az EGYT-ben Pallós László laboratóriumában Magdányi László állította elő,

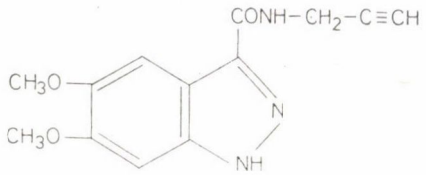
7. táblázat

Gyulladásgátló hatású indazol-származékokra vonatkozó Hansch-elemzés



Sorszám	R	δ^*	π	Gyulladásgátló szerek		
				mért	számított	különbség
1.	ciklo-hexil	−0,15	2,46	11,4	12,7	−1,25
2.	n-hexil	−0,16	3,00	0,0	5,1	−5,1
3.	fenetil	0,077	3,13	46,0	35,6	10,3
4.	benzil	0,23	2,63	26,9	44	−17
5.	hidrogén	0,39	0,00	14,8	17,4	−2,6
6.	etil	−0,10	1,00	44,4	38,1	6,3
7.	fenil-propil	−0,02	3,63	31,8	20,2	11,6
8.	fenil-butil	−0,06	4,13	0,0	6,1	−6,1
9.	β-hidroxi-fenetil	0,59	1,97	12,0	8,0	4,0

a gyulladásgátló hatást a PETŐCZ LUJZA vezetése alatt álló vállalati farmakológiai laboratóriumban határozták meg [10]. Számítás utján olyan vegyületek hatását kellett becsülni, amelyek a patkányon mért akut toxicitás LD_{50} érték 10%-ának megfelelő dózisban legalább 30%-kal csökkentették a patkány mellső lábán karrageninnel kiváltott ödéma térfogatát. Az EGYT-2079 sz. vegyületre adott hatásbecslés egyezett a később mért értékkel (6. ábra).



EGYT-2079

g% számított (1973): > 30%
g% mért (1974): > 30%

6. ábra. Példa Hansch módszerrel adott reális hatásbecslésre

A Hansch- és Free—Wilson-vizsgálatok ma a kvantitatív hatás-szerkezetvizsgálati eljárásoknak olyan alaprétegét képezik, mint az elemanalízis a szerveskémiában; elvégzésük szükséges, de bonyolultabb esetekben a vizsgálati eredmény önmagában nem elegendő. A hasonlóság az analitikával abban a vonatkozásban is fennáll, hogy az alaposabb elemzés itt is összetettebb és ritkábban használt módszerek alkalmazását igényli, és a módszerek kiválasztására és az alkalmazás módjára igen nehéz általános sémát adni. [11]. A Hansch-módszernél gyakori és súlyos probléma, hogy a megfelelő mért vagy számított fizikokémiai paraméterek nem állnak rendelkezésre; az említett indazol-származékoknál például a témára fordított idő fele a megfelelő paraméterek irodalmazásával, majd számításával ment el. Bizonytalanná teheti a Hansch-elemzés eredményét a fizikokémiai paraméterek pontatlansága is. A Free—Wilson számítás alapmodellje a szubsztituensek kölcsönhatását nem veszi figyelembe, bár ez a probléma az egyenletek megfelelő felállításával csökkenthető. A regressziószámítással kapott összefüggés nem feltétlenül takar oksági kapcsolatot, az összefüggés lehet véletlenszerű, vagy pusztán annak eredménye, hogy az egyenlet függő és független változói olyan közös tényezőktől függenek, amelyek az egyenletben nem is szerepelnek. Ez a probléma különösen súlyos a kvantumkémiai úton számított szerkezeti jellemzőket tartalmazó hatás-szerkezet egyenleteknél, ahol gyakran nem áll rendelkezésre megfelelő modell a hatás-szerkezet összefüggésének olyan általános leírására, mint a Hansch-modell esetében. A legsúlyosabb kérdést azonban a biológiai hatásadatok pontossága jelenti, és az, hogy az idézett módszerekben a biológiai hatásadatokat jelenté-

süktől elszakítva, számokként, legjobb esetben valószínűségi változók legvalószínűbb értékeként kezeljük.

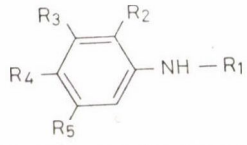
Az a tény, hogy a szám formájában reprezentált biológiai hatásadat jelentése könnyebben torzul, mint a szám mellett szöveges információval is jellemzett hatásadaté, szükségessé teszi, hogy a matematikai jellegű hatás-szerkezet vizsgálatoknál ne csak a szerkezet mögött rejlő általánosabb tényezőket keressük, hanem a biológiai hatásadatok mélyebb összefüggéseit is vizsgáljuk. Ez az elemzés mintegy „melléktermékként" új hatás-szerkezet összefüggéseket is szolgáltathat.

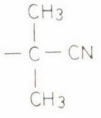
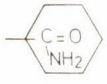
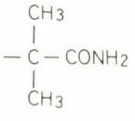
A 3.—6. táblázatban megadott antifungális anilin-származékok esetében a Free—Wilson-vizsgálatnál nagy problémát jelentett az, hogy az egyenletben függő változóként milyen biológiai hatást szerepeltessünk. A vegyületek hatását 7 növényi gomba ellen mérte meg a biológus. Ha a gombákra külön-külön számítunk egyenleteket, úgy nagysága miatt értelmezhetetlen számhalmazt kapunk. Matematikailag kézenfekvő volt az átlaghatások alkalmazása: az átlaghatásnak azonban csak akkor van fizikai tartalma és ebből következően prediktív értéke, ha egyértelmű összefüggésben áll a gombaellenes hatást befolyásoló tényezőkkel. A kérdés vizsgálatára főkomponens-elemzést végeztünk [12], a számításba bevontuk az időközben előállított 17 származék in vitro fungicid hatását is (8. táblázat). A főkomponens-elemzés eredményeképpen megállapítható, hogy a gombaellenes hatás lényegileg háromféle egymástól független tényezővel — élettani folyamattal vagy folyamatsorral áll kapcsolatban. A főkomponens-elemzés eredményét faktoranalizissel [13] pontosítottuk, majd a három faktor alkotta térben elhelyezkedő vegyületpontokat nemlineáris vetítési technikával [14] síkba vetítettük. A vetítés eredményeképpen kapott ábrán (7. ábra) a vegyületeket pontok reprezentálják, ha két pont közel esik egymáshoz, az arra utal, hogy a hatásukat befolyásoló élettani tényezők szempontjából hasonlóak egymáshoz. Az ábra alapján választ kaptunk a felvetett kérdésre, a pontok ugyanis az átlagos hatás alapján rendezve helyezkednek el, esetünkben tehát jogos az átlagos hatást az antifungális hatás reális mértékének tekinteni. A nemlineráis vetítési technika eredménye azonban további elemzésekre is lehetőséget nyújtott: megállapítható, hogy a vegyületek az aminhoz kapcsolódó csoport szerint elkülönülnek egymástól, tehát e csoportok nemcsak a hatás mértékét, hanem a hatás fajtáját is befolyásolják (8. ábra). Sőt, összefüggést lehetett találni az in vitro eredmények és a vegyületek három különböző teszten mért in vivo növényi antifungális hatása között is, és a vetítési kép segítségével vizsgálni lehetett az in vitro—in vivo hatások összefüggését. Az összefüggés alapján adható predikció hibáját további számítással, diszkriminancia-analízissel lehetett becsülni.

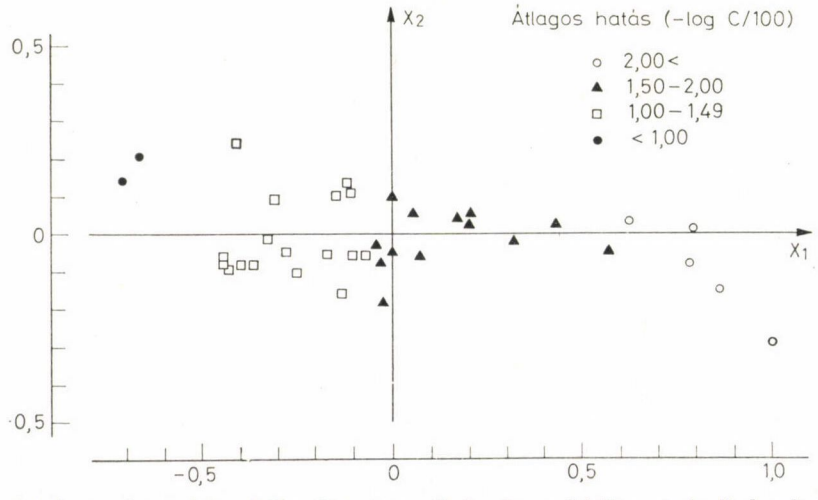
Ha a két alapmódszer, a Hansch és Free—Wilson-eljárás hatékonyságát a hatás-szerkezeti problémák megoldására és új vegyületek predikciójára vonatkozólag egységnyinek tekintjük, úgy becslésem szerint ez a hatékonyság

8. táblázat

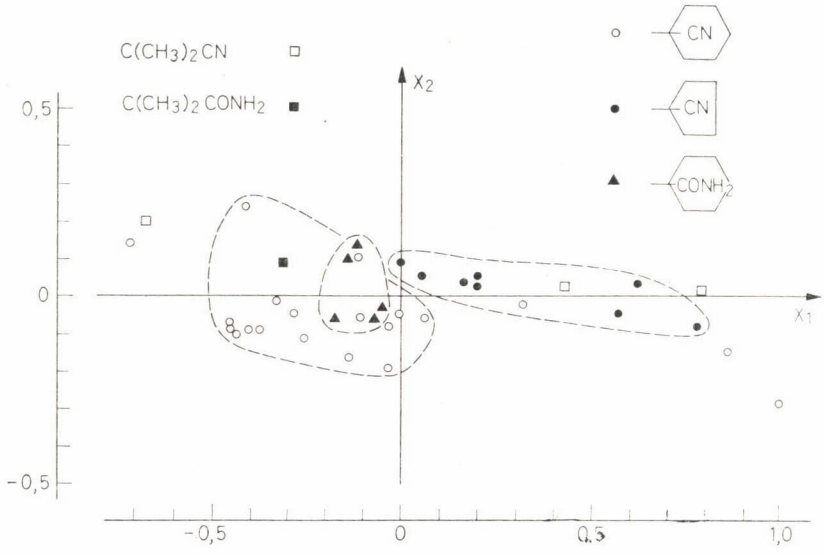
Antifungális hatású ciano-alkil-anilinekre vonatkozó kiegészítő adatok



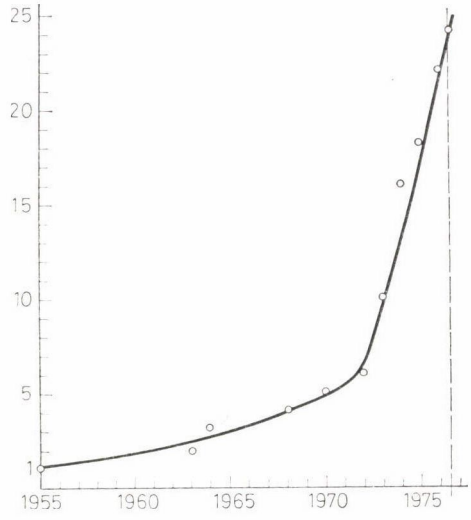
R	Vegyület	R_2	R_3	R_4	R_5
	XXVI	H	H	CH_3	H
	XXVII	H	H	OC_2H_5	H
	XXVIII	H	H	Br	H
	XXIX	H	H	F	H
	XXX	H	NO_2	H	H
	XXXI	H	H	$N(CH_3)_2$	H
	XXXII	H	H	NO_2	H
	XXXIII	H	H	H	H
	XXXIV	H	H	NO_2	H
	XXXV	H	H	Br	H
	XXXVI	H	H	H	H
	XXI	H	H	H	H
	XXII	H	H	F	H
	XXIII	H	F	H	H
	XXIV	H	Cl	H	Cl
	XXV	H	H	Cl	H
	XXXVII	H	H	H	H



7. ábra. A helyettesített ciano-alkil-anilinszármazékoknak megfelelő pontok elhelyezkedése az in vitro fungicid hatás faktorterében: a nemlineáris vetítési technika eredménye



8. ábra. Helyettesített ciano-alkil-anilinszármazékok elkülönülése az alkilcsoport szerint



9. ábra. A matematikai alapú hatás-szerkezetvizsgálati eljárások számának alakulása 1955—1976

az 1972-ig bezárólag leírt módszerek révén megkétszereződött, az utóbbi években leírt eljárások következtében pedig kb. négyszeresére nőtt. Ha a szakirodalomban nyomon követjük az évről-évre leírt új módszerek számának alakulását, meglehetősen dinamikus fejlődés figyelhető meg (9. ábra). Dacára azonban a számos új eljárásnak, a kvantitatív hatás-szerkezet vizsgálatok hozzá-

járulása a hatás-szerkezet összefüggések ismeretanyagának bővüléséhez ma még nem jelentős. A technikailag nem bonyolult Hansch- és Free—Wilson-módszerek ugyan elterjedtek, tényleges alkalmazási körük azonban sokkal kisebb a potenciálisnál. Úgy vélem, hogy ez elsősorban az alábbi tényezőkre vezethető vissza:

Az új eljárások leírásánál a közlemények már ismertnek tételezik fel a kvantitatív hatás-szerkezet vizsgálatok alapjait és ezért e munkák a szakterületen kívül állók számára nehezen érthetők;

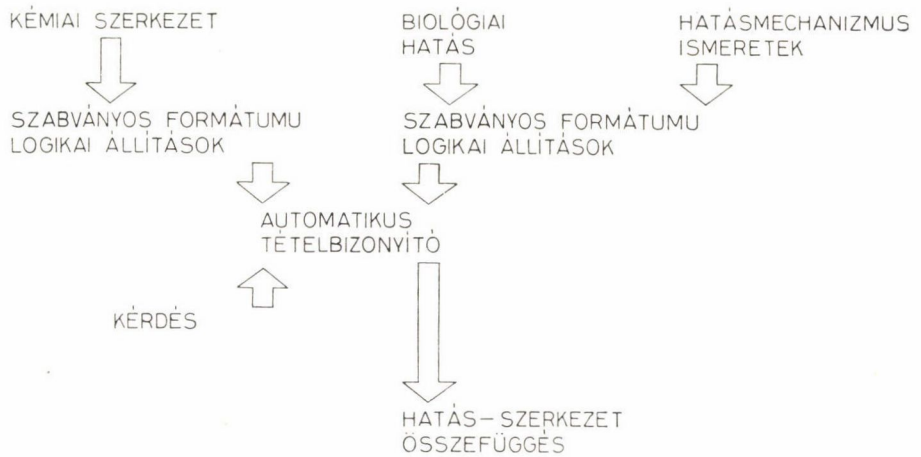
Az új készítmények kutatása szempontjából valóban jelentős hatás-szerkezet összefüggéseket nem publikálják, úgyszintén nem írják le a predikciókat sem. Általában, az irodalomban nem áll rendelkezésre olyan összefoglaló mű, amelyből összesítené a kvantitaív hatás-szerkezet vizsgálatok alapján adott predikciókat; jogosnak tűnik az a gyanú is, hogy az irodalomból közleményenként összeszedhető adatok téves képet adnak, hiszen az eredménytelen predikciókról valószínűleg kisebb százalékban számolnak be, mint az eredményesekről.

A szakterület félreismerésének az is gyakori oka, hogy a kvantitatív hatás-szerkezet vizsgálatokat sokan a Hansch és Free—Wilson-vizsgálatokkal és a kvantumkémiai jellemzőkkel végzett regressziószámítással azonosítják és elfeledkeznek a további majd 20 módszerről. Miután az alapmódszerek mechanikus alkalmazása nem hozza meg számukra a várt eredményeket, az egész szakterületre vonatkozólag rossz véleményt alkotnak.

A matematikai hatás-szerkezet vizsgálati eljárások elterjedését azonban véleményem szerint az akadályozza leginkább, hogy ezek a módszerek nagyon távol állnak a gyógyszervegyészek ismeretanyagától és szemléletmódjától. Ez a probléma mind külföldön, mind belföldön fennáll; Európában mindössze négy egyetemen oktatják tudomásom szerint a kvantitatív hatás-szerkezet vizsgálati eljárásokat — ezek között ma már Budapest is szerepel a Műegyetem Szerves Technológia Tanszékén tartott fakultatív továbbképző kurzus és a Mérnöktovábbképző Intézet tanfolyama révén. Úgy gondolom, hogy e miatt a probléma miatt különösen nagy jelentőségű a hatás-szerkezet vizsgálati eljárások egy új csoportja.

A mesterséges intelligenciakutatások egy része igen régóta arra irányul, hogy a matematikai logika felhasználásával úgy automatizálja a következtetést, hogy ezzel éppen úgy segítséget nyújtson a logikus emberi gondolkodásnak, mint ahogy a komputerek a számítások elvégzése révén a számolgatásban segítenek [15]. A dedukciót igénylő következetetésekre vonatkozólag ez a törekvés sikeresnek mondható, és éppen Budapesten születtek először eredmények a módszerek hatás-szerkezet vizsgálati alkalmazása terén [16]. A módszerek közös lényege az, hogy a hatás-szerkezet közötti összefüggést itt nem számokon végzett művelet eredményeképpen kapjuk, hanem ezeket a „tételbizonyítónak" nevezett formális logikai algoritmus következteti ki (10. ábra). Ez az algoritmus természetesen számokat is képes feldolgozni: így olyan prog-

ramok készíthetők, amelyek a számítási módszerek eredményeképpen kapott számszerű hatás-szerkezet vizsgálati eredményeket hagyományos ismeret-struktúrával rendelkező gyógyszervegyész számára is érthető, szavakban kifejezett hatás-szerkezet összefüggéssé fordítják le. Ilyen jellegű kísérleti programunk már működik, úgy véljük, ennek a közelítési módnak nagy távlati jelentősége van.



10. ábra. Automatikus tételbizonyítón alapuló hatás-szerkezetvizsgálati eljárások logikai vázlata

A tételbizonyító alapú eljárások másik nagy jelentőségű alkalmazása a hatásmechanizmusra vonatkozó adatokból történő automatikus következtetés egy-egy vegyület hatásmechanizmusára vagy a hatásmechanizmusból következő hatásra vonatkozólag. Ez a módszercsalád már nagyon távol esik a Hansch által megfogalmazott „kvantitatív" hatás-szerkezet vizsgálati koncepciótól: Sem a kiinduló adatok, sem a végeredmény nem számszerű, hanem a természetes nyelvhez közel eső szabványosított kifejezésekből áll.

Ennek a problémamegoldási módnak a hatás-szerkezet vizsgálatokon túlmutató, általánosabb természettudományos jelentősége lehet: mindenhol alkalmazható, ahol a problémamegoldás kevés számú logikai lépésből áll, a problématerület interdiszciplináris jellegű és a részterületek áttekintése nagy adatmennyiség ismeretét és speciális szaktudást (szemléletmódot) tételez fel. Az egyes részterületekre vonatkozó ismeretek adatai a területek szakértőitől származnak, a következtetési szabályokat az egész problématerületet áttekintő témavezető és a részterület szakértője együttesen állapítja meg.

Legnagyobb terjedelmű programunk ebből a típusból gyógyszerinterakciók automatikus kikövetkeztetésére szolgál (11. ábra). A programmal eddig mintegy 200 potenciálisan gyógyszerkölcsönhatást találtunk, ezek közül néhányat a szakirodalom alapján azonosítani lehetett [17.]

A tételbizonyítón alapuló módszerek nagyon fontos segítséget nyújtanak az alapszintű hatás-szerkezet vizsgálati módszerek automatizálásához. Van olyan témánk, ahol az eddig kiszámított Hansch-egyenletek száma meghaladta a háromszázat és hetenként válik szükségessé új egyenletek számolása. Ilyen nagy mennyiségű számításnál komoly előnyt jelent, ha a számítások néhány fázisát automatizálni tudjuk (12. ábra). E célra szolgáló programrendszerünk inputja a vegyületek kódlapra írt szerkezeti képlete és biológiai hatása; eredményként automatikusan számítjuk a vegyületek Hansch-paramétereit és félautomatikusan a Free—Wilson-egyenletet. A program például olyan feladatot old meg eközben, hogy felismeri a vegyületeken belül a delokalizálható π-kötéssel rendelkező szerkezeti részleteket, vagy általános képletű formájában megadott szerkezeti részleteket keres vissza [18.]

*

Ezúton köszönöm munkatársaimnak a számítások elvégzésében nyújtott segítséget, így köszönetet mondok Kovács László biokémikusnak, Kardos János, Futó István, Szeredi Péter és Szeredi János matematikusoknak, továbbá Mátrai György vegyészmérnöknek, Timár Mária és Harsányi Mariann programozóknak. Köszönettel tartozom Kisfaludy Lajosnak és Mészáros Zoltánnak, mivel engedélyezték szerződéses munka keretében kapott eredmények ismertetését.

IRODALOM

1. A. Crum—Brown, T. Frazer: Trans. Roy. Soc. Edinburgh **25** 151, 693 (1868—1869).
2. C. Hansch, Drug Design, I. kötet, p. 271. (Academic Press, New York, 1971).
3. A. Verloop, Drug Design, III. kötet, p. 133. (Academic Press, New York, 1972).
4. S. M. Free, J. W. Wilson: J. Med. Chem. **7** 395 (1964)
5. Röhrich J., Kisfaludy L., Darvas F., Pálosi É., Szporny L., előadás a IV. Gyógyszerkutatási Konferencián, 1974. VIII. 25., rend: Magyar Gógyszerészeti Társaság.
6. B. Bordás, M. Kovács, M. Tüske, F. Darvas, Gy. Matolcsy: Proceedings of 5th Reinhardtsbrunn Symposium of Section of Microbiology of the Biol. Soc. of the GDR, közlésre elfogadva.
7. C. Hansch, R. M. Muir, T. Fujita, P. P. Maloney, F. Geiger, M. Streich: J. Amer. Chem. Soc. **85** 2817 (1963).
8. L. Kisfaludy, L. Dansci, Á. Patthy, Gy. Fekete, I. Szabó: Experientia **27** 1055 (1971).
9. Darvas F., Magdányi L., Buda L.: Magy. Kém. Lap. **30** 208 (1975).
10. L. Magdányi: Acta Pharm. Hung. **43** 142 (1973); P. Görög, L. Petőcz: Acta Pharm. Hung. **43** 147 (1973).
11. W. P. Purcell: Eur. J. Med. Chem. **10** 335 (1975).
12. A. Cammarata, G. K. Menon: J. Med. Chem. **19** 736 (1976).
13. W. Jahn, H. Vahle, A faktoranalízis és alkalmazása. (Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó, Budapest, 1974).
14. J. W. Sammon jr.: IEEE Trans. Comp. **C—18** 401 (1969).
15. N. J. Nilsson, Problem-Solving Methods in Artificial Intelligence (McGraw-Hill Book Company, New York, 1971): Futó I., Szeredi P.: Információ Elektronika **12** 108 (1977).
16. Darvas F., Futó I., Szeredi P.: Számítástechnikai és kibernetikai módszerek alkalmazása az orvostudományban és a biológiában c. konferencia kiadványa, p. 413, Szeged, 1976, Szerk: Muszka Dániel.

17. F. Darvas, I. Futó, P. Szeredi: Internat. J. of Biomedical Computing, közlésre elfogadva.
18. F. Darvas, I. Futó, J. Szeredi, P. Szeredi, Gy. Mátrai: Artificial Intelligence, közlésre elfogadva.
19. A. Pullman, B. Pullman: Advances Cancer Res. **3** 117 (1955)
20. P.J. Harrison: J. Appl. Stat. **17** 226 (1968)
21. L. B. Kier: Molecular Orbital Studies in Chemical Pharmacology (Springer Verlag, New York, 1970).
22. J. G. Topliss: J. Med. Chem. **15** 1006 (1972).
23. C. Hansch, S. H. Unger, A. B. Forsythe: J. Med. Chem. **16** 1217 (1973).
24. S. A. Hiller, V. E. Golender, A. B. Rosenblit: Computers in Biomedical Research **6** 411 (1973).
25. K. L. H. Ting, R. C. T. Lee, G. W. A. Milney, M. Saphiro, A. M. Guardino: Science **180** 417 (1973).
26. M. L. Weiner, P.K. Weiner: J. Med. Chem. **16** 655 (1973).
27. T.K. Lin: J. Med. Chem. **17** 151 (1974).
28. R. D. Cramer, G. Redl, Ch. E. Berkoff,: J. Med. Chem. **17** 533 (1974).
29. I. C. Martin, J. B. Holland, Ch. H. Jarboe, N. Plotnikoff: J. Med. Chem. **17** 409 (1974).
30. F. Darvas: J. Med. Chem. **17** 799 (1974).
31. T. M. Bustard: J. Med. Chem. **17** 777 (1974).
32. K. C. Chu: Anal. Chem. **46** 1181 (1974).
33. P. P. Mager: Arzneim. Forsch. **25** 1006, 1270, 1355, 1475, 1745 1864 (1975); Arzneim. Forsch. **26** 26, 185 (1976).
34. G. W. Adamson, J. Chem. Doc. **15** 55 (1975).
35. I. E. Dubois: Eur. J. Med. Chem. **11** 225 (1976).
36. F. Darvas, I. Futó, P. Szeredi, Proceedings of the Symp. on Chemical Structure — Biological Activity Relationships — Quantitative Approaches, Suhl, GDR, 1976, nyomdában.
37. Z. Simon, I. I. Badelascu, A. Chiriac, D. Cenbotarin, S. Hollran, F. Kerck, I. Motoc, M. Mrarec, Z. Szabadai, Proceedings of the Symp. on Chemical Structure-Biological Activity Relationships — Quantitative Approaches, Suhl, GDR, 1976, nyomdában.
38. L. J. Stolzberg: J. Amer. Chem. Soc. **99** 439 (1977).
39. J. G. Topliss: J. Med. Chem. **20** 463 (1977).
40. L. Hodes, G. F. Hazard, R. I. Geran, S. Richman: J. Med. Chem. **20** 469 (1977).

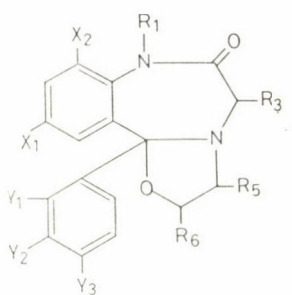
Hozzászólás

A kvantitatív korrelációk problematikájához

LUKOVITS ISTVÁN
(MTA Központi Kémiai Kutató Intézet, Budapest)

Felszólalásom a kvantitatív korrelációk problematikájához kapcsolódik. Az MTA Központi Kémiai Kutató Intézetében 1971 óta folynak olyan vizsgálatok, amelyeknek célja a biológiailag aktív molekulák sorában kvantitatív korrelációk keresése a kémiai szerkezet és az aktivitási indexek között [1]. Az alkalmazott statisztikai módszerekről (Free—Wilson, Hansch, főkomponens analizis, stb.) összefoglalóan megállapítható, hogy azok előnye elsősorban nem az, hogy segítségükkel egyes molekulák várható farmakológiai tulajdonsága megbecsülhető. E módszerek alkalmazása hozzásegíthet ahhoz, hogy a molekulák nagyobb csoportjából kiválasszuk azokat a származékokat, amelyek várhatóan hatástalanok és ezért a további vizsgálatokból kizárhatók, ill. felismerhető a valószínűleg aktív molekulák csoportja.

A farmakonok hatásmechanizmusáról elsősorban a kvantumkémiai módszerekkel meghatározható elektronszerkezeti indexek és a biológiai aktivitás közötti korrelációk vizsgálatával kaphatunk információt. Erre egy példát

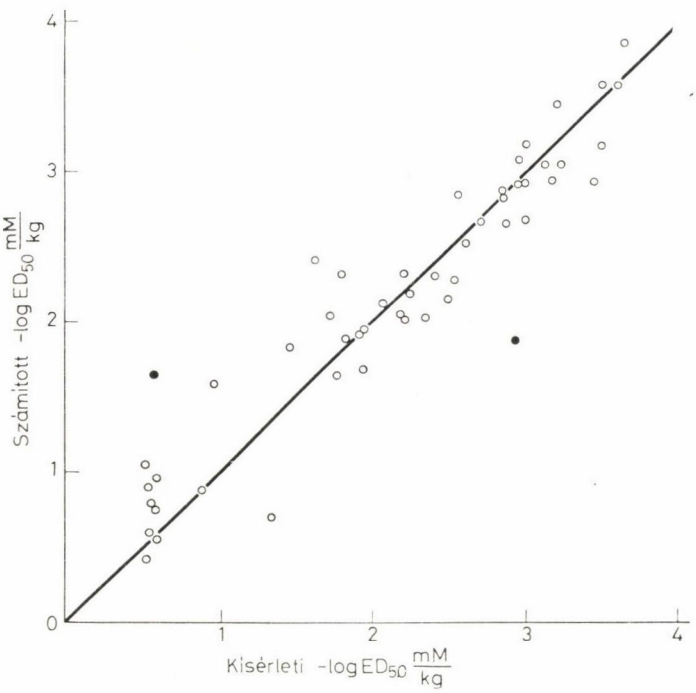


1. ábra. Benzodiazepino-oxazol molekula váza a szubsztituciós pontokkal. (R_1 = H, CH_3, C_2H_5. R_3 = H, CH_3. R_5 = H, CH_3. R_6 = H, CH_3. X_1 = H, CH_3, Cl, Br, NO_2. X_2 = H, CH_3. Y_1 = H, Cl, F. Y_2 = H, Cl. Y_3 = H, Cl.)

szeretnék bemutatni. — Benzodiazepino-oxazol származékok (1. ábra) sorában a Free—Wilson-módszer alkalmazásával kerestünk korrelációt a molekulák kémiai szerkezete és biológiai aktivitása között [2]. A vizsgált 55 származék mért [3] és számított aktivitási értékei (2. ábra) közötti r korrelációs együttható igen magas (r = 0.932). A statisztikai analízissel nyert adatok alkalmasak arra, hogy segítségükkel újabb származékok aktivitását közelítőleg megbecsüljük, de semmiféle információ nem nyerhető a molekulák hatásmechanizmusáról. A benzodiazepino-oxazolokhoz igen hasonló benzodiazepinek sorában

már közvetlenül a molekulák elektronszerkezetére jellemző index, a legfelső betöltött molekulapálya energiája (E_{HOMO}) és a molekulák görcsoldó aktivitása között sikerült szignifikáns összefüggést találni [4]. A kapott korreláció a molekuláknak az ún. csendes kötődési helyekhez (proteinekhez) való kapcsolódásával értelmezhető. Várható, hogy ugyanilyen összefüggés mutatható ki a benzodiazepino-oxazol származékok sorában is.

Meggyőződésünk, hogy a molekulák kvantumkémiai indexei és biológiai aktivitása közötti összefüggések vizsgálata jelentősen hozzásegítheti a gyakorlati kutatót újabb gyógyszerek felfedezéséhez. Ezen a téren is keressük az együttműködést gyógyszeripari, ill. agrokémiai kutatóhelyekkel.



2. ábra. Korreláció a benzodiazepino-oxazol származékok mért (3) és a Free—Wilson-módszerrel számított aktivitási értékei között

IRODALOM

1. Lukovits, I., Biczó, G., Pataki, I.: Experientia Suppl. **23**, 165—170 (1976).
2. Lukovits, I., Ötvös, L.: Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung. (közlésre beküldve)
3. Miyadera, T., Terado, A., Fukunaga, M., Kawano, Y., Kamioka, T., Tamura, C., Takagi, H., Tachikawa, R.: J. Med. Chem. **14**, 520 (1971).
4. Lukovits, I., Ötvös, L.: Studia Biophysica **69**, 187 (1978).

Kémiai Közlemények 50. kötet 1978 p. 117—138

A FIZIOLÓGIAI KONFORMÁCIÓKRÓL

CLAUDER OTTÓ
a kémiai tudományok kandidátusa

(Semmelweis Orvostudományi Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar Szerves Vegytani Intézet, Budapest)

Még 1967-ben, a Magyar Gyógyszerészeti Társaság Debrecenben megtartott III. Gyógyszerkutatási Konferenciáján [1,2] első ízben vetettem fel annak gondolatát, hogy a fiziológiai aktivitás kialakításánál nem kizárólag a konfiguráció, hanem a konformáció is döntő fontosságú lehet. Ez a téma a biokémiában a makromolekulák vonatkozásában régen ismert tény, de a mikromolekulák vonatkozásában ez a terület eddig teljesen elhanyagolt volt. A témával azóta is foglalkozom. Igyekeztem adatokat gyűjteni, az eredményeket kiterjeszteni, majd általánosítani és elméletté fejleszteni. Végül is kialakítottam az ún. fiziológiai konformáció elvét [3—12].

Általánosságban a fiziológiai konformációról és annak elvéről a következőket mondhatom. Első kérdés, hogy miért tartom az anyag konformációs mozgását annyira fontosnak. Az élet alapja ugyanis a mozgás. Egy biológiai struktúra a biológiai elemek állapotának pillanatfelvétele, és a funkció ezeknek strukturális mozgása. Ezt a gondolatot áttéve a szerves kémia területére azt mondhatom, hogy a konfiguráció hasonló a biológiai struktúrának pillanatnyi, fixált állapotával, a konformáció pedig annak strukturális mozgása.

A konformáció szerves vegyületekben — a gyűrűs vegyületek szék-kád átbillenése, de főként az alifás láncot tartalmazó vegyületek jellemző anyagmozgása — nemcsak a kémiai reakciók folyamán jelentkezik dinamikusan, hanem az anyagnak egy állandó mozgását jelenti, mely mind a kémiai, mind a biokémiai miliőben egyaránt fennáll. Ha viszont ez a biológiai miliőben is fennáll, úgy ez egy fiziológiai funkció megindítója vagy esetleg éppen gátlója is lehet.

Próbáljuk most ezt az utolsó gondolatot bizonyítani, majd általánosítani. A vegetatív idegrendszer két kémiai mediátora a szimpatikus idegrendszer noradrenalinja, — szabad és mozgó oldallánccal rendelkező aromás vegyület — és a paraszimpatikus idegrendszer acetilkolinja pedig egy egyszerű lánctípus. Mindkét vegyület konformációra alkalmas, és ilyenformán megvan a képessége arra, hogy bizonyos energia közlése esetén közel azonos, de mégis más és más konformer állásban kapcsolódjék, a sejtre jellemző sztereospecifikus receptorhoz. Az egész szervezetet átjáró vegetatív idegrendszer sejtenkénti specifikus-

ságát nem is tudná másféleképpen szelektívvé tenni, mint egy egyszerű szerkezetű kémiai mediátor változó konformációban kifejtett impulzusával. Így a mediátor képviseli a változó konformert, a membrán pedig a sejtre jellemző specifikus stabil konfigurációt.

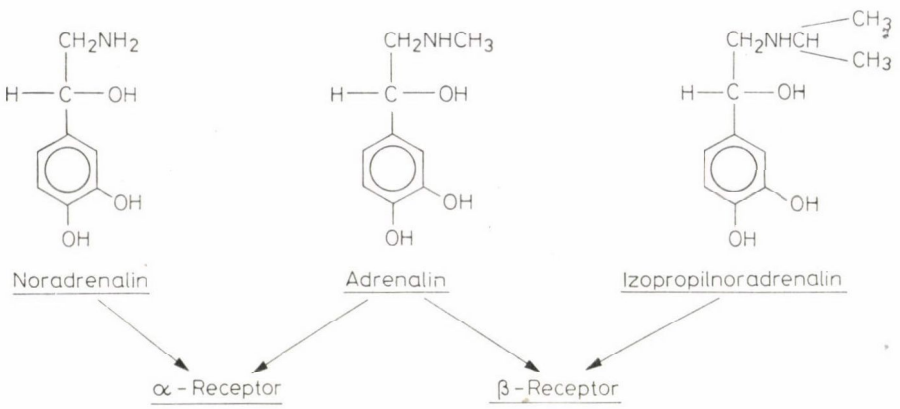
Kérdés, hogy ezt a változó formát, ill. különböző konformer állást milyen módon sikerül bizonyítani, és ezek egyikét egy jellemző fiziológiai hatáshoz rendelni?

Ismeretes, hogy az anyag vagy általánosságban egy szerves vegyület tudományáganként, tehát a szerves kémia, biokémia, farmakológia, ill. fiziológia szintjén mindig újabb és újabb tulajdonságokat mutat fel. Ezen tulajdonságok mindegyike azonban csak a megfelelő tudományág szintjén mérhető és értékelhető. Ha most egy fiziológiai hatás bonyolult mechanizmusának, a makromolekuláris biológia szintjéről kiinduló, átfogó elméletét akarjuk adni, úgy elméletünk csak akkor lehet helyes, ha a vegyületek összes, de tudományáganként mégis különböző tulajdonságait és ezek együttes jelenlétét egy harmonikus és mindent magába foglaló egységbe tudjuk illeszteni.

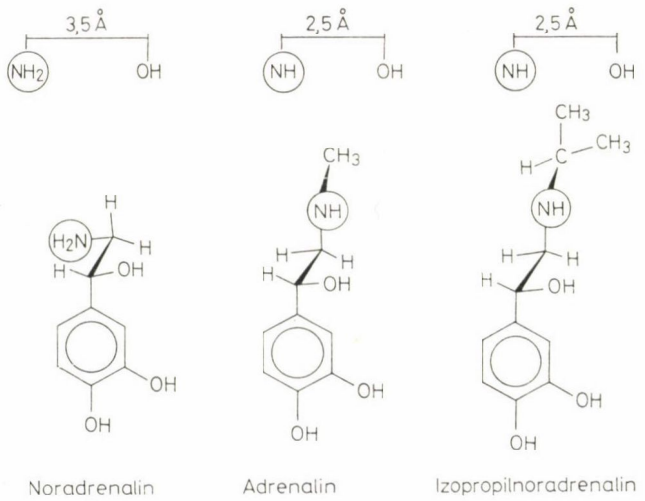
Így induljunk a legmagasabb, ill. legbonyolultabb szintről, a farmakológia, ill. a fiziológia szintjéről. Jelen előadásomban én nem a kémiai szerkezet és a fiziológiai hatás közötti összefüggéseket szeretném tárgyalni, hanem ismert farmakológiai adatok kémiai szemléletével, ill. megközelítésével kívánok foglalkozni.

Ismert fiziológiai tény, hogy a noradrenalin, ill. az adrenalin bizonyos esetekben hasonló, de egyes vonatkozásokban mégis jelentősen különböző fiziológiai hatást mutatnak. Ezt a hatáskülönbözőséget és egyben látszólagos ellentétet Alquist, R. P. 1948-ban az alfa és béta receptorokról felállított elméletében oldotta meg [13] (1. ábra). A noradrenalin csak az alfa receptorokra, az adrenalin az alfa és a béta receptorokra, az izopropilnoradrenalin kizárólag a béta receptorokra hatásos. Fiziológiai hatásukban, mint a fenti táblázatban látható, különbözőek, helyenként ellentétesek. Mindegyikük szerkezetében viszont a királis centrum a D(—)-mandulasavra vezethető vissza. Mindhárom vegyület oldalláncának hidroxil csoportja tehát azonos térállású, bár fiziológiai hatásukban a D. ill. L. forma között jelentős különbség van. A D(—)-noradrenalin hetvenszer erősebb hatású vegyület, mint az L(+) típus. Az adrenalin esetében a D(—) forma 45-ször, a D(—)-izopropilnoradrenalin pedig 800-szor erősebb hatást mutat az L(+) formához viszonyítva [14].

A fiziológiai különbségeket Prelog, V. és Häfliger, O. [15] a három vegyület bázicitásának különbözőségében látta. Pratesi, P. [16] viszont a különbséget a nitrogénatom helyettesítőinek különbségében véli. A fenti megállapított tényekkel egyetértve, de azokon túlmenően magam részéről a fiziológiai hatás kialakulásánál a konformációs lehetőséget, ill. különbséget is jelentős súllyal vetem fel, és így Alquist, R. P. elméletének is eleget tudtam tenni. Így az izopropilnoradrenalin esetében a hidroxil és alkilamin csoportot



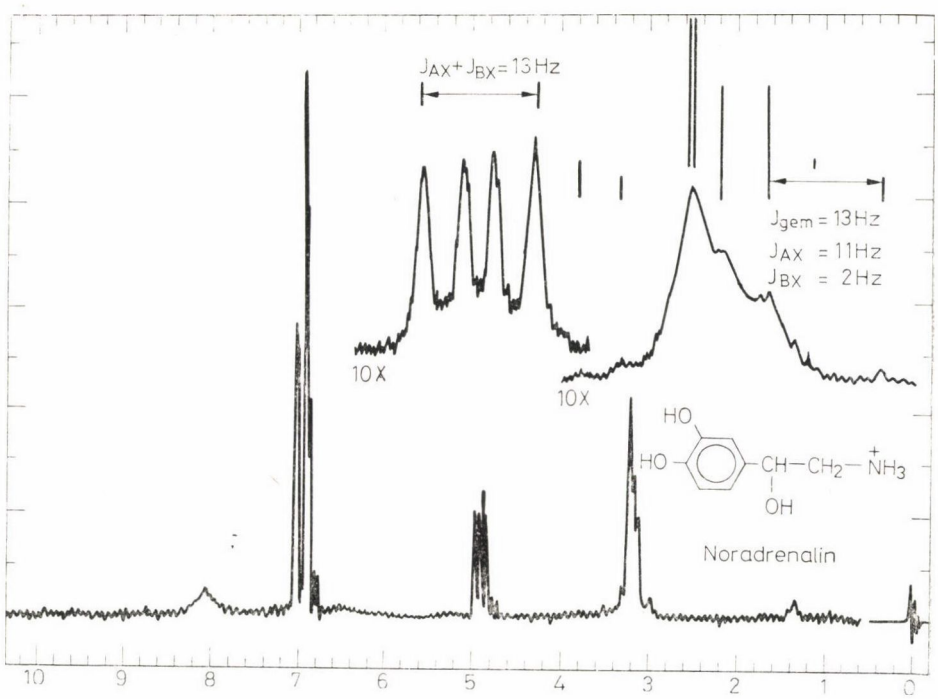
1. ábra



2. ábra

gauche állásban tételezem fel, míg a noradrenalin esetében anti állásban. Az adrenalin mindkét helyzetet felveheti. A gauche állás esetében az OH csoport és az alkilamin csoport 2,5 Å távolságban, anti állás esetén pedig — a noradrenalinnál — 3,5 Å távolságban helyezkedhet el (2. ábra).

A megoldást mi a konformációs vizsgálatokban kerestük és NMR mérések ből indultunk ki. Az irodalomból ismeretes volt még 1961-ből HYNE, J. B. adata [17], ki ezen vizsgálatokat az efedrin és pszeudoefedrinnel végezte el. Vizsgálataiban a konformerek megoszlásának százalékos arányait részben NMR felvételek révén, részben termodinamikai állandókból állapította meg. 1967-ben vizsgálatainkat kiterjesztettük a noradrenalin származékaira. [2]

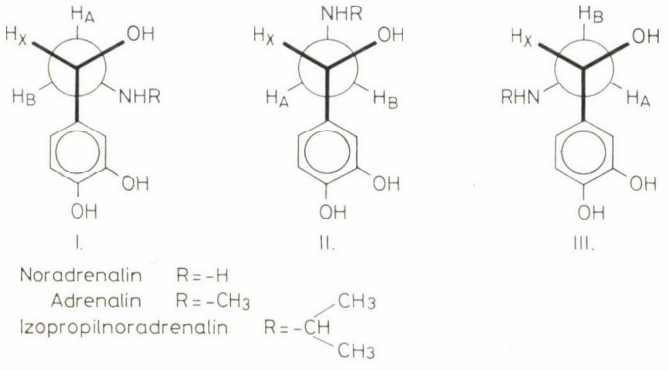


3. ábra

Felvettük a noradrenalin, az adrenalin, az izopropilnoradrenalin, a diklórizopropilnoradrenalin, majd később néhány alfa és béta receptor blokkoló spektrumait. Vizsgálatainkat előbb az MTA Központi Kémiai Kutató Intézetében RADICS LAJOSsal [2] kezdtük el, majd később az intézetünkben működő JEOL PS-100 készülékkel folytattuk TÓTH GÁBOR munkatársammal (3. ábra).

A felvételek meglepő érdekessége az volt, hogy a noradrenalin esetében az oldallánc alfa-hidroxil-csoportot tartalmazó szénatom protonja a szomszédos béta helyezetű CH_2 csoport két hidrogénjével spin-spin kölcsönhatás folytán kvartettet adott. Ennek kettős jelentést tulajdonítottunk. Az egyik a kiralitás, a másik pedig, hogy egy kitüntetett konformer fellépésével kell számolni. Hasonló felbontást mutatott, de bizonyos csekély belső változással az adrenalin is, valamint az izopropilnoradrenalin is. A spektrum részlete és 10-szeres

nagyítása továbbiakban azt mutatta, hogy a noradrenalin spektruma ABX típusnak tekinthető. Ha ezek alapján a noradrenalin csatolási állandóit kiszámoltuk, úgy $J_{AX} = 11$ Hz, ill. $J_{BX} = 2$ Hz értéket kapunk. Ezekből az adatokból egyértelműen kitűnik, hogy csak oly kedvezményezett konformer megjelenésével számolhatunk, melynél egy transz, ill. anti és egy gauche csatolási állandó lép fel. Az alábbiakban megadjuk a három nyitott konformer lehetőségét (4. ábra). A fentiekből következik, miután a három hidrogén (H_X, H_A, H_B) mind gauche állásban vannak, hogy az I. számú konformer eleve kizárható. Ezek alapján csak II., ill. III. konformer állásával kell számolni. A visszamaradó két lehetőség között egyik esetben (II) a fiziológiailag aktív funkciós csoportok: a szekunder alkohol, ill. a metil- vagy izopropilamino



4. ábra

csoport gauche állásban vannak, másik esetben pedig (III) az OH és az aminocsoport anti állásban helyezkedik el. A nyújtott lánc elvének elfogadásával, ill. feltételezésével és a röntgenspektrum, ill. más irodalmi adattal egyezően az adrenalin, ill. izopropilnoradrenalin esetében a funkciós csoportok gauche állását fogadjuk el, mert ez jelenti a molekula számára a stabilabb nyújtott állást. A noradrenalin esetében viszont választásunk az ellentétes anti állásra esett, mert ennek — az ellentétes konformer állás — révén kívántuk az ALQUIST, R. P. [13] elméletében fennálló és a két mediátor közötti fiziológiai különbözőséget kifejezésre juttatni.

Elkészítettük továbbiakban az adrenalin, az izopropilnoradrenalin, valamint a 3,4-diklórizopropilnoradrenalin spektrumát és azt találtuk, hogy H_X protonjának sávja ugyancsak kvartettként jelentkezik. Sajnos az ABX spin rendszert még a 100 MHz-es spektrum sem tagolta kellőképpen és így analízise nem volt lehetséges. Mégis a spektrumok egy részének hasonlósága alapján, alapul véve a noradrenalint, annyit megállapíthatunk, hogy az említett vegyületek minden bizonnyal hasonló konformer állásúak, de nem teljesen azonosak.

Ha most az elvi megállapításokba további finomításokat viszünk be, úgy Karplus egyenletével kiszámíthatjuk, hogy a fentiekben megadott nyitott gauche, ill. anti állások nem pontosan 60, ill. 180 °-ot jelentenek, hanem attól néhány foknyira eltérnek.

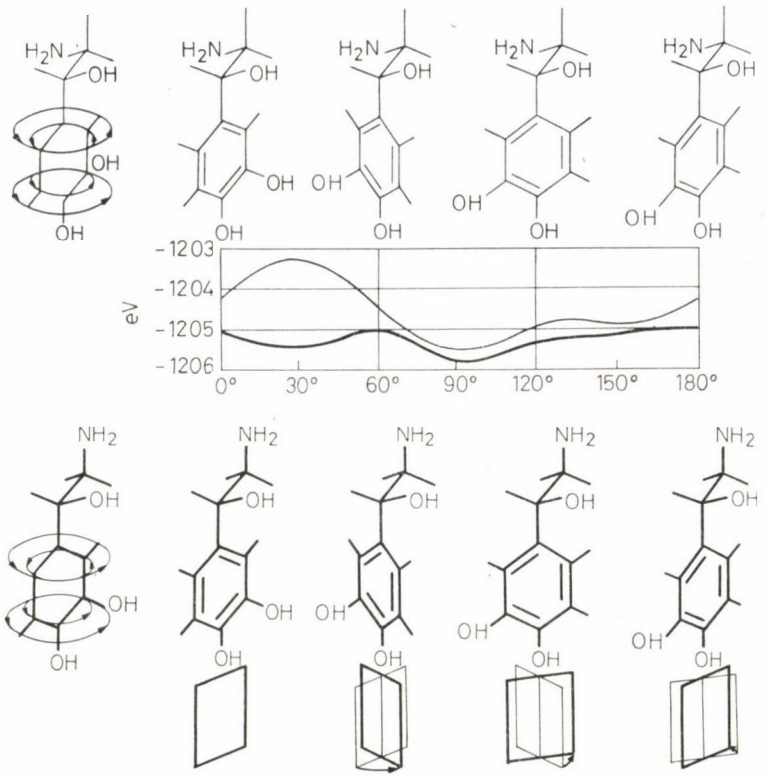
Velünk egyidőben, 1967-ben, PORTHOGESE, P. S. [18] is vizsgálatokat végzett az adrenalin és noradrenalin vonatkozásában. Ő mindkét anyagra gauche konformer állásokat adott meg. A noradrenalin vonatkozásában véleményével annyiban nem értek egyet, hogy ezen állítása ellentétben áll ALQUIST, R. P. közel 30 éves elméletével. PORTHOGESE, P. S. szilárd állapotban felvett IR felvételekből indult ki, ahol többek között a hidroxil csoport és az amino csoport között hidrogénhidat állapított meg.

KIER, L. B. [19] viszont az adrenalin, valamint a noradrenalin esetében, ezt követően, molekulaorbitál számításokat végzett és CARLSTRÖM, D. [20] röntgenspektroszkópiai adataira támaszkodva hasonlóan mindkét anyagra azonos gauche állást számított ki. Ezek az adatok azonban mind szilárd kristály formára és izolált molekulára vonatkoztak. Biológiai miliőben azonban ezen konformer állások változhatnak.

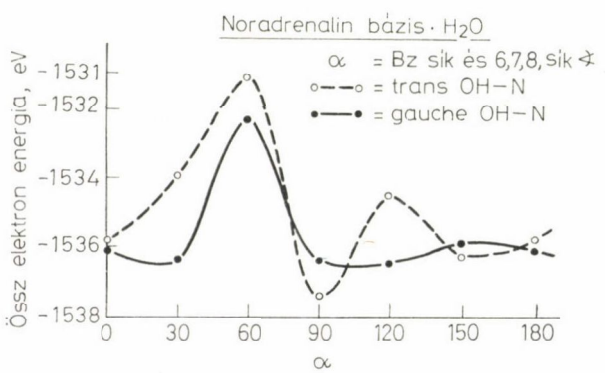
Magunk részéről is elvégeztük KIERhez hasonlóan a vegyület molekulaorbitál számításait FARKAS MARIANN munkatársammal [21—23]. Kérdésünk az volt, hogy a fentiekben elmondott állításunkat elsősorban a noradrenalinra vonatkozóan mennyiben tudjuk igazolni kvantumkémiai számításokkal, és, hogy a fiziológiai hatás kialakulásánál a szín és anti állások esetén miképpen alakulnak az energiaviszonyok, ha az oldallánc említett állása esetén a benzolgyűrű síkját 360 °-kal körbeforgatjuk. A számításokat a benzolgyűrű elfordítása esetén a noradrenalin só, bázis, hidratált, ill. receptorhoz kötött formában adjuk meg. Az izolált molekulára vonatkozó számítási eredményeink a röntgendiffrakciós eredményekkel összhangban a szín állást jelezték alacsonyabb energiájúnak (5. és 6. ábra). Viszont a receptorhoz kötött noradrenalin modellvegyületének konformációs analízise az NH_2 és OH csoportok anti állását jelzi a legalacsonyabb energiájú, legstabilabb konformernek. Az aril gyűrű síkja ez esetben az oldallánc síkjára merőleges.

Az előzőekben felsorolt adatokkal a konformer állásokat tisztán kémiai és fizikokémiai szempontból közelítettük meg. Ezeket csak akkor fogadhatjuk el, ha elgondolásainkat további fiziológiailag aktív vegyületek hasonló adataival egyeztetni tudjuk. Ezek alapján feltételezzük, hogy a noradrenalin az alfa—blokkolókkal, az adrenalin és az izopropilnoradrenalin pedig a béta—blokkolókkal hasonló térszerkezeti és konformációs viszonyokkal rendelkeznek. [4] Ezek alapján elkészítettük a vegyületek NMR felvételeit.

Előbb a béta—blokkolók NMR spektrumaival foglalkozunk, mert ezek szerkezetükben az izopropilnoradrenalinhoz a legközelebb állnak. Képleteiket a 7. ábrán láthatjuk: Az Alderlin, ill. pronetalol úgy szerkezetében, mint NMR felvételében jobb összehasonlítási alapul szolgál, mint az Inderal =

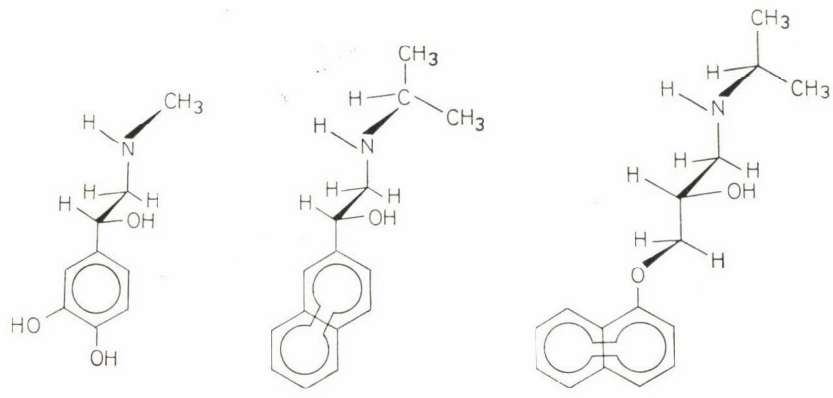


5. ábra

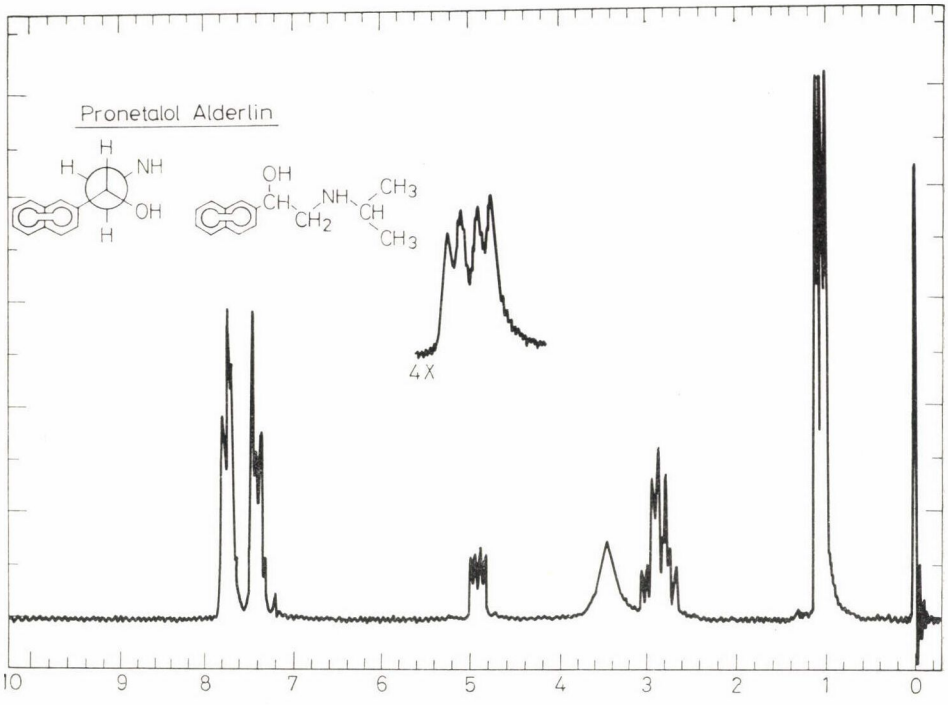


6. ábra

propranolol. Az Alderlin (pronetalol) az izopropilnoradrenalinnal teljesen azonos oldalláncot visel, aromás gyűrűjében van csak változás. Így az oldallánc spektrumának kiértékelése és összehasonlítása megfelelőbbnek látszott, mint az éterkötéssel kapcsolódó Inderal (propranolol) esetében. Az Alderlin (prone-



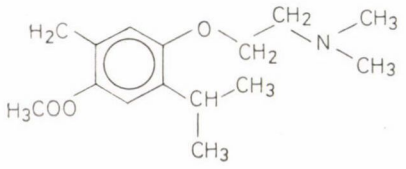
7. ábra



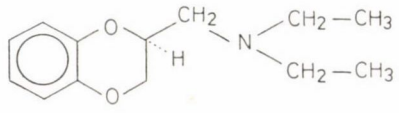
8. ábra

talol) NMR spektrumában a kérdéses kvartett ugyancsak megjelent, amely kitüntetett konformer jelenlétére utal. (8. ábra) Az előzőekhez hasonlítva így a hidroxil és amino csoport gauche helyzetét vehetjük fel, a fiziológiailag aktív konformerként, mely egyben az oldallánc nyújtott és legstabilabbnak látszó állására utal.

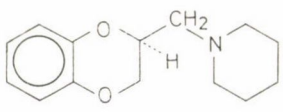
α-Sympatolytica



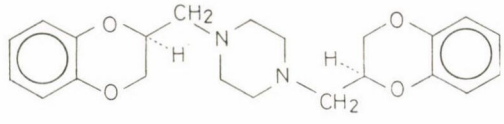
Opilon



Prosimpal

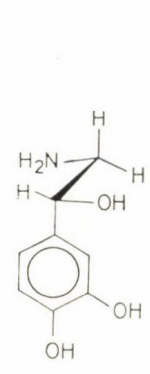


Benodain

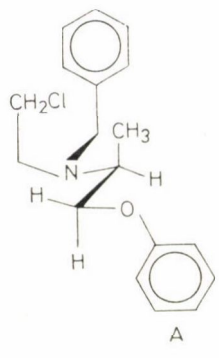


Dibozan

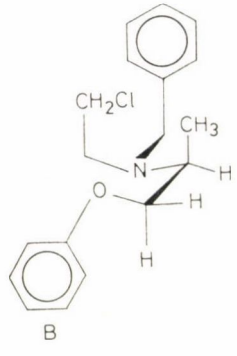
9. ábra



Noradrenalin



A



B

Dibenzilin

10. ábra

Végigmentünk mindazon alfa—szimpatolitikák során is, melyekben alkanolamin-láncot találtunk szabadon vagy beépítetten. Ezeknek több konformer állását ábrázolhatjuk fel. Mi a nyújtott állásban adjuk meg ezek képleteit (9. ábra). Viszont sorba kellett venni a jelenleg legaktívabb dibenzylint is, annak ellenére, hogy hatásmechanizmusának magyarázatát sem kémiai szempontból, sem konformációs vizsgálatok alapján eddig nem kísérelték részleteiben kielégítően megmagyarázni. A 10. ábra a noradrenalin és Dibenzylin képletét mutatja be, nyújtott állásban, anti állású „A" konformer és a gauche állásban a „B" konformer. Elkészítettük a Dibenzylin sósavas sójának, valamint a vegyület bázisának NMR spektrumát is. A só formában az NMR spektrum igen bonyolult felbontást mutatott, a bázis azonban ettől részben eltérő, ill. kifejezőbb volt, és $ABXM_3$ típusra jellemző. A bázis izopropil cso-

portja metil csoportjának lecsatolása esetén a spektrum ABX rendszerre volt egyszerűsíthető. A spektrum kiértékelése viszont azt mutatta, hogy a nitrogénatom és a fenoléteres oxigén nem a feltételezett anti, hanem gauche állásban van. Ez utóbbi adat viszont újabb elgondolást igényel. Hogy a Dibenzylin a tervezett közel pH = 7 vizes miliőjében só, vagy bázis formájában fejti ki fiziológiai hatását, egyelőre nem tisztázott tény. Vízben viszont csak só formájában oldódik. A Dibenzylin bázis lecsatolt felvétele ugyanakkor csak kloroformban volt elkészíthető, tehát ezek az adatok biológiai miliőre közvetlenül nem adaptálhatók, ily módon ezek még további részletvizsgálatokat kívánnak. Egyik feltételezésünk az, hogy a vegyület oldalláncának anti állásból gauche állásba történő elfordulása sok esetben aránylag csekély energiát igényel. A szervezetben talán elég ehhez a receptorhoz való kötődés esetén felszabaduló energia is. Másik feltételezésünk az, hogy alkanolaminek csatolási állandóinak egy konformer állásához való rendelhetőségének megállapításánál nagyon sok esetben gyűrűbe zárt analógok adatait veszik összehasonlításul. Így az alkanolaminokat megfelelően helyettesített morfolin származékok értékeivel vetik egybe.

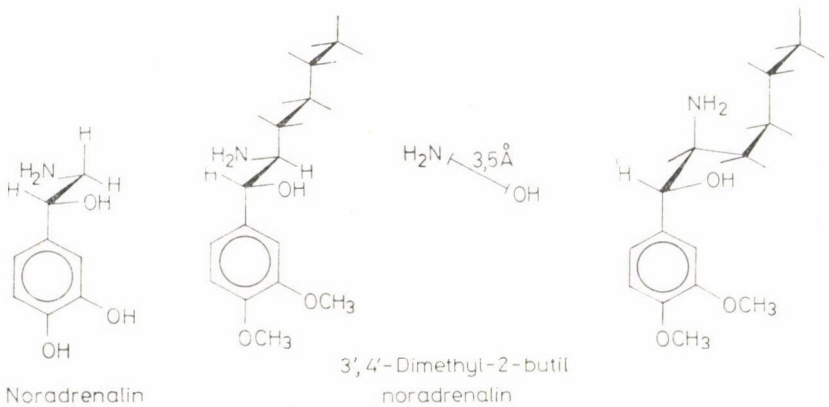
A morfolin oxigén-, ill. nitrogénatomjai, ha azokat egy alkanolaminlánc gyűrűbe zárt formájának tekintjük, úgy azok kizárólagosan gauche állásban lehetnek, de mégis két formában szerepelhetnek: egy szék, ill. egy kád formában. Ennek megfelelően a nitrogén- és oxigénatom tértávolsága viszont 3,0, ill. 2,6 Å között változik. Az oxigén és nitrogén anti állása viszont csak 3-oxipiperidin megfelelő származékánál képzelhető el, ahol a tértávolság a két atom között 3,6 Å. Ha most a Dibenzylin említett és spektroszkópiailag megállapított gauche állását egy szék típusú morfolin gyűrűre helyezzük vagy azt képzeletben gyűrűvé zárjuk, úgy ez csak a nagyobb tértávolságban levő szék formában lehetséges. Ez az adat viszont a nagyobb értéket és a nagyobb tértávolságot mutató nyújtott lánc felé tendáló adatnak tekinthető.

Ha ennek megfelelően viszont mi az adrenalin, ill. noradrenalin fiziológiailag aktív konformerei közötti differenciát — a gauche és anti állások — értelmezését egyszerűsítve oly módon fogalmazzuk, hogy térközelségben van az adrenalin, ill. izopropilnoradrenalin két fiziológiailag aktív funkciós csoportja, és nagyobb tértávolságban a noradrenalin fiziológiailag aktív konformerében, úgy a Dibenzylin NMR spektrumának kiértékelése alapján megállapított gauche állások is azon az alapon, hogy a Dibenzylin láncainak rotációja közben egy morfolin szék, ill. kád formájához hasonló térszerkezetet vehetnek fel — de nyitott formában — és bár a két forma esetén az O és az N helyzete mindig gauche, de egymástól való távolságuk 2.55—2.72Å között váltakozhat. Ez utóbbi nagyobb tértávolság az előbbiekben kifejtett elvek alapján a noradrenalin nagyobb tértávolságot kívánó adatához áll közel.

További nyílt kérdésként marad az, hogy minek tekinthető a Dibenzylin éteres oxigénje: a noradrenalin alkoholos hidroxiljával azonos fiziológiai szere-

pet betöltő csoportnak, vagy csak inkább egy inaktív izosztér csoportnak. Ez esetben viszont a Dibenzylint egy dezoxi-noradrenalin szerkezeten keresztül ható antagonistaként foghatnánk fel. Érdekes viszont az, hogy ha most az éterkötés után kapcsolódó CH_2 csoporton, mint egy prokirális centrumon a D(—)-mandulasavnak megfelelő hidroxilcsoportot építjük be, úgy ez a nitrogénhez viszonyítva kizárólag anti állású lehet. Ez a probléma további kísérleteket igényel, melyekről később számolunk be.

Az intézetben BÖJTHE GÁBORné elkészítette a C-butil-noradrenalin dimetoxi származékát [24]. Elkészítettük a vegyület NMR felvételét és azt találtuk, hogy a vegyületünk az efedrin sornak megfelelő eritro sor tagja.



11. ábra

Teljesen nyújtott lánc esetén az amino és hidroxil csoport anti állásba is kerülhet, a lánc első két tagjának azonban feltételezhető a gauche állása is (11. ábra). Farmakológiai mérésekkel megállapítottuk részben saját kiegészítő méréseink SULYOK ANDRÁS [25], részben LANDS, A. M. és TAINTER, M. L. [26] régebbi adatai alapján, hogy a vegyület alfa szimpatomimetikus hatással rendelkezik. Alfa-receptor blokkolókkal, Dibenzylinnel a hatása kivédhető, viszont béta-blokkolókkal nem.

A noradrenalin típusú, alfa-receptorra hatásos, szimpatomimetikumok térállása az eritrosorhoz kell, hogy tartozzon. Így ezekben a hidroxil és amino csoport távolsága mindenkor nagyobb, mint a treo-sor esetében, mind saját méréseink, mind HYNE, J. B. adatai alapján is.

A fentiek alapján tehát leszögezhetem, ha az adrenalin típusban az oldallánc nitrogénjén húzóhatást fejtünk ki — nagyobb térkitöltésű helyettesítő befolyása révén — úgy béta-receptorra hatásos vegyületeket nyerünk. Ha ugyanezen oldallánc béta szénatomján szénlánchosszabbítást hajtunk végre, és az eritro-sort rezolváljuk, úgy az alfa-receptorra hatásos vegyületekhez jutunk.

A fiziológiai konformáció elvét egyéb gyógyszerekre is ki lehet terjeszteni. Az irodalomból rég ismeretes a monoaminooxidáz (MAO) nevű enzim, mely egy mitokondriális enzim. Élettani szerepe biológiailag aktív primer aminok, mint pl. dopamin, noradrenalin, szerotonin intraneuronális elbontása. Az enzim irreverzibilis gátlása megnöveli az intraneuronális biogénamin szintet, és központi idegrendszerben jelentősen fokozódik ezen biológiailag aktív anyagok kiáramlása. Hosszabb ideig egységes anyagnak vélték, legalábbis mechanizmusát illetően. KNOLL J. 1965-ben [27], a Chinoinban ECSERI GÁBOR által szintetizált Deprenilnél [28] első ízben észlelte az ún. szelektív monoaminooxidáz bénító hatását. Ez a vegyület erősebben gátolja a Dopamin lebontását, mint a szerotoninét. Az irodalom pedig leírja, hogy a Clorgylin [29] fordítva hat. Szelektív gátló hatás révén ma megkülönböztetünk a Clorgylinnel szelektív bénítható A enzimet, mely elsősorban a szerotoninra hat, és a Deprenillel szelektíven bénítható B enzimet mely elsősorban feniletilamin származékokra hatásos.

Elkészítettük mindkét vegyület NMR spektrumát. Azt az érdekes megállapítást tettük, hogy a Clorgylin oldalláncán egy folytonos rotáció észlelhető, míg a Deprenil esetében egy kitüntetett konformer van túlsúlyban. A Clorgylin spektrumára a következő adatok voltak jellemzőek. Az OCH_2-csoport δ 4,24 értéknél, a nitrogén melletti CH_2 csoport pedig δ 3,54 értéknél triplettek formájában jelentkeznek, jelezvén a rotamerek kiátlagolását, azaz az oldallánc szabad forgását.

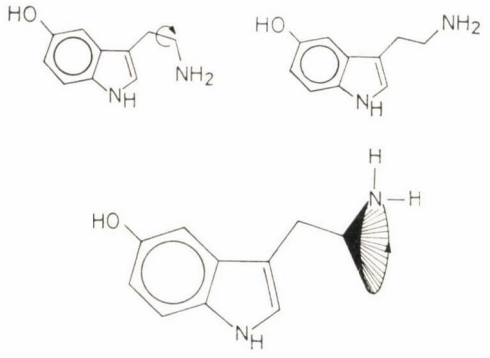
Most kérdés, hogy a fiziológiai aktivitás vonatkozásában ezen adatok mit rejtenek magukban?

A szerotonin béta nitrogénje a benzolgyűrűjének középpontjától 2,5—6,5 Å-ig terjedő pályán mozoghat. A Clorgylin oldalláncának nitrogénje pedig 0,8—7,3 Å-ig terjedhet. Ha a szerotonin béta nitrogénjének a 2'-es szénatom körüli rotációját ábrázoljuk, úgy a nitrogén a kúp alapsíkjának kerületén foglalhat el bárhol helyet, amit a 12. ábra szemléltet. Ha az 1' szénatom és 2' szénatom körüli rotációkat egyidejűleg ábrázoljuk (13. ábra) úgy a béta nitrogén félkúp palásttal jelölt területen bármilyen helyen megtalálható. Ez azt jelenti, hogy a Clorgylin és a szerotonin molekulákat egymásra helyezve csupán a 14. ábrán látható alig 0,5 Å-nyi távolságban fejthetné ki szabadon hatását. A Clorgylin tehát kompetetív módon antagonizálja a szerotonin hatását.

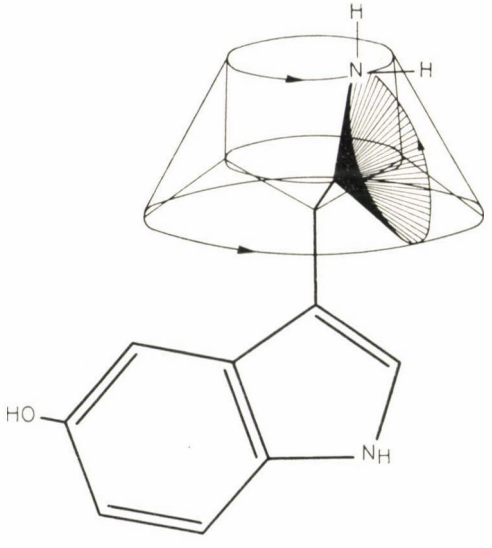
Deprenil NMR felvételeiből viszont megállapítható, hogy az ABX típushoz tartozik. A spektrum kiértékelése az alábbi ábrán látható, melyben a Deprenil abszolút konfigurációját az L—(—) típusú efedrinhez hasonlítva a 15. ábrán látható adatokat adja. A spektrum alapján megállapítható, hogy a $J_{AX} = 11$ Hz, $J_{BX} = 3{,}6$ Hz. A fenti három lehetőség közül a I. kizárható, mert ebben a helyzetben a H_X-nek 2 gauche kölcsönhatást kellene mutatnia, így csak a II., ill. III. között lehetséges választani. A II-ben a nitrogén mellett a H_A és a H_B szimmetriásan helyezkedik el. Minthogy a H_A δ 2,62, a H_B δ 3,6

Hz-vel jelentkezik, vagyis 0,82 differenciával, ily módon a III. konformert tartjuk dominálónak.

A fentiek alapján tehát a két típusú monoaminooxidáz szelektív hatása kémiai szempontból visszavezethető arra a jelenségre, hogy a Clorgylin szabad rotációval rendelkező vegyülettípus, ugyanakkor az L-Deprenil esetében a III konformer a kitüntetett, vagyis legnagyobb százalékban megjelenő konformer.



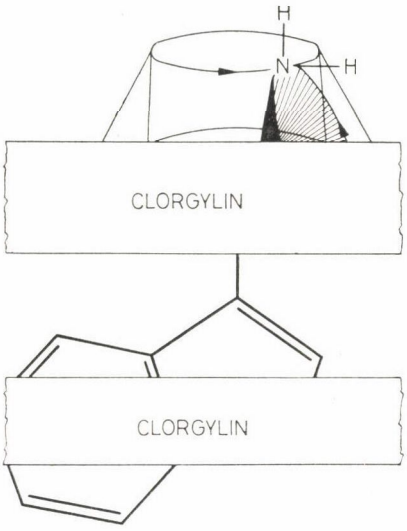
12. ábra



13. ábra

Ezek alapján leszögezhetem, hogy a konformáció bizonyos enzimrekaciók esetén szelektív hatást tud kifejteni.

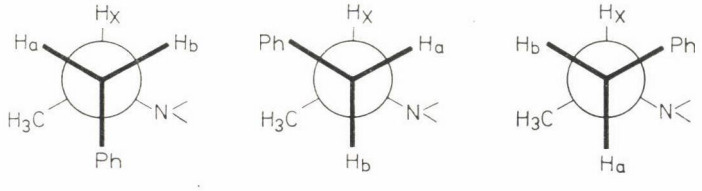
Általánosítva az előző két példát azt mondhatom, hogy a két vegyület szelektív hatását a Clorgylin esetében egy 2,8—6,5 Å-ig kinyúló szabad oldal-

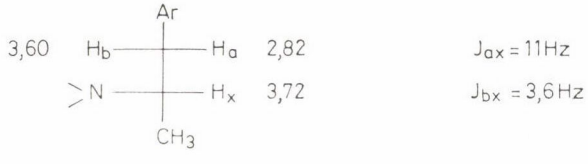


14. ábra



Deprenyl Clorgylin





15. ábra

lánc biztosítja, mely mindenféleképpen eléri a szerotonin béta nitrogénjének mozgási határait. Ha a Clorgylin O és N közötti háromtagú szénláncát rövidítjük, vagy metilcsoport beépítésével, azaz egy izobutilcsoport kialakításával rotációját gátoljuk, úgy hatásának csökkennie kell. Ebből következik, hogy ha a Deprenil esetében a láncot hosszabbítjuk, a hatás a szerotonin bénítására is kiterjedhet.

A rotáció, ill. konformáció tehát nemcsak a kémiai mediátorok szintjén, hanem bármely mozgásra alkalmas agonista vagy antagonista vegyület fiziológiai aktivitásában is specifikus lehet és hasonló a makromolekulák esetében régen ismert konformáció változásra.

Acetilkolin konformációkról

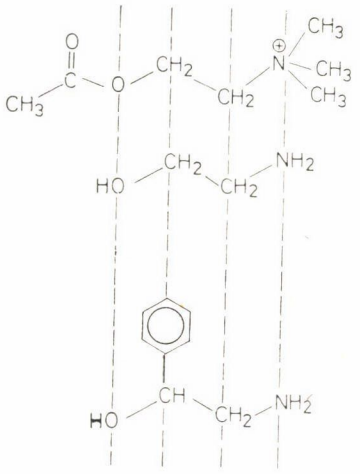
A paraszimpatikus kémiai mediátor az acetilkolin, vázában közös elemet visel a noradrenalinnal is, amennyiben mindkettőben egy beépített etanolamin található (16. ábra). Az acetilkolin egy teljesen szabadon mozgó és rotáló lánc. A lánc végein elhelyezkedő acil-csoport, valamint kvaterner nitrogénatom szimmetriás forgását figyelmen kívül hagyva az acetilkolin láncának a, b, c, d-vel jelölt helyeken történő forgása jelenti a térben elfoglalt különböző állásait (17. ábra). Úgy igen nagy számú konformer állást kellene számításba venni, ha egy álláshoz hat helyzetet veszünk fel. A szerves kémiában alkalmazott konformer állások nyitott és fedő állásainak hat formáját ábrázolja a fenti kép, melynél azonban csak a béta helyzetű szénatomon elhelyezkedő acetilcsoport körforgását ábrázoltuk.

A röntgenspektrum azt mutatta, hogy kristályos formában akkor legstabilabb az acetilkolin, ha a kvaterner nitrogénatom és az acetilcsoport szín állású. E helyzetből való elmozdulásához egy magasabb energiaszint szükséges [30]. Utána azonban ez lecsökkenve, a fedett és nyitott állások közötti energiaszint érték aránylag igen csekély különbséget mutat. Az acetilkolin oldallánca tehát ezen energiacsúcstól jobbra-balra szabadon mozoghat.

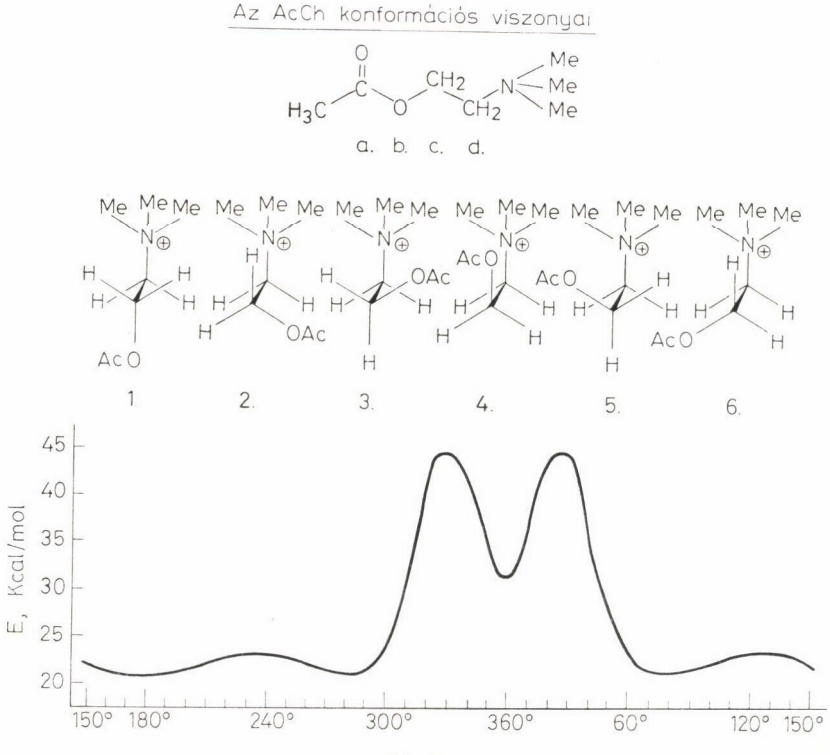
Fiziológiai hatás szempontjából az irodalomban az acetilkolinnak négyféle hatást tulajdonítanak:

1. izgató hatás a vegetatív ganglionokon,
2. izgató a mozgató véglemezeken,
3. izgató a paraszimpatikus posztganglionális végkészülékeken. Az első kettőt röviden nikotinhatásnak, az utóbbit muszkarinhatásnak is szokás nevezni, és végül
4. a központi idegrendszer kolinerg szinapszisaiban kifejtett hatás. Ez utóbbinak bonyolult kapcsolatai miatt a konformer állások szerinti értékelését most egyelőre kihagyom.

Kérdésként merül fel, hogy a muszkarin, vagy a nikotinhatást az acetilkolin melyik konformer állásához lehetne rendelni.

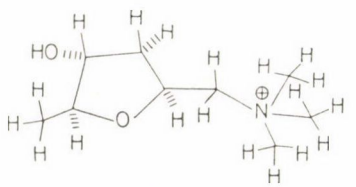


16. ábra

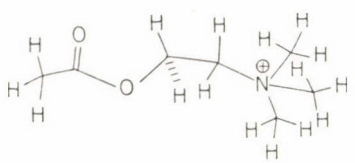


17. ábra

Ismeretes a muszkarin szerkezeti képlete, melynek relatív konfigurációját Kögl, F. [31], abszolút konfigurációját Hardegger, E. és Lohse, F. [32], farmakológiáját pedig Gyermek L. és Unna, K. R. [33], Waser, P. G. [34] és Van Rossum, J. M. [35, 36] állapították meg. A muszkarin gyakorlatilag egy gyűrűbe zárt acetilkolinnak tekinthető és a 18. ábra ezt a hasonlóságot jól mutatja. Miután a muszkarinnak kizárólag az oldallánca rotálhat, úgy ennek a molekulának az acetilkolinhoz viszonyított rotáció lehetősége lényegesen lecsökken. Ha az acetilkolin molekulamodelljét a muszkarin modelljére ráhelyezzük, hogy funkciós csoportjai valamint szénatomjai teljesen egymásra



Müszkarin



Acetilkolin

18. ábra

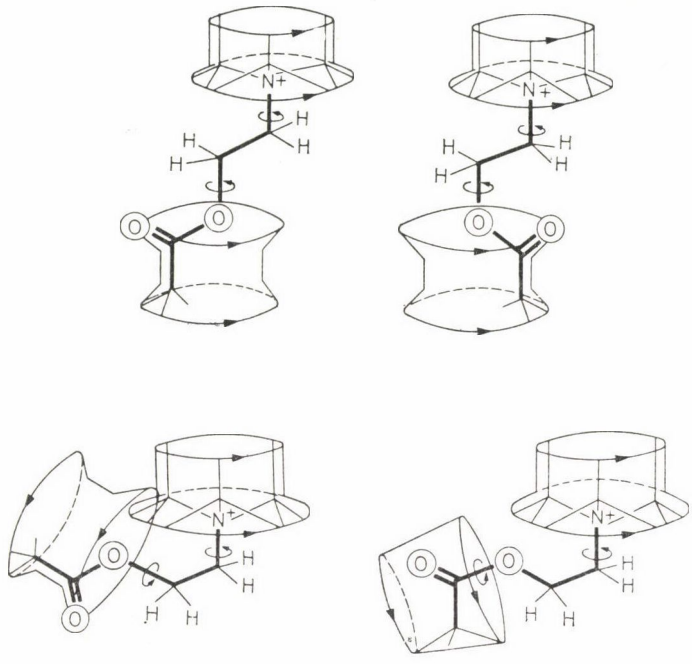
feküdjenek, majd erről az acetilkolint merev rendszerként leemeljük, úgy ez a konformer állás fejezi ki a muszakrinnak a neuromuszkuláris funkciókon kifejtett ún. muszkarinhatását. Ugyanakkor az acetilkolin ezen konformer állását nevezem a fiziológiailag aktív és muszkarin hatású konformerének.

Az alábbi 19. ábra az acetilkolin kvaterner nitrogénatomjának és acetilcsoportjának szabad rotációját és annak bizonyos esetekben fellépő akadályoztatását mutatja be.

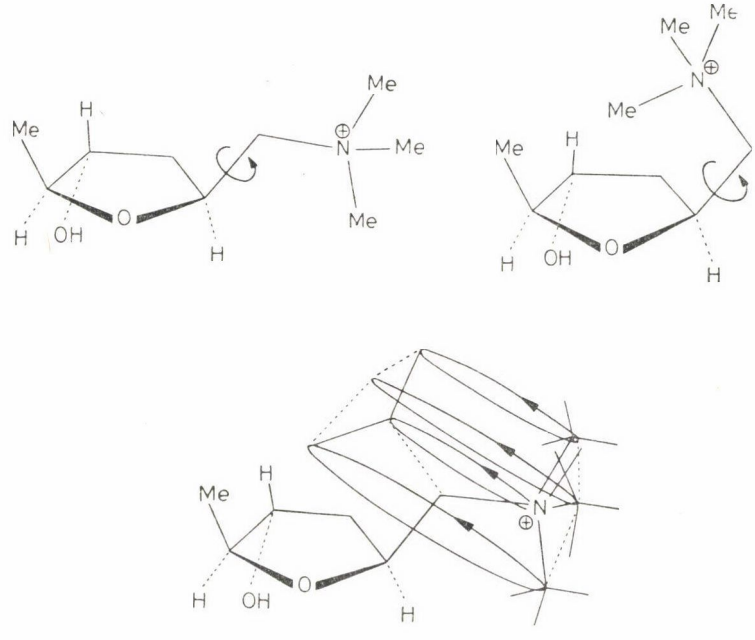
A 20. ábra a muszkarin oldalláncának szabad rotációját szemlélteti.

A fentiekből azonban egy további szabály, illetve következetetés vonható le. Ha egy vegyület oldalláncának rotációs lehetőségeinek számát csökkentjük, úgy a fiziológiai hatás szelektívebbé válik.

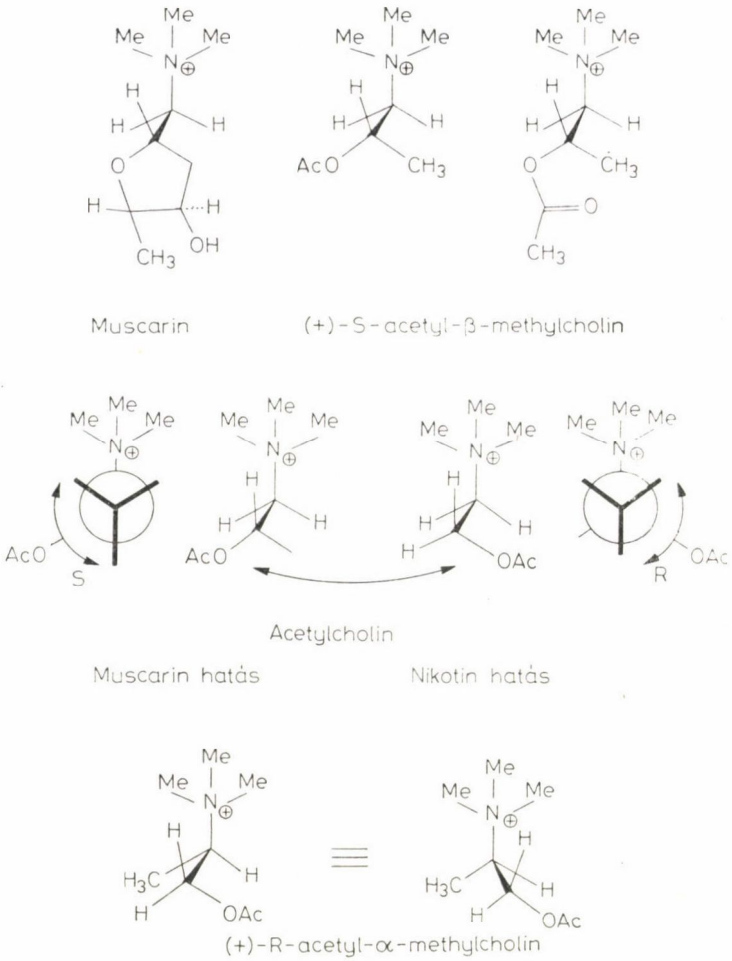
Ha ezt az elvet tovább fejlesztjük és átvisszük az ugyancsak tisztán muszkarin hatással rendelkező S-acetil-béta-metilkolinra, úgy a szerkezetek összehasonlításából azt láthatjuk, hogy az utóbbi egy nyitott muszkarin gyűrűnek tekinthető (21. ábra). Érdekes, hogy mint a muszkarin vonatkozásában a természetes (+)-muszkarin volt hatásos, a normuszkarin, az epi-, az allo-,



19. ábra



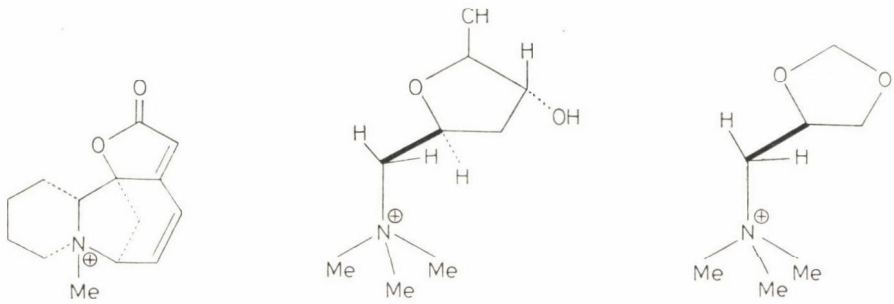
20. ábra



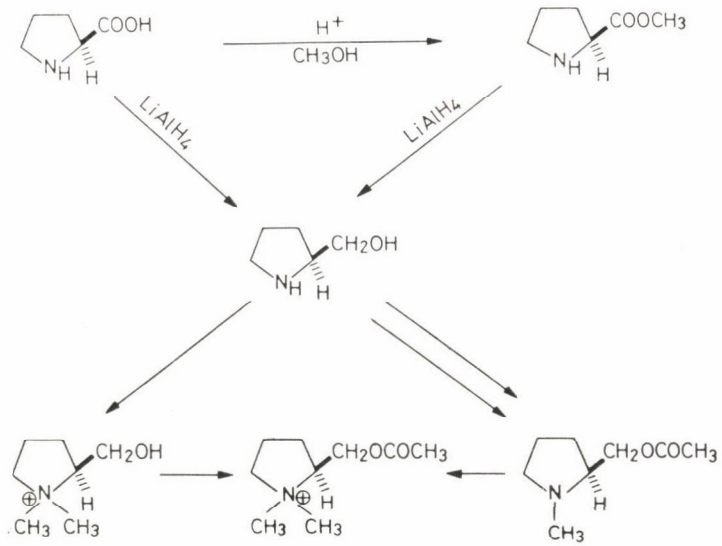
21. ábra

ill. epiallo többszázszor hatástalanabb [33, 34, 35], ugyanúgy az acetil-béta-metilkolinnál is az acetilkolinhoz viszonyított hatás az optikai centrumtól függően acetilkolin: S-acetil-béta-metilkolin: R-acetil-béta-metilkolin hatása úgy aránylik egymáshoz, mint 1:6,3:1300 [36]. Ha az alfa(—)metilkolint és acetilkolint hasonlítjuk össze [37, 38], úgy az acetilkolin nikotinhatásának megfelelő stabil konformerét is előállíthatjuk. A konfiguráció az alfa-metilkolin esetében nem oly differenciát mutat, az arány AcCh : R : S = 1 : 28 : 230.

Intézetünkben Dóráné Horváth Klára és Szabóné Pusztay Katalin a rotáció gátlás kérdése miatt olyan acetilkolin származékot állítottak elő, ahol a lánc alfa és béta szénatomját öttagú gyűrűbe zárták [39]. A farmakológiai vizsgálatát Sándor Péter végezte el és azt találta, hogy a helyettesítőket



22. ábra



23. ábra

cisz, ill. transz állásban tartalmazó vegyületek közt a transz állású vegyület volt gyengén acetilkolin hatású [4]. Mások hasonló megállapítást tettek hasonlóan helyettesített cisz, ill. transz ciklopropán esetére is.

Az acetilkolin muszkarin-, ill. nikotinhatásának megfelelő fiziológiai aktív konformerét a 21. ábra mutatja. Az acetilkolin NMR-felvételei a gauche állást tartják a legkedvezőbb konformer állásnak, viszont egyes adatok, gyűrűmerevítés esetén, csak az anti állást mutatják hatásosnak. Így általánosítva, ill. közös nevezőre hozva ezt a kb. 60 °-nyi differenciát, azt mondhatjuk, hogy a muszkarinhatást kiváltó hatás, az S-acetil-béta-metilkolinnak megfelelően, az S-konverziót sztereospecifikusan befogadó membrán alkalmas gauchetől anti

állásig, az ellentétes R-konverziójú vegyületek befogadása pedig a nikotin hatás kiváltói lesznek ugyancsak az anti állástól a gauche állásig.

További érdekes megfigyeléseket tettünk a gátolt rotáció fiziológiai következményeire vonatkozóan. Még 1967-ben a Securinega fluggeoides nevű növényben elsőknek izoláltuk a szekurinin nevű alkaloidot [40]. Ha az alkaloid nitrogénjét kvaternerezzük, úgy abban egy beépített muszkaringyűrűt, ill. vele azonos fiziológiai hatású Dilvasenhez hasonló csoport részleget láthatjuk (22. ábra). A vegyület azonban tisztán nikotin hatást fejtett ki.

Ezen adatnak tisztázására gyűrűt alakítottunk ki az acetilkolin nitrogén atomja és alfa helyzetű szénatomja között. A szintézist egyszerűen D-, ill. L-prolinból oldottuk meg. (SHAMS EL DIN, SCHWARTZ ANGÉLA [41]. A vegyület nikotinhatású volt (SULYOK).

Összefoglalva az elmondottakat: ha az acetilkolin láncát béta helyzetben, S konverzióban metilcsoporttal helyettesítjük vagy gyűrűbe zárjuk, lásd muszkarin, úgy tiszta muszkarinhatást érünk el. Ha alfa helyzetben helyezzük el a metilcsoportot, R konverzióval, vagy gyűrűvé zárjuk, úgy kizárólag nikotinhatás jelentkezik. Teljesen merevvé tett lánc nagymértékben elveszti fiziológiai aktivitását, vagy teljesen hatástalanná is válhat. Ha merevítés gyűrűzárás révén történik, és az acetilkolin fiziológiailag funckiós csoportjai hozzáférhetőek, és megfelelő konformációban rögzültek, úgy a vegyület hatásos lehet.

A konformáció lényeges mozgása a molekulának, és így a fiziológiailag aktív vegyületeknek, kémiai mediátoroknak, agonistáknak, antagonistáknak, lényeges és egy fiziológiai aktivitást magában rejtő tényezője lehet.

IRODALOM

1. CLAUDER, O.: Magyar Gyógyszerészeti Társaság Gyógyszerkutatási Konferenciája, Debrecen, 1967, előadás
2. CLAUDER, O., RADICS, L. SZABÓ, L.,: Acta Pharm. Hung. **38.** 260 (1968)
3. CLAUDER, O.: Foed. Int. Pharm. Congressus, London, 1969, előadás
4. CLAUDER, O.: V. Magyar Gyógyszerész Kongresszus, Budapest 1969, plenáris előadás
5. CLAUDER, O.: European Meeting on Medicinal Chemistry Bruxelles, 1970, előadás
6. CLAUDER, O.: 1st Symposium on Biopharmaceutics and Pharmakokinetics, Smolenice 1970, előadás
7. CLAUDER, O., SULYOK, A., SHAMS EL DIN, SH. A.: Magyar Gyógyszerészeti Társaság III. Gyógyszerkutatási Konf. Debrecen, 1972, előadás
8. CLAUDER, O.: Inst. für Pharmazeutische Chemie, Wien, 1972, előadás
9. CLAUDER, O.: Congressus Pharmaceuticus Hungaricus IV. Budapest, 1974, plenáris előadás
10. CLAUDER, O.: NDK Tud. Akad. Szerves Kémiai Int. Rostock 1975, előadás
11. CLAUDERI O.: Gyógyszerészet 447 (1974)
12. CLAUDER, O.: Magyar Gyógyszerészeti Társaság Gyógyszerkutatási Konferencia, Debrecen, 1976, plenáris előadás
13. AHLQUIST, R. P.: Am. J. Physiol., **153.** 586 (1948)
14. BECKETT, A. H.: Stereochemica 1 Factor in Biol. Activity. JUCKER, E.: Progress in Drug Research. Birkhauser Verlag Basel—Stuttgart 1959. **1.** p 498.
15. PRELOG, V., HAFLINGER, O.,: Helv. Chim. Acta **33.** 2021
16. PRATESI, P., LA MANNA, A., CAMPIGERO, A., GHISLANDI, V.; J. Chem. Soc. 4062 (1959)
17. HYNE, J. B.: Can. J. Chem. **39.** 2536 (1961)
18. PORTHOGESE, P. S.: J. Med. Chem. **10.** 1057 (1967)

19. KIER, L. B.: J. Med. Chem. **11.** 915 (1968)
20. CARLSTRÖM, D., BERGIN, P.: Acta Cryst **23.** 13 313 (1967)
21. FARKAS, M., CLAUDER, O.: Magyar Gyógyszerészeti Társaság IV. Gyógyszerkutatási Konferenciája, Debrecen, 1976, előadás
22. FARKAS, M., CLAUDER, O.: Symposium on Chemical Structur-Biological Relationships, Suhl, 1976, előadás
23. FARKAS, M., CLAUDER, O.: Magyar Gyógyszerészeti Társaság és a Budapesti Semmelweis Orvostud. Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar közös tudományos ülése, Budapest, 1977.
24. BÖJHÉNÉ HORVÁTH KLÁRA, SZABÓ, L., CLAUDER, O.: Acta Pharm. Hung. megjelenés alatt
25. SULYOK A.: Személyes közlés.
26. LANDS, A. M., TAINTER, M. L.: Arch. exp. Path. Pharmak. **219.** 76 (1953)
27. KNOLL, J.: Gyógyszertan. Medicina könyvkiadó, Budapest. IV. kiadás. 1976. p. 205—206
28. KNOLL, J., ECSERI, Z., KELEMEN, K., NIEVEL, J., KNOLL BERTA: MTA. V. Oszt. Közl. **15.** 231. (1964)
29. JOHNSTON, J. P.: Biochem. Pharm. **17.** 1255. 1968
30. DONALD W. GERSON, RALPH E., CHRISTOFFERSEN, P.: J. Am. Chem. Soc. **95.** 362 (1973)
31. KÖGL, F., SALEMINK, C. A., SCOUTEN, H., JELINEK, F.: Rec. Trav. Chim. Pays-Bas. **76.** 109 (1957)
32. HARDEGGER, E., LOHSE, F.: Helv. Chim. Acta **40.** 2383 (1957)
33. GYERMEK, L., UNNA, K. R.: Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. **98.** 882 (1958)
34. WASER, P. G.: Pharmacol. Rev., **13.** 465 (1962)
35. VAN ROSSUM, J. M.: Science **132.** 954 (1960)
36. ELLENBROCK, B. W. J., VAN ROSSUM, J. M.: Arch. int. Pharmacodyn. **125.** 216 (1960)
37. BECKETT, A. H., CLITHERON, J. W. HARPER, N. J.: Chem. and Ind. 227 (1960)
38. BECKETT, A. H., HARPER, P. J., CLITHERON, J. W.: Lesser, E.: Nature **189.** 671 (1961)
39. DÓRÁNÉ HORVÁTH KLÁRA, SZABÓNÉ PUSZTAY KATALIN: Acta Pharm. Hung. megjelenés alatt
40. CLAUDER, O., BÖJTHE, G.-NÉ, MÁTHÉ, I., SÁNDOR, P., VARGA J.-NÉ,: Acta Pharmaceutica Hung. **38.** 126 (1968)
41. CLAUDER, O., SHAMS EL DIN., SCHWARTZ ANGELA: Acta Pharm. Hung. megjelenés alatt

Kémiai Közlemények 50. kötet 1978 p. 139—156

HATÁS ÉS SZERKEZET TROPÁNVÁZAS ÉS ANALÓG ALKALOIDOK KÖRÉBEN

NÁDOR KÁROLY
a kémiai tudományok kandidátusa
(Állatorvostudományi Egyetem, Kémia Tanszék, Budapest)

A legtöbb gyógyszerként használt vegyület tervezésénél majdnem mindig kimutatható a háttérben valamelyik természetes hatóanyag, ami az ihletet adta az új vegyületeknek, mint potenciális farmakonoknak a szintéziséhez. Kétségtelen, hogy legfontosabb gyógyszereink a természetes hatóanyagok köréből kerültek ki, és ilyen forrásokra a jövőben is számíthatunk. Ezeknél a terápiás hatás vagy a mellékhatások azonban nem mindig ideálisak az orvos szempontjából. Ezért a gyógyszerkémia ezeknek a molekuláknak megfontolt modifikálásával, a kémiai szerkezet és a biológiai hatás összefüggéseinek analízisével igyekszik optimális farmakonokhoz jutni. Ezt látjuk a szteroid és peptid jellegű hormonoknál, digitaloidoknál, félszintetikus penicillinek esetében, a morfinszármazékoknál és még tovább lehetne ezt a sort folytatni.

A tropánvázas alkaloidok is tipikus példái annak, hogy szerkezetük felismerése, módosított származékok előállítása, egyszerűbb analógvegyületek szintézise, és különösen a szerkezet és hatás közötti összefüggések felismerése mennyi terápiásan is értékes új gyógyszerhez vezettek. Az atropin még a tropánvázas alkaloidok között is egyedülálló helyet foglal el. Amíg más alkaloidoknál a szerkezet módosítása az alaphatás kvalitatív jellegét alig befolyásolja, — gondoljunk pl. a morfinra, — addig az atropin szerkezeti módosításával több új, az atropinra egyáltalán nem jellemző hatás jelenik meg. Így a szintén tropánvázas kokain és szkopolamin hatásaira gondolva találunk közöttük helyi érzéstelenítőket, perifériás és centrális támadáspontú kolinerg bénítókat, melyeket mint neurotrop görcsoldókat ulcus elleni szerekként használnak, valamint antihisztaminokat.

Az atropin a neurotranszmitter anyagnak, az acetil-kolinnak egyik legaktívabb, legalaposabban vizsgált antagonistája. Hatását a kolinerg receptoron fejti ki. A kolinerg receptor jellegének megismerésére vonatkozó adataink az acetil-kolin, valamint az atropin és származékai, analógjainak szerkezete, újabban konformációja vizsgálatának, ill. a közöttük fellépő biológiai kölcsönhatás tanulmányozásának eredménye. Az atropin ebből a szempontból azért különösen jelentős, mert maga is, de méginkább módosított származékai az acetil-kolin három támadáspontján antagonista hatásokat fejtenek ki.

Nem ismerünk még egy másik alkaloidot, de természetes transzmittert, vagy ingeranyagot sem, ahol ilyen szoros szerkezeti összefüggés lenne az agonista és az antagonista hatások között. Így a módosított szerkezetű atropinszármazékok között vérnyomássüllyesztő ganglionblokkolókat, kurárehatású vegyületeket, ill. adrenerg-neuron blokkolókat és újabban különös, centrális hatásokkal rendelkező vegyületeket is találunk. Amikor ezeket az eredményeket összegezzük, arról sem szabad megfeledkeznünk, hogy a modifikált szerkezetű tropánvázas vegyületek nemcsak újabb vegyületekkel gazdagították gyógyszerkincsünket, hanem több általános érvényű összefüggést lehetett megállapítani a kémiai szerkezet és biológiai hatás összefüggésének kérdésében, és ezeket más hasonló típusokra is alkalmazni lehetett. Nagyon fontos eredménye volt ezeknek a kutatásoknak az is, hogy termékenyítőleg hatottak az egész gyógyszerkémiai gondolkodásmód alakulására. Gondoljunk csak arra, hogy a Novokain (Procain)-típusú helyi érzéstelenítők és számos más, bázikus észter jellegű farmakon is ezeknek a kutatásoknak a gyümölcse.

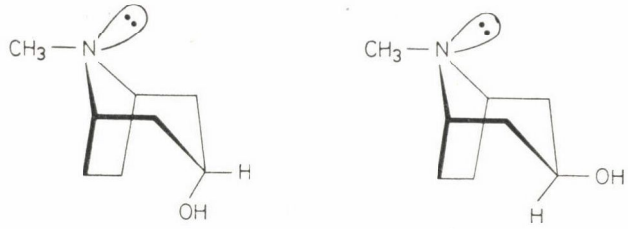
Hogy megértsük, ezen a területen, — és bizonyos fokig általánosságban is, — a szerkezet-hatás összefüggések kutatásainak alapjait, okait és a kutatások lehetőségeinek kialakulását, — a könnyebb áttekinthetőség kedvéért, — a tropánkémia nagy fejlődési szakaszait egy-egy mondatban érintenünk kell. Szükséges ez annál is inkább, mert felmerült az a kérdés, hogy van-e kutatási lehetőség akár kémiai, akár gyógyszerkémiai vagy farmakológiai szempontból ezen az évtizedek óta művelt területen?

Az első korszak WILLSTÄTTER, illetve LADENBURG nevéhez fűződik. WILLSTÄTTER állapította meg a tropin szerkezetét [1] és első szintézisét [2] is ő valósította meg. LADENBURG [3] pedig elsőnek szintetizálta tropinból és tropasavból a vegyületcsalád ma is egyik legfontosabb tagját, az atropint. Gyakorlati szempontból betetőzte ezt a munkát a Robinson—Schöpf-féle, ún. fiziológiás körülmények között végzett tropánváz kialakítás szukcin-dialdehidből, metil-aminból és acetondikarbonsavból [4]. Nyitott kérdés maradt azonban az 1950-es évek elejéig a tropin hármas szénatomján levő hidroxilcsoport konfigurációjának kérdése. Ebben az időben az N-metil csoport térállásának vizsgálata még fel sem merült. Ez a két nyitott kérdés nagyon hátráltatta a szerkezet-hatás összefüggések felismerését, pontenciális farmakonok megtalálását, hiszen a szerkezetmódosítások a tropánvázat főleg a hármas szénatomon levő hidroxil, — ill. az N-metilcsoporton érintették.

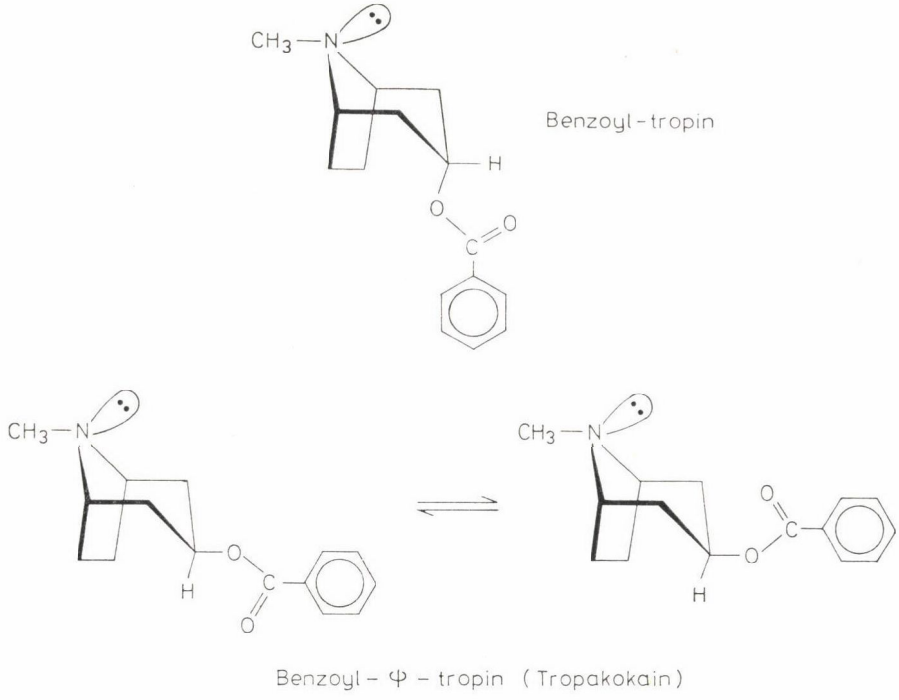
A második korszak tk. ezzel közel párhuzamosan alakult ki. LINDENMEYER [5]. ill. GOLDBERG [6] és ISSEKUTZ [7] adták az első alapvető megállapítást a szerkezet és a hatás összefüggésének alakulásában. Kimutatták ugyanis, hogy az atropin, illetve a homatropin (a tropin mandulasavas észtere) N-metil kvaternér sókká átalakítva elvesztik centrális hatásaikat és szelektív perifériás kolinger bénítókká alakíthatók át. Az így felfedezett Novatropin az első új magyar gyógyszerek közé került. Ezt az elvet a bázikus észterek egész sorában

azután sikerrel alkalmazták a gyógyszerkémikusok és újabb farmakonokkal gazdagították gyógyszerkincsünket.

A harmadik korszak 1952-től számítható, amikor FODOR GÁBORral sikerült a tropin és ψ-tropin konfigurációját megállapítanunk [7], és ezzel egyben több tropánvázas alkaloida szabatos szerkezetének felismerése is lehetővé vált. FODOR és CSEPREGHI [8] később a tropasav abszolút konfigurációját is meghatározták. A tropin térszerkezetének felismerése lehetőséget adott számunkra, hogy számos, most már sztereokémiai szempontból definiált szerkezetű tropánvázas vegyület esetében új származékokat állítsunk elő és vizsgáljuk az összefüggést a kémiai szerkezet és a gyógyszertani hatás között [9]. FODORnak [10] sikerült a továbbiakban a tropinra és a ψ-tropinra kapott konfiguráció alapján az ekgonin és ebből kifolyólag a kokain konfigurációs viszonyait is felderítenie. HARDEGGER és munkatásai [11] pedig az abszolút konfiguráció kérdését is tisztázták, genetikus kapcsolatot teremtve a kokain és az L-glutaminsav között. Ezeket a kutatásokat gyógyszerkémiailag azonban nem használták ki. A kokain nehezen volt hozzáférhető, kábítószer jellege miatt az egész kutatás nem volt biztató, de főképpen már abban az időben is kiváló helyi érzéstelenítők álltak az orvosok rendelkezésére. Ezeket a kutatásokat a szkopolamin totálszintézise tetőzte be [12]. Ehhez a korszakhoz tartozik FODORnak az az egyfelől elévülhetetlen érdeme [13], amelyet vele egyidőben mi [14] és mások, főképpen ZEILE és HEUSNER [15] is megállapítottak, hogy a tropinból, illetve ezek N-alkil analógjaiból kvaternerezés során mindig kétféle származék keletkezik. FODOR egy akkor nem kifogásolható módon, az ismert jódlakton-sóvá történő átalakítás alapján úgy értelmezte ezt a gyűrűzárási reakciót, hogy a tropánváz hatos helyzetű hidroxil-csoportja és a nitrogénatom között azért játszódik le, mert a tropánvázas vegyületekben a nitrogénatom kötetlen elektronpárja a vázrendszer pirrolidin része felé néz, tehát ekvatoriális térállású, és ebből kifolyólag az N-metil csoport pedig axiális [15]. Ebből következően a kvatérner tropánvázas vegyületeknél a nitrogénre másodszorra belépő szubsztituens ekvatoriális helyzetű. Sajnálatos, hogy ez az akkor nagy feltűnést keltő szerkezetmegállapítása FODORnak nem volt helytálló. Mások [16] és mi is különböző módszerekkel, főleg fizikai szerkezetkutató módszerekkel ezt megcáfoltuk [17]. A ma elfogadott álláspont szerint a tropánvázas vegyületeknél az N-metil csoport kb. 90 %-ban ekvatoriális és csak mintegy 10 %-ban axiális helyzetű, tehát erősen eltolt konformációs egyensúlyban van. Mi ezt elsősorban fizikai módszerekkel igazoltuk, amerikai szerzők [18] pedig éppen a Fodor-féle kémiai módszerrel, mégpedig úgy, hogy ψ-tropinból jódecetsav-származékkal szintén ki tudták a gyűrűs laktonszármazékot alakítani (1. és 2. ábra). A szerkezet és a hatás, valamint a kolinerg receptorokhoz való illeszkedés vizsgálatának szempontjából jelentősnek tartjuk SCHEIBER PÁLlal [19] végzett dipólméréseinket, melyek alapján azt találtuk, hogy a tropeinekben az észtercsoportok belső konformációja mindig cisz,



1. ábra. Tropin és ψ-tropin konfigurációja

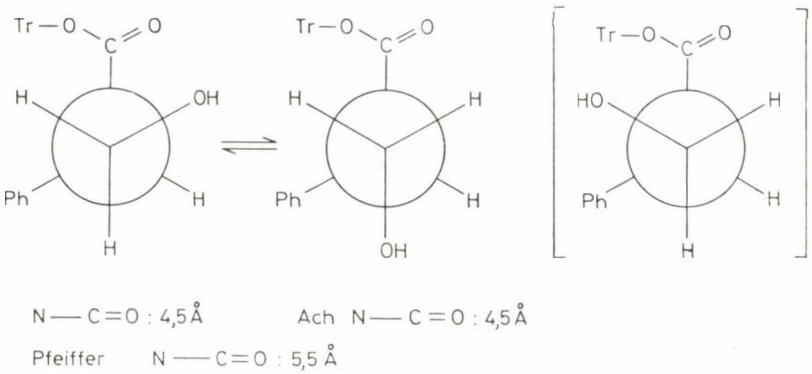


2. ábra. A két benzoil-tropin konformációs viszonyai

és észteresítő sav minőségétől független. Legújabban pedig az atropin konformációs viszonyait is sikerült tisztáznunk (3. ábra) [20].

A tropinra és származékaira vonatkozó sztereokémiai kutatások tehát abban foglalhatók össze, hogy a tropinban a hármas helyzetű hidroxil-csoport axiális, a ψ-tropinban (ami a helyi érzéstelenítő hatású tropeinek alapvegyülete) pedig ekvatoriális, az N-metil csoport szintén. A kvaternerezés nem sztereoszelektív folyamat, kisebb-nagyobb fokú inverzió játszódik le a nitrogénen, keveréktermék keletkezik. Ezek mennyiségét a reakciókörülmények is erősen

befolyásolják. Általában az egyik termék keletkezik túlsúlyban és így átkristályosítással az egyik kvaternérsó tisztán kinyerhető. Tapasztalataink szerint a kvaternerezés időbeli lefolyását az N-alkilcsoport minősége, de a kvaternerező ágens és az oldószer is erősen befolyásolják. A sterokémiai viszonyokat a végtermékben minden egyes esetben külön-külön kell vizsgálat tárgyává tenni. Így Scheibernek a közelmúltban sikerült a Frankfurti és Müncheni Max-Planck intézetekkel együttműködve a két tropin-N-oxidot tisztán előállítania és szerkezetüket teljes mértékben tisztázni [21]. A tropánváz piperidingyűrűjének konformációja, — legalábbis alapállapotban, — szék alkatú. Látjuk ebből a

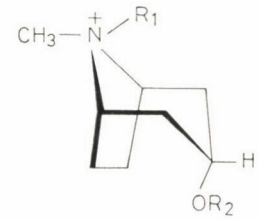


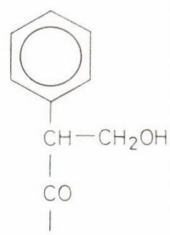
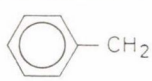
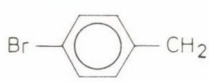
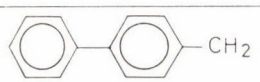
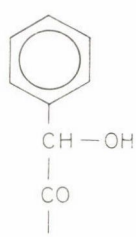
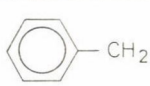
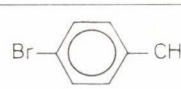
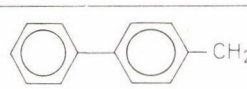
3. ábra. Az atropin konformációja

példából is, hogy a szerkezet-hatás összefüggések kutatása mindig szorosan összefügg az adott kor szerves kémiai ismeretanyagával, finomszerkezet kutatásával, és ezek eredményei a korszerű gyógyszerkutatásban sohasem mellőzhetők.

Ilyen sztereokémiai munkák és előzmények alapján több száz modifikált tropán-, ill. granatánvázas vegyületet állítottunk elő az elmúlt 25 év során és ennek lehetőségéért ezúton is köszönetet szeretnénk mondani a Chinoin, illetve Egyesült Gyógyszergyárak akkori műszaki vezetőinek. Ezeknek a kutatásoknak az alapján eléggé jól ismertek a szerkezet és hatás közötti összefüggések és ezek jól adaptálhatónak látszanak hasonló vázrendszerekre is. Lehetetlen, hogy az összes vegyület ebben az előadásban említésre kerüljön, ezért csak a legjellegzetesebb vegyületek bemutatásával szeretném a kémiai szerkezet és a farmakológiai hatás összefüggéseit demonstrálni.

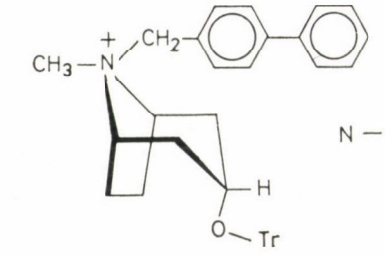
Saját kutatásink egyik legelső eredménye a tropeineknél az volt, hogy metil-, vagy alkil-kvaternér helyett aralkil-csoport beépítésével a paraszimpatikolitikus hatás jelentősen csökken, ugyanakkor a ganglionblokkoló hatás jelentősen fokozódik [22]. Ez azért volt jelentős megfigyelés, mert a tropánvázas vegyületek az acetil-kolin három támadáspontja közül tehát nemcsak a paraszimpatikus idegvégződéseken, hanem a ganglionokon is hatnak. Ezek



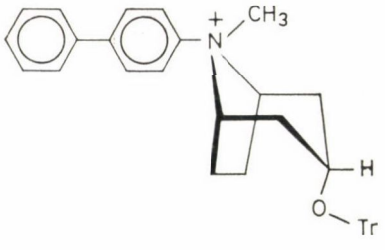
R_1	R_2	Psl. Atropin = 1	Ggl. bl. TEA=1
CH_3 (Eumydrin)		1,30	0,30
C_2H_5		0,30	0,25
		0,10	2,10
		0,07	8,50
 (Gastropin)		0,01	26,00
CH_3 (Novatropin)		0,13	4,50
C_2H_5		0,15	2,20
		0,04	3,30
		0,015	19,00
		0,01	40,00

4. ábra. **Ganglionblokkoló hatású aralkil-kvaternér tropeinek**

az aralkil-kvaternér-tropeinek jelentős vérnyomáscsökkentő hatással rendelkeznek és az akkori idők felfogása szerint potenciális farmakonoknak ígérkeztek. A számos vegyület közül csak néhányat szeretnék bemutatni a 4. ábrán. Az aralkil csoport térigényének növelésével a paralel emelkedő ganglionblokkoló hatás általánosnak mondható. Az ábrában látható egyik vegyület még ma is az egyik legaktívabb ganglionblokkoló.



N — 399 Gastropin

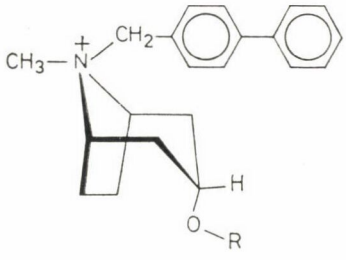


N — 731

	Psl.	Ggl. bl.
N — 399 Gastropin	0,15	26
N — 731	0,00	13

5. ábra. Gastropin és N-sztereoizomér kvaternérje

Különös figyelmet érdemel ebből a csoportból a Gastropin, [23] ami nálunk a rossz felszívódási viszonyok miatt aránylag rövid ideig volt forgalomban, de az NSZK-ban más kiszerelési formában ma is forgalomban van, mint az Equosanol, Parasanol hatóanyaga. Láthatjuk, hogy ez a vegyület kb. 26-szor aktívabb ganglionblokkoló, mint a TEA, vagy kb. 85-ször aktívabb mint maga az atropin, de ugyanakkor paraszimpatikolitikus hatása az atropinénak csak 1/100-a. A nagyszámú vegyület közül azért esett erre a választás, mert benne e két támadásponton talált farmakológiai aktivitás-arány optimumát véltük. Ha ennek a vegyületnek a N-sztereoizomérjét vizsgáljuk [24], tehát azt a vegyületet ahol a szubsztituensek helyzete a N-en az előzőhöz képest fordított, jelentős az említett hatások csökkenése. A receptorhoz való illeszkedés ilyen térszerkezet mellett tehát nem, vagy csak alig valósul meg (5. ábra). Ezért nem is látszott érdemesnek a kutatásokat ilyen, ún. fordítottan kvaternerezett vegyületek irányában folytatni, másfelől, akkor a nortropin előállítása még meglehetősen nehézkes volt.

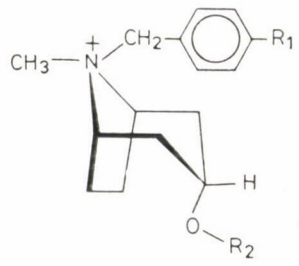


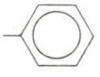
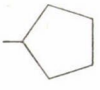
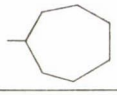
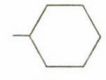
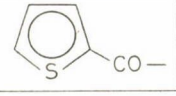
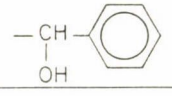
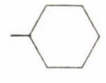
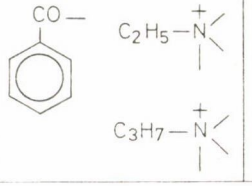
R	Ggl. stimm. act. Cat, blood-press.	Cat, Nict. membr.	Cat, resp. stim. eff.
	NICOTINE = 1		
H	0,1	—	0,1
— CO —	2,5	—	0,3
— CO — NH_2	60,0	15,0	13,0
LOBELINE	0,1	0,2	0,2

6. ábra. Ganglionizgató hatású aralkil-kvaternér tropeinek I.

Jelentős eredményeket hozott azonban ezekben a kutatásokban annak felismerése, hogy ha az észterező csoport térkitöltését növeljük, akkor az említett hatásokhoz az aromás hidroxisav-komponens nem is szükséges és nem feltétlen szükséges az aralkil kvaternerező komponens sem. Ezt az ideális, nagy térkitöltésű karbonsavat a xantén-9-karbonsavban találtuk meg [25]. Ennek tropinészterének metil-kvaternérsója igen erős kolinergbénító, jók a felszívódási viszonyok is. Ez a vegyületünk Gastrixon néven került forgalomba mint neurotrop görcsoldó és az ulcus terápiájában használt gyógyszer.

Döntően megváltoznak viszont a farmakológiai hatások akkor, ha az észterező savcsoport nem aromás hidroxisav, hanem kis térkitöltésű, egyszerű aromás savat, pl. benzoesavat választunk [26]. Ezekre a vegyületekre nem a ganglionblokkoló, hanem a *nikotinszerű, ganglionizgató hatás* a jellemző (6—8. ábra). Ezek demonstrálására csak a p-fenil-benzil kvaternér származékoknak néhány képviselőjét szeretném bemutatni (6. ábra). Látható, hogy a p-aminobenzoil-származék feltűnően erős ganglionizgató hatású vegyület és ilyen hatásokban a nikotint, ill. lobelint is jelentősen túlszárnyalja. Ezeknek a vegyületeknek GYÖRGY és munkatársai [27] által történt gondos farmakológiai

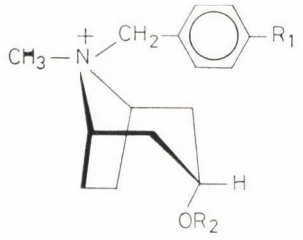


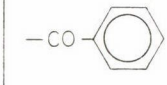
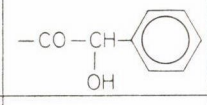
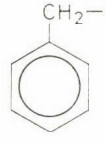
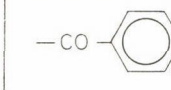
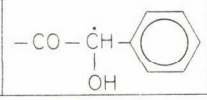
R_1	R_2	Ggl. bl. TEA = 1	Ps. l. Atropin = 1	Vérnyomás emelő hatás kutyán
		1,3	0	+++
 N-718		2,0	0,016	±
		3,2	0	+
		2,6	0	+
		2,1	0	+
		4,1	0,01	0
		1,2	0	±
		0,0	0	?

7. ábra. Ganglionizgató hatású aralkil-kvaternér tropeinek II.

elemzése azt mutatta, hogy a vérnyomásra kifejtett hatásban két szakasz figyelhető meg. Az előbb elmondottakból következően először hatalmas vérnyomásemelkedés figyelhető meg, amely gyorsan normál-szintre tér vissza, majd hosszantartó, elnyúló hatású vérnyomássüllyedést idéznek elő. A farmakológiai vizsgálatok azt mutatták, hogy ez utóbbi adrenderg-neuron-ok

blokkoló hatásának következménye. Érthető, hogy ezt a tropánvázas vegyületeknél eddig soha nem tapasztalt hatást értékesíteni szerettük volna, — hiszen abban az időben ilyen típusú farmakonok alig voltak ismertek. Ezért célul tűztük ki, — ebből a komplex hatású molekulából kiindulva, — szelektív adrenerg-neuron blokkoló kifejlesztését. Igen nagy számú tropán- és granatánvázas vegyületek szintézise és a farmakológiai vizsgálatok [28] arra a konklúzióra vezettek,



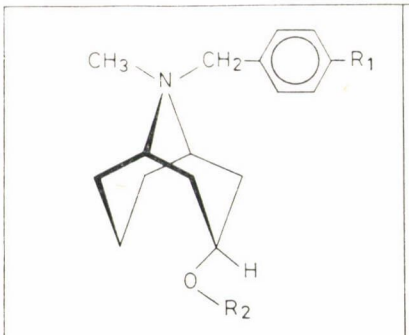
R_1	R_2	Ggl. bl. TEA = 1	Ps. l. Atr. = 1	Vérnyomás emelő hatás kutyán
		2,5	0	+
		2,4	0,3	—
		1,2	0	—
		2,7	0	—

8. ábra. Ganglionizgató hatású aralkil-kvaternér tropeinek III.

hogy csak azon vegyületek ilyen hatásúak, melyekben az észtercsoport egyszerű aromás sav, vagy vele összevethető egyszerű heterociklusos karbonsav, pl. tiofén-2-karbonsav és ennek térhelyzete a molekulában axiális. Az adrenerg-neuron blokkoló hatás (9. ábra) tisztán pedig akkor jelentkezik, ha a kvaternerező aralkilcsoport két gyűrűt tartalmaz, de ezek közül a végállású telített, tehát megszűnik az aromás kölcsönhatás, vagy a két fenilcsoport CH_2 vagy O-csoportokkal van egymástól elválasztva. Különösen szelektíven jelentkezett az adrenderg-neuron-blokkoló hatás nem a tropán, hanem a granatánvázas vegyületeknél. Ez a hatás nemcsak N-metil, hanem egyéb N-alkil származékoknál is megfigyelhető volt és a szerkezet-hatás összefüggésekben is hasonlóakat

tapasztaltunk, mint az analóg tropeineknél. Az elmondottakat a 8. és 9. ábra foglalja össze.

Eddig csaknem kivétel nélkül tropinból, ill. granatánolból levezethető származékokról volt szó. A Chinoin Gyógyszergyár segítségével még az 1950-es években megvalósítottuk számos N-alkil-nor-tropin, ill. ψ-tropin szintézisét, hogy származékaikat vizsgálhassuk [29]. Azt tapasztaltuk, hogy az N-alkil

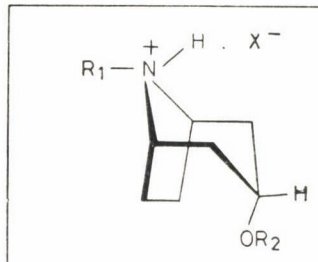


R_1	R_2	Ggl. bl. TEA = 1	Ps. l. Atr. = 1	Vérnyomás emelő hatás kutyán
N-1024	CO—	0,5	0	0
—O—		2,6	0	±
—O—		~1	0	0

9. ábra. Adrenerg-neuron blokkoló hatású granatánvázas vegyületek

nor-tropeinek minden esetben jóval gyengébb kolinerg-hatású vegyületek, mint az analóg N-metil származékok (13. ábra). Ennek oka többek között abban keresendő, hogy a terciér vegyületek pK_B-értékei eléggé eltérnek egymástól. Figyelemre méltó, hogy ez az atropin és homatropin esetében is megállapítható (10. ábra) [30]. Igen figyelemre méltó azonban az, ha ezeket az N-alkil-nor-tropeineket metilkvaternér származékokká alakítjuk át, akkor a kolinerg hatások általában erősödnek, — ez várható is a receptorhoz való illeszkedésről vallott felfogásunk alapján, — de sohasem érik el az analóg N-sztereoizomérjük aktivitását. [31] Levonhattuk tehát azt az általános következetést, hogy az ún. fordítottan kvaternerezett vegyületek nem vezetnek kolinerg hatások szem-

pontjából értékes vegyületekhez. SCHULZ, illetve WICK [32] éppen a közelmúltban állapították meg, hogy ezen vegyületek között igen erős bronchus-görcsoldó hatású vegyület is található, és közülük az N-izopropil-nor-atropin metil-kvaternér sóját Ipratropium-bromid néven mint bronchus-görcsoldót a múlt évben forgalomba hozták.

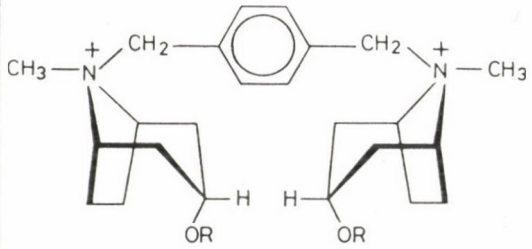


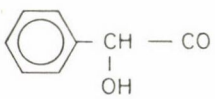
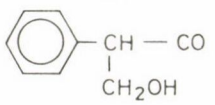
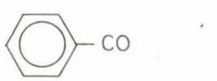
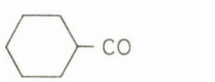
R_1	R_2	Ps. l. hatás Atropin = 100	Ggl. bl. akt. TEA = 1
C_2H_5-	$-CO-CH(CH_2OH)-C_6H_5$	4	0
C_2H_5-	$-CO-CH(OH)-C_6H_5$	0,1	0
$(CH_3)_2CH-$	$-CO-CH(OH)-C_6H_5$	6	0,3
C_2H_5-	$-CO-CH(OH)-C_6H_5$	5	0
$(CH_3)_2CH-$	$-CO-CH(OH)-C_6H_5$	18	tox!

10. ábra. N-alkil-nor-tropeinek

Különös figyelmet érdemel a N-helyettesített nor-tropeinek sorából az N-allil, — [33] és N-propargil-nor-atropin. [34] Ezeknek a vegyületeknek nincs perifériás kolinerg hatásuk, azonban igen aktív, szelektív centrális támadáspontú kolinerg bénítók. Ezeknek a hatásoknak taglalásába nem mehetek bele, csupán megemlítem, hogy a szokásos fájdalomcsillapító „forró lap"-módszerrel egéren, ill. patkányon vizsgálva ezek a vegyületek 3—5-ször aktívabbak mint a morfin, feltehetően hallucinogén hatásokkal is rendelkeznek.

A kvaternér tropeinek közül a bisz-kvaternér-tropeinek az acetil-kolin harmadik támadáspontján, a neuromuszkuláris funkcióra is igen aktív hatást

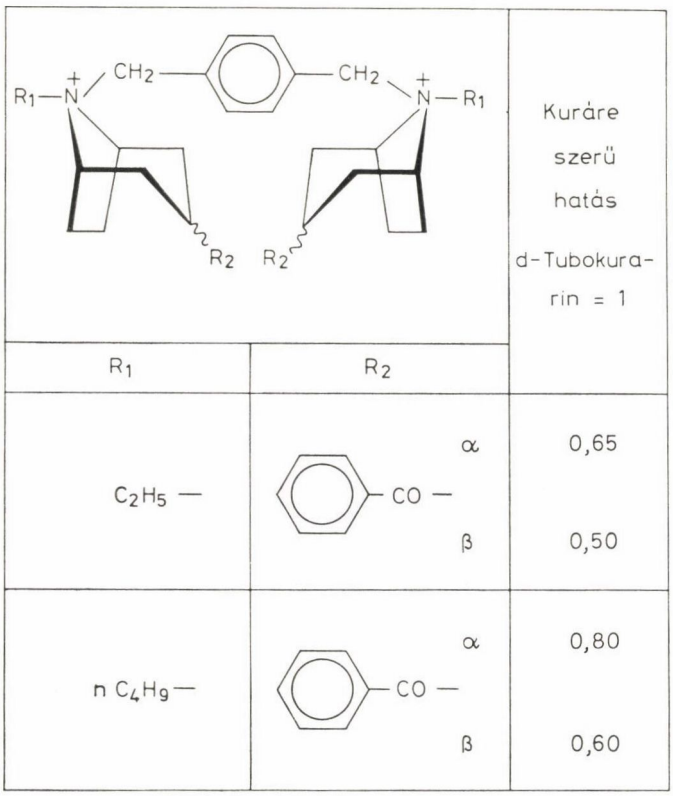


R	Kuráre hatás békán	Ps. l. hatás
CH_3-CO	0,2	—
	1,0	0,20
	1,3	0,25
 α	2,0	0,15
β	1,0	0,01
	0,7	0,01
d - TUBOKURARIN	1,0	—
ATROPIN	—	1,00

11. ábra. Kurárehatású 1,4-xililén-bisz-kvaternér tropeinek

fejtenek ki. Történetileg tk. ezzel a típussal indult el 1947-ben részünkről a tropeineknél a kémiai szerkezet és farmakológiai hatás összefüggésének kutatása. Ezek a vegyületek igen aktív kuráreszerű hatással rendelkeznek [35] (11. ábra). Azok a vegyületek mutatnak igen aktív, kuráreszerű hatást, melyeknél a két tropein molekulát 1,4-xililén-csoport kapcsolja össze bisz-kvaternér vegyületté [36]. A kuráreszerű hatás az összes ilyen típusú vegyületeknél különböző aktivitási fokban megjelenik. Ha a molekula tropanol komponensét aromás

hidroxisavak, mint tropasav vagy mandulasav észterezik, akkor azonban a paraszimpatikolitikus hatás is megjelenik mellékhatásként. Ez azonban a benzoil-tropin esetében nem tapasztalható. Ez utóbbi vegyület klinikai kipróbálás alatt is állt. Hatásuk igen magas fokú és a szokásos antagonistákkal azonnal felfüggeszthető. Az analóg β-észterek mindig lényegesen inaktívabbak, mint az



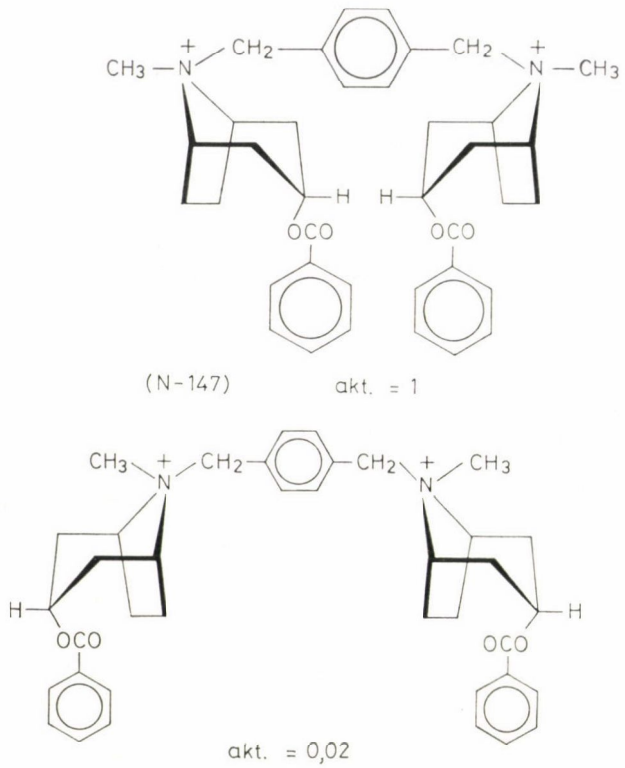
12. ábra. Kurárehatású 1,4-xililén-bisz-kvaternér N-alkil-nortropeinek

α-analógok. A különböző N-alkil nor-tropeinekből levezethető 1,4-xililén-bisz-kvaternér vegyületeknél a hatás mindig jelentősen kisebb a N-metil analógokhoz képest, de ebben az esetben is megfigyelhető, hogy a β-észterek minden esetben kevésbé aktívak, mint ezt a 12. ábra is mutatja [37].

Ha a fordítottan kvaternerezett vegyületeket vizsgáljuk, tehát azokat, melyeknél 1,4-xililén-bisz-nor-tropeinekből utólagos metil-kvaternerezéssel készítettük el a bisz-kvaterner származékokat, azt figyelhettük meg, hogy kuráreszerű hatás mintegy 20—40-szer csökken (13. ábra) [38].

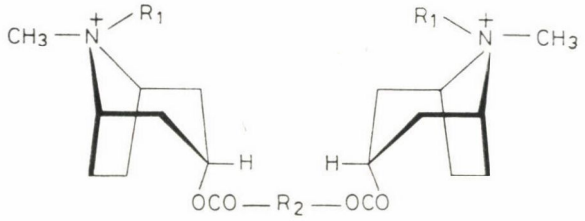
Terápiás szempontból is igen érdekesnek ígérkeztek ebből a típusból azok a bisz-kvaterner-tropeinek, melyeknél nem a két nitrogént kötötte össze az 1,4-xililén-lánc, hanem a tropanol komponenst alifás vagy aromás dikar-

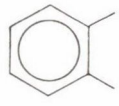
bonsav bisz-terciér tropeinné kötötte össze és ezeket kvaternerezéssel alakította át bisz-kvaterner vegyületekké [39]. Ezek azért érdemeltek akkoriban különös figyelmet, mert igen aktívak voltak, viszont paraszimpatikolitikus mellékhatásuk elenyésző volt és jól antagonizálhatónak bizonyultak. Néhány reprezentánsukat a 14. ábrán láthatjuk.



13. ábra. Szokásosan és fordítottan kvaternerezett 1,4-xililén-bisz-kvaternér-benzoil-tropin

Az eddig tárgyalt vegyületek mind tropeinek voltak, tehát a tropanol észterszármazékai. Mintegy 10 évvel ezelőtt sikerült az első tropanol-étereket Kraiss Gáborral előállítanunk [40] és szerkezetüket Scheiber Pállal [41] tisztázni. Szintézisük azért váratott ilyen hosszú ideig magára, mert ez a szokásos módszerekkel nem volt megvalósítható, kivéve a benzhidrilétert. Végül is tropin-mezilátból alkoholátokkal, fenolátokkal nukleofil reakcióban és a hármas szénatomon történő konfiguráció változással sikerült a tropin, illetve N-alkil-nor-tropin, ill. granatánol β-étereit előállítanunk. Megjegyzendő, hogy az irodalomban [42] leírt O-metil éter vizsgálataink szerint N-metil kvaternér származék volt. Az α-étereket a megfelelő halogén-tropánból sikerült előállítani, de ehhez az eddig tévesen leírt 3α-bróm-tropán szerkezetét kellett revízió alá vennünk [43].



R_1	R_2	Kuráre hatás	Ps. l. hatás
CH_3-	$-CH_2-CH_2-$	0,5	0,001
$CH_3-C_6H_4-CH_2$		1,0	0,002
$C_6H_3(Br)-CH_2-$		2,5	0,020
CH_3-		0,3	0,002
$C_6H_5-CH_2-$		5,0	0,050
d- TUBOKURARIN		1,0	—
ATROPIN		—	1,0

14. ábra. N-alkil, ill. aralkil-szukcinil, — ill. ftáloil-bisz-kvaternér-tropinszármazékok.

A β-tropanol-aril éterek farmakológiai hatásai nagyon feltűnőek. [44] Kolinerg hatásokat nem mutatnak. Egereken azonban hipermotilitást okoznak, hasonlóan mint az amphetamin. Sok hatásukban az ismert triciklusos antidepresszivumokhoz hasonlítanak a farmakológiai tesztekben. Egyes farmakonokkal kiváltható katalepsziában is hatásosak. Ezen és más hatások alapján nem lehet ezeket a vegyületeket egyik, eddig ismert centrális hatású farmakonok csoportjába sem besorolni. Annak idején ezek a kutatások abbamaradtak, de újból programunkban szerepelnek.

Jogosan vetődik fel a kérdés, hogy az észterek és az éterek után a tropanilketonok milyen hatásokat mutatnak? A β-ketont ARCHER [45] és mi is mintegy 10 évvel ezelőtt előállítottuk, sőt a megfelelő, optikailag aktív sze-

kundér alkoholokat is [46]. Az α-aril-keton igen kényes vegyületnek igérkezik, talán napjainkban sikerül NEMES PÉTERrel ezt a vegyületet egy szintén nem szokványos keton-előállítási módszerrel szintetizálni. Így ezeknél a vegyületeknél a szerkezet és hatás összefüggéseiről még nem beszélhetünk. A kutatás kémiai részleteiről a közeli napokban az MTA Alkaloidkémiai Munkabizottság ülésén fogunk beszámolni, ill. 1977. augusztusában a Debreceni Vegyészkonferencián [47]. Az eddigi szerkezet-hatás összefüggések alapján azonban várható, hogy ezek a vegyületek, — a kolinerg receptorról való felfogásunk alapján, — újra kolinerg hatásokkal fognak rendelkezni.

Előadásomban kutatásainknak csak legjellegzetesebb vegyületeit hoztam fel példaként a kémiai szerkezet és a farmakológiai hatás összefüggéseinek demonstrálására. Elnökünk kívánságára a vegyületekkel kapcsolatos szerveskémiai kutatásokat, valamint a gyógyszerfejlesztéshez és a hatás értelmezéséhez alapvetően szükséges receptorelméleti megfontolásokat mellőztem. Igaz, erről a kérdésről korábban két plenáris előadásban már részletesen beszámoltam. [48, 49] Kétségtelen, hogy nagyszámú, világosan megfogalmazható szerkezet-hatás összefüggéshez jutottunk. Ennek eredménye egyrészt a forgalomba került új gyógyszerekben jelentkezik, de talán nagyobb a jelentősége annak, hogy ezeket az ismereteket egy újabb típusra, a diaza-biciklusos vegyületekre is adaptálni tudjuk, és a klinikai farmakológia mai hazai fejlettségi foka mellett jobban hasznosíthatók lesznek, mint az említett vegyületeink. Másfelől, számos vegyület farmakológiai analízise alapján a kolinerg receptorról, ill. a hozzá nagyon hasonló kolineszteráz aktív centrumjáról is elég jó leírást kaphattunk. Ennek tárgyalása azonban nem ennek a szimpóziumnak a feladata.

IRODALOM

1. WILLSTÄTTER, R.: Ber. **29.** 393, 936 (1896)
2. WILLSTÄTTER, R.: Ann. Chem. **326.** 1 (1903)
3. LADENBURG, A.: Ann. Chem. **217.** 74 (1883)
4. *a)* ROBINSON, R., J. Chem. Soc. **111.** 762 (1917).
   b) LEHMANN, G., ARNOLD. W.: Angew. Chem. **50.** 783 (1934)
5. *a)* LINDENMEYER, G.: Berl. Klin. Wochenschr. **40.** 1072 (1903)
   b) GOLDBERG, H.: Heilkunde, 97 (1903)
6. ISSEKUTZ, B.: Z. exp. Path. Ther. **19.** 99 (1917)
7. FODOR, G., NÁDOR, K.: Nature **169.** 462 (1952): J. Chem. Soc. London, 721 (1953)
8. FODOR, G., CSEPREGHI, GY.: Tetrahedron Letters 16 (1959); J. Chem. Soc. London 3222 (1961)
9. NÁDOR, K.: Relationships between the Structure and Pharmacological Activity of Tropeines; Recent Developments in the Chemistry of Natural Products, Vol **1.** 161 (1965) Akadémiai Kiadó Budapest.
10. FODOR, G., KOVÁCS Ö.: J. Chem Soc. London 724 (1953)
11. HARDEGGER, R., OTT H.: Helv. Chim. Acta **38.** 312 (1955)
12. FODOR, G., TÓTH, J., KOCZOR, I., DOBÓ, P., VINCZE, I.: Chem. and Ind. 764 (1956): J. Chem. Soc. London 3461 (1959)
13. *a)* FODOR, G., KOCZKA, K., LESTYÁN, J.: Magy. Kém. Foly. **59.** 242 (1953);
    b) v.ö.: FINDLAY, S. P.: J. Am. Chem. Soc. **75.** 3204 (1953)
14. ZEILE, K., SCHULTZ, W.: Chem. Ber. **88.** 1078 (1955) (v.ö. 17.)
15. FODOR, G.: Bull. Soc. Chim. France 1032 (1956)

16. Bishop, R. J., Fodor, G., Katritzky, A., Sóti, F., Sutton, L. E., Swinbourne, F. J.: J. Chem. Soc. London (C) 74 (1966)
17. Nádor, K., Kraiss, G., Scheiber, P.: Kémiai Közlemények **31.** 351 (1969) (v.ö. 43)
18. Thut, C. C., Bottini, A. T.: J. Amer. Chem. Soc. **90.** 4752 (1968)
19. Nádor, K., Scheiber, P.: Arzneim. — Forsch. **22.** 459 (1972)
20. Scheiber, P., Nádor, K.: Arzneim. — Forsch. **25.** 375 (1975)
21. Werner, G., Wiechmann, M., Scheiber, P., Gieren, A., Fischer, T., Hoppe, W.: Liebigs Ann. 617 (1976)
22. *a)* Nádor, K., Gyermek, L.: Magy. Kém. Foly. **57.** 349 (1951)
b) Gyermek, L., Nádor, K.: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. **3.** 175 (1952)
c) Nádor, K., Gyermek, L.: MTA Kémiai Tud. Oszt. Közl. **3.** 233 (1953)
23. *a)* Gyermek, L., Nádor, K.: Arch. Internat. Pharmacodyn. **113.** 1 (1957)
b) Nádor, K., Gyermek, L.: Arzneim. — Forsch. **8.** 336 (1958)
24. Nádor, K., György, L., Dóda M.: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. **19.** 219 (1961)
25. György, L., Dóda, M., Nádor, K.: Arzneim. — Forsch. **11.** 444 (1961)
26. Nádor, K., György, L., Dóda, M.: II. Conferentia Hungarica Pro Therapia et Investigatione in Pharmacologia, Budapest, p. 232 (1962)
27. *a)* Dóda, M., György, L., Nádor, K.: Nature **195** 1108 (1962)
b) Dóda, M., Fehér, O., György, L., Nádor, K.: Brit. J. Pharmacol. Chemother. **21.** 10 (1963).
c) Nádor, K., György, L., Dóda, M.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **245.** 105 (1963)
28. *a)* Dóda, M., Nádor, K.: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. **31.** 177, 257 (1967).
b) Dóda, M., György, L., Molnár, J., Nádor, K.: IV. Conf. Hung. Ther. p. 235 (1969) Budapest.
29. Nádor, K., Hajdu, Gy., Szecső, B., Zima, F.: Arzneim. — Forsch. **12.** 305 (1962)
30. Nádor, K.: V. Magyar Gyógyszerterápiás Konferencia, előadás, Budapest, (1968)
31. *a)* Nádor, K.: Naunyn- Schmiedeberg's Arch. exp. Path Pharmak. **238.** 127 (1960).
b) Dóda, M., Nádor, K.: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. **17.** 473 (1960)
32. *a)* Schultz, W., Banholzer, R., Pook, K.—H.: Arzneim.— Forsch. **26.** 960 (1976).
b) Bauer, R., Kuhn, F.—J., Stockhaus, K., Wick, H.: Arzneim.—Forsch. **26.** 974 (1976)
33. *a)* Nádor, K., György, L., Dóda, M., Gaál, M.: J. Med. Pharm. Chem. **3.** 183 (1961).
b) Decsi, L., Nádor, K.: Arzneim.— Forsch. **13.** 567)1963).
34. Decsi, L., Várszegi, M. K., Nádor, K.: J. Pharm. Pharmac. **19.** 52 (1967)
35. Nádor, K., Küttelné Issekutz, L., Kovatsits, M.: Magy. Kém. Foly. **56.** 440 (1950)
36. *a)* Nádor, K., Issekutz-Küttel, L.: Acta Chim. Acad. Sci. Hung. **3.** 71 (1953).
b) Gyermek, L., Nádor, K.: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. **3.** 183 (1952)
37. Nádor, K.: Simpozio Internacionale su Curaro Curarosimili e Curarizzanti, Venezia, p. 171 (1958)
38. Nádor, K.: MTA Biol. és Orvostud. Oszt. Közl. **10.** 221 (1959)
39. *a)* Nádor, K., Gyermek, L.: Acta Chim. Acad. Sci. Hung. **4.** 369 (1952)
b) Gyermek, L., Nádor, K.; Acta Physiol. Acad. Sci Hung. **4.** 159 (1953)
40. Kraiss, G., Scheiber, P., Nádor, K.: J. Org. Chem. **33.** 2601 (1968). J. Chem. Soc. London (B) 2145 (1971)
41. Scheiber, P., Kraiss, G., Neszmélyi, A., Nádor, K.: J. Chem. Soc. London (B) 2149 (1971
42. DRP. 106. 492 (C. 1900. I. 1082)
43. *a)* Scheiber, P., Neszmélyi, A., Kraiss, G., Nádor, K.: Kémiai Közlemények **32.** 227 (1969.)
b) Scheiber, P., Kraiss, G., Nádor, K.: J. Chem. Soc. London (B) 1366) (1970)
44. György, L., Pfeifer, K.—A., Dóda, M., Galambos, E., Molnár, J., Kraiss, G.,Nádor, K.: Arzneim. — Forsch. **18.** 517 (1968)
45. Archer, S., Bell, M. R., Lewis, T., R., Schulenburg, J. W., Unser , N.J.: J. Amer. Chem. Soc. **80.** 4677 (1958)
46. Kraiss, G., Nádor, K.: Eddig nem publikált eredmények
47. Nemes, P., Kraiss, G., Scheiber, P., Nádor, K.: Vegyészkonferencia, Debrecen 1977. augusztus 23—26.
48. Nádor, K.: A receptorelmélet és a gyógyszerkémiai kutatások (Referátum), Vegyészkonferencia, Sopron, (1965).
49. Nádor, K.: A kémiai szerkezet és gyógyszertani hatás összefüggésének mai szemlélete (Referátum), Vegyészkonferencia, Debrecen (1966), Magyar Kémikusok Lapja **22.** 231, 285 (1967)

Kémiai Közlemények 50. kötet 1978 p. 157—171

HATÁS ÉS SZERKEZET KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉS SZTEROIDOKNÁL

TÓTH JÓZSEF

(Kőbányai Gyógyszerárugyár, Budapest)

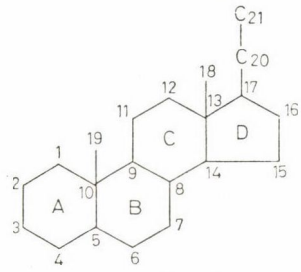
Előadásomban a gyulladáscsökkentő kortikoszteroidok kémiai szerkezet és biológiai hatás összefüggéseivel foglalkozom. Megkísérelem bemutatni mintegy harminc év kutatásának legfontosabb állomásait, eredményeit.

1949-ben HENCH, KENDALL és munkatársaik leírták [1], hogy kortizon és ACTH alkalmazásával kiemelkedő eredményeket értek el reumás arthritis kezelésében. A siker előfeltételeit REICHSTEIN, KENDALL és WINTERSTEINER teremtette meg a mellékvesekéreg szteroidjainak kémiai vizsgálatával, valamint SARETT [2] a kortizon első szintézisével. Tisztázódott, hogy a mellékvesekéreg hormonhatású szteroidjai pregnán származékok.

A C-21 szteroidok számozását az 1. ábra mutatja. Biológiai vizsgálatok és terápiás tapasztalatok alapján felismerték, hogy a mellékvesekéreg hormonjai kétféle alapvető típusú élettani hatással rendelkeznek. A mineralokortikoidok főképp a víz és sóháztartásra hatnak. Hiányuk a nátrium-kálium ionok egyensúlyának megbomlásához és a szervezet fokozott vízvesztéséhez vezet. A glukokortikoidok elsősorban a szénhidrát anyagcseréjére hatnak. Elősegítik a glukoz képződését fehérjéből (glikoneogenezis), gátolják az ellenanyag képződést és a gyulladásos reakciókat [3]. A kortizon terápia eredményei és súlyos mellékhatásai, a só és víz retenció, — krónikus terápiában — mellékvese atrophia, ulcus-képződés, osteoporosis, — a kémikusokat, farmakológusokat és klinikusokat további kutatásra sarkallták [4]. Tisztázódott, hogy mind a mellékvesében előforduló, mind a mesterségesen előállított származékok között vannak olyanok, melyek főképp mineralokortikoid hatásúak, — olyanok, melyek főképp glukokortikoid hatásúak és olyanok, melyek mindkét hatástípust egyaránt hordozzák.

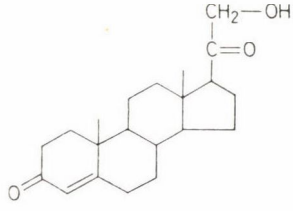
A 2. ábra a mineralokortikoid dezoxikortikoszteront és aldoszteront, valamint a mineralokortikoid és glukokortikoid hatásokat egyaránt mutató kortikoszteront és 9α-fluorohidrokortizont mutatja. Első három a mellékvesekéregben képződik, míg a 9α-fluoro-hidrokortizon laboratóriumi termék.

A 3. ábrán a hidrokortizon látható. Ez a természetes vegyület csaknem kizárólag glukokortikoid hatással rendelkezik. A különböző biológiai és terápiás vizsgálatok során leggyakrabban használt referens anyag.

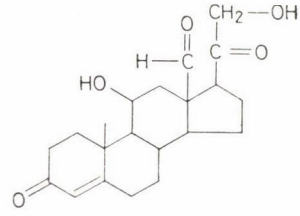


Pregnán váz

1. ábra

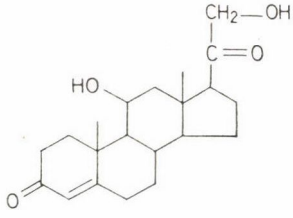


Dezoxikortikoszteron

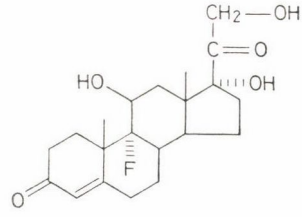


Aldosteron

mineralokortikoid aktivitás



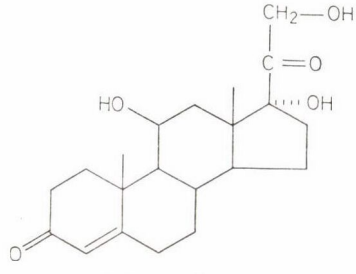
Corticosteron



9α-F-Hydrocortison

glukokortikoid és mineralokortikoid aktivitás

2. ábra

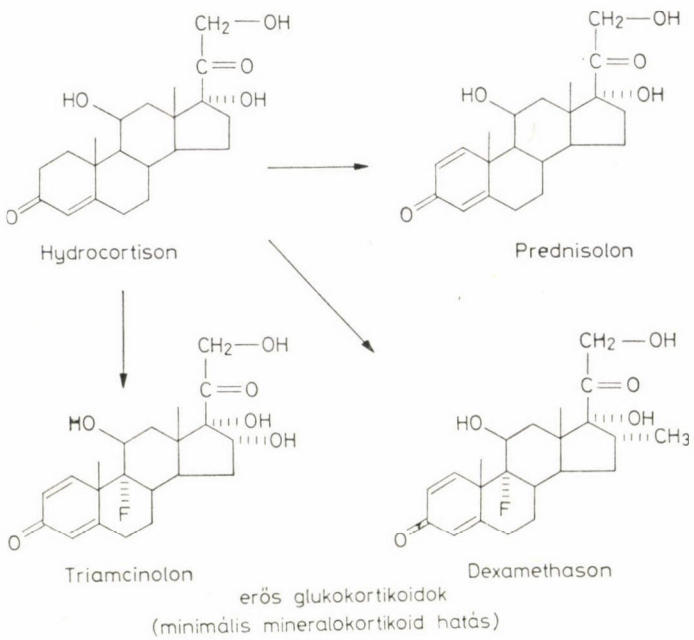


Hydrocortison
Cortisol

3. ábra

Tekintettel arra, hogy előadásomban gyulladásos megbetegedések terápiájában felhasználható származékok kémiai szerkezet és hatás összefüggéseivel foglalkozom, kívánatos hatáson mindig gyulladáscsökkentő — glukokortikoid hatást értek, míg a mineralokortikoid aktivitást hátrányos mellékhatásként kezelem.

Az ötvenes években a különböző kutató csoportok, elsősorban a különböző gyógyszeripari érdekeltségek (Squibb Syntex, Cyanamid stb.) támogatásával, intenzív kémiai és biológiai vizsgálatok során tárták fel a pregnán



4. ábra

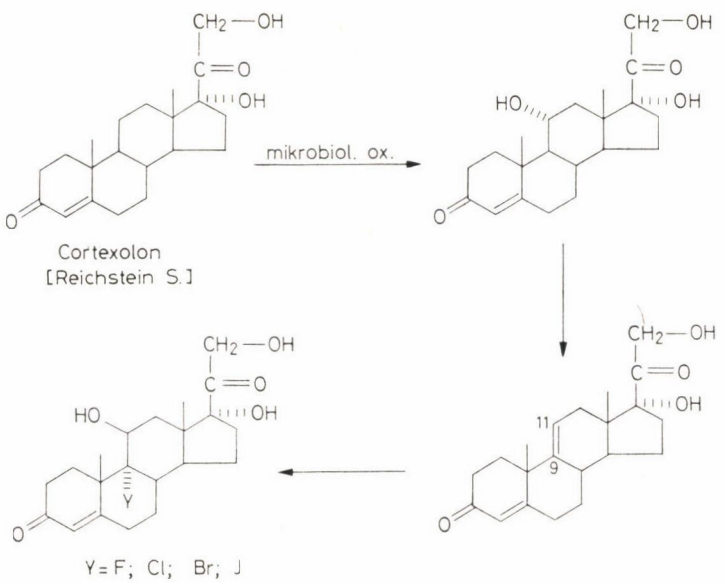
származékok szerkezet és hatás összefüggéseit egy adott szinten, és megteremtették a korszerű gyulladáscsökkentő kortikoidok csoportját, melyek 25 év múltán is a terápia leghatékonyabb eszközei.

A 4. ábra a hidrokortizon mellett, a legelterjedtebben alkalmazott szintetikus származékok közül a prednizolont, triamcinolont és dexamethasont mutatja. A prednisolon gyulladáscsökkentő hatása a hidrokortizon hatásának 3—5-szöröse, míg a triamcinolon és dexamethason hatása a hidrokortizonénak 10—40-szerese [4]. Hasonlóak a terápiás indexek is. A negyedik ábrán láthatjuk, hogy e származékok a hidrokortizontól annyiban különböznek, hogy $\Delta^{1,2}$ telítetlenséget, a 9-es helyzetben fluor atomot, s a 16-os helyzetben α térállású metil, vagy hidroxil csoportot tartalmaznak.

Vizsgáljuk meg, melyek voltak azok az indítékok, melyek a kutatókat a hidrokortizon molekulájának ilyen módosítására késztették?

1. $\Delta^{1,4}$—3-keto rendszer kiépítését mikrobiológiai úton VISCHER és WETTSTEIN [5], valamint FRIED és munkatársai [6], kémiai úton ROSENKRANZ, DJERASSI és mások [7] valósították meg.

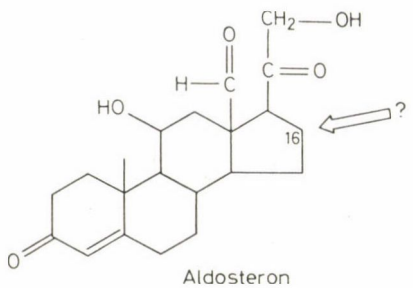
Akkoriban ezen úton lehetett az ösztradiolhoz és ösztronhoz eljutni, Inhoffen eredményeinek megfelelően [8].



5. ábra

2. A 9α-halogénszármazékok szintézise a következőknek köszönhető. A 11-es helyzet hidroxilálását először PETERSON és MURRAY [9] 1952-ben, majd FRIED és munkatársai [10] ugyanebben az évben írják le. A mikrobiológiai oxidáció mindkét esetben 11α-hidroxil származékokhoz vezetett, progeszteron modellen. FRIED és munkatársai szerint [10] a hidrokortizon 11α-hidroxi diasztereoizomerje a hidrokortizon gyulladáscsökkentő hatásának csak egy tizedét mutatja. A 11α-hidroxi módosulat könnyen alakítható $\Delta^{9,11}$-olefinné s e származék egy, ill. három lépésben a különböző 9α-halogénezett, 11β-hidroxi származékokhoz vezet (5. ábra). Valamennyi származék azt mutatja, hogy a gyulladáscsökkentő hatás a bevitt halogén rendszámának csökkenő sorában növekszik. Így jutottak az igen előnyös gyulladáscsökkentő hatású 9α-fluoroszármazékokhoz, amikor a cél — talán ki nem mondva — a mikrobiológiai oxidációval könnyen és 80—90 %-os nyeredékkel előállítható, de biológiailag alig hatékony 11α-hidroxi származékoknak a biológiailag hatásos 11β-hidroxil funkciót tartalmazó származékokká alakítása volt.

3. Utalnék még a 16α-hidroxil származékok előállítását indító elképzelésekre. — 1953-ban Hirschmann és munkatársai leírják, [11] hogy a 16α-hidroxi-dezoxikortikoszteron a dezoxikortikoszteronnal szemben nem mutat mineralokortikoid aktivitást. Bernstein, mint később írja [12] a 16-hidroxi származékok iránt nagyrészt azért érdeklődtek, mert azt hitték, hogy az igen aktív, természetes mineralokortikoid aldoszteron (6. ábra) szintén 16-hidroxil származék. Ennek az elképzelésnek helytelen voltát rövidesen maguk igazolták. Összefoglalóan megállapíthatjuk tehát, hogy az ötvenes években a különböző kutatócsoportok kiváló eredményeket értek el a kortikoszteroidok szerkezet igazolása és szintézise területén és rendelkeztek színvonalas hormon screening és biokémiai test módszerekkel [13], melyekkel a szintetizált szteroid származékokat vizsgálhatták. — Megállapíthatjuk azonban azt is, hogy a kémiai szerkezet és a hormonhatás közti összefüggések tapasztalati úton, gyakran a véletlen segítségével váltak ismertté.



Aldosteron

6. ábra

Néhány összefüggés, a fentiek alapján:

a) A $\Delta^{1,2}$-olefin kötés emeli a gyulladáscsökkentő hatást.

b) A 9α-halogén mind a glukokortikoid, mind a mineralokortikoid hatást növeli.

c) A 16α helyzetben mind a hidroxilcsoport, mind a metilcsoport csökkenti a mineralokortikoid hatást.

Természetesen sok más tapasztalati eredmény is megszületett. Az ötvenes évek vége óta számos kutatóhelyen dolgoztak a területen, igen sok kortikoid típusú származékot szintetizáltak és vizsgáltak. Norman Appelzweig 1962-ben kiadott munkájában (lásd [13]) mintegy 480 glukokortikoid hatású származékot ír le. Ezek közül 31 vegyület került kiszerelve gyógyszerként kereskedelmi forgalomba. Munkájának második kötetét 1964-ben adják ki. Ebben több mint 500 újabb gyulladáscsökkentő pregnánszármazékot ír le.

1960-ban a Kőbányai Gyógyszerárugyárban kutatómunkát indítottunk e területen [14]. Célunk az volt, hogy a bevált glukokortikoid molekula mélyreható megváltoztatása nélkül, annak fizikai sajátságait — elsősorban oldé-

konyságát változtassuk meg. A C-21-amino-kortikoidokkal kapcsolatos kutatás kémiai oldalát TUBA ZOLTÁN bontakoztatta ki. A farmakológiai vizsgálatokat SZPORNY LÁSZLÓ és munkatársai vállalták [15]. A szintetizált vegyületcsoportból a C-21-metilpiperazino-prednizolon került hidrokloridja formájában (7. ábra), „Depersolon" néven forgalomba. A specialitást a Kőbányai Gyógyszerárugyár mind belföldön, mind külföldön azóta is egyre növekvő mennyiségben forgalmazza. A molekula lényegében megtartotta a prednizolonnal azonos gyulladáscsökkentő hatását. A terápiában akut kórképek esetén nyer elsősorban alkalmazást, ahol a gyors glukokortikoid hatás életmentő, pl. schockos állapot, súlyos allergia, akut mellékvese elégtelenség.

Az elmúlt évtizedben munkatársaimmal, KOVATSITS MÁTÉval, BOÓRNÉ MEZEI ANIKÓval, GÖRGÉNYINÉ KISS KATALINnal, SZÉN TAMÁSsal sokirányú szintetikus munkát végeztünk a pregnánszármazékok területén. Munkánkban állandó támogatást kaptunk gyárunk fiziko-kémikus kutatóitól, Dr. GÖRÖG SÁNDORtól és CSIZÉR ÉVÁtól, valamint az MTA, KKKI munkatársaitól, elsősorban HOLLY SÁNDORtól, TAMÁS JÓZSEFtől és NESZMÉLYI ANDRÁStól. E munka során fluoro-kortikoidok salétromsavésztereinek egy csoportját is előállítottuk (8. ábra) [16]. A vegyületek, SZPORNY és munkatársai szerint, lényegében megtartották eredeti gyulladáscsökkentő hatásukat.

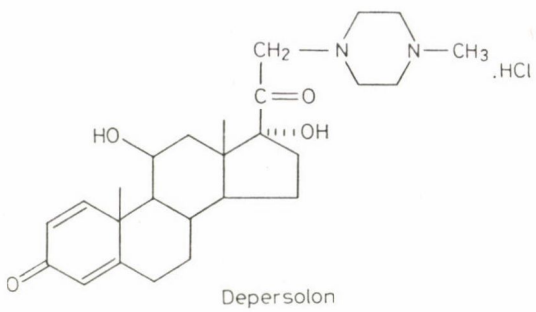
Az „analóg" származékok előállítása és vizsgálata mai napig folyamatos. Az ötvenes évek második felében előállított fluoro-, alkil- és hidroxi-kortikoidok gyulladáscsökkentő hatását lényegesen felülmúló, vagy egyéb jelentősen előnyös terápiás tulajdonságú új származék nem született. Jellemző, hogy D. LEDNICER (Upjohn Co.) és L. A. MITSCHER 1977-ben megjelent monográfiája [17] glukokortikoidokkal foglalkozó fejezetének irodalmi hivatkozásai közt 1960 utáni citátumot gyakorlatilag nem találunk.

Amíg a gyakorlati terápia számára az elmúlt másfél évtized alatt új hasznosítható eredmény lényegében alig született, kérdés mit tettek a kutatók, szerves- és fiziko-kémikusok, a molekuláris endokrinológia, farmakológia stb. szakemberei a szteroidhormonok hatásmechanizmus megismerésének területén? Bármilyen oldalról vizsgáljuk a molekulaszerkezet és biológiai hatás összefüggését, általánosan Ehrlich „receptor" koncepciójából [18] indulunk ki. Ennek értelmében a biológiailag hatékony molekula a számára specifikus receptoron kötődve fejti ki hatását.

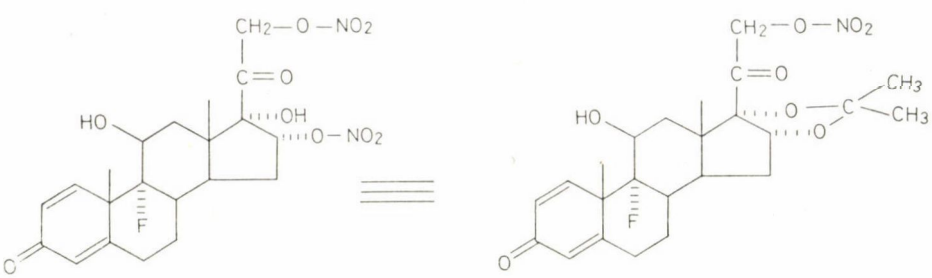
Minthogy a recpetor az adott molekula számára specifikus, szükséges a molekula sajátságainak lehetőleg tökéletes ismerete. Erre irányultak a matematikai, fizikai, valamint kémiai erőfeszítések. Előbbiek a molekula állapotának leírására, utóbbi a reakció, mechanizmusok és térkémiai kérdések tisztázására törekedtek.

A molekulák fizikai valósága kvantummechanikai alapon történő megközelítésének két alapvető típusát, a „VB" (valence-bond) és „MO" (molecular-orbital) — molekulapálya — elméleteket ismerjük. Előzőben az elektrono-

kat különböző módokon rendeljük a molekulában szereplő atomokhoz, s a molekula reális állapotát a különböző szerkezetek figyelembevételével írjuk le. (Lásd pl. az aromás vegyületek határ-szerkezetekkel való leírását.) Az „MO" módszer a molekulában szereplő elektronokat úgy tekinti, mintha azok nem egyes atommagok, hanem a molekula valamennyi magjának és elektron-



7. ábra



8. ábra

jának erőterében mozognának. Az „MO" módszernek nincsen vizuális megfogalmazása. (Mint a „VB" közelítésnek a „rezonancia elmélet").

Az utóbbi két évtizedben az „MO" módszer került a biokémia területén alkalmazásra [19].

Melyek azok a molekuláris sajátságok, melyek biológiai jelentőségűek, s melyek leírására az „MO" módszer alkalmas?

1. A molekula energia-állapotával kapcsolatos sajátságok.

„π" elektron rendszerek esetén a delokalizációs és lokalizációs energiák számítása.

Az összes kötésben résztvevő elektronok energiájának leírásával a molekula valószínű konformációs állapotára nyerhetünk útmutatást.

2. Egyes pályaenergiák számolása.
   Spektrum számítások.
   Ionizációs potenciál számítás.
   „Charge transfer" komplex kialakulásának vizsgálata.
3. Töltéseloszlással kapcsolatos sajátságok.
   Dipolmomentum.
   Elektronsűrűség és kémiai reaktivitás.
   Szabad gyök képződési tendencia vizsgálata.
   Kötésrend és kötéstávolságok számítása.

Fenti koncepcióknak megfelelően számos eredmény született a kémiai tulajdonságok és biológiai aktivitás összefüggések vizsgálata területén: pl.:

1. 1,4-naftokinonok gombaellenes aktivitása nagyjából összefügg redox potenciáljukkal [20].
2. Kondenzált aromás szénhidrogének karcinogen hatását „Charge Transfer Complex" képzési tendenciájuk függvényében vizsgálva, elviselhető összefüggéseket nyertek [21].

A ható molekula és a receptor közti specificitás önmagában hordozza a molekula téralkata kérdésének fontosságát. Természetesen az „MO" számítások eredményei, a kristályszerkezeti vizsgálatok, s az oldatok tanulmányozása nem hoz azonos eredményt. A hallgatóság térkémiai ismeretei azonban annyira mélyek, hogy azokra nyugodtan támaszkodhatom.

A pregnánszármazékok téralkata nagyjából meghatározott, bár bizonyos konformációs átmenetek — főképp az „A" és „D" gyűrűben — megengedettek. A kortikoidok „dihidroxiaceton" oldallánc részének konformációja volt főként problematikus. Allinger dipolusmomentum mérései [22], Djerassi CD és ORD vizsgálatai [23] és röntgen diffrakciós mérések [24] egyaránt megegyeztek az „MO" számítások eredményeivel [25], melyeket L. B. Kier végzett. Az eredményeket 9. ábránk mutatja. Az ábrán a C-20 oxo pregnánváz oldallánca és „D" gyűrűjének szénatomjai láthatók az oldallánc körülbelüli tengelyének irányából.

Fenti, 1961 és 1969 között megszületett eredmények a Holly S. által 1958-ban IR spektrum alapján megjósolt konformációval, mint ezt a 10. ábránkon láthatjuk, teljes összhangban vannak.

L. D. Kier a hidrokortizon fenti konformációs állapotát használja fel [25] ennek a kortikoidnak gyulladáscsökkentő hatása értelmezésére.

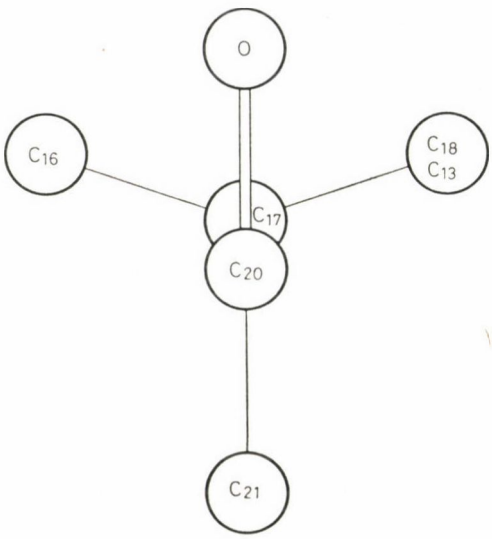
A 11. ábra annak lehetőségét veti fel, hogy a hidrokortizon geometriai méretei és polaritásánál fogva helyettesítheti a hisztamint és szerotonint, két lehetséges gyulladáskeltő anyagot.

Ezután felsorolnám a biokémia, molekuláris biológia és endokrinológia néhány fontosabb, a területet érintő eredményét.

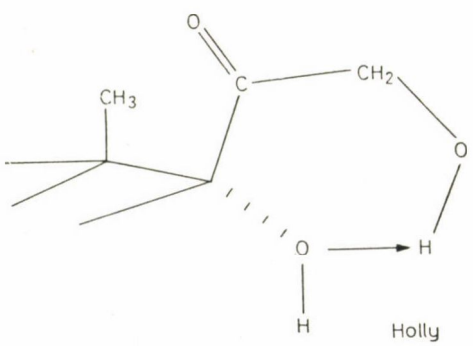
Fejlett módszereket dolgoztak ki a különböző hormonhatások vizsgálatára [26].

Sokrétűen vizsgálták a glukokortikoidok szerepét a metabolizmusban. Tisztázták a glukoneogenezis mechanizmusát. (Lásd: pl. [26a])

Vizsgálták a nem metabolikus hatásokat. Jelentős eredményeket értek el a gyulladás mechanizmusának tisztázásában.



9. ábra

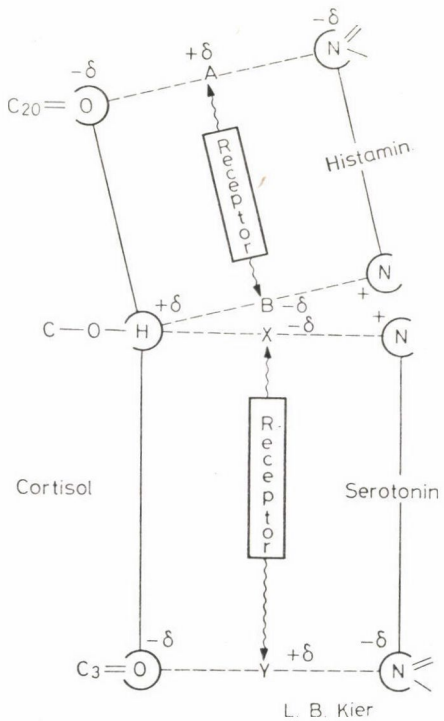


10. ábra

Részeredmények születtek a glukokortikoidok gyulladáscsökkentő hatásmechanizmusát illetően.

Rendkívüli mértékben bővültek ismereteink a terápiában felhasznált szintetikus kortikoid hatású pregnánszármazékok mellékhatásait illetően. Ismert és terápiás szempontból igen jelentős, hogy a kortikoszteroid huzamos adagolása a hypophysis–mellékvesekéreg rendszer hormontermelését erősen gátolja. Hazánkban FEKETE GYÖRGY és munkatársai megállapították, hogy a

különböző glukokortikoidok a mellékvese funkcióit eltérő mechanizmus szerint gátolják [27]. Felismerték, hogy a különböző kortikoid hatású szintetikus származékok a mellékvese glukokortikoid és mineralokortikoid termelését eltérő arányban gátolhatják. A felismerés terápiás szempontból is igen jelentős. Igen sok eredmény született a szteroidok — s köztük a kortikoidok szervezetbeni transzportjának megismerése terén. Vizsgálták a glukokortikoidok kötő-

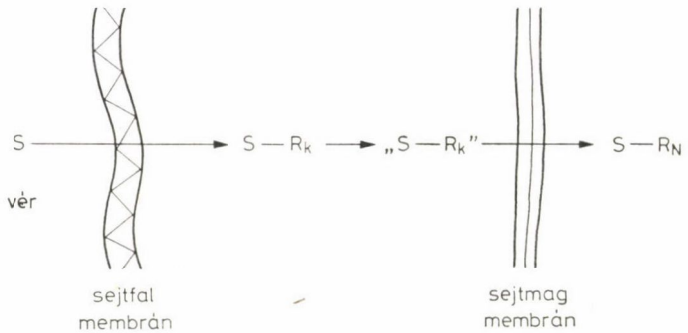


11. ábra

dését különböző sejttípusokban (lásd pl. [28]). Megállapították, hogy sejtben gyakorolt hatásától függetlenül, (pl. májban anabolikus — izomszövetben katabolikus) a glukokortikoid útja a különböző típusú sejtekben azonos.

A 12. ábra azt mutatja, hogy a szteroid behatol a sejtfalon át a cytoplazmába. Itt a receptor proteinhez kötődik, majd aktiválódik és behatol a sejtmagba. A magban stimulálja az RNA szintézist, valamint bizonyos proteinek szintézisét [29]. Itt igen fontos a „hormon-receptor komplex" tanulmányozása. Létük igazolását nagyban segítette az izotóp technika [30]. K. Lübke 1976-ban összefoglaló cikkében leszögezi, hogy a receptornak magas specifitásúnak kell lennie. A 13. ábra O. Jänne és szerzőtársai [29] cikkében szerepel. Azt mutatja, hogy a specificitás ellenére a progeszteron molekulán

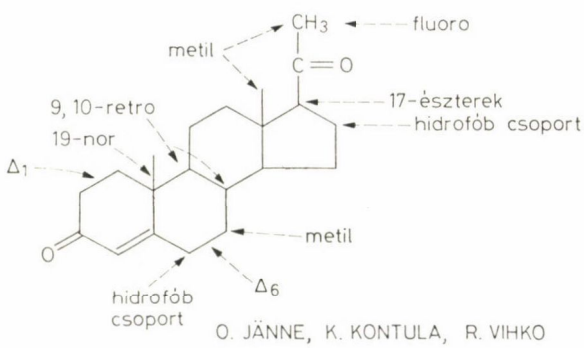
igen sok változtatást megengedhetünk, a progesztogen hatás megmaradása mellett. A 14. ábra SHUTSUNG LIAO [31] nyomán néhány olyan származékot láthatunk, melyek részben határozott szerkezeti különbségek ellenére azonos receptoron képesek kötődni.



S = szteroid; S–Rk = szteroid-receptor komplex
„S–Rk" = aktivált komplex; S–RN = sejtmagban kötődött komplex

O. JÄNNE, K. KONTULA, R. VIHKO

12. ábra



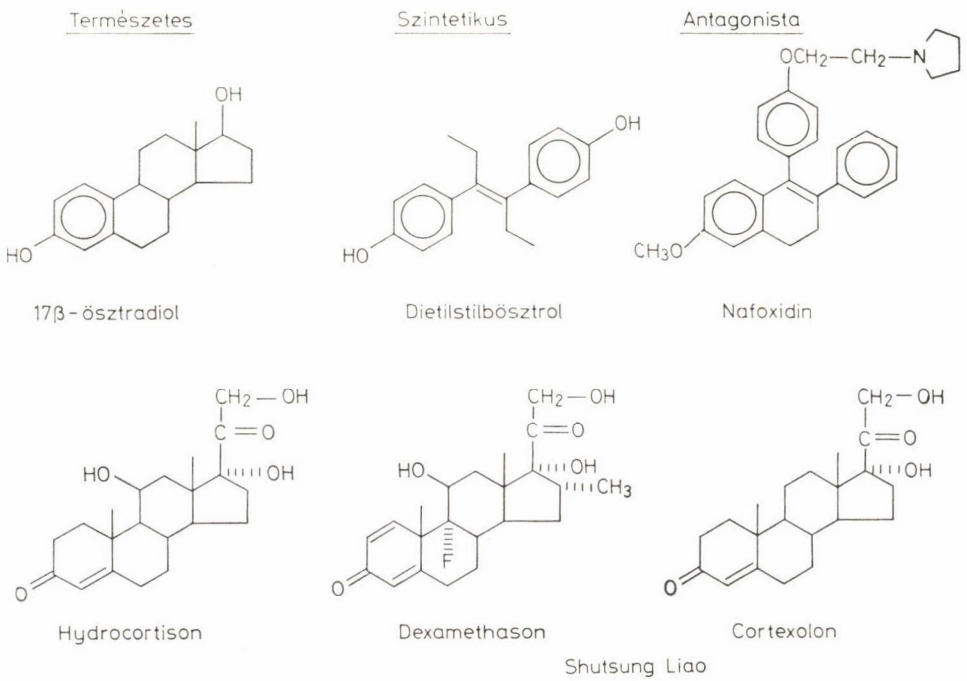
O. JÄNNE, K. KONTULA, R. VIHKO

13. ábra

Végül bemutatnám LÜBKE és munkatársai közleményének [32] egy ábráját (15. ábra), mely különböző kortikoidok patkány thymuson tapasztalt kompetíciós faktorait mutatja. A „KF" hányados úgy jön létre, hogy meghatározzák, a vizsgálandó szteroidnak milyen koncentrációja képes a referens szteroid (jelen esetben hidrokortizon) 50 %-os kiszorítására. Mint látható, a „KF" érték és gyulladáscsökkentő aktivitás közti összefüggés egyértelmű.

Nem vizsgálom tovább a kortikoid sejtmagban betöltött szerepének mozzanatait. Remélem, érzékeltettem Önökkel a területen elért fejlődést. Az

ötvenes évek nagyszerű, de tapasztalati, néha igen szerencsés eredményei után ma tudjuk, hogy a kortikoidok hatásának megértése a sejtmagban lejátszódó folyamatok jobb megértése útján juthat előbbre.

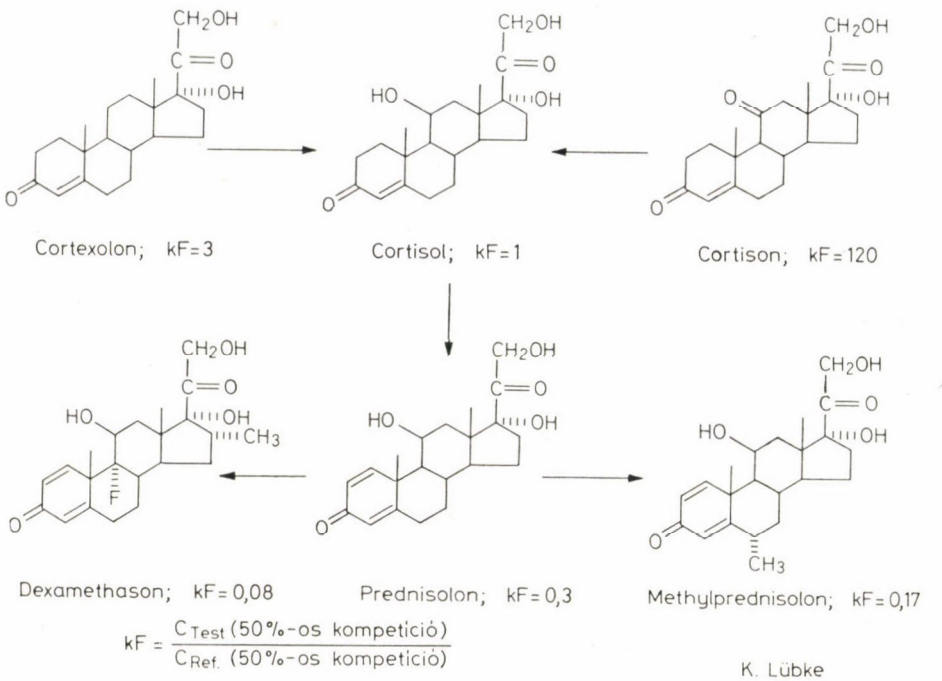


14. ábra

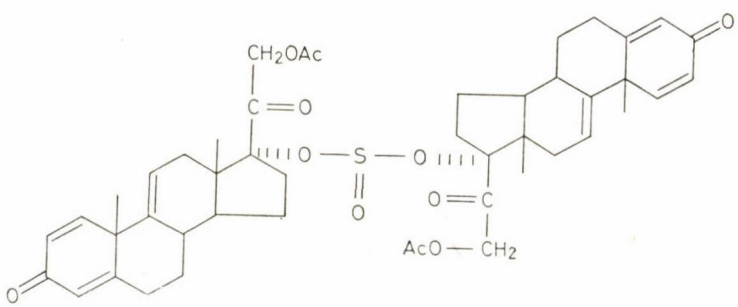
A kérdésben két megjegyzést szeretnék tenni.

1. A folyékony kristályos állapot lehetséges szerepének tanulmányozása biológiai viszonyok közt már kezdetét vette [33].
   17α-hidroxi pregnánszármazékok átalakításai során BOÓRNÉval azt tapasztaltuk (16. ábra), hogy 17,17'-bisz-szteroid kénessavésztereket nyerünk, ha kis mennyiségben is, vízkihasítási reakció során. Ezt másképp nehéz elképzelni, minthogy a két molekula az egész reakció során asszociálva maradt. Lehetségesnek tartjuk, hogy biológiai közegben is asszociált szteroidok legyenek jelen, s esetleg így kötődjenek a receptoron.
2. A „Phase—Transfer—Catalysis" elve mind az analitikában, mind a preparatív szerves kémiában egyre szélesebb körben nyer gyakorlati alkalmazást (lásd pl. [34]).

Úgy gondolom, hogy az élő sejtben lejátszódó folyamatok, — melyek során szervetlen ionok gyakran vándorolnak többé-kevésbé vizesnek tekinthető és lipoid fázisok közt, s melyek során proteinek gyakran változtatnak ala-



15. ábra



16. ábra

kot pl. szolvatáló molekulák elvesztése, vagy felvétele mellett, — szintén gyakran a „Phase—Transfer—Catalysis" törvényszerűségeinek engedelmeskednek.

Előadásomban a gyulladáscsökkentő kortikoszteroidok hatás és szerkezet összefüggéseivel kapcsolatos ismereteink fejlődésének önkényesen megválasztott képét adtam. Ilyennek látja a kérdést a gyógyszeriparban dolgozó vegyész. — Megítélésem szerint új, nagyhatású gyulladáscsökkentő szteroid származékok kutatása akkor lesz eredményes, ha a preparatív szerves kémikus, a szerkezetvizsgálat szakemberei és farmakológusok mellett a molekuláris endokrinológia kutatói is bekapcsolódnak a közös munkába. A Magyar Tudo-

mányos Akadémia Kémiai Tudományok Osztálya évekkel ezelőtt életre hívta a „Szteroid Munkabizottságot". Ennek egyik feladata a szteroid kutatás területén dolgozó olyan szakemberek számára közös fórumot teremteni, akik egyébként nem kerülnének egymással kapcsolatba. Úgy gondolom e Munkabizottság is komoly szerepet játszhat a további kutatások szervezésének elvi megítélése kérdésében. — A Kémiai Tudományok Osztályának intézményei, pl. a Központi Kémiai Kutató Intézet és a gyakorlati kutatás kapcsolatai igen intenzívek. A további együttműködés az elméleti ismeretek bővülését, a gyógyszeripar számára új gyakorlati eredményeket jelenthet

Megköszönöm Szeberényi Szabolcs kollegámnak, hogy értékes irodalmi adatokat bocsátott rendelkezésemre.

IRODALOM

1. Hencch P. S., Kendall E. C., Slocumb C. H., Polley H. F.: Proc. Staff Meetings Mayo Clinic **24.** 181((1949)
2. Sarett L. H., J. Biol. Chem. **162.** 591 (1946)
3. Knoll J., Gyógyszertan. **2.** 658 (1976) Medicina
4. Fekete Gy., Gyógyszereink. **15.** 530 (1965)
5. Vischer E., Wettstein A., Experientia **9.** 371 (1953)
6. Fried J., Thomar., W., Klingsberg A., J. Am. Chem. Soc. **75.** 5764 (1953)
7. Rosenkranz G., Pataki J., Kaufmann St., Berlin J., Djerassi C., J. Am. Chem. Soc. **72.** 4081 (1950)
8. Inhoffen H. H., Angew. Chem. **59.** 207 (1947)
9. Peterson D. H., Murray H. C., J. Am. Chem. Soc. **74.** 1871 (1952)
10. Fried J., Thoma R. W., Gerke J. R., Herz J. E., Donin M. N., Perlman D., J. Am. Chem. Soc. **74.** 3962 (1952)
11. Hirschmann H., Hirschmann F. B., Farrel G. L., J. Am. Chem. Soc. **75.** 4862 (1953)
12. Bernstein S., Recent Progress in Hormone Research. Vol. XIV. 1. old. Academic Press Inc. (1958)
13. N. Applezweig: Steroid Drugs I—II. McGraw-Hill New York 1962 és Holden Day San Francisco 1964
14. Tóth J., Tuba Z., Szporny L., Nature (August 5, 1961) 607.
15. Tuba Z., Szporny L., Tóth J., 150.350 sz. magyar szabadalom.
16. Tóth J., Boór L.-né, Görgényi Á.-né, Kovatsits M., Szén T., Csizér É., Holly S., 164.115 sz. magyar szabadalom.
17. Lednicer D., Mitscher L. A.: Organic Chemistry of Drug Synthesis. Wiley — Interscience. 1977
18. Ehrlich P., Ber. Dtsch. Chem. Ges. **42.** 17 (1909)
19. Pullman B., Pullman A.: Quantum Biochemistry. Wiley — Interscience New York 1963
20. Ikeda N., Yakugaku Zasshi **75** 1073 (1955)
21. Pullman A., Pullman B.: Cancerisation par les Substances Chimiques et Structure Moleculaire. Masson, Paris 1955
22. Allinger N. L., DaRooge M. A., J. Am. Chem. Soc. **83.** 4256 (1961)
23. Wellman K. M., Djerassi C., J. Am. Chem. Soc. **87.** 60 (1965)
24. Cooper A., Duax W. L., J. Pharm. Sci **58.** 1159 (1969)
25. Kier L. B., J. Med. Chem. **11.** 915 (1968)
26. Briggs M. H., Brotherton J.,: Steroid Biochemistry and Pharmacology 139. old. Academic Press, London and New York 1970

26a. Schulster D., Burstein S., Cooke B. A.: Molecular Endocrinology of the Steroid Hormones. 273. old. Wiley 1976

27. Fekete Gy., Szeberényi Sz., Arzneim — Forsch. (Drug Res.) **18.** 451 (1968) valamint ott felsorolt irodalom.
28. King R. J. B., Mainwaring W. I. P.: Glucocorticoids. In Steroid Cell Interactions. 102. old. Butterworths, London 1974

29. JÄNNE O., KONTULA K., VIHKO R., Acta Obst. et Gym. Scandinavica **51.** 29 (1975)
30. LÜBKE K., SCHILLINGER E., TÖPERT M., Angewandte Chem. **88.** 790 (1976)
31. SHUTSUNG L., Intern. Rev. of Cytol. **41.** 87 (1975)
32. LÜBKE K. SCHILLINGER E., TÖPERT M., Angewandte Chem. **88.** 797 (1976)
33. PORTER R. S. Chem., Eng. News 1971. sept., 42.
34. DEHMLOW E. V., Angewandte Chem. **86.** 187 (1974)

Felhasznált irodalom

Recent Progress in Hormon Research. Vol. XI. 1955. valamint Vol. XIV. 1958. ed. G. PINCUS, Academic Press
KNOLL J.: Gyógyszertan 1—2. Medicina, Budapest 1976
L. B. KIER: Molecular Orbital Theory in Drug Research. Academic Press, New York 1971
ERDEY-GRUZ T.,: Az anyagszerkezet alapjai. Műszaki Könyvkiadó 1973
SZÁNTAY CS.: Elméleti Szerves Kémia. Műszaki Könyvkiadó 1975
D. N. KIRK, M. P. HARTSHORN: Steroid Reaction Mechanisms. Elsevier Amsterdam 1968
Terpenoids and Steroids. Vol. 4. ed., K. H. OVERTON., The Chemical Society 1974 531. old. C.
ROMERS, C. ALTONA, H. J. C JACOBS, R. A. G. DE GRAAFF,: Steroid Conformations from X-Ray Analysis Data.
U. WESTPHAL: Steroid-Protein Interactions. Springer Berlin, Heidelberg, New York 1971
The Biochemistry of Steroid Hormone Action. ed., R. M. S. SMELLIE. Academic Press London and New York 1971
A. KOROLKOVAS: Grundlagen der molekularen Pharmakologie und der Arzneimittelentwicklung. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1974
Molecular Association in Biological and Related Systems. E. D. GODDARD. Symposium Chairman. American Chemical Society 1968
Drug Design. Vol. II. ed. E. J. ARIÄNS. Academic Press New York London 1971
M. H. BRIGGS, J. BROTHERTON: Steroid Biochemistry and Pharmacology. Academic Press London and New York 1970
Biochemistry Series One. Vol. 8. Biochemistry of Hormones. ed. H. V. RICKENBERG. Butterworths London 1974
D. SCHULSTER, S. BURSTEIN, B.A. COOKE,: Molecular Endocrinology of the Steroid Hormones. Wiley London, New York, Sydney, Toronto 1976
KOVÁCS K., HALMOS M.,: Újabb eredmények a szteroidok kémiájában. A kémia újabb eredményei 27., Akadémiai Kiadó Budapest 1975.

Kémiai Közlemények 50. kötet 1978 p. 173—190

GYÓGYSZERTERVEZÉS PIRIDOPIRIMIDINEK KÖRÉBEN

MÉSZÁROS ZOLTÁN

(Chinoin Gyógyszer- és Vegyészeti Termékek Gyára, Budapest)

Pirido[1,2-]apirimidinek előállításával és a szerkezet-hatás összefüggések tanulmányozásával e vegyületcsoportban mintegy 12 éve foglalkozunk (1). Ezalatt kb. 800 új vegyületet állítottunk elő, ezek nagy része farmakológiai analízisre is került. A gyógyszerkémiában gyakorlatilag nem volt előzménye munkánknak, és 1964-ig a szerveskémia is mindössze 100—150 származékot ismert ebben a vegyület-családban. Mivel célkitűzéseink között első helyen a gyógyszerkutatás állt, eddigi eredményeinket egyetlen ábrán (1. ábra) össze tudom foglalni.

Ezideig négy vegyületet emeltünk ki, melyek közül a PROBON^{R} 1975-ben gyógyszerként forgalomba kerülhetett (új típusú analgetikum), a másik három származékkal (CHINOIN-105, CHINOIN-127 és CHINOIN-123) a gyógyszerré fejlesztés különböző fázisaiban részletes vizsgálatok folynak. Az ábrából az is kitűnik, hogy egyrészről

— a pirido[1,2-a]pirimidin biciklusnál az 5-ös pozícióban levő N atom minden eddigi vegyületnél szabad elektronpárral rendelkezik, 5-ös pozícióban (is) kvaterner származékot még nem sikerült izolálnunk,
— vizsgált vegyületeinkben a nagyszámú variáció közben mindig megmaradt a 4—5 intramolekuláris savamid kötés (perhidro-számazékoknál a 4-es savamid-karbonil enolizációját sok esetben tapasztaltuk);

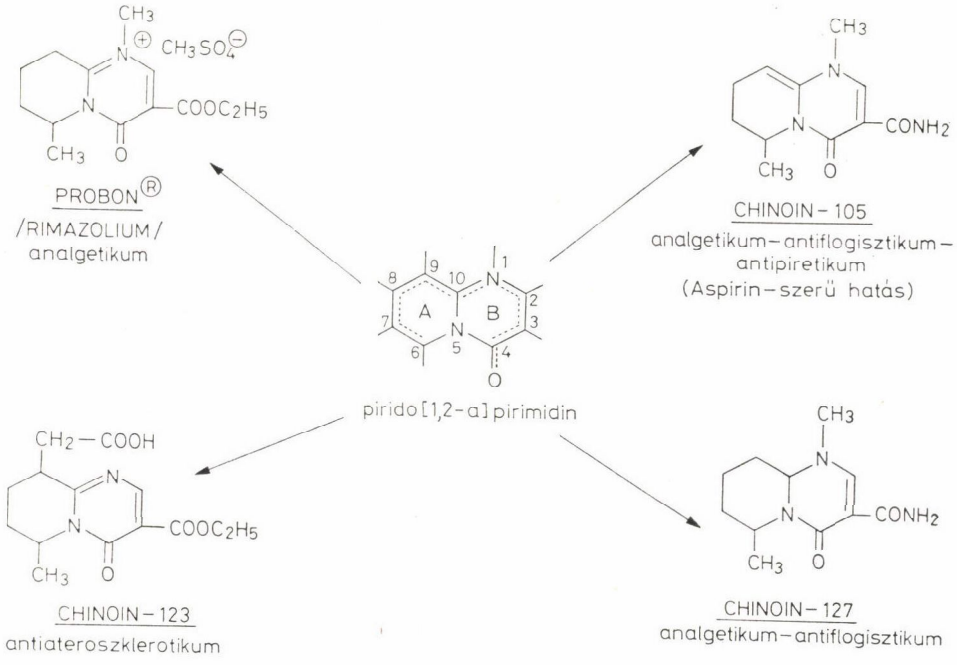
másrészről, hogy

— eddigi kiválasztott származékainkban a biciklus „A" gyűrűje részben vagy egészben telített,
— a vegyületek 6-os pozícióban szubsztituáltak, metil-csoportot tartalmaznak.

Mindezek a közös vonások összefüggésben vannak a pirido[1,2-a]pirimidinek egyszerű és praktikus előállíthatósági lehetőségeivel, a vegyületek stabilitásával, a tapasztalt — és utóbbival sokszor össze is függő — kedvező toxikológiai viszonyokkal és természetesen a szerkezet-hatás összefüggések vizsgálatánál elsődlegesen megfigyelt farmakokinetikai és farmakodinámiás hatásokkal.

A pirido[1,2-a]pirimidinek körében folytatott gyógyszerkutatási munkáinkról — a nagyszámú szabadalom megszerzése mellett — az elmúlt években szóban és írásban már több esetben részletesen beszámoltunk hazai és külföldi fórumokon (fontosabbakat lásd [2—13]).

Most, amikor kutatócsoportunkat az a megtiszteltetés érte, hogy munkájáról az akadémiai napokon rendezett szimpóziumon is számot adhat, szeret-

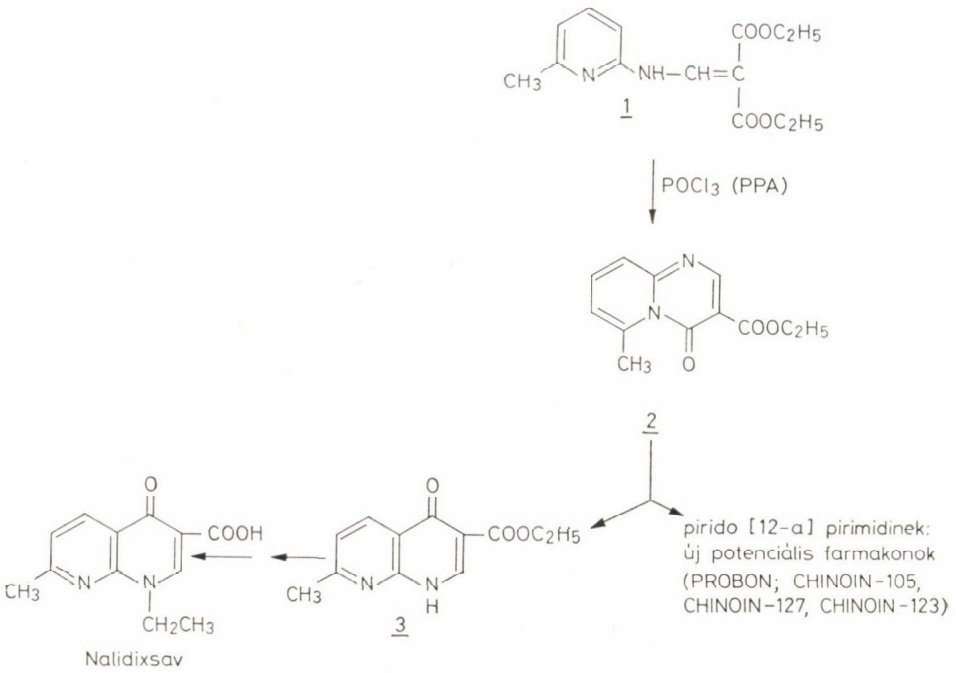


1. ábra

nék a rendelkezésemre álló idővel jól gazdálkodni és egy nagyon rövid, de ugyanakkor átfogó képet adni eddigi eredményeinkről, tapasztalatainkról és terveinkről.

A téma indulása — tekinthetjük szerencsés véletlennek is — onnan ered, hogy egy ismert kemoterapeutikum, a Nalidixsav előállítására szabadalmilag független utat keresvén megfigyeltük, hogy az *1* piridil-amino-metilén-malonát ciklizálásánál első lépésben mindenkor *2* pirido[1,2-a]pirimidin-hez jutunk. A *3* naftiridinszármazék (Nalidixsav intermedier) *2-ből* keletkezik gyűrűtranszformációval (N → C átacilezés). Ezek a kísérleti eredmények nem vittek sokkal közelebb akkori célkitűzéseinkhez (független Nalidixsav szabadalom), ugyanakkor mégis kettős eredményt hoztak: megnyitották az utat a potenciális farmakonok egy új csoportjához, a pirido(1,2-a)pirimidinekhez, egyúttal kezünkbe adtak egy jól kézbentartható gazdaságos módszert a Nalidixsav

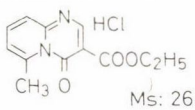
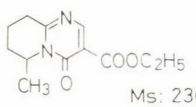
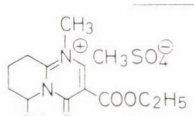
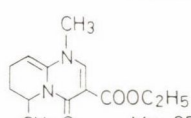
intermedier előállítására is (2. ábra). Mindezt természetesen most tudjuk így elmondani, 1964-ben, amikor *2* vegyületet először előállítottuk, annak és az egész vegyület-csoportnak farmakológiai-terápiás jelentőségéről semmit sem tudtunk. Egyetlen kémiai irodalmi adatot találtunk (14: LAPPIN, 1948), mely szerint *2* vegyület *1*-ből *nem* keletkezik és *nem is* keletkezhet sztérikus okok miatt.



2. ábra

A pirido[1,2-a]pirimidinek kedvező farmakológiai hatását KNOLL fedezte fel már az első molekula (*2*) vizsgálatánál. KNOLL megfigyelte, hogy *2* vegyület feltűnően erős fájdalomcsillapító hatással rendelkezik, képes a morfin és más narkotikumok hatását nagymértékben potencirozni, olyan analgetikus teszteken is hatékony, melyeken csak a kábító-analgetikumok mérhetők, ugyanakkor a hatás naloxonnal nem befolyásolható. A kémiai és farmakológiai érdekességek ilyen együttes kezdeti jelentkezése nyomán határoztuk el, hogy a pirido[1,2-a]pirimidinekkel széles körű gyógyszerkutatást kezdünk. Célkitűzéseink kezdetben kizárólag egy új, nem kábító analgetikum kidolgozására szorítkoztak. Az első, nagyon kedvező eredményeket hozó *2* vegyületből hamarosan kiábrándultunk, mert kiderült, hogy instabil, a $C_4—N_5$ savamid kötés könnyen felhasad, in vitro és in vivo hatástalan és emellett toxikus metabolitok keletkeznek (irodalomból is ismeretes, hogy az aminopikolinok között stich-

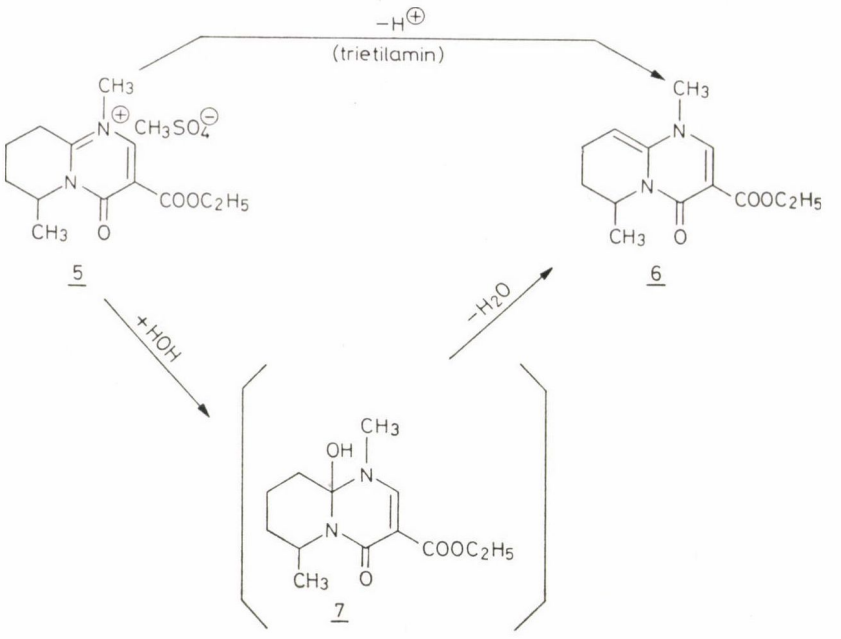
nin-nagyságrendűen toxikus termékek találhatók). Az „A" gyűrű telítése a biciklust rendkívüli mértékben stabilizálta, ugyanakkor azonban jelentős mértékben csökkent az analgetikus hatás (*4*). Az N_1 metilezése vezetett végül is ahhoz a vegyülethez (*5*), mely alkalmassá vált gyógyszerré fejlesztésre (PROBON). A PROBON, amint a 3. ábrán is bemutatjuk, profarmakon, az *5* kvaterner-só pH = 6,0 felett, tehát fiziológiás körülmények között mindenkor, tel-

		LD_{50} mg/kg i.v. (patkány)	ED_{50} Hot plate mg/kg i.v. (patkány)	ED_{50} Mo. potenc. mg/kg i.v. (patkány)	Terápiás index (hatásszélesség): LD_{50}/ED_{50}			
					Hot plate		Mo. potenciroz.	
					i.v.	p.o.	i.v.	p.o.
2	 Ms: 268,7	270	132	44	2,0	—	6,1	—
4	 Ms: 236,3	860	220	100	3,9	5,5	8,6	1,1
5	 Ms: 362,4	220	43	25	5,1	7,1	8,8	7,3
6	 Ms: 250,3	150	30	18	5,0	7,0	8,8	7,3

3. ábra

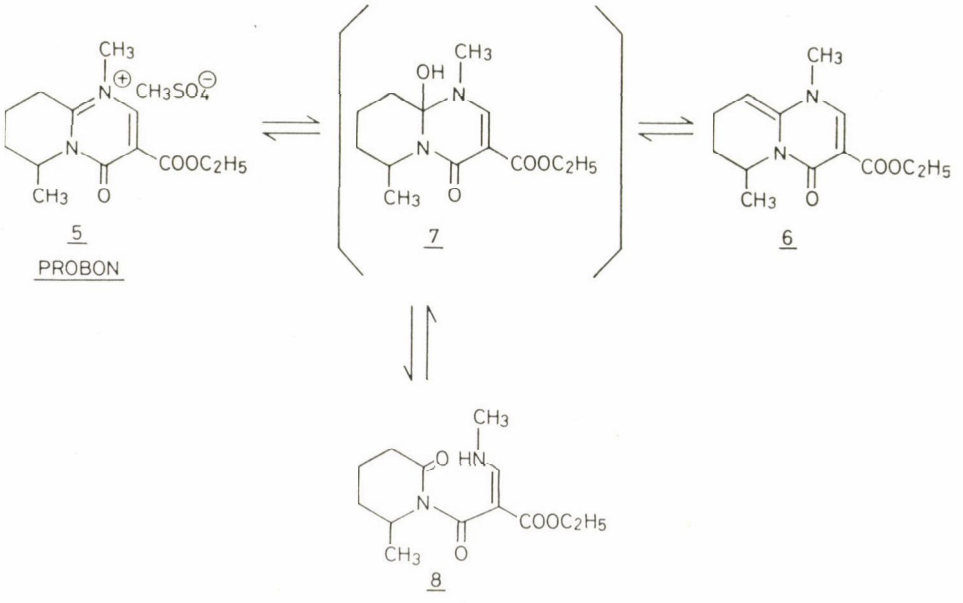
jes mértékben a *6* enamin formában van jelen. A 3. ábrán néhány jellemző farmakológiai adatot tüntetünk fel a nagyszámú és sok teszten elvégzett vizsgálatok eredményei közül.

A profarmakon megoldást egyébként azért választottuk a PROBON kidolgozására, mert *6* enamin egy sárga olaj és ez a körülmény nehézkessé tette volna a gyógyszerkészítmény formulázását. Az aktív metabolitnak tekinthető enamin (*6*) PROBON-ból két úton is keletkezhet (4. ábra). Aprotikus körülmények között tercier bázisok jelenlétében (pl. trietilamin) a 9-es proton kilépésével közvetlenül alakul ki, ill. vizes közegben *7* hidroxi vegyületen keresztül. A *7* hidroxi-vegyületet mindezideig nem sikerült előállítanunk, viszont jelenlétét és a felírt mechanizmust indirekt úton bizonyítottnak tekinthetjük (5. ábra).



−H⊕
(trietilamin)
CH3
N⊕ CH3SO4⊖
N
COOC2H5
CH3 O
5
6
+HOH
−H2O
OH
7

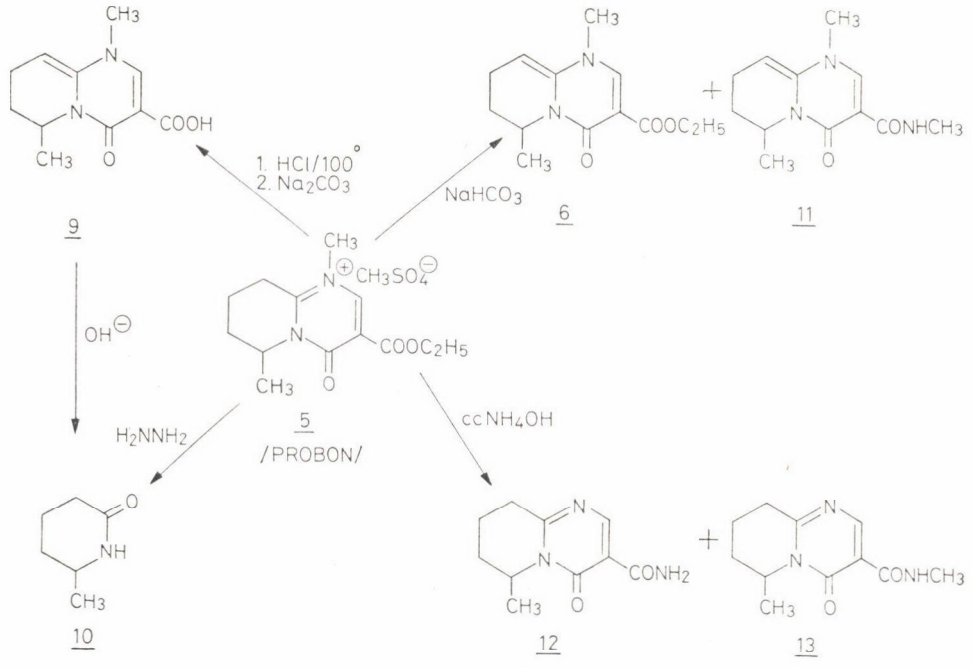
4. ábra



CH3
N⊕ CH3SO4⊖
N
COOC2H5
CH3 O
5
PROBON
OH
7
6
O HN
8

5. ábra

Izoláltuk a *8* aminoketont és ezzel igazoltuk, hogy ebben az esetben a pszeudobázisos aminokarbinoloknál ritka négyes tautoméria van jelen. Ez az egyébként szerves kémiai szempontból is érdekes megfigyelés minket elsősorban hatás-szerkezet összefüggések miatt érdekelt. Sikerült tisztáznunk és igazolnunk, hogy a felírt tautomer átalakulások reverzibilisek és a korábbi megállapításaink helyesek: a hatásért a *6* enamin felelős. A *8* aminoketon — mely egyébként kristályos, vízoldékony vegyület — frissen készült vizes oldatával végzett



6. ábra

farmakológiai vizsgálatok egy atoxikus, ugyanakkor hatástalan vegyületet mutattak. Szobahőmérsékleten való állás közben a hatás fokozatosan erősödött és 2 óra múlva visszakaptuk a PROBON, ill. a *6* enamin hatását. (Az átalakulást természetesen fizikai-kémiai módszerekkel is követtük, az eredmények teljes mértékben egyeztek a farmakológiai megfigyelésekkel).

A PROBON viselkedését az elmondottakon túlmenően is részletesen vizsgáltuk a legkülönbözőbb körülmények között. Szükségünk volt minden adatra, hogy később minél több ismerettel rendelkezzünk vegyületünk szervezeten belüli sorsának megismeréséhez.

A 6. ábrán néhány fontosabb, jellegzetesebb reakciót tüntettünk fel.

Az izolált vegyületek egy része (pl. *10*, *12*, *13*) további bizonyítékokat szolgáltatott az említett négyes tautoméria jelenlétéhez, hiszen ezek keletke-

zése csakis az aminokarbinol, ill. aminoketon formák közbejöttével értelmezhető.

Különösen fontossá vált a későbbiek folyamán a *9* enamin-karbonsav vizsgálata, mely az állat és human metabolizmus vizsgálatok során a PROBON főmetabolitjának bizonyult. E vegyület részletes farmakológiai vizsgálata nyomán az is kiderült, hogy *9* karbonsav PROBON-nal egyenértékű analgetikum, gyulladásgátló hatása pedig a PROBON-nál jobb. Tehát esszenciális aktív metabolit, mely a szervezetben in situ keletkezik a PROBON-ból. Így vált érthetővé a PROBON azon nagyon előnyös tulajdonsága, hogy ti. hatástartama meglehetősen hosszú (6—8 óra), és ezzel tudjuk jól értelmezni azokat a klinikai és most már mintegy két éves terápiás tapasztalatokat, hogy a PROBON különösen alkalmassá vált mozgásszervi megbetegedések krónikus kezelésénél.

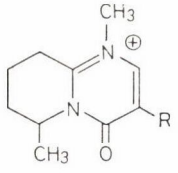
A PROBON szervezeten belüli sorsát, biotranszformációját az elmúlt években nagyon részletesen tanulmányoztuk mind állatkísérletekben, mind humán vonatkozásban. Nincs mód ez alkalommal ezekre az eredményekre még nagy vonalakban sem kitérni, csupán arra szeretnék emlékeztetni, hogy hazánkban e területen úttörő munkát végeztünk, hiszen a citosztatikus hatású cukorszármazékokon kívül Magyarországon ezt megelőzőleg egyetlen gyógyszermolekula nemzetközi szintű metabolizmus vizsgálatát nem végezték el. Ezeket a vizsgálatokat is KNOLLal és mtsaival folytattuk, de legnagyobb érdeme ebben BÁNFInak és mtsainak, elsősorban SZÜTSnek van.

Amikor 1968-ban az *5* vegyület kiválasztása mellett döntöttünk, akkor kb. 170 pirido[1,2-a]pirimidin-származék adatait ismertük és döntésünknél a következő fontosabb szempontok vezettek:

— farmakológiai eredményeink, összevetve a klasszikus nem-kábító analgetikumok (szalicilátok, pirazolonok, p-amino-fenol-származékok, kinolinszármazékok, antranilsav-származékok stb., melyekkel kapcsolatos problémák közismertek) adataival, azt mutatták, hogy *5* vegyület különböző teszteken olyan dózis tartományban biztosan hatékony, melyből racionális humán dózis prognosztizálható,
— a vegyület kitűnően felszívódik p. o. is, és megnyugtatóan nem-toxikus, krónikus kísérletekben sem;
— terápiás indexe (hatásszélessége) megfelelő,
— hatásmódjában eltér az eddig ismert fájdalomcsillapítóktól, tehát a terápia számára e vonatkozásban is új típusú farmakont hozunk, melynek remélt értékét a részletes humán vizsgálatok hivatottak véglegesen eldönteni, igazolni.

Ezek voltak a legfontosabb tudományos szempontok, de természetesen messzemenően mérlegeltünk olyan nagyon is gyakorlati kérdéseket is, mint pl. a vegyület gazdaságos előállítási lehetősége, nyersanyagforrások stb. A

PROBON gyógyszerré fejlesztésével kapcsolatos vizsgálatokkal párhuzamosan folytattuk a kémiai szerkezet és farmakológiai aktivitás közötti összefüggések tanulmányozását, változatlanul elsősorban analgetikus irányban, de — éppen a már említett enamin-karbonsavval (9 PROBON főmetabolit) szerzett tapasztalatok nyomán — ezeket egyre inkább kiterjesztettük gyulladásgátló majd lázcsillapító irányba is. A következő néhány ábrán nagyszámú vizsgálati eredményeink közül emeltem ki néhány jellegzetes adatot (7. ábra).



(patkány; mg/kg)

R	LD_{50}			ED_{50} Hot plate			ED_{50} Mo. potenc.		
	p.o.	i.v.	s.c.	p.o.	i.v.	s.c.	p.o.	i.v.	s.c.
$-COOC_2H_5$ (PROBON)	1600	200	790	225	43	75	217	25	125
$-COOH$	1250	530	780	300	69	44	—	17	—
$-COO-CH_2-CH_2-CH_3$	1300	170	680	>600	75	~45	980	26	43
$-COO-CH(CH_3)_2$	850	150	620	>500	94	130	—	34	62
$-COO-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$	1360	81	820	~500	—	~45	~650	23	—
$-CH_2-COOC_2H_5$	—	240	>1500	ø	~110	160	ø	ø	ø
$-CONH_2$	750	320	510	135	—	65	285	9,5	86
$-H$	>6500	850	1950	~2800	450	~500	~4000	≫400	750
$-CH_3$	—	355	>2000	—	—	≫500	—	~100	—
	1200	131	800	—	~40	~80	—	~60	—

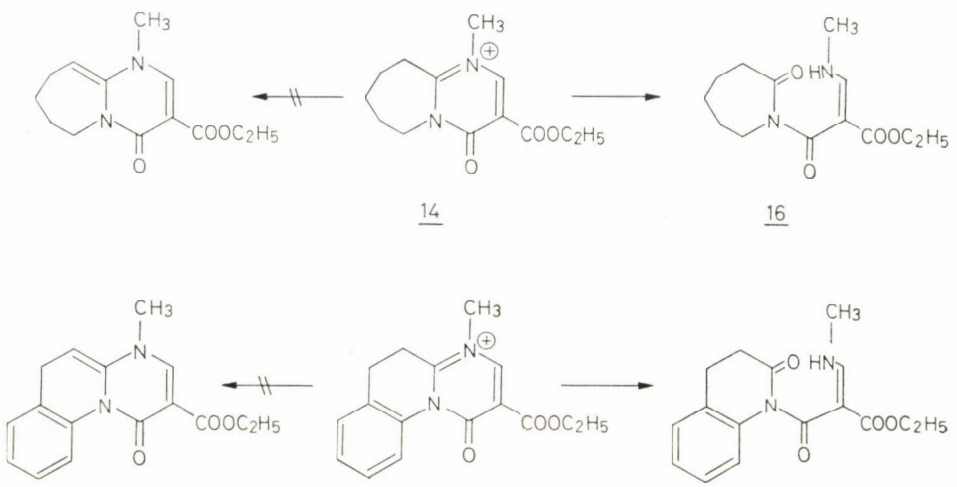
7. ábra

A 3-as pozícióban levő karbetoxi csoport szerepét vizsgálva azt láttuk, hogy a körülményesebben nyerhető hosszabb alkilészterek nem jelentenek előrehaladást, ugyanakkor a 3-as hely szubsztitúciójának elhagyása (R=H) vagy alkilcseréje ($R=CH_3$) a hatás elvesztését eredményezi. Ugyancsak jelentősen csökken a hatás, ha a biciklust és karbetoxi csoportot egy metilénnel elválasztjuk. A fenilszármazék kielégítő hatást mutat, de előrehaladást ez sem jelent. Fontos megfigyelésünk volt már ebben a fázisban, hogy a 3-as helyen karboxamid csoport jelenléte az analgetikus hatást megőrzi, sőt bizonyos fokig szignifikáns hatásjavulást eredményez.

A következő 8. ábrán arra mutatunk be két példát, hogy ti. azon próbálkozásaink, melyek a diazabiciklus „A" gyűrűjének módosítására irányultak,

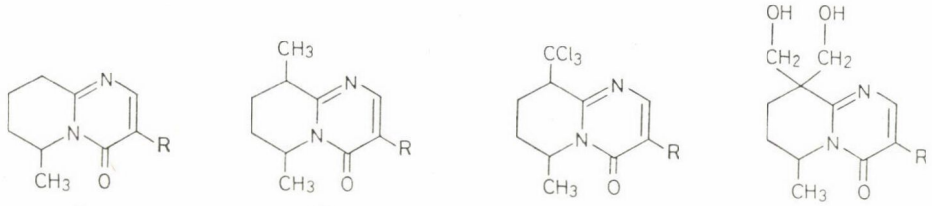
nem vezettek eredményre. *14* és *15* származékok analgetikus és gyulladásgátló teszteken hatástalan vegyületek. Miután sikerült igazolnunk, hogy *14* és *15* kvaterner sókból enaminok nem, csupán *16* és *17* aminoketonok képződnek, ezek az eredmények nagymértékben megerősítették és általánosabbá tették a már említett megállapításainkat a PROBON molekuláris hatásmechanizmusára (8. ábra).

Láttuk tehát, hogy az aktív metabolitoknak, az enamin-észter (*6*) és enamin-karbonsav (*9*) szervezeten belüli keletkezésének meghatározó szerepe van az analgetikus (és gyulladásgátló) hatás kifejlődése szempontjából, ezért különösen fontosnak tartottuk a 9-es pozíció szerepének ellenőrzését, hiszen ezen formák létrejöttében a 9-es szénen levő protonoknak van szerepük.

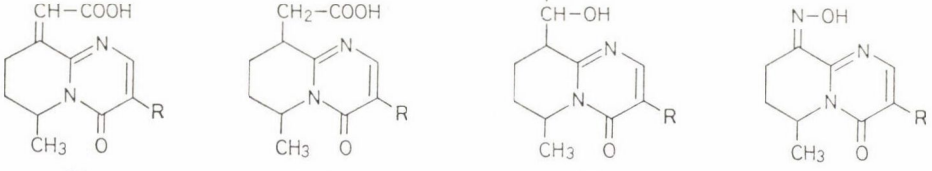


8. ábra

A 9. ábrán néhány 9-helyen szubsztituált tetrahidro-észter származék p. o. LD_{50} és ED_{50} (Hote plate) értékét tüntetjük fel a már említett *4* PROBON-prekurzor mellett. Az adatok azt mutatják, hogy ezen az úton gyakorlatilag hatástalan (analgetikus teszten), ugyanakkor atoxikus termékekhez jutunk. A biciklus 9-es pozíciójának szerepénél maradva: legutóbbi kutatási eredményeink nyomán meggyőződhettünk arról is, hogy az előnyösen kihasználható analgetikus hatás létrejöttéhez nem elegendő az enamin-forma kialakulása, a 9-es pozíciónak szabadon kell maradnia! Sikerült kristályosan elkészítenünk a *25*, enamin-észtert (10. ábra), mely atoxikus hatástalan származéknak bizonyult. Összhangban egyéb megfigyeléseinkkel, ennek okát abban látjuk, hogy a drog-receptor interakcióban, receptor kötődésben bármilyen 9-szubsztituensnek gátló szerepe van.



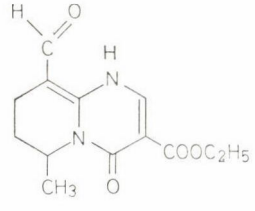
	4	18	19	20
LD_{50}:	2200	1400	> 2000	2000
ED_{50}:	400	450	2000	2000



	21	22	23	24
LD_{50}:	> 2500	> 3000	> 5000	≫ 3000
ED_{50}:	~300	1500	5000	> 3000

(R = $COOC_2H_5$; LD_{50}: mg/kg patkány; ED_{50}: mg/kg patkány, Hot plate)

9. ábra

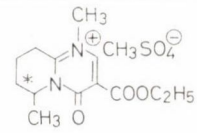


25

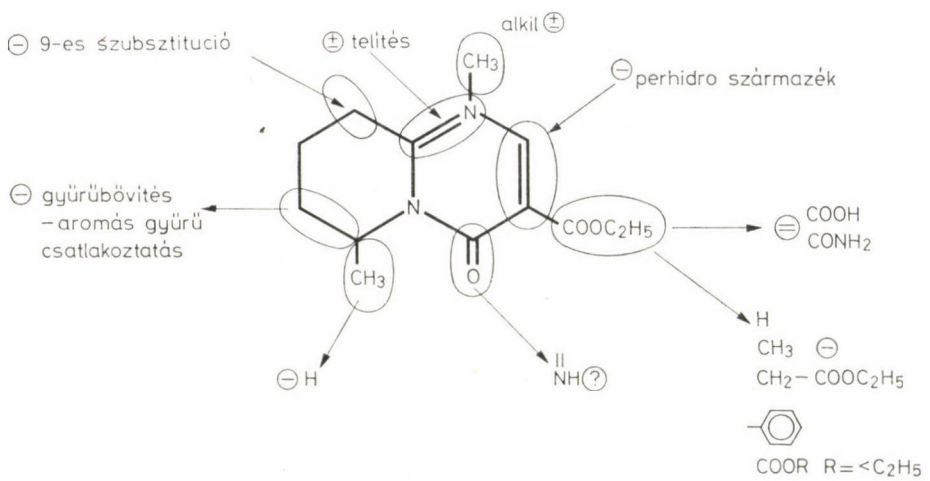
(LD_{50}, ED_{50} értékek
2000 mg/kg felett)

10. ábra

Sokoldalúan vizsgáltuk a biciklus 6-os pozíciójának szerepét is nemcsak a már említett szerves kémiai irodalmi adat (LAPPIN, 1948) korrigálása, hanem szerkezet-hatás szerepe miatt is. Megállapítottuk, hogy a 6-os szénen csak protonokat tartalmazó származékok kevésbé hatékonyak, ami főként szervezeten belüli rosszabb transzport következménye. Miután kiemelt vegyületeinkben (lásd 1. ábra) a 6-os szén aszimmetrikus, szükséges volt az optikailag aktív enantiomerek hatásának összevetése.

	LD_{50} mg/kg iv egér	ED_{50} Hot plate mg/kg iv egér	ED_{50} Mo. potenc. mg/kg iv egér	ED_{500} Mo. potenc. mg/kg iv egér	ED_{50} Writhring teszt mg/kg
(±) PROBON	220	43	25	72	108
(+) PROBON $[\alpha]_D^{20} = +27{,}0$	168	44	25	65	105
(−) PROBON $[\alpha]_D^{20} = -27{,}6$	220	44	25	48	108

11. ábra



12. ábra

A vegyületek reszolválására Fogassy és Ács dolgozott ki egyszerű és szellemes módszert [15]. A farmakológiai vizsgálatok (néhány adatot a PROBON esetében mutatunk be a 11. ábrán) azt mutatták, hogy a receptor kötésben a 6-os pozíció valószínűleg nem játszik fontos szerepet: az enantiomerek között szignifikáns különbség nem adódott.

További részletek és számszerű farmakológia mellőzésével a következő ábrán (12. ábra) megkísérlem kvalitatíve összefoglalni a PROBON kiválasztása közben szerzett szerkezet-hatás (analgetikus) összefüggéseket.

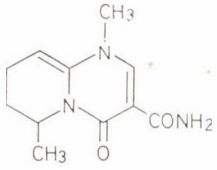
A legfontosabb következtetések tehát az alábbiakban összegezhetők:

— az „A" gyűrű telítése, amint azt korábban demonstráltuk (l. 3. ábrát) a hatás csökkenését eredményezi, de ennek alkalmazása az eddigiekben stabilitási okokból szükségszerű volt,
— a piridin-, ill. piperidin-gyűrű („A") bővítése, ahhoz egy aromás gyűrű csatlakoztatása az eddigi modelleken a hatás elvesztését jelentette,
— ugyancsak negatív eredményre vezetett a 9-szubsztitúció, a 3-as észtercsoport elhagyása vagy helyettesítése, de ilyen hatással járt a pirimidin-gyűrű teljes telítése is,
— az 1-alkil szerepére nincs elegendő kísérleti adatunk, de jelentős különbség a metil- és etilszármazék között nem volt, mindenesetre alkil jelenléte, tehát tercier N az 1-es pozícióban alapvetően fontos a kielégítő analgetikus hatás szempontjából,
— a C=N kettős kötés felszámolása az analgetikus hatást nem túlságosan befolyásolja, ami azért nagyon jelentős (l. később CHINOIN-127-et), mert mód nyílik egy a PROBON-nál „jobban kezelhető" származék kiválasztására,
— tervezzük még a 4-es oxo-csoportban az oxigén helyettesítését imino csoporttal.

Mindezek természetesen nagyon általános tapasztalatok és csak egymással összefüggésben, nagy mértéktartással értelmezendők. Mindenesetre elég nagyszámú vegyület és vizsgálati eredmény nyomán alakultak ki és segítenek a további optimum-keresésben. Így jutottunk el — most már rendszeresen kiterjesztve vizsgálatainkat gyulladásgátlás, lázcsökkentés és később trombocita aggregáció gátlás irányában is — a CHINOIN-105 és CHINOIN-127 kiválasztásához.

A 13. és 14. ábrán fenti molekulák farmakológiai vizsgálatának eredményeit összefoglalva adom meg. A 13. ábrán a CHINOIN-105 terápiás index értékeit tüntettük fel néhány fontos teszten összevetve a klasszikusnak mondható aspirinnel, az egyik legelterjedtebb nem szteroid gyulladásgátlóval a fenilbutazonnal és az utóbbi 10 év nagysikerű, de sok vitát kiváltott (ulcus-provokatív hatás miatt) gyógyszerével, az indomethacinnal. Jól látható, hogy csaknem minden összehasonlítás kiválasztott vegyületünk előnyét mutatja.

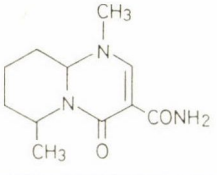
Megvizsgáltuk a CHINOIN-105 trombocita aggregáció gátló hatását is in vitro (az in vivo vizsgálatok most folynak) és azt találtuk, hogy 10^{-5} — 10^{-6}M koncentrációban, tehát 1—2 nagyságrenddel az aspirin alatt, 100 %-os aggregáció gátlást idéz elő a szokásos teszteken (ADP, Adrenalin, Collagen). Ezek közül különösen a collagennel indukált aggregáció gátlást tartjuk fontosnak, mert fiziológiás körülmények között a trombociták aggregációjában a collagen játszik fontos szerepet.



CHINOIN–105 terápiás index értékei
acetilszalicilsav, fenilbutazon és indomethacin mellett

	Teszt	CHINOIN-105	Acetilszalicil-sav	Fenilbutazon	Indomethacin
LD_{50}/ED_{30}	Carrageenin ödéma	10,4	4,1	2,5	2,4
	Kaolin ödéma	23,0	5,1	5,1	1,7
	Dextrán ödéma	6,25	3,7	2,7	1,3
	Northover teszt	6,25	hatástalan	3,2	1,4
LD_{50}/ED_{20}	Vatta granulóma	5,2	—	6,9	13,3
LD_{50}/ED	Adjuváns arthritis	4,4	—	—	5,1
LD_{50}/ED_{50}	Writhing teszt	11,1	3,0	7,9	5,5
	Hot plate teszt	5,5	3,6	hatástalan	1,3
	Élesztővel indukált láz	27,0	—	—	4,5

13. ábra



CHINOIN – 127 terápiás index értékei
acetilszalicilsav, fenilbutazon és indomethacin mellett

	Teszt	CHINOIN – 127	Acetilszalicil-sav	Fenilbutazon	Indomethacin
LD_{50}/ED_{30}	Carrageenin ödéma	23,0	4,1	2,5	2,4
	Kaolin ödéma	11,2	5,1	5,1	1,7
	Dextrán ödéma	7,2	3,7	2,7	1,3
	Northover teszt	11,3	hatástalan	3,2	1,4
LD_{50}/ED_{20}	Vatta granulóma	13,2	—	6,9	13,3
LD_{50}/ED	Adjuváns arthritis	9,0	—	—	5,1
LD_{50}/ED_{50}	Writhing teszt	6,7	3,0	7,9	5,5
	Hot plate teszt	3,2	3,2	hatástalan	1,3
	Élesztővel indukált láz	13,2	—	—	4,5

14. ábra

Ugyancsak vizsgáltuk a CHINOIN-105 PG-szintézis inhibitor szerepét és azt találtuk, hogy vegyületünk itt is éppen úgy hatékony, mint az aspirin vagy az indomethacin. A dózisarányok hasonlóak a már ismertetett más teszteken mértekhez.

Azt mondhatjuk tehát, hogy szisztematikus szerkezet-hatás vizsgálatok nyomán sikerült eljutnunk egy olyan farmakológiai profilú pirido[1,2-a]pirimidin származékhoz, melyet legszívesebben „aspirin-szerű"-hatású vegyületnek neveznénk. Fél, egy nagyságrenddel látszik hatékonyabbnak az aspirinnél farmakológiai teszteken, ugyanakkor teljes mértékben (ellenőriztük!) nélkülözi az aspirin, indomethacin és más gyulladásgátlók kellemetlen mellékhatását, ti. a CHINOIN-105 semmiféle ulcus-keltő mellékhatást nem mutat.

A CHINOIN-127 „spektruma", amint a fenti ábra adataiból kitűnik, nagyon hasonló az előbbi CHINOIN-105-höz. Sokkal gyengébb azonban ez a vegyület a nagyon fontos trombocita aggregációs hatásban és kisebb a PG-szintézis-gátló hatása is. Nagy előnye viszont ennek a pirido[1,2-a]pirimidin származéknak (kiválasztását ez a körülmény jelentősen alátámasztotta), hogy maga a bázis 100 °C felett olvadó, jól preparálható, kristályos termék, mely stabil vizes oldatot ad, és így egy p.o. és parenterálisan is alkalmazható gyulladásgátló-fájdalomcsillapító farmakonhoz juthatunk.

Mindezen ismeretek és eredmények birtokában meggyőződésünk, hogy még analgetikus hatás vonatkozásában is messze vagyunk az optimumtól a pirido[1,2-a]pirimidin struktúrában.

Ezirányú további kutatásainkat most azzal a koncepcióval végezzük, hogy ti. visszakanyarodtunk a legelső megfigyelésekhez, nevezetesen ahhoz, hogy telítetlen „A" gyűrű esetében az analgetikus hatás sokkal erősebb, mint a tetrahidro-származékoknál. A biciklus alaposabb megismerése (pirido-pirimidin → naftiridin gyűrűtranszformáció) lehetővé tette olyan származékok tervezését és elkészítését, melyeknél a gyűrűrendszer stabilizálását nem hidrogénezéssel, hanem a szubsztituensek megfelelő megválasztásával sikerült biztosítani. Az eddigi kísérleti eredmények meggyőzően igazolták következtetéseinket, a megfelelően helyettesített 2,3-származékok között már van olyan vegyületünk, mely egyes teszteken 1—2 nagyságrenddel hatékonyabb a PROBON-nál. Ezek a szerkezet-hatás vizsgálatok még folynak, újabb vegyületkiválasztásra szerencsés esetben is csak 1—2 év múlva gondolhatunk (ezeket a kémiai munkákat BERNÁTtal és FÜLÖPpel együtt folytatjuk).

A pirido[1,2-a]pirimidineket mai ismereteink szerint a kábító és klaszszikus nem-kábító analgetikumok közé kell besorolnunk, a vegyületcsaládot legjobban jellemző farmakológiai profil szerint (15. ábra).

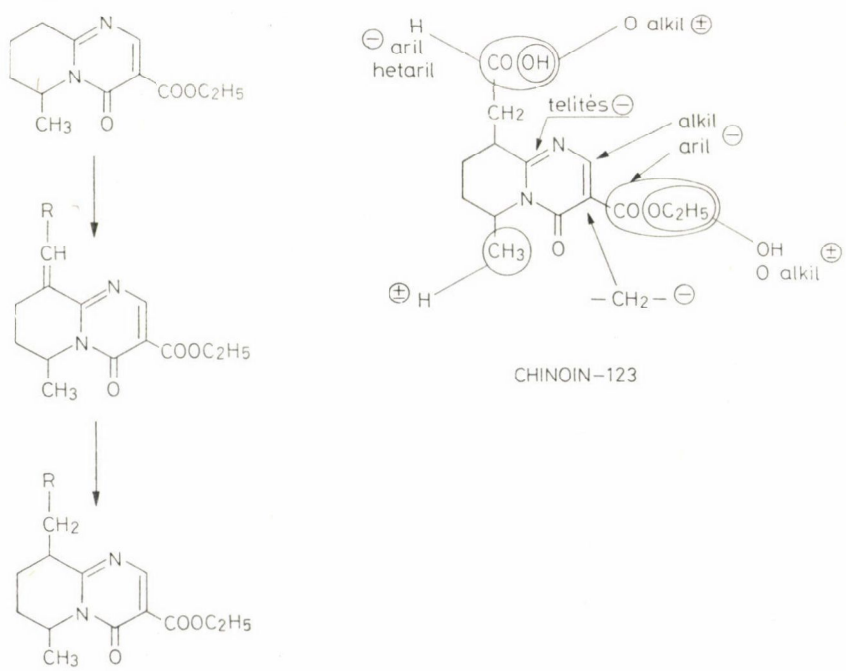
A rendelkezésre álló idő nem teszi lehetővé, hogy a pirido[1,2-a]pirimidinek hatásáról (igen sok teszten előnyös) a farmakológia egyéb területén (keringés, anyagcsere, légzés, kemoterápia stb.) még vázlatosan is beszámoljak. Eredményeink feljogosítanak arra, hogy kijelenthessem: még igen sok

HATÁS	kábító analgetikumok	klasszikus nem–kábító analgetikumok	pirido-1,2-a--pirimidek
Fájdalomcsillapító hatás	■	▲	●
Gyulladáscsökkentő hatás	○	▲	▲
Lázcsillapító hatás	○	■	●
Narkozis potencirozás	●	○	●
Tolerancia	●	○	○
Dysphoriás hatás	●	○	○
Nalorphin antagonizmus	●	○	○
Légzésdepresszív hatás	●	○	○
Egyéb előnytelen mellékhatás	●	▲	○

■ nagyon erös
● erös
▲ közepes
○ hatástalan, gyenge, nem jellemzö

15. ábra

kiaknázható lehetőséget látunk ebben a vegyület-családban (ezekbe a kémiai munkákba bekapcsolódott BITTER is). Néhány szóval, az előzmények és részletek mellőzésével, csupán a bevezetőben (lásd 1. ábra) említett negyedik kiemelt vegyületünkről, a CHINOIN-123-ról szeretnék még beszámolni (16. ábra).



CHINOIN–123

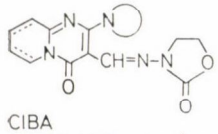
16. ábra

A CHINOIN-123 kiválasztásához azok a farmakológiai kutatások vezettek, melyek VIRÁG irányításával 1972-ben kezdődtek. Lipolitikumok, ill. pontosabban antiatherogen anyagok kutatása közben a pirido[1,2-a]pirimidinek kedvező hatása a VIRÁG által beállított — meglehetősen szigorú — screening során „ugrott ki". Az első kedvező jelek (főként a 4 tetrahidro-származékkal) nyomán kezdtünk e területen is szisztematikus kísérletsorozatot. Mintegy 100 vegyület közül választottuk ki a CHINOIN-123-at, melynek preklinikai vizsgálatai lényegében befejeződtek, a klinikofarmakológiai kutatás ezekben a napokban kezdődik [16 — 20]. Eredményeink alapján valószínűnek látjuk, hogy a rendkívül kedvező farmakológiai adatok és a hatásmechanizmus összefüggésben vannak a pirido[1,2-a]pirimidineknél tett azon általános megfigyelésünkkel, hogy ti. kedvezően befolyásolják az anyagcserét, a légzést, a szívmunkát. Kísérletes eredményeink azt egyértelműen igazolták, hogy a CHINOIN-123 előnyösen befolyásolja a kötőszöveti, a glikózaminoglikán, a lipid-anyagcserét. Kóros lipoproteid-komplexek keletkezése a normális felé tolódik el. A vegyület terápiás indexe rendkívül jó, központi idegrendszeri hatása terápiás dózisban egyáltalán nincs (9-es pozíció foglalt!), egyéb, az antiatherosclerotikumoknál előnytelen farmakológiai-toxikológiai hatása nincs (teljesen mentes az ismert májkárosító hatástól, ellenkezőleg: farmakológiai teszteken enyhe protektív hatással rendelkezik). Nagy reményeket fűzünk e vegyülethez és izgalommal várjuk a humán eredményeket.

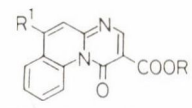
Az elmondottakhoz zárszóként csupán egy gondolat kívánkozik: bennünk is újra és újra felmerül a kérdés, hogy vajon 1977-ben, az endorfinok és prostaglandinok (prostaciklin!) korában, szabad-e tovább gyógyszerkutatást folytatni egy, az emberi szervezet számára testidegennek tekintendő vegyületcsoporttal, és éppen e két nagyon is bonyolult terápiás területen? E kérdés akkor is nagyon jogos, ha azzal vigasztaljuk magunkat, hogy a pirido[1,2-a] pirimidineket mi fedeztük fel a gyógyszerkutatás számára, és még sok kiaknázatlan lehetőséget érzünk. Mi is hiszünk ugyanis abban, hogy a jövő gyógyszerkutatása csakis az endogén folyamatok molekuláris megismeréséből indulhat el. Mégis, folytatni kívánjuk ezt a munkát úgy, hogy

— egyrészről érettnek gondoljuk a témát arra (igen sok adattal rendelkezünk), hogy a jövőben egyre határozottabban szeretnénk a szerkezet-hatás vizsgálatokban az utóbbi évtizedben — hazánkban is! — kifejlődött kvantitatív módszerekre támaszkodni,
— másrészről megkülönböztetett figyelemmel kísérjük azt a világszerte (hazánkban is!) folyó hatalmas kutatást, mely éppen az endogen analgetikumokkal és az atherosclerozis leküzdésében folyik.

Azt mindenképpen valószínűsíteni lehet, hogy még az igen jelentős felfedezések (endorfin, prostaciklin) mellett is lesz jelentősége „testidegen" vegyületeknek, különösen, ha azok gyógyszerré tervezése — éppen említett felfedezé-

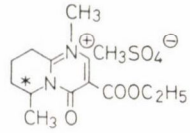


CIBA
MAO inhibitor hatás
J. Med. Chem. 1971, 14, 913
Biochemical Pharm. 1972, 21, 303

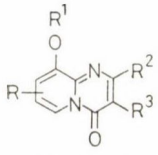


1) Richardson-Merell Inc.
antimikrobás hatás
J. Med. Chem. 1972, 15, 1203

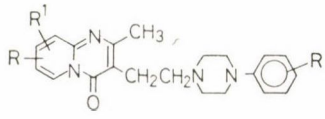
2) Pfizer Inc.
antiallergiás hatás
2.513.930 NSZK pat. (1974)



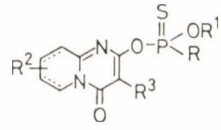
Merck & Co. Inc.
analgetikum
1.358.414 sz. angol pat. (1971)



E.R. Squibb & Sons. Inc.
antimikrobás, CNS stimuláns
anti-depresszáns, trankvilláns
anxiolitikus, hipotenziv hatás
2.245.363 sz. NSZK pat. (1971)
2.318.812 sz. NSZK pat. (1972)
3.898.224 sz. USA pat. (1974)
3.929.787 sz. USA pat. (1974)
3.960.847 sz. USA pat. (1974)
3.935.197 sz. USA pat. (1975)



Sankyo Co Ltd. Tokyo
major trankvilláns és
hipotenziv hatás
2.526.983 sz. NSZK pat. (1974)



Roussel Uclaf
peszticid
2.245.363 sz. NSZK pat. (1971)

17. ábra

sek nyomán — az eddigieknél megalapozottabb biokémiai ismereteken nyugszik.

Számunkra megnyugtatóan jellegzetes, hogy alig fedezték fel a β-endorfint és a prostaciklint, szinte napok alatt nyomukban megjelentek az előnyösebb szintetikus analógok, melyek már éppen úgy nem endogen anyagok, mint akár a pirido[1,2-a]pirimidinek.

Bevezetőben említettem, hogy a piridopirimidinekkel folytatott gyógyszerkutatási munkánknak nagyon kevés kémiai előzménye volt, és a területet a gyógyszerkutatás teljesen elhanyagolta. A 17. ábrán néhány fontosabb szabadalmat és közleményt láthatunk, melyek jól mutatják, hogy munkánk nyomán a világ számos neves gyógyszercége kapcsolódott be ebbe a kutatásba a 70-es évektől. Ez a nemzetközi „visszhang" is megerősíti meggyőződésünket, hogy a gyógyszerkémia számára gyümölcsöző vegyületcsaládra bukkantunk.

Befejezésül szeretnék köszönetet mondani mindazoknak, akik az elmúlt több mint tíz év során elősegítették e munka előrehaladását. Közülük névszerint mindenekelőtt Hermecz Istvánt említem, aki 1968-ban kapcsolódott be a kutatásba és akivel az elmúlt években együtt irányítjuk a piridopirimidinek kémiai kutatását. Munkatársaim közül Vasváriné Debreczy Lelle, Horváth Ágnes, Dávid Ágoston, Horváth Gábor, Pongorné Csákvári Mariann, Kovácsné Mindler Vera és Ryszné Czibula Irén voltak azok, akiknek legnagyobb részük volt az elért eredményekben.

IRODALOM

1. MÉSZÁROS Z., KNOLL J., SZENTMIKLÓSI P.: 156, 119; 158,085; 162, 373 és 162, 384 sz. Magy. Szabadalmak, ill. megf. külföldi szabadalmak.
2. KNOLL J., MÉSZÁROS Z., SZENTMIKLÓSI P., FÜRST Zs.: Arzneim. —Forsch. **21.** 717—719 (1971)
3. KNOLL J., MÉSZÁROS Z., FÜRST Zs.: Arzneim. —Forsch. **21.** 719—727 (1971)
4. KNOLL J., FÜRST Zs., MÉSZÁROS Z.; Arzneim. —Forsch. **21.** 727—733 (1971)
5. MÉSZÁROS Z., KNOLL J., SZENTMIKLÓSI P., DÁVID Á., HORVÁTH G., HERMECZ I.: Arzneim.— Forsch. **22.** 815—828 (1972)
6. NÁRAY-SZABÓ G., HERMECZ I. és MÉSZÁROS Z.: J. C. S. Perkin I. **1974.** 1753—1756
7. HORVÁTH G., KISS Á. I., MÉSZÁROS Z., HERMECZ I.: Acta Chim. Acad. Sci. Hungaria. **83.** 15—24 (1974)
8. MAGYAR K., SÁTORY E., MÉSZÁROS Z., KNOLL J.: Med. Biol. **52.** 384—389 (1974)
9. MÉSZÁROS Z., HERMECZ I.: Tetrahedron Letters **1975.** 1019—1020
10. BÁNFI D., VOLFORD J., MÉSZÁROS Z.: J. Labelled. Compounds **11.** 409—417 (1975)
11. SZÁSZ GY., MÉSZÁROS Z., IGNÁTH Zs., KOVÁCS G.: Journal of Chromatography **117.** 345—353 (1976)
12. MÉSZÁROS Z., HERMECZ I., VASVÁRINÉ DEBRECZY L., HORVÁTH Á., DÁVID Á., HORVÁTH G., DVORTSÁK P., PONGORNÉ CSÁKVÁRI M., KOVÁCSNÉ MINDLER V.: Magyar Kémikusok Lapja: **31.** 281—292 (1976).
13. HERMECZ I., MÉSZÁROS Z., VASVÁRINÉ DEBRECZY L., HORVÁTH Á., HORVÁTH G., PONGORNÉ CSÁKVÁRI M.: J. C. S. Perkin I. **1977.** 789—795.
14. LAPPIN G. R.: J. Amer. Chem. Soc.: **70.** 3348—3350 (1948)
15. FOGASSY E., MÉSZÁROS Z., HERMECZ I., VASVÁRINÉ DEBRECZY L., HORVÁTH Á., ÁCS M.: CI—1556 számú találmányi bejelentés
16. HERMECZ I., MÉSZÁROS Z., VIRÁG S., VASVÁRINÉ DEBRECZY L., HORVÁTH Á., KNOLL J., SEBESTYÉN GY., DÁVID Á.: CI—1642 számú találmányi bejelentés
17. HERMECZ I., MÉSZÁROS Z., VASVÁRINÉ DEBRECZY L., HORVÁTH Á., VIRÁG S.: IVth International Symposium on Atherosclerosis. Abstracts 147 oldal Tokyo 1976, augusztus
18. HORVÁTH Á., HERMECZ I., MÉSZÁROS Z., VASVÁRINÉ DEBRECZY L., VIRÁG S.: Gyógyszerkutatási Konferencia: Előadáskivonatok, Debrecen 1976. augusztus
19. HERMECZ I., MÉSZÁROS Z., VASVÁRINÉ DEBRECZY L., HORVÁTH Á., VIRÁG S.: 4th Hungarian Arteriosclerosis Conference. Abstracts 85. oldal, Esztergom 1976, november.
20. ECSEDI G., VIRÁG S., HERMECZ I., MÉSZÁROS Z., HIDVÉGI E.: Atherosclerosis (közlés alatt)

Kémiai Közlemények 50. kötet 1978 p. 191—200

SZÍVRE ÉS ÉRRENDSZERRE HATÓ ÚJ GYÓGYSZEREK KUTATÁSA

TOLDY LAJOS
a kémiai tudományok doktora
(Gyógyszerkutató Intézet, Budapest)

A szív és érrendszeri megbetegedések új gyógyszereit keresve, a Gyógyszerkutató Intézetben több területen folyik intenzív munka. E kutatások közül kémiai, de jórészt hatástani felosztás szerint is hármat ismertetek, kiemelve a szerkezet-hatás összefüggéseket.

Egyik törekvésünk új — az ismert dihidro-ergotaminnál, illetve analógjainál előnyösebb — vérnyomáscsökkentő félszintetikus lizergsav-származékok előállítása volt.

A vizsgált típusokat az 1. ábra mutatja, egyúttal a szintézisek vázlatát is szemléltetve. Látható, hogy egyrészt lizergsav, illetve dihidro-lizergsav amidokat állítottunk elő, másrészt a fermentációval nyerhető elimoklavinból kiindulva, a 8-aminometil-ergol-8-én, acil s egyéb származékait nyertük. Utóbbiak telítve ergolinokká alakíthatók, melyek lizergsavból is elkészíthetők. E hat főtípus mellett esetenként 1-metil és 2-bróm-származékokat is előállítottunk [1,2].

Az alkalmazott fontosabb amin-komponenseket, 8-karbonsav-amidok esetén, a 2. ábra mutatja be. Ezek változatos szerkezetűek, így pl. aminosavakból deriválható amino-alkoholok mellett, több heterociklusos amint is felhasználtunk.

Néhány 8-beta-aminometil helyettesítőt mutat be a 3. ábra.

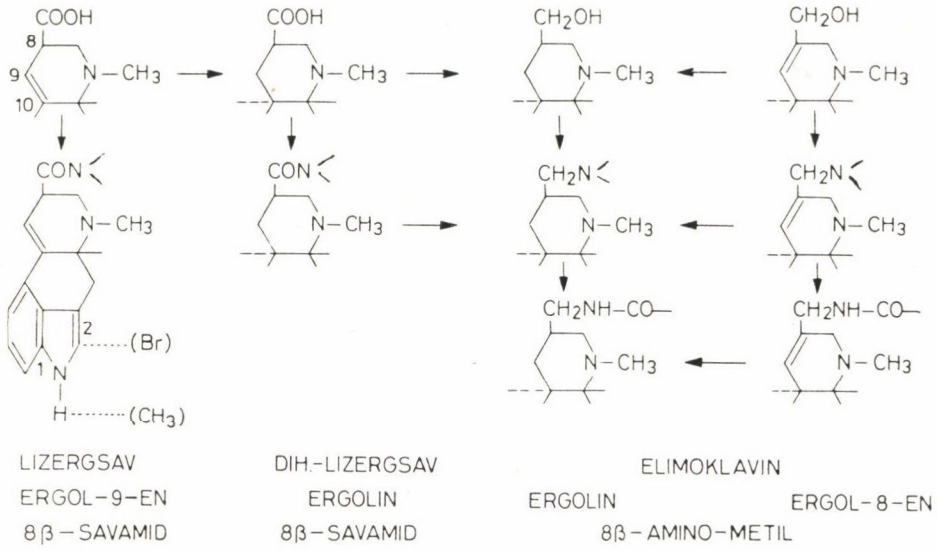
Természetesen a fentiekből leszármaztatható összes kombinációk nem készülhettek el, de nagyszámú új vegyület vérnyomáscsökkentő hatását altatott macskán és kutyán mérve, kvalitatív szerkezet-hatás összefüggéseket találtunk.

A kérdést először az ergolin komponens oldaláról nézve a következőket állapítottuk meg:

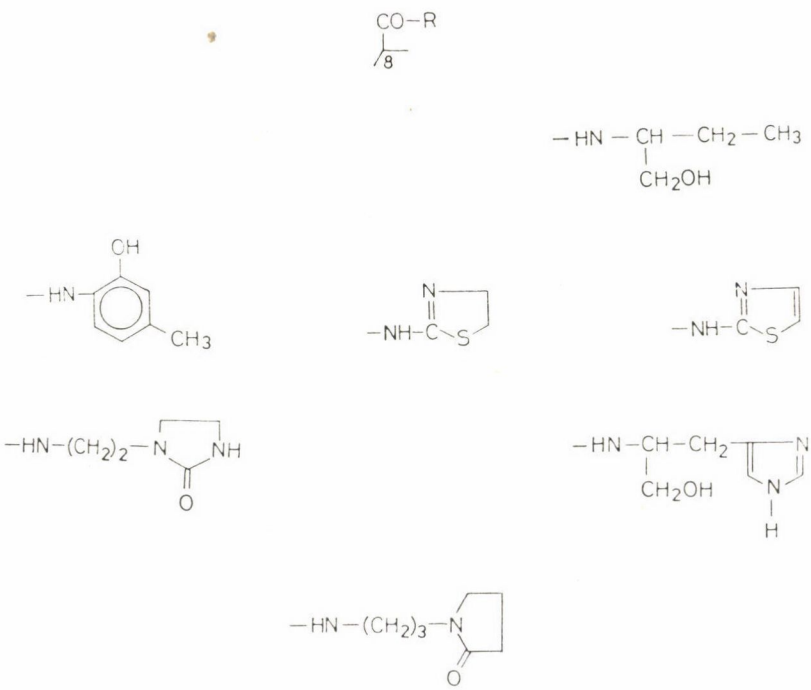
Az ergol-9-én szerkezetű lizergsav amidok között, bár voltak erős hatású vegyületek, azok neurotoxikusak.

Az elimoklavinból deriválható amino-metil-ergol-8-én-származékok, mind az amidok, mind a többiek közepes hatásúak, s kevésbé toxikusak.

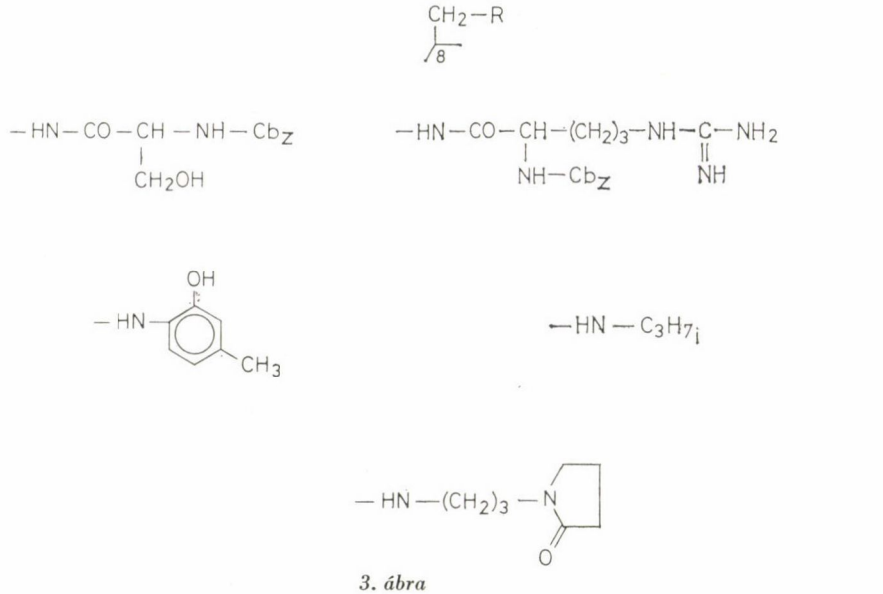
A váz telítése általában előnyösnek bizonyult, s már a 8-amino-metil-ergolineknél is a hatás, s tartóssága növekedését, valamint a neurotoxicitás csökkenését eredményezte.


COOH
CH2OH
CON
CH2N
CH2NH–CO–
N–CH3
(Br)
(CH3)
LIZERGSAV
ERGOL–9–EN
8β – SAVAMID
DIH.-LIZERGSAV
ERGOLIN
8β – SAVAMID
ELIMOKLAVIN
ERGOLIN
ERGOL–8–EN
8β – AMINO–METIL

1. ábra


CO–R
8
–HN – CH – CH2 – CH3
CH2OH
CH
–HN
CH3
N
–NH–C
S
–HN–(CH2)2–N
NH
O
–HN–CH–CH2
CH2OH
N
H
–HN–(CH2)3–N
O

2. ábra

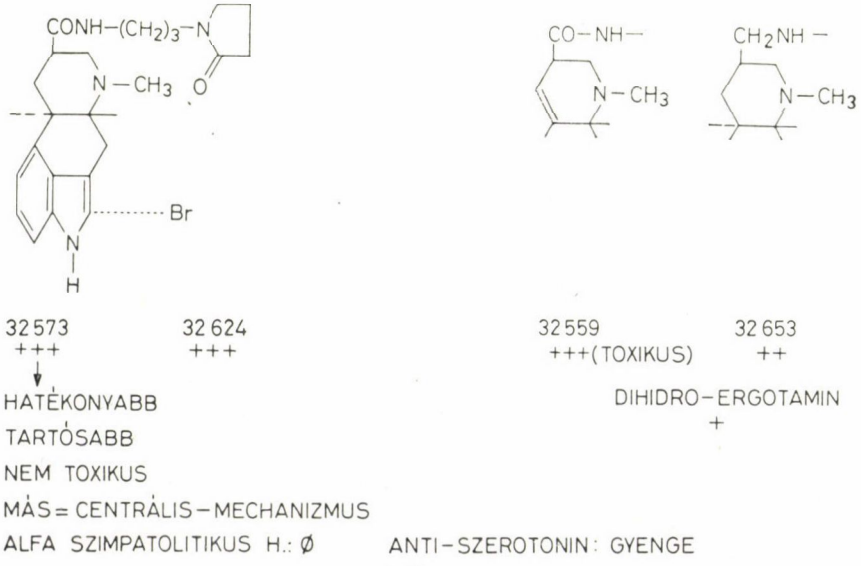


3. ábra

Ez különösen a dihidro-lizergsav-amidoknál kifejezett, ahol emellett a 2-es brómszubsztitúció a hatás megmaradásával, illetve esetenként kisebb növekedésével járt.

Az ergolinváz 8-as szubsztituensének szerepét ezek után a dihidro-lizergsav-amidoknál elemezve megállapítható, hogy a hetero gyűrűket tartalmazó amidok a legjobbak, különösen azok, melyekben a karbonil-csoport és a heterogyűrű között alkillánc van.

Ezek közül mutat be egy, az amint illetően analóg sorozatot a 4. ábra, melyben a viszonylagos hatáserősséget jelöltük. Látható, hogy a dihidro-ergo-



4. ábra

taminnál a 32 653 amino-metil-ergolin is erősebb hatású. A 32 599 lizergsavszármazék, bár a dihidro-vegyületekhez hasonlóan igen aktív, toxikus.

Részletes vizsgálatokat könnyebb előállíthatósága miatt a 32 573-mal végeztünk. E vegyület hatékonyabb, hatása tartósabb, mint a referens dihidro-ergotaminé. Emellett nem toxikus, más — centrális — támadáspontú, miután alfa-szimpatolitikus hatása nincs, s antiszerotonin hatása is viszonylag gyenge.

Mindezek alapján a 32 573 sz. vegyületet további tanulmányozásra választottuk ki.

A következő vegyületcsoport Intézetünk egyik régebbi munkájához kapcsolódva kerülhetett vizsgálat alá.

Még korábban foglalkoztunk kemoterápiás hatású tiokarbamidokkal. Nevezetesen a kevéssé bevált Isoxyl antituberkulotikumot modifikálva jutottunk a T-464-hez [3]. E vegyület, feltehetően jobb felszívódása miatt is, állatkísérletekben az Isoxylnál lényegesen hatékonyabbnak bizonyult, kedvezőtlen krónikus toxicitása miatt azonban gyakorlati alkalmazására nem gondolhattunk.

E munka során állítottunk elő 1-aril, illetve 1-benzil-3-hidroxialkil-tiokarbamidokat, melyek két ismert képviselőjét az 5. ábrán láthatjuk [4].

E vegyületek általános hatástani vizsgálatuk során vérnyomáscsökkentő, diuretikus és szedato-hipnotikus karaktert mutattak [5]. Megjegyzendő, hogy a tiokarbamidok élettani hatásáról megelőzőleg is jelentek meg adatok [6], az említettek azonban saját farmakológiánk új észlelései voltak. Utóbbiak egyúttal reményt nyújtottak e tulajdonságok szelektálására.

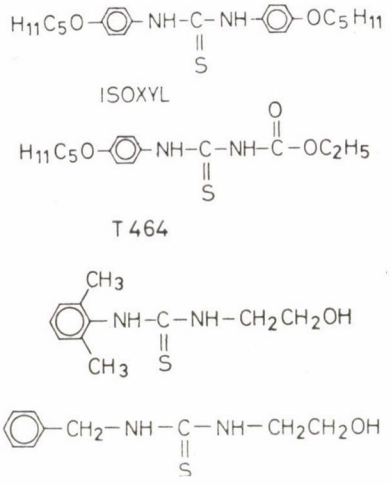
Elsőként a vérnyomáscsökkentő hatás kifejlesztésére törekedtünk. Igen nagyszámú vegyület átvizsgálásakor e tekintetben nem az 1-aril-, hanem az 1-benzil-tiokarbamidok mutatkoztak figyelemre méltónak [7] (6. ábra). Itt szerkezet-hatás összefüggéseket állapítottunk meg, megjegyezve, hogy az említett hatások nem különülnek el teljesen, így általában domináns karakterű, de komplex farmakológiájú vegyületekről van szó.

A vérnyomáscsökkentő hatás szempontjából esszenciális a 3-metil-3-hidroxietil szerkezeti elem, mert pl. mind a 3-hidroxipropil-csoport bevezetése, mind a 3-metil cseréje hidrogénre, a hatást jelentősen csökkenti.

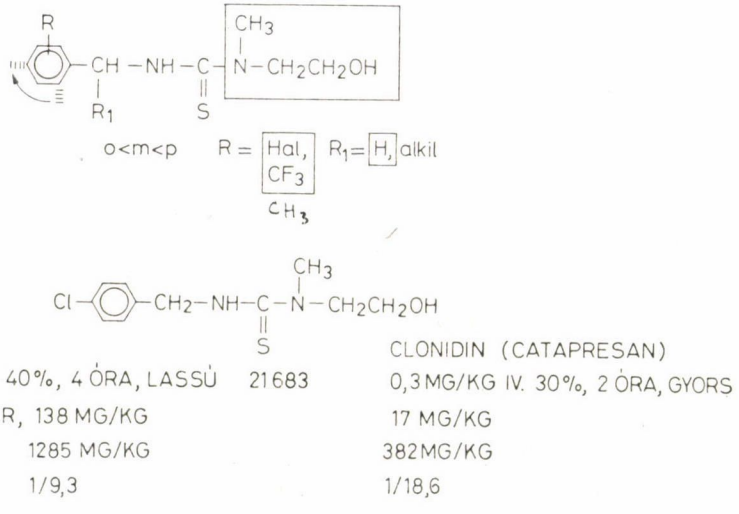
R_1-ként hidrogén előnyös, aromás R szubsztituensként pedig halogén és trifluormetil, egyúttal orto-para irányú hatásnövelő befolyással.

Mindezek alapján választottuk ki részletes tanulmányozásra a 21 683 sz. vegyületet, melyet altatott patkányon, macskán és kutyán vizsgáltunk. Referens anyagként Clonidint (Catapresan) alkalmaztunk, bár saját vegyületünk hatásmechanizmusa összetettebb.

Vegyületünk jellemzője, hogy kis dózisban okoz jelentős vérnyomáscsökkenést, ami több mint 4 órán át tart. A maximum fokozatosan — egy óra alatt — alakul ki, kezdeti vérnyomásemelkedés nélkül. Ez a kíméletes effektus és a kedvező terápiás index is indokolja e vegyület részletesebb vizsgálatát.



5. ábra



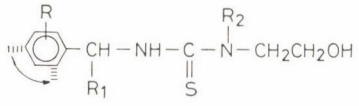
6. ábra

A benzil-tiokarbamidok diuretikus karaktere több szempontból is eltérő szerkezeti elemekhez kötődik [7] (7. ábra). Ez esetben ugyanis a 3-as metil és az R_1 hidrogén jelenléte kedvezőtlen, helyettük a 3-as hidrogén és az 1-es metil vált be. Az előnyös helyzet tehát fordítottja a vérnyomáscsökkentésnél észlelteknek. Ugyanez mutatkozik meg az orto-szubsztitúció hatásfokozó sajátságában is.

Az ezen összefüggések alapján kiválasztott 21 718 sz. vegyület részletes vizsgálatakor referens anyagként hidroklorotiazidot (HCT) használtunk. Lát-

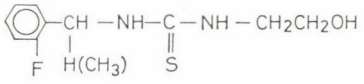
ható, hogy vegyületünk annál háromszor hatékonyabb, s kálium-ürítése is kedvezőbb. A diuretikus hatás felerősödése azonban a kutyakísérletekben még oly fokú vérnyomáscsökkentéssel párosul, ami akadálya e vegyület diuretikumként történő részletes kivizsgálásának.*

Ismeretes, hogy az 1-R-3-hidroxialkil-tiokarbamidok gyűrűbe zárhatók [8], s így tiazolinek, tiazolidinek, illetve analóg tiazinok nyerhetők. A jelen hatástani vizsgálatok szempontjából nem az ismertetett 1-benzil, hanem első-



$R_1 = H < CH_3 > C_2H_5 \ldots$ $R_2 = H > ALKIL$

R = HALOGÉN, CF_3, ALKIL; O > M > P



	21718	HCT
HATÁS:	3	1
ΣNA^+:	1	1
NA^+/K^+:	9,5	2,9
TOX:	< 1000 MG/KG, PO	

7. ábra

sorban az 1-aril-tiokarbamidokból nyerhető heterociklusok figyelemre méltók. Ilyeneket és N-metilezett-származékaikat mutatja be a 8. ábra [9, 10, 11, 12].

A 20 819 sz. vegyület erős diuretikum, szedato-hipnotikus karakterrel. Utóbbit leválasztandó állítottuk elő a további három izomér vegyületet. Ezeknél a szedato-hipnotikus jelleg ugyan lényegében megszűnt, egyúttal azonban a diuretikus hatás erőssége csökkent, míg toxicitásuk nőtt.**

Részletes vizsgálatra tehát a 20 819 került, melyről állatkísérletekben megállapítottuk, hogy a hidroklorotiazidnál kedvezőbb tulajdonságú szaluretikum. Főleg alacsony kálium-ürítése és kíméletes elhúzódó hatása tűnt előnyösnek. Ez a vegyületünk klinikai kipróbálásra került, humánterápiában azonban a várakozással ellentétben nem vált be, így gyógyszerré fejlesztésétől el kellett állnunk.

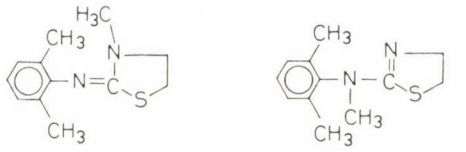
* Itt jegyzem meg, hogy vegyületeink átgondolt tervezése mellett, szerkezet-hatás összefüggésekre vonatkozó számításokat is megkíséreltünk. Utóbbiak éppen a diuretikus karakterű tiokarbamidoknál adtak a Free—Wilson-módszer szerint jó korrelációkat. E munkát máshelyütt később ismertetjük.

** Előállítottuk az analóg tiazepineket is, ezek azonban hatástalanok [9, 13].

Harmadikként Intézetünk új beta-blokkolók előállítására irányuló kutatásait ismertetem.

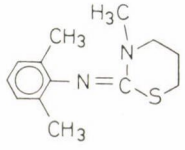
A beta-blokkolók a katecholaminok (így pl. a noradrenalin) kompetitív antagonistái a beta-receptorokon, így a szív beta-receptorain is, azaz speciális szimpatikolitikumok.

Ennek farmakológiai jelentése a következő. Az izoproterenol (izopropil-noradrenalin) a szívben szimpatikus izgalmat okoz. Így tachikardiát (pulzus-

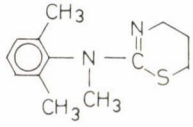


20 819

20 941



20 912



20 910

20 819: VIZELET 2x-ES; NA^{+}~, NA^{+}/K^{+} 2x-ES (KUTYA)
ELHÚZÓDÓ HATÁS (REF. HCT.)

8. ábra

szám növekedést), nagy dózisban pedig aritmiát (ritmuszavarokat) és anginás rohamokat vált ki. Ezek kivédését kísérelték meg a rokonszerkezetű diklór-izoproterenollal, mely rendelkezett ugyan antagonista tulajdonságokkal, de agonista jellege is megmaradt.

A noradrenalinra jellemző aminoalkohol struktúrát megtartva jutottak oly ariloxi vegyületekhez, melyek antagonistaként kivédik az izoproterenol szívhatásait, ezzel a szívet kímélik, illetve ökonomikusabb szívműködést tesznek lehetővé. E vegyületeket klinikumban tachikardiával (magas pulzusszám) járó betegségek, aritmiák (ritmuszavarok) esetén, anginás rohamok megelőzésére és a szívinfarktust követő aritmiák kezelésére, illetve reinfarktus megelőzésére használják. További igen fontos, először a klinikumban megfigyelt hatásuk a vérnyomáscsökkentés.

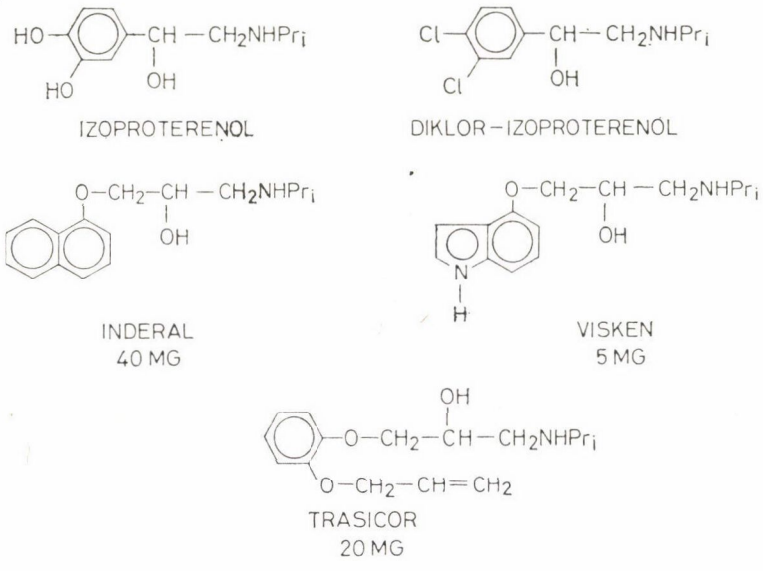
A 9. ábra bemutatja a legelterjedtebb beta-blokkolókat, s egyszeri dózisaikat. Megjegyzendő, hogy az alkalmazott vegyületek racemátok. A balra forgató, (S konfigurációjú) módosulatok ugyan 20 : 1-től 200 : 1-ig arányban lényegesen aktívabbak, a (+) antipód jelenléte azonban nem káros, így a körülményes rezolválások elhagyhatók.

Felmerül ezek után, miért indokolt új beta-blokkolók, illetve általában a beta-receptorokra ható szerek kutatása. Ezt három fontos ok támasztja alá.

Komplex hatásuk elkülönítése, illetve egyesek kidomborítása.

Különböző szervek beta-receptorai iránti szelektivitás elérése.

Végül pedig további gyógyászati alkalmazásuk keresése, mint amilyen például újabban a glaukoma Inderal kezelése [14].



9. ábra

Egy ilyen munkához a vegyész több módon kezdhetett. Megtartva a bázikus éterláncot kereshet új hordozókat. Ily törekvés eredménye volt pl. a Visken. A bázikus láncon lényegesebb változtatást hajthat végre. Végül kiválaszthat egy egyszerűbb modellt, s ennek variációs lehetőségeit vizsgálja.

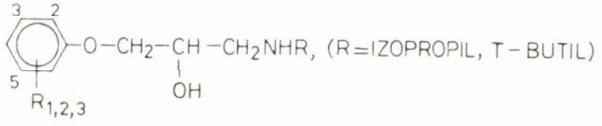
Utóbbi megoldásként a Trasicor típus mellett döntöttünk, miután ez a bázikus éterláncot változatlanul tartva is, a benzolgyűrűben tetemes, még kiaknázatlan szubsztitúciós lehetőséget nyújtott. Nagyszámú, új és összehasonlításképpen ismert vegyületet megvizsgálva és szerkezet-hatás összefüggéseiket tanulmányozva, figyelmünk egy körülírtabb vegyületcsaládra terelődött, melyet a 10. ábra mutat be [15].

E vegyületeken, a szerkezet-hatás-összefüggéseket finomítva, vizsgáltuk a metil-csoportok szerepét. Megállapítottuk, hogy azok orto- vagy meta-helyzete előnyös. Kedvezőbb, ha mindkét pozíció helyettesített, leghatásosabb azonban — e feltétel mellett — a két metilt para-helyzetben tartalmazó, tehát a 2,5-dimetil-származék.

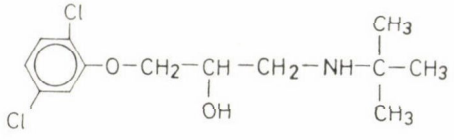
Egyúttal a R = tercier-butil hatásfokozó szerepét is észleltük.

Ezek után számos 2,5-diszubsztituált vegyületet vizsgáltunk át, melyek közül a 41 099 volt a legelőnyösebb, s klinikai vizsgálatra is került.

Ez az új vegyület 2,5 mg-os dózisával a jelenleg ismert leghatásosabb beta-blokkoló. Alacsony dózisa azzal is összefügghet, hogy a (−):(+) izomérek hatásának aránya 3 : 1-hez, ami nagyságrendben jobb az ismerteknél.



$R_{1,2,3}$= H, ALKIL, HALOGEN, ALKOXI, NITRO, AMINO-ALKIL



41 099

DÓZIS: 2,5 MG ERŐS BRADIKARDIZÁLÓ TARTÓS HATÁSOK
(=VISKEN) (−):(+) = 3:1

10. ábra

A vegyületre jellemző a kiemelkedő bradikardizáló (pulzusszám csökkentő) effektus, a tartós hatás, s bizonyos mértékű kardioszelektivitás is. Egyéb: így antianginás és vérnyomáscsökkentő hatáserősségében a klinikai eredmények szerint a Viskenhez áll közel. Állatkísérletben akut toxicitása szintén hasonló.

Hozzátartozik a mondottakhoz, hogy e vegyületcsoport bonyolult szabadalomjogi helyzete mellett is sikerült vegyületünk számára védelmet biztosítani. Ezt csak egy közvetlenül a végtermékhez vezető újszerű reakcióval érhettük el [16].

Így minden esély megvan arra, hogy a 41 099 a közeljövőben új magyar gyógyszerré váljék.

Végezetül kötelességemnek tartom megállapítani, hogy az előadás a Gyógyszerkutató Intézet számos kutatóosztálya s a klinikus partnereink közös tevékenységét összegzi.

IRODALOM

1. MAGÓNÉ KARÁCSONY, E., BORSI, J., ELEK, S., ELEKES, I., POLGÁRI, J., WOLF, L.; GO—1286 alap sz. magyar szabadalmi bejelentés (1974).
2. MAGÓNÉ KARÁCSONY, E., BORSI, J., FARKAS, L., KIRÁLY, I., ELEK, S., ELEKES, I.: GO—1309 alap sz. magyar szabadalmi bejelentés (1975).
3. TOLDY L., SÓLYOM, S., KOCZKA, I., TÓTH, G., TÓTH I.,: Acta Chim. Hung. **69.** 221 (1971).
4. NAJER, H., GIUDICELLI, R.: Bullc Soc. Chim. France, **1960.** 960
5. TOLDY, L., SZILÁGYINÉ FARAGÓ, K., TÓTH, I., REITER, J., BORSI, J., KOCZKA, I.: Acta Pharm. Hung. **43.** 195 (1973).
6. SCHROEDER, D., C.: Chem. Rev. **55.** 189 (1955).
7. REITER, J., TOLDY, L., BORSI, J., SCHÄFER, I., SZONDY, E., SZÉKELY, I., KIRÁLY, I., ELEK, S.: GO—1303 alap sz. magyar szabadalmi bejelentés (1975).
8. ELDERFIELD, R., C.: Heterocyclic Compounds, Vol 5, p. 685— (John Wiley and Sons, Im New York, 1957).
9. TOLDY, L.: Zsur. Het. Soed. Sajtó alatt
10. SOHÁR, P., TOLDY, L.: Magy. Kém. F. **78.** 539 (1972).
11. SOHÁR, P., TOLDY, L.: Org. Magn. Res. **4.** 779 (1972).
12. TOLDY, L., SZILÁGYINÉ FARAGÓ, K., TÓTH, I., REITER, J., SZÉKELY, J., SCHÄFER, I.: 167 761 sz. magyar szabadalom (1973).
13. SOHÁR, P., FEHÉR, G., TOLDY, L.: Org. Magn. Res. Sajtó alatt.
14. BORTHNE, A.: Acta Ophtal. **54.** 291 (1976).
15. HAJÓS, A., FEKETE, M., KÜRTI, M., ELEKES, I., POLGÁRI, I., ELEK, S.: 1 337 921 sz. brit szabadalom (1971).
16. HAJÓS, A., FEKETE, M., KÜRTI, M., LÁNG, T., TOLDY, L., BORVENDÉG, J., NAGY, L., ELEK, S., POLGÁRI, I., ELEKES, I.: GO—1331 sz. magyar szabadalmi bejelentés (1976).

Kémiai Közlemények 50. kötet 1978 p. 201—208

A ROVARHORMONOK KÉMIÁJA

SZÁNTAY CSABA
az MTA levelező tagja

NOVÁK LAJOS
a kémiai tudományok kandidátusa

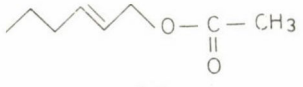
(Budapesti Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Tanszék, Budapest)

A rovarhormonok fogalmát rövid ismertetőnkben széles értelemben használjuk és beleértjük a természetes szexuális csalogatóanyagokat (feromonokat), más pl.: útjelző feromonokat, juvenilhormonokat, vedlési hormonokat, sterilizáló hatású anyagokat és szintetikus analogonjaikat, vagyis mindazokat, amelyek a rovarpopulációk szelektív szabályozását szolgálhatják.

1. *Feromonok*

A feromonok a rovarok által kibocsátott és a szaglószerven, vagy emésztőrendszeren keresztül ható olyan anyagok, amelyek fontos szerepet játszanak az ivaregyedek egymásra találásában, a társulásalkotó rovarok életének szabályozásában, a táplálékszerzésben és a védekezésben. Kémiai szerkezetük rendkívül változatos képet mutat, az egyenes szénláncú szénhidrogénektől a heterociklusos vegyületekig számos molekulatípust találhatunk közöttük [1—5].

A szexuális csalogatóanyagok kémiailag többnyire szén-szén kettős kötést tartalmazó egyenes szénláncú vegyületek. Az elsők között derítette fel BUTENANDT, a feromonok kutatásának kiemelkedő személyisége, a vízipoloska (Lethocerus indicus) csalogatóanyagát, amely 2-E-hexen-1-ol acetátjának (*1,1*) bizonyult [6,7].



1.1

Ugyancsak BUTENANDTnak sikerült a selyemhernyó (Bombyx mori) lepkéjének szexferomonját, mintegy 500 000 állat feldolgozásával, 15 mg-os mennyiségben izolálni és szerkezetét felderíteni. Az anyag pontos sztereokémiáját azonban csak totálszintézissel sikerült felderíteni. A szintetizált sztereoizomerek biológiai hatását a természetes anyag hatásával egybevetve kiderült, hogy a 10-E-12-Z-hexadekadienol (*1,2*) a tényleges hatóanyag. A fantasztikus

hatáserősségre jellemző, hogy a természetes anyag 10^{-10} μg csalogatóegységgel rendelkezik. (Csalogatóegység alatt az anyag olyan koncentrációját értjük μg/ml petroléterben kifejezve, amely képes 1 cm távolságról a próbaállatok 50 %-át reakcióra késztetni) [8—11]



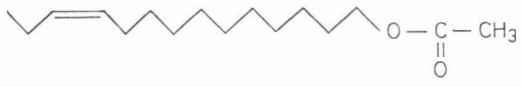
1.2

A kettős kötések geometriája rendkívül fontos a feromonoknál. Az esetek jelentős részében a kettős kötés geometriájának megváltoztatása teljesen megszünteti a biológiai hatást. Érdekes és korábban sok zavart okozó tényezőre derült fény, amikor megállapítást nyert olyan csalogatóanyagok léte, amelyek a cisz- és transz izomereknek csak meghatározott arányú keverékeként hatásosak. Bármelyik izomer kerül túlsúlyba, a hatás elvész.

Példaként a kukoricamoly (Ostrinia nubilalis) csalogatóanyagát említjük, amely 96 % E-11-tetradecenil acetátot (*1.3*) és 4 % Z-izomerjét (*1.4*) tartalmazza. Az adatok a New York államban honos egyedre vonatkoznak. Érdekes, hogy az onnan néhány száz kilométerre fekvő London (Ontario) környékén honos kukoricamolyban az izomer arány már megváltozott; 97 % Z- és 3% E-izomert tartalmaz. [12—13]



1.3



1.4

A méhkirálynő (Apis mellifera) olyan feromont választ ki, amely megakadályozza, hogy életében más nőstény dolgozóból is királynő fejlődhessen. Ez az anyag, az irodalomban gyakran idézett „queen substance", az *1.5* szerkezetű ketosavnak bizonyult. [14—16]



1.5

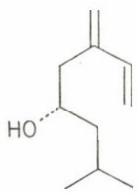
Termeszek feromonokat használnak útmegjelölésre. Az anyag (1.6; Reticulitermes flavipes) már három kettőskötést tartalmaz [17—20]. A termeszekhez közel álló két nagy társulásalkotó rovarfaj, a hangyák és a méhek is választanak ki nyomkövető anyagokat. A hangyák nyomkövető anyagai

levegőn stabilisak, de savra érzékenyek. A méhek nyomkövető anyagai viszont gyorsan bomló, oxidációra érzékeny anyagok.

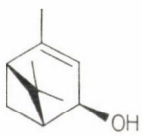


1.6

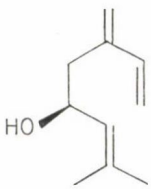
Találunk terpén-típusú vegyületeket is a csalogatóanyagok között. Például a hím kaliforniai Kéregbogár (Ips confusus) exktrétuma, amely nőstény-csalogató hatású, az ipszenolt (*1.7*), (+)—cisz-verbenolt (*1.8*) tartalmazza, amelyek külön-külön hatástalanok, csak együttesen aktívak [21—25].



1.7

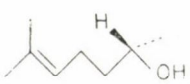


1.8

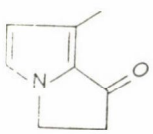


1.9

Amint a fenti példában láttuk, a feromon hatású anyag mindhárom komponense királis atomot tartalmaz. Királis szénatomot tartalmazó feromont több rovarfajnál is találtak. Az enantiomerek közül általában csak az egyik aktív, az antipódja a természetes anyaggal megegyező koncentrációban hatástalan, nagyobb koncentrációban viszont inhibitor hatású. Bár itt is találunk kivételt. Rendkívül érdekes a szulkatol (*1.10*) esete, amely az ambrózia bogár (Gnathotrichus sulcatus) feromonja. A szintézissel nyert racém vegyület hatásosabbnak bizonyult, mint a természetes anyag, amelyben az enantiomerek aránya 65 : 35 volt [26—28].



1.10



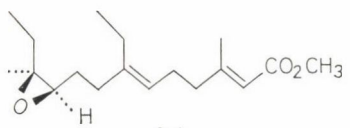
1.11

Trinidad-ban honos lepkefaj (Lycorea ceres) hímjének csalogatóanyaga, amely az ivaregyed jellegzetes szagát is okozza, az **1.11** szerkezetű heterociklusos vegyületnek bizonyult. Az ilyen nitrogéntartalmú csalogatóanyagok azonban meglehetősen ritkák. A nálunk honos, jelentős kártevő rovarfajok csalogatóanyagai a kettős kötést tartalmazó egyenes szénláncú alkoholok acetátjai közé tartoznak [29].

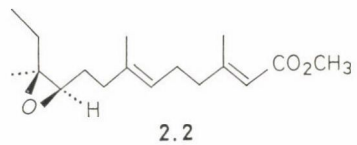
2. *Juvenilhormonok*

A juvenilhormonok a rovarok növekedését és fejlődését is szabályozzák. Tulajdonképpen a rovarok egész életében jelen vannak, koncentrációjuk csak a bábozódás előtti időben csökken [30—33].

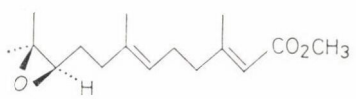
A cecropia-félék három ismert szerkezetű juvenilhormonját mutatja a **2.1**; **2.2** és a **2.3** képlet. Az anyagok három izoprén egységből felépülő, a seszkviterpénekkel rokon vegyületek. A hormonhatáshoz a kettős kötések 2E, 6E, és 10Z- geometriája, valamint a 10-es helyzetű királis atom R konfigurációja szükséges, ugyanis a sztereoizomerek gyakorlatilag hatástalanok.



2.1



2.2

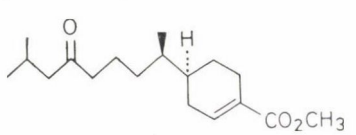


2.3

A természetes hormon felhasználását a növényvédelemben a fajtaspecifitás hiánya, stabilitási problémák és gazdasági okok akadályozták. A vegyületek például savra, bázisra érzékenyek és a karboxiláz enzimrendszer gyorsan karbonsavvá hidrolizálja őket, amely már hatástalan.

Stämer és Williams egy korábbi megfigyelése a juvenilhormon analogonok keresésére irányította a figyelmet. Azt találták, hogy egy Prágából származó poloskafaj (Pyrrhocoris apterus) egyes újságokkal (pl.: New-York Times) bélelt üvegtálakban nem növekedett, míg másokon (pl.: Christian Science Monitor) tenyészthető volt. Később kiderült, hogy a különbség nem a lapok színvonalában, hanem a papír nyersanyagaként felhasznált fa minőségben volt.

A Kanadában honos balzsamfenyő (Abies balsamea) juvenilhormon hatású anyagot, a juvabiont (**2.4**) tartalmazza, amely rendkívül fajta-specifikus, csak a fent említett poloskafajra hat.

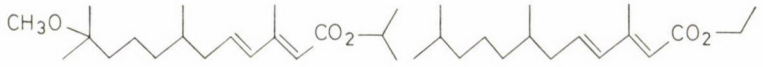


2.4

A természetes juvenilhormon totálszintézise bonyolult feladat, racionálisnak mondható királis szintézise máig sem megoldott. Olyan hasonló szer-

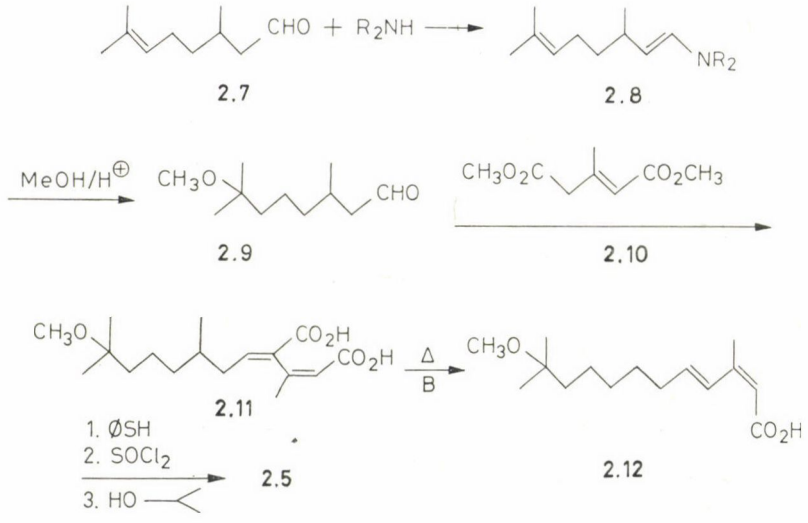
kezetű molekulák felépítése, amelyben az elágazó etil-csoportok helyett metil-csoportok vannak, viszont lényegesen könnyebb [34].

Az Amerikai Egyesült Államokban a hatvanas évek derekán alakult meg a *Zoecon Corporation* vállalat Kaliforniában, amely fő feladatának a feromonok és juvenilhormonok gyártását és forgalmazását jelölte meg. A cég kutató kollektívája sikeresen dolgozott a molekulák egyszerűsítésén. Így például a *cecropia* juvenilhormon számos rovarfajra hatásos analogonjaként az *Altozid* (**2.5**) és *Altozar* (**2.6**) nevű anyagokat hozott forgalomba.



2.5 **2.6**

A vegyületek a természetes forrásból (narancs olaj) könnyen hozzáférhető citronellálból (**2.7**) viszonylag egyszerű reakciólépésekkel szintetizálhatók. Az eredeti Zoecon eljárást — amelyet mi is reprodukáltunk — az Altozid szintézisén mutatjuk be [35].



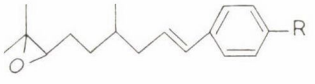
2.7 **2.8** **2.9** **2.10** **2.11** **2.12**

A szintézisben a citronellálból dialkilaminnal képezett enamin (**2.8**) kettős kötésére savkatalízissel a metilalkohol elemeit addicionálják, majd a képződött metoxi-vegyületet (**2.9**) az acetecetészterből könnyen előállítható 3-metil-glutakonészterrel (**2.10**) kondenzálják. A képződött dikarbonsavat (**2.11**) lutidin jelenlétében dekarboxilezik, a cisz-geometriájú kettős kötést tartalmazó karbonsavat (**2.12**) *transz*-vegyületté izomerizálják, majd az utóbbiból tionilkloriddal képezett savkloridot izopropanollal reagáltatva Altozid-ot kapnak.

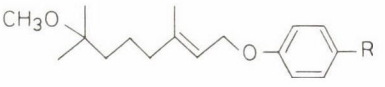
Az anyaggal már 1976-ban hazánkban is megindultak a szabadföldi kísérletek.

Ma már többszáz juvenilhormon analogon ismeretes, és a velük elvégzett nagyszámú biológiai vizsgálat megenged néhány általános megállapítást a szerkezet és biológiai hatás összefüggésre.

Hormonhatás elérésében általában 11—13 szénatom — három izoprén egység — az optimális, ami lánchosszban 15—20 Å-öt jelent. Analogonok tervezésénél két izoprén egység megtartása előnyös, a harmadik helyettesíthető $\alpha.\beta$-telítetlen-karbonsav észter csoporttal (pl.: Altozid; **2.5**), szubsztituált fenilcsoporttal (pl.: fenilterpének; **2.13**), vagy fenoxi-csoporttal (pl.: geraniléterek; **2.14**).



2.13



2.14

A kettős kötést tartalmazó juvenilhormon analogonoknál — hasonlóan a cecropia-hormonhoz — a transzizomer az aktívabb.

A szubsztituensek mérsékelten poláris csoportok (pl.: észter-, alkoxi- és epoxi-csoportok) lehetnek. Hidroxilcsoport már olyan mértékben csökkenti a vegyület liofil karakterét, hogy a molekula hormonhatást nem vált ki.

Alkoxi-, vagy epoxi-csoport a terpén-oldalon (pl.: Altozid) általában növeli a hatáserősséget, viszont az itt telített származék (pl.: Altozár; **2.6**) szelektívebb hatású.

A rovarpopuláció kontrollja szempontjából nemcsak a juvenilhormon hatás érdekes, hanem ugyanilyen jól lehetne értékesíteni az anti-juvenilhormon hatást is.

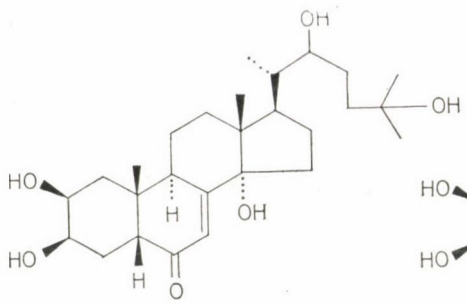
3. *Vedlési hormonok*

A rovarok legtöbbje fejlődésük közben többször is vedlési szakaszokon esik át. A vedlési folyamatokat is hormonok szabályozzák. Ezek a hormonok már jóval bonyolultabb szerkezetűek, mint a feromonok, vagy a juvenilhormonok (36—37].

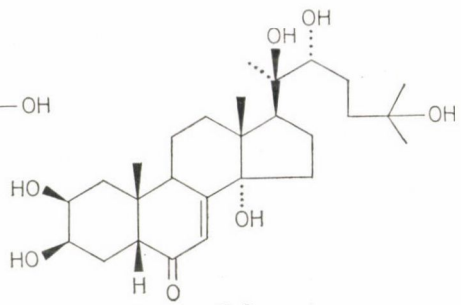
Az egyik jellegzetes vedlési hormon az α-ekdizon (**3.1**). Szerkezetének felderítése kínos küzdelem volt, mivel az 1950-es évek közepe és vége táján még a fizikai-kémiai technika nem állt olyan magas fokon, hogy a rendelkezésre álló rendkívül kis mennyiségekből egyértelmű szerkezetigazolást lehetett volna végrehajtani.

Első lépésben az elemi összetétel $C_{4.4}H_{7.3}O_1$-nek bizonyult, és mivel a molekulasúly meghatározása tévesen 310-es értéket adott, ezért az összképletet $C_{18}H_{30}O_4$-formulában rögzítették éveken keresztül. Később Röntgen-analí-

zis és tömegspektroszkópia korrigálta a molekulasúlyt és a korrekt formulára a $C_{27}H_{44}O_6$ adódott. A felírt teljes struktúra-igazolást, beleértve a térkémiai problémák megoldását is, csak 1965-ben sikerült elérni. Elsősorban röntgenvizsgálatok segítségével.



3.1



3.2

A szerkezetfelderítés után hamarosan megindultak a totálszintézisre irányuló vizsgálatok, elsősorban a szteroid-szintézisekben járatos német Schering és az amerikai Syntex gyárban. E munkák során több utat is kidolgoztak az ekdizonok előállítására.

Gyakorlati felhasználásuk azonban a közeljövőben nem várható, mivel a molekula bonyolultsága túlságosan drágává teszi azt inszekticidként történő felhasználásra.

Újabban több vedlési hormon hatású anyagot (fitoekdizonok) izoláltak növényekből. Ezek közül egy Ausztráliában honos fafajtából kinyert ún. crustekdizont mutatja a **3.2** ábra.

Összefoglalva megállapítható, hogy a feromonok és a juvenilhormonok, ill. antiferomonok és anti-juvenilhormonok kémiája ma már annyira tisztázott, hogy nagyüzemi gyártásuk nem jelent akadályt, így a rovarpopolációk detektálását és szabályozását szolgáló eszközök új generációját a vegyipar szolgáltatni tudja.

IRODALOM

1. Jacobson, M., Insect Sex Pheromones, Academic Press, New York and London (1972).
2. Ishii, S., Wood, D. L., Silverstein, R. M., Nakajima, M., Control of Insect Behavior by Natural Products, Academic Press, New York and London (1970).
3. MacConell, J. G., Silverstein, R. M., Recent Results in Insect Pheromone Chemistry, *Angew. Chem. Intern. Ed.*, **12.** 644 (1973).
4. Birch, M. C., (Ed.), „Pheromones", North-Holland Publ. Co, Amsterdam (1974).
5. Nakanishi, K., Goto, T., Natori, S., Nozoe, S., (Ed.), Natural Products Chemistry, Vol, **1.** pp 525—532, Kodansha, Ltd., Tokyo (1974).
6. Butenandt, A., Tám, N. D., *Z. Physiol, Chem.* **309.** 277 (1957).
7. Pattenden, G., Staddon, B. W., *Ann. Entomol. Soc.* Amer., **63.** 900 (1970).
8. Butenandt, A., Beckmann, R., Hecker, R., *Z. Physiol. Chem.*, **324.** 71 (1961).
9. Butenandt, A., Beckmann, R., Stamm, D., *ibid.*, **324.** 81 (1961).
10. Negishi, E , Lew, G., Yoshida, T., *Chem. Commun.*, **1973.** 874.

11. Normant, J. F., Ammercon, A., Villieras, J., *Tetrahedron Letters*, **1975.** 1465.
12. Klun, J. A., Chapman, D. L., Matters, K. C., Wojtkowski, P. W., Beroza, M., Sonnet, P. E., *Science*, **181.** 661 (1973).
13. Kochansky, J., Cardé, R. T., Liebherr, J., Roclofs, W. L., *J. Chem. Ecol.*, **1.** 225 (1975).
14. Butler, C. G., Callow, R. K., Johnson, N. C., *Nature*, **184.** 1871 (1959).
15. Butler, C. G., Callow, R. K., Johnson, N. C., *Proc. Roy. Soc.* (B), **155.** 417 (1961).
16. Trost, B. M., Salzmann, T. N., *J. Org. Chem.*, **40.** 148 (1975).
17. Smythe, R. V. m Coppel, H. C., Lipton, S. H., Strong, F .M., *J. Econ, Entomol.*, **60.** 228 (1967).
18. Matsumura, F., Tai, A., Coppel, H. C., *ibid.*, **62.** 599 (1969).
19. Matsumura, F., Coppel, H. C., Tai, A., *Nature*, **219.** 963 (1968).
20. Tai, A., Matsumura, F., Coppel, H. C., *J. Org. Chem.*, **34.** 2180 (1969).
21. Silverstein, R. M., Rodin, J. O., Wood, D. L., *Science*, **154.** 509 (1966).
22. Reece, C. A., Rodin, J. O., Brownlee, R. G., Duncan, W. G., Silverstein, R.M., *Tetrahedron*, **24.** 4249 (1968).
23. Renwick, J. A. A., Vité, J. P., *J. Insect Physiol.*, **18.** 1215 (1972).
24. Vité, J. P., Hedden, R., Mori, K., *Naturwissenschaften*, **63.** 43 (1976).
25. Mori, K., *Agr. Biol. Chem.*, **40.** 415 (1976).
26. Byrne, K. J., Swigar, A. A., Silverstein, R. M., Borden, J. H., Stokkinl, E., *J. Insect. Physioü.*, **20.** 1895 (1974).
27. Mori, K., *Tetrahedron*, **31.** 3011 (1975).
28. Borden, J. H., Chong, L., McLean, J. A., Slessor, K. N., Mori, K., *Science*, **192.** 894 (1976).
29. Meinwald, J., Meinwald, Y. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **88.** 1305 (1966).
30. Wigglesworth, V. B., „Insect Hormones", Oliver Boyd, R. R. (lark Ltd., Edinburgh (1970).
31. Sláma, K., Romanuk, M., Sorm, F., Insect Hormones and Bioanalogues, Springer-Verlag, Wien and New York (1974).
32. Menn, J. J., Beroza, M. (Ed.), Insect Juvenile Hormones, Academic Press, New York and London (1972).
33. Borkoff, Ch. E., Insect Hormones and Insect Control, *J. Chem. Education*, **48.** 577 (1971).
34. Sláma, K., Insect Juvenile Hormone Analogues, *Ann. Rev. Biochem.*, **40.** 1079 (1971).
35. Henrick, C. A., Willy, W. E., Baum, J. W., Baer, T. A., Garcia, B. A., Mastre, T. A., Chang, S.M., *J. Org. Chem.*, **40.** 1 (1975).
36. Butenandt, A., Karlson, P., Z. Naturforsch,. **96.** 389 (1954).
37. Huber, R., Hoppe, W., *Chem. Ber.*, **98.** 2408 (1965).
38. Siddall, J. B., Cross, A. D., Fried, J. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **88.** 862 (1966).
39. Kerb, V., Schultz, G., Hocks, P., Wiechert, R., Furlenmeier, A., Fürst, A., Langemann, A., Waldroger, G., *Helv. Chim. Acta*, **49.** 1601. (1966).

Kémiai Közlemények 50. kötet 1978 p. 209—214

ROVARHORMONOK ÉS FEROMONOK GYAKORLATI ALKALMAZÁSÁNAK PERSPEKTÍVÁI

JERMY TIBOR
az MTA levelező tagja
VARJAS LÁSZLÓ, TÓTH MIKLÓS
(Növényvédelmi Kutató Intézet, Budapest)

A jelenleg használatos inszekticidek higiénés és környezeti ártalmainak felismerése az utóbbi években világszerte lázas kutatómunkát indított meg, amelynek célja a leküzdendő rovarokra jobban korlátozódó, tehát szelektívebb védekezési módszerek kidolgozása. Ilyen szelektív megközelítésmódokat kínálnak a rovarok egyes specifikus fiziológiai folyamatai, amelyek közül jelenleg a kitinszintézis gátlása, valamint a rovarok fejlődését és átalakulását irányító hormonmechanizmusok megzavarása látszik. Elvben még szelektívebb támadási pontokat nyújtanak a rovarok viselkedésének egyes elemei, például a két ivar egymásra találása, amelyet sok faj esetében kémiai messengerek — feromonok — biztosítanak. A következőkben a két utóbbi anyagcsoporttal kapcsolatos kutatások gyakorlati perspektíváit szeretnénk röviden felvázolni.

A rovarok természetes hormonháztartását — s ezzel normális fejlődésüket, szaporodásukat — eddig a legeredményesebben az ún. juvenilhormon hatását utánzó JH-analógokkal (juvenoidokkal) sikerült befolyásolni. A vedlési hormonok (ekdizonok) és ezek analógjai bizonyos körülmények között szintén hatásosaknak bizonyultak [1—4].

A JH-analógokat tartalmazó készítmények alkalmazástechnológiája azonos a konvencionális inszekticidekével, tehát permetezés formájában juttathatók ki a növényállományokba. Aktivitásuk általában nagy, ha-onként 50—500 g-nyi mennyiségben már hatásosak, a szúnyoglárvák ellen vízben egyszázad ppm vagy ennél kisebb koncentrációkban jó eredménnyel használhatók [5].

A humántoxikológiai és környezetvédelmi szempontból eddig részletesen vizsgált juvenoidok veszélyteleneknek vagy kevéssé veszélyeseknek minősültek. Például: akut orális LD50-jük patkányon több ezer grammnak adódott, egyes szubakut, teratogén és mutagén ellenőrző vizsgálatok is megnyugtató adatokat szolgáltattak [6].

A jelenleg ismert juvenoidok a természetben viszonylag rövid idő alatt elbomlanak, a magasabbrendű állatok szervezetében is gyorsan degradálódnak, metabolitjaik sem károsak, tehát a kumuláció és a magnifikáció veszélye nem áll fenn [7—9].

A szabadon élő hasznos állatokra vonatkoztatott szelektivitásuk is kedvező. Különböző halfajokon több hatóanyagot teszteltek, és általában magas LD50 értékeket kaptak. Hasonlóan kedvező a kép vadtoxikológiai tulajdonságaikat illetően [6]. A szúnyoglárvák ellen használható methoprene nevű juvenoid a vízi fauna legtöbb tagjának egyedszámát viszonylag nagy koncentrációban sem csökkentette [10].

A szelektivitás abban is megnyilvánul, hogy a hasznos rovarok (ragadozók, paraziták) általában nem károsodnak. Számos vizsgálat — így a Növényvédelmi Kutató Intézetben három kártevő fajon végzett több kísérlet — tanúsága szerint a hormonhatású anyagokkal kezelt hernyónépességekből a belső élősködő rovarok normálisan kifejlődtek. Tehát a juvenoidok alkalmazása szerencsésen kombinálható a kártevők természetes ellenségeinek populáció-csökkentő hatásával, ami a ma általában optimálisnak tekintett integrált védekezés elvének megvalósítását jelenti [11].

A juvenoidok hatásmechanizmusa alapvetően eltér a konvencionális inszekticidekétől, ugyanis nem ölik meg a rovart azonnal, hanem az embrionális vagy a postembrionális fejlődés során indukált morfogenetikai elváltozások okozzák — esetleg jóval később — a rovar pusztulását. Gyakorlati szempontból kétségtelenül hátrányos tulajdonságuk, hogy a rovar fejlődésének csak meghatározott, szenzitív periódusaiban hatnak. Megfelelő eredmény eléréséhez tehát a juvenoidos kezelést pontosan időzíteni kell. Ez az időzítés a homogén korösszetételű rovarnépességek — pl. áttelelő fejlődési alakok — esetében könnyebben valósítható meg, míg a vegyes korú egyedekből álló népességek ellen megfelelő hatást csak nagyobb perzisztenciájú juvenoid-készítményektől remélhetünk. Ezért a juvenoidok szabadföldi stabilitásának növelésére újabban mind a hatóanyag szerkezetében végzett változtatásokkal, mind a formulázás módjának megfelelőbb megválasztásával számos erőfeszítés történt.

Mivel a juvenoidoknak az ölő hatása késleltetett, tudomásul kell vennünk, hogy az éppen kezelt rovargeneráció kártételét gyakran nem akadályozhatjuk meg (pl. hernyók esetében), azaz: beavatkozásunk általában csak a következő nemzedékekre hat ki, tehát preventív jellegű. Azonban az évente több nemzedékben fejlődő fajokat — pl. a levéltetveket — így is idejében visszaszoríthatjuk, mielőtt tömeges elszaporodásuk bekövetkeznék.

Az eddigi eredmények alapján a juvenilhormon-analógok mezőgazdasági alkalmazása elsősorban a szívókártevők (levéltetvek, pajzstetvek, levélbolhák, liszteskék), valamint néhány több nemzedékes molylepkefaj (gyümölcsmolyok, szőlőmolyok) ellen látszik perspektivikusnak, de számításba jöhet a raktározott termények védelme is. Az erdészetben különösen a lombpusztító hernyók leküzdése lesz lehetséges ilyen szerekkel, az egészségügyi entomológiában pedig a szúnyogok és az istállólegyek, esetleg a csótányok elleni alkalmazás kilátásai kedvezőek [12].

Hazánkban a juvenoid-tartalmú szerek szélesebb körű gyakorlati bevezetése — egyes kártevők ellen — valószínűleg már a következő években várható.

A hormonok másik fontos csoportjának, a vedlési hormonoknak vagy ekdizonoknak a gyakorlati felhasználása azzal a kétségtelen előnnyel járna, hogy velük már a fiatal lárvákat el lehetne pusztítani. A vedlési hormonok, a lárvák testébe bejuttatva, azok bármely életszakaszában szám feletti vedlést váltanak ki, vagy morfogenetikai károsodásokat okoznak, ami előbb-utóbb az állatok pusztulását idézi elő [13].

Az ekdizonok gyakorlati alkalmazását azonban két körülmény teszi erősen kétségessé. Az egyik, hogy polihidroxi-szteroidok lévén erősen poláros jellegük miatt a rovarok kültakaróján nem, vagy csak nagyon lassan képesek áthatolni; a másik, hogy bonyolult szerkezetük miatt előállításuk költséges. Valószínűleg az sem jelent kielégítő megoldást, hogy egyes növényekben jelentős mennyiségű fitoekdizont találtak [14].

A hormonhatású rovarölő anyagok kutatásának hazai feladatait az alábbiakban körvonalazhatjuk:

1. Új JH-hatású molekulák kutatása. Bár ezekkel az anyagokkal néhány kitűnő külföldi állami és vállalati kutatóintézetben foglalkoznak, érdemesnek látszik — a rendelkezésre álló hazai szerves kémiai kutatói és biológiai screenelő kapacitás lehetőségeihez mérten — új hatóanyagok felkutatásával foglalkozni. Ugyanis a juvenilhormon-hatás molekulaszerkezeti feltételei még nem tisztázottak annyira, hogy ne lehetne szabadalmi szempontból is ígéretes, új, hatásos vegyületcsoportokat találni.

2. A másik, viszonylag új és egyelőre még kevesek által művelt, de ígéretesnek látszó irány a hormonok bioszintézisének, ill. fiziológiai hatásának gátlására alkalmas anyagok kutatása. (Erről Matolcsy György fog a következő előadásban beszámolni.)

3. S végül a biológusok feladata a hatásosnak bizonyuló vegyületek alkalmazásához szükséges biológiai, ökológiai vizsgálatok elvégzése, majd ezek alapján az alkalmazás technológiájának kidolgozása.

A rovarok elleni szelektív védekezés szempontjából nagyon perspektivikus másik anyagcsoportot a fermonok képviselik. Ezek a fajon belüli kémiai kommunikáció eszközei, közülük az utóbbi években a legkiemelkedőbb eredményeket az ivari csalogatóanyagok vagy szexuális feromonok (szexferomonok) kutatása könyvelhette el, különösen amióta sikerült sok rovarfaj feromonjának szerkezetét megállapítani és szintézisét megvalósítani. A szexferomonokat a fajok többségében a nőstények termelik, tehát a szintetikus szexferomonok is kizárólag a hímeket csalogatják össze.

A szintetikus szexferomonokkal és a szintézis során keletkező hasonló szerkezetű vegyületekkel végzett kísérletekből kitűnt, hogy a természetes feromon molekulájától kis mértékben eltérő szerkezetű vegyületek egy része

— eddig fel nem derített módon — gátolja a természetes feromonnak a hímek orientációját biztosító hatását.

A szexferomonok és a feromon inhibitorok a gyakorlatban a következő módokon alkalmazhatók:

A szintetikus feromont tartalmazó csapdák kihelyezésével a hímek megjelenésének időpontját, s ezen keresztül az adott kártevő rajzásának időszakát, ill. a kémiai védekezés legkedvezőbb időpontját jelezhetjük előre. Minthogy a feromonos csapdák csaknem kizárólag a vizsgálandó kártevő hímjeit vonzzák, használatuk nem igényel rovartaxonómiai ismereteket, tehát az üzemekben jól alkalmazhatók. A hazai növényvédelmi szakirányító szervek már használják a feromonos csapdákat néhány gyümölcskártevő molylepkefaj rajzásának előrejelzésére. Egyes nyugati országokban ma már többszáz rovarfaj szintetikus szexferomonja van kereskedelmi forgalomban, csapdákban való használat céljára. A rajzás előrejelzésének ez a módja esetenként a vegyszeres kezelések számának jelentős csökkentését teszi lehetővé.

A feromonos csapdák kitűnő vonzó hatása alapján kézenfekvő a gondolat, hogy kellő számú csapdával egy adott növényállományban annyira gyéríthetők lennének a hímek, hogy a kártevőnépesség végül is kipusztulna, vagy legalábbis a gazdasági kár szintje alá lenne szorítható. Az eddigi ilyen irányú külföldi kísérletek azonban ellentmondó eredményeket adtak. Nagyszámú csapda használata egyébként sem lenne gazdaságos, különösen nem a nagyüzemekben [15, 16].

Lényegesen sikeresebbek voltak a feromonokkal végzett légtér-telítési kísérletek, amelyeknek lényege az, hogy a megvédendő növényállományban viszonylag nagy mennyiségben, egyenletesen kijuttatott nőstény-szexferomon dezorientálja a hímeket, s így a párzás és természetesen a szaporodás, elmarad. Ezzel a „konfúziós techniká"-nak nevezett eljárással az első sikeres kísérleteket az Egyesült Államokban az erdei gyapjaslepke ellen végezték [17—19]. A módszer erősen fertőzött területen nem volt megfelelően hatásos, de gyengén fertőzött erdőben nagyon eredményes volt, már hektáronként 100—300 g-nyi mikrokapszulás szexferomon felhasználásával is. Külföldön sikeres kísérleteket végeztek a nálunk is fontos kártevő fajok közül a keleti gyümölcsmolyon [20], a szilvamolyon [21] és a kukoricamolyon [22].

A légtér-telítéses módszer másik változata estében a növányállományok légterét szexferomon-inhibitorokkal telítik. Ennek az „inhibiciós techniká"-nak nevezhető eljárásnak a konfúzióhoz képest az az előnye, hogy lehetséges olyan inhibitorokat találni, amelyek nem szigorúan fajspecifikusak — mint a szexferomonok —, tehát egyszerre több rokon faj ellen is hatásosak. Így Kaaenek és mtsainak [23] sikerült egyetlen inhibitor-anyaggal hat, többékevésbé együtt előforduló amerikai bagolylepke-faj esetében tökéletesen megzavarni a hímek tájékozódását.

Az inhibitorok hatékonyságát jól jellemzik a Növényvédelmi Kutató Intézetben végzett tavalyi kísérleteink eredményei is. A keleti gyümölcsmoly hímjeinek a nőstények felé való orientálódását az inhibitor hatású dodecil-acetáttal már 16 g/ha/14 nap dózissal sikerült jelentősen megzavarni, 160 g/ha/14 nap dózissal pedig teljesen meggátolni.

A légtér-telítéses módszernek még nem teljesen megoldott kérdése a megfelelő formulázás. Ugyanis azt kell elérni, hogy ezek a nagyon illékony anyagok minél hosszabb ideig, többé-kevésbé azonos koncentrációban legyenek jelen a növényállomány légterében. A mikrokapszulázás [18], ill. műanyag kapillárisok [24] alkalmazása látszik egyelőre a legjárhatóbb útnak.

Míg az előbb tárgyalt rovarhormonok szelektivitása mind a hasznos rovarok és egyéb vadon élő állatok, mind az ember vonatkozásában részletes ellenőrzést igényel, addig a szintetikus szexferomonok ártalmatlan volta a természetes életközösségek többi fajait tekintve ab ovo adva van, humántoxikológiai veszélyességük pedig — már szerkezetükből ítélve is — minden valószínűség szerint messze alatta marad a legkevésbé mérgező konvencionális inszekticidekének.

Ezek az anyagok tehát messzemenően teljesíthetik az ideálisan szelektív hatású rovarellenes anyagok kritériumait.

A szexferomonok és inhibitorok hazai kutatását illetően az alábbi feladatokat tekinthetjük reálisaknak:

1. Néhány, gazdaságilag fontos, eddig nem vizsgált kártevő fajunk szexferomonjának izolálása, szerkezetének felderítése és szintézise.

2. Új szexferomon-inhibitorok szintézise és kipróbálása olyan gazdaságilag fontos kártevők ellen, amelyeknek szexferomonja már ismert.

3. A légtér-telítéses módszer céljaira alkalmas formulázási módok és az alkalmazás technológiájának kidolgozása.

A rovarhormonok és a feromonok növényvédelmi alkalmazásával kapcsolatban felmerülő hazai kutatási és fejlesztési feladatok megoldására az utóbbi években igen gyümölcsözőnek ígérkező együttműködés alakult ki a növényvédelmi kutatás és fejlesztés intézményei, valamint egyetemi tanszékek és vegyipari vállalatok kutatórészlegei között. Reméljük, hogy ez az együttműködés nemcsak a külföldön kidolgozott eljárások gyors adaptálását teszi majd lehetővé — ami népgazdasági szempontból szintén igen jelentős feladat — hanem originális eredményekkel is gazdagítani fogja ezt a gyorsan fejlődő és nagyon perspektivikus területet.

IRODALOM

1. Williams, C. M.: Sci. Am., **217.** 13 (1967).
2. Schneiderman, H. A.: Mitt. Schweiz. Ent. Ges., **44.** 141 (1971).
3. Sláma, K., Romanuk, M., Šorm, F.: Insect hormones and bioanalogues. (Springer Verlag, Wien, 1974.).
4. deWilde, J.: Z. ang. Ent., **77.** 279 (1975).
5. Staal, G. B.: Ann. Rev. Ent., **20.** 417 (1975).
6. Siddall, J. B.: Env. Health Persp., **14.** 119 (1976).
7. Gill, S. S., Hammock, B. D., Casida, J. E.: J. Agr. Food Chem., **22.** 386 (1974).
8. Chamberlain, W. F., Hunt, L. M., Hopkins, D. E., Ginrich, A. A., Miller, J. A., Gilbert, B. N.: J. Agr. Food Chem., **23.** 736 (1975).
9. Quistad, G. B., Staiger, L. E., Schooley, D. A.: J. Agr. Food Chem., **24.** 644 (1976).
10. Norlard, R. L., Mulla, M. S.: Environ. Entomol., **4.** 145 (1975).
11. Frischknecht, M. L., Müller, P. J.: Mitt. Schweiz. Ent. Ges., **49.** 239 (1976).
12. Chamberlain, W. F.: J. Med. Ent., **12.** 395 (1975).
13. Schneiderman, H. A., Krishnakumaran, A., Bryant, P. J., Sehnal, F.: Endocrinological and genetic strategies in insect control. Proc. Symp. „Potentials in Crop Protection" Geneva, 1969. 14—25.
14. Sato, Y.: Appl. Ent. Zool., **3.** 155 (1968).
15. Roelofs, W. L., Glass, E. H., Tette, J., Comeau, A.: J. econ. Entomol., **63.** 1162 (1970).
16. Wolf, W. W.: J. econ. Entomol., **64.** 872 (1971).
17. Beroza, M., Knipling, E. F.,: Science, **177.** 19 (1972).
18. Beroza, M., Stevens, L. J., Bierl, B. A., Philips, F. M., Tardif, J. G. R.: Environ. Entomol., **2.** 1051 (1973).
19. Stevens, L. J., Beroza, M.: J. econ. Entomol., **65.** 1090 (1972).
20. Rothschild, G. H. L.: Bull. Ent. Res., **65.** 473 (1975).
21. Arn, H., Delley, B., Baggiolini, M., Charmillot, P. J.: Ent. exp. appl., **19.** 139 (1976).
22. Klun, J. A., Chapman, O. L., Mattes, K. C., Beroza, M.: Environ. Entomol., **4.** 871(1975).
23. Kaae, R. S., McLaughlin, J. R., Shorey, H. H., Gaston, L. K.: Environ. Entomol., **1.** 651 (1972).
24. Taschenberg, E. F., Roelofs, W. L.: Environ. Entomol., **5.** 688 (1976).

Kémiai Közlemények 50. kötet 1978 p. 215—222

NÖVÉNYVÉDŐSZEREK TERVEZÉSE ELMÉLETI MEGGONDOLÁSOK ALAPJÁN

MATOLCSY GYÖRGY
a mezőgazdasági tudományok doktora
(Növényvédelmi Kutató Intézet, Budapest)

Az új növényvédőszer-hatóanyagok kutatásának statisztikája világszerte romló tendenciát mutat. Két évtizede még minden 3—4000 új vegyület közül egy olyat tártak fel a biológiai vizsgálatok, amely a gyakorlati követelményeknek megfelelt. Ma ez az arány megbízható becslések szerint 1:40.000. E romló tendencia okai többek között a gazdaságosan előállítható vegyületek tartalékainak fokozódó kimerülése, valamint a bevezetésre váró szerekkel szemben támasztott egyre szigorúbb krónikus toxicitási, környezetvédelmi és egyéb követelmények.

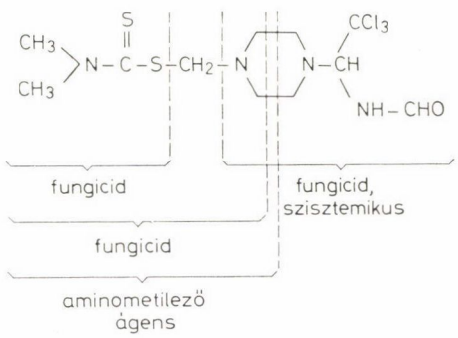
A ma még vezető szerepet betöltő empirikus kutatási módszernek ez a romló hatásfoka egyre sürgetőbbé teszi olyan új, az eddiginél hatékonyabb racionális kutatási módok kidolgozását, amelyekben az új vegyületek tervezése elméleti meggondolásokra támaszkodik.

A kis létszámú kutatócsoportok számára, mint amilyen a Növényvédelmi Kutató Intézet szerves kémiai osztálya is, a hatóanyagkutatás racionális útja nem a jövő egyik lehetséges alternatívája, hanem már most úgyszólván az egyetlen lehetséges megoldás. Szükségszerű következménye ez annak, hogy nem képesek új vegyületeket olyan számban szintetizálni, ami az empirikus kutatásmód rossz és tovább romló statisztikája ellenére is reális esélyt jelentene új növényvédőszerek kidolgozásához.

Néhány példán kívánom bemutatni azokat a kísérleteket, amelyek célja új növényvédőszer-hatóanyagok, vagy — szerényebb célt követve — egy-egy ismert hatóanyag típuson belül a gyakorlat követelményeit jobban kielégítő új származékok kidolgozása elméleti meggondolásokból, köztük biokémiai, farmakológiai analógiákból, vagy elméleti szerves kémiai megfontolásokból kiindulva. A sikeres kísérletek mellett a negatív eredménnyel zárultakat is ismertetni kívánom, mert részét képezik a kutatómunka logikai felépítésének, és mert a sikerek és kudarcok együttes bemutatása hívebb képet ad egy kutatócsoport munkásságáról, mint a sikerek egyoldalú kiemelése.

Fungicid hatású vegyület kidolgozása

Az 1. ábra egy általunk a közelmúltban kidolgozott új fungicid hatású vegyület, az N-(dimetil-tiokarbamil-merkapto-metil)-N'-(1-formamido-2,2,2--triklór-etil)-piperazin képletét mutatja be. Az ábra egyszersmind feltünteti a molekula azon atomcsoportjait, amelyek biológiai hatására vonatkozó irodalmi adatok alapján a vegyületet terveztük. A dimetil-ditiokarbaminsav sói a növényi gombabetegségek ellen kiterjedten alkalmazott fungicidek. Fungicid hatással rendelkeznek a dimetil-ditiokarbaminsav dialkil-amino-metil-észterei



1. ábra. Az N-(dimetil-tiokarbamil-merkapto-metil)-N'-(1-formamido-2,2,2-triklór-etil)-piperazin képlete és a tervezés alapjául szolgáló, ismert biológiai hatású atomcsoportjai

is [1, 2]. A szisztemikus, azaz a növényi szervezetben való transzlokálódó képességgel rendelkező fungicidek csoportjához tartoznak a piperszin és más szekundér nitrogénatomot tartalmazó heterociklusok N-1-formamido-2,2,2-triklór-etil származékai [3]. A két hatékony csoportnak egy molekulán belüli egyesítésétől részint a hatásspektrum bővülését, részint azt a gyakorlati szempontból jelentős változást vártuk, hogy a szisztemikus hatásért felelős csoportnak a molekulában való jelenléte szisztemikus tulajdonsággal ruházza fel a molekula egészét, beleértve a dimetil-ditiokarbaminsav részt is, amelynek eddig ismert származékai ilyen tulajdonsággal nem rendelkeztek.

Schoenberger és Adam [4, 5], valamint Nieger [6] a dialkil-ditiokarbaminsavak dialkilamino-metil-észtereit mint biológiai értelemben vett aminometilező ágenseket és e tulajdonságuk folytán mint potenciális citosztatikumokat írta le. Hatásuk alapja, hogy — az alkilező ágensek analógiájára — dialkilaminometilező ágensként reagálnak a receptorhely valamely nukleofil centrumával. Analóg mechanizmust feltételezve az általunk előállított vegyület esetében, számolhattunk az N'-/1-formamido-2,2,2-triklór-etil/-piperazino--metil csoport hasonló kapcsolódásával a receptorhelyhez. Egy speciális esetét jelentené ez az aktív helyre irányított irreverzibilis gátlás Baker [7] által megfogalmazott farmakológiai elvének, amelynek értelmében egy reverzibilis hatású vegyület hatását irreverzibilissé lehet tenni olyan atomcsoportnak a

molekulába való beépítésével, amely a receptorhelyhez való kovalens kötődést tudja előidézni.

Az eddigi vizsgálatok arra utalnak, hogy a várakozásnak megfelelően sikerült a két fungicid típust nemcsak kémiai, hanem biológiai értelemben is egy molekulán belül egyesíteni, ami a fungicid hatásspektrum bővülésében és a szisztemikus tulajdonság megjelenésében nyilvánult meg.

Kísérletek a hormontermelés gátlása útján ható rovar elleni szerek kidolgozására

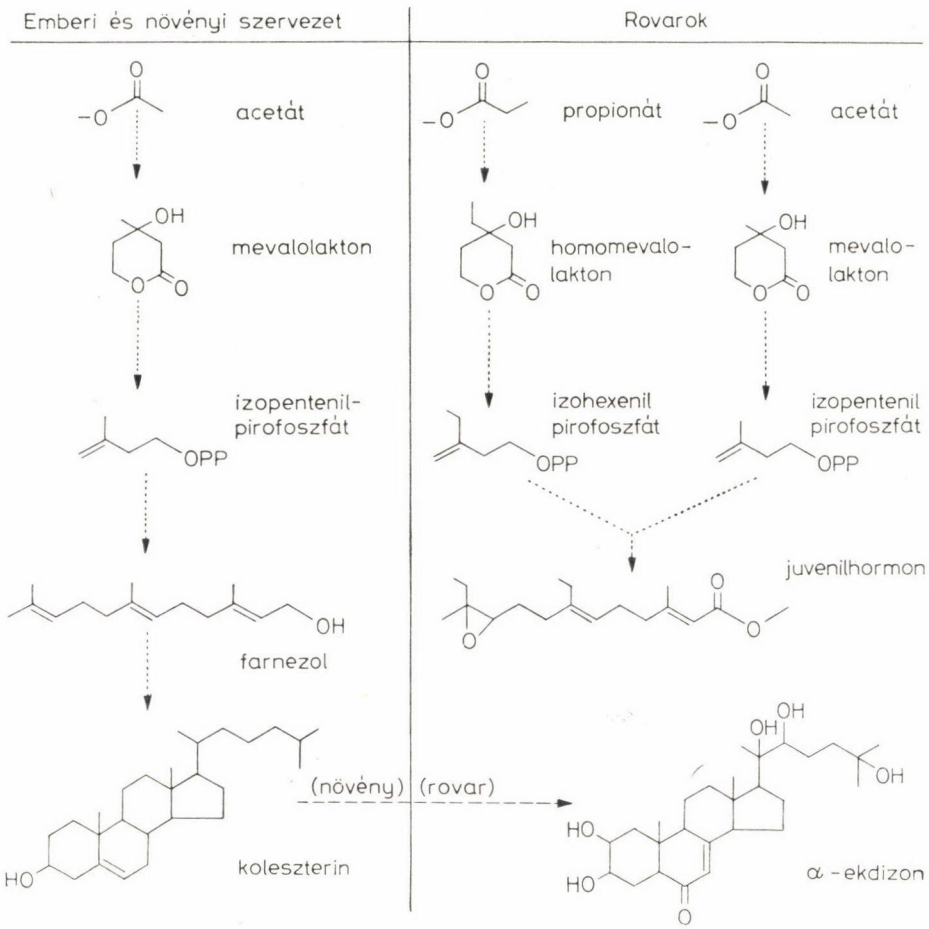
A hormonrendszerre ható, úgynevezett harmadik generációbeli rovar elleni anyagok eddig ismert képviselői (pl. a juvenilhormon-analógok) a természetes hormonokkal azonos hatást adva, az abnormisan magas hormonszintnek megfelelő tünetcsoport kiváltásával okozzák a rovar pusztulását. Antihormon koncepciónk, ezzel ellentétes módon, olyan vegyületek kidolgozását célozza, amelyek a rovarhormonok bioszintézisének gátlása, s ily módon a hormonhiány tüneteinek előidézése útján váltanak ki végső soron ugyanezt az eredményt.

Munkahipotézisünk kialakítása során egyfelől humán biokémiai, másfelől humán farmakológiai analógiákból indultunk ki.

Munkánk kezdetén, négy évvel ezelőtt, még a mainál is kevésbé volt ismert a juvenilhormon bioszintézis-útja. Szerkezeti hasonlatosság mutatkozik azonban a juvenilhormon, valamint az emberi szervezetben a koleszterin bioszintézis prekurzoraként keletkező farnezol között. Feltételeztük ezért, hogy a juvenilhormon képződése részben a farnezol jól felderített bioszintézis útjával azonos módon megy végbe. Feltételezésünket később SIDALL és munkatársai[8] kísérletileg igazolták. A bioszintézis utaknak ez a hasonlósága számunkra azért volt jelentős, mert ezen keresztül vált lehetővé, hogy a juvenilhormon-bioszintézis gátlása kapcsán analógiának tekintsük azokat a koleszterinszint-csökkentő gyógyszereket, amelyek az emberi szervezetben a koleszterin-bioszintézis korai, terpenoid szakaszában gátlólag hatnak.

A 2. ábra bemutatja az emberi (és részben a növényi) szervezetben végbemenő koleszterin-bioszintézis egyes kiragadott lépéseit, valamint a rovar juvenilhormon-bioszintézis általunk feltételezett analóg szakaszait. E szintézisút kulcsvegyületei a mevalolakton, valamint ennek etil-homológja, a homomevalolakton.

STEWART és WOOLEY [9] közlése szerint az emberi szervezetben a koleszterinszint csökkenthető volt a mevalolakton egyes antimetabolit analógjainak alkalmazásával. Ezért e vegyületek közül néhánynak a szintézisét (3. ábra *a*, *b*, *c)* az irodalomban leírtak szerint reprodukáltuk és ezek analógiájára előállítottuk az álatunk feltételezett homomevalolakton antimetabolit-analógját, a 2-metil-homomevalolaktont (3. ábra, *d)* HOFFMAN és munkatársai (10), valamint STEWART és WOOLEY [9] szerint.



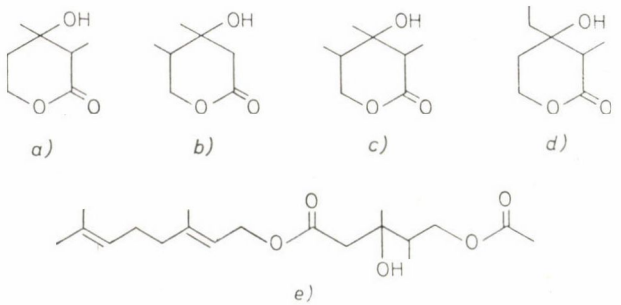
2. ábra. Az emberi és növényi szervezetben végbemenő szterin-bioszintézis (baloldali oszlop), a rovarszervezetben analógia alapján feltételezett juvenilhormon-bioszintézis, valamint az α-ekdizon képződése növényi szterolokból (jobboldali oszlop)

Biológiai kísérleteinkben valamennyi vegyület hatástalannak bizonyult. A hatástalanság egyik lehetséges okaként feltételeztük, hogy a vegyület nem jut el a juvenilhormon-bioszintézis színhelyéül szolgáló szövetekbe. Ezért ezekhez a szövetekhez való affinitás növelése céljából előállítottuk a mevalonsav általunk feltételezett lipofil antimetabolit-analógját, a geranil-3,4-dimetil-3-hidroxi-5-acetoxi-valerianátot (3. ábra, *e*).

A remélt anti-juvenilhormon hatás ez esetben is elmaradt, de váratlanul mérsékelt juvenilhormon hatás jelenetkezett. Ez a váratlan megállapítás arra az elhatározásra késztetett, hogy — eredeti terveinktől eltérően — a juvenilhormon-analógok területére is kiterjesszük vizsgálatainkat.

A rovar-életműködés másik hormonja, az α-ekdizon bioszintézisét gátló vegyületek keresése során mindenekelőtt azt kívántuk megállapítani, hogy e

szteroid szerkezetű rovarhormon képződése gátolható-e olyan vegyületek alkalmazásával, amelyek más szervezetek esetében a szteroid-bioszintézis késői, azaz a szteránváz kialakulása utáni szakaszában fejtenek ki gátló hatást. Ezért anti-ekdizon hatásra megvizsgáltunk több koleszterinszint csökkentő gyógyszert, valamint a növényvédelemben használt néhány olyan fungicidet, amelynek hatása a gombák számára létfontosságú ergoszterin képződésének gátlásán alapul. Az anti-ekdizon hatást a bábozódás késleltetésének mértékével mértük.



3. ábra. A mevalonsav és homomevalonsav feltételezett antimetabolit analógjai

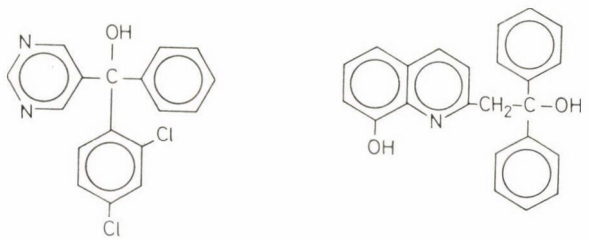
Leghatékonyabbnak a fenil-3,4-diklór-fenil-3'-piridil-metanol (4. ábra, *a)* mutatkozott, ezért ezt tettük meg további vizsgálataink kiindulópontjává. Ez a vegyület mint növényvédelmi fungicid, triarimol néven ismert [11]. A hatás általunk feltételezett anti-ekdizon mechanizmusát valószínűsítette, hogy α-ekdizon egyidejű adagolásával a hatás felfüggeszthető volt [12, 13].

A vegyület számos, részint ismert, részint le nem írt rokon-származékát állítottuk elő. Ezek anti-ekdizon hatásának összehasonlító vizsgálata azt mutatta, hogy a fenil-csoportok egyikén egy 4-helyzetű klóratom és egy két nitrogénatomot tartalmazó heterociklus az erős anti-ekdizon hatás szerkezeti feltétele.

Az MTA Központi Kémiai Kutatóintézetével kooperálva, egy számítógépes programot indítottunk el a hatás—szerkezet összefüggések pontosabb megismerése és ennek alapján új, az eddiginél hatékonyabb származékok tervezése céljából.

Az ekdizon-bioszintézis gátlását megkíséreltük Robbins és munkatársai [14] azon közlése alapján is megközelíteni, miszerint a rovarszervezet szteránváz kialakítására nem képes és csak a növényi táplálékkal felvett szterineket tudja ekdizonná átalakítani (2. ábra). Funatsu és munkatársai [15] feltételezése szerint ezt a többszörös hidroxilálást egy réziont mint kofaktort tartalmazó látens fenoloxidáz enzim hajtja végre. Feltételztük ezért, hogy az enzim potenciális gátlója lehet olyan kelátképző vegyület, amely lipofilitása folytán a rovarszervezetben kellő mozgékonysággal rendelkezik és ugyanakkor képes réziont szelektíve, azaz a szervezetben jelenlevő más fémionok kompeticiója közepette is kelátképzés útján inkativálni.

A 8-oxikinolin ismert kelátképző tulajdonságát kíséreltük meg a rézion iránt szelektívvé tenni. Irving és Rosotti szerint a 2-helyzetben levő helyettesítők nagy térigénye esetén a 2:1 fémkelát képzésében résztvevő két 8-oxikinolin molekula annyira eltávolodni kényszerülhet egymástól, hogy kis atomrádiuszú fémionokkal stabil 2:1 kelát már nem jöhet létre [16]. Ebből a meggondolásból kiindulva állítottuk elő a 2-/2',2'-difenil-2'-hidroxi-etil/-8-oxi-kinolint (4. ábra, *b)*. A vegyület preferált aktivitást mutatott rézion iránt a rovarszervezetben



4. ábra. Anti-ekdizon hatású vegyületek

előforduló más fémionokkal szemben. Ugyanakkor in vitro körülmények között gátolta a rovarszervezetből izolált fenoloxidáz enzimet, in vivo körülmények között pedig a rovarlárvák bábozódását [17].

Nem perzisztens gyomirtószer kidolgozása

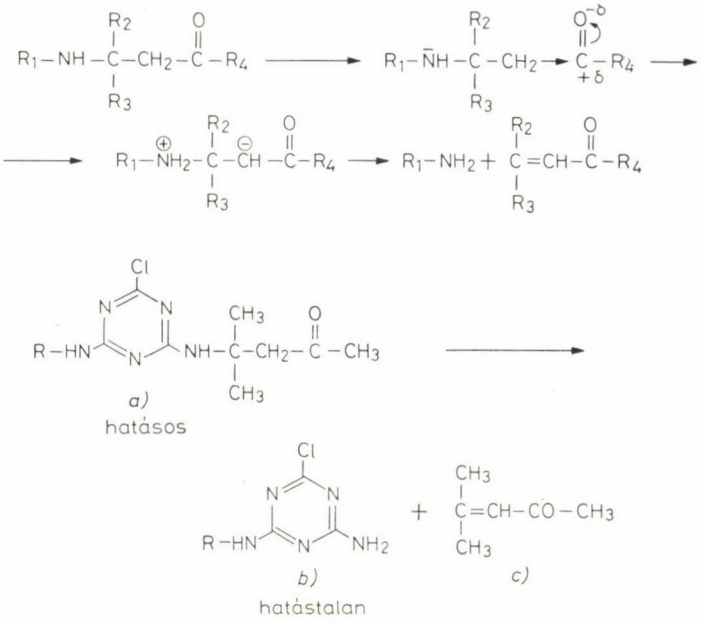
A gyomirtószerként kiterjedten alkalmazott 2-klór-4,6-bisz-alkil-amino-*-szim*-triazinok (5. ábra, *a)* egyik komoly hátránya a túlzott kémiai stabilitás, ami vetésforgós művelési mód esetén a következő évben termesztett triazin-érzékeny kultúrnövény károsodását okozhatja. Célul tűztük ki ezért ezen a típuson belül olyan új, nem perzisztens származékok kidolgozását, amelyek megtartják a típus alapvető kémiai, és ily módon biológiai adottságait, de a talajban egy éven belül lebomlanak.

Az irodalomból ismeretes, hogy a 2-klór-4,6-bisz-alkil-amino-*szim*-triazinoknak csak azok a képviselői mutatnak gyomirtó hatást, amelyeknek mindkét amino-nitrogénje legalább egyszeresen alkil-csoporttal helyettesített (5. ábra, *a)*. A helyettesítetlen amino-csoportot tartalmazó származékok (5. ábra, *b*) hatástalanok. Ezért olyan módosított származékok előállítása látszott célravezetőnek, amelyek kielégítik ugyan a hatékonyság szerkezeti követelményeit, azaz két helyettesített amino-csoportot tartalmaznak, de az egyik szubsztituens csoport eliminációja folytán helyettesítetlen amino csoporttal rendelkező hatástalan származékká alakulnak át.

Ismeretes, hogy a Mannich bázisok viszonylag könnyen szenvednek eliminációs reakciót, melynek során aminra és telítetlen ketonra esnek szét.



5. ábra. Mindkét amino-nitrogénjén helyettesített, biológiailag hatásos (*a*) és helyettesítetlen amino-csoportot tartalmazó, hatástalan (*b*) 2-klór-4,6-bisz-amino-*szim*-triazin származékok



6. ábra. Mannich-bázisok eliminációs reakciója és a 2-klór-4-alkil-amino-6-diacetonamino-*szim*-triazinok feltételezett analóg lebomlása

A karbonil csoport elektronaffinítása folytán a szomszédos metilén csoport savas karaktert ölt, s a leváló proton a karbanion nitrogénjének osztatlan elektronpárjához kötődik (6. ábra). Az így létrejövő ikerion könnyen szétesik. E reakcióra való hajlama függ az R_2 és R_3 helyettesítők térkitöltésétől és ezek változtatásával szabályozható.

A Mannich-bázisoknak ezt a bomlási reakcióját a triazin-típusú herbicidekre alkalmazva, egy gazdaságosan előállítható Mannich-bázis, a diacetonamin felhasználásával előállítottuk a 2-klór-4-alkil-amino-6-diacetonamino-*-szim*-triazinok több képviselőjét (6. ábra, *a*). Feltételezésünk szerint abban az esetben, ha az általunk előállított vegyületek a Mannich-bázisok eliminációs reakciósémáját követik, akkor hatástalan 2-klór-4-alkil-amino-6-amino-*szim*-triazin (*b*) és mezitil-oxid (*c*) képződik.

Az általunk előállított vegyületek a hagyományos, perzisztens triazin-herbicidekkel nagyjából megegyező hatásfokot mutattak, de a várakozásnak

megfelelően a következő évre áthúzódó útóhatás nem jelentkezett. Feltételezésünk ilyenformán a gyakorlat oldaláról nézve beigazolódott [18]. A triazin típusú gyomirtószereknek ez az új típusa jelenleg gyakorlati kifejlesztés alatt áll. E téren további feladatunkat képezi annak igazolása, hogy gyakorlati szempontból kedvező viselkedésük valóban az általunk feltételezett lebomlási mechanizmusnak tulajdonítható-e.

A fenti kutatások kémikusok és biológusok — Bélai Iván, Bordás Barna, Füstös Péterné, Kovács Jánosné, Tóth Borbála, Tüske Márton és Varjas László — összehangolt csoportmunkája keretében folytak. Kollektívánk köszönettel tartozik Lukovits Istvánnak és Sohár Pálnak együttműködésükért.

IRODALOM

1. Boehme, H., Otto, H. H.: α-Halogenated amines XX. Dialkylaminomethylthiocarboxylic acid esters. Arch. Pharm. (Weinheim) **300.** 647 (1967).
2. Matolcsy, G., Hamrán, M., Bordás, B.: Synthesis and antifungal properties of dithiocarboxylic acid derivatives. III. Dimethylaminomethyl-dithiocarboxylates and -dithiocarbamates. Acta Phytopathol. Acad. Sci. Hung. **8.** 255 (1973).
3. Ost, W., Thomas, K., Jerchel, D., Appel, K. R.: N,N'-Bis-(1-alkanamido-2,2,2-trichloroethyl)-piperazines and -anlkylenediamines. NSzK szab. 1.901.421 (1969).
4. Schoenberger, H., Adam, A.: Carcinostatische Wirkung von Aminoalkilierungsmittel. I. Citostatische Verbindungen. Arzneim.—Forsch. **14.** 1168 (1964).
5. Schoenberger, H., Adam, A.: Chemie und Wirkungsweise aminoalkylierender Carcinostatica. II. Cytostatica. Arzneim.—Forsch. **15.** 30 (1965).
6. Nieger, H. A.: Neue carcinostatische Verbindungen gegen Hela Zellen. Arztl. Forsch. **20.** 18 (1966).
7. Baker, B. R.: Design of active-site directed irreversible enzyme inhibitors. Wiley, New York, 1967.
8. Siddall, J. B., Judy, K. J., Schooley, D. A., Jennings, R. C., Bergot, B. J., Sharon Hall, M.: Insect juvenile hormones and insect growth regulators. IUPAC, 3. Nemzetk. Peszticid Kémiai Kongr. Helsinki, 1974.
9. Stewart, J. M., Wooley, D. W.: Antimetabolites of mevalonic acid. J. Am. Chem. Soc. **81.** 4951 (1959).
10. Hoffman, C. H., Wagner, A. F., Wilson, A. N., Walton, E., Schenk, C. H., Wolff, F. D., Holly, F. W., Folkers, K.: Synthesis of OL-3,5-dihydroxy-3-methyl-pentanoic acid (mevalonic acid). J. Am. Chem. Soc. **79.** 2316 (1957).
11. Davenport, J. D., Hackler, R. E., Taylor, H. M.: Fungicidal 5-substituted pyrimidines. Francia szab. 1.569.940 (1969).
12. Matolcsy, G., Varjas, L., Bordás, B.: Inhibitors of steroid biosynthesis as potential insect antihormones. IUPAC, 3. Nemzetk. Peszticid Kémiai Kongr., Helsinki, 1974.
13. Matolcsy, G., Varjas, L., Bordás, B.: Inhibitors of steroid biosynthesisi as potential insect antihormones. Acta Phytopathol. Acad. Sci. Hung. **10.** 455 (1975).
14. Robbins, W. E., Kaplanis, J. N., Svoboda, J. A., Thompson, M. J.: Steroid metabolism of insects. Ann. Rev. Entomology **16.** 53 (1971).
15. Funatsu, M., Hayashi, K., Inaba, T., Ishiguro, M., Namihira, G., Kariya, M., Yamaura I., Tsukamoto, T., Suyama, K.: Nature of latent phenoloxidase complex in the prepupae of housefly and its physiological significance. Sci. Bull. Fac. Agr., Kyushu Univ. **26.** 85 (1972).
16. Irving, H., Rossotti, H.: Relations among the stabilities of metal complexes. Acta Chem. Scand. **10.** 72 (1956).
17. Maekawa, K., Matolcsy, G.: Synthesis of 2-(2'-hydroxy-2',2'-diphenylethyl)-8-hydroxy--quinoline and its biological activity. Agr. Biol. Chem. (Japan) **39.** 663 (1975).
18. Matolcsy, Gy., Szatala, Ö., Bordás, B., Andriska, V.: 2-Klór- vagy 2-metiltio-4-alkilamino-6-(α,α-dimetil-β-acetil-etilamino)-1,3,5-triazinokat tartalmazó gyomirtószerek és eljárás a hatóanyagok előállítására. Magyar szab. 167.030 (1973).

Kémiai Közlemények 50. kötet 1978 p. 223—240

ÖSSZEFOGLALÓ ÉRTEKEZÉS

PREBIOTIKUS KOORDINÁCIÓS KÉMIA: AZ ÁTMENETIFÉM KOMPLEXEK LEHETSÉGES SZEREPE A KÉMIAI FEJLŐDÉSBEN*

BECK MIHÁLY
az MTA levelező tagja

(Kossuth Lajos Tudományegyetem Fizikai Kémiai Tanszéke, Debrecen)

Érkezett 1977. október 1-én

1. Bevezetés

Mintegy negyedszázaddal ezelőtt alapvető változás történt az élet eredetének kutatásában: a puszta spekulációt és filozófiai megfontolásokat a kérdés kísérleti és elméleti vizsgálata váltotta fel. Ezt a változást több tudományágban bekövetkezett fejlődés tette lehetővé és lényegében OPARIN könyvével vette kezedetét [1]. Az alapkérdésre: hogyan keletkezett az élet a Földön? egyszerű a formális válasz: a kémiai fejlődés és szabályozás révén. Bármennyire is formális ez a válasz, mégis egyértelműen kifejezésre juttatja, hogy semmiféle „életerő" nem játszott szerepet az élet eredetében, és hogy az élet a Földön fejlődött ki.

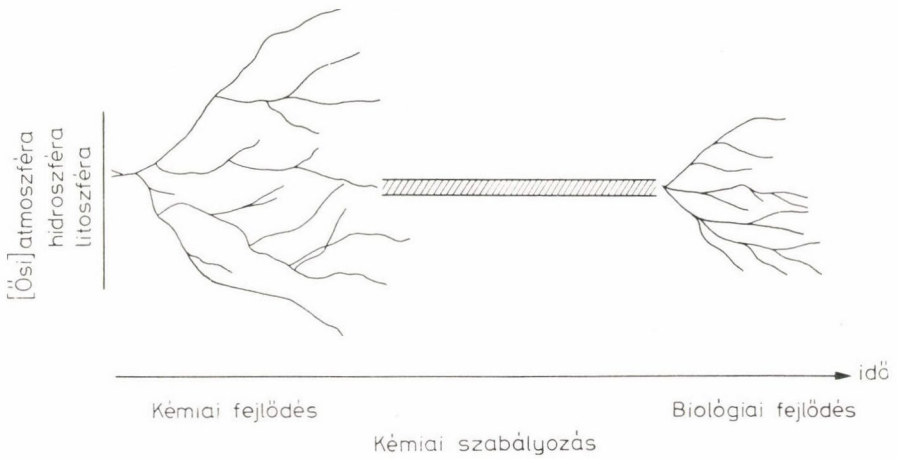
Az első ábra mutatja vázlatosan az anyagfejlődés folyamatát, mely az élő rendszerek kialakulásához vezetett (1. ábra). A primordiális atmoszféra, hidroszféra és litoszféra anyagaiból alakult ki a lehetséges energiaforrások felhasználásával valamennyi, a legegyszerűbb élő rendszerek működéséhez szükséges vegyület. Az utóbbi két évtized kutatásai nyomán jelentősen bővültek ismereteink az életfontosságú anyagok prebiotikus képződésére vonatkozóan, de csak most kezdünk fogalmat alkotni azokról a szerveződési folyamatokról, amelyek a vegyületek és reakciók olyan összekapcsolására vezettek, amely lehetővé tette az önreprodukáló, környezetüktől félig áteresztő membránnal elválasztott homeosztatikus rendszerek képződését. A kémiai szabályozás jelenségei nyilvánvalóan már a kémiai fejlődés szakaszában is szerepet játszottak, de döntővé váltak a szerveződési folyamatok során és — kevésbé nyilvánvalóan ugyan — de meghatározó szerepet játszanak a biológiai fejlődésben is.

* A Koordinációs Kémiai Munkabizottság április 6-i ülésén elhangzott előadás nyomán.

Az átmenetifém-ionoknak a kémiai fejlődésben betöltött szerepét illetően két kérdést kell megválaszolnunk.

1. Mi lehetett a szerepe az átmenetifém komplexeknek a vitálisan jelentős vegyületek képződésében az élet megjelenése előtt?

2. A kémiai fejlődés melyik szakaszában váltak nélkülözhetetlenné az átmenetifém komplexek a prebiotikus *rendszerek* képződése és azoknak az élő állapot felé való továbbfejlődése során?



1. ábra. Az élet eredetének vázlata (módosított Calvin-diagram [1])

Az első kérdés jogossága az átmenetifém-ionoknak a földi gyakoriságából következik. A különböző komplexeknek a reakciói esetleg fontos szerepet játszhattak a primitív élőrendszerek kemizmusához szükséges anyagok képződésében. A második kérdés jogosultságát az az általános tapasztalat adja, hogy az átmenetifém-ionok az egysejtűektől az emberig, minden élő rendszerben előfordulnak: élet nem lehetséges átmenetifém-ionok nélkül. Ezért talán nem túlzás azt állítani, hogy a második kérdésre adott válasz döntő fontosságú az élet eredete problémájának megoldásában.

Az első kérdés megválaszolásához mindenekelőtt azt kell tisztáznunk, hogy milyen és mennyi átmenetifém komplex lehetett az „őslevesben". A második kérdésre adandó válasz előfeltétele az átmenetifém-ionok különböző élő szervezetekben betöltött szerepének elemzése.

2. Az átmenetifém komplexek lehetséges szerepe a vitálisan fontos vegyületek primordiális képződésében

2.1. *Átmenetifém-ionok az „ősleves"-ben*

Az ősi hidroszféra átmenetifém-ion tartalmának forrása nyilvánvalóan a primordiális litoszféra volt. A Föld, a földkéreg és a mai tengervíz összetételét az 1. táblázat mutatja be. A geológiai események valószínűen nem okoztak

1. táblázat

Az átmenetifémek gyakorisága[a]

Elem	Föld (%)	Gyakoriság	
		Földkéreg (ppm)	Tengervíz (mg/l)
Ti	0,05	4 400	0,001
V	—	135	0,002
Cr	0,26	100	0,00005
Mn	0,22	950	0,002
Fe	35	50 000	0,01
Co	0,13	25	0,0001
Ni	2,4	75	0,002
Cu	—	55	0,003
Zn	—	70	0,01
Mo	—	1,5	0,01

[a] Az adatok forrása [3].

nagy változásokat a kéreg bruttó összetételében, bár az valószínű, hogy bizonyos átmenetifémek 3—4 milliárd évvel ezelőtt elemi formában voltak jelen. Valószínű továbbá, hogy a különböző fém-karbidok a primordiális litoszféra közönséges alkotórészei voltak. Azonban rendkívüli különbséget kell feltételeznünk a mai és az ősi tengervíz összetétele között. A kémiai fejlődés kezdetén a légkör teljesen különbözött a maitól. Oxigén nem volt jelen, a fő alkotórészek a H_2, N_2, CO_2, CH_4 voltak. A primordiális atmoszféra redukáló jellege mellett szól, hogy az ősi ásványokban az uránium és a vas alacsony oxidációs állapotban fordul elő, és valamennyi modellszámítás is ezzel van összhangban. Az ősi ásványok gázzárványaiban sem lehetett oxigént kimutatni. A különböző energiák (látható és UV sugárzás, elektromos szikrázás, hő stb.) hatására az ősi atmoszféra említett komponenseiből különböző reaktív vegyületek képződtek. Ezek szolgáltak a további kémiai fejlődés anyagi forrásaiként. A komplexképző sajátságok szempontjából a következő vegyületek tűnnek a legfontosabbaknak : HCN, $(CN)_2$, NH_3, acetilén. Az ősi atmoszféra néhány más alkotórésze, mint a sósav és a kénhidrogén, a kigázosodás és a vulkáni tevékenység eredményeként került a légkörbe. Az ősi hidroszféra legvalószínűbb ligandumait a 2. táblázat sorolja fel.

2. táblázat

Prebiotikus ligandumok

Elsődleges ligandumok:	H_2O, NH_3, CO, CN^-, $(CN)_2$, C_2^{2-}, S^{2-}, H^-*, N_2^*, CO_2^*
Másodlagos ligandumok	aminosavak, karbonsavak peptidek, heterociklikus és makrociklikus vegyületek stb.

Az elsődleges és másodlagos ligandumoknak a megkülönböztetése meglehetősen önkényes, az elsődleges pusztán arra utal, hogy a kérdéses ligandum a kémiai fejlődés kezdeti szakaszában is jelen volt, míg a másodlagos ligandumoknak azokat a biológiailag fontos molekulákat tekinthetjük, amelyek már a kémiai fejlődés során jöttek létre és a komplexképződésre alkalmas funkciós csoportokat tartalmaznak.

A mai tengervíz rendkívül csekély vastartalma a vas(III)-hidroxid kicsiny oldékonyságának és a komplexképző ligandumok hiányának tudható be. 4 milliárd évvel ezelőtt azonban a vas oxidációs állapota minden bizonnyal alacsonyabb volt, és számos komplexképző anyag állott rendelkezésre. Az elsődleges prebiotikus ligandumok közül a cianid látszik legjelentősebbnek az oldó hatás szempontjából, mivel könnyen képződhetett prebiotikus körülmények között, jól oldódik vízben és az átmenetifém-ionok cianokomplexei rendkívül stabilisak. Ezért az "ősleves" átmenetifém tartalmára vonatkozóan olyan kísérletekből kaphatunk felvilágosítást, melyekben ősi ásványokat híg cianid-oldatokkal extrahálunk [4]. A 3. táblázat mutatja néhány ilyen kísérlet eredményét.

3. táblázat

Átmenetifémek extrakciója ásványokból, híg cianid oldattal[a]

Kőzet (érc)	Fe	CO	Cu	Mn	Mo
		mól $\times 1^{-1} \times 10^6$			
Amfibolit	90	0	21	0,5	5
Migmatit	57	0	12	0	5
Wehrlit	360	8	9	0	5,2
Molibdenit[b]	27	2	5	0	420

[a] 1 g porított ásványt 10 ml 0.014 M kálium-cianid oldattal ráztunk. Az egyensúly 36 óra alatt beállt.
[b] Az érc együtt volt az anyakőzettel.

Az amfibolitra és a migmatitra vonatkozó adatokból az következik, hogy vas és réz csekély, de mégis jelentős koncentrációban jelen lehetett az ősi óceánban még akkor is, ha a hidroszféra nem érintkezett átmenetifémekben gazdag ércekkel. Az 1. és a 3. táblázat adatait összehasonlítva valószínűnek látszik, hogy az ősi és a jelenlegi tengervíz átmenetifém-ion tartalma több

nagyságrenddel különbözött egymástól. A wehrlittel és molibdenittel végzett kísérletek különösen érdekesek, mert jelzik, hogy egyes helyeken az átmenetifém komplexek koncentrációja igen nagy is lehetett.

A cianokomplexek képződésének lehetőségét ORGEL is megemlítette [5] és UREY szerint a cianokomplexek szerepet játszhattak az aranytelepek keletkezésében [6].

Mivel az „ősleves"-ben több potenciális ligandum jelenlétével kell számolni, igen valószínű, hogy az átmenetifém-ionok vegyes ligandum komplexei voltak jelen. Ebből a szempontból a következő kétatomos izoelektromos ligandumok: CN^-, CO, C^{2-}, N_2, NO^+ különösen jelentősek. Ezen ligandumok azonos elektronszerkezete ellenére, reaktivitásukban és komplexképző sajátságaikban lényeges különbségek vannak. Ezek a különbségek részben az elektromos töltés közötti eltérésből erednek, részben pedig az alkotó atomok és a π elektronrendszer különböző donor sajátságainak a következményei. Lényeges továbbá, hogy az üres π lazító pályák elektronbefogadó sajátságai is különböznek. Említésre méltó, hogy a vas, mely nyilvánvalóan elsősorban jön számításba, hogy az átmenetifém-ionok közül a kémiai fejlődésben a döntő szerepet játssza, vegyes ligandum komplexeket képez az izoelektromos ligandumok minden kombinációjában:

Az $Fe(CN)_5NO^{2-}$ régóta ismert és reakcióit ma is széles körűen tanulmányozzák;

Az $Fe(CN)_5CO^{3-}$ az akvapentaciano-ferrát(II)-ből és szénmonoxidból keletkezik [7];

Az $Fe(CN)_5N_2^{3-}$ a következő rekacióban képződik [8—10]:

$$Fe(CN)_5NO^{2-} + NH_3 + OH^- \rightarrow Fe(CN)_5N_2^{3-} + 2\ H_2O;$$

Az $Fe(CN)_5C_2^{5-}$, vagy annak protonált formájának képződését jelzi az a spektrális változás, ami akkor áll elő, ha acetilént buborékoltatunk keresztül az akvapentaciano-ferrát(II) komplex oldatán [11]. Egy megjegyzést kell tennünk a 2. táblázat csillaggal jelzett ligandumaival kapcsolatban. Ezeknek a ligandumoknak a koordinációjával általában akkor kell számolni, amikor a központi ion oxidációs állapota alacsony, és a ligandum lehetővé teszi a viszontkoordinációt. A prebiotikus redukáló feltételek mellett a fémionok főképpen a kisebb vegyértékállapotokban fordultak elő, és a második táblázat néhány liganduma kifejezett π akceptor sajátságú. Fel kell ismernünk, hogy azok az egzotikus átmenetifém komplexek, melyeket manapság különleges laboratóriumi technikával tudunk csak előállítani, közönséges molekulafajták lehettek a Földön 4 milliárd évvel ezelőtt.

Végül a szulfido komplexeknek az előfordulásával kapcsolatban kell megjegyzést tenni. Az átmenetifém ionok szulfidjai igen stabilisak és oldékonyságuk rendkívül kicsi. Ennélfogva a szulfido komplexek az „ősleves"-ben csak vegyes ligandum komplexek formájában létezhettek. Egyedül a cianid ion képez az átmenetifém-ionokkal olyan stabilis komplexeket, amelyek

szulfid ionnal nem alakulnak át teljesen a megfelelő szulfiddá, hanem szulfido-ciano vegyes ligandum komplexek képződnek. Egy szulfido-ciano vegyes ligandum komplex képződését jelzi az a gyors színváltozás, ami a szulfidnak akvapentaciano-ferrát(II) oldatához adását kíséri [11]. Nincs reakció, ha a szulfidot hexaciano-ferrát(II)-höz adjuk, illetve ilyenkor csak hosszabb melegítésre, vagy besugárzásakor észlelünk reakciót. Ha szulfid ércek érintkeznek cianid oldattal, mint pl. az ismertetett molibdenites kísérletben, az átmeneti-fém-ionok nyilvánvalóan szulfido-ciano vegyesligandum komplexekként mennek oldatba.

2.2. *A komplexképződés hatása a ligandumok reakcióképességére*

Egy ligandumnak valamely fémionhoz való koordinációja a ligandum reaktivitását megnövelheti vagy csökkentheti [12]. Mindkét hatásnak lehet prebiotikus jelentősége. A reakcióképesség növekedése elősegítheti egy vitálisan fontos vegyület, vagy prekurzorának képződését. A reakcióképesség csökkenése pedig stabilizálhatja ezeket a vegyületeket és ezáltal hozzájárulhat fontos anyagok felszaporodásához. A koordinációnak a ligandumok reakcióképességére gyakorolt hatásával kapcsolatban több tényezőt kell számításba vennünk. A legfontosabbak a következők:

1. elektrosztatikus hatás;
2. elektronikus hatás;
3. sztérikus hatás.

Ezek a hatások egymással kapcsolatban vannak, és a reaktivitás ezek eredőjeként jelentkezik.

A koordináció változást okozhat a reaktánsok elektromos töltésében, ami természetesen jelentősen megváltoztatja a közöttük ható elektrosztatikus kölcsönhatás előjelét és mértékét. Ez a hatás főképpen az aktiválási entrópiában nyilvánul meg.

A koordináció természetesen változást eredményez a ligandum elektroneloszlásában is, ami következésképpen a ligandum atomjainak nukleofil vagy elektrofil reaktánsokkal szembeni viselkedésében tükröződik. Ez a hatás főképpen az aktiválási entalpiában jelentkezik.

A koordinációs szféra meghatározott térbeli felépítése sajátos kölcsönhatásokra vezethet a koordinált ligandumok között, és reakció utakat tehet lehetővé a ligandumok és külső reaktánsok között. Ez a hatás mind az aktiválási entalpiát, mind az entrópiát jelentősen befolyásolhatja. A sztérikus tényező különösen fontos lehet a központi fémion körül kialakuló makrociklusos vegyületek képződésében.

Bizonyos esetekben a koordinációnak rendkívüli hatásai figyelhetők meg a reakcióképességre. Pl. az alkáli-cianidoknak alkil-halogenidekkel való reakciója alkil-nitrileket eredményez, viszont a megfelelő izonitrilek képződnek

akkor, ha ezüst-cianidot vagy más komplex cianidot alkalmazunk az alkáli só helyett. Ez a különbség nyilvánvalóan annak a következménye, hogy a komplexben a cianid a szénatomon keresztül kapcsolódik a fémionhoz:

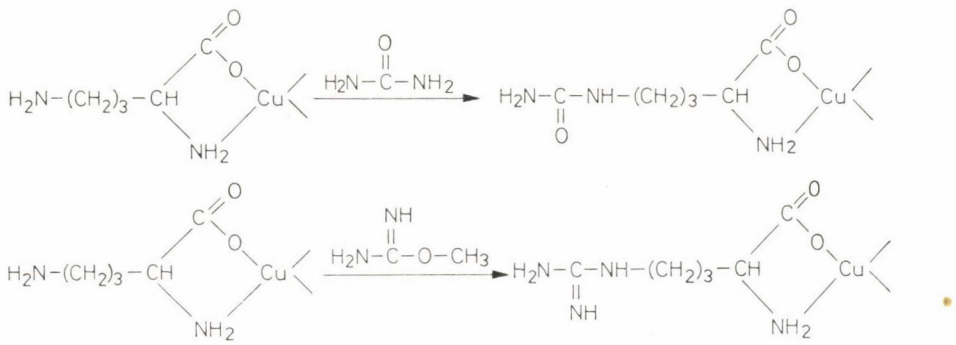
$$Na^+CN^- + RX \rightarrow R-CN + Na^+X^-$$
$$AgCN + RX \rightarrow R-NC + AgX$$

Bizonyos kísérleti tapasztalatok azonban arra mutatnak, hogy a koordinálódott cianidoknak kicsiny hányada a nitrogénatomon keresztül kötődik [13—14]. (Többmagvú cianokomplexekben mind a szén, mind pedig a nitrogén atom létesít kötést.) A cianid hatásos katalizátora a benzoin kondenzációnak [15]. Átmeneti és másodfajú fémionok inhibiálják a cianid katalitikus hatását, de érzékeny módszereket alkalmazva a benzoin kimutatására, bizonyos hatás a cianokomplexek esetében is megállapítható [16]. (Számítások kizárják annak a lehetőségét, hogy a komplexből disszociált cianid okozza ilyenkor az észlelt katalitikus hatást.) A katalitikus reakciónak az első lépése a cián hidrin képződése, amely végbemehet a szabad vagy pedig a nitrogén végénél kötött cianiddal.

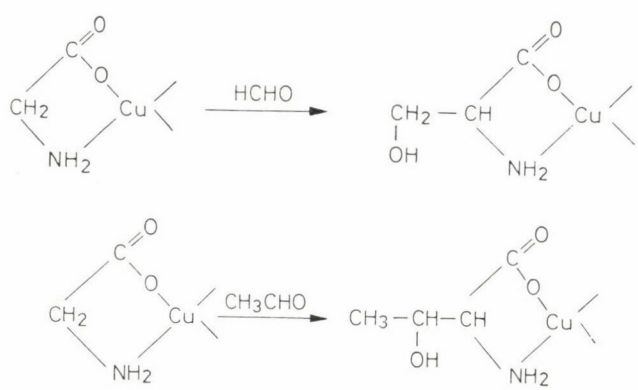
A prebiotikus szintézisek egyik legfontosabb eredménye az adenin képződése hidrogén-cianidból. Figyelembe véve, hogy az adenin formálisan a hidrogén-cianid pentamerje, ez nem is olyan meglepő eredmény. A cianocsoportoknak a koordinációja előnyös lehet a heterociklusos vegyületek szempontjából. A cianidion reakcióképessége nőhet is, csökkenhet is a koordináció hatására. Más szóval az aktiválási entalpia lehet nagyobb is, kisebb is, mint a szabad cianid reakciójának esetében. Még akkor is, ha a reakcióképesség csökken, nyílhat lehetőség a reakció előmozdítására a komplexképződés révén, éspedig az aktiválási entropia növekedése folytán. A cianokomplex összetételétől és szerkezetétől függően a heterociklus vázának a képződése teljesen vagy részlegesen végbemehet a koordinációs szférán belül, belső átrendeződés révén. Sajnos nincsen elegendő és megbízható ismeretünk a cianokomplexek reakcióiról ahhoz, hogy a koordináció hatását ilyen természetű folyamatok esetében megbecsülhessük. Valószínűnek látszik, hogy minél több cianocsoport van a koordinációs szférában, annál nagyobb mérvű az aktiválási entropia növekedése. Az a tény, hogy a cianocsoportok egy hányada a nitrogén végén keresztül kapcsolódik, megkönnyítheti a heterociklus kialakulását. A hexacianoferrát(II) és az oktaciano-molibdát(IV) látszik a vitálisan fontos heterociklusos vegyületek prebiotikus szintézise szempontjából a legfontosabb komplexnek.

A cianidion hidrolízise sebességének csökkenése a koordináció hatására a cianidion felgyülemlését eredményezheti. Fémionok távollétében a hidrogén-cianid koncentrációja a különböző prebiotikus szintézisek során az idő függvényében maximumot mutat. Fontos lenne tanulmányozni a fémionok hatását a különböző prebiotikus szintézis utakra általában, és különösképpen a cianidion szerepét illetően.

A koordináció hatása az aminosavak reakcióiban különböző módon nyilvánul meg. A szomszédos karboxil- és aminocsoportok játszanak szerepet a komplexképződésben. Ha a ligandum α ω-aminosav, a komplexképződés lehetővé teszi a szabadon maradt ω-aminocsoport szelektív rekcióját. Ezt az elvet alkalmazták az ornitin [17] és arginin [18] előállítására citrullinból:



A glicin esetében a réz(II) komplex képződése mindkét funkciós csoport reakcióit gátolja. Azonban a CH_2 csoport aktiválódik és aldehidekkel a jól ismert Knoevenagel-rekció megy végbe. A formaldehiddel való rekcióban szerin [19], acetaldehiddel pedig treonin [20] képződik:



Nem teljesen világos, hogy ennek a reakciótípusnak volt-e bármilyen prebiotikus jelentősége, mindazonáltal ezek a tapasztalatok jelzik, hogy a komplexképződés többirányúan is befolyásolhatta a prebiotikus fontosságú molekulák reakcióit.

2.3. *Katalitikus hatások*

Prebiotikus körülmények között mind homogén, mind pedig heterogén katalízissel számolhatunk. A különböző fémek, különösképpen pedig a vas és a nikkel katalitikus hatásai igen valószínűnek látszanak. Ilyen természetű reakciók, mint pl. a Fischer—Tropsch szintézisek, szerepet játszhattak a szénhidrogének, a karbonsavak, sőt — mint azt a 2.4. fejezetben tárgyalni fogjuk, — heterociklusos vegyületek képződésében is [21]. A platina fémek katalitikus hatása még kifejezettebb, azok rendkívül ritka volta azonban valószínűtlenné teszi, hogy prebiotikus szempontból ilyen hatásokkal számolnunk kellene.

A fémionok és a különböző fémkomplexek adszorbeálódhattak is különböző primordiális ásványokon. Ezek katalitikus hatásával kapcsolatban még nem rendelkezünk tapasztalatokkal.

A katalizátorok harmadik csoportját alkothatták a félvezető fém-oxidok. Egy példát ismerünk ezek katalitikus hatására vonatkozóan, melynek nyilvánvaló a prebiotikus jelentősége. A közelmúltban azt észlelték ui., hogy cink-oxid katalizátor jelenlétében az adenozin-difoszfát UV besugárzás hatására foszforillálódik [22].

Homogén katalitikus folyamatok mind az atmoszférában, mind a hidroszférában lejátszódhattak. A különböző illékony fémkarbonilok szerepet játszhattak a gázfázisú prebiotikus reakciókban. Folyadékfázisban a cianokomplexek látszanak a katalitikus hatás szempontjából a legfontosabbaknak. A cianokomplexek közül a legalaposabban a pentaciano-kobaltát(II)-t tanulmányozták mint különböző folyamatok katalizátorát.[23]. A pentaciano-kobaltát(II) molekuláris hidrogénnel könnyen reagál és egy hidrido komplex képződik,

$$2Co(CN)_5^{3-} + H_2 \rightarrow 2HCo(CN)_5^{3-}$$

amely különböző telítetlen vegyületekkel készségesen reagál. A katalitikus hatás kifejtésében fontos szerep jut a kobalt(II) komplex üres koordinációs helyének. Igen korlátozottak az ismereteink a koordinatíven telített cianokomplexek katalitikus hatására vonatkozóan. A $Ni_2(CN)_6^{4-}$ kétmagvú komplex a butadiént buténné redukálja [24], ami egyenértékű azzal, hogy e komplex katalizálja a butadién redukcióját borohidriddel vagy más redukáló ágenssel, mely képes a $Ni(CN)_4^{2-}$-ot $Ni_2(CN)_6^{4-}$-dá redukálni. A közelmúltban azt találtuk, hogy a hexaciano-ferrát(II) katalizálja a *p*-nitroanilin borohidrides redukcióját [11]. Aligha lehet kétséges, hogy e reakcióban kettőnél kisebb oxidációs számú vas komplexnek van szerepe. Természetesen a borohidrides reakcióknak nincs prebiotikus jelentősége. Prebiotikus szempontból azonban szükségesnek és sokat ígérőnek látszik a különböző alacsony oxidációs állapotú vas és nikkel komplexek katalitikus hatásának vizsgálata.

2.4. *A kísérleti adatok áttekintése*

2.4.1. Aminosavak képződése

BAHADUR [25] különböző aminosavak képződését észlelte paraformaldehid, vas(III)-klorid és kálium-nitrát vizes oldatának napfénnyel való besugárzása során. Meglepő módon azt találta, hogy a kálium-nitrát koncentrációja nemcsak a képződő aminosavak mennyiségét, hanem minőségét is befolyásolja (4. táblázat).

4. táblázat

A reakcióelegy kálium-nitrát koncentrációjának hatása az aminosavak keletkezésére BAHADUR *szerint*

KNO_3 %	Képződő aminosavak
1	aszparagin, szerin, prolin
0,5	aszparagin, szerin, prolin, arginin, ornitin
0,25	aszparagin, szerin, prolin, arginin, glicin, valin, hisztidin, aszparaginsav

Vas(III)-klorid távollétében csak néhány aminosav nyomait sikerült kimutatni. Utóbb számos fémiont találtak hatásosnak az aminosavak fotoszintézise szempontjából [26]. BAHADUR, RANGANAYAKI és SANTAMARIA [27] szerint aminosavak fotoszintézise még akkor is végbemegy, ha a légkör nitrogéntartalma az egyetlen nitrogénforrás, és paraformaldehid vizes oldatát kolloidális molibdén-oxid jelenlétében sugározzuk be. Ezek az eredmények rendkívül jelentősek lennének, ha további kísérleti vizsgálatok megerősítenék azokat.

ORO, KIMBAL, FRITZ és MASTER [29] különböző aminosavak képződését észlelték formaldehid és hidroxil-amin vizes oldatának melegítésekor. Savas közegben a termelés elérte a 14 %-ot. Különböző fémsók hatását is tanulmányozták. A molibdátot és vanadátot kivéve a különböző sók nem bizonyultak hatásosnak, a vas-klorid pedig éppenséggel — kismértékben ugyan — de csökkentette a termelést. A képződött aminosavak mennyisége azonban exponenciálisan nőtt a molibdén koncentráció növekedésével

VENTILLA és EGAMI [29] megismételték ezeket a kísérleteket. Esetükben a formaldehid koncentrációja 0,25 M, a hidroxilaminé 0,05 M, és a következő ionok Cu(II), Mn(II), Mo(VI), Fe(III), Zn(II), mindegyikének koncentrációja 10^{-4} M volt. Az aminosavak képződése mellett peptidek képződését is kimutatták, de megfelelő kontroll-kísérletek hiányában nem lehet megítélni a fémionok hatását.

A közelmúltban glicin képződését mutattuk ki a $H_2Cu_2(CN)_4C_2N_2$ komplex savas hidrolízisekor [30]. Ezt a komplexet oly módon lehet előállítani,

hogy lehűtött tömény kálium-cianid oldathoz intenzív keverés és hűtés közben mindaddig csepegtetünk tömény réz(II)-szulfát oldatot, amíg a réz:cianid arány az 1:3-mat éri el. A fekete csapadékot szűrjük, vízzel, etanollal, majd éterrel mossuk és P_2O_5 fölött szárítjuk.) A sósavas forraláskor 0,13 mól glicin keletkezik 1 mól koordinálódott diciánból. A szabad dicián hidrolízisét a következő egyenletekkel lehet leírni:

$$C_2N_2+H_2O = HNCO+HCN.$$

$$C_2N_2+H_2O = (COOH)_2+2NH_3$$

Az eredmények arra mutatnak, hogy a koordinálódott dicián egy hányada a következő sztöchiometria szerint hidrolizál:

$$3\,C_2N_2+6\,H_2O = H_2NCH_2COOH+4\,HNCO+NH_3.$$

Lúgos hidrolíziskor alanin képződését is meg lehet figyelni.

Ugyancsak glicin a főterméke a hexaciano-ferrát(II) és az oktacianomolibdát(IV) híg oldata (10^{-2}M) formaldehid jelenlétében való fotolízisének, de számos más aminosav is képződik kisebb mennyiségben [31]. A komplexre mított termelés az összes aminosavak mennyiségét glicinben kifejezve eléri a 25 %-ot. Ez nagyobb, mint bármelyik eddig közölt prebiotikus aminosav szintézis termelése, és arra mutat, hogy a fémkomplexek reakcióinak ilyen irányú vizsgálata gyümölcsöző lehet. Különösen sokat ígérőnek látszanak a mind cianidiont, mind pedig diciánt tartalmazó vegyesligandum komplexek reakciói.

2.4.2. Peptidek képződése

A peptidek képződése aminosavakból vizes oldatban termodinamikailag nem kedvezményezett. A termodinamikai gátat három módon lehet elhárítani:

1. A kondenzációkor képződő víz eltávolításával, azaz vízmentes, vagy közel vízmentes feltételek mellett;

2. Megfelelő kapcsolt reakciók felhasználásával, ami a szükséges szabadenergiát szolgáltatja;

3. Külső energiaforrás felhasználásával.

Aminosav észterekből szerves oldószerekben (etanol, metanol, kloroform) különböző fémsók jelenlétében oligopeptidek képződnek [32]. Brack, Louembe és Spach [33] még oktapeptidek képződését is megfigyelték glicin metilészter etanolos oldatában $CuCl_2$ jelenlétében. Nem észleltek reakciót vizes oldatban. Ezért ez a különben érdekes eredmény prebiotikus szempontból nem látszik jelentősnek.

CALVIN [2] fedezte fel, hogy a HCN, a ciánamid és néhány más hasonló vegyület elősegíti oligopeptidek képződését aminosavakból híg, vizes oldatban. Ezekben a rendszerekben az energiagazdag vegyületek közvetett hidrolízise fedezi a peptidkötés képződéséhez szükséges szabadenergiát. Mivel ezek a reakciók szabad, illetve protonált karboxil- és aminocsoportok jelenlétét követelik meg, s mivel meglehetősen savas közegben játszódnak le, valószínűtlen, hogy átmenetifém-ionok e rendszerekben elősegítenék a peptid képződést.

A harmadik lehetőséget BAHADUR [26] használta fel. Azt találta, hogy számos peptid képződik aminosavakból cukrok és különböző átmenetifém-ionok jelenlétében fotokémiai reakciók során. Azonban a termelés olyan alacsony (erre vonatkozó számértéket nem ad meg, csak a papírkromatográfiásan azonosított aminosavak foltjának intenzitására utal), hogy még akkor is, ha ezek az eredmények valósnak bizonyulnának, nem jelentenének értékes támpontokat a prebiotikus peptid szintézishez.

2.4.3. Nukleobázisok képződése

HAYATSU [34] figyelte meg elsőként nukleobázisok képződését Fischer—Tropsch típusú szintézisben CO, H_2 és NH_3 elegyét alkalmazva. YANG és ORO [21] tanulmányozták e folyamatokat részletesen, a termékeket papírkromatográfiásan, UV és IR spektrumokkal azonosították. Ipari Fe-Ni ötvözet katalizátort és $CO:H_2:NH_3 = 1:2:0.44$ összetételű gázelegyet alkalmazva 650 °C-on, három atmoszféra nyomáson a következő vegyületek képződését figyelték meg (a termelés NH_3-ra vonatkozik):

Vegyület	Termelés %
karbamid	0,475
biuret	0,178
melamin	1,220
guanilkarbamid	0,353
adenin	0,507
guanin	0,158
citozin	0,127
cianursav	0,810

Az oktaciano-molibdát(IV) formaldehid jelenlétében történő fotolízisekor adenin és néhány nem azonosított imidazol típusú vegyület képződik [31]. A komplexre nézve 0,01—0,1 mólos oldatokban a reakció néhány óra alatt végbemegy és az adeninnek a komplexre vonatkoztatott termelése 5—10 %. Kromatográfiás módszerrel más nukleobázist nem lehetett kimutatni. A hexaciano-ferrát(II) komplex azonos körülmények között való fotolízisekor nem képződik adenin.

2.4.4. A porfirinek képződése

A fémionok jelentősége a tetrapirrol pigmentek biokémiai reakcióiban nyilvánvaló. A kísérletek továbbmenően egyértelműen arra mutatnak, hogy a komplexképződés fontos szerepet játszik e makrociklusok képződésében pirrolból és formaldehidből. A különböző fémionok és elporított ásványok hatását a porfirin képződésére pirrolból és formaldehidből HODGSON és BAKER tanulmányozták [35]. Kísérleteikben a pirrol és a fémion koncentrációja 0,05, a paraformaldehidé 0,03 M volt. Az oldatokat 42—125 órán keresztül tartották visszafolyáson. A fémionok közül a nikkel(II)-t találták a leghatásosabbnak, a termelés 8 mikrogramm volt. Amikor homokkövet, palát vagy karbonátokat adtak a reakcióelegyhez, a termelés 100 mikrogrammra nőtt. Sajnos a rövid dolgozatból alapvető információk hiányoznak, ami nehezíti az eredmények megítélését. Ezért megismételtük a kísérleteket [30]. Kísérleteink során a koncentráció viszonyok megyegyeztek az ismertetettekkel. A reakcióelegy térfogata minden esetben 100 ml volt. A különböző fém-szulfátok hatása mellett a $Ni(CN)_4^{2-}$ és a $Fe(CN)_6^4$ hatását is tanulmányoztuk. Az eredményeket az 5. táblázat foglalja össze.

5. táblázat

Néhány fémion hatása a prebiotikus porfirin szintézis termelésére[a]

Hozzáadott só	Termelés	
	μg	$\% \times 10^4$
—	0,1—0,5	2,5—4
$FeSO_4$	0,4—1,6	9—35
$NiSO_4$	6—8	130—175
$CUSO_4$	1,2—1,6	26—35
$NiSO_4$ + homokkő[b]	0,2—0,6	4—13
$K_2Ni(CN)_4$	0,6—1,0	13—22
$K_2Fe(CN)_6$	20—60	40—1300

[a] Reakcióidő 64 óra.
[b] 0,3 g homokkő 100 ml reakcióelegyben.

Az adatokból kiderül, hogy — egyezésben HODGSON és BAKER tapasztalataival — a nikkelion előmozdítja a porfirin képződést, de velük ellentétben azt találtuk, hogy a homokkő csökkenti a termelést. Mivel a kémiai fejlődés korai fázisában az átmenetifém-ionok valószínűleg cianokomplexek formájában voltak jelen, figyelemreméltó, hogy a hexaciano-ferrát(II) jelentősen megnöveli a termelést.

3. Az átmenetifém komplexek lehetséges szerepe a kémiai fejlődés szerveződési fázisában

3.1. *Átmenetifém-ionok előfordulása és biokémiai funkciói a mai élőszervezetekben*

Bár az korántsem egyértelmű, hogy a mai értelemben vett legegyszerűbb élőszervezetek és az azt megelőző „probionták" kemizmusa lényegében azonos volt, az átmenetifém-ionoknak a kémiai fejlődés átmeneti szakaszában játszott szerepének felderítésére ésszerű kiindulópont ezen fémionoknak a mai szervezetekben játszott szerepének megfontolása.

Az átmenetifém-ionok koncentrációja az élő szervezetben rendkívüli különbségeket mutat, ami részben a különböző egysejtűek, növények és állatok fajtabeli és részben egyedi sajátosságaitól, és a különböző mikroelemeknek a környezetükben való gyakoriságától függ. Ennélfogva az 6. táblázatban összefoglalt adatokat csak mint átlagokat lehet tekinteni. A szervezetek jelenlegi

6. táblázat

Az átmenetifém-ionok koncentrációja különböző szervezetekben[a,b]

Elem	Szervezet						
	Plankton	Barna alga	Baktériumok	Gombák	Rovarok	Halak	Emlősök
Ti	80	12	—	—	160	0,2	<0,7
V	5	2	—	0,67	0,15	0,14	<0,4
Cr	3,5	1,3	—	1,5	—	0,2	0,3
Mn	75	53	30	25	10	0,8	0,2
Fe	3500	690	250	130	200	30	160
Co	5	0,7	—	0,5	0,7	0,5	0,3
Ni	36	3	—	1,5	9	1	<1
Cu	200	11	42	15	50	8	2,4
Zn	2600	150	—	150	400	80	160
Mo	1	0,45	—	1,5	0,6	1	1

[a] Az adatok forrása [37].
[b] A koncentráció ppm-ben van megadva és a szárazanyagtartalomra vonatkozik.

összetétele nyilvánvalóan a hosszú ideig tartó kémiai és biokémiai fejlődés eredménye. Ez közhelyként hangzik ugyan, de csökkenti az olyasféle állítások értékét, mint „az élőszervezetek kémiai összetétele bizonyos mértékben tükrözi annak a környezetnek az összetételét, amelyben azok kifejlődtek" [38]; vagy, hogy (mivel az élet először a tengerben, vagy sós tavakban fejlődött ki) „az óceánok összetétele kitörölhetetlen nyomot hagyott valamennyi sejt és organizmus kémiájában [39]". Az adatok elemzése arra vezet, hogy a feldúsulási tényező (ami az adott elem szervezetbeli és a földkéregbeli koncentrációjának a hányadosa) meglehetősen egyforma a különböző szervezetekre nézve, az általános viselkedéstől azonban gyakori és néha extrém eltérések találhatók [40—43]. Banin és Navrot [40] szerint a feldúsulási tényező logaritmusát az ionpoten-

ciál (IP = egyenlő az ion pozitív töltésének és sugarának hányadosával) függvényében ábrázolva, egy olyan görbét kapunk, mely IP = 5-nél az élő szervezet típusától függetlenül minimumot mutat. Sőt, lényegében ugyanezt a viselkedést mutatja a tengervíz is. Figyelembe kell azonban venni, hogy 3 milliárd évvel ezelőtt néhány átmenetifém-ionnak az oxidációs állapota, és következésképpen az ionpotenciálja alacsonyabb volt. Kétségtelen, hogy BANIN és NAVROT megfontolásai ésszerű alapokon nyugszanak és ezek önmagukban is érvénytelenítik az ún. irányított pánspermia [38] elméletének egyik feltételezését. Eszerint „a földön rendkívül ritka elemeknek az élő szervezetekben való előfordulása az élet földön kívüli eredetére utalhat." CRICK és ORGEL helytelenül vélték, hogy a molibdén élőszervezetekbeli előfordulása a többi elemekhez képest anomális.

Az átmenetifém-ionok eloszlásának hasonlósága tekintet nélkül az élőszervezet típusára, annak tulajdonítható, hogy a különböző szervezetek anyagcseréjében igen hasonló komplexképző tulajdonságú vegyületek vesznek részt. Az általános viselkedéstől való nagy eltérések vagy sajátos komplexképző tulajdonságú ágensek jelenlétének, vagy pedig egy bizonyos fémion környezetbeli nagy feldúsulásának, vagy mindkét tényezőnek tulajdoníthatók. Az ún. akkumulátor szervezetekben ezek az eltérések valóban rendkívüliek lehetnek. Pl. míg a növények nikkeltartalma a szárazanyagra vonatkoztatva 1—30 ppm között változik, a *Hybanthus Floribundus*ban nem kevesebb mint 8000 ppm-et találtak [44]. A legtöbb biokémiailag fontos vegyület komplexképző sajátságaiból következik, hogy az átmenetifém-ionoknak a szervezetekbeni jelenléte nem jelenti szükségképpen azt, hogy azok vitális szerepet játszanak az adott szervezet kemizmusában. Még az akkumulátor növények és állatok esetében sem bizonyos, hogy a felhalmozott ionok lényegesek az életműködés szempontjából. Sőt, inkább arról lehet szó, hogy ezekben a szervezetekben egy sajátos biokémiai rendszer fejlődött ki, mely kiküszöböli a nagy koncentrációban jelenlevő átmenetifém-ionok mérgező hatását.

Az átmenetifém-ionok az élőszervezetekben enzimek, valamint elektron- és oxigénhordozók alkotórészeiként hatnak. Az enzimek és a hordozók között nincs éles határ, az utóbbiak rendszerint enzim rendszerek részét képezi. Ahhoz, hogy a fémionok kifejtsék működésüket, bizonyos szerves molekulákba kell beépülniök. A kémiai fejlődés során sajátos molekulák fejlődtek ki, melyek lehetővé teszik a fémionok transzportját az enzim szintézis helyére. Ez különösen fontos a vas(III) esetében a nagy hidrolitikus hajlam miatt. Nyilvánvaló azonban, hogy ebben az esetben ez a transzport mechanizmus a fejlődés későbbi szakaszában alakult ki, amikor a redoxi potenciál a megfelelő értéket elérte. Jól ismert, hogy az enzimek jelentékeny része lazán vagy erősebben kötött fémionokat tartalmaz. Kétségkívül a vas a legjelentősebb ebből a szempontból az átmenetifém-ionok közül, és jogosnak tűnik a megállapítás, hogy „az élet bármilyen formája rendkívül valószínűtlen vas nélkül" [45]. A réz, cink,

mangán és molibdén ugyancsak nélkülözhetetlennek látszanak a legtöbb enzim számára. A vas megkülönböztetett szerepe a kémiai és a biokémiai fejlődés minden egyes szakaszában a vasvegyületek rendkívül változatos kémiai hatásaiból és nagy gyakoriságából következik.

3.2. *Az enzimek fejlődése*

CALVIN szerint az enzimek autokatalitikus folyamatok során fejlődtek ki [2]. Pl. amikor a hidrogén-peroxid elbontásának a szükségessége felmerült, a Fe^{3+}/Fe^{2+} redoxi rendszer szolgálhatott katalizátorként. Azonban ennek hatékonysága kicsiny. Másrészről viszont a vasionok elősegítik a tetrapirrol gyűrű képződését. A porfirin képződése pirrolból és formaldehidből egy hat-egyenértékes oxidációt igényel. Ezt az oxidációt elősegíti a hidrogén-peroxid és a vasionok. A képződő vas-porfirin komplex a hidrogén-peroxid bomlásának sokkal hatékonyabb katalizátora, mint a vas akvaionok. A katalitikus hatás még nagyobb mértékben nő akkor, amikor a komplex egy megfelelő fehérje-molekulába épül be. A példa kiváló, de aligha lehet ezt az elvet az enzimek fejlődésében általánosnak tekinteni. A vas komplexek mind hem, mind pedig nem-hem fehérjék formájában a leggyakrabban szereplő biokatalizátorok. Ésszerű, bár vitatható a feltételezés, hogy a mai anaerob baktériumok biokatalizátorai szoros rokonságot mutatnak a probiontokéval. A ferredoxinok bizonyos típusairól tehát különösen gyanítható, hogy vagy maguk, vagy pedig prekurzoraik az élő szervezetek első redoxi katalizátorai voltak [46]. A különböző ferredoxin típusú rendszerek redoxi potenciálja −450-től +350 mV-ig változik, ami lehetővé teszi az igen különböző redoxi reakciók katalízisét. Ez egyezésben van BALTSCHEFFSKY [47] feltételezésével, mely szerint a biológiai elektron transzport a hidrogén elektród potenciáljához közeli értékből indult ki, és amikor a molekuláris oxigén is rendelkezésre állott, elérte az oxigén elektródét. Kétséges azonban, hogy a ferredoxin prekurzor megegyezett, vagy akárcsak közeli rokonságban állott is az eddig javasolt ferredoxin modell vegyületekkel. Az enzimek megjelenése már egy igen fejlett szabályozó rendszer és a DNS (RNS) közbejöttével történő fehérje szintézist tételezi fel. Ezért úgy véljük, hogy az enzimek őstípusait azok között az átmeneti fémiontartalmú, nagy molekulasúlyú vegyületek között kell keresni, amelyek prebiotikus feltételek mellett is képződhettek. A hidrogén-cianid polimerizációja tekinthető a legvalószínűbb prebiotikus polimer képződésére vezető folyamatnak. Azt találtuk [48], hogy átmenetifémek cianokomplexei jelenlétében a polimer szelektíven veszi fel a különböző átmenetifém-ionokat és a képződő anyagok katalizátorai a különböző redoxi folyamatoknak, mint pl. az aszkorbinsav autoxidációja. A pentaciano-kobaltát(II) hatása a polimerizációra különösen érdekes. Még akkor is, amikor a kobalt(II) csak kis mennyiségben van jelen (kevesebb mint a cianid-koncentrációjának 0.2 %-a), a reakció nagymértékben

gátolt. Figyelembe véve, hogy a hexaciano-kobaltát(III) teljesen hatástalan a polimerizációs folyamatra, a kobalt(II) komplex hatása valószínűleg szabadgyök természetének tulajdonítható.

4. Következtetések

Az élet eredete rendkívül bonyolult és összetett problémájának megközelítésében a koordinációs kémiai szemlélet nemcsak lehetőségként, hanem szükségletként merül fel. Az első modellkísérletek azért látszanak ígéreteseknek, mert a különböző átmenetifém komplexekkel a prebiotikus jellegű szintézisek hatékonyságát jelentékenyen lehetett növelni. Különösen fontos, hogy egyes esetekben különböző típusú, vitális jelentőségű anyagok (nukleobázisok, aminosavak) egyidejűleg keletkeznek. Nem alaptalan a remény, hogy az ezen a területen való rendszeres vizsgálatok tisztázni fogják az átmenetifém komplexeknek a kémiai fejlődés organizációs szakaszában játszott szerepét is. Nyilvánvaló, hogy különösen a ciano- és karbonilkomplexek kémiájával, valamint az átmenetifém komplexek katalitikus hatásával foglalkozók vállalkozhatnak elsősorban az élet eredete csábítóan érdekes problémájának ilyen jellegű vizsgálatára.

Összefoglalás

Az átmenetifém komplexek szerepe a kémiai fejlődésben kettős: 1. a különböző fémkomplexek elősegíthették a vitálisan fontos vegyületek prebiotikus szintézisét; 2. a kémiai fejlődés egy pontján a fémkomplexek szükségképpen bekapcsolódtak azokba a szabályozási folyamatokba, melyek végül is az élő rendszerek kialakulására vezettek. A közlemény a prebiotikus koordinációs kémia alapelveit és az eddigi vizsgálatok eredményeit tárgyalja.

Summary

The role of the transition metal complexes in the chemical evolution is twofold: 1. the different metal complexes could promote the prebiotic formation of vitally important compounds; 2. at a certain point of the chemical evolution metal complexes had to necessarily play a part in the regulation processes leading to the development of living systems. The paper systametically treats the basic principles of the prebiotic coordination chemistry and the results of the investigations in this field.

IRODALOM

1. A. I. Oparin, „Proiskhozdenie Zhizny", Izd. Moskovski Rabochii, Moszkva, 1924
2. M. Calvin, „Chemical Evolution", Oxford University Press, New York — Oxford, 1969
3. B. Mason, „Principles of Geochemistry", 3. kiadás, J. Wiley and Sons, New York, 1966
4. M. T. Beck, J. Ling, Naturwiss., **64.** 91 (1977)
5. L. E. Orgel, in „The Origin of Life and Evolutionary Biochemistry" Szerk.: D. K. Soese, S. W. Fox, G. A. Deborin, T. W. Pavlovskaya, Plenum Publiching Co., New York, 1974, 369. old.
6. V. J. Landis, J. Chem. Educ., **51.** 565 (1974)
7. W. Hieber, R. Nast C. Bartenstein, Z. anorg. allg. Chem., **272.** 32 (1953)

8. L. Dózsa, M. T. Beck, In Proceedings of XIIIth Int. Conf. Coord. Chem., Cracow—Zakopane, 1970, Vol. 1. 27. old.
9. Dózsa L., Szilassy I. Beck M.: Magy. Kém. Folyóirat, **79.** 45 (1973)
10. K. B. Yatsimirskii, V. V. Nemoshkalenko, Yu. P. Nazarenko, V. G. Akeshin, V. V. Zhilinskaya yu, D. Taldenko, Dokl. Akad. Nauk., **277.** 1374 (1974)
11. Beck M. Csabina S. nem közölt eredmények.
12. M. M. Jones, „Ligand Reactivity and Catalysis", Academic Press, New York. 1968
13. P. Gans, J. B. Gill, M. Griffin, J. S. C. Chem. Comm. 169 (1976)
14. J. P. Birk, J. H. Espenson, J. Amer. Chem. Soc., **90.** 2266 (1968)
15. E. Stern, Z. phys. Chem., **50.** 513 (1905)
16. F. Feigl, A. Caldas, Microchim. Acta, 992 (1955).
17. A. C. Kurtz, J. Biol. Chem. **122.** 477 (1938)
18. F. Turba, K. H. Schuster, Z. Physiol. Chem., **283.** 27 (1948)
19. K. Okawa, M. Sato, Chem. Abstr., **54.** 328g (1950)
20. M. Sato, K. Okawa, S. Akabori, Bill. Chem. Soc. Japan, **30.** 937 (1957)
21. C. C. Yang, J. Oro, in „Chemical Evolution and the Origin of Life", Szerk.: R .Buvet és C. Ponnamperuma, North Holland Publishing Co., Amsterdam, 1971. 155 old.
22. I-ji Fan, Yue-chin Chien, I-hwa Chiang, Scientia Sinica, **19.** 805 (1976)
23. B. R. James, „Homogeneous Hydrogenation", Wiley and Sons, New York, 1973, 106 old.
24. D. Bingham, M. G. Burnett, J. Chem. Soc. A. 1782 (1971)
25. K. Bahadur, Nature, **173.** 1141 (1945)
26. K. Bahadur, „Synthesis of Jeewanu the Protocell", Ram Naraim Lal Beni Prasad, Allahabad, 1966
27. K. Bahadur, S. Ranganayaki, L. Santamaria; Nature, **182.** 1668 (1958)
28. J. Oro, A Kimball, R. Fritz, F. Master; Archiv of Biochem. and Biophys., **85.** 115 (1959)
29. M. Ventilla, F. Egami; Proc. Japan Acad., **52.** 21 (1976)
30. Beck M., Gáspár V., Ling J.; még nem közölt eredmények.
31. Beck M., Ling J.: még nem közölt eredmények
32. S. Yamada, M. Wagatsuma, Y. Takeuchi, S. Takeshima, Bull Chem. Pharm., **19.** 238 (1971)
33. S. Brack, D. Louembe, G. Spach, Origins of Life, **6.** 407 (1964)
34. R. Hayatsu, Science, **146.** 1921 (1964)
35. G. W. Hodgson, B. L. Baker, Nature, **216.** 29 (1967)
36. Beck M. Rábai Gy.: még nem közölt eredmények.
37. H. J. M. Bowen, „Trace Elements in Biochemistry", Academic Press, New York, 1966
38. F. H. C. Crick, L. E. Orgel, Icarus, **19.** 341 (1973)
39. E. Frieden in „Protein — Metal Interactions", (Szerk.: M. Friedmann), Plenum Press, New York, 1974. 1. old.
40. A. Banin, J. Navrot, Science, **189.** 550 (1975)
41. W. R. Chappell, R. E. Meglen, D. D. Runnels, Icarus, **21.** 513 (1974)
42. T. H. Jukes, Icarus, **21.** 516 (1974)
43. D. M. Gualtieri, Icarus, **30.** 234 (1977)
44. M. E. Faragó, A. J. Clark, M. J. Pitt, Coord. Chem. Rev., **16.** 1 (1975)
45. J. B. Neilands, Structure and Bonding, **11.** 145 (1972)
46. D. O. Hall, R. Cammack K. K. Rao, Origins of Life, **5.** 363 (1974)
47. H. Baltscheffsky, Origins of Life, **5.** 387 (1974)
48. Beck M., Tóth Z., még nem közölt eredmények.

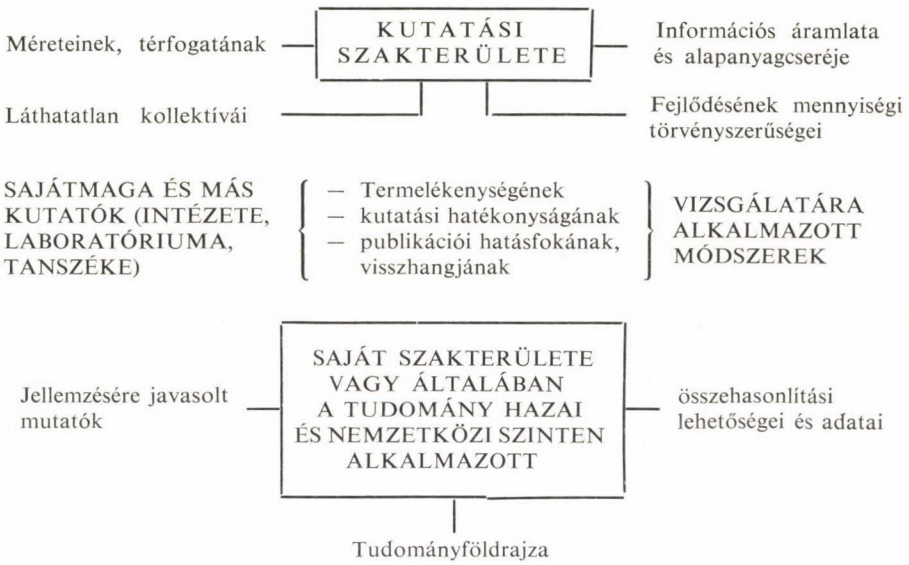
1828—1978

MEGJELENT AZ AKADÉMIAI KÖNYVKIADÁS
150. ÉVÉBEN

A kiadásért felelős az Akadémiai Kiadó igazgatója — Műszaki szerkesztő: Sándor István
A kézirat nyomdába érkezett: 1977. XII. 6. — Terjedelem: 21,35 (A/5) ív

78.5253 Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György

Önt bizonyára érdekli



mert tudja, hogy

A TUDOMÁNY MAI FEJLŐDÉSI SZAKASZÁBAN,
A KUTATÁSBAN CSAKIS ÚGY

– LEHET EREDMÉNYES
– TERVEZHETI MUNKÁJÁT
– VÁLASZTHAT SAJÁTMAGA, INTÉZETE, ORSZÁGA SZEMPONTJÁBÓL LEGMEGFELELŐBB TÉMÁT, HA

a fenti kérdésekre megtalálja a választ

Hol? Hol? Hol? Hol? Hol?

Scientometrics

An International Journal
for All Quantitative Aspects of the Science
of Science and Science Policy

című

angol nyelvű nemzetközi folyóiratban

FŐSZERKESZTŐK:

G. M. DOBRON	I. GARFIELD	D. J. DE SOLLA PRICE
Szovjetunió	Egyesült Államok	Egyesült Államok

KOORDINÁLÓ SZERKESZTŐK:

T. BRAUN	I. RUFF	J. VLACHY
Magyarország	Magyarország	Csehszlovákia

SZERKESZTŐ BIZOTTSÁG:

A. Avramescu (România)
M. T. Beck (Magyarország)
G. W. R. Canham (Kanada)
R. C. Coile (Egyesült Államok)
Yu. V. Granovszky (Szovjetunió)
S. P. Gupta (India)
G. C. Jain (Újzéland)
Fr. Jevons (Ausztrália)
C. Le Pair (Hollandia)
K. O. May (Kanada)
A. J. Meadows (Anglia)
I. M. Orient (Szovjetunió)
A. Rahman (India)
G. Rózsa (Magyarország)
I. N. Sengupta (India)
Sh. K. D. Sharma (India)
A. Singleton (Anglia)
I. S. Spiegel-Rösing (NSZK)
S. Szalai (Magyarország)
P. Tétényi (Magyarország)
L. Tosi (Franciaország)
H. Voos (Egyesült Államok)
H. Zuckerman (Egyesült Államok)

AKADÉMIAI KIADÓ, Budapest kiadja ELSEVIER PUBLISHING CO., Amsterdam

Saját eredménye e területen — ÖNNEK TALÁN VAN — Véleménye, megjegyzése

Megírt vagy megirandó közleménye

A FOLYÓIRAT EZEKET ÉRDEKLŐDÉSSEL VÁRJA

Cím: Dr. J. VLACHY Kankovského 1241 180 00 Praha 8 CSSR

vagy Dr. T. BRAUN Eötvös Loránd Tudományegyetem
1443 Budapest, P.F. 123, Magyarország

СОДЕРЖАНИЕ

Общее Собрание АН ВНР 1977-ого года
Публичное заседание Отделения Химических Наук

М. Бек: Открытие 3
Д. Корани: Научные проблемы головного направления «Исследование биологически активных соединений» 7

Симпозиум по вопросу о соотношении между химической структурой и биологической активностью

Й. Холло: Введение 19
Л. Этвеш: Стереохимия реакций на биополимерах и их фармацевтическое применение 21
П. Фридрих: Связь между структурой и функцией в действии энзимов 41
Й. Кнолл: Взаимосвязь между действием и химической структурой в случае селективной моноамино-оксидазной парализации 57
К. Медзихрадски: Соотношение между химической структурой полипептидных гормонов и их биологическим действием 73
Р. Богнар, Ш. Маклеит: Соотношение между действием и структурой в ряду морфина 81
А. Мессмер: К химической реактивности азидогруппы (*Выступление*) 89
Д. Ретшаги, Г. Йона: Изучение побочного действия морфина и азидоморфина на человеке 91
Ф. Дарваш: Применение математических методов для изучения соотношения между химической структурой и биологическим действием 97
И. Лукович: И теме количественных корреляций (*Выступление*) 115
О. Клаудер: О физиологических конформациях 117
К. Надор: Действие и структура в случае алкалоидов с тропановым основанием и аналогов 139
Й. Тот: Соотношение между действием и структурой стероидов 157
З. Месарош: Планирование лекарств из ряда пиридопримидинов 173
Л. Толди: Исследование новых лекарств, действующих на сердце и сосудистую систему в фармацевтическом Исследовательском Институте 191
Ч. Сантаи: Химия гормонов насекомых 201
Т. Ярми, Л. Баряш, М. Тот: Перспективы практического применения гормонов и феромонов насекомых 209
Д. Матолчи: Планирование средств для защиты растений на основе теоретических рассуждений 215

Обзоры

М. Бек: Пребиотическая координационная химия: Возможная роль комплексов переходных металлов в развитии химии 223

CONTENTS

General Assembly 1977 of the Hungarian Academy of Sciences
Public Session of the Department of Chemical Sciences

Beck, M.: Presidential opening speech 3
Korányi, Gy.: Scientific problems of the main project "Research of biologically active compounds" 7

Symposium of the relationship between chemical structure and biological effect

Holló, J.: Introduction 19
Ötvös, L.: Stereochemistry and pharmaceutical chemical applications of reactions occurring on biopolymers 21
Friedrich, P.: Correlation between structure and function in the activity of enzymes 41
Knoll, J.: Correlation between activity and chemical structure in the case of a selective inhibition of monoaminooxidase 57
Medzihradszky, K.: Correlations between the chemical structure and biological effect of polypeptide hormones 73
Bognár, R., Makleit, S.: Correlations between effect and structure in the morphine series 81
Messmer, A.: To the chemical reactivity of the azido group *(Remark)* 89
Rétsági, Gy., Jóna, G.: Investigation of the side effects of morphine and azidomorphine in man 91
Darvas, F.: Application of mathematical methods to the investigation of the correlation between chemical structure and biological effect 97
Lukovits, I.: To the problem of quantitative correlations *(Remark)* 115
Clauder, O.: On the physiological conformations 117
Nádor, K.: Effect and structure in case of alkaloids having a tropan skeleton and of analogous alkaloids 139
Tóth, J.: Correlation between effect and structure in steroids 157
Mészáros, Z.: Drug planning in the field of pyridopyrimidines 173
Toldy, L.: Researches of novel drugs acting on the cardiac and the venous systems carried out in the Pharmaceutical Research Institute 191
Szántay, Cs., Novák, L.: Chemistry of insect hormones 201
Jermy, T., Varjas, L., Tóth, M.: Perspectives of the practical application of insect hormones and pheromones 209
Matolcsy, Gy.: Planning of plant protecting agents on the basis of theoretical considerations 215

Review

Beck, M.: Prebiotic coordination chemistry: the possible role of transition metal complexes in the chemical evalution 223

48,– Ft

TARTALOMJEGYZÉK

A Magyar Tudományos Akadémia 1977. évi Közgyűlése
A Kémiai Tudományok Osztályának nyilvános ülése

Beck Mihály: Beszámoló 3
Korányi György: A „Biológiailag aktív vegyületek kutatása" főirány tudományos kérdései 7

Szimpózium a kémiai szerkezet és a biológiai hatás közötti összefüggésről

Holló János: Bevezető 19
Ötvös László: Biopolimereken végbemenő reakciók sztereokémiája és gyógyszerkémiai alkalmazása 21
Friedrich Péter: Szerkezet és funkció kapcsolata az enzimek működésében 41
Knoll József: Hatás és vegyi szerkezet összefüggése szelektív monoaminooxidáz bénítók esetében 57
Medzihradszky Kálmán: Összefüggések a polipeptidhormonok kémiai szerkezete és biológiai hatása között 73
Bognár Rezső, Makleit Sándor: Hatás és szerkezet közötti összefüggések a morfinsorban 81
Messmer András: Az azidocsoport kémiai reaktivitásához *(Hozzászólás)* 89
Rétsági György, Jóna Gabriella: A morfin és az azidomorfin mellékhatásainak vizsgálata emberen 91
Darvas Ferenc: Matematikai módszerek alkalmazása a kémiai szerkezet és a biológiai hatás közötti összefüggés vizsgálatára 97
Lukovits István: A kvantitatív korrelációk problematikájához *(Hozzászólás)* 115
Clauder Ottó: A fiziológiai konformációkról 117
Nádor Károly: Hatás és szerkezet tropánvázas és analóg alkaloidok esetében 139
Tóth József: Hatás és szerkezet közötti összefüggés szteroidoknál 157
Mészáros Zoltán: Gyógyszertervezés piridopirimidinek körében 173
Toldy Lajos: Szívre és érrendszerre ható új gyógyszerek kutatása 191
Szántay Csaba, Novák Lajos: A rovarhormonok kémiája 201
Jermy Tibor, Varjas László, Tóth Miklós: Rovarhormonok és feromonok gyakorlati alkalmazásának perspektívái 209
Matolcsy György: Növényvédőszerek tervezése elméleti meggondolások alapján 215

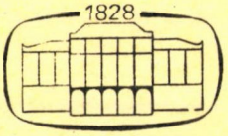
Összefoglaló értékezés

Beck Mihály: Prebiotikus koordinációs kémia: az átmenetifém komplexek lehetséges szerepe a kémiai fejlődésben 223

Megjelent 1978. VII. 20-án.

Index: 26.491

ISSN 0022–9814



Kémiai Közlemények

50 kötet 3

Főszerkesztő
Beck Mihály

A Magyar
Tudományos Akadémia
Kémiai Tudományok Osztályának
Közleményei

Akadémiai Kiadó, Budapest 1978

KEKOAS 50(3) 245—402 (1978)

KÉMIAI KÖZLEMÉNYEK

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
KÉMIAI TUDOMÁNYOK OSZTÁLYÁNAK KÖZLEMÉNYEI

50. KÖTET 3. SZÁM

Főszerkesztő:
BECK MIHÁLY

Szerkesztő:
CSÁKVÁRI BÉLA

A szerkesztő bizottság tagjai:
HOLLÓ JÁNOS, LENGYEL BÉLA, PUNGOR ERNŐ,
SCHAY GÉZA, SZABÓ ZOLTÁN, SZÁNTAY CSABA,
TÜDŐS FERENC, VAJTA LÁSZLÓ, VAS KÁROLY

A Kémiai Közlemények változó terjedelmű füzetekben jelenik meg. Egy kötet általában négy füzetből áll. Évente általában két kötet kerül kiadásra.

A folyóiratban a Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Tudományok Osztályán, bizottságaiban és munkabizottságaiban, ill. akadémiai rendezvényeken elhangzott kémiai előadások, továbbá egy-egy tudományág újabb eredményeit kritikailag összefoglaló értekezések, az Osztály és bizottságai munkájáról szóló beszámolók és értékelések, egy-egy intézmény kutatómunkájáról szóló összefoglaló ismertetések, nemzetközi rendezvényekről szóló beszámolók, könyvbírálatok stb. kerülnek közlésre.

A kéziratokat a 48. kötet 277—278. oldalán közölt Tájékoztató szerint elkészítve, valamint 5—15 soros magyar és angol nyelvű összefoglalással ellátva CSÁKVÁRI BÉLA, Budapest VIII., Múzeum körút 6—8. címre (postai küldemény esetén: 1445 Bp. 8. pf. 323) kell beküldeni.

A Kémiai Közlemények előfizetési ára kötetenként 60 forint. Belföldi megrendelések az Akadémiai Kiadó (1363 Budapest V., Alkotmány u. 21. — Pénzforgalmi jelzőszám 215—11488), külföldi megrendelések a „Kultúra" Külkereskedelmi Vállalat (1389 Budapest I., Fő utca 32. — Pénzforgalmi jelzőszám: 218—10990) útján eszközölhetők.

Kémiai Közlemények 49. kötet 1978 p. 245—273

HYPOTHALAMUS-PEPTIDHORMONOK*

W. VOELTER,
H. BAUER, G. HAAS, K. ZECH, ST. FUCHS
(Chemisches Institut der Universitat, D-7400 Tübingen, BRD)

Érkezett 1977. május 30-án

1. Bevezetés

A közti agyhoz tartozó hypothalamus az emberi szervezet létfontosságú folyamatait irányítja a gyomor-bél-traktusban, a keringésben, az idegrendszerben és a nemi szervekben. A hypothalamusban képződő hormonok kis ereken át jutnak a hypophysis (=agyalapi mirigy) elülső lebenyébe és ott hypophysishomornokat szabadítanak fel, vagy éppen akadályozzák ezek felszabadulását, emiatt a hypothalamushormonokat „releasing" — illetve „inhibiting" hormonoknak nevezzük.

Fiziológiai és farmakológiai vizsgálatok eredményeiből feltételeznünk kell, hogy a hypothalamus legalább két „releasing" és három „inhibiting" hormont (RH, illetve IH) termel. Ezeket a felszabadító, illetve gátló hormonokat az 1. és 2. táblázat mutatja be.

1. táblázat

Hormonfelszabadító hypothalamus-hormonok struktúrája és biológiai hatása

A hormon neve és biológiai hatása	Struktúra
Corticotropin (ACTH)-felszabadító hormon = CRH	Ac-Ser-Tyr-Cys-Phe-His-(Asn, Gln)- -Cys-(Pro, Val)-Lys-Gly-NH_2 [9]
Folliculus-stimuláló hormont (FSH) felszabadító hormon = = FSH—RH	Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH_2 (10, 11]
Luteinizáló hormont (LH) felszabadító hormon = LH—RH	Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH_2 [10, 11]
Melanotropint (M) felszabadító hormon = MRH	Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys [12]
Prolactint (P) felszabadító hormon = PRH	
Thyreotropint (T) felszabadító hormon = TRH	Pyr-His-Pro-NH_2 [13—15]
Növekedési hormont (GH) felszabadító hormon = GRH	Val-His-Leu-Ser-Ala-Glu-Glu-Lys-Glu-Ala (nincs igazolva) Pyr-Ser-Gly-NH_2 (nincs igazolva) [16—18]

* Prof. W. VOELTER előadása a Szerves Kémiai Bizottság 1976. május 25-én tartott előadóülésén.

2. táblázat

Hormonfelszabadulást gátló hypothalamus-hormonok struktúrája és biológiai hatása

A hormon neve és biológiai hatása	Struktúra
Melanotropin (M) felszabadulását gátló hormon = MRIH	Pro-Leu-Gly-NH_2 [19—21] Pro-His-Phe-Arg-Gly-NH_2 S ——— S | | Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys
Prolactin (P) felszabadulását gátló hormon = PIH Növekedési hormon (GH) felszabadulását gátló hormon = GIH; somatostatin	[22] Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Trp-Lys-Thr- | S | S | -Phe-Thr-Ser-Cys

Eleinte feltételezték, hogy minden egyes hypophysis-előlebeny-hormon kiválasztásáért egy megfelelő hypothalamus-hormon felelős, de újabb vizsgálati eredmények arra mutatnak, hogy egy bizonyos R-hormon több hypophysis-hormon kiválasztását serkenti. Így például bizonyosnak vehető, hogy az LH/FSH-RH a hypophysisben a luteinizáló hormont (LH) és a folliculus-stimuláló hormont (FSH) szabadítja fel.

A hypothalamus-hormonok közé szerkezet és hatás tekintetében a legjobban a thyreotropin-felszabadító és az LH, illetve az FSH hormont felszabadító hormont tanulmányozták.

2. Thyreotropint felszabadító hormon (TRH)

A. *Szerkezetmegállapítás*

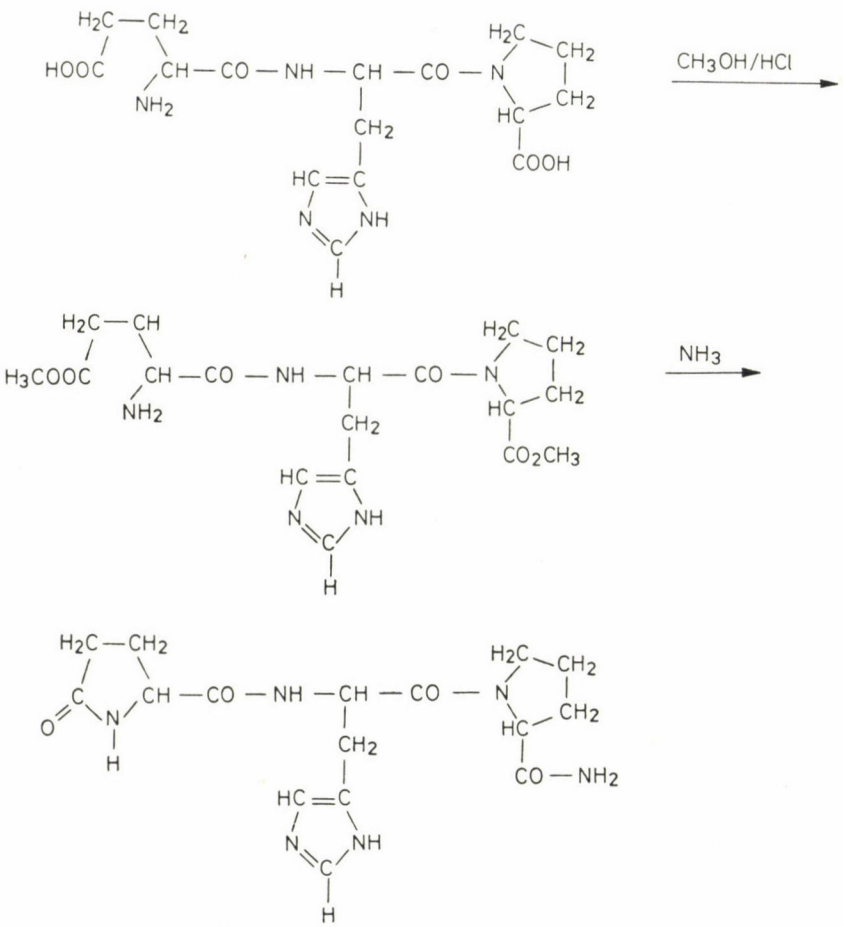
A TRH szerkezetének felderítését célzó vizsgálatok évtizedeken át folytak. A kérdés megoldása nehéz feladatnak bizonyult, mivel ezt a hormont csak nanogrammnyi mennyiségben tartalmazza a hypothalamus, s mivel megbízható biológiai tesztek nem voltak eleinte ismeretesek. Végül is SCHALLY és munkatársa [23] a sertés-TRH, BURGUS, GUILLEMIN és munkatársaik [24] pedig a juh-TRH tiszta állapotban való izolálásának sikeréről számoltak be.

A TRH izolálása után meg lehetett állapítani aminosav-összetételét: 6N sósavval végzett hidrolíziskor 1:1:1 mólarányban His, Pro és Glu keletkezett. Mivel a TRH karboxipeptidázzal nem reagál és nem is danszilezhető, arra kellett következtetni, hogy ez az RH nem tartalmaz sem szabad karboxil-, sem szabad amino-csoportot.

Habár a TRH viszonylag kis molekulasúlyú, mégsem sikerült eleinte tömegspektroszkópiával szerkezetét felderíteni. Ezért a szerkezeti kérdést először szintézis útján igyekeztek megoldani.

A fenti cél érdekében felépítették a három L—konfigurációjú aminosavból (His, Pro, Glu) álló valamennyi tripeptid-kombinációt (H—His—Glu—Pro—OH, H—Pro—Glu—His—OH, H—Glu—Pro—His—OH, H—Glu—His—Pro—OH, H—His—Pro—Glu—OH, H—Pro—His—Glu—OH), de ezek egyike sem volt bioaktív [25, 26].

Ezek után a H—Glu—His—Pro—OH tripeptidek sósavas metanollal a megfelelő dimetilészterré alakították át, majd ezt ammóniával reagáltatták, mikor is a C-terminális prolinrész karboxilja amidálódott, s egyúttal az N-



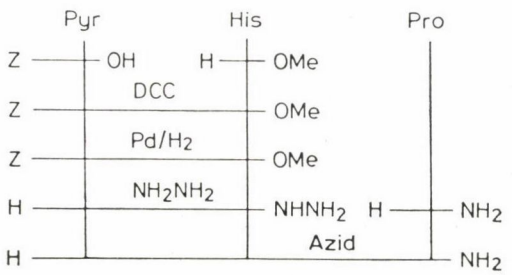
1. ábra. A Pyr-His-Pro-NH_2 szintézise a H-gen-His-Pro-OH-ból

terminális glutaminsavrész gyűrűzáródás révén piroglutamilrésszé alakul át. Habár ez a reakció nem vezetett jó hozamhoz, mégis ily módon szinte véletlenül megoldódott a TRH első szintézise [2, 13, 27] (1. ábra). Az így előállított termék ugyanis kromatográfiás úton a természetes TR-hormonnal volt azonosítható, és ennek megfelelően a várt biológiai aktivitást mutatja[2].

B. *A thyreotropint felszabadító hormon (TRH) szintézisei*

1969 óta számos TRH-szintézist publikáltak, a közlemények szerzőit legnagyobbrészt megemlítjük [13, 14, 28—39].

A szilárdfázisú szintézisnek nagy hátrányai a gyógyászatban alkalmazott peptidhormonok előállításában eléggé ismertek [40—42]. Ennél a szintézisnél a céltermék mellett sok, nehezen elválasztható melléktermék keletkezik. Emiatt az így előállított TRH [30, 35, 38] gyógyászati célokra nem alkalmazható. Az első sikeres TRH-szintézis zárólépésében L—Pyr—L—His—hidrazidot az azidkapcsolás szerint prolinnal alakítottak át. Az egyes közbülső lépések a 2. ábrából leolvashatók.

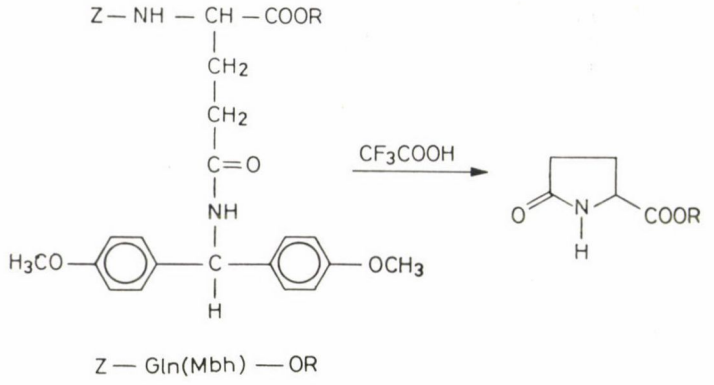


2. ábra. A TRH szintézise GILLESSEN és munkatársai szerint [29]

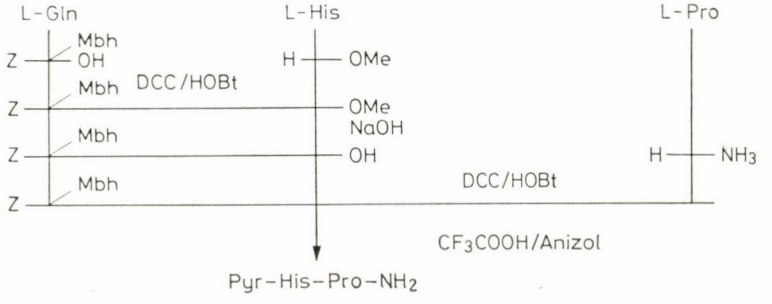
A KÖNIG és GEIGER által közölt TRH-szintézisben a glutamin savamid csoportjának védelmére a 4,4'-dimetoxibenzhidril-csoport szolgál (4. ábra; [36]). Ezt a védőcsoportot röviddel ezelőtt ajánlották aminosavak és peptidek savamid csoportjának átmeneti megvédésére [43]).

A 3. ábra tanúsága szerint 4,4'-dimetoxibenzhidril-csoport trifluorecetsavval lehasítható. Az N^{α}-benziloxikarbonil —N^{γ}—4.4'—dimetoxibenzhidril—L—glutaminészter esetében a trifluorecetsav a benziloxikarbonil-csoportot és a 4.4'-dimetoxi-benzhidril-csoportot is lehasítja, ezenkívül a glutaminsav rész piroglutaminsav-résszé ciklizálódik.

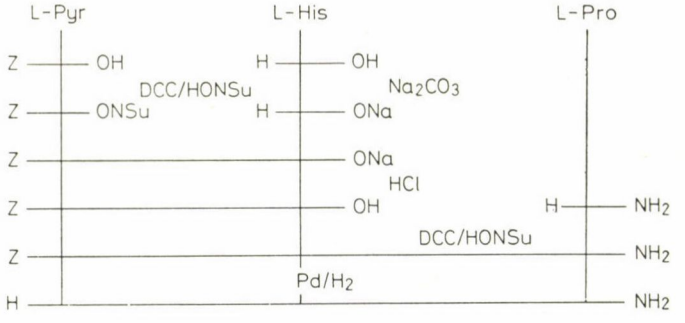
A TRH átkristályosításával csak nehezen tisztítható, ezért KURATH és THOMAS [44] egy módszert dolgoztak ki a Z—L—Pyr—L—His—L—Pro—NH_2 szintézisére. Ez a TRH-előtermék nagyon tiszta állapotban könnyen előállítható és hidrogénezéssel kvantitatíve TR-hormonná alakítható át. A Z-Pyr-OH



3. ábra. Pyr-észterek szintézise Z-N$^{\alpha}$Z-N$^{\gamma}$-4.4'-dimetoxibenzhidril-Gln-észterekből



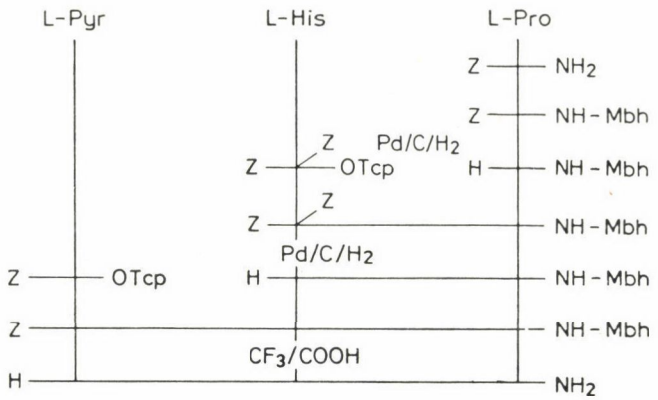
4. ábra. A TRH szintézise König és Geiger szerint [36]



5. ábra. A TRH szintézise Kurath és Thomas szerint [44]

hidroxiszukcinimid-észterén át hisztidinhez kapcsolható s az így nyert Z—Pyr—L—His—OH DCC és N-hidroxiszukcinimid hatására prolinamiddal a kívánt TRH-előtermékké alakítható át (5. ábra).

Egy 1973-ban publikált szintézis [37] közbülső termékei szintén igen jól tisztíthatók, ezzel az előállításmóddal szintén nagyon tiszta hormonhoz juthatunk. Ez a szintézismenet a 6. ábrából tekinthető át.



6. ábra. A TRH szintézise BAJUSZ és FAUSZT szerint [37]

C. *A szekvencia és a biológiai aktivitás közti összefüggés*

Az utóbbi három évben sok di-, tri- és tetrapeptid thyretropint felszabadító hatását vizsgálták meg [45—46]. A szekvencia és aktivitás összefüggése a 3. táblázatban látható.

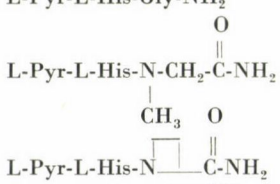
Hogyha a Pyr-részt kicseréljük, a biológiai aktivitás erősen csökken. A TRH His-részének a metilezése 3-helyzetben a természetes hormon aktivitását a nyolcszorosára emeli, míg az 1-Me-His^2-TRH csaknem teljesen inaktív [51]. A 3-Me-His^2-TRH nagyobb aktivitását az imidazol-rész csökkent pk_a értékére vezethetjük vissza (4. táblázat).

A 4. táblázat szerint a TRH-hatás és az imidazol-rész pK_a értéke között összefüggés található. Mivel azonban az L-Pyr-L-β(pirazolil-3)Ala-L-Pro-NH_2 [49] és egy apoláris fenilcsoportot tartalmazó Phe^2-TRH [48, 53, 56] még a természetes hormon 5, ill. 10—40 % aktivitását mutatják, ezért a TRH-felszabadító hatásért nem csak a hisztidin imidazol csoportjának aciditása felelős. A szterikus effektusok vagy az elektronsűrűség változása az aromás C-atomokon eredményezik a Tyr^2-TRH [50, 51, 53] és a Tyr(OMe)^2-TRH [55] kisebb aktivitását a Phe^2-TRH [48, 53, 56] aktivitásához viszonyítva.

Bár a legtöbb biológiailag aktív TRH-származék a 2. aminosav-részben aromás, ill. heteroaromás csoportot tartalmaz, a Met^2-TRH [50] aktivitása azt mutatja, hogy a második aminosav-rész π-elektronrendszere nem szükséges feltétlenül a TRH-hatás kiváltásához. Annak eldöntésére, hogy a Pro-rész amidcsoportjához tartozó hidrogénatomnak szubsztituálása más csoportokkal hogyan hat a TRH biológiai aktivitására, különféle Pro-alkilamid^3-TRH-származékokat vizsgáltak meg [57, 58, 59]. A 7. ábra azoknak az L-Pyr-L-His-L-Pro-NHR általános formulájú TRH-származékoknak a szintézisét mutatja be, amelyekben R = metil, etil, propil, izopropil, butil, terc. butil, pentil és heptil [57, 58, 60, 61, 62].

3. táblázat

Di-, tri- és tetrapeptid-származékok TRH hatása a természetes TRH = 100%-ra vonatkoztatva

Vegyület	Aktivitás THR = 100%-ra vonatkoztatva
L-Pro-L-His-L-Pro-NH_2	0,01
L-Pyr-L-Ala-L-His-NH_2	inaktív
L-Pyr-L-Arg-L-Pro-NH_2	0,05
L-Pyr-L-Gly-L-Tyr-NH_2	inaktív
L-Pyr-1-Me-L-His-OMe	0,01
L-Pyr-3-Me-L-His-OMe	< 0,1
L-Pyr-1-Me-L-His-Pro-NH_2	0,1
L-Pyr-3-Me-L-His-L-Pro-NH_2	800
L-Pyr-L-His-NH_2	inaktív
L-Pyr-L-His-OMe	< 0,001
L-Pyr-L-His-Gly-NH_2	< 0,02
	0,32
	1,6
L-Pyr-L-His-L-Leu-NH_2	0,04
L-Pyr-D-His-L-Pro-NH_2	2—3
D-Pyr-L-His-L-Pro-NH_2	0,1
L-Pyr-L-His-D-Pro-NH_2	0,1
L-Pyr-L-His-L-Pro-OH	0,02
L-Pyr-L-His-L-Pro-OMe	10
L-Pyr-L-His-L-Pro-NH-NH_2	14
L-Pyr-L-His-L-Pro-NH-CH_2-CH_3	14
L-Pyr-L-His-L-Pro-CH_2—CH_2OH	16
L-Pyr-L-His-L-Pro-N(Me_2)	0,5
L-Pyr-L-His-L-Pro-N($Et)_2$	0,05
L-Pyr-L-His-L-Pro-piperidid	0,2
L-Pyr-L-His-L-Pro-ciklohexilamid	16
1-(L-Pyr-L-His)-2-hidroximetil-pirrolidin	1,2
L-Pyr-L-His-L-Hypro-NH_2	0,14
L-Pyr-L-His-L-Pro-Ala-NH_2	0,5
L-Pyr-L-His-L-Pro-Gly-NH_2	35
L-Pyr-L-His-L-Trp-NH_2	0,02
L-Pyr-L-Lys-L-Pro-NH_2	< 0,1
L-Pyr-L-Lys-L-Pro-NH_2	0,02
L-Pyr-L-Met-L-Pro-NH_2	1
L-Pyr-L-Met-L-Pro-NH_2	1
L-Pyr-L-Orn-L-Pro-NH_2	0,02
L-Pyr-L-Orn-L-Pro-NH_2	< 0,1
L-Pyr-L-β-(pyrazolyl-3)-alanyl-L-Pro-NH_2	5
L-Pyr-L-Phe-L-His-NH_2	inaktív

Vegyület	Aktivitás TRH = 100%-ra vonatkoztatva
L-Pyr-L-Phe-L-Pro-NH_2	10
L-Pyr-L-Trp-L-His-NH_2	inaktív
L-Pyr-L-Trp-L-Pro-NH_2	inaktív
L-Pyr-L-Trp-L-Tyr-NH_2	inaktív
L-Pyr-L-Tyr-NH_2	inaktív
L-Pyr-L-Tyr-L-His-NH_2	inaktív
L-Pyr-L-Tyr-L-Phe-NH_2	inaktív
L-Pyr-L-Tyr-L-Pro-NH_2	< 0,1
L-Pyr-L-Tyr(OMe)-L-Pro-NH_2	inaktív
L-Pyr-L-Tyr-L-Trp-NH_2	inaktív
L-Pyr-L-Tyr-L-Tyr-NH_2	inaktív
Ciklopentil-CO-L-His-L-Pro-NH_2	< 0,01
DL-THF*-il-CO-L-His-L-Pro-NH_2	0,01
DL-THT**-il-CO-L-His-L-Pro-NH_2	0,2

* THF = tetrahidrofurán
** THT = tetrahidrotiofén

4. táblázat

A TRH és néhány analógja biológiai aktivitásának és az imidazol-rész pK_a-értékének összefüggése

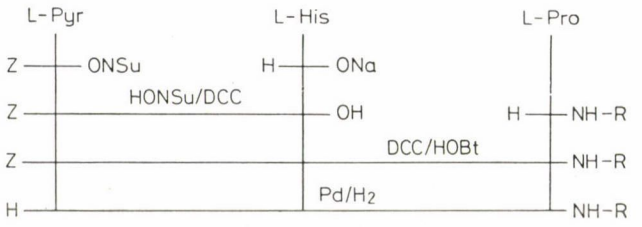
	pK_a-érték (imidazol)	Biol. aktivitás TRH = 100%-ra vonatkoztatva
Pyr-3-Me-His-Pro-NH_2	5,95	800
Pyr-His-Pro-NH_2(TRH)	6,25	100
Pyr-1-Me-His-Pro-NH_2	6,6	0,04
Pyr-His-Pro-OH	6,75	0,02

Az utóbbi hormonszármazékokat egereken biológiai aktivitásukra módosított McKenzie-teszt szerint vizgálták meg. Ilyen módon kiderült, hogy a TRH-hatás a metil-csoporttól a pentil-csoportig haladva erősen csökken. Az N^{amid}-heptil-TRH, N^{amid}-terc, butil;-TRH és N^{amid}-izopropil-TRH származékok nagyon kis aktivitásúak, ill. anaktívak.

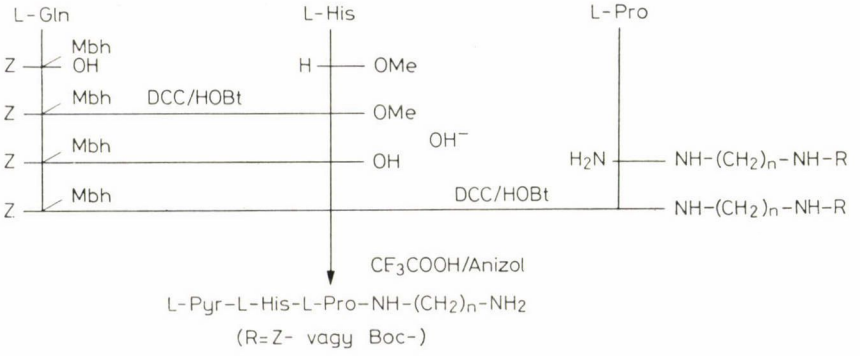
Röviddel ezelőtt L-Pyr-L-His-L-Pro-$NH(CH_2)_n$-NH_2 általános formulájú TRH-származékokat is szintetizáltak.

A 8. ábrában közölt szintézis-séma szerint négy hormonszármazékot (n = 2, 4, 7 és 10) állítottak elő [63—65].

A prolin-amid-hidrogénjének ω-aminoalkil csoportokkal történő helyettesítése (lásd 8. ábra) olyan vegyületeket eredményez, amelyeknek az aktivitása n növekvő lánchosszával a természetes hormonhoz képest csökken.



7. ábra. Az L-Pyr-L-His-L-Pro-NH-R(R alkil) TRH-származékok szintézise VOELTER és munkatársai szerint [57—62]



8. ábra. Az L-Pyr-L-His-L-Pro-NH-$(CH_2)_n$-NH_2 TRH-származékok (n = 2, 4, 7, 10) előállítása FUCHS és munkatársai [63—65] szerint

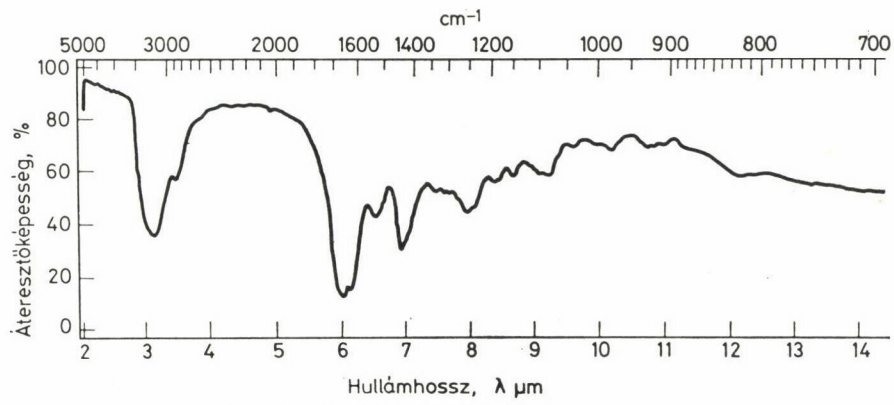
D. *A TRH és származékainak spektroszkópiai vizsgálata*

A természetes szerves vegyületek kémiájában a különböző spektroszkópiai módszereket egyrészt szerkezet felderítésre használják, másrészt a spektroszkópiai adatok és a biológiai összefüggés tanulmányozására.

IR-spektroszkópia

Az IR-spektroszkópia azonos csoportok kimutatásában tesz jó szolgálatokat. Mivel az IR sávok a molekula bizonyos atomjainak rezgésére karakterisztikusak, ezért az IR-spektrum többnyire csak atomcsoportok azonosítására használható fel, nem azonban egy ismeretlen vegyület teljes szerkezetének megállapítására.

Annak ellenére, hogy a TRH, ill. TRH-analógok szintézise [39, 62] folyamán számos IR-spektrumot vettek fel, és ezért sok összehasonlító spektroszkópiai adat áll rendelkezésre, a TRH [2, 24, 39] IR-spektrumából csak kevés információt nyerünk a molekula szerkezetére.



9. ábra. A TRH KBr-ban felvett IR-spektruma [39]

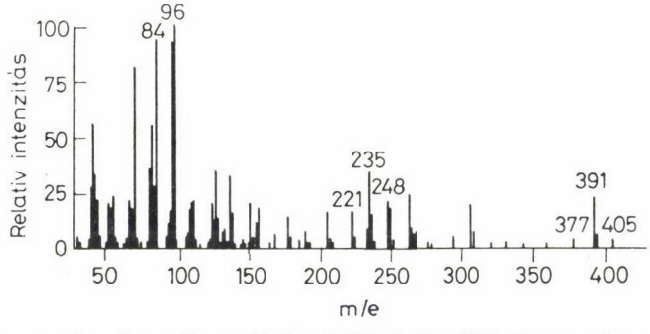
A 9. ábra a TRH KBr-ban felvett IR-spektrumát mutatja. A szintetikus termék IR-spektruma a természetesével majdnem azonos. Az 1121 cm^{-1} sáv, amely a természetes hormonnál található, 1110 cm^{-1}-re tolódik el [24].

Tömegspektroszkópia

A tömegspektroszkópia kétségtelenül a legtöbbet mond természetes anyagok szerkezetfelderítésénél [66, 67]. Ez a módszer a TRH szerkezetének meghatározásánál is nagy segítséget nyújtott [68, 69].

Tömegspektroszkópiával volt pl. kimutatható, hogy az L-Glu-L-His-L-Pro-OH acetylezése a gyenge biológiai aktivitású L-Pyr-L-His-L-Pro-OH képződéséhez vezet [69].

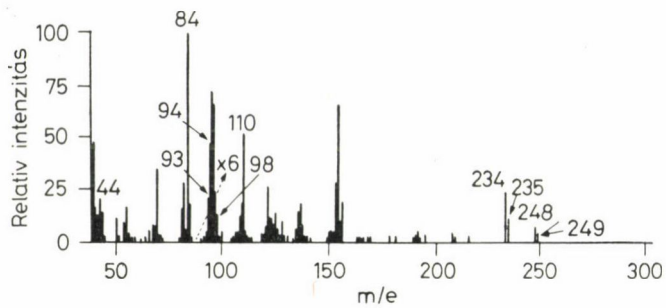
Diazometánnal L-Pyr-L-His-L-Pro-OH metilészterré alakítható át, de ezenkívül a His- és Pyr-rész is részben metileződik. A metilezett termékben a metilésztert egy m/e 377 csúcs jelzi, a metilezett His származékot m/e 391 csúcs és a duplán metilezett terméket (His- és Pyr-rész) a legnagyobb tömegű ion m/e 405 csúcsa mutatja (10. ábra).



10. ábra. A diazometánnal metilezett L-Pyr-L-His-L-Pro-OH tömegspektruma (LKB 9000, 70 eV) [69]

Bár a 10. ábrán egy keverék termék spektrumát látjuk, mégis lehet belőle az aminosav szekvenciára következtetni. Az m/e 221 csúcs egy dipeptid fragmensről tanúskodik, míg az m/e 84, 98, 81 és 95 fragmenscsúcsok a Pyr, Pyr+CH_2, His és His+CH_2 ionoktól erednek.

A diazometánnal nyert természetes és szintetikus TRH-származék tömegspektruma eleinte nem mutatott molekulacsúcsot (11. ábra [69]). Mégis a tömegspektrumból a szekvenciára lehetett következtetni: az m/e 84, 98, 81, 95 és 235 csúcsok a Pyr, Pyr+CH_2 His, His+CH_2 és Pyr+His fragmensekhez voltak rendelhetők.



11. ábra. A természetes anyagból izolált TRH tömegspektruma diazometános átalakítás után (LKB 9000, 70 eV) [69]

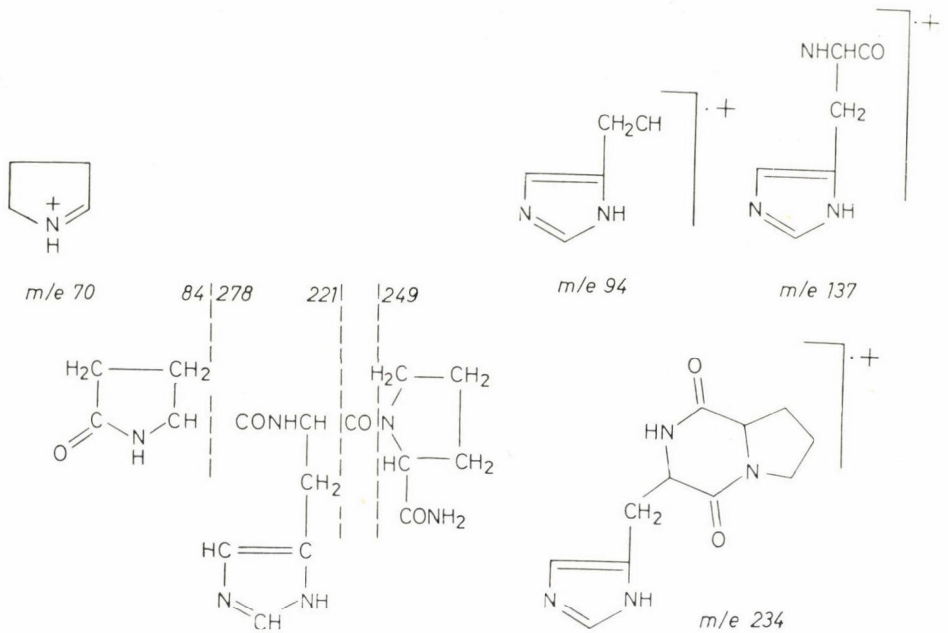
A TRH tömegspektruma az ion-forrás hőmérsékletétől függ: 160 °C ionforrás-hőmérsékletnél a következő fragmens csúcsok lépnek fel: m/e 84 (pirrolidon fragmens), m/e 81 (imidazolilmetilén-ion), m/e 70 (prolin fragmens). Ha az ionforrás hőmérsékletét 200 °C-ra emeljük, akkor termikus reakciók révén új fragmens-ionok keletkeznek. A 234, 1129 csúcs egy, a His-Pro szekvenciából képződött diketopiperazinhoz rendelhető [32, 33].

A TRH tömegspektrum legfontosabb csúcsait az 5. táblázat foglalja össze [32], míg a legfontosabb fragmens-ionokat a 12. ábra mutatja be [33].

5. táblázat

A TRH tömegspektrumában található legfontosabb csúcsok (m/e értékek) és ezek relatív intenzitása

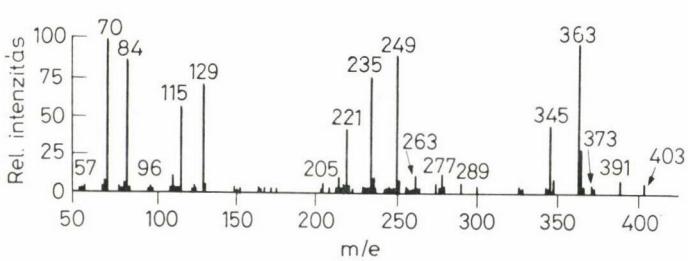
m/e	Relatív intenzitás	m/e	Relatív intenzitás
362	0,2	278	1,4
249	2,9	248	2,4
235	5,7	234	7,6
221	3,8	154	15,7
153	8,6	137	10,0
136	7,2	122	8,6
110	11,4	109	10,9
94	10,0	84	61,0
82	71,5	81	32,0
70	100,0		



12. ábra. A TRH legfontosabb tömegspektroszkópiai fragmentálódása

Jobb eredményeket szolgáltat a kémiai ionizációs tömegspektrometria. A 13. ábra a szintetikus TRH ilyen tömegspektrumát mutatja be. Az m/e 363 (M+1), 391 (M+29) és 403 (M+41) ionok proton-, etil-, ill. allil-addíció révén keletkeznek [69]. A Pyr-His (m/e 221) és Pyr-His-CO (m/e 249) peptidfragmensek karakterisztikus csúcsokat adnak a spektrumban és a szekvencia analízis szempontjából jelentősek.

A legutóbbi időben a TRH és analógjainak térdeszorpciós tömegspektrumát is felvették [76]. Az első vizsgálatok azt mutatták, hogy ez a módszer egyértelműen interpretálható spektrumokat szolgáltat, amelyekben intenzív molekula-csúcsok jelentkeznek.



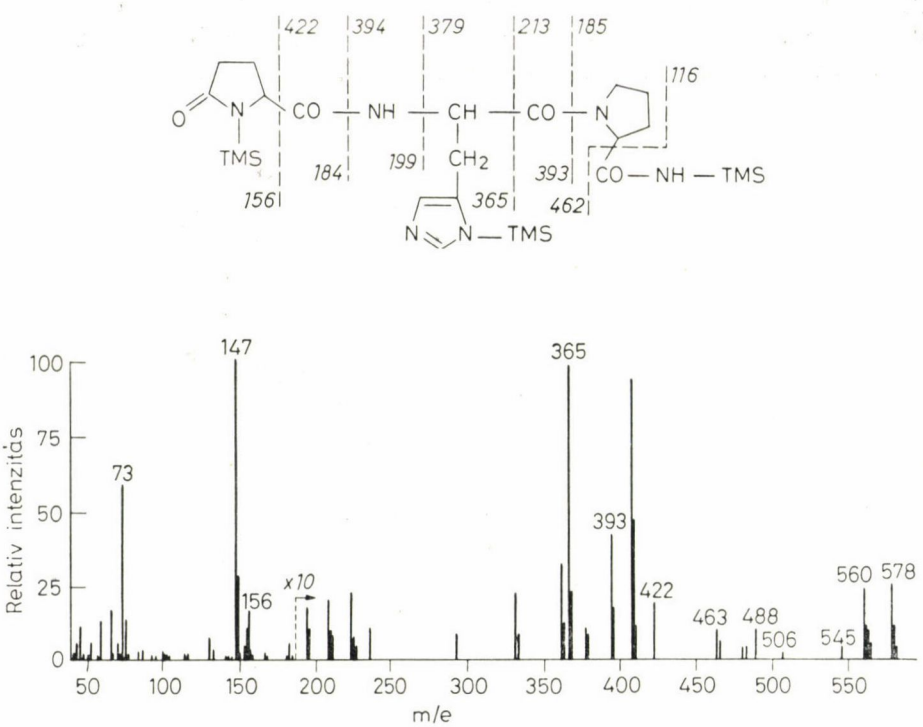
13. ábra. A szintetikus TRH kémiai ionizációs tömegspektruma (MS 9, 70 eV) [69]

Az (N-butilprolinamid)^3-TRH, (N-terc. butil-prolinamid)^3-TRH és (N-pentilprolinamid)-^{3}TRH tömegspektrumát egy MS 9 műszerrel vettük fel.

Az egyes próbákból készült hidrokloridokat direkt bevittük a műszerbe (ionforrás-hőmérséklet kb. 200 °C, 70 eV). Ilyen körülmények között a szubsztituálatlan TRH kivételével az ionizáció előtt lejátszódó termikus bomlások nem mutathatók ki; kifejezett molekula-ionok jelentkeznek m/e 362 (TRH), 418 (N-butil-prolinamid)^3-TRH, (N-terc.butilprolinamid)^3-TRH, ill. 432 (N-pentilprolinamid)^3-TRH csúcsokként [61].

Jól értelmezhető spektrumokat kapunk a TRH-trimetilszilil (TMS) származékáról és ennek részszekvenciáiról. A TMS-származékok a peptideknek N-metil-N-trimetilszililtrifluoracetamiddal szobahőmérsékleten való reagáltatásával nyerhetők. A 14. ábra a TRH-trimetilszilil-származékának tömegspektrumát mutatja be.

A csúcsok interpretálását a 6. táblázat tartalmazza [71]. A TRH analógok trimetilszilili-származékai is kitűnően alkalmasak tömegspektroszkopikus vizsgálatokra [58, 72].



14. ábra. A TRH trimetilszilil-származékának tömegspektruma (LKB 9000, 70 eV) [71]

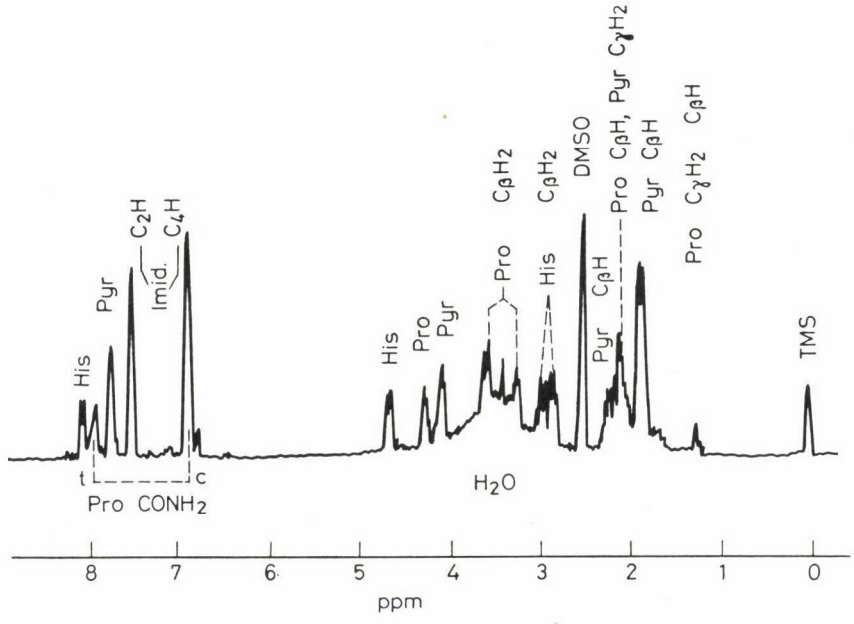
6. táblázat

A TRH trimetilszililszármazék tömegspektrumában mutatkozó legfontosabb ionok magyarázata (l. 14. táblázat [71])

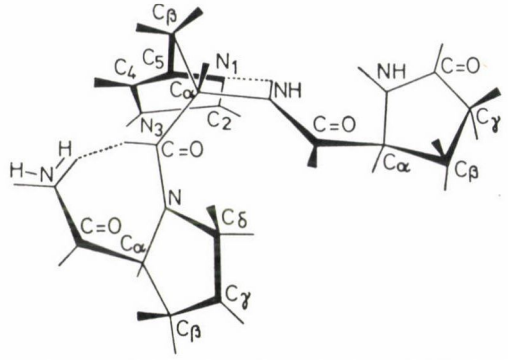
m/e	Interpretálás
578	M^+(3 TMS)
563	$M-CH_3$
560	$M-H_2O$
545	$M-(CH_3 + H_2O)$
506	M^+(2 TMS)
488	$506-H_2O$
463	M-TMS-N=C=O
422	M-(1-TMS-2-pirrolidon)
394	M-(1-TMS-2-pirrolidon-CO)
365	393-CO
156	1-TMS-2-pirrolidon

^{1}H-NMR-spektroszkópia

Egy 250-MHz-^{1}H-NMR-spektrum adatai alapján a TRH természetére igyekeztek következtetni. A 15. ábra a TRH-proton-NMR spektrumát, a 16. ábra pedig a hormon térszerkezetét mutatja be. A proton-NMR jelek aszignációi a 7. táblázatban vannak összefoglalva [73].



15. ábra. A TRH 250 MHz-^{1}H-NMR-spektruma DMSO-D_6-ban 20 ° C-on felvéve. A ppm skála a TMS = 0-ra vonatkoztatva



16. ábra. A TRH térszerkezetének modellje [73]

7. táblázat

A TRH protonrezonancia jelének hovatartozása, (MMSO-D_6, 20 °C-on, ppm értékek TMS = 0-ra vonatkoznak) [73]

	$C_\alpha H$	N–H	$C_\beta H$	$C_\gamma H$	$C_\delta H$
Pyr	4,04	7,77	1,82	2,10	
	4,01		2,20		
		7,82	1,86	2,10	
			2,24		
His	4,64	8,07	2,89		
	4,68	8,46	3,10		
	3,85		3,13		
	4,07		3,19		
Pro	4,22		2,10	1,82	3,57
			1,82		3,23
	4,33		1,60	1,80	3,59
			1,80		≃ 3,30
	4,59 cis		≃ 2,10	≃ 2,10	3,47
	4,39 trans		≃ 2,10	≃ 2,10	3,47
	4,25		1,90	1,90	3,35
			2,35		

A His-rész konformációjára a vicinalis kapcsolási állandók J(CH-CαH) és a diéderszög (CαH-NH) összefüggéséből lehet következtetni; a $\varnothing'$ a $\Theta = (\varnothing - 60)$ képlet alapján számítható [74, 75].

A 15. ábra a következő összefüggésekre enged következtetni [73]:

1. A prolin savamid csoportjának transz- és cisz-protonjait a 7,94, ill. 689 ppm jel mutatja.

2. A 7,51 és 6,89 ppm jelek az imidazol C_2H és C_4H protonját mutatják.

3. Az imidazol csoport C-4-hez kapcsolódó protonjának a jelét a $CONH_2$ csoport cisz-állású hidrogén atomjainak a rezonanciája átfedi.

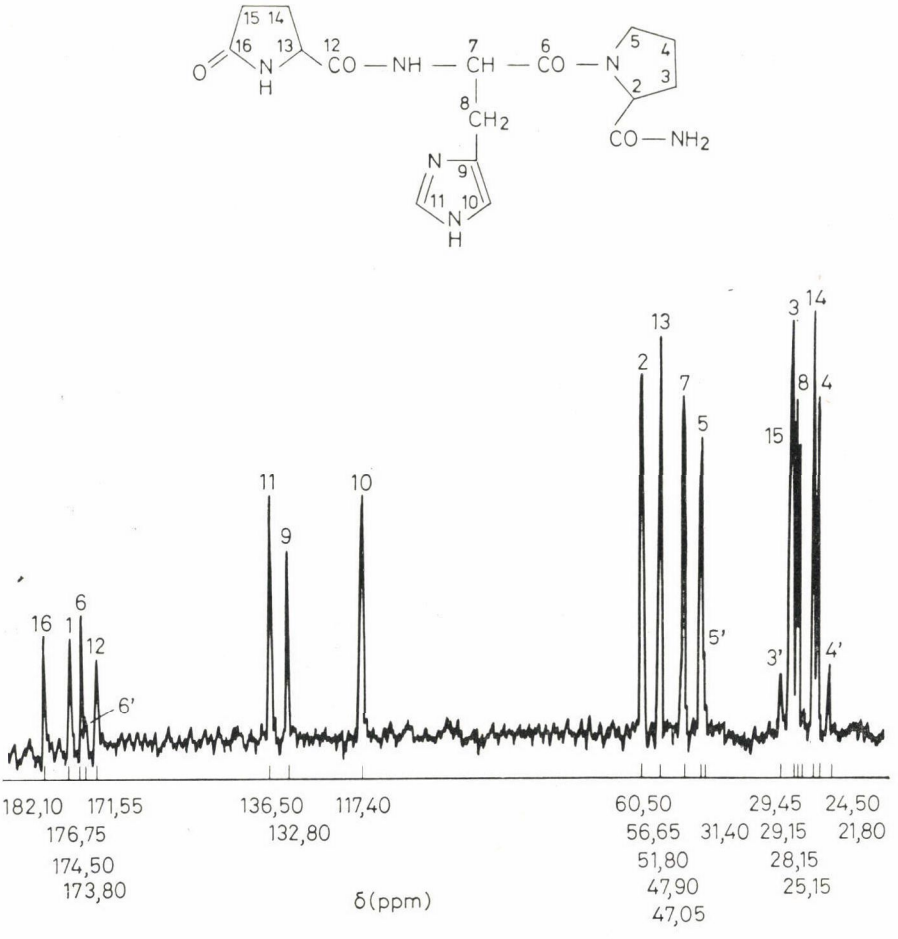
4. A DMSO-oldathoz egy csepp víz hozzáadása az imidazol csoport C-4 helyzetű protonjának a rezonanciáját kiszélesíti, de változatlan marad a C-2-höz kapcsolt hidrogénatomé.

5. A 7,77 ppm rezonancia a Pyr-csoport egyik protonjához rendelhető.

6. A His-csoport amid protonja egy dudlettként jelentkezik 8,07 ppm-nél egy 7,5—8 Hz közötti kapcsolási állandóval.

7. Spektrális összehasonlítás és lecsatolási kísérletek alapján a következő asszignációkat állapíthatjuk meg: Pro-$C_\alpha H$:4,22 ppm, Pro-$C_\beta H_2$:2,10 ppm és 1,82 ppm, Pro-$C\gamma H_2$:1,82 ppm, Pyr-$C_\alpha H$:4,04 ppm és Pyr-$C_\beta H$:1,82 ppm és 2,02 ppm.

A His-részre vonatkozó 7,5—8 Hz közt lévő ($C_\alpha H$-NH) kapcsolási állandó alapján három lehetőségét kell figyelembe vennünk $\varnothing = -150°$, $\varnothing = -90°$ és $\varnothing = +60°$. Dreiding-modellekből kitűnik, hogy a TRH-molekula $\varnothing = -150°$-nál maximális stabilitást mutat [73].



17. ábra. A TRH impulzus-Fourier-transzform-^{13}C-NMR-spektruma (22,63 MHz; 200 mg 1,5 ml D_2O-ban; 16384 pulzusinterferogramm akkumulációja, a ppm értékek TMS = 0-ra vonatkoztatva, 3', 4', 5' és 6' jelekhez l. a szöveget) [83]

A C-terminális transzhelyzetű amidprotonjának igen erős rezonancia-eltolódása arra enged következtetni, hogy ez a proton a His CO-csoportjával hidrogénhidat képez [73]. A TRH konformációjának további alapos vizsgálata ahhoz az eredményhez vezetett, hogy DMSO-ban hidrogénhíd nem képez héttagú gyűrűt és hogy a hormon cisz- és transz-izomer alakjában van jelen [76, 77, 78].

^{13}C-NMR spektroszkópia

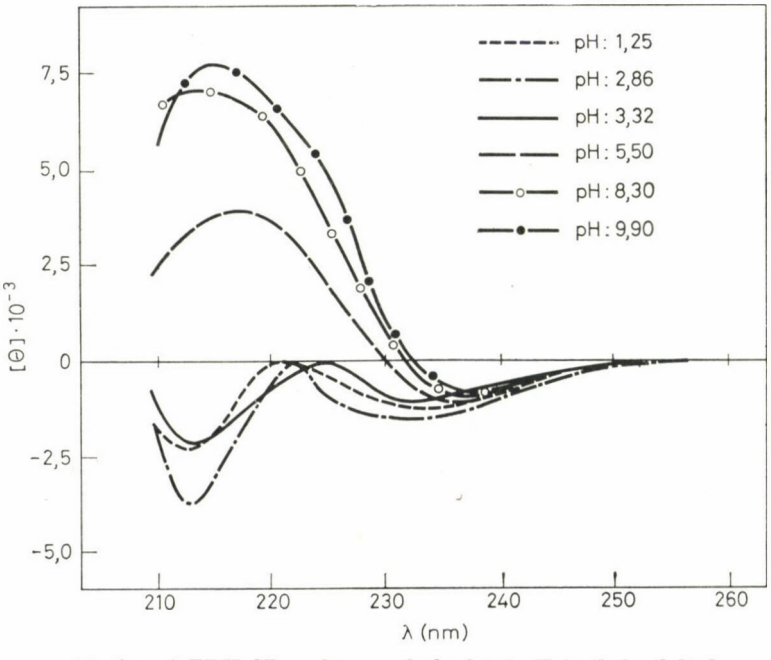
^{13}C-NMR spektroszkópia a természetes vegyületek szerkezetvizsgálatának egyik legfontosabb módszerét jelentette [79, 80, 81].

A TRH-ra vonatkozó különféle ^{13}C-NMR-vizsgálatokról már jelent meg közlemény [82, 83]. A 17. ábra a TRH ^{13}C-NMR spektrumát mutatja be.

A 17. ábrában közölt spektrum jeleinek identifikálásához a következők nyújtottak segítséget:

1. Spektroszkopikus összehasonlítás a TRH-molekula töredékeivel.
2. „Off-resonance" rész szétkapcsolás alapján primer (kvartett), szekunder (triplett), tercier (duplett) és kvaterner (singulett) C-atomok között különbséget lehet tenni.
3. Általános kémiai eltolódási szabályok alkalmazása.

Kiderült, hogy a ^{13}C-NMR-spektroszkópia kiválóan alkalmas prolin-peptidek *cisz-transz*-izomeriájának kimutatására [39, 84—98].



18. ábra. A TRH CD-spektruma különböző pH-értékeknél [90]

Cirkulardikroizmus (CD)

Jelenleg még kevés cirkulaidikroizmus vizsgálatot közöltek a TRH-ra vonatkozóan [90, 91]. Amint a 18. ábra mutatja, a TRH CD-spektruma erősen függ az oldat pH értékétől [90].

Ennek értelmezése érdekében felvették az L-His és az L-Ala-Pro CD-spektrumát különféle pH-értékeknél [90].

A TRH és egyes analógjainak különféle oldatokban végzett CD-vizsgálata arra enged következtetni, hogy különösen dioxan-oldatban a prolin egyik savamid-protonja és a His-karbonil-csoportja között hidrogénhíd létesül, amely 226 mm-nél erős negatív Cotton-effektust okoz [91].

3. A luteinizáló/folliculus stimuláló hormont felszabadító hormon (LH/FSH-RH)

A. *A struktúra felderítése*

A második hypothalamus hormont, amelynek hormonfelszabadító hatása van, a SCHALLY- [92] és GUILLEMIN- [93] vezette kutatócsoport izolálta.

Az aminosav-összetétel megállapítása céljából a sertés-hypothalamusból izolált terméket 6 N sósavval hidrolizálták; a Trp meghatározását alkálikus hidrolizátumból végezték. Az analízis szerint a hormon a következő aminosavakat tartalmazza: Arg (1), Glu (1), Gly (2), His (1), Leu (1), Pro (1), Ser (1), Trp (1) és Tyr (1) [94].

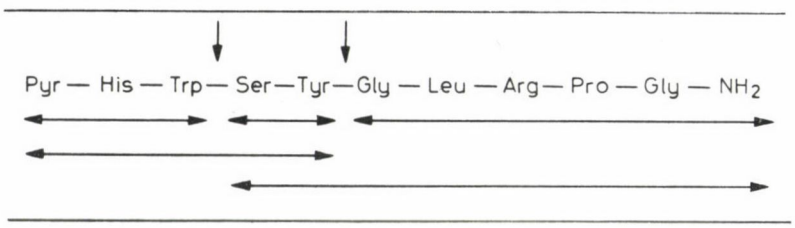
Mivel ez a peptid-hormon danszilkloriddal nem reagál és tömegspektruma m/e 111, 1181 és 112, 1284 csúcsot nem mutat, arra lehetett következtetni, hogy az N-terminális végcsoport egy Pyr-rész [94].

Kimotripszinnel és termolizinnel végzett hasítások, továbbá az Edman-lebontás eredményei alapján a hormon struktúráját meg lehetett állapítani (lásd a 19. és 20. ábrát) [94]. Kémiai és enzimes behatással végzett inaktiválásokból ugyancsak arra lehetett következtetni, hogy a hormon Pyr-, Arg-, Tyr- és Trp-részeket tartalmaz [95, 96].

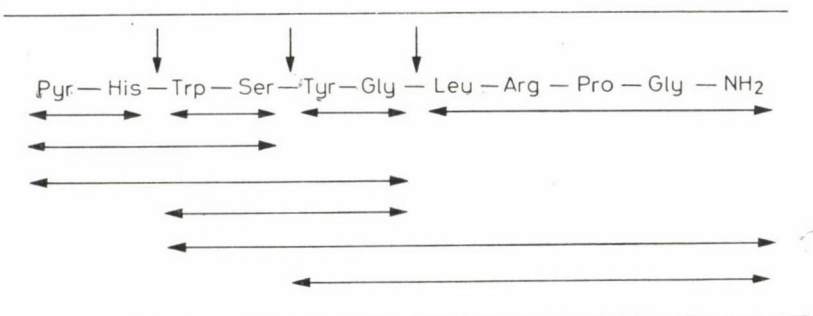
A hormon izolálása után végzett néhány vizsgálat azt mutatta, hogy az LH/FSH-RH bioszintézise a mitokondriumokban történik [97—100].

Egyelőre csak egy ^{1}H-NMR és egy ^{13}C-NMR vizsgálatot végeztek el az LH/FSH-RH hormonnal. E vizsgálatok szerint a hormonnak vízben gombolyag-struktúrája van; a Pro-rész *transz*-konfigurációjú [101].

A CD-vizsgálatok is igazolták, hogy az LH/FSD-RH gombolyag-struktúrát mutat, legalábbis savanyú oldatban.



19. ábra. Az LH/FSH-RH kimotripszinnel végzett hasításának sematikus ábrája [94]



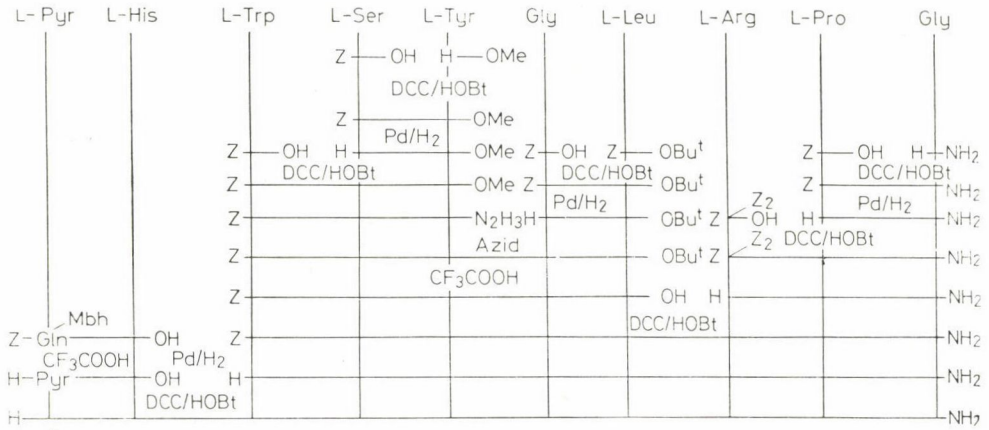
20. ábra. Az LH/FSH-RH termolizinnel végzett hasításának sematikus ábrája [94]

B. *A luteinizáló-folliculus-stimuláló hormont felszabadító hormon (LH/FSH-RH) szintézise*

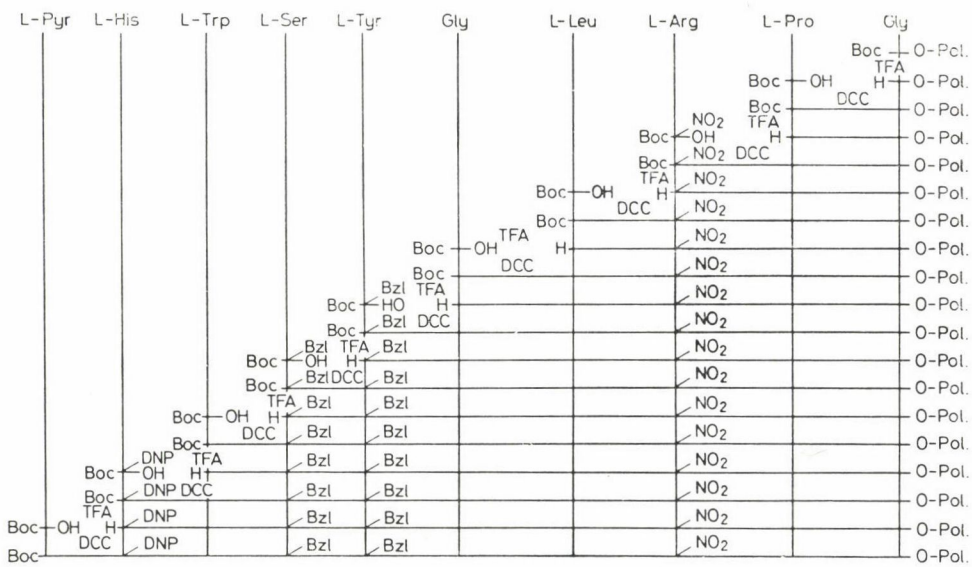
Közvetlenül az LH/FSH-RH szerkezetének felderítése után ennek többféle teljes szintézisét írták le [103—108]. Bár a szilárdfázisú peptidszintézisek hátránya jók ismert, a szóban forgó dekapeptidet a Merrifield-szintézissel is előállították. Példaként szolgáljon egy klasszikus és egy Merrifield-szintézis ismertetése.

A LH/FSH-RH első klasszikus szintézisében [103] valamennyi peptidkötést a Try és Gly kivételével DCC-vel 1-hidroxibenzotriazol jelenlétében alakították ki. A Z-L-Trp-L-Ser-L-Tyr-Gly-L-Leu-terc. butilésztert a Z-L-Trp-L-Ser-L-Try-azidnak a Gly-L-Leu-terc. butilészterrel való kapcsolása útján jobb kitermeléssel lehetett megkapni. Az L-Pyr-L-His dipeptid N^{α}-Z-N^{γ}-4.4'-dimetoxibenzhidril-L-Gln-L-His-ből anizolos trifluorecetsavval történő melegítéssel volt nyerhető. Ilyen körülmények között valamennyi védőcsoport lehasad és egyúttal a Pyr-gyűrű is záródik. További részletek a 21. ábrán láthatók [103].

Mint ahogy azt fent említettük, az LH/FSH-RH szintézisét több kutatócsoport polimer hordozón végezte el. Egyike az első ilyen szintéziseknek a 22. ábrából ismerhető meg [107].



21. ábra. Az LH/FSH-RH szintézise GEIGER és munkatársai szerint [103]



22. ábra. Az LH/FSH-RH szintézise VOELTER és ZECH szerint [107]

E szintézis szerint a Boc-Gly-t klórmetilezett gyantával észterezték. A Boc-Gly-polimerről a Boc-csoportot metilenkloridban trifluorecetsavval lehasítják, majd Boc-prolinnal DCC behatás útján kapcsolják. Az így nyert termékről a Boc-csoport lehasítása után BOC-nitroargininnel a szokott módon végeznek átalakítást és analóg módon folytatják a műveletet a dekapeptid-származék eléréséig.

Az említett szintézishez a következő védett amonisavakat használják fel: Boc-Gly, Boc-Pro, Boc-nitro-Arg, Boc-Leu, Boc-O-Benzil-Tyr, Boc-O-Benzil--Ser, Boc-Trp, Boc-2.4-dinitro-fenil-His és Boc-Pyr.

A védett dekapeptidet ammonlízissel távlítják el a gyantáról. A Boc-csoportot F_3COOH/CH_2Cl_2 1:1 arányú keverékével 10% tioglikolsav jelenlétében hasítják le és a 2.4-dinitrofenil-csoportot 2-merkaptoetanollal távolítják el. A többi védőcsoportokat katalitikus hidrogénezéssel (H_2/Pd) hasítják le.

C. *LH/FSH-RH analógok szintézisei. A szerkezet és hormonhatás összefüggése*

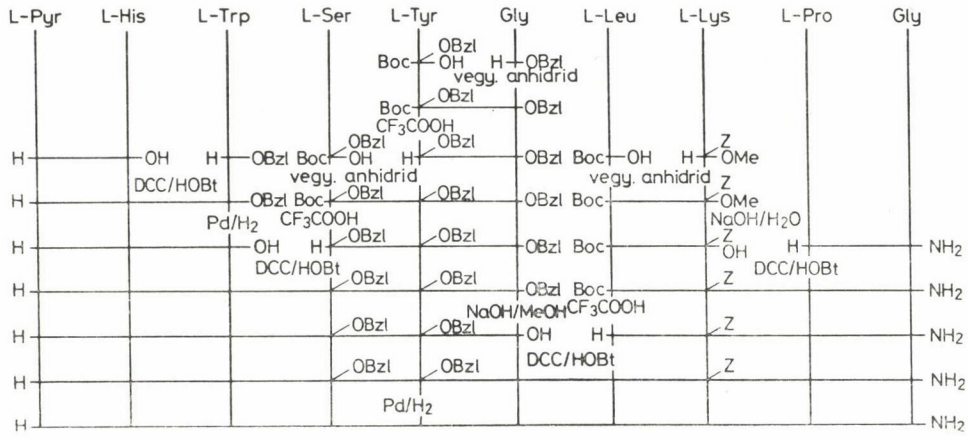
Azért, hogy még nagyobb biológiai aktivitású vagy esetleg éppen gátló hatású peptideket kutassanak fel, csakhamar számos modifikált LH/FSH-RH struktúrájú peptidet szintetizáltak [109—131]. Ezeket a vegyületeket mind a szilárd fázisú, mind a klasszikus peptid-szintézisekkel állították elő.

Érdekes, hogy az L-Pyr-L-Tyr-L-Arg-L-Trp-NH_2 tetrapeptid-amid LH-felszbadító hatású. Ez a peptid a természetes hormon valamennyi aminosavját tartalmazza [109, 110, 113].

Az Arg kicserélése Lys-re a biológiai aktivitás erős csökkenésével jár [111] Ezek szerint a guanidil-csoportnak igen nagy jelentősége van a biológiai aktivitás szempontjából. A CHANG és munkatársai [111] által leírt Lys^8-LH/FSH-RH-szintézis L-Pyr-L-His-ből indul ki, amelyet DCC/HOBt behatással L-Trp-benzilészterrel kapcsolnak. Az így nyert termékről a benzil-csoportot hidrogenolízissel távolítják el, majd az így kapott H-L-Pyr-L-His-L-Trp-OH tripeptidet DCC behatásával O-benzil-L-Ser-L-benzil-L-Tyr-Gly-benzilészterrel kapcsolják. Az így előállított észtert metanolos nátronlánggal elszappanosítják. Másrészt a Boc-L-leucint az N_ε-Z-L-Lys-metilészterrel a vegyes anhidrid-módszer szerint összekapcsolják. Az így nyert védett dipeptid észtert nátronlánggal elszappanosítják és a kapott dipeptid-származékot DCC/HOBt közvetítésével L-Pro-Gly-amidra kapcsolják. A keletkezett tetrapeptid-származék a Boc-csoport trifulorecetsavas lehasítása után DCC/HOBt alkalmazásával az L-Pyr--L-His-L-Trp-O-benzil-L-Ser-O-benzil-L-Tyr-Gly-re kapcsolják. Végül a dekapeptid származékról a védőcsoportokat hidrogenolízissel (H_2/Pd) távolítják el (23. ábra) [111].

Ha az L-Ser-részt az LH/FSH-RH-ban L-alaninnal helyettesítjük, akkor olyan peptidhez jutunk, amely az eredeti hormon aktivitásának csak 5%-át mutatja. Ebből arra lehet következtetni, hogy a Ser hidroxilcsoportja az LH-kiválasztó hatás szempontjából fontos [112].

A legérdekesebb LH/FSH-RH-analógok közé kétségtelenül a $Des\text{-}Gly^{10}$-vegyületek tartoznak. Az LH/FSH-RH-val összehasonlítva a ($Des\text{-}Gly\text{-}NH_2{}^{10}$, $Pro\text{-}etilamid^9$,)-LH/FSH-RH 3-5-szörös aktivitást mutat. A prolinamid zárórész alkilláncának a további meghosszabbítása viszont csökkenti a biológiai



23. ábra. A Lys[8]-LH/FSH-RH szintézise CHANG és munkatársai szerint [111]

aktivitást. A glicinamid alkil-csoporttal való helyettesítése, úgy látszik, növeli a peptid kötődését a receptorhoz [114,115].

Hogy a receptor-vizsgálatokat emberi hypophysis-sejteken tanulmányozhassák, egyes peptideknek az LH/FSH-felszabadító hatását emberi fetális hypophysis-sejtkultúrában vizsgálták. A következő peptideket vizsgálták meg:

LH/FSH-RH, L-Pyr-L-Gln-L-Ala-NH_2, L-Pyr-L-Tyr-L-Arg-L-Trp-NH_2, L-Pyr-L-His-L-Trp-L-Ser-L-Tyr-Gly-L-Leu-L-Arg-L-Pro-OH, L-Pyr-L-His--L-Trp-L-Ser-L-Tyr-Gly-L-Leu-L-Arg-OH, L-Pyr-L-His-L-Trp-L-Ser-L-Tyr--Gyl-OH, L-Trp-L-Ser-L-Tyr-Gly-L-Leu-L-Arg-L-Pro-Gly-NH_2, L-Trp-L--Ser-L-Tyr-Gly-L-Leu-L-Arg-L-Pro-OH, L-Leu-L-Arg-L-Pro-Gly-NH_2 és L--Pyr-L-His-L-Pro-Gly-NH_2.

Ezekből a peptidekből csak a természetes LH/FSH-RH mutatott erős LH és FSH felszabadító hatást, a többi peptidek közül csak a L-Pyr-L-His-L--Trp-L-Ser-L-Tyr-Gly-L-Leu-L-Arg-Pro-OH, L-Pyr-L-His-L-Trp-L-Ser-L-Tyr--Gly-L-Leu-L-Arg-OH és L-Pyr-L-His-L-Pro-Gly-NH_2 mutatott gyenge hormonhatást.

Fotooxidációs vizsgálatokkal bizonyítható volt, hogy a LH/FSH-RH aromás része szükséges a biológiai hatáshoz [117].

Az N-terminális Pyr-rész helyettesítése az Ac-L-Ala-, Ac-Gly- és a D-Pyr- vagy L-Pro-résszel olyan termékekhez vezet, amelyek a természetes hormonhoz viszonyítva, már csak 1%-nál kisebb biológiai aktivitást mutatnak [118]. Azt feltételezik, hogy az LH/FSH-RH bázisos arginin[8]-csoportja egy negatív töltésű receptor-molekularésszel lép kölcsönhatásba. Azt is igazolni lehetett, hogy a guanidil-csoport a receptorkomplex kialakítása szempontjából szintén fontos [119]. A His[2]-résznek a (2-L-β-(pirazolil-3)alanin-résszel való

helyettesítése olyan termékhez vezet, amely 19% biológiai aktivitást mutat. Ezért arra következtethetünk, hogy a hormonhatásban az LH/FSH-RH 2. helyzetében lévő aminosavrész heteroaromás oldalláncának van jelentősége [120]. 34—70 %-os biológiai aktivitást mutat a pentametil-Phe^3-LH/FSH-RH. Mind a Trp, mind a pentametil-Phe hajlamos aromás molekulával π-komplexet képezni. Az LH/FSH-RH 3. számú aminosavrészének oldallánca a receptorral komplexet képez, ami a fiziológiai hatás szempontjából fontosnak látszik [121].

Ha az LH/FSH-RH 6. helyzetében D-aminosavrészt, mint például D-alanint, tartalmaz, akkor ötvenszeresre nő a biológiai aktivitás [122, 123, 126].

A Gly-amid egyik hidrogénjének az NH_2-$(CH_2)_4$-csoporttal való helyettesítése meglepetésszerűen olyan termékhez vezet, amely semmi biológiai aktivitást nem mutat [124].

Az LH/FSH-felszabadító hatás szempontjából a dekapeptid-amid 5. helyzetű aminosavrészének izociklusos oldallánca jelentősnek látszik: a (Tyr(Me)^5-LH/FSH-RH és a Phe^5-LH/FSH-RH aromás csoportjával 86%, ill. 42,5% biológiai aktivitást mutat, míg a cikolhexil-L-alanin-tartalmú termék, (Cha^5)-LH/FSH-RH 22,4 % biológiai aktivitású [125].

Ha az N-terminálistól kiindulva az LH/FSH-RH dekapeptid-amidot rendre egy aminosavrésszel rövidítjük, akkor igen gyenge biológiai aktivitású terméket kapunk. Mind a kilenc lehetséges nonapeptid-amid, amely az LH/FSH -RH dekapeptidtől abban különbözik, hogy egy aminosav-résszel valamelyik pozícióban kevesebbet tartalmaz — a Des-Gly-NH_2^{10} és Des-Pro-$NH^9{}_2$-LH/FSH-RH kivételével — nagyon kis LH-felszabadító hatást mutat.

Ha a D-Phe^2- -LH/FSH-RH 6. helyzetében D-Ala, D-Leu, D-Arg, D-(Ph) Gly, D-Phe vagy 2Me-Ala részekkel helyettesítjük, akkor különféle antiovulációs tulajdonságú termékeket kapunk [128].

A (Des-Gly-NH_2^{10}, Pro-etil-amid^9)-LH/FSH-RH klasszikus szintézisének egyik módját írták le, amely viszonylag jó hozammal jár [129].

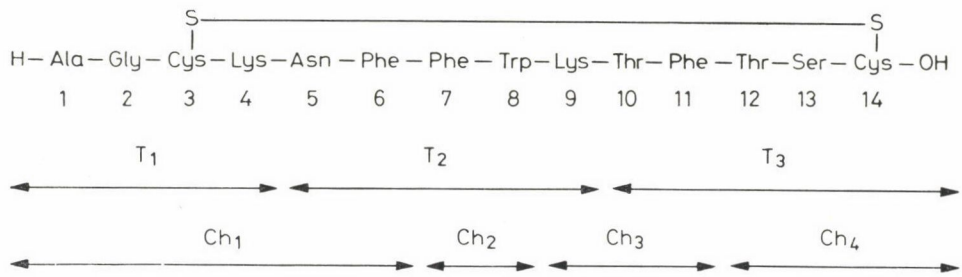
Bár a (L-ALA^4)-LH/FHS-RH számottevő biológiai hatást mutat, mégis a Ser hidroxilcsoportjának terc.-butil-csoporttal való blokírozása az LH-felszabadító hatás elvesztésével jár. Az (L-Ser(But)^4)-LH/FSH-RH származék előállítását O.J. Schafer és munkatársai [130] írták le.

Szilárdfázisú szintézissel az LH/FSH-RH kilenc olyan variált módozatát írták le, amelyekben egy aminosavrészt prolin helyettesít. E peptidek egyike sem mutat biológiai aktivitást [131].

4. Somatostatin

Régóta feltételeztek egy faktort, amely a növekedési hormon szekrecióját gátolja [152], de csak nemrégen sikerült ezt az úgy nevezett somatostatint izolálni és szerkezetét felderíteni [132, 133].

Az izolálás 500 000 birka-hypothalamus fragmens (2 kg) etanol/kloroform/ecetsav/víz (10:100:5:90) eleggyel való extrahálásával kezdődött, majd a kivonatot 0,1% ecetsav/n-butanol/piridin eleggyel kezelték, ezután az organikus fázisban lévő anyagot butanol/ecetsav/víz (4:1:5) elegybe vitték át. Ez utóbbi oldószerelegy vizes fázisa tartalmazza a somatostatint, amely ioncserélő



24. ábra. A somatostatin tripszinnel (T_1-T_3) és kimotripszinnel (Ch_1-Ch_4) végzett hasításának sematikus ábrázolása

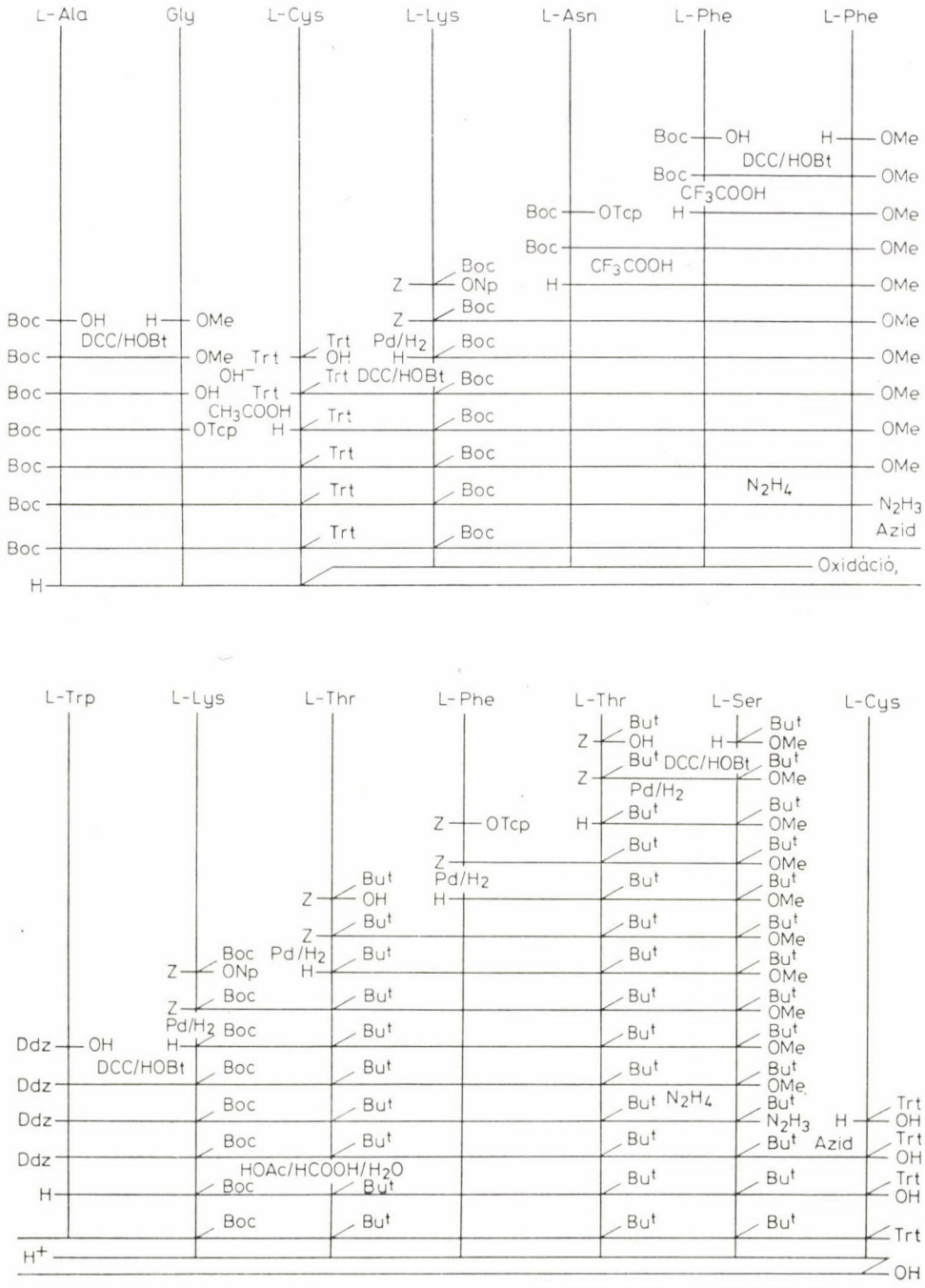
gyantán (karboximetil-cellulóz) az LH/FSH-RH-tól elválasztható. Az így feldúsult somatostatin-frakció gélszűréssel (Sephadex G-25, n-butanol/jégecet/víz (4:1:5)tisztítható. Végtermékként 8,5 mg anyag nyerhető, amely 75 súly% aminosavat tartalmaz [132, 133]. Aminosav analízishez a peptidet 6 N sósavval hidrolizálták és ezután az alábbi eredményt kapták: Ala (1), Gyl (1), Thr (2), Lys (2), Phe (3), Ser (1), Lys (2), Trp (2), Asp (1) [132, 133].

Edman-lebontással, továbbá tripszin és kimotripszin enzimes behatása útján a somatostatin szekvenciáját meg tudták állapítani. Az enzimes lebontás eredményét a 24. ábra mutatja.

A somatostatinnak még néhány spektroszkópos adata ismeretes. CD-vizsgálattal arra következtettek, hogy a tetradekapeptidnek nem α-helikalis, hanem β-struktúrája van [134, 135].

Bár ebben a közleményünkben többször utaltunk arra, hogy a szilárdfázisú szintézis nem alkalmas a gyógyászatban alkalmazható peptid-hormonok szintézisére, mégis több közlemény vált ismeretessé, amelyek a tetradekapeptid szintézisét ezzel a módszerrel írják le [139—141].

A somatostatin eddig közölt („klasszikus") szintézisek közül 139—141 a 25. ábrán bemutatjuk az Immer és munkatársai [140] által közölt eljárást.



25. ábra. A somatostatin szintézise IMMER és társai szerint [140]

Összefoglalás

Szerzők a hypothalamus-peptidhormonok két típusa: az agyalapi mirigy (hypophysis) elülső lebenyében hormonokat felszabadító („releasing") hormonok (RH) és az ellenkező hatású („inhibiting") hormonok (IH) közül a thyreotropint, továbbá a luteinizáló/folliculus-stimuláló hormont felszabadító hormont (TRH, illetve LH/FSH-RH) és a növekedési hormon szekrécióját gátló somastostatint tárgyalják részletesen. Ismertetik a szerkezetvizsgálatoknál alkalmazott korszerű módszereket, szintézisüket, továbbá a szerkezet és biológiai hatás összefüggésének feltárását célzó kutatás eredményeit.

Summary

The authors discuss the two types of hypotalamic hormones: the hormones releasing hypophysis front lobe hormones and their counterparts, the inhibiting hormones (RH and IH). Hormones discussed in detail are: thyreotropin releasing (TRH), luteinizing/follicle-stimulating hormone releasing hormone (LH/FSH-RH) and the hormone inhibiting the secretion of the growth hormone: stomatostatin. Modern methods used in the structural investigations, methods of synthesis, and the results of research concerning the relationship between structure and biological activity are discussed.

IRODALOM

1. R. Burgus, R. Guillemin, Ann. Rev. Biochem. **39,** 499 (1970).
2. K. Folkers, Intra-Sci. Chem. Rep. **5,** 263 (1971).
3. A. V. Schally, A. J. Kastin, A. Arimura, Fert. Steril. **22,** 703 (1971).
4. N. Fleischer, R. Guillemin, Advan. Intern. Med. **18,** 303 (1972).
5. K. Retiene, Umschau **72,** 114 (1972).
6. A. V. Schally, A. J. Kastin, A. Arimura, Amer. J. Obstetrics Gynecology **114,** 423 (1972).
7. A. V. Schally, A. Arimura, A. J. Kastin, Science **179,** 341 (1973).
8. R. E. Blackwell, R. Guillemin, Ann. Rev. Physiol. **35,** 357 (1973).
9. A. V. Schally, C. Y. Bowers, Metabolism **13,** 1190 (1964).
10. H. Matsuo, Y. Baba, R. M. G. Nair, A. Arimura, A. V. Schally, Biochem. Biophys. Res. Commun. **43,** 1334 (1971).
11. R. Burgus, M. Butcher, M. Amoss, N. Monahan, J. Rivier, R. Fellows, R. Blackwell, W. Vale, R. Guillemin, Proc. Natl. Acad. Sci. **69,** 278 (1972).
12. M. E. Celis, S. Taleisnik, R. Walter, Biochem. Biophys. Res. Commun. **45,** 564 (1971).
13. K. Folkers, F. Enzmann, J. Bøler, C. Y. Bowers, A. V. Schally, Biochem. Biophys. Res. Commun. **37,** 123 (1969).
14. J. Bøler, F. Enzmann, K. Folkers, C. Y. Bowers, A. V. Schally, Biochem. Biophys. Res. Commun. **37,** 705 (1969).
15. R. Burgus, T. F. Dunn, D. Desiderio, R. Guillemin, C. R. Acad. Sci. D **269,** 1870 (1969).
16. A. V. Schally, Y. Baba, R. M. G. Nair, C. D. Bennett, J. Biol. Chem. **246,** 6647 (1971).
17. N. Yudaev, Z. Uteshara, 9th Intern. Congr. Biochem. Stockholm **7,** 453 (1973).
18. K. Zech, W. Voelter, Z. Naturforsch., **29b,** 818 (1974).
19. M. E. Celis, S. Taleisnik, R. Walter, Proc. Natl. Acad. Sci. **68,** 1428 (1971).
20. R. M. G. Nair, A. J. Kastin, A. V. Schally, Biochem. Biophys. Res. Commun. **47,** 1420 (1972).
21. C. Y. Bowers, M. E. Hadley, V. J. Hruby, Biochem. Biophys. Res. Commun. **45,** 1185 (1971).
22. P. Brazeau, W. Vale, R. Burgus, N. Ling, M. Butcher, J. Rivier, R. Guillemin Science **179,** 77 (1973).
23. A. V. Schally, C. Y. Bowers, T. W. Redding, J. F. Barrett, Biochem. Biophys. Res. Commun. **25,** 165 (1966).
24. R. Burgus, T. F. Dunn, D. Desiderio, D. N. Ward, W. Vale, R. Guillemin, Nature **226,** 321 (1970).
25. R. Burgus, T. F. Dunn, D. M. Desiderio, D. N. Ward, W. Vale, R. Guillemin, A. M. Felix, D. Gillessen, R. O. Studer, Endocrinol. **86,** 573 (1970).

26. R. O. STUDER, Frontiers Hormone Res. **1,** 4 (1972).
27. K. FOLKERS, K.—J. CHANG, B. C. CURRIE, C. Y. BOWERS, A. WEIL, A. V. SCHALLY, Biochem. Biophys. Res. Commun. **39,** 110 (1970).
28. G. FLOURET, J. Med. Chem. **13,** 843 (1970).
29. D. GILLESSEN, A. M. FELIX, W. LEGIER, R. O. STUDER, Helv. Chim. Acta **53,** 63 (1970).
30. H. C. BEYERMAN, P. KRANENBURG, J. L. M. SYRIER, Rec. Trav. Chim. Pays-Bop **90,** 791 (1971).
31. J. BØLER, J.—K. CHANG, F. ENZMANN, K. FOLKERS, J. Med. Chem. **14,** 475 (1971).
32. J.—K. CHANG, H. SIEVERTSSON, C. BOGENTOFT, B. CURRIE, K. FOLKERS, G. D. DAVES, J. Med. Chem. **14,** 481 (1971).
33. F. ENZMANN, J. BOLER, K. FOLKERS, C. Y. BOWERS, A. V. SCHALLY, J. Med. Chem. **14,** 469 (1971).
34. K. INOUYE, K. NAMBA, H. OTSUKA, Bull. Chem. Soc. Jap. **44,** 1689 (1971).
35. P. RIVAILLE, G. MILHAUD, Helv. Chim. Acta **54,** 355 (1971).
36. W. KÖNIG, R. GEIGER, Chem. Ber. **105,** 2872 (1972).
37. S. BAJUSZ I. FAUSZT, Acta Chim. Hung. **75,** 419 (1973).
38. P. G. PIETTA, P. F. CAVALLO, K. TAKAHASKI, R. G. MARSHALL, J. Org. Chem. **39,** 44 (1974).
39. K. ZECH, Dissertation Universität Tübingen 1973.
40. E. BAYER, Chem. Labor Betr. **1969,** 193.
41. E. BAYER, H. HAGENMAIER, G. JUNG, W. PARR, H. ECKSTEIN, P. HUNZIKER, R. E. SIVERS, Peptides **1971,** 65.
42. W. VOELTER, K. ZECH, N. GRUBHOFER, Z. Naturforsch. **28b,** 625 (1973).
43. W. KÖNIG, R. GEIGER, Chem. Ber. **103,** 2041 (1970).
44. P. KURATH, A. M. THOMAX, Helv. Chim. Acta **56,** 1656 (1973).
45. J.—K. CHANG, H. SIEVERTSSON, B. CURRIE, K. FOLKERS, C. Y. BOWERS, J. Med. Chem. **14,** 484 (1971).
46. G. FLOURET, R. MORGAN, R. GENDRICH, J. WILBER, M. SEIBEL, J. Med. Chem. **16,** 1137 (1973).
47. S. FUCHS, P. GÖBEL, W. KLINGLER, Klin. Wschr. 1974, im Druck.
48. P. GÖBEL, W. KLINGLER, H. HORN, W. VOELTER, Klin. Wschr. **52,** 1128 (1974).
49. K. HOFMANN, C. Y. BOWERS, J. Med. Chem. **13,** 1099 (1970).
50. M. MONAHAN, J. RIVIER, W. VALE, N. LING, G. GRANT, M. AMOSS, R. GUILLEMIN, R. BURGUS, E. NICOLAIDES, M. REBSTOCK, Chem. Biol. Peptides, Ann. Arbor Publishers, Ann Arbor, Michigan, im Druck.
51. J. RIVIER, W. VALE, M. MONAHAN, N. Ling, R. BURGUS, J. Med. Chem. **15,** 479 (1972).
52. H. SIEVERTSSON, J.—K. CHANG, K. FOLKERS, C. Y. BOWERS, J. Med. Chem. **15,** 8 (1972).
53. H. SIEVERTSSON, J.—K. CHANG, K. FOLKERS, C. Y. BOWERS, J. Med. Chem. **15,** 219 (1972).
54. W. VOELTER, S. FUCHS, K. ZECH, Tetrahedron Lett. **45,** 3975 (1974).
55. W. VOELTER, H. HORN, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. **355,** 1466 (1974).
56. K. ZECH, H. HORN, W. VOELTER, Chemiker-Ztg. **98,** 209 (1974).
57. H. KALBACHER, K. ZECH, W. VOELTER, Chemiker-Ztg. **99,** 460 (1975).
58. H. KALBACHER, W. A. KÖNIG, W. VOELTER, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. **356,** 1827 (1975).
59. W. KLINGLER, H. KALBACHER, P. GÖBEL, F. J. SEIF, K. ZECH, W. VOELTER, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. **357,** 269 (1976).
60. H. KALBACHER, W. VOELTER, M. VAJDA, Acad. Sci. Hung. im Druck.
61. W. VOELTER, H. KALBACHER, K.—P. ZELLER, Chemiker-Ztg., im Druck.
62. H. KALBACHER, W. KLINGLER, W. VOELTER, Chem. Ber., im Druck.
63. S. FUCHS, Dissertation Universität Tübingen 1975.
64. S. FUCHS, W. VOELTER, Z. Naturforsch., im Druck.
65. S. FUCHS, P. GÖBEL, W. KLINGLER, W. VOELTER, Ann. Chem., im Druck.
66. F. W. MCLAFFERTY, Interpretation of Mass Spectra, W. A. Benjamin, New York. 1966.
67. H. BUDZIKIEWICZ, C. PJERASSI, D. A. WILLIAMS, Mass Spectrometry of Organic Compounds, Holden Day, San Francisco 1967.
68. R. BURGUS, T. F. DUNN, D. DESIDERIO, R. GUILLEMIN, Compt. Rend. Acad. Sci. **269,** 1870 (1969).
69. D. M. DESIDERIO jr., R. BURGUS, T. F. DUNN, W. VALE, R. GUILLEMIN, D. N. WARD, Org. Mass Spectrom. **5,** 221 (1971).
70. I. LÜDERWALD, M. PRZYBYLSKI, H. RINGSDORF, D. SILBERHORN, K. ZECH W. VOELTER, im Druck.
71. W. A. KÖNIG, S. FUCHS, K. ZECH, W. VOELTER, Z. Naturforsch **28b,** 820 (1973).
72. W. VOELTER, K. ZECH, W. A. KÖNIG, Unveröffentlichte Ergebnisse.

73. S. Fernandjian, P. Pradelles, P. Fromageot, J.—J. Dunand, Febs Letters **28,** 156 (1972).
74. W. A. Gibbons, G. Némethy, A. Stern, L. C. Craig, Proc. Natl. Acad. Sci. **67,** 239 (1970).
75. G. N. Ramachandran, R. Chandrasekaran, K. D. Koppl, Biopolymers **10,** 2113 (1971).
76. J. Belle, M. Montagut, A.—M. Bellocq, Compt. Rend. Acad. Sci. **275,** 471 (1972).
77. B. Denzel, J. Rivier, M. Goodman, Biopolymers **13,** 2631 (1974).
78. H. Sievertsson, S. Castensson, C. Y. Bowers, FEBS letters **42,** 340 (1974).
79. E. Breitmaier, G. Jung, W. Voelter, Angew. Chem. **83,** 659 (1971).
80. J. B. Stothers, Carbon- ^{13}C-NMR Spectroscopy, Academic Press, New York 1972.
81. E. Breitmaier, W. Voelter, ^{13}C-NMR Spectroscopy, Verlag Chemie, Weinheim 1974.
82. R. Deslauriers, R. Walter, I. C. P. Smith, Biochem. Biophys. Res. Commun. **53,** 244 (1973).
83. W. Voelter, O. Oster und K. Zech, Angew. Chem. **86,** 46 (1974).
84. W. A. Thomas M. K. Williams, Chem. Commun. 994 (1972).
85. W. Voelter, O. Oster, Chemiker-Ztg. **96,** 586 (1972).
86. W. Voelter, O. Oster, Org. Magn. Res. **5,** 547 (1973).
87. W. Voelter, O. Oster, E. Breitmaier, Z. Naturforsch. **28**b, 370 (1973).
88. W. Voelter, S. Fuchs, R. H. Seuffer, K. Zech, Monatsh. Chem. **105,** 1110 (1974).
89. R. Deslauriers, R. Walter, I. C. P. Smith, Biochem. Biophys. Res. Commun. **48,** 854 (1972).
90. W. Voelter, K. Zech, P. Göbel, O. Oster, A. Attanasio, Z. Naturforsch. **30**b, 142 (1975).
91. P. Pradelles, J. Vičar, J.—L. Morgat, S. Formandjian, K. Blaha, P. Fromageot, személyes közlés.
92. A. V. Schally, A. Arimura, Y. Baba, R. M. G. Nair, H. Matsuo, T. W. Redding, L. Debeljuk, W. F. White, Biochem. Biophys. Res. Commun. **43,** 393 (1971).
93. M. Amoss, R. Burgus, R. Blackwell, W. Vale, R. Fellows, R. Guillemin, Biochem. Biophys. Res. Commun. **44,** 205 (1971).
94. H. Matsuo, Y. Baba, R. M. G. Nair, A. Arimura, A. V. Schally, Biochem. Biophys. Res. Commun. **43,** 1334 (1971).
95. B. L. Currie, H. Sievertsson, C. Bogentoft, J.—K. Chang, K. Folkers, Biochem. Biophys. Res. Commun. **42,** 1180 (1971).
96. C. Bogentoft, B. L. Currie, H. Sievertsson, J.—K. Chang, K. Folkers, Biochem. Biophys. Res. Commun. **44,** 403 (1971).
97. N. G. Johansson, F. Hooper, H. Sievertsson, B. L. Currie, K. Folkers, C. Y. Bowers, Biochem. Biophys. Res. Commun. **49,** 656 (1972).
98. K. N. G. Johansson, B. L. Currie, K. Folkers, C. Y. Bowers, Biochem. Biophys. Res. Commun. **50,** 8 (1973).
99. K. N. G. Johansson, B. L. Currie, K. Folkers, C. Y. Bowers, Biochem. Biophys. Res. Commun. **52,** 967 (1973).
100. K. N. G. Johansson, B. L. Currie, K. Folkers, C. Y. Bowers, Biochem. Biophys. Res. Commun. **53,** 502 (1973).
101. P. L. Wessels, J. Feeney, H. Gregory, J. J. Gormley, J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 1691 (1973).
102. P. Marche, J.—L. Morgat, P. Fromageot, Eur. J. Biochem. **40,** 513 (1973).
103. R. Geiger, W. König, H. Wissmann, K. Geisen, F. Enzmann, Biochem. Biophys. Res. Commun. **45,** 767 (1971).
104. H. Sievertsson, J.—K. Chang, C. Bogentoft, B. L. Currie, K. Folkers, C. Y. Bowers, Biochem. Biophys. Res. Commun. **44,** 1566 (1971).
105. H. C. Beyerman, H. Hindriks, J. Hirt, E. W. B. de Leer, A. van der Wiele; Rec. Trav. Chim. **91,** 1239 (1972).
106. H. Sievertsson, J.—K. Chang, A. v. Klaudy, C. Bogentoft, B. Currie K. Folkers, C. Y. Bowers, J. Med. Chem. **15,** 222 (1972).
107. W. Voelter, K. Zech, Chimia **26,** 313 (1972).
108. M. Fujino, T. Fukuda, S. Kobayashi, M. Obayashi, Chem. Pharm. Bull. **21,** 87 (1973).
109. C. Y. Bowers, J.—K. Chang, H. Sievertsson, C. Bogentoft, B. L. Currie, K. Folkers, Biochem. Biophys. Res. Commun. **44,** 414 (1971).
110. J.—K. Chang, H. Sievertsson, C. Bogentoft, B. L. Currie, K. Folkers, C. Y. Bowers, Biochem. Biophys. Res. Commun. **44,** 409 (1971).
111. J.—K. Chang, H. Sievertsson, B. L. Currie, C. Bogentoft, K. Folkers, C. Y. Bowers, J. Med. Chem. **15,** 623 (1972).
112. R. Geiger, H. Wissmann, W. König, J. Sandow, A. V. Schally, T. W. Redding, L. Debeljuk, A. Arimura, Biochem. Biophys. Res. Commun. **49,** 1467 (1972).

113. R. Guillemin, M. Amoss, R. Blackwell, J. Rivier, N. Ling, W. Vale, Biochem. Biophys. Res. Commun. **48,** 1093 (1972).
114. M. Fujino, S. Shinagawa, M. Obayashi, S. Kobayashi, T. Fukuda, I. Yamazaki, R. Nakayama, W. F. White, R. H. Rippel, J. Med. Chem. **16,** 1144 (1973).
115. M. Fujino, S. Shinagawa, I. Yamazaki, S. Kobayashi, M. Obayashi, T. Fukuda, R. Nakayama, W. F. White, R. H. Rippel, Arch. Biochem. Biophys. **154,** 488 (1973).
116. G. V. Groom, A. R. Boyns, FEBS Letters **33,** 57 (1973).
117. J. F. Kennedy, C. J. Gray, S. Ramanvongse, L. Albrighton, W. F. White, Life Sci. **12,** 533 (1973).
118. W. Arnold, G. Flouret, R. Morgan, R. Rippel, W. White, J. Med. Chem. **17,** 314 (1974).
119. J. Borvendég, S. Bajusz, I. Hermann, A. Turán, FEBS Letters **44,** 233 (1974.
120. D. H. Coy, E. J. Coy, Y. Hirotsu, A. V. Schally, J. Med. Chem. **17,** 140 (1974).
121. D. H. Coy, E. J. Coy, Y. Hirotsu, J. A. Vilchez-Martinez, A. V. Schally, J. W. van Nispen, G. I. Tesser, Biochemistry **13,** 3550 (1974).
122. M. Fujino, T. Fukuda, S. Shinagawa, S. Kobayashi, I. Yamazaki, R. Nakayama, J. H. Seely, W. F. White, R. H. Rippel, Biochem. Biophys. Res. Commun. **60,** 406 (1974).
123. M. Fujino, I. Yamazaki, S. Kobayashi, T. Fukuda, y. Shinagawa, R. Nakayama, W. F. White, R. H. Rippel, Biochem. Biophys. Res. Commun. **57,** 1248 (1974).
124. H. Immer, V. R. Nelson, C. Revesz, K. Sestanj, M. Götz, J. Med. Chem. **17,** 1060 (1974).
125. H. Künzi, D. Gillessen, A. Trzecia, R. O. Studer, B. Kerdelhué, M. Jutisz, W. Lotz, Helv. Chim. Acta **57,** 2131 (1974).
126. J. A. Vilchez-Martinez, D. H. Coy, A. Arimura, E. J. Coy, Y. Hirotsu, A. V. Schally, Biochem. Biophys. Res. Commun. **59,** 1226 (1974).
127. Y. Yabe, K. Kitamura, C. Miura, Y. Baba, Chem. Pharm. Bull. **22,** 2557 (1974).
128. C. W. Beattie, A. Corbin, T. J. Foell, V. Garsky, W. A. McKinley, J. Med. Chem. **18,** 1247 (1975).
129. C. R. Beddell, P. J. Fraser, D. Gilbert, P. J. Goodford, L. A. Lowe, S. Wilinson: J. Med. Chem. **18,** 417 (1975).
130. D. J. Schafer, A. D. Black, J. D. Bower, D. B. Crighton, J. Med. Chem. **18,** 613 (1975).
131. H. Yajima, M. Kurobe, I. Yo, N. Fujii, Y. Baba, Chem. Pharm. Bull. **23,** 1622 (1975).
132. P. Brazeau, W. Vale, R. Burgus, N. Ling, M. Butcher, J. Rivier, R. Guillemin, Science **179,** 77 (1973).
133. R. Burgus, N. Ling, M. Butcher, R. Guillemin, Proc. Natl. Acad. Sci. **70,** 684 (1973).
134. L. A. Holladay, D. Puett, Chem. Biol. p. 175, Ann Arbor, Ann Arbor Science Publishers, 1975.
135. L. A. Holladay, D. Puett, Proc. Natl. Acad. Sci. **73** (1976).
136. J. Rivier, P. Brazeau, W. Vale, N. Ling, R. Burgus, C. Gilon, J. Yardley, R. Guillemin, Compt. Rend. Acad. Sci. **276,** 2737 (1973).
137. D. Yamashiro, C. H. Li, Biochem. Biophys. Res. Commun. **54,** 882 (1973).
138. J. E. F. Rivier, J. Amer. Chem. Soc. **96,** 2986 (1974).
139. D. Sarantakis, W. A. Mckinley, Biochem. Biophys. Res. Commun. **54,** 234 (1973).
140. H. U. Immer, K. Sestanj, V. R. Nelson, M. Götz, Helv. Chim. Acta **57,** 730 (1974).
141. N. Fujii, H. Yajima, Chem. Pharm. Bull. **23,** 1596 (1975).

Fordította:
B. Győri Adrienne

Kémiai Közlemények 50. kötet 1978 p. 275—285

AZ INTERDISZCIPLINARITÁS SZEREPE ÉS JELENTŐSÉGE A GEOKÉMIA ÉS A KÉMIA KAPCSOLATAIBAN*

GRASSELLY GYULA
az MTA levelező tagja

(József Attila Tudományegyetem, Ásványtani, Geokémiai a Kőzettani Tanszék, Szeged)

Érkezett: 1977. július 13-án

Napjainkban a különböző tudományok közötti interdiszciplínaritás szükségessége a kívánt ütemű előrehaladás érdekében egyre nagyobb hangsúlyt kap, ami különösen kézenfekvő az olyan határterületi tudományok esetében, mint a geokémia.

A geokémia tágabb értelemben és általános megfogalmazásban a Föld kémiájával foglalkozó tudomány. Feladata az elemek eloszlásának tanulmányozása a különböző természetes képződményekben; az elemvándorlás és az elemdúsulás törvényszerűségeinek a kutatása; az olvadékokban, vizes közegben vagy szilárd fázisban lejátszódó folyamatokat meghatározó tényezők szerepének a tanulmányozása, ez irányú vizsgálatait modell-kísérletekkel is kiegészítve.

A geokémiának a földtudományok egyéb ágaival való szoros kapcsolata, sőt összefonódása — olykor határt sem lehet vonni — nyilvánvaló, akár az ásványtanról, a kőzettanról vagy a földtanról legyen is szó. A geokémia és az egyéb földtudományok közötti interdiszciplinaritás már csak azért is szükségszerű és egyben adott is, mivel

— valamennyi földtudománynak közös a főcélja: a maga aspektusából és módszereivel megismerni a külső és a belső geoszférákat, megismerni és értelmezni az azokban lejátszódó folyamatokat az iondiffúziótól a különböző fázisátalakulásokon át a nagy tömegű anyagvándorlásig;
— a geokémiai tanulmányok objektuma, még ha a kutatás látszólag elméleti jellegűnek, a környezetből kiszakítottnak tűnnék is — mint a laboratóriumi modell-kísérletek esetében — a valóságban nem szakítható el attól, s ha modell-kísérleteket végzünk is a természetes folyamatokban ható tényezők vizsgálatára, az eredményekkel szükségszerűen vissza-vissza kell térnünk a valósághoz, a természethez, hogy a laboratóriumi vizsgálatok során nyert képünk helyességéről, azt a valósággal szembesítve, meggyőződhessünk. Helyes válasz csak geológiai háttérbe beillesztett, ásványtani és kőzettani alapokon nyugvó geokémiai kutatásoktól várható.

* A Fizikai-kémiai és Szervetlen Kémiai Bizottság ülésén elhangzott előadás (1977. március 28.).

Egy rövid áttekintés keretében nem részletezhető a geokémia fejlődése, csupán annak lerögzítésére szorítkozunk, hogy a geokémia fejlődése során nemcsak a földtudományok különböző ágaival volt a legszorosabb kölcsönhatásban, de fejlődésére nagy hatással voltak más természettudományok eredményei, különösen szoros és szükségszerű volt a kapcsolata a kémiával. Ugyanekkor ez a kapcsolat nemcsak a geokémia fejlődését szolgálta, de a geokémia jellegű problémák megoldásának szükségessége nem egy területen és kérdéskörben ösztönző volt a kémiai kutatásokra is.

A geokémia fejlődésére nagy hatással volt a kristályszerkezeti kutatások előrehaladása, mert ezek nyitották meg a lehetőséget a geokémikus számára, hogy összefüggéseket keressen és tárjon fel az elemek eloszlása — az ionméretek — a rácsszerkezet között, illetve ezek az eredmények adtak lehetőséget az ásványtan művelői számára is, hogy a különböző ásványok sajátságait — amelyek miatt számos ásvány az ipar értékes nyersanyaga — rácsszerkezeti alapon értelmezzék.

Amíg a nyomelemzés megfelelő megbízhatóságú és érzékenységű módszerét nem fejlesztették ki, a geokémia zömmel csak a főelemek eloszlásával foglalkozhatott, ma azonban a megfelelő módszerek birtokában a geokémiában lényegesebbé vált a nyomelemek eloszlásának tanulmányozása. A geokémia egyre inkább a nyomelemek eloszlási törvényszerűségeinek kutatása révén vált alkalmassá gyakorlati kérdések megoldására is, s a nyomelemek kutatása vezetett el a geokémiai provinciák felismeréséhez.

A nyomelemzés és a kristályszerkezeti kutatások alapján, az elemvándorlást befolyásoló törvényszerűségek, a vándorlás eredményeként kialakult elemeloszlás összefüggéseinek feltárásával a geokémia már eleve tud bizonyos elvi megállapításokat tenni arra vonatkozóan, hogy adott területen várható-e egyáltalában valamely elem felhalmozódása vagy sem, van-e kilátás arra, hogy az adott terület behatóbb átkutatása gyakorlati eredmény sikerével járhat-e vagy sem.

A nyomelemek eloszlásának tanulmányozása vezetett el az érckutatás egyik geokémiai módszeréhez, amikor is a talajtakaró, illetve a talajon élő növényzet nyomelemtartalmának vizsgálata, a nyomelemeloszlásban esetleg mutatkozó anomália feltárása fedett érctelepek felfedezéséhez vezethet.

A geokémia ilyen irányú előrehaladásában az analitikai kémia eredményeinek, módszereinek az alkalmazása elsőrendű szerepet játszott, s a geokémiai kutatásoknak ma is egyik legfontosabb segítője, ugyanekkor a természetes vizsgálati anyagok sokrétűsége, összetett volta gyakorta megkívánja egy-egy adott analitikai módszer megfelelő módosítással történő adaptálását, ez viszont az analitikai kémiai módszertan fejlődését is jelenti.

A geokémiai kutatások ma egyre fokozódó mértékben alkalmazzák a korszerű műszeres analitikai módszereket a maguk sajátos kérdéseinek megoldásában, de nem nélkülözhetik a kőzet- és ércgenetikai kérdések megoldásá-

ban, a különböző fázisátalakulások, a magmás-, metamorf -folyamatok stb. értelmezésében a fizikai-kémiai alapokat sem.

A geokémia vizsgálati módszereit a kémiától vette át, s a különböző természetes folyamatok lejátszódását, a keletkezett fázisok minőségét a fizikai-kémia által feltárt törvényszerűségek határozzák meg. Más kérdés, hogy számos esetben nincsen mód a természetben közvetlen mérések kivitelezésére, vagy nem állanak rendelkezésre — főleg nagyobb mélységekre vonatkozóan — megfelelő megbízhatóságú adatok a hőmérsékleti és nyomási viszonyokra, amelyek mellett az adott folyamatok lejátszódnak.

Munkamódszerében sem sokban különbözik a geokémiai kutatómunka a kémiaitól, csak más a vizsgálat tárgya, más a célkitűzés és a probléma megfogalmazása. Amidőn a geokémikus a limonitképződés mechanizmusáról beszél, akkor lényegében azt vizsgálja, hogy a Fe^{2+}/Fe^{3+} redoxirendszer oxidációját természetes környezetben milyen tényezők és hogyan befolyásolják.

Ha felsoroljuk a geokémiai kutatások fő fejlődési irányait nemzetközi viszonylatban, úgy ezek kapcsán néhány olyan kérdéskör említhető, amelyekből kiviláglik, hogy mennyire szükség van a kémikusokkal való együttműködésre, s hogy ez az együttműködés mennyire érdekes lehet a kémikusok számára is.

A geokémiai kutatások fejlődésének legáltalánosabb jellemzői az alábbiakban foglalhatók össze:

1. A kutatások egyre nagyobb mélységekbe hatolnak le (mélyszinti ércesedés, pl. hazai viszonylatban a recski rézérckutatás; szénhidrogén-kutatás, pl. a hazai szénhidrogén-prognózis kidolgozásával kapcsolatos kutatások; a tengerfenék hasznosítható ásványi nyersanyagainak a kutatása, pl. a mélytengeri mangángumók képződésének és nyomelemtartalma hasznosításának a kutatása). Ezek a kutatások egyaránt szolgálják a tudományos megismerést és a közvetlen gyakorlati célokat (új ásványi nyersanyagforrások feltárását, illetve az ásványi nyersanyagok komplex hasznosítását).

2. A kutatások kiterjednek a legkisebb részecskék és a legnagyobb tömegek mozgásának a vizsgálatára, a nyomelemeloszlás tanulmányozásától a kéreglemezek mozgásmechanizmusának a vizsgálatáig.

3. Növekvő fontosságúak a modell-kísérletek a vizes oldatokban alacsony hőmérsékleten vagy olvadékokban, ill. szilárd fázisban nagy hőmérsékleten lejátszódó ásványképződési vagy átalakulási folyamatok értelmezésére, megkülönböztetett figyelmet fordítva a nagy nyomáson lejátszódó folyamatokra.

4. Mindezekből következik, hogy egyre fokozottabb igény mutatkozik a műszeres vizsgálatok nagyobb arányú alkalmazására mind az ásványtani, mind a geokémiai kutatásban.

5. A sokoldalú műszeres anyagvizsgálat produkálta adattömeg értékesítése, interpretálása az adatok számítógépes értékelését kívánja meg, a mate-

matikai módszerek növekvő ütemű térhódítását a földtudományokban, hazai viszonylatban is.

Az előzőkben arról történt említés, hogy a földtudományok, köztük a geokémia a saját nyelvén fogalmazza meg a kérdést, a megoldáshoz a kémia eszközeire, a fizikai-kémia által feltárt törvényszerűségekre támaszkodik, majd ismét a saját nyelvén fogalmazza meg a konklúziót. Ebből adódhat, hogy a kémikus a kőzettan, mineralógia vagy a geokémia „nyelvén" megfogalmazott problémafelvetésben nem minden esetben láthatja meg a kémiát, s így már érdeklődése felébredésének is kisebb a valószínűsége.

A következőkben néhány kérdéskör felvázolásával kíséreljük meg érzékeltetni a kémia egyes diszciplínáinak szerepét és fontosságát az ásványtani, kőzettani, geokémiai kutatásokban,.

A geológus számos problémával találja magát szemben, ha olvadékokban lejátszódó, a Föld kérgét felépítő kőzettömegek képződéséhez vezető folyamatokról van szó, s ezekben a folyamatokban a geokémiai transzportot, az anyagszállítást kell értelmezni. A kémia szerepét e problémakörhöz tartozó kérdésben az 1973-ban a Carnegie Intézet által szervezett „Geokémiai transzport és kinetika" című konferencia nyomán villanthatjuk fel.

A különböző kőzetek egy bonyolult, sokalkotós rendszerben lejátszódó folyamatsorozat végtermékének tekinthetők, amelyek ma már a legkorszerűbb és legváltozatosabb módszerekkel vizsgálhatók. Azonban a végállapot, a kőzet sajátságainak részletekbe menő vizsgálata, értékelése mellett valójában azokra a nem egyensúlyi folyamatokra, közbülső fázisokra, szakaszokra vagyunk kíváncsiak, amelyeken keresztül vezetett az olvadék kristályosodása, s amely folyamatok végeredménye a vizsgált kőzet. Ha a kőzetek a tökéletes egyensúly állapotát reprezentálnák, soha nem tudhatnánk meg, hogy milyen úton jutottak a jelenlegi állapotba. A kőzetek azonban megőriznek metastabilis állapotokat is, s a nem egyensúlyi sajátságok vizsgálata révén vissza lehet következtetni a kőzet termokémiai fejlődéstörténetére.

A kőzetek fő típusaival — üledékes, metamorf és magmás kőzetekkel — kapcsolatos kérdések bővelkednek kinetikai és transzport problémákban, s ezek számításba vétele nem nélkülözhető a geológia egyik leglényegesebb, s a jövőben csak növekvő fontosságú kérdéskomplexumának, az anyagvándorlásnak mélyreható értelmezésénél.

Az üledékes kőzetek jó példát szolgáltatnak a heterogén, nem egyensúlyi rendszerekre, amelyek a betemetődés alatt egyes sávokban homogén réteg létrehozásával reagálnak, míg egy szomszédos sávban semmi reakció nem játszódik le. Erre a sajátosságra feltehetően a pórusfolyadék minőségének és viselkedésének van lényeges befolyása s az eredeti üledék pórusfolyadéka tömegének redukciója az üledék konszolidációja során maga is komplex transzport probléma. De megkérdőjelezhető a homogénnek tűnő rétegek homogenitása is, amennyiben az elektron mikropróba vizsgálatok szerint az ásványok között

csak lokális egyensúlyok alakultak ki és feltehetően csak a legközelebbi szomszédokra szorítkozó a kapcsolat.

A metamorf kőzetfáciesek egyfajta egyensúly közelítését jelentik. Ugyanekkor azonban még mindig feltehető a kérdés, hogy vajon a metamorf kőzetek közvetlenül érik el az adott körülményeknek megfelelő maximális metamorfózis fokot, vagy át kell menniük minden megelőző alacsonyabb fokon.

A magmás kőzetekkel kapcsolatosan is felvethető egy sor kérdés, amelyek ismét csak a fizikai-kémia alapján közelíthetők meg. Ha egy láva üvegesen szilárdul meg a gyors hűlés következtében, milyen hatásra indul meg benne a későbbi kristálykezdemények kialakulása. A lehűlt lávában képződött üveg hosszú geológiai időkön át is megmaradhat, ugyanakkor bizonyos körülmények között gyorsan devitrifikálódhat. Hogyan lehetséges a nátrium és a kálium teljes és szelektív kicserélődése a földpátban a szerkezet megzavarása nélkül?

Nem szükséges a példákat tovább folytatni, kézenfekvő, hogy mindezekben a folyamatokban lényeges szerepe van a diffúziónak. Eltekintve most attól, hogy vajon a folyamat leírására, illetve közelítésére az egyes atomok kicsiny diszkrét mozgásainak sorozatával számolnak, vagy a diffundáló anyagot kontinuumként kezelik a diszkrét atomos szerkezet nélkül, bizonyos problémák adódnak. Így kevéssé ismert a diffúzió mechanizmusa olyan komplex kristályszerkezetekben, mint a szilikátok. Ismert viszont az, hogy a szennyezések nagy mértékben befolyásolják a diffúziós sajátságokat, s éppen ezért érthető a törekvés, hogy a kristály valódi diffúziós sajátságait meghatározandó mind tisztább és tisztább kristályokkal igyekeztek a méréseket elvégezni. Azonban — s ez állandóan visszatérő probléma — a természetes folyamatok, természetes képződmények, ásványok, kőzetek vizsgálata során, történjék az geokémiai vagy ásvány-kőzettani szempontból, általában nem tiszta anyagokkal van dolgunk, s bennünket éppen az érdekel, hogy a természet adta anyagok milyen sajátságokkal rendelkeznek. Viszont kellő számú vizsgálat hiányában kevéssé ismert annak mértéke, hogy a természetes ásványokban az idegen anyag (nyomelemtartalom) hogyan befolyásolja a diffúziót.

Az elektron mikroszonda bevonulása a geokémiai vizsgálatok fegyvertárába már lehetővé tette a koncentráció grádiens meghatározását mikron nagyságrendű transzport esetében, amely eredményekből már tovább lehet lépni a diffúziós koefficiens meghatározása felé. Azonban az elektron mikropróba analitika érzékenysége nem minden elemre a legmegfelelőbb, illetve a feloldása nem elégséges, ha az anyag transzport szubmikron nagyságrendű.

Közismert tény az is, hogy a nukleáció és a kristálykezdemény növekedési sebességének a viszonya mennyire meghatározó a textúrára, s hogy a kristálycsírák vagy a már meglévő kristályszemcsék növekedése a szilárd fázisban vagy az azt körülvevő folyadék fázison át lejátszódó diffúziótól függ. Jelenlegi ismereteink azonban nem elégségesek a számítandó nukleációs sebességre vonatkozó számos ásványképződési folyamat esetében.

Ebből a néhány példából is kitűnik, hogy a geológiát érdeklő anyagvándorlás mechanizmusának értelmezése, a mélyebben fekvő összefüggések feltárásának igénye megkívánja a termodinamikai és reakciókinetikai értelmezést.

Térjünk át egy másik területre: a magmás kristályosodás befejező szakaszában, a hidrotermális szakaszban az érces és nem érces ásványok kiválása vizes oldatokból történik, mely vizes oldatok a mellékkőzetre is hatást gyakorolhatnak, s azokban különböző elváltozásokat okozhatnak. Érthető módon elméleti és gyakorlati szempontból egyaránt lényeges ezen folyamatok lényegének megismerése, amely folyamatokban fontos szerepe van a különböző vegyületek oldhatósága alakulásának a különböző paraméterek függvényében, mint a hőmérséklet, oldat összetétel, pH stb., de hasonlóan lényeges a különböző lehetséges ionfajták stabilitási viszonyainak a vizsgálata is. Ismét a kémiai transzport kérdéseivel állunk szemben, mint az olvadékok esetében, csak itt vizes oldatokkal kell számolnunk.

Nem kevésbé lényeges kérdés a komplexképződés, valamint a különböző szilárd szulfid fázisok és megfelelő fémkomplexeik közötti egyensúlyok vizsgálata. E kérdéskörnek rendkívül nagy az irodalma, érthető módon, hiszen e folyamatok viszonylag könnyebben modellezhetők és vizsgálhatók, mint a nagy hőmérsékletű olvadékokban lejátszódó folyamatok. E vizsgálatoknak nagy az elméleti és gyakorlati jelentősége geokémiai és ásványtani szempontból egyaránt, de még a leggondosabban kivitelezett modell-kísérletek is csak akkor jelentenek előrehaladást, ha az értelmezés kellő fizikai-kémiai alapokon nyugszik.

Egy másik problémakör, amelyben a geokémia és a kémia kapcsolata ismét nyilvánvaló, a szulfidos érctelepek mállásának értelmezése, a mállási folyamatok mechanizmusának a tisztázása.

Tegyük fel, hogy különböző érctelepekben azonos az ércásvány asszociáció, azonban azt észleljük, hogy a telep felső zónájában, az oxidációs övben az egyik ércásvány, míg a másik érctelepben egy másik ércásvány oxidációja, oldódása a jelentősebb, s ennek következtében a mélyebb szintekben más és más fém dúsulásával lehet számolni.

A magyarázatért az elektrokémiához kell nyúlnunk. A szulfidos ércásványok zöme elektromosan vezet és az érctelepben egymással is és egy közös elektrolittel, a telepben cirkuláló, ill. lefelé szivárgó oldattal érintkeznek. Az ércasszociáció egyes tagjai oxidálódnak, s az oxidáció során oldhatatlan szulfátok, illetve oxidok képződnek és helyben maradnak, illetve vízben oldható szulfátok képződnek, s a híg vizes oldatokkal lefelé húzódnak a kőzet pórusain, repedésein át. A szulfidos ércásvány-asszociációk ugyanúgy viselkednek, mint a lokális elemek, felállítható egy feszültségi sor, s ha a feszültségi sorban két egymástól távolabb eső szulfid érintkezik, a nemesebb az oldódástól védett, míg a kevésbé nemes fog anódként viselkedni s oxidálódni, nagyobb mértékű

oldódást mutatva, mint amilyen észlelhető, ha egyébként azonos körülmények között, azonos oldattal egyedül érintkezik.

Valami különbség természetesen van a fémek és az ásványok ezen sajátságainak összehasonlításánál. Bajos például a „szfalerit" elektródpotenciáljáról beszélni, mert az attól függ, hogy mennyi a szfalerit rácsába beépült idegen ion, hogy mennyi FeS-t vett fel a rácsába, ez viszont a keletkezési hőmérséklettől is függ, így a különböző Fe-tartalmú szfaleritek a „szulfidok feszültségi sorába" más és más helyre illeszthetők be, s ennek folytán lehetséges, hogy azonos ércasszociáció esetében is az egyik telepben a szfalerit jelentős mértékben fog oxidálódni és oldódni, a másik telepben pedig nem vagy alig mutat hajlamot az oxidációra.

Végső fokon az elektrokémia megállapításait alkalmazva írhatjuk le a szulfidos érctelepek oxidációjának, mállásának mechanizmusát s vonhatunk le következtetéseket arra vonatkozóan — ismervén a primér telep összetételét és az adott környezetben ható oldatok jellegét —, hogy a telep oxidációs övében mely ércásványok oxidációjára kerülhetett sor, s hogy ennek következtében a cementációs övben mely fémek dúsulásával lehet számolni. Ez utóbbi kérdésben természetesen már lényeges szerepet játszik egyrészt az oxidáció során keletkezett vegyületek oldhatósága, nemkülönben a környezet jellege. Más lesz a helyzet szilikátos mellékkőzet és ismét más egy, a leszivárgó híg, savas, vizes oldatokat semlegesíteni képes karbonátos mellékkőzet esetében. Vagyis ismét csak az adott geológiai környezet sajátságait is figyelembe véve lehet érvényes, vagy legalábbis valószínűsíthető megállapításokat tenni.

A gondolatmenetet folytatva, utalhatunk a mállást követő anyagszállításban, majd a transzportot követő üledékképződés során a különböző fázisok kiválásában a redox-potenciál és a pH szerepére is. Erre is csupán néhány példát:

A kőzetben egymás mellett, egyazon vegyület rácsában szerepel a Fe^{2+} és a Mn^{2+}. A mállás, szállítás és az üledékképződés során ezek egymástól teljesen elkülönülhetnek éppen a Fe^{2+}/Fe^{3+}, illetve az Mn^{2+}/MnO_2 rendszerek redoxi normálpotenciáljában, valamint a megfelelő hidroxidok kicsapódási pH tartományában fennálló különbségek következtében.

Minthogy a felszínen és felszínközelben a folyamatok vizes közegben játszódnak le, ismét csak az elektrokémia ad választ arra is, hogy természetes körülmények között egyáltalában milyen oxidációs-redukciós folyamatokkal lehet számolni, hiszen a lehetőségeket a hidrogén-elektród, illetve az oxigén-elektród potenciáljának a pH-tól való függése határolja be.

Ismert az is, hogy a 2-értékű Mn-t tartalmazó mangánkarbonát mellett a magasabb értékű Mn ionok közül a 4-értékű állapot a leggyakoribb MnO_2 formájában (eltekintve most az MnO_2 legkülönbözőbb módosulatainak említésétől), de már lényegesen kisebb a gyakorisága a 3-értékű Mn-t tartalmazó γ-MnOOH-nak, a manganitnak. Az is tudott — s a hazai úrkúti telepben is

tapasztaltuk —, hogy az üledékgyűjtő-medence mélyebb részein a mangán általában kétértékű alakban karbonátként válik ki, míg a medence peremi részén, a hajdani partközelben az MnO_2 (piroluzit-pszilomelán) az uralkodó, illetve a kettő között húzódik egy, a manganit viszonylagos gyakoriságával jellemezhető sáv. Erre a kérdésre is az elektrokémiától várható a válasz, kijelölvén az Eh és pH függvényében a különböző mangánvegyületek — karbonátok, oxidok, oxid-hidrátok — stabilitási mezőit.

Az oxidációs potenciállal, az Eh-pH összefüggésekkel jellemezhető az uránium és a thórium geokémiai viselkedése is. Az U^{4+} oxidja (UO_2) vízben csak kevéssé oldódik, azonban a mállás körülményei között viszonylag könnyen oxidálódik. Ez azonban nem vonatkozik egyéb, ugyancsak U^{4+} tartalmú ásványokra, mint az U-tantalátok, -niobátok, -foszfátok, amelyek az oxidációnak ellenállanak, oldhatatlanok és a törmelékes üledékben dúsulnak. A mállás és az oxidáció övében az uránium elsősorban 6-értékű alakban, főleg uranil gyök formájában van jelen, illetve ez a forma a gyakori és jellemző. Az uranilt bizonyos körülmények között azonban a vas(II) redukálni képes s ez a magyarázata, hogy uránszurokérc-telepek kíséretében gyakran találunk hematitos udvarokat, betelepüléseket. A hidrotermális urántelepekre jellemző alacsony thórium tartalmuk, holott a magmás kristályosodás korábbi szakaszában az U^{4+} és Th^{4+} még együtt szerepeltek. Magyarázatként erre is az uránium-oxidnak uranillá történő oxidációja szolgál, ami lehetővé tette, hogy uranilként oldatba kerüljön s így elkülönüljön a nem oxidálódó thórium-oxidtól.

Az izotóp kémiai tanulmányok is egyre jelentősebb szerepet játszanak a metamorf s általában földtani folyamatok tanulmányozásában, sőt bizonyos folyamatoknak nemcsak az értelmezése, hanem egyáltalában a megragadása is bajos volt az izotópos technika bevezetése előtt. Például a szilárd földkéreg leggyakoribb eleme az oxigén, több mint 90 térfogatszázalékot jelent. Érthető módon a geokémia egyik lényeges kérdése az oxigén vándorlás mechanizmusának és mértékének a vizsgálata a geológiai idők folyamán. Mivel az oxigén ionok száma lényegében állandó marad a legtöbb kiszorításos reakcióban, az izotópos vizsgálatok bevezetése előtt a szokványos kémiai módszerekkel meglehetősen nehéz lett volna az oxigén migrációját és kicserélődését meghatározni a kőzetekben és ásványokban. Az O természetes stabilis izotóp arányainak ismeretében, a minta O^{18}/O^{16} arányát viszonyítva a standardnak vett arányhoz, számos geokémiai folyamatban vizsgálható az oxigén vándorlása. A legalacsonyabb és egyben a legkisebb intervallumon belül változó a magmás kőzetekre vonatkozó $\delta\ O^{18}$ érték, míg az üledékes kőzeteké a legnagyobb (az előzőké kb. 5,2—10 ‰, az utóbbiaké 14—20 ‰ között változik), a metamorf kőzetekre vonatkozó intervallum a legszélesebb (9—19 ‰) s egyik végén a magmás kőzetek, a másik végen az üledékes kőzetek értékeit fedi át. Az oxigén izotóparányokat három fő területen alkalmazzák, így a) az oxigéntartalmú ásvány képződési hőmérsékletének a meghatározására; b) egy adott ásványasszociáció

oxigéntartalmú ásványai közötti egyensúlyi vagy nem egyensúlyi állapot meghatározására; c) hidrotermális oldatok eredetére, természetére vonatkozó információk szerzésére, amely oldatból az adott ásványtársulás keletkezett.

A felhozott példák feltehetően elegendők voltak annak bemutatására, hogy a geokémia tárgykörébe tartozó kutatásoknak szoros kapcsolata van a kémiával, hogy a további haladás még inkább megkívánja a kapcsolatok erősítését, s hogy a felvetett kérdéscsoportok a kémikusok érdeklődésére is számot tarthatnak.

A felvázolt képből kitűnt, hogy a geokémia és a kémia közötti szoros kapcsolat a geokémia kialakulásának és fejlődésének kezdeti időszakától kezdve szükségszerűen fennállott, s nem véletlenül kapott hangsúlyt már a bevezetőben is a geokémia és a kémia közötti együttműködés szükségessége, éppen az előbbi további fejlődése és előrehaladása érdekében. Míg a földtudományokon belül, az egyes ágazatok között az együttműködés nemcsak szükséges, de jónak is mondható, addig nálunk a nemzetközi gyakorlathoz képest — és ez hangsúlyozottan egyéni véleményem — bizonyos lemaradás észlelhető a kémiával, illetve a kémikusokkal közös interdiszciplináris kutatásokban, illetve a geokémiai kutatások eredményeinek interpretálása során a fizikai-kémia alkalmazásában.

Ennek egyik oka feltehetően abban jelölhető meg, hogy a geokémiával foglalkozók zöme a geológia, az ásványtan és a kőzettan oldaláról és ennek megfelelő alapképzettséggel közelítette meg a geokémiai kérdéseket, s kevesebben jutottak el a geokémiai témák iránti érdeklődéshez és kutatásokhoz a kémia oldaláról. A földtudományok bázisán állók — legyenek bármennyire is kitűnő szakemberek a maguk szakterületén — nem biztos, hogy minden területen a természetes folyamatoknak olyan fizikai-kémiai alapokon nyugvó kvantitatív értelmezését tudják adni, ami a folyamat lényegébe való behatolást jelenti, a kémiai oldalról való közelítésnél felmerülhet a megfelelő földtani, geokémiai szemlélet hiánya, ami nélkül viszont egyáltalában nem lehet geokémiáról beszélni.

A másik ok pedig talán abban rejlik, hogy a múltban, a geokémia fejlődésének azon szakaszában, midőn az egyes tudományágazatok elkülönülése még nem volt olyan mértékű, mint manapság, egy kutató is rendelkezhetett egy személyben azon leglényegesebb ismeretek összességével, amelyek képessé tehették egymagában is a geokémiának kora színvonalán álló művelésére. A fejlődés magával hozta differenciálódás, a felvetődő és megoldandó problémák egyre sokrétűbbé válása miatt a geokémia eredményes és hatékony művelése egyre több és több követelményt támaszt a kutatókkal szemben.

Amíg a nem is olyan távoli múltban — legalábbis hazai viszonylatban — a geokémia szervetlen vonalának a művelése állott az érdeklődés homlokterében, a kutatónak a földtani szemléleten nyugvó geokémiai ismeretek mellett elsősorban analitikai kémiai, szervetlen kémiai, kolloidkémiai és fizikai-kémiai

alapismeretekre volt szüksége, vagy legalábbis ilyen ismeretekkel rendelkező együttműködő partnerre.

Amilyen ütemben azonban kialakult a szerves geokémia — amiben nem csekély szerepe volt és van az állandóan növekvő energiaigénynek is —, már ezek az ismeretek kevésnek bizonyultak, s melléjük felsorakozott a szerves kémiai, a biológiai, a biokémiai és a megfelelő vizsgálati módszertani ismeretek szükségessége is.

Túl nagy a követelmény, semminthogy annak egy személy egyedül megfelelhessen várni, hiszen bajosan állíthatja azt valaki, hogy mindehhez egy személyben és kielégítő mélységben ért. Éppen ezért szükséges egyrészt a kémikus és a geokémikus közötti párbeszéd, melynek hiányában a kémikus figyelmét esetleg elkerülik azok a földtudományokkal, a geokémiával kapcsolatos kémiai jellegű problémák, amelyek pedig számot tarthatnának érdeklődésükre, másrészt a két tudomány művelői közötti munkamegosztáson nyugvó együttműködés elősegítése minden olyan témában, melyben lényeges előrehaladás csak a két tudomány művelőinek összefogásából származhat.

A földtudományok s köztük a geokémia előtt gyakorlati oldalról nézve jelenleg a legfontosabb kutatási feladat az ország ásványi nyersanyagprognózisában elvégezni a maguk dolgát. Azonban a kutatás nemcsak abból áll, hogy a földtudományok a bányászat számára megjelölik a valószínűsíthető és hasznosítható nyersanyaglelőhelyeket, hanem a kutatásoknak ki kell terjedniök a már ismert ásványi nyersanyagok hasznosítási lehetőségeire is. Ahogyan a geokémiai kutatásokban szükségszerű az interdiszciplináris kutatások megteremtése és kifejlesztése az egymást kölcsönösen segíteni tudó tudományágak között, az ásványi nyersanyagok komplex hasznosításával kapcsolatos kérdések is bőséges lehetőséget nyújtanak a geokémikus, a mineralógus és a kémikus gyümölcsöző együttműködésére, amire a vonatkozó országos és tárca szintű főirányok vagy célprogramok megadják a lehetőséget, csak élni kell vele.

Összefoglalás

Az előadás ismerteti a geokémia kialakulását, kapcsolatát az egyéb földtudományi ágakkal és részletes vizsgálat tárgyává teszi a kémiai tudományokkal való viszonyát. Számos példával kerül bemutatásra, hogy napjaink geokémiája nemcsak felhasználja a modern műszeres analitika adta lehetőségeket, hanem — speciális igényeivel — kihat annak fejlődésére is. A geokémiai kutatások kiértékelése, szerző ezt részletesen alátámasztja, a fizikai-kémiai — ezen belül elsősorban az elektrokémiai és a termodinamikai — a szervetlen kémiai és a kolloidkémiai ismeretek széles körű és magas szintű alkalmazását igényli. A geokémia új ága, a szerves geokémia pedig a szerves kémia, sőt a biológia és a biokémia ismeretanyagára is épít.

A mai geokémiát és annak jövőbeni fejlődését e széles körű és egyre fokozódó interdiszciplinaritás jellemzi. Szerző véleménye szerint éppen ezért nagy szükség van a geokémikus és kémikus közötti párbeszédre, a kapcsolatok elmélyítésére.

Summary

The evolution of geochemistry and its relation to other branches of geology are discussed and the correlation between geochemistry and chemical sciences is investigated in detail. A number of examples are given to illustrate that geochemistry in its present state not only utilizes the possibilities offered by up-to-date instrumental analysis but enhances also its development by raising special demands. The evaluation of geochemical researches, as supported by the author by detailed evidences, requires the wide and high-level application of physicochemical (mainly of electrochemical and thermodynamical) knowledge, knowledge of inorganic chemistry and colloid chemistry. A novel branch of geochemistry, organic chemistry is based in turn on the knowledge of organic chemistry, further also of biology and biochemistry.

Present-day geochemistry and its development in the future are characterized by this wide and ever more and more widening interdisciplinarity. Therefore dialogs between geochemists and chemists and deepening of their correlations are very desirable.

Kémiai Közlemények 50. kötet 1978 p. 287—295

ÚJABB EREDMÉNYEK AZ ADSZORBEÁLT MOLEKULÁK INFRAVÖRÖS SPEKTROSZKÓPIAI MÉRÉSTECHNIKÁJA TERÜLETÉN

SZILÁGYI TIBOR
MINK JÁNOS
a kémiai tudományok kandidátusa
(Magyar Tudományos Akadémia Izotóp Intézete, Budapest)

Érkezett 1977. április 26-án

Bevezetés

A katalízissel kapcsolatos adszorpciós jelenségek tanulmányozása jelenleg egyike az érdeklődés középpontjában álló kutatási területeknek. A katalizátorok felületén kialakuló molekuláris képződmények közvetlen tanulmányozására sikeresen alkalmazhatók a rezgési spektroszkópiai módszerek, különösen az infravörös spektroszkópia. Az utóbbi években jelentős fejlődésen mentek keresztül az infravörös spektroszkópiai berendezések. A hagyományos diszperziós készülékek érzékenységének fejlesztésével, a számítógépek on-line üzemű alkalmazásával és a nagy teljesítőképességű gyors interferométerek elterjedésével olyan berendezések állnak rendelkezésre, amelyek nagy mértékben megkönnyítik az adszorbeált molekulák spektroszkópiai vizsgálatát.

Hazánkban is üzemelnek ilyen nagyteljesítményű, gyors infravörös interferométerek és több kutatóhelyen foglalkoznak adszorbeált anyagok infravörös spektroszkópiai vizsgálatával is.

E kutatási területről hét évvel ezelőtt jelent meg először összefoglaló közlemény magyar nyelven [1a.], amelyet egy bővített kiadás követett [1b.]. Ezek főként a színképek értelmezésével, az elnyelési sávok hozzárendelésével foglalkoznak. A jelen összefoglaló célja röviden áttekinteni, hogy milyen irányokba fejlődött az adszorbeált molekulák vizsgálatának kísérleti technikája az elmúlt évtizedben, különös tekintettel a hordozómentes adszorbenseken végzett kutatásokra.

Hordozómentes adszorbensek, fém filmek

EISCHENS és munkatársainak iskolát teremtő közleményei óta [2—4] az infravörös spektroszkópia a fém-gáz határfelület tanulmányozásának egyik fontos eszközévé vált. A hatvanas évek végén néhány kitűnő könyv és össze-

* Az Anyag- és Molekulaszerkezeti Munkabizottság 1977. április 26-i ülésén elhangzott előadás.

foglaló jelent meg [5—8], köztük az egyik magyar nyelven [1a.], rendszerezve és értékelve az addigi eredményeket. Ezek a közlemények zömmel hordozós fémeken adszorbeált gázok vizsgálatáról számolnak be. Noha a nagy fajlagos felületű SiO_2, illetve Al_2O_3 hordozón diszpergált fém adszorbensek jól modellezik az ipari katalizátorokat, a kapott színképek értelmezése szempontjából spektroszkópiai alkalmazásuk ellen néhány súlyos kifogás merült fel:

1. A hordozók a 3000 cm^{-1} fölötti és 1200 cm^{-1} alatti frekvenciáknál olyan erősen adszorbeálnak, hogy ezekben a tartományokban a legjobb készülékek sem képesek értékelhető színképet produkálni. Az adszorpciós jelenségek tanulmányozás szempontjából különösen az 1200 cm^{-1} alatti tartomány elvesztése fájdalmas, mivel itt várhatók a fém—szén kötések vegyértékrezgései és néhány olyan deformációs rezgés, amely számos értékes információt szolgáltatna az adszorbeált állapotról.

2. A hordozó, ill. a fém és az adszorbátum között erős és bonyolult kölcsönhatás áll fenn, emiatt a színképek gyakran nehezebben reprodukálhatók [9—10].

3. A felület nagyon heterogén, állapotáról és tisztaságáról megbízhatatlan ismereteink vannak (pl. nincs mód a hidrogénes redukció előrehaladásának ellenőrzésére sem).

A hordozómentes adszorbensek (vákuumban párologtatott film vagy egykristály) alkalmazása megszabadít bennünket a fent említett nehézségektől. Számolnunk kell azonban azzal a ténnyel, hogy ilyenkor az adszorbens felülete kb. a geometriai területtel egyenlő, ezért a fényt abszorbeáló molekulák száma rendkívül csekély.

Vegyünk pl. 1 cm^2 felületű filmet, amelyen szén-monoxidot adszorbeáltattunk. Az egy molekula által elfoglalt területet 17 Å-nek ($1{,}7 \cdot 10^{20}$ m^2) véve, teljes borítottság esetén a felületen

$$\frac{10^{16}}{17} \simeq 6{,}0 \times 10^{14}$$

molekula található.

A CO abszorpciós koefficiense [11]:

$$\varepsilon = 2{,}0 \times 10^{10} \text{ cm}^2/\text{molekula}$$

és a Lambert—Beer-törvényből kapjuk, hogy:

$$A = \varepsilon cl = (2{,}0 \times 10^{-18}) \quad (6{,}0 \times 10^{-14}) = 0{,}0012,$$

ahol a cl szorzat az 1 cm^2 felületen aktuális (jelenleg egymolekulás mélységben) abszorbeáló molekulák száma.

Nagy érzékenységű berendezésre van tehát szükség ahhoz, hogy ilyen kis abszorbanciának megfelelő elnyelési energiát érzékelni tudjon. A korszerű interferencia elven működő, gyors infravörös spektrométerek a legalkalmasab-

bak ilyen gyenge jelek detektálására. Ezek érzékenysége az interferométereknek a diszperziós spektrofotométerekkel szemben tanúsított egyéb előnyei mellett még jelentősen növelhető a számítógép segítségével. Sokszor egymás után felvéve és összegezve a színképet a koherens jelek amplitúdója M-mel arányosan, a nem koherens jeleké (zaj) $\sqrt{M}$-mel arányosan növekszik. Végeredményben a jel/zaj viszony $\sqrt{M}$-mel változik, ahol M-mel a felvett spektrumok számát jelöltük. A valóságban tehát nem a sávok intenzitása növekszik, hanem a zajszint csökkenése folytán a gyengébb sávok is mintegy kiemelkednek az alapvonalból. Az on-line számítógéppel ellátott készülékeken egy-egy színkép felvétele egy másodpercnél rövidebb időt vesz igénybe és több ezer spektrum „másolható" egymásra. A kapott színképek minősége ordináta skála nyújtással tovább javítható.

Az adszorpciós küvetta

Az adszorbeált molekulák infravörös spektrumának vizsgálatára alkalmas cellának ideális esetben a következő követelményeket kell teljesítenie.

1. Nagy vákuum előállíthatósága. Ez igen fontos, mert a felület állapota szempontjából döntő jelentőségű a cellában maradó gázok mennyisége és összetétele. A hordozómentes adszorbensek kis felülete miatt különös gondot kell fordítanunk a tisztaságra. Noha a tökéletesen tiszta felület fogalma absztrakció, gyakorlatilag szennyezésmentesen tarthatjuk a felületet, ha elegendően nagy vákuumot biztosítunk. A minta egységnyi felületén időegység alatt ütköző molekulák száma a nyomás, a molekulasúly és a hőmérséklet függvénye:

$$N \simeq 2{,}65 \times 10^{24}\ p/\ (MT)^{1/2}\ (\text{molekula/m}^2\text{s})$$

(ha a nyomást Pa-ban mérjük),
azaz oxigénre, szobahőmérsékleten:

$$N \simeq 3{,}6 \times 10^{20}\ p\ (\text{molekula/cm}^2\text{s}),$$

ahol a p a nyomás Torr-ban. Egységnyi megtapadási valószínűséget feltételezve a felületen 10^{-7} Torr-nál néhány másodperc, 10^{-9} Torr-nál mintegy fél óra alatt jön létre teljes borítottság. Ilyen nagy vákuum alkalmazása újabb problémákat vet fel. A cellának kályházhatónak kell lennie. A NaCl vagy KBr küvettaablakok nagyon könnyen sérülnek a hőmérséklet változásakor a különböző mértékű hőtágulás okozta feszültség következtében, ezért ragasztásuk speciális [12—13].

2. Lehetőség az adszorbeáltatandó gázok bevezetésére, nyomás mérésére, szabályozására.

3. A minta hőmérséklete a fényútban változtatható és a hőmérséklet mérhető legyen.

4. Lehetőség a fémfilm in situ párologtatására. Orientált filmek készítéséhez szabályoznunk kell a párologtatás sebességét, a hordozó helyzetét és hőmérsékletét. Ez felveti a minta „több szabadsági fokú" mozgathatóságának kérdését vákuumban.

Noha az irodalomban számos küvetta leírása található, hiszen általában minden szerző saját tervezésű cellát használ, mindeddig olyan konstrukcióról nincs tudomásunk, amelyik az összes fenti követelményeknek eleget tenne.

Transzmissziós mérések

A leggyakrabban alkalmazott módszer szerint az adszorbens valamilyen infravörösben áteresztő lemezre (NaCl, KBr) párologtatott fémfilm. A film optikai tulajdonságai a szerkezetétől függnek, ui. nagy energiaveszteség léphet fel reflexió vagy szórás következtében. Néhány 100 Å vastagságú fémréteg áteresztése (ha nem tükörszerű) kb. 20—30 %, ami bőségesen elegendő színképfelvétel céljára. A legnagyobb problémát az okozza, hogy a kis adszorbeáló felület miatt a sávok intenzitása rendkívül csekély. Ennek ellenére 50 Å vastagságú filmen végzett mérésekről is olvashatunk [30]. Ilyen „vastagságban" a fém nem alkot folytonos réteget a szubsztrát felületén, ezért a hordozó-adszorbátum kölcsönhatás meghatározásának problémája ez esetben is fennáll, éppúgy, mint a Si és Al oxidok esetén. Számos közlemény foglalkozik alkáli halogenideken adszorbeált molekulák színképeivel [14—19]. Gevirzman és Kozirovski párologtatott Na, ill. Cs halogenideken CO-t adszorbeáltatott 77 K-en [20, 21]. Azt találták, hogy a Na-sókon a szén-monoxid egyetlen éles sávot ad 2157 cm^{-1}-nél (nagy borítottság esetén a sáv 4—5 cm^{-1}-gyel lejjebb tolódik), a Cs halogenidek színképeiben viszont dublett található mintegy 10 cm^{-1}-nyi szeparációval. Rao és Digman szerint [22] a felhasadás a szomszédos CO molekulák között fellépő dipól-dipól kölcsönhatás következménye.

Blyholder és munkatársai számos gáz adszorpcióját vizsgálták különböző átmeneti fémeken. Speciális technikájuk lényege, hogy a cella ablakát belülről vékony vákuumolaj réteggel vonják és be ebbe párologtatják a fémet (hasonlóan a szilárd anyagok mérésére elterjedt paraffinolaj-emulzió készítéséhez). Így a fém finom szemcsék alakjában helyezkedik el és a részecskék „összesülése" következtében fellépő nagy fényszórás elkerülhető. A módszer ellen szól viszont, hogy a minta felülete semmiképpen sem nevezhető tisztának, és bár az olaj csak gyenge kölcsönhatásba lép a fémmel (a szerzők szerint mintegy közömbös oldószernek tekinthető), az adszorpciós folyamatokat valamelyest befolyásolja.

Ezzel a módszerrel vizsgálták kénvegyületek színképét Ni és Fe filmeken [23]. H_2S és CS_2 nem adott sávot, az adszorbeált SO_2 színképe pedig jól egyezett a komplexekben kötött szulfátion sávjaival. Számos sávot asszignál-

tak Ni filmen adszorbeált merkaptánok színképében [24], többek között 360 cm^{-1}-nél, amely a Ni-S rezgésnek tulajdonítható. 80 °C-on az adszorbeált merkaptán a megfelelő olefinre bomlott, a felületen szulfidot hagyva hátra. H_2, etilén és szén-monoxid egymás utáni adszorpciója vason olyan sávokat adott, amelyek alapján felületi izopropoxid képződésére következtethetünk [27]. Szén-monoxid platinán három sávot eredményezett 2045, 1815 és 480 cm^{-1}-nél [26]. Utóbbi valószínűleg a Pt-C vegyértékrezgésektől származott. A CO adszorpcióját nikkelen [27—28], illetve N_2 kölcsönhatását Ni, Cr, Pt, Cu klaszterekkel [29] mátrix-izolációs technikával is tanulmányozták.

Tiszta párologtatott fémeken, ultravákuum körülmények között (10^{-9} Torr) vizsgálták adszorbeált CO színképét BRADSHAW és PRITCHARD [30]. A jól áteresztő kb. 50 Å vastagságú Fe, Co, Ni, ill. Cu, Ag, Au filmeken kötött CO színképe jól értelmezhető a Blyholder által javasolt elektronszerkezeti modell alapján. Eszerint az átmeneti fémeken kötött szén-monoxidban a C-O rezgés frekvenciája attól függ, hogy milyen erős a fémek betöltött d-pályáinak kölcsönhatása a CO üres π-lazítópályájával. Mivel a π-kötésrend növekedése a C-O kötés gyengülésével jár, a C-O frekvencia csökkenése várható. Ezt BLYHOLDER kísérleti adatokkal is alátámasztotta V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni soron végzett méréseivel [31]. Bradshaw és Pritchard színképein az átmeneti fémeken a C-O frekvencia rendre 2020, 1975 és 1930 cm^{-1}-nél, míg a nemesfémek esetében 2105, 2160 és 2110 cm^{-1}-nél jelentkezett. Az előbbiek tehát a fenti elméletének megfelelően viselkednek, a nemesfémek esetében megfigyelhető látszólagos ellentmondás pedig azzal magyarázható, hogy a fém-szén kötés csak gyengén π jellegű, illetőleg az ezüstön (amely kiugróan nagy frekvenciát ad) ez a hatás gyakorlatilag nem jelentkezik, és a kötés tisztán σ természetű.

A fentieknél jóval bonyolultabb rendszerek is sikeresen vizsgálhatók. BLYHOLDER [32] számos különböző oxigéntartalmú vegyületet (alkoholokat, aldehideket, ketonokat, epoxidokat) adszorbeáltatott vanádium filmen. Megállapította, hogy ezek a molekulák oxigénen keresztül, tehát alkoxid formájában kapcsolódnak a fémhez. Minden esetben azonosítani lehetett a fém-oxigén rezgés sávját is, az 500—600 cm^{-1} közötti tartományban.

Fe és Ni felületén adszorbeált acetil-aceton színképe jól egyezik a megfelelő komplexekével [33]. A félvezetőkutatás szempontjából érdekes a germánium filmeken kötött vegyületek infravörös spektroszkópiája [34—36].

Reflexiós mérések

A reflexiós módszer számos változatban ismeretes, ezek közül néhányat adszorbeált molekulák vizsgálatára is alkalmaztak, így pl. a belső reflexiót, illetve a gyengített totálreflexiót [37—40], a diffúz reflexiót [41] és az ellipszometriát [42].

Legjobban a GREENLER által javasolt reflexiós-abszorpciós technika terjedt el. Ennél a módszernél az adszorbens két párhuzamos, jól reflektáló fémtükör, amelyek felületén helyezkedik el a vizsgálandó gázréteg. A fény többszörösen visszaverődve a fémfelületről, újra meg újra áthalad az adszorbeált rétegen. Elvileg tehát transzmissziós módszerről van szó. A sávok intenzitása és a jel/zaj viszony erősen függ a fény polarizációs állapotától és a minta geometriájától [43—47]. A beeső fénynek a beesési síkra merőleges komponense a visszaverődéskor kb. 180°-os fázisváltást szenved bármilyen beesési szög esetén, ezért a beeső és visszavert sugár közötti interferencia következtében kioltódik. A beesési síkkal párhuzamos komponensre az interferencia a legerősebben kb. 88°-os beesési szög esetén konstruktív. Végeredményben a gerjesztő fény a felületen olyan elektromos teret hoz létre, amelynek csak a felületre merőleges komponense van, tehát ez csak azokkal a rezgésekkel léphet kölcsönhatásba, amelyekben a dipólusmomentum változás ugyanilyen irányú. A reflexiók számának növelésével a jel/zaj arány eleinte növekszik, később a zajszint emelkedése folytán csökken. Az optimum a fém optikai tulajdonságaitól függ. Jól reflektáló fémek (Cu, Au) esetén több (8—10), átmeneti fémeken kevesebb (max. 2—3) reflexió használható. A tükrök távolságának optimuma 0,5—0,7 mm. Mivel a cella általában nem fér el a szokásos spektrométerek mintaterében, a fényt egy bonyolult tükörrendszer segítségével ki kell onnan „hozni", a minta tükrei közé fókuszálni, majd a kilépő nyalábot újra visszavezetni a készülékbe a monokromátor felé. Ehhez rendkívül pontos optikai beállítás szükséges, különben drasztikus fényenergia-veszteség léphet fel. Kétsugaras üzemmódban a referencia-fényutat is ugyanilyen mértékben meg kell hosszabbítani, a hátteret kiegyenlítendő. A kisegítő tükörrendszeren adszorbeált szennyeződések szellemsávokat produkálhatnak, ezért a színképek értékeléséhez fokozott óvatosság szükséges.

A fent említett nehézségekkel magyarázható valószínűleg, hogy a GREENLER által nagyon érzékenynek jósolt módszerrel szinte kizárólag csak szén-monoxidot mértek, amely relatíve erős sávokat ad [48—55].

RATAJCZYKOWA a hidrogén-palládium rendszert vizsgálta egyszeres reflexióval [56], HORN és PRITCHARD etánt és etán-d_6-ot mért réz egykristály (110) felületén [57].

Emissziós mérések

Potenciálisan sokat ígér az emissziós infravörös spektroszkópiai módszer, mégis meglepően kevés próbálkozás található az irodalomban. Adszorbeált gáz emissziós színképéről nincs adatunk. Bizonyos területeken, mint pl. a korróziós jelenségek, elektródok felületének vizsgálata, jól alkalmazható, különösen olyan esetekben, amikor a reflexiós és transzmissziós módszerek nem használhatók (átlátszatlan, egyenetlen felületek mérésére).

Legújabban KEMBER és SHEPPARD [58] számol be rézlemezen keletkező oxidréteg emissziós színképéről. A felvételek Digilab FTS-14 típusú interferométeren készültek. A háttér spektrumot a mintával azonos hőmérsékletű, az ideális fekete testhez képest kb. 80 %-os emittanciájú „szürke" sugárzó szolgáltatta. A spektrométer számítógépe segítségével, 800 egymás utáni felvételből átlagolva a jel/zaj arány nagymértékű növekedését érték el és már 135 °C-on kitűnő minőségű spektrumot kaptak. Cseppfolyós nitrogénnel hűtött Hg-Cd tellurid detektort használva a szobahőmérsékleten is kielégítő emissziós színkép regisztrálható. 150°C-ig oxidréteg képződése nem volt észrevehető, 200 °C felett a felületi rétegben Cu_2O és CuO együtt fordul elő. A sávmaximumok 620, illetve 500 cm^{-1}-nél találhatók.

Az interferometria korábbi alkalmazásairól értesülhetünk Low közleményeiből [59, 60].

Röviden ennyiben foglalhatjuk össze az adszorbeált molekulák infravörös spektroszkópiájának méréstechnikája területén a — véleményünk szerint — legfontosabb eredményeket.

Összegezve megállapíthatjuk, hogy az utóbbi 7—8 évben főként a spektroszkópiai mérőeszközök fejlődése jelentette a minőségi előrehaladást ezen a területen. Méréstechnika szempontjából sokat foglalkoztak és foglalkoznak a reflexiós módszerek kidolgozásával, amelyek a bonyolult átalakítások miatt ma még nem válhattak az adszorpciós jelenségek tanulmányozásának rutin feladatává.

Rendkívül nagy jelentőséget tulajdonítunk — bár ezek kísérletileg a reflexiós módszernél is lényegesen nehezebbek — az emissziós infravörös spektroszkópiai vizsgálatoknak.

A spektroszkópiai mérőrendszerek érzékenységének további növelése mellett a hagyományos transzmissziós méréstechnika fejlesztésével egyidőben feltehetően e két területen (reflexió, emisszió) számíthatunk fejlődésre az elkövetkezendő években. Az új eredmények jelentősen ki fogják szélesíteni az adszorpciós jelenségek infravörös spektroszkópiai vizsgálatának körét, valamint tisztázhatók lesznek általuk azok a ma még ellentmondásos kísérleti adatok, melyek értelmezése nehezen áttekinthetővé teszi ezt a fontos szakterületet.

Összefoglalás

Áttekintettük az adszorbeált molekulák infravörös spektroszkópiájának utóbbi tíz évben megjelent irodalmát. Összefoglalónkban csak a hordozómentes fém adszorbensekkel foglalkozunk, különös tekintettel az említett időszak alatt bekövetkezett kísérleti fejlődésre és azokra a módszerekre, amelyek ezen a területen a leggyümölcsözőbbnek bizonyultak. A kísérleti adatok értelmezésekor jelentkező nehézségeket néhány tipikus példán keresztül mutatjuk be.

Summary

We intended to review the literature of the last ten years on the infrared spectroscopic investigations of adsorbed species. Only the unsupported metal samples as adsorbents are discussed in detail, special attention was devoted to the experimental developments during the mentioned period and to the techniques which proved to be most fruitful in this field. Difficulties in the interpretation of experimental data are demonstrated by some typical examples.

IRODALOM

1a. Varsányi Gy.: Kémiai Közlemények **31,** 153 (1960).
1b. Varsányi Gy., Holly S., Imre L., Molnárné Paál É.: Adszorbeált molekulák infravörös spektruma. A kémia újabb eredményei 7 (1971).
2. Eischens, R. P., Pliskin, W. A., Francis, S. A.: J. Chem. Phys. **22,** 1786 (1954).
3. Eischens, R. P., Francis, S. A., Pliskin, W. A.: J. Phys. Chem. **60,** 194 (1956).
4. Eischens, R. P., Pliskin, W. A.: Adv. Catal. *X* 1 (1958).
5. Little, L. H.: Infrared Spectra of Adsorbed Species, Academic Press 1966.
6. Hair, M. L.: Infrared Spectroscopy in Surface Chemistry, Marcel Dekker Inc. 1967.
7. Basila, H. R.: Appl. Spectrocs. Rev. **1,** 289 (1968).
8. Yates, D. J. C.: Catal. Rev. **2,** 113 (1968).
9. Parkyns, N. D.: J. Catal. **27,** 34 (1972).
10. Parkyns, N. D.: J. Phys. Chem. **75,** 526 (1971).
11. Heyne, H., Tompkins, F. C.: Proc. Roy. Soc. London **292,** 460 (1966).
12. Hannum, S., Mateyka, W. C., Possley, G. G.: Rev. Sci. Instr. **40,** 1254 (1969).
13. Bradshaw, A. M., Vierle, O.: Ber. Bunsengesellschaft **74,** 630 (1970).
14. Smart, R. St. C., Sheppard, N.: Chem. Commun. 468 (1969).
15. Zehne, S.: Forschrittsber. Kolloide Polym. **55,** 65 (1971).
16. Woodward, A. J., Jonathan, N.: J. Phys. Chem. **75,** 2970 (1971).
17. Smart, R. St. C., Sheppard, N.: Proc. Roy, Soc. London 320A, 417 (1971).
18. Folman, M., Kozirovski, Y.: J. Coll. Interface Sci. **38,** 51 (1972).
19. Kazuhiro, W.: Proc. Int. Conf. Solid Surf., 2nd 109 (1974).
20. Gevirzman, R., Kozirovski, Y., Folman, M.: Trans. Faraday Soc. **65,** 2206 (1969).
21. Gevirzman, R., Kozirovski, Y.: Trans. Faraday Soc. **67,** 2686 (1971).
22. Rao, B., Dignam, M. J.: J. C. S. Faraday II. **70,** 492 (1974).
23. Blyholder, G., Cagle, G. W.: Environmental Sci. Techn. **5,** 158 (1971).
24. Neff, L. D., Kitching, S. C.: J. Phys. Chem. **78,** 1648 (1974).
25. Blyholder, G., Goodsel, A. J.: J. Catal. **23,** 374 (1971).
26. Blyholder, G.: J. Phys. Chem. **74,** 4335 (1970).
27. Blyholder, G.: J. Chem. Soc. D. **10,** 499 (1971).
28. Blyholder, G.: J. Coll. Interface Sci. **37,** 753 (1971).
29. Burdett, J. K.: J. C. S. Dalton **15,** 1620 (1972).
30. Bradshaw, A. M., Pritchard, J.: Proc. Roy. Soc. London **316A,** 169 (1970).
31. Blyholder, G., Allen, M. C.: J. Am. Chem. Soc. **91,** 3158 (1969).
32. Blyholder, G.: Inorg. Chem. **9,** 302 (1970).
33. Kosaku Kishi: J. Phys. Chem. **71,** 4384 (1967).
34. Calahorra, Z.: Proc. Int. Conf. Solid Surf., 2nd 307 (1974).
35. Howe, R. F., Metcalfe, A.: J. C. S. Faraday I. **68,** 393 (1972).
36. Howe, R. F., Liddy, J. P., Metcalfe, A.: J. C. S. Faraday I. **68,** 1595 (1972).
37. Mattson, J. S., Mark, H. B., Weber, W. J.: Anal Chem. **41,** 355 (1969).
38. Mattson, J. S., Lee, L., Mark, H. B., Weber, W. J.: J. Coll. Interface Sci. **33,** 284 (1970).
39. Mark, H. B., Randall, E. N.: Symp. Faraday Soc. **4,** 157 (1970).
40. Rice, R. W., Haller, G. L.: J. Catal. **40,** 249 (1975).
41. Nobutsune Takezawa: Chem. Commun. 1451 (1971).
42. Dignam, M. J., Rao, B., Stobie, R. W.: Surf. Sci. **46,** 308 (1974).
43. Greenler, R. G.: J. Chem. Phys. **44,** 310 (1966).
44. Greenler, R. G.: J. Chem. Phys. **50,** 1963 (1969).
45. Greenler, R. G., Rahn, R. R., Schwartz, J. P.: J. Catal. **23,** 42 (1971).
46. Tompkins, H. G., Greenler, R. G.: Surf. Sci. **28,** 194 (1971).
47. Klottke, M. L., Greenler, R. G., Tompkins, H. G.: Surf. Sci. **32,** 231 (1972).
48. Zecchina, A.: J. Chim. Phys. et Phys. Chim. Biol. **67,** 1237 (1970).
49. Eckström, H. C.: J. Chem. Phys. **52,** 5435 (1970).

50. Low, J. D., McManus, J. C.: Chem. Commun. 1166 (1967).
51. Bradshaw, A. M., Pritchard, J., Sims, M. L.: Chem. Commun. 1519 (1968).
52. Pritchard, J.: Trans, Faraday Soc. **66,** 427 (1970).
53. Drmaj, D. T., Hayes, K. E.: J. Catal. **19,** 154 (1970).
54. Bradshaw, A. M.: J. Chem. Phys. **55,** 1487 (1971).
55. Bradshaw, A. M., Hoffmann, F.: Surf. Sci. **52,** 449 (1975).
56. Ratajczykowa, I.: Surf. Sci. **48,** 549 (1975).
57. Horn, K., Pritchard, J.: Surf. Sci. **52,** 437 (1975).
58. Kember, D., Sheppard, N.: Appl. Spectrosc. **29,** 496 (1975).
59. Low, M. J. D.: J. Catal. **4,** 719 (1965).
60. Low, M. J. D., Coleman, I.: Spectrochim. Acta **22,** 369 (1966).

Kémiai Közlemények 50. kötet 1978 p. 297—308

DIELS—ALDER-REAKCIÓ η^1-KÖTÉSŰ CIKLOPENTADIENIL-FÉM VEGYÜLETEKKEL*

BURSICS LÁSZLÓ

(A Magyar Tudományos Akadémia Izotóp Intézete, Budapest)

F. GORDON A. STONE

a „Royal Society" tagja

(Department of Inorganic Chemistry, The University, Bristol)

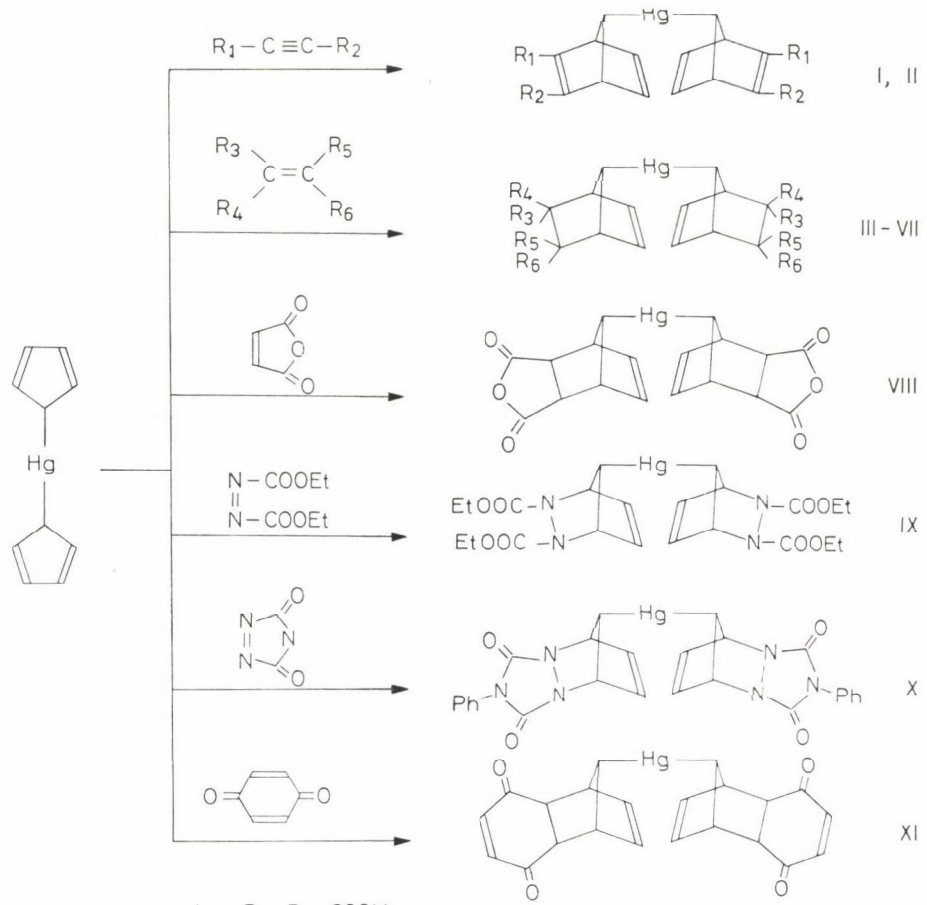
Érkezett 1977. augusztus 29-én

WILKINSON és PIPER a bisz(ciklopentadienil)-higany előállításával egyidőben közölte [1], hogy e vegyület készségesen reagál maleinsavanhidriddel addukt képződése közben. Ezt a tényt mint a vegyület η^1-(σ)-kötésének egyik bizonyítékaként értékelték, noha a képződött addukt szerkezetét alaposabban nem vizsgálták. A későbbiekben az irodalomban mindössze még egy utalás [2] található a bisz(ciklopentadienil)-higany és dienofil közötti reakcióra, amely ez esetben p-benzokinon volt. A bisz(ciklopentadienil)-higany Diels—Alder típusú reakcióban való vizsgálatának elmaradását talán érthetőbbé teszi az, hogy az irodalomban több olyan közlemény látott napvilágot, amelyben a vegyület η^5-(π)-kötésű (ún. szendvics) szerkezete [3—7], sőt az η^3-(π-allil) típusú [8] szerkezet lehetősége is felmerült. Érdekes továbbá, hogy a bisz(ciklopentadienil)-higany szerkezetének interpretálásához megelégedtek a különböző spektroszkópiai adatok értékelésével [9—14], és a diénszerkezetre nyilvánvalóan utaló Diels—Alder-reakció részletesebb tanulmányozása elmaradt. A bisz(ciklopentadienil)-higany szerkezetével kapcsolatos irodalmi vita egyértelmű végkövetkeztetés nélkül szakadt meg 1969-ben. Ugyanakkor számos közleményben [15—21] számoltak be az elfogadottan η^1-kötésű trimetilfém-ciklopentadién vegyületek (fém = Si, Ge, Sn) Diels—Alder-reakciójának tanulmányozásáról, amelyekből kitűnik, hogy ezt a vegyületcsoportot alaposan vizsgálták.

Közleményünkben beszámolunk a bisz(ciklopentadienil)-higany, a trimetil-szilil-, a bisz(trimetil-szilil)-, a trimetil-sztannil- és a bisz(trimetil-sztannil)-ciklopentadién Diesl—Alder-reakciójáról különböző dienofilekkel, különös tekintettel néhány fluor-olefin, illetve fluor-acetilén vegyület alkalmazására.

A bisz(ciklopentadienil)-higany általunk tanulmányozott Diels—Alder-reakcióit az 1. sémán (1. ábra) foglaljuk össze. A 2. séma (2. ábra) mutatja a szilil- és sztannil-ciklopentadién vegyületek hasonló reakcióit.

* Az MTA Elméleti Szerves Kémiai Munkabizottsága 1976. október 7—8-i ülésén elhangzott előadás nyomán.



I $R_1 = R_2 = COOMe$

II $R_1 = R_2 = CF_3$

III $R_3 = R_6 = F$; $R_4 = R_5 = CF_3$

IV $R_3 = R_5 = R_6 = F$; $R_4 = CF_3$

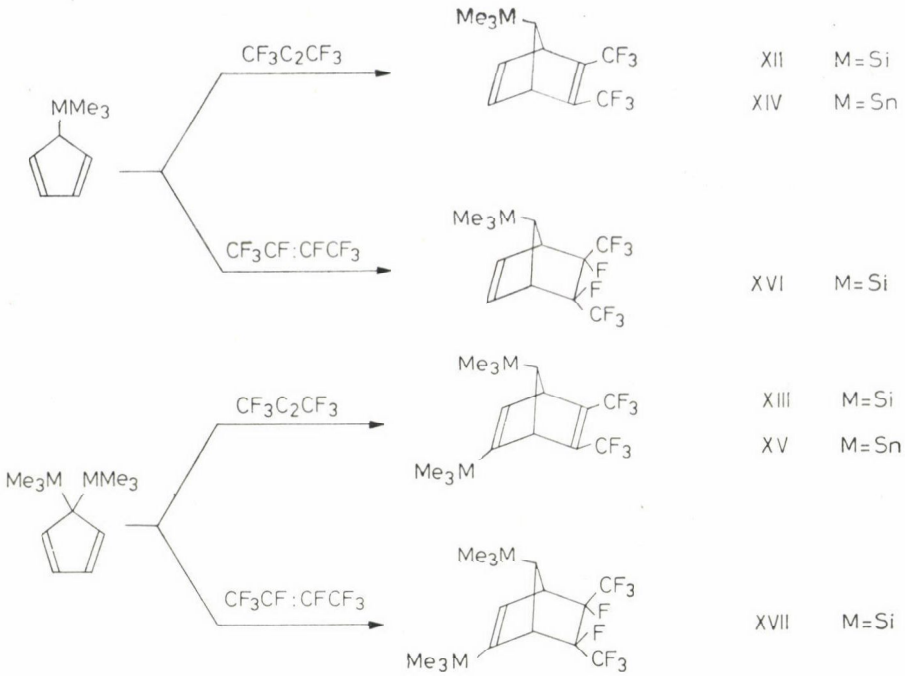
V $R_3 = R_4 = CF_3$; $R_5 = R_6 = CN$

VI $R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = CN$

VII $R_3 = R_6 = H$; $R_4 = R_5 = COOMe$

1. ábra. 1. reakcióséma

Az új vegyületek jellemzésére elementáranalízist, tömegspektrometriás molekulasúly-meghatározást (1. és 2. táblázat), ^1H nmr és ^{19}F nmr spektroszkópiát (3. táblázat) alkalmaztunk. További szerkezeti következtetéseket vontunk le a vegyületek ^{13}C nmr spektroszkópiai (4. táblázat) adataiból is.



2. ábra. 2. reakcióséma

Az ^1H nmr spektrumok jó egyezést mutatnak az irodalomból [16] ismert 7-szubsztituált norbornadién-, illetve norbornénszármazékok ^1H nmr adataival.

A IV vegyület ^{19}F nmr spektruma két sorozat jelet szolgáltat a IVa és IVb konfigurációknak megfelelően.



IVa IVb

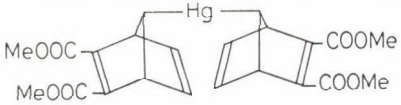
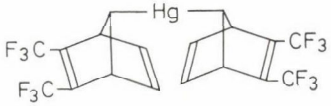
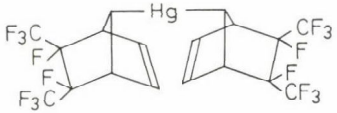
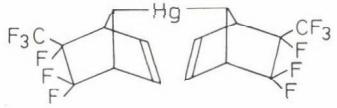
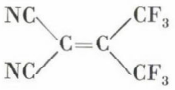
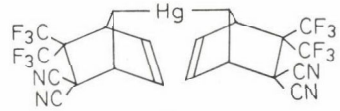
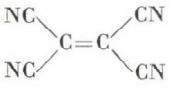
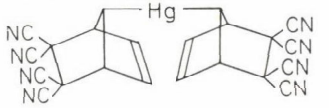
Az alacsonyabb kémiai sáveltolódással rendelkező CF_3 csoportot rendeltük hozzá az exo-térálláshoz, azon az alapon, hogy az egyik fluoratom F_b csak az F_a fluoratomhoz mutat csatolási állandót. Ugyanakkor az ismert XVIII vegyületben $J(F_{endo} - F_{endo}) = 0$ Hz [22], míg $J(F_{exo} - F_{exo} = 12{,}5$ Hz az ugyancsak ismert XIX vegyületben [22].

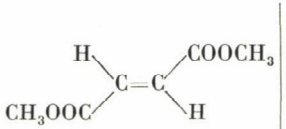
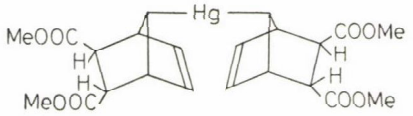
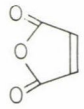
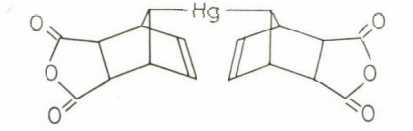
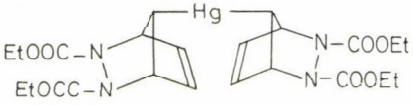
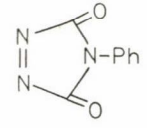
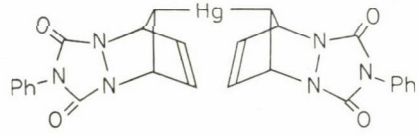
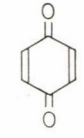
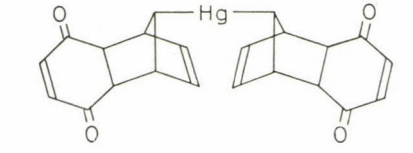


XVIII XIX

1. táblázat

A bisz(ciklopentadienil)-higany Diels–Alder-adduktjainak analitikai adatai

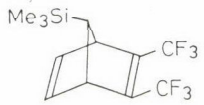
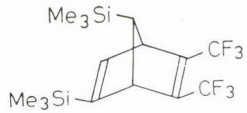
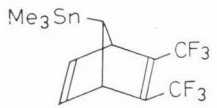
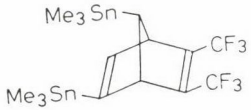
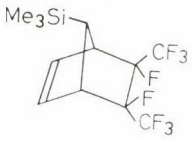
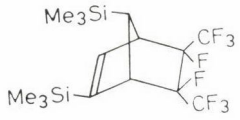
Dienofilek	Termékek	O.P. (°C)[a]	Molekulasúly[bc]	Analízis %[b]					
				C	H	F	N	O	Hg
$H_3COOCC{\equiv}CCOOCH_3$	I 	147–148	615 (614,99)	43,2 (43,0	3,8 3,6	— —	— —	20,6 20,8	33,4 33,6)
$F_3CC{\equiv}CCF_3$	II 	142	655 (654,85)	33,0 (33,0	1,5 1,5	34,7 34,8	— —	— —	30,8 30,7)
$F_3CCF{=}CFCF_3$	III 	176	735 (730,85)	30,1 (29,6	1,5 1,4	41,8 41,6	— —	— —	27,6 27,4)
$F_3CCF{=}CF_2$	IV 	154 boml.	632 (630,85)	29,8 (30,5	1,7 1,6	35,8 36,1	— —	— —	32,7 31,8)
	V 	190 boml.	—[d] (758,91)	35,4 (34,8	1,2 1,3	30,4 30,0	7,2 7,4	— —	25,8 26,5)
	VI 	100 boml.	—[d] (586,93)	45,4 (45,0	1,9 1,7	— —	18,8 19,1	— —	33,9 34,2)

	VII 	215	—[d] (619,01)	42,9 (42,7	4,0 4,2	— —	— —	20,9 20,7	32,2 32,4)
	VIII 	164	—[d] (526,89)	40,7 (41,0	2,8 2,7	— —	— —	18,4 18,2	38,1 38,1)
NCOOEt ‖ NCOOEt	IX 	158	—[d] (679,09)	39,4 (39,0	4,2 4,5	— —	8,1 8,3	18,7 18,8	29,6 29,4)
	X 	201	—[d] (681,04)	45,6 (45,8	3,1 3,0	— —	12,0 12,3	9,1 9,4	30,2 29,5)
	XI 	104	—[d] (546,97)	48,1 (48,3	3,4 3,3	— —	— —	11,8 11,7	36,7 36,7)

[a] Olvadáspontok nem korrigáltak.
[b] Számított értékek zárójelben.
[c] A molekulasulyok meghatározása tömegspektrometriásan történt.
[d] A tömegspektrumban molekulacsúcsot nem észleltünk.

2. táblázat

A szilil- és sztannil-vegyületek analitikai adatai

Dienofliek	Diének	Termékek	F.P. (°C/Hgmm)	Molekulasúly,[ab]	Analízis (%)[a]			
					C	H	F	fém
	$Me_3SiC_5H_5$	XII 	30/0,5	300 (300,32)	48,1 (48,0	4,6 4,7	37,9 37,9	9,4 9,4)
CF_3 | C ‖ C | CF_3	$(Me_3Si)_2C_5H_5$	XIII 	67/1,1	372 (372,51)	48,7 (48,4	6,1 6,0	30,4 30,6	14,8 15,0)
	$Me_3SnC_5H_5$	XIV 	46—48/0,4	392 (390,93)	37,0 (36,9	3,6 3,6	29,4 29,2	30,0 30,3)
	$(Me_3Sn)_2C_5H_4$	XV 	84—86/0,5	554 (553,73)	32,7 (32,6	4,1 4,0	21,0 20,6	42,2 42,8)
CF_3 | CF ‖ CF | CF_3	$Me_3SiC_5H_5$	XVI[c] 	42—45/0,7	337 (338,32)	42,9 (42,6	4,2 4,2	44,5 44,9	8,4 8,3)
	$(Me_3Si)_2C_5H_4$	XVII[c] 	55—56/0,2	410 (410,51)	44,0 (43,9	5,6 5,4	37,3 37,0	13,1 13,7)

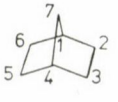
[a] Számított értékek zárójelben.
[b] A molekulasúlyok meghatározása tömegspektrometriásan történt.
[c] Izomerek elegye (lásd szöveg).

3. táblázat

Proton és ^{19}F NMR adatok

Vegyületek	^1H NMR (τ)[a]					^{19}F NMR ppm)[a]
	1,4	5,6	2,3	7	egyéb	
I	5,86	2,98	—	7,82	6,24 (CH_3)	—
II	5,88	2,92	—	7,80	—	61,8 (CF_3)
III[b]	6,60	3,59	—	7,97	—	IIIa: 73,1 (CF_3 *exo*), 74,0 (CF_3 *endo*), 165,5 (F*exo*), 162,9 (F*endo*); IIIb: 71,0 (CF_3), 158,4 (F); IIIc: 72,4 (CF_3), 156,7 (F)
IV[b]	6,59 6,78	3,40 3,69	— —	8,23	—	IVa: 73,5 (CF_3), 107,3 (F_a), 103,1 (F_b), 162,0 (F_c), $J(F_aF_b)$ = 235 Hz, $J(F_cF_b)$ = = $J(F_cCF_3)$ = 0 Hz; IVb: 74,6 (CF_3), 105,9 (F_a), 103,7 (F_b), 166,0 (F_c), $J(CF_3F_a)$ = 0 Hz, $J(CF_3F_b)$ = 10 Hz, $J(CF_3F_c)$ = 4 Hz, $J(F_aF_b)$ = 232 Hz, $J(F_aF_c)$ = 12,5 Hz
V	5,86 5,96	2,95 3,45	—	8,05	—	—
VI	6,44	3,10	—	8,12	—	—
VII	6,28	3,04	6,43	8,07	6,10 (CH_3)	—
VIII	6,20	3,64	6,52	8,15	—	—
IX	7,33	3,55	—	8,70	5,85 (CH_3) 8,70 (CH_3) 2,20	—
X	6,32	3,72	—	8,38	2,55 2,70 (Ph)	—
XI	6,10	3,32	6,50	8,22	2,92 (HC=CH)	—
XII	6,15	3,04	—	7,75	10,14	61,6 (CF_3)
XIII	5,88 5,98	2,82	— —	7,67	9,88 10,08	60,0 (CF_3), 62,1 (CF_3), $J(CF_3-CF_3)$ = = 8,8 Hz
XIV	6,00	3,02	—	7,61	9,99	61,8 (CF_3)
XV	5,91 6,08	3,00	— —	7,64	9,90 10,09	61,20 (CF_3), 61,15 (CF_3), $J(CF_3-CF_3)$ = = 2,4 Hz
XVI[b]	6,71 6,82	3,73	—	7,96	9,96	XVIa: 73,4 (CF_3exo), 74,3 (CF_3*endo*), 166,4 (F*exo*), 165,5 (F*endo*), $J(CF_3-CF_3)$ = 2,4 Hz, $J(CF_3$ *endo*-F*endo*) = 7,6 Hz; XVIb: 71,2 (CF_3), 159,3 (F); XVIc: 72,6 (CF_3)
XVII[b]	6,68 6,80	3,47	— —	8,00	9,89 10,00	XVIIa: 73,4 (CF_3 *exo*), 74,3 (CF_3 *endo*), 166,9 (F*exo*), 164,7 (F*endo*), $J(CF_3$ — — CF_3) = 2,4 Hz, $J(CF_3$ *endo*-F*exo*) = 7,6 Hz, $J(CF_3$ *exo*-F*exo*) = 8,1 Hz, $J(CF_3$ *exo*-F*endo*) = 13,0 Hz; XVIIb: 72,3 (CF_3); XVIIc: 72,6 (CF_3)

[a] A norbornán gyűrű számozása:



[b] Izomerek elegye.

4. táblázat

^{13}C NMR adatok

Vegyületek	C_1[a]	C_4[a]	C_2	C_3	C_5[b]	C_6[b]	C_7	CF_3	C (Egyéb)
I	59,1	59,1	156,6	156,6	145,9	145,9	109,5	—	51,9(OCH_3), 166,1(CO)
II	58,1	58,1	—[c]	—[c]	146,0	146,0	109,8	—[c]	—
XX	53,2	53,2	148,7	148,7	142,8	142,8	73,9	122,8(270[d])	—
XII	55,3	55,3	—[c]	—[c]	142,6	142,6	82,7	122,3(270[d])	−0,8($SiCH_3$)
XIII	58,3	56,5	151,7[j]	150,3[j]	155,0	152,7	83,0	122,3(270[d])	−0,9($SiCH_3$), −1,6($SiCH_3$)
XV	62,0(39)[e]	58,6(46[e],89[e])	—[c]	—[c]	157,1	154,3(37[e])	82,1(385[f],370[g])	122,3(269[d])	−9,2($SnCH_3$), −9,6(361[f],347[g]) ($SnCH_3$)
XXIa	49,0(22[h])	47,2(21[h])	—[c]	—[c]	135,5(6[h])	134,9(6[h])	45,3	122,8(283[d],32[h]) 122,3(281[d],29[h])	—
XVIa	51,1(22[h])	48,2(19[h])	—[c]	—[c]	134,9	134,1(6[h])	45,6	—[c]	−0,5($SiCH_3$)
XVIIa	52,2(20[h])	51,7(20[h])	—[c]	—[c]	149,8	143,6(6[h])	45,9	—[c]	−0,4($SiCH_3$) −1,6($SiCH_3$)

[a] Azokban a vegyületekben, amelyekben C_1 nem azonos C_4-gyel, bizonytalanság mutatkozik, hogy melyik jel melyik szénatomhoz tartozik. Csak a XV esetében lehetett a pontos hozzárendelést elvégezni azon az alapon, hogy a C_4 környezetében mindkét ón magtól eredő szatelitek mutatkoztak.

[b] XIII, XV, XVII esetében a két jel hozzárendelése a C_6 jel nagyobb intenzitása alapján volt lehetséges. XXI és XVI esetében ez a hozzárendelés kétséges.

[c] Ezeknek a szénatomoknak a jelei nem voltak mérhetőek az alacsony intenzitás és a C–F csatolás következtében.

[d] $^1J(CF-CF_3)$.

[e] $^2J(C-Sn)$.

[f] $^1J(C-^{119}Sn)$.

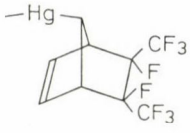
[g] $^1J(C-^{117}Sn)$.

[h] $^2J(C-F)$ vagy $^3J(C-F)$.

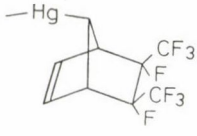
[j] E két jelnek a hozzárendelése fordítva is lehetséges.

A továbbiakban a ^{19}F nmr spektrumokban a sávok következetes hozzárendelése általánosan azon az alapon történt, hogy az *exo*-térállásban lévő fluoratomok magasabb sáveltolódással rendelkeznek, mint az *endo*-térállásúak.

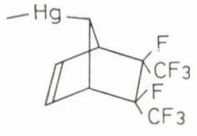
A III, XVI és XVII vegyületek ^{19}Fnmr spektrumaiból három-három izomer jelenléte tűnik ki. A főkompenons (~85%) mindhárom izomer esetében *transz*-térállású CF_3 csoportokat tartalmaz, amint azt a IIIa szerkezettel tüntettük fel.



IIIa



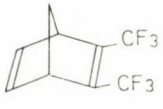
IIIb



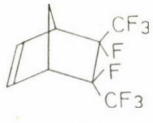
IIIc

Amint az várható, ez a konfiguráció két CF_3, valamint két F jelet szolgáltat az *exo*-, illetve az *endo*-térállásnak megfelelően, amelyeket a IV vegyületre megállapított összefüggés szerint értelmeztünk. A fennmaradó jelek a lehetséges két *cisz*-térállású izomer IIIb, IIIc vegyülettől származtak. Ezek közül az intenzívebb sávrendszert (~10%) a IIIb szerkezethez rendeltük hozzá azon az alapon, hogy ez tartalmazta az alacsonyabb sáveltolódású CF_3 és a magasabb sáveltolódású F jelet, ez esetben tehát a két CF_3 csoport az *exo*-térállású. A három izomer egyidejű jelenléte összhangban van a Diels—Alder-reakciókban észlelt ún. *cisz*-addíciós mechanizmussal, minthogy ^{19}F nmr vizsgálattal kimutattuk, hogy a dienofilként alkalmazott perfluor-but-2-én a *transz*- (70%) és a *cisz*- (30%) izomerek keveréke volt.

A I, II, XII, XIII, XV, XVI, XVII vegyületek ^{13}C nmr spektroszkópiai adatait a 4. táblázatban tüntettük fel a XX és XXI vegyület [23] adataival együtt, összehasonlítás céljából.



XX



XXI

A ^{13}C nmr adatok értelmezésével kapcsolatban általában nehézség nem merült fel, eltekintve attól a bizonytalanságtól, amelyet a 4. táblázat lábjegyzetében tüntettünk fel. Az észlelt sávok adatai jó egyezést mutatnak más norbornadién- és norbornénszármazékokéval [24]. A C_7 rezonanciajelek a norbornadiénszármazékoknál sokkal alacsonyabb értéknél jelentkeznek, mint a norbornénszármazékoknál, és további csökkenés mutatkozik az ón- és szilíciumvegyületek esetében. A higany szubsztitúció további alacsonyabb irányú sáveltolódást okoz.

Az új vegyületek infravörös spektrumában megtalálhatók a különböző funkciós csoportokra jellemző sávok, így I: 1727 és 1710, VIII: 1708, VII: 1846 és 1775, IX: 1715, X: 1725, XI: 1646 és 1660 cm^{-1} hullámszámoknál mutat erős karbonil rezgéseket. II—V és XII—XVII vegyületekben 1000—1350 cm^{-1} hullámszámtartományban mutatkoznak erős sávok, amelyek a C-F kötés jelenlétére utalnak. V esetében ezenkívül 2110 és 2210 cm^{-1} hullámszámnál, míg VI-nál 2130 és 2210 cm^{-1} -nél jelentkezik a nitrilcsoport vibrációs rezgése. A ν(CHg) a VIII vegyületben 410 cm^{-1}, a XI-ben 400 cm^{-1}-nél mutatkozik. ν(CSn) XIV esetében 530 cm^{-1} és 550 cm^{-1}, XV esetében pedig 528 cm^{-1} és 545 cm^{-1}-nél található.

A higanyvegyületek — mint az az 1. táblázatból látható — mind szilárd anyagok. Ezek már szobahőmérsékleten is, különösen fényhatásra néhány hetes-hónapos tárolás alatt bomlásra hajlamosak. A szilícium- és ónvegyületek színtelen folyadékok, amelyek a legtöbb organikus oldószerben meglehetősen jól oldódnak.

A 2. reakciószkémán (2. ábra, 295. oldal) látható 5,5-bisz(trimetil-fém)-ciklopentadién (fém = Si, Sn) esetében a cikloaddíciós reakciók eredményeként 5,7-bisz(trimetil-szilil)-és 5,7-bisz(trimetil-sztannil)-norbornadién, illetve norbornén (XIII, XV, XVII) keletkezik az első ránézésre várható 7,7-izomer helyett. Ez a metallotróp átrendeződés az irodalomból ismert [18—21, 25]. Jelen tanulmányunkban azonban e kérdéssel részletesebben nem foglalkozunk.

Az általunk előállított valamennyi új 7-szubsztituált-norbornén- és norbornadiénszármazék leggondosabb nmr vizsgálatával sem tudtuk eldönteni a 7-pozíció sztereokémiai elrendeződését. A spektrumokból teljes bizonysággal kitűnik, hogy minden esetben csak egyetlen konfiguráció volt jelen. A reakció sémákon és a táblázatokban feltüntetett szerkezetekben önkényesen a Hg atom, illetve a trimetil-szilil- és trimetil-sztannil csoport *anti*-konfigurációban van ábrázolva a dienofilekből származó addukt részhez viszonyítva.

A kiindulási $Hg(C_5H_5)_2$ [26], $C_5H_5MMe_3$, $C_5H_4(MMe_3)_2$ (M = Si, Sn) [20, 27, 28] vegyületek elkészítésére az irodalomból ismert módszereket választottunk. Az ón- és szilíciumvegyületek esetében nmr spektroszkópiai vizsgálatokkal győződtünk meg, hogy a kívánt 5-mono-, illetve 5,5-diszubsztituált ciklopentadién származékokkal állunk szemben.

Vizsgálataink eredményeit értékelve, úgy véljük, hogy ezekkel további adatokat szolgáltattunk a bisz(ciklopentadienil)-higany szerkezetére vonatkozóan. Nagymértékben valószínű ugyanis, hogy az általunk alkalmazott különböző dienofilekkel végzett Diels—Alder-féle cikloaddíciós reakciók lejátszódása egyértelműen az η^1-szerkezet jelenlétére utal, legalábbis az alkalmazott reakciókörülmények között. Ezt támasztja alá az a tény is, hogy az elfogadottan η^1-szerkezetű szilícium- és ónvegyületek hasonló körülmények között analóg szerkezetű adduktokat képeznek a kiválasztott dienofilekkel. Ugyanakkor az irodalomból ismert [29], hogy az általunk is alkalmazott és reakció-

készségét tekintve még az egyik legaktívabb dienofil, a hexafluor-but-2-in sem képez Diels—Alder-adduktot olyan elismerten η^5-szerkezetű ciklopentadienil-fém vegyületekkel, mint a ferrocén vagy a nikkelocén. Végeredményként tehát az állapítható meg, hogy a bisz(ciklopentadienil)-higanynak a Diels—Alder-féle reakciókban való viselkedése azonos a diénekével. E tény pedig logikusan azt a következtetést vonja maga után, hogy a vegyületben a fém-szén kapcsolat szükségszerűen η^1-(σ)-típusú.

Összefoglalás

A bisz(ciklopentadienil)-higany készségesen reagál a dienofilek széles skálájával a Diels—Alder-féle cikloaddíciós reakcióban és stabilis adduktokat képez velük. Hasonló reakciók játszódnak le a $C_5H_5MMe_3$ és $C_5H_4(MMe_3)_2$ (M = Si, Sn) vegyületekkel is. A képződött új vegyületeket ^1H, ^{19}F és ^{13}C nmr spektroszkópiával, valamint infravörös és tömegspektroszkópiával jellemeztük. A kapott szintetikus eredmények alapján a bisz(ciklopentadienil)-higany szerkezetére ismételten η^1 — (σ)-kötést javaslunk.

Summary

Bis(cyclopentadienyl)mercury readily undergoes Diels—Alder cycloaddition reactions with wide variety of dienophiles and gives stable adducts. Similar reactions occor with $C_5H_5MMe_3$ and $C_5H_4(MMe_3)_2$ (M = Si, Sn) compounds. The new compounds were characterised by ^1H, ^{19}F and ^{13}C nmr spectroscopy and infrared and mass spectroscopy as well. On the basis of our synthetic results we repeatedly propose the η^1 — (σ)-structure for bis(cyclopentadienyl)-mercury.

IRODALOM

1. Wilkinson, G., Piper, T. S.: J. Inorg. Nucl. Chem. **2,** 32 (1956).
2. Mink, J., Bursics, L., Végh, G.: J. Organometal. Chem. **34,** C4 (1972).
3. Nyeszmejanov, A. N., Dvorjantszeva, G. G., Kocsetkova, N. S., Materikova, R. B., Sheinker, Ju. N.: Doklady Akad. Nauk. SzSzSzR **159,** 847 (1964).
4. Dvorjantszeva, G. G., Turchin, K. F., Materikova, R. B., Sheinker, Ju. N. Nyeszmejanov, A. N.: Doklady Akad. Nauk. SzSzSzR **166,** 868 (1966).
5. Nyeszmejanov, A. N., Materikova, R. B., Fegyin, E. I., Kocsetkova, N. S., Petrovszkij, P. V., Fedorov, L. A., Leonova, E. V.: Doklady Akad. Nauk. SzSzSzR **177,** 586 (1967).
6. Nesmeyanov, A. N., Fedorov, L. A., Materikova, R. B., Fedin, E. I., Kochetkova, N. S.: Tetrahedron Lett. 3753 (1968).
7. Nesmeyanov, A. N., Fedorov, L. A., Materikova, R. B., Fedin, E. I., Kochetkova, N. S.: Chem. Commun. 105 (1969).
8. Cotton, F. A.: Proc. 9th. R. A. Welch Foundation Conf. Chem. Res. (Organometallic Compounds), Nov. 15—17. 1965. 213. old.
9. Piper, T. S., Wilkinson, G.: J. Inorg. Nucl. Chem. **3,** 104 (1956).
10. Birmingham, J. M.: Advan. Organometal. Chem. **2,** 365 (1964).
11. Fritz, H. P.: Advan. Organometal. Chem. **1,** 239 (1964).
12. Maslowsky, E., Nakamoto, K.: Chem. Commun. **5,** 257 (1968).
13. Maslowsky, E., Nakamoto, K.: Inorg. Chem. **8,** 1108 (1969).
14. Kitching, W., Hegarty, B. F.: J. Organometal. Chem. **16,** P49 (1969).
15. Frisch, K. C.: J. Amer. Chem. Soc. **75,** 6050 (1953).
16. Kraihanzel, C. S., Losee, M. L.: J. Amer. Chem. Soc. **90,** 4701 (1968).
17. Ashe, A. J.: J. Amer. Chem. Soc. **92,** 1233 (1970).
18. Davison, A., Rakita, P. F.: J. Organometal. Chem. **23,** 407 (1970).
19. Avramenko, G. I., Sergeyev, N. M., Ustynyuk, Yu. A.: J. Organometal. Chem. **37,** 89 (1972).

20. Abel, E. W., Dunster, M. O.: J. Organometal Chem. **33,** 161 (1971).
21. Ustynyuk, Yu. A., Luzikov, Yu. A., Mstislavsky, V. I., Azizov, A. A., Pribytkova, I. M.: J. Organometal. Chem. **96,** 335 (1975).
22. Smart B. E.: J. Org. Chem. **38,** 2027, 2035 (1973).
23. Bursics, A. R. L., Bursics-Szekeres, E., Murray, M., Stone, F. G. A.: J. Fluorine Chem. **7,** 619 (1976).
24. Lippmaa, E., Pehk, T., Paasivirta, J., Belikova, N., Plate, A.: Org. Magn. Reson. **2,** 581 (1970).
25. Davison, A., Rakita, P. E.: Inorg. Chem. **9,** 289 (1970).
26. Lenzer, S.: Aus. J. Chem. **22,** 1303 (1969).
27. Jones, K., Lappert, M. F.: J. Chem. Soc. 1944 (1965).
28. Jones, K., Lappert, M. F.: J. Organometal. Chem. **3,** 295 (1965).
29. Bruce, M. I., Cullen, W. R.: Fluorine Chem. Rev. **4,** 79.

Kémiai Közlemények 50. kötet 1978 p. 309—323

KILENC- ÉS TÍZSZÉNATOMSZÁMÚ ALKIL-AROMÁSOK A BENZINREFORMÁTUMOKBAN*

SZEBÉNYI IMRE

a kémiai tudományok kandidátusa

(Budapesti Műszaki Egyetem Kémiai Technológia Tanszék)

Érkezett 1977. augusztus 15-én

A rohamosan fejlődő petrolkémiai iparok a nagymennyiségű alapanyagok felhasználása mellett egyre inkább igénylik a kőolaj-feldolgozó ipar szempontjából ugyan kis volumenű „melléktermékeket" is, amelyek azonban értékes és jelentős vegyipari termékek alapjául szolgálnak.

A benzinek reformálásakor a fontosabb motorbenzin-komponensek mellett képződő kilenc- és tíz szénatomos aromás szénhidrogének is ebbe a csoportba tartoznak. Elsősorban a polimetil-benzoloknak van jelentőségük mint tényleges vagy potenciális petrolkémiai alapanyagoknak.

Felépítésük alkalmas arra, hogy belőlük hőálló, térhálós szerkezetű műanyagokat és olyan műanyaglágyítókat is elő lehessen állítani, amelyek viszonylag nagy hőmérsékleten is megtartják előnyös tulajdonságaikat. Az ilyenfajta műanyagok különösen jól alkalmazhatók olyan helyeken, ahol nagy hőmérséklettel kell számolni, így pl. a repülés, sőt űrrepülés és a nyomtatott áramkörök területén.

A kilenc- és tíz szénatomszámú aromás szénhidrogének jelentősége két szempontból is nő. Az egyik a petrolkémiai alapanyagigény növekedése, a másik a korszerű motorbenzinekkel szemben támasztott újabb követelmények. Több okból felmerült olyan igény, hogy növeljék a motorbenzinek illékonyságát, és ezen belül külön korlátozzák a nehéz aromások (így a kilenc- és tíz szénatomos polimetil-benzolok) mennyiségét a motorbenzinekben [1].

Az okok részben a gépkocsik jobb üzemeltetésével (sok nagy forráspontú részt tartalmazó benzinek használata esetén nagyobb a gyantásodási, lerakodási hajlam, olajhígulás léphet fel; a nagy forrpontú vegyületek nagy oktánszáma kevéssé használható ki stb.), részben a környezetvédelemmel kapcsolatosak (a szénmonoxid és a szénhidrogének légszennyező hatásának csökkentése). Meg kell jegyezni, hogy a motorbenzinek minőségével kapcsolatos ezen igények kielégítése költséges és jelenleg még világszerte nem használatos. Az utóbbi 3 évben ez a törekvés nem erősödött, de a jövőben lehetséges, hogy a C_9—C_{10} aromások kinyerésének és hasznosításának egyik tényezőjévé válik.

* Az MTA Kémiai Tudományok Osztálya Aromás Ankétján 1977. április 15-én Százhalombattán elhangzott előadás alapján készült közlemény.

Ismeretes, hogy a tri- és tetrametil-benzolok az egyéb C_9 és C_{10} aromás szénhidrogénekkel együtt a katalitikus benzinreformálás termékében jelen vannak. Mennyiségük, ill. koncentrációjuk azonban viszonylag kicsi, és ez döntően befolyásolja a reformátumból való kinyerés költségét. Ez is magyarázza többek között, hogy eddig e kérdést világviszonylatban is alig tanulmányozták.

A katalitikus benzinreformálás rohamos mennyiségi és minőségi fejlődése szükségessé teszi a reformálás termékeinek alaposabb megismerését ilyen vonatkozásban is. A reformálás technológiájával és kémiájával kapcsolatos nagyszámú közlemény főleg a C_6—C_8 frakciókra vonatkozik, míg a C_8 feletti szénatomszámú aromásokkal keveset foglalkozik. Ezért tartottam időszerűnek és tűztem kutatási feladatomnak a 9- és 10-szénatomszámú alkil-aromás szénhidrogének képződésének tanulmányozását a katalitikus benzinreformálás technológiai körülményei között.

Figyelembe vettem mind az aromás termelés kérdéseit, mind a petrolkémiai iparok nyersanyagigényének fejlődését, mind a motorbenzinekkel kapcsolatos fejlesztési elképzeléseket. Ezeket igyekeztem összefüggéseiben mérlegelni. Helytelen lenne ugyanis csak az aromástermelés vagy csak az oktánszámnövelés szemszögéből a reformálási technológiát és termékeit vizsgálni. Az utóbbi években felgyorsultak az erre irányuló kutatások. A közelmúlt és a jelen kőolajnehézségei meggyorsították ezt a folyamatot. Ez különös időszerűséget ad egy olyan téma kutatásának, amely a hazai kőolaj-feldolgozó technológiákra alapítva új nyersanyagokat keres petrolkémiai lehetőségeink bővítésére.

Időszerűsége és gazdasági jelentősége mellett tudományos szempontból is új és érdekes a feladat, mert a kilenc- és tíz- szénatomos szénhidrogének katalitikus átalakulásával keveset foglalkoztak és a néhány ilyen jellegű vizsgálatot is főleg olyan körülmények között végezték, amelyek távol állnak az ipari benzinreformálás technológiájától.

A kilenc és tíz szénatomos aromásoknak számos már kidolgozott és potenciális, fejlesztés alatt álló felhasználási lehetőségük van. E vegyületeket szétválasztás nélkül, elegyként is használják különleges oldószerekben, mivel jó oldóképességük kis párolgási sebességgel társul. Így például rovarirtószerek gyártásánál, elektromos szigetelő és gépkocsi zománcok előállításánál alkalmaznak C_9 és C_{10} aromásokat oldószerként [2]. (Egyes gépkocsik festéséhez használt zománcfesték 15%-át is kiteheti a C_{10} aromás oldószerfrakció.)

A fenti alkalmazásoknál sokrétűbb és nagyobb perspektívájú egyes polimetil-benzolok egyedi vegyületként, petrolkémiai alapanyagként való felhasználása.

Három polimetil-benzol már jelenleg is ipari jelentőségű mint vegyipari alapanyag.

Az 1,2,4-*trimetil-benzol (pszeudokumol)* legnagyobb részéből trimellitsavanhidridet gyártanak, amely elsősorban kiváló minőségű műanyaglágyítók

alapanyagául használatos, de alkalmazzák poliészterimid és poliamid típusú műanyagok komponenseként is [3]. Az 1,3,5-*trimetil-benzol (mezitilén)* levegővel katalizátor jelenlétében trimezinsavvá oxidálható. Ez a vegyület hőálló műanyagok adalékaként használható. Az 1,2,4,5-*tetrametil-benzolból (durolból)* előállított legfontosabb termék a piromellitsav-dianhidrid, amelynek pl. aromás tetraminokkal, ill. pironokkal alkotott kondenzációs termékei 500 °C-ot is meghaladó hőmérsékleten és gamma-sugárzásnak kitett helyen is használhatók [3].

A felhasználási lehetőségek ismertetése után felmerül a kérdés, hogy milyen mennyiségben és megoszlásban fordulnak elő ezek a vegyületek a reformátumokban és a reformálás paraméterei hogyan befolyásolják képződésüket. E kérdést több éve tanulmányozzuk Tanszékünkön. Az egyes aromások meghatározására gázkromatográfiás elemzési módszert dolgoztunk ki és vizsgáltuk a Dunai és Komáromi Kőolajipari Vállalatnál előállított reformátumokban levő egyes C_9—C_{10} aromások mennyiségét, ezenkívül ún. ikerreaktorban laboratóriumi kísérleteket végeztünk az ipari reformálásnak megfelelő paraméter tartományban, ipari katalizátorok alkalmazásával annak megállapítására, hogyan alakul e vegyületek mennyisége a reformálás paramétereinek változtatásával. Ez utóbbi kérdés jobb megértése céljából mikroméretben, néhány cm^3 katalizátorral különböző naftén és parafin típusú modellvegyületek reformálását is elvégeztük. (A reformálásnál képződött C_9 és C_{10} aromások kinyerésével és átalakítási lehetőségeivel nem foglalkoztunk.)

Először a hazai üzemekből származó reformátumokban található legfontosabb polimetil-benzolok átlagos mennyiségét (1970-ben végzett vizsgálatok) mutatom be az 1. táblázatban [4]. Megjegyzem, hogy a Komáromi Kőolajipari Vállalatnál RD-150 C katalizátort, a Dunai Kőolajipari Vállalatnál AP-56 katalizátort használtak a reformálásnál.

1. táblázat

*A Komáromi és a Dunai Kőolajipari Vállalatnál előállított reformátumok átlagos aromástartalma** [4]

	Aromástartalom, s%	
	KKV minták	DKV minták
Össz-aromás	57,4	47,3
C_9^+ aromás	26,4	20,5
1,2,4-trimetil-benzol(pszeudokumol)	5,9	5,2
1,3,5-trimetil-benzol(mezitilén)	1,3	1,7
1,2,3-trimetil-benzol(hemimellitol)	1,7	1,4
1,2,4,5-tetrametil-benzol(durol)	0,6	0,5

* 3-3 minta átlaga

Látható, hogy a polimetil-benzolok közül legnagyobb mennyiségben az 1,2,4-trimetil-benzol fordul elő.

A 2. táblázatban egy a VIII. Kőolaj Világkongresszuson ismertetett összeállítást mutatok be [5] összehasonlításképpen. A táblázatban három különböző pirolízisbenzin és két reformátum aromás tartalmát látjuk. Nyilvánvaló, hogy az aromások mennyisége és megoszlása függ a kiindulási benzin összetételétől és a technológiai paraméterektől is, de a táblázatok enélkül is jól tájékoztatnak.

2. táblázat

Különböző pirolízisbenzinek és katalitikus reformátumok aromástartalma [5]

Komponens	Aromástartalom, s%				
	Pirolízis benzin minták			Katalitikus reformátum	
	A	B	C	D	E
benzol	15,9	16,2	30,8	3,2	2,4
toluol	15,5	14,9	22,5	17,4	11,7
összes C_8 aromás	17,1	11,7	19,7	22,7	21,9
etil-benzol	6,0	4,5	8,8	3,9	4,1
p-xilol	2,4	1,5	2,5	4,5	4,1
m-xilol	5,5	3,8	5,2	9,7	9,1
o-xilol	3,3	1,9	3,2	4,6	4,5
összes C_9 aromás	7,7	5,9	7,5	14,0	15,7
i-propil-benzol	0,3	0,2	0,4	0,2	0,2
n-propil-benzol	0,5	0,6	1,0	1,0	1,0
p-etil-toluol	1,1	0,6	1,0	1,5	1,0
m-etil-toluol	2,1	1,3	2,0	3,4	4,2
o-etil toluol	1,1	0,6	1,0	1,1	1,2
1,3,5-trimetil benzol	0,5	0,3	0,3	1,5	1,7
1,2,4-trimetil-benzol	1,3	0,7	0,8	4,4	4,7
1,2,3-trimetil-benzol	0,2	0,2	0,2	0,8	0,8
indán	0,5	0,7	0,9	0,2	0,2
összes C_{10} aromás	0,4	0,8	0,3	2,8	3,4
Össz-aromás	56,6	48,8	80,0	60,1	55,1

Látható pl., hogy a pirolízisbenzinben jóval kevesebb C_9 és C_{10} aromás található, mint a reformátumokban, feltehetően a nagy hőmérsékleten fellépő dezalkileződés következtében. Az is látszik, hogy a C_9 alkil-benzolok mennyiségi sorrendje a reformátumokban megfelel az egyes izomerek közötti termodinamikai egyensúlyi sorrendnek, sőt a megoszlás eléggé jól megközelíti az egyensúlyi megoszlást.

Tanszéki vizsgálataink alapján a 3. táblázatban bemutatom az aromások egymás közötti részletes megoszlását. Látható, hogy a C_9 és C_{10} aromások részaránya az aromások között minden minta esetében nagyon jelentős, sőt az A és a B jelű mintában az aromások között éppen a C_9 aromások vannak jelen a legnagyobb mennyiségben. Az 1,2,4,-trimetil-benzol itt is mindegyik reformátumban kiemelkedő helyet foglal el. A C_{10} aromások közül az 1,2-dimetil-4-etil-benzol, az 1-metil-3-n-propil-benzol, az 1,3-dimetil-5-etil-benzol és az 1,2,3,5-tetrametil-benzol (izodurol) fordul elő viszonylag legnagyobb mennyiségben.

3. táblázat

Aromás vegyületek megoszlása a Komáromi Kőolajipari Vállalatnál előállított reformátumokban az össz-aromás s%-ában kifejezve

Komponens	A minta jelzése			
	A	B	C	D
1 benzol	4,6	5,9	4,5	4,6
2 metil-benzol	15,1	15,2	13,4	18,0
3 etil-benzol	5,4	4,2	5,5	5,9
4 1,4-dimetil-benzol 5 1,3-dimetil-benzol	18,7	18,6	19,8	20,3
6 1,2-dimetil-benzol	5,8	7,2	6,9	6,5
C_8 aromások összesen	29,9	30,0	32,2	32,7
7 i-propil-benzol	0,4	0,4	0,5	0,6
8 n-propil-benzol	2,2	2,1	2,0	2,1
9 1-metil-3-etil-benzol	5,4	5,9	4,9	5,7
10 1-metil-4-etil-benzol	2,9	2,9	3,0	2,9
11 1-metil-2-etil-benzol	2,9	2,9	2,0	2,8
12 1,3,5-trimetil-benzol	2,5	3,8	2,5	2,6
13 1,2,4-trimetil-benzol	10,5	9,3	10,4	9,6
14 1,2,3-trimetil-benzol	3,6	2,9	3,2	2,9
15 indán	0,7	0,6	0,6	0,5
C_9 aromások összesen	31,1	30,8	29,1	29,7
16 i-butil-benzol	0,4	0,1	0,1	0,2
17 1-metil-3-i-propil-benzol	0,7	0,4	0,6	0,7
18 1-metil-2-i-propil-benzol	0,2	0,1	0,1	—
19 1,3-dietil-benzol	1,0	1,0	1,0	0,8
20 1-metil-3-n-propil-benzol	2,3	2,1	2,5	2,1
21 n-butil-benzol	0,8	0,6	1,1	0,3
22 1,2-dietil-benzol 1-metil-4-n-propil-benzol	1,5	1,5	1,8	1,4
23 1-metil-2-n-propil-benzol	0,7	0,7	1,1	1,7
24 1,3-dimetil-5-etil-benzol	1,9	1,9	2,0	1,4
25 1,4-dimetil-2-etil-benzol	1,4	1,4	1,5	1,0
26 1,3-dimetil-4-etil-benzol	1,3	1,2	2,5	0,9
27 1,2-dimetil-4-etil-benzol	2,5	1,9	1,3	1,8
28 1,2-dimetil-3-etil-benzol	0,4	0,2	0,5	0,5
29 1,2,4,5-tetrametil-benzol	1,2	1,0	1,2	0,9
30 1,2,3,5-tetrametil-benzol	1,6	1,7	2,0	1,2
31 1-metil-3-5-dietil-benzol	0,2	0,4	0,1	0,2
32 5-metil-indán	0,3	0,5	0,3	0,1
33 1-metil-3,4-dietil-benzol	0,1	0,2	nyom	nyom
34 1,2,3,4-tetrametil-benzol 1,2,3,4-tetrahidro-naftalin	0,5	0,4	0,5	0,3
C_{10} aromások összesen	18,4	17,1	20,2	14,5
35 ismeretlen	0,9	1,0	0,6	0,5
Összes aromás:	100,0	100,0	100,0	100,0

A reformálás paramétereinek hatását a különböző szénhidrogének átalakulásaira kilenc- és tíz- szénatomos alkil-ciklopentán, alkil-ciklohexán, továbbá normál- és izo-parafin típusú modellvegyületeken tanulmányoztuk, két

ipari Pt-Al_2O_3 típusú (RD-150 C és AP-56), továbbá egy Pt/Re-Al_2O_3 típusú E-601) katalizátoron.

A továbbiakban egy-egy példát mutatok be az egyes szénhidrogén típusoknak a különböző hőmérsékleteken végzett reformálására, amelyekből a legfontosabb tendenciák és szabályszerűségek láthatók. A modellvegyületekkel végzett kísérleteink és a kapott eredményeink részletesebb leírását néhány megjelent vagy megjelenés alatt álló közlemény tartalmazza [6,7,8].

A ciklohexánnal hígított *n-propil-ciklohexán* reformálásakor kapott eredményeket a 4. táblázatban mutatom be. A hígító ciklohexánnal külön is végeztünk kísérleteket, amelyek egyértelműen azt mutatták, hogy a ciklohexán reformálása során C_8, C_9 vagy ennél nagyobb szénatomszámú aromások — amelyek zavarnák a kiértékelést — egyáltalában nem keletkeznek, toluolt is csupán 0,5—1 s%-os mennyiségben találtunk a folyadéktermékben.

A 4. táblázat eredményeiből látható, hogy a hőmérséklet emelése a reformálás alsó hőmérséklethatárához, 480 °C-hoz képest nem kedvez a nafté-

4. táblázat

Ciklohexánnal hígított n-propil—ciklohexán reformálása Pt-Al_2O_3 *típusú katalizátoron*

A kiindulási elegy összetétele:
n-propil-ciklohexán 24,2 s%
ciklohexán 75,8 s%
Reformálási körülmények:
nyomás: 30 kp/cm²
térsebesség: 3 ml/ml.óra
hidrogén: szénhidrogén mólarány = 6,5 : 1
katalizátor: RD-150 C (Pt-Al_2O_3 típusú)

Hőmérséklet, °C	480	500	515	529
Átalakulatlan, a kiindulási elegy súlyszázalékában				
ciklohexán	7,2	4,0	1,6	0,6
n-propil-ciklohexán	0,5	0,2	—	—
	Komponenshozam, a kiindulási elegy s%-ában			
benzol	57,1	58,3	58,0	56,2
toluol	0,8	1,2	2,0	2,2
etil-benzol	0,4	0,9	1,7	2,0
m- és p-xilol	0,2	0,4	1,0	1,2
o-xilol	—	—	—	0,7
n-propil-benzol	18,1	17,0	15,9	14,3
i-propil-benzol	0,2	0,2	0,2	0,2
m- és p-etil-toluol	1,0	1,2	1,3	1,4
o-etil-toluol	0,2	0,3	0,4	0,4
1,2,4-trimetil-benzol	1,6	1,6	1,9	2,0
1,3,5-trimetil-benzol	1,1	1,1	0,6	0,7
1,2,3-trimetil-benzol	0,9	0,9	0,6	0,6
Összes C_8 aromás	0,6	1,3	2,7	3,2
Összes C_9 aromás (indán nélkül)	23,3	22,3	20,9	19,6
Folyadékhozam	92,6	89,1	86,6	81,4

nekből egyszerű dehidrogénezéssel képződő termék, jelen esetben a n-propilbenzol mennyiségének. Ezt a tendenciát nemcsak a n-propil-ciklohexán, hanem valamennyi alkil-ciklohexán típusú modellvegyület reformálásakor észleltem. Ennek oka az, hogy a dehidrogénezés a viszonylag nagy szénatomszámú vegyületnél már 480 °C-on is gyors reakció, és egyensúlya csaknem teljesen az aromások felé tolódott el. A hőmérséklet növelése ugyanakkor jelentősen elősegíti a hidrokrakk-reakciókat, amit a 4. táblázatban a folyadékhozam romlása mutat. A dehidrogénezés szelektivitása a hőmérséklet 480 °C fölé emelésével nemcsak a hidrokrakk-reakciók erősödése miatt romlik, hanem dezalkileződés következtében fellép a kiindulási anyag szénatomszámánál kisebb molekulasúlyú aromások képződése is, amint az a 4. táblázatban is jól látható.

A hidrokrakkolás és dezalkileződés arányának növekedése a hőmérséklet emelkedésével összhangban van azzal a ténnyel, hogy a C—C kötés felhasadásának aktiválási energiája nagyobb, mint a C—H kötés felszakításával járó aromásképződésé.

A térsebesség változtatásával azt észleltem, hogy a tartózkodási idő növelése a hőmérséklet növeléséhez hasonló hatást eredményez. Az alkil-ciklohexánok dehidrogénezhetők polimetil-benzolokká a térsebességnek a technológiai gyakorlatban megvalósítható felső határáig még a reformálásnál alkalmazott legkisebb hőmérsékleten is. Ebből következik, hogy a benzinek esetében a megválasztandó térsebesség értékét nem a naftének, hanem az alapbenzinben levő többi szénhidrogén, így a nyílt láncú parafinok szabják meg. A kilenc és tíz szénatomszámú *alkil-ciklopentánok* reformálásakor a hőmérséklet emelése 480 °C felett — az alkil-ciklohexánok dehidrogénezéséhez hasonlóan — nem segíti elő a legegyszerűbb reakcióúton (gyűrűbővülés + dehidrogénezés) keletkező vegyületek mennyiségének képződését. Jól látható ez az 5. táblázatban, ahol ciklohexánnal hígított n-butil-ciklopentán reformálását mutatom be. Látható, hogy a keletkezett n-propil-benzol mennyisége növekvő hőmérséklettel csökkent, ugyanakkor azonban a gyűrűbővüléssel és izomerizációval keletkező aromások (pl. 1,2,4-trimetil-benzol, meta- és para-etil-toluol) mennyisége nőtt. Meg kell azonban jegyezni, hogy a gyűrűbővülést már 480 °C-on is jelentős mértékű izomerizáció kíséri.

Kilenc és tíz szénatomszámú *normál-parafinok* reformálásakor a termékekben az egyszerű gyűrűzáródással keletkezett vegyületeken (pl. n-nonánból n-propil-benzol és o-etil-toluol) kívül az összes többi C_9, ill. dekán esetében valamennyi, általunk egyedileg azonosított C_{10} aromás megtalálható, sőt — főleg 500 °C-nál nagyobb hőmérsékleteken $-C_7$ $-C_8$ aromások is keletkeznek, a dezalkilezés nagyobb aktiválási igényének megfelelően.

Példaként a n-nonán Pt-Al_2O_3 típusú katalizátoron végzett reformálásának eredményeit látjuk a 6. táblázatban, a Pt/Re-Al_2O_3 katalizátoron kapott termékek mennyiségét pedig a 7. táblázat mutatja be.

5. táblázat

Ciklohexánnal hígított n-butil-ciklopentán reformálása Pt-Al_2O_3 *típusú katalizátoron*

A kiindulási elegy összetétele:
n-butil-ciklopentán 21,6 s%
ciklohexán 77,3 s%
egyéb (ismeretlen) 1,1 s%
Reformálási körülmények:
nyomás: 30 kp/cm²
térsebesség: 3 ml/ml.óra
hidrogén: szénhidrogén mólarány = 6,5 : 1
katalizátor: AP-56 (Pt-Al_2O_3 típus)

Hőmérséklet, °C	481	500	514	531
Átalakulatlan, a kiindulási elegy súlyszázalékában				
ciklohexán	8,1	4,3	2,0	1,0
n-butil-ciklopentán	2,7	1,4	0,6	0,2
	Komponenshozam, a kiindulási elegy s%-ában			
benzol	57,4	57,1	55,8	50,1
toluol	0,8	1,9	2,2	3,8
etil-benzol	—	—	0,8	1,4
m- és -p-xilol	0,4	0,6	0,9	2,1
o-xilol	0,2	0,3	0,5	1,0
m- és p-etil-toluol	4,0	4,4	4,7	4,8
o-etil-toluol	0,7	0,9	1,0	1,0
n-propil-benzol	11,1	9,4	7,8	6,2
i-propil-benzol	—	0,1	0,2	0,2
1,2,4-trimetil-benzol	1,8	2,8	3,1	3,6
1,3,5-trimetil-benzol	0,5	0,8	1,0	1,1
1,2,3-trimetil-benzol	0,4	0,5	0,5	0,5
Összes C_8 aromás	0,6	0,9	2,2	4,5
Összes C_9 aromás (indán nélkül)	18,5	18,9	18,3	17,4
Folyadékhozam	91,4	88,2	84,5	80,9

Amíg a naftének esetében nem célszerű 480 °C felett növelni a hőmérsékletet a polimetil-benzolok képződése szempontjából, parafinok reformálásakor 500 °C-ig mindenképpen kívánatos a hőmérséklet növelése. 500 °C felett is tovább nő a polialkilaromások mennyisége a reformátumban, de a folyadékhozam jelentősen csökken. Különösen erőteljes a folyadékhozam csökkenése a Pt-Al_2O_3 típusú katalizátor használatakor, mivel ez esetben a reformálásnál nagyobb nyomást kell alkalmazni. A 6. és 7. táblázat összehasonlításakor látszik, hogy a kétfémes katalizátor használatával lehetővé váló nyomáscsökkentés jelentősen növeli a képződő aromások mennyiségét, és elsősorban az alapanyaggal megegyező szénatomszámú aromások képződésének kedvez. Az aromások mennyiségének növekedése a hőmérséklet 480 °C feletti növelésével mindkét katalizátor esetében fennáll, ami arra utal, hogy a dehidrociklizációs folyamat aktiválási igénye nagyobb az egyszerű dehidrogénezésénél (alkilciklohexánok reformálása).

6. táblázat

n-Nonán reformálása $Pt\text{-}Al_2O_3$ *típusú katalizátorral*

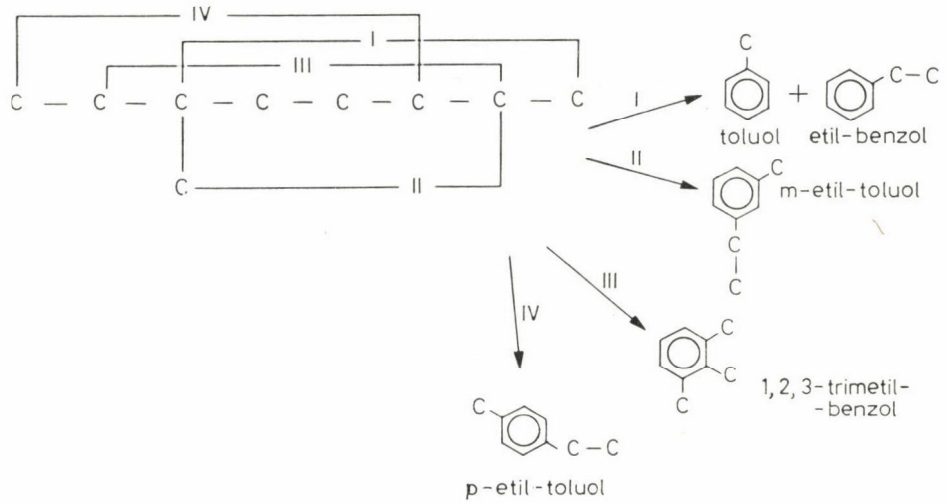
Reformálási körülmények:
nyomás: 30 kp/cm²
térsebesség: 3 ml/ml. óra
hidrogén: szénhidrogén mólarány=9,7 : 1
katalizátor: RD-150 C

Hőmérséklet, °C	480	500	515	530
Átalakulatlan-n-nonán, a betáplálás s%-ában	48,0	44,0	19,6	11,1
	Komponenshozam, az alapanyag s%-ában			
toluol	0,5	0,9	2,0	2,2
etil-benzol	0,1	0,2	0,2	0,4
m,p-xilol	0,4	1,2	1,6	1,8
o-xilol	0,2	0,4	0,4	0,7
n-propil-benzol	0,3	0,4	0,4	0,6
i-propil-benzol	—	0,1	0,1	0,1
m,-p-etil-toluol	0,5	0,7	1,0	1,0
o-etil-toluol	0,5	0,8	0,9	0,9
1,3,5-trimetil-benzol	0,1	0,7	0,8	0,9
1,2,4-trimetil-benzol	0,6	1,8	2,9	3,7
1,2,3-trimetil-benzol	0,2	0,6	0,8	0,8
Összes C_8 aromás	0,7	1,8	2,2	2,9
Összes C_9 aromás (indán nélkül)	2,2	5,1	6,9	8,0
Folyadékhozam	90,0	86,0	71,0	56,6

A kétféle katalizátoron mért termékeloszlás összehasonlításakor látszik, hogy a $Pt/Re\text{-}Al_2O_3$ típusú katalizátoron kapott reformátumban a közvetlen gyűrűzáródással kapott két termék, az o-etil-toluol és a n-propil-benzol nagyobb arányban van jelen, mint a $Pt\text{-}Al_2O_3$ katalizátor alkalmazásával nyert termékben, ahol viszonylag legnagyobb mennyiségben 1,2,4-trimetil-benzol található, amelynek létrejöttéhez izomerizáció is szükséges a gyűrűzárás mellett.

A térsebesség hatásának vizsgálata a n-parafinok reformálásánál azt mutatta, hogy e paraméter értékének 3 ml/ml. óra alá történő csökkentése jelentősen növeli a képződött aromások mennyiségét, bár az aromások megoszlása a kiindulásinál kisebb szénatomszámok felé tolódik el dezalkileződés következtében.

Kilenc-, és tízszénatomszámú *izo-parafinok* reformálásánál a kiindulási vegyület dehidrociklizációját jelentős mértékű izomerizáció és 500 °C felett dezalkileződés is kíséri. Ennek következtében a termékspektrum igen széles. Példaként a 3-metil-oktán reformálásának eredményei láthatók a 8. táblázatban. A termékben valamennyi egyedi C_7—C_9 alkilbenzol megtalálható, nemcsak a 3-metil-oktán lehetséges közvetlen gyűrűzáródásának termékei (1. ábra).



1. ábra. A 3-metil-oktán lehetséges közvetlen gyűrűzárásának útjai

7. táblázat

n-Nonán reformálása Pt/Re-Al_2O_3 *típusú katalizátoron*

Reformálási körülmények:
nyomás: 15 kp/cm²
térsebesség: 3 ml/ml. óra
hidrogén: szénhidrogén mólarány=5 : 1
katalizátor: E-601

Hőmérséklet, °C	490	511	531	548
Átalakulatlan n-nonán a betáplálás súly%-ában	59,0	45,5	10,9	8,9
	Komponenshozam az alapanyag súlyszázalékában			
benzol	1,3	1,4	2,1	1,6
toluol	0,2	0,3	1,9	2,4
etil-benzol	0,1	0,2	0,6	0,9
m-p-xilol	0,2	0,3	1,4	1,6
i-propil-benzol	0,3	0,3	0,5	0,6
o-xilol	0,1	0,2	0,7	0,8
n-propil-benzol	1,1	1,8	3,6	3,9
m,p-etil-toluol	2,0	2,6	8,6	8,5
1,3,5-trimetil-benzol	0,1	0,1	0,9	0,9
o-etil-toluol	1,8	3,7	7,5	8,0
1,2,4-trimetil-benzol	0,7	1,1	6,0	5,5
n-butil- és 1,3-dietil-benzol	—	0,1	—	0,2
1,2,3-trimetil-benzol	0,5	0,5	2,0	1,9
indán + 1,2-dietil-4-etil-benzol	0,3	0,4	0,8	0,8
Összes C_8 aromás	0,4	0,7	2,7	3,3
Összes C_9 aromás (indán nélkül)	6 5	10,1	29,1	29,3
Folyadékhozam	96,8	93,6	80,7	73,3

8. táblázat

3-metil-oktán reformálása Pt-Al_2O_3 *típusú katalizátoron*

Reformálási körülmények:
nyomás: 30 kp/cm²
térsebesség: 3 ml/ml. óra
hidrogén: szénhidrogén mólarány=9,7 : 1
katalizátor: RD-150 C

Hőmérséklet, °C	470,	500	515	530
Átalakulatlan 3-metil-oktán a betáplálás súlyszázalékában	44,3	37,8	15,1	9,5
	Komponenshozam, az alapanyag súlyszázalékában			
toluol	2,1	3,0	4,5	6,0
etil-benzol	0,7	1,0	1,3	1,8
m,p-xilol	1,5	2,8	3,5	4,1
o-xilol	0,5	1,2	1,4	1,7
i-propil-benzol	0,2	0,4	0,2	0,3
n-propil-benzol	0,7	1,2	0,8	0,9
m,p-etil-toluol	8,2	9,0	6,9	7,3
1,3,5-trimetil-benzol	1,9	1,9	2,3	2,2
o-etil-toluol	2,1	2,7	1,6	1,7
1,2,4-trimetil-benzol	8,3	9,0	7,0	7,7
1,2,3-trimetil-benzol	1,9	2,3	1,6	1,6
Összes C_8 aromás	2,7	5,0	6,2	7,6
Összes C_9 aromás (indán nélkül)	23,3	26,5	20,4	21,7
Folyadékhozam	90,6	80,6	73,2	61,3

A 8. táblázatból látszik, hogy a C_9 alkil-benzol izomerek megoszlása inkább a termodinamikai egyensúlynak, mint az 1. ábrán feltüntetett reakcióutak vagy ezek egyikének szelektív megvalósulásának felel meg. Ennek megfelelően a C_9 alkil-benzolok között az 1,2,4-trimetil-benzol szerepel a legnagyobb mennyiségben, holott ez a vegyület egyik közvetlen gyűrűzárási útnak sem terméke.

A 3-metil-oktán konverziója nem sokkal nagyobb, mint a n-nonáné hasonló körülmények között, de a konvertálódott 3-metil-oktán lényegesen nagyobb hányada alakul aromásokká, mint a n-nonán esetében.

A modellvegyületek átalakulásainak tanulmányozása mellett nagyszámú kísérletet végeztünk *benzinpárlatok reformálására* is, azzal a bevezetőben már említett céllal, hogy a benzinekből képződő kilenc és tíz szénatomos aromások mennyiségéről és megoszlásáról, továbbá a reformálás paramétereinek hatásáról olyan ismereteket szerezzünk, amelyeket a petrolkémiai iparok nyersanyagbázisának növelésénél fel tudunk használni. E kísérletek alapján példaként bemutatom a 9. és 10. táblázatban egy 75—185 °C közötti forráspontú, a Dunai Kőolajipari Vállalattól származó benzinpárlat reformálásakor kapott adatokat. (A 9. táblázatban három különféle hőmérsékleten, de mindig

9. táblázat

75—185 °C forrásponthatárú benzin reformálása $Pt\text{-}Al_2O_3$ *és* $Pt\text{-}/Re\text{-}Al_2O_3$ *katalizátoron*

A reformálás körülményei:

	Állandó paraméterek RD-150 C ($Pt\text{-}Al_2O_3$) ▌ E-601 ($Pt/Re\text{-}Al_2O_3$) katalizátor esetén	
nyomás:	30 kp/cm²	15 kp/cm²
térsebesség:	3 ml/ml. óra	3 ml/ml. óra
hidrogén: szénhidrogén mólarány	11 : 1	5 : 1

Reformálási hőmérséklet, °C Katalizátor típus	480		500		515	
	RD-150 C	E-601	RD-150 C	E-601	RD-150 C	E-601
Vegyület	*Hozam, a kiindulási anyag súlyszázalékában*					
benzol	1,1	1,7	1,3	2,1	1,4	2,4
toluol	9,6	8,4	9,4	8,9	9,5	10,5
etil-benzol	1,7	2,4	2,3	2,8	2,5	2,9
m- és p-xilol	5,2	8,4	6,9	10,2	8,0	11,4
i-propil-benzol	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3	0,2
o-xilol	2,9	3,9	3,0	4,6	3,4	4,8
n-propil-benzol	0,8	1,1	0,8	1,2	0,9	1,0
m- és p-etil-toluol	2,9	4,5	3,2	5,1	3,7	5,4
1,3,5-trimetil-benzol	0,9	1,9	0,9	2,3	0,8	2,3
o-etil-toluol	1,3	1,6	1,3	1,7	1,3	1,4
1,2,4-trimetil-benzol	4,3	5,7	4,4	5,8	4,6	5,9
n-butil- és 1,3-dietil-benzol	1,2	1,9	1,1	1,5	1,0	0,9
1-metil-2-n-propil-benzol	0,2	0,8	0,3	0,8	0,3	0,8
1,2,3-trimetil-benzol	1,4	1,7	1,5	1,7	1,5	1,4
indán és 1,2-dimetil-4-etil-benzol	1.2	2,2	1,4	2,2	1,3	1,9
indén	0	0,2	0,1	0,2	0	0,1
1,2-dimetil-3-etil-benzol	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1
durol (1,2,4,5-tetra Me-B)	0,3	0,5	0,3	0,5	0,3	0,4
i-durol (1,2,3,5-tetra Me-B)	0,4	0,8	0,5	0,9	0,5	0,8
5-metil-indán	—	0,1	—	0,2	—	0,1
prenitol (1,2,3,4-tetra Me-B)	0,4	0,4	0,4	0,4	0,2	0,4
C_8 aromás összesen	9,8	14,7	12,2	17,6	13,9	19,1
C_9 aromás összesen	11,8	16,9	12,4	18,3	13,1	17,6
C_{10} aromások + indán	3,9	6,9	4,2	6,7	3,8	5,4
Összes aromás	36,2	48,6	39,5	53,6	41,7	55,0

3 ml/ml. óra térsebességgel végzett reformálásnál nyert aromáshozamokat tüntettem fel, a 10. táblázatban pedig 500 °C-on, de három különböző térsebességnél kapott reformátumok adatai láthatók.)

A kiindulási benzin

parafintartalma 56,2 s%(C_{9+} parafin 28,8 s%)
nafténtartalma 33,2 s%(C_{9+} naftén 16,0 s%)
aromástartalma 10,3 s%(C_{9+} aromás 3,8 s%)

volt.

A benzinpárlatok reformálásának eredményei a következő megállapításokat támasztják alá:

10. táblázat

75—185 °C forrásponthatárú benzin reformálása $Pt\text{-}Al_2O_3$ *és* $Pt/Re\text{-}Al_2O_3$ *katalizátoron, különböző térsebességértékeknél*

A reformálás körülményei:

	Állandó paraméterek RD-150 C ($Pt\text{-}Al_2O_3$) katalizátor esetén	E-601 ($Pt/Re\text{-}Al_2O_3$) katalizátor esetén
nyomás:	30 kp/cm²	15 kp/cm²
hőmérséklet	500°C	500 °C
hidrogén: szénhidrogén mólarány:	11 : 1	5 : 1

Térsebesség, ml/ml. óra	1		2		3	
Katalizátor típus	RD-150 C	E-601	RD-150 C	E-601	RD-150 C	E-601
Vegyület	*Hozam, a kiindulási anyag súlyszázalékában*					
benzol	2,5	4,8	1,5	4,1	1,3	2,1
toluol	9,3	11,9	9,6	10,8	9,4	8,9
etil-benzol	2,3	2,8	2,2	2,5	2,3	2,8
m- és p-xilol	8,2	10,1	7,2	10,2	6,9	10,2
i-propil-benzol	0,2	0,2	0,2	0,3	0,2	0,3
o-xilol	3,4	5,9	3,2	4,7	3,0	4,6
n-propil-benzol	0,7	1,3	0,7	1,6	0,8	1,2
m- és p-etil-toluol	3,5	6,1	3,3	5,9	3,2	5,1
1,3,5-trimetil-benzol	1,1	2,8	1,0	2,4	0,9	2,3
o-etil-toluol	1,0	1,5	1,2	1,8	1,3	1,7
1,2,4-trimetil-benzol	4,8	7,0	4,6	7,0	4,4	5,8
n-butil- és 1,3-dietil-benzol	0,8	1,9	1,1	2,7	1,1	1,5
1-metil-2-n-propil-benzol	0,3	1,0	0,3	1,3	0,3	0,8
1,2,3-trimetil-benzol	1,3	1,3	1,4	1,8	1,5	1,7
indán és 1,2-dimetil-4-etil-benzol	1,2	2,2	1,3	3,1	1,4	2,2
indén	0	0	0	0	0,1	0
1,2-dimetil-3-etil-benzol	0,1	0,4	0,3	0,6	0,2	0,2
durol (1,2,4,5-tetra-Me-B)	0,3	1,0	0,4	0,8	0,3	0,5
i-durol (1,2,3,5-tetra-Me-B)	0,5	1,2	0,5	1,3	0,5	0,9
5-metil-indán	0	0,3	0	0,2	0	0,2
prenitol (1,2,3,4-tetra-Me-B)	0,3	1,0	0,4	0,6	0,4	0,4
C_8 aromás összesen	13,9	18,8	12,6	17,4	12,2	17,6
C_9 aromás összesen	11,6	20,2	12,4	20,8	12,4	18,3
C_{10} aromások + indán	3,7	9,1	4,3	10,6	4,2	6,7
Összes aromás	41,0	64,8	40,4	63,7	39,5	53,6

a) Az ipari reformálás paraméter tartományán belül a C_9 és C_{10} aromások egymás közötti aránya alig függ a paraméterek változtatásától, csak az abszolút mennyiségük változik.

b) A reformátumban az összes C_9 és általunk azonosított C_{10} aromás szénhidrogén jelen van. Közülük főleg a pszeudokumol, a para- és meta-etil-toluol, valamint a mezitilén emelkedik ki. Már 480 °C-on, 3 ml/ml. óra térsebességnél végzett reformálásnál is eléggé közel áll a termodinamikai egyensúlyhoz a C_9 alkil-benzolok aránya a reformátumban.

c) A hőmérsékletet 515 °C fölé nem érdemes növelni a hidrokrakk és dezalkilező reakciók előtérbe kerülése miatt. A C_9 aromások hozama jelentősen már 500 °C felett sem nő, a C_{10} aromásoké pedig már kis mértékben csökken.

d) A térsebesség a 2 ml/ml. óra alatti tartományban kedvezőtlenül hat a C_9 és C_{10} aromás szénhidrogének mennyiségére.

e) A katalizátor és nyomás csökkentésének hatása jelentős a C_9 és C_{10} aromások képződésére. A kétfémes platina-rénium tartalmú katalizátor használatával, mint ismeretes 8—10 kp/cm^2 értéken is lehet iparilag reformálni, míg a csak platinát tartalmazó katalizátorral mintegy 30 kp/cm^2 nyomáson dolgoznak. Megállapítottam, hogy a nyomást 30 kp/cm^2-ről 15 kp/cm^2-re csökkentve és utóbbi nyomáson kétfémes E-601-es katalizátort használva a C_9 aromások hozama 67%-kal, a C_{10} aromás szénhidrogének mennyisége két és félszeresére nőtt 500 °C-on, 2 ml/ml. óra térsebességen.

f) Széles benzinpárlatot (75 és 185 °C között forró párlat) kétfémes katalizátoron 500 °C-on reformálva a C_9 aromások teszik ki az összes aromás szénhidrogén egyharmadát, ami a C_9 aromások jelentőségét alátámasztja. A C_9 aromások a C_{10} aromás szénhidrogénekkel együtt megközelítik az összes aromás hozam felét 2 ml/ml. óra vagy ennél nagyobb térsebességnél.

A benzinreformálási kísérletek alapján lehetőség nyílik annak előzetes számítására, hogy egyes 9 és 10 szénatomos aromások milyen mennyiségben keletkeznek a hazai benzinreformáló üzemekben.

Évi 1 millió tonna benzinreformáló kapacitás mellett és platina tartalmú RD-150 C katalizátoron 500 °C-on és 30 kp/cm^2 nyomáson mért hozamadatokra (9. táblázat) támaszkodva mintegy évi 44 000 tonna pszeudokumol, 9 000 tonna mezitilén és 3 000 tonna durol keletkezésével lehet számolni. Kétfémes katalizátor és 15 kp/cm^2 nyomás alkalmazása esetén évi 58 000 tonna pszeudokumol, 23 000 tonna mezitilén és 5 000 tonna durol képződését várhatjuk.

A fenti számításoknál úgy tekintettem, mintha az 1 millió tonna/év reformáló kapacitással teljes egészében 75—185 °C forrásponthatárú benzint reformálnának. Ez a feltételezés alkalmas a szóban forgó aromás vegyületek potenciális mennyiségének meghatározására.

Az 1 millió tonna benzinreformáló kapacitás azonban jelentős részben a nagyoktánszámú benzingyártást szolgálja. Ezért helyes, ha potenciálisan is csak a fenti aromások felével számolunk. Így Pt tartalmú katalizátor használatakor évi 22 000 tonna pszeudokumollal és 4 500 tonna mezitilénnel, a kétfémes katalizátornál 29 000 tonna pszeudokumollal és 11 500 tonna mezitilénnel. A ténylegesen kinyerhető mennyiség ennél kisebb, a kinyerés hatásfokát is figyelembe kell venni.

E kutatások eredményeit is figyelembe véve készült el az a hazai aromásgyártás fejlesztési koncepció, amely mintegy évi 50 000 tonna C_{9+} aromás gyártásának lehetőségével számol (9).

Ami az egyedi vegyületeket illeti, elsősorban a pszeudokumol kinyerésére

lehet gondolni, annál is inkább, mivel kinyerése desztillációval végezhető (100—150 tányéros kolonnával). A mezitilén finom-frakcionáláskor csak o-etil-toluollal együtt választható el a többi C_9 aromástól. Az o-etil-toluoltól frakcionált kristályosítással különíthető el. A durol szintén frakcionált kristályosítással választható el. A mezitilén és a durol viszonylag kis mennyisége és elválasztásuk bonyolultabb volta miatt célszerűbbnek látszik a pszeudokumolt szeparálni és ebből alkilezéssel durolt, ill. izomerizációval mezitilént előállítani.

Köszönetet mondok VAJTA LÁSZLÓ akadémikus, egyetemi tanár értékes tanácsaiért, SZÉCHY GÁBOR egyetemi tanársegéd közreműködéséért és ACKERMANN LÁSZLÓ egyetemi adjunktusnak a szénhidrogén analitikai munkákért.

Összefoglalás

Szerző beszámol a hazai benzinreformátumokban található kilenc-, és tízszénatomos aromás szénhidrogének mennyiségéről és megoszlásáról, továbbá képződésükről. Kilenc-, és tízszénatomos naftén, parafin és izoparafin modellvegyületeket és benzinpárlatokat reformált, és kutatásai alapján összefoglalja a fontosabb összefüggéseket a technológiai paraméterek és a polimetil-benzolok képződése között.

A reformálási kísérleteknél Pt-Al_2O_3 és Pt/Re-Al_2O_3 típusú ipari katalizátorokat használt.

Megállapította, hogy a reformáláskor képződő kilenc-, és tízszénatomos aromások mennyiségének az erélyes reformálási körülmények (500—510 °C-nál nagyobb hőmérséklet és 2 ml/ml.óra-nál kisebb térsebesség) általában nem kedveznek a hidrokrakk és dezalkileződési-mellékreakciók előtérbe kerülése miatt, ugyanakkor rámutat a kétfémes katalizátor jelenlétében kapott kedvező eredményekre is.

Summary

The author reports on the amount and distribution of C_9 and C_{10} aromatic hydrocarbons in Hungarian reformates; their formation is also discussed. C_9 and C_{10} naphthene, paraffin and isoparaffin modell hydrocarbons and naphtha fractions have been reformed and on the basis of this experimental research work, the relationships between technological parameters and formation of poly-alkyl-aromatics are summarized.

In the reforming experiments, commerical Pt-Al_2O_3 and Pt/Re-Al_2O_3 catalysts have been used. It can be concluded that severe reforming conditions (temperature above 500—510 °C and liquid hourly space velocity below 2 vol/vol.hour) are generally not advantageous for C_9 and C_{10} aromatics yields, because of the relative increase of hydrocracking and dealkylation side reactions. Better results obtained in the presence of the bimetallic catalyst are also pointed out.

IRODALOM

1. ADAMS, F. H.: Hydrocarbon Processing **52,** No. 10. 113 (1973).
2. MARSHALL, SITTIG: Aromatic Hydrocarbons — Manufacture and Technology, Noyes Data Corp., Park Ridge N. J. 1976. 11. old.
3. Ockerbloom, N. F.: Hydrocarbon Processing **51,** No. 4. 114 (1972).
4. ACKERMANN, L.; SZEBÉNYI I.; VERMES, E.: Periodica Polytechnica Chem. Eng. **16,** 279 (1972).
5. ANEMIYA, T.; NAKAMURA, E.: Proceedings of the 8-th World Petroleum Congress, Moscow 1971, Applied Science Publishers, Barking, 1971, Vol. 4., 271.
6. SZEBÉNYI, I., SZÉCHY, G., GÖBÖLÖS, S., TÁTRAI, F.: Magyar Kémiai Folyóirat **81,** 196 (1975).
7. SZEBÉNYI, I., ACKERMANN, L., SZÉCHY, G., GÖBÖLÖS, S.: Acta Chim. Hung. **90,** 313 (1976).
8. SZEBÉNYI, I., SZÉCHY, G., Acta Chim. Hung. megjelenés alatt.
9. PÉCELI, B.: A hazai aromás szénhidrogén gyártás és fejlesztés kérdései. Az MTA Kémiai Tudományok Osztálya Aromás Ankétjának kiadványa, Százhalombatta, 1977. ápr. 15.

Kémiai Közlemények 50. kötet 1978 p. 325—337

ÖSSZEFOGLALÓ ÉRTEKEZÉSEK

SZÉNHIDROGÉNEK OXIDÁCIÓS FOLYAMATAINAK MODELLEZÉSE*

GÁL DEZSŐ
a kémiai tudományok doktora
BOTÁR LÁSZLÓ, DANÓCZY ÉVA, HAJDÚ PÉTER, LUKÁCS JÚLIA,
NEMES ISTVÁN, a kémiai tudományok kandidátusa
VIDÓCZY TAMÁS
(MTA Központi Kémiai Kutató Intézete, Budapest)

Érkezett 1977. április 28-án

1970-ben kezdtük meg a szénhidrogének folyadékfázisú oxidációs folyamatainak vizsgálatát az etil-benzol mint „modellvegyület" oxidációjának tanulmányozásával. Az oxidációs folyamat kinetikájának és mechanizmusának megismerését tűztük ki célul. Ennek a célnak az elérésére a hagyományos kinetikai kísérleti eljárások és a kinetikus izotóp módszer álltak rendelkezésünkre.

Már a feladatok megfogalmazása és kitűzése időszakában — később kifejtendő egyéb indokok által sürgetetten — felmerültek azonban olyan általános elméleti kérdések, amelyek nemcsak az oxidációs folyamatok problémáit, hanem általános kémiai-kinetikai problémákat is érintettek (pl. összetett kémiai folyamatok kinetikájának és mechanizmusának kapcsolata, lineáris algebrai módszerek alkalmazhatósága kinetikai problémák megoldásában, alkalmazásuk célszerűsége és hatékonysága stb.). Valójában az etil-benzol-oxidáció tanulmányozásának folyamatában született meg és kristályosodott ki az összetett kémiai folyamatok vizsgálatának egy olyan technológiai sémája, amely amellett, hogy magában foglalja a hagyományos — többé-kevésbé ösztönös — vizsgálati és gondolkodási sémák lényegét, megítélésünk szerint újszerű elemeket is tartalmaz.

Lényegében véve minden kémiai átalakulás tanulmányozása — a kémiai kinetika keretein belül — egy speciális „black box" felderítését jelenti. A kémiai „black box" működését általában a következő tényezők határozzák meg:

1. az átalakulásban résztvevő specieszek és az átalakulást létrehozó elemi reakciók;
2. az átalakuló rendszer belső kölcsönhatásai (belső törvényszerűségei), amelyek a következők:

* A szerzők ajánlják a dolgozatot SZABÓ ZOLTÁN akadémikus 70. születésnapjára.

a) általános kölcsönhatások: olyan törvények, amelyek tetszőleges kémiai rendszerben hatnak (pl. a töltés megmaradásának elve, az elemi reakciók függetlenségének elve stb.),

b) izomorf jellegű kölcsönhatások: a „hasonló" rendszereket jellemzik (pl. kalitka-effektus, falhatás stb.),

c) speciális kölcsönhatások, amelyeket a specieszek koncentrációi között fennálló funkcionális összefüggések fejeznek ki.

Ebből a szemléletből kiindulva bármilyen kémiai átalakulás kinetikai tanulmányozása alatt — amelynek célja a vizsgált folyamat kinetikájának és mechanizmusának megismerése — az adott kémiai „black box" működési elveinek felderítését lehet érteni. Ez valamilyen algoritmust igényel, amely magában foglalja a doboznak felteendő kérdéseket és a válaszok értékelésének módjait. A fentiekben említett technológiai sémán egy ilyen, a kémiai „black boxok"-ra kidolgozott felderítési algoritmust értünk, és ezt kívánjuk bemutatni az alábbiakban olyan formában, ahogy az az etilbenzol oxidáció tanulmányozása során kialakult és rendszerré formálódott.

A degenerált elágazású láncreakciók — és ezen belül a szénhidrogének oxidációs folyamatainak — elméletileg is megalapozott vizsgálata Szemjonov monográfiájának megjelenése után [1] indult rohamos fejlődésnek. Az utóbbi másfél évtizedben, elsősorban három okra visszavezethetően, egyre sürgetőbben merül fel az igény a folyamatok mélyrehatóbb megismerésének újfajta megközelítése iránt. Az említett okok az alábbiakban foglalhatók össze:

1. Az új típusú és nagyteljesítő-képességű, elsősorban a széles körű termékspektrum analitikai vizsgálatát lehetővé tevő, műszerek hozzáférhetősége.

2. A számítógépes eljárások fejlődése és soklépéses reakciórendszerek számítógépes feldolgozására alkalmas programok kidolgozása.

3. A rendszerelmélet térhódítása a komplex folyamatok kezelésében.

Az említett újfajta megközelítés egyik lehetséges változata a folyamatok modellezése, amit az alábbi módon definiálunk:

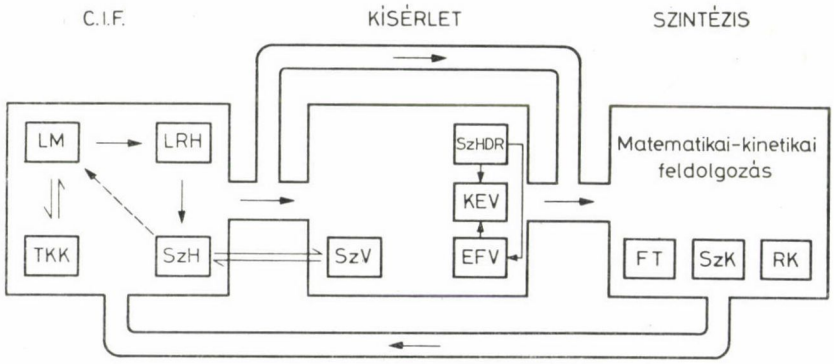
A modellezés egy adott reakciócsoport tudományos megközelítését kifejező általános koncepció

A fenti definíciónak megfelelően a modellezés következő jellemvonásokkal rendelkezik: nem korlátozódik csupán egy reakcióra az adott reakciócsoporton belül; tudományos összefüggések felismerését és konkrét információk elsajátítását tűzi ki céljául; végül a reakciók egy bizonyos csoportjához kapcsolódik, amely csoport vonatkozásában az általános koncepció reménytkeltően alkalmazható.

Magától értetődő, hogy a modellezés célját tekintve nem különbözik a tudományos kutatás általános céljától, azaz környezetünk jelenségeinek megértésétől és interpretációjától abból a célból, hogy a jelenségeket a megismerés eredményeként kontrollálhassuk. A modellezés csupán „eszköze" a tudományos

kutatásnak és ily módon elméleti és gyakorlati ismeretszintünknek adekvátan kell megfelelnie.

A szerzők azt a reményüket fejezik ki, hogy a következőkben javasolt modellezési eljárás egyúttal összhangban van az 1—3. pontokban kifejtett újfajta megközelítést igénylő szempontokkal, azaz (1) az adott reakciótípus vonatkozásában felhalmozódott, illetve várhatóan felhalmozódó információkon alapul; (2) tekintetbe veszi a számítógépes technika által nyújtott lehetőségeket és (3) az adott reakciócsoportot mint teljes rendszert kezeli és egyaránt figyelembe veszi a klasszikus kinetikai (induktív), illetve a racionális redukción alapuló (deduktív) közelítési lehetőségeket.



1. ábra.

A modellezés mint eszköz csak akkor létjogosult, ha *a)* új információhoz vezet és *b)* elősegíti a kísérleti, illetve elméleti vizsgálatok tudatos megtervezését.

Az, hogy az *a)*, *b)* pontokban adott két kritériumnak eleget tesz-e a modellezési eljárás, csak gyakorlati úton dönthető el: az adott reakciótípusba tartozó és megfelelően választott „prototípus" vizsgálatában történő alkalmazása útján.

A javasolt modellezési eljárás az 1. ábrán látható 3 „dobozba" csoportosítható:

1. *Célirányos információ felhalmozása* (CIF) összegezi a műveleteket a modellezés első fázisában.

2. A kísérleti eljárások (KÍSÉRLET) doboza tartalmazza a különböző típusú kísérleti műveleteket.

3. Az adatok szintézise (SZINTÉZIS) összefoglalja a CIF, illetve KÍSÉRLET által nyerhető összes információ kvalitatív és kvantitatív értékeinek matematikai-kinetikai feldolgozását.

Mindegyik doboz több részműveletet tartalmaz, melyeket az 1. ábra a továbbiakban ismertetett rövidítésekkel jelez.

Az egyes dobozokat információáramok kötik össze. Feltételezzük, hogy a CIF és a SZINTÉZIS között kétféle: direkt, illetve a KÍSÉRLET-en keresztül folyó információáramlás valósul meg, míg az ellenáram a KÍSÉRLET dobozából a SZINTÉZIS-en keresztül realizálódik. (Ennek egyetlen feltételezett kivétele: az SzV és SzH — később kifejtendő rövidítések — részműveletek közötti direkt csatolás, amit kinetikai analógiára „alagút effektusnak" nevezünk és amelynek részleteire kitérünk.)

Mivel a síkszerű ábrázolás ennek jelzését nem teszi lehetővé, csak megemlítjük, hogy az információs ellenáram mindig új CIF-et generál.

A dobozokon belüli nyilak a részműveletek közötti információáramra utalnak. Mint az ábrából látható, szerepel közöttük reverzibilis csatolás. Ezt kémiai analógiára „előegyensúly"-nak nevezzük és azt jelzi, hogy a reverzibilisen csatolt részművelet közvetlenül és kölcsönösen módosíthatja forrását.

A CIF-doboz

A CIF-doboz első részművelete a *Lehetséges Mechanizmus* (LM) összegyűjtése. LM-et úgy definiáljuk, mint mindazon elem folyamatok összességét, amelyeket a rendelkezésre álló irodalmi adatok az adott prototípusban vagy vele analóg reakciókban, mint bruttó folyamatban, közreműködőként javasolnak a vizsgálandó kísérleti paraméter tartományban, függetlenül az illető elemi folyamatnak a bruttó folyamatban betöltött kvantitatív súlyától. Kizáró kritériuma egy elemi folyamat felvételének az irodalomban fellelhető egyértelmű kísérleti bizonyíték, hogy az elemi folyamat nem megy végbe.

Elvben LM kombinatorikai eljárással is megszerkeszthető rögzített speciesztér mellett. Ez azonban csak akkor ajánlatos, amikor a prototípus valamilyen kevéssé tanulmányozott bruttó folyamat. Ellenkező esetben ugyanis feleslegesen növeljük meg az LM-t, ami az egész modellezés hatásfokát károsan befolyásolja.

Egy elemi folyamat LM-be történő felvételének függetlenítése az adott folyamatnak a bruttó reakcióban betöltött kvantitatív súlyától azért fontos feltétel, mert közismerten ez a „súly" erősen megváltozhat a konverzió változásával és igen döntő, hogy a modellezés ne korlátozódjék a bruttó reakciók kezdeti szakaszaira.

LM elemi folyamatainak összegyűjtését követi azok *termokémiai-kinetikai kezelése* (TKK) abból a célból, hogy redukáljuk, esetleg kiterjesszük az LM-t. Erre a közvetlen bővítésre (vagy redukcióra) utal a két részművelet reverzibilis csatolása.

A TKK után esetleg módosuló LM szolgál alapul a *lehetséges reakcióháló* (LRH) megszerkesztésére. Ez utóbbi az LM-ben szereplő kémiai folyamatok jól definiált rendszere, amelyben az egyes folyamatokat a bennük szereplő közös reaktánsok kapcsolnak egymáshoz.

Az LRH művelet egyúttal tartalmazza a reakció-alhálók, illetve parciális reakcióhálók szerkesztését is, amelyek abban különböznek az LRH-tól, hogy egy „redukált" LM-nek felelnek meg. A redukció történhet kémiai evidenciák vagy gyakorlati igények szempontjainak a figyelembevételével.

A reakcióhálók rendszerében szerepel azonban egy speciális hálószerkesztés, amely alapvető jelentőségű a kísérleti vizsgálatok megtervezésében. Ez a speciális háló a *szekvenciaháló* (SzH) szerkesztésének a művelete. Az SzH az LM-ben szereplő és abból önkényesen kiválasztott specieszek közötti prekurzor — termék relációk összességét tükrözi. Az irodalomban gyakran használatos az SzH-val analóg értelemben a „reakcióséma" vagy egy komplex folyamat „reakcióútjai" kifejezés is.

A KÍSÉRLET-i doboz

A CIF-hez tartozó részműveletek elvégzése teszi lehetővé a kísérleti munka racionális megtervezését.

E munka első részművelete a *szekvencia vizsgálat* (SzV), ami tulajdonképpen az irodalmi adatokból szerkesztett SzH közvetlen kísérleti ellenőrzését tűzi ki céljául, beleértve az összetett folyamat főtermékeinek meghatározását a konverzió függvényében. Az SzV különböző módszerekkel valósítható meg, mint például a jelezett atomok módszerével [2]; a nyitott rendszerek módszerével [3], bizonyos korlátozott esetekben a felhalmozódási görbék egyszerű kinetikai analízisével stb. . . .

SzV elsődleges feladata az LM-ből levezetett SzH igazolása, elvetése, illetve módosítása. Az SzH és SzV között feltüntetett reverzibilis csatolás azt jelenti, hogy SzV eredményei közvetlenül korrigálhatják SzH-t (és ezen keresztül természetesen LM-t is, mint azt a szaggatott nyíl mutatja).

A KÍSÉRLET-dobozban a bal oldali művelet, az SzV, a bruttó reakcióra vonatkozik, míg a jobb oldalon szereplő részműveletek parciális rendszerek vizsgálatát reprezentálják. Az első közülük a *szekvenciaháló* által *definiált részrendszerek* vizsgálata (SzHDR). A prekurzor — termék összefüggéseket az SzH grafikus interpretációjában nyilakkal szokás jelezni. Ezek a nyilak nem sztöchiometrikus relációknak felelnek meg és mint ilyenek — a ritka és szerencsés kivételektől eltekintve — nem egy elemi folyamatot, hanem párhuzamos és konszekutív elemi folyamatok halmazát reprezentálják. (E halmazok — melyek magától értetődően az LM részhalmazai — az LM-ből, az erre a célra kidolgozott algoritmus segítségével viszonylag egyszerű módon kiválaszthatók.) A részrendszerek „mesterséges" keverékekben önállóan tanulmányozhatók, azaz létrehozunk egy részrendszert, amelyben a kiindulási komponens(ek) az SzH vizsgálni kívánt „nyilához" (használatos az irodalomban a makroszkopikus szakasz elnevezés is) rendelhető prekurzor(ok).

A kísérleti körülményeknek egyéb tekintetben (hőmérséklet, nyomás stb. . . .) célszerű megegyezni a bruttó folyamat vizsgálati körülményeivel.

Az SzHDR részművelet elsődleges célja a nyerhető információ növelése a bruttó folyamat komplexitásának csökkentése utján. Az SzV és az SzHDR műveletek során nyerhető adatok adekvátságát — azaz a bruttó reakcióra és annak alrendszereire kapott adatok kölcsönös alkalmazhatóságát — rendszeresen ellenőrizni kell.

Ezt az ellenőrzést kívánja megvalósítani a *környezeti effektusok vizsgálata* (KEV).

Feltételezhető ugyanis, hogy amennyiben az adatok kölcsönösen nem alkalmazhatók, ez elsődlegesen a rendszer olyan belső szerkezeti változásaival van összefüggésben, mint például az oldószerhatás; a megváltozott „gyökháztartás"; különböző hidrogénhidas komplexek kialakulása a bruttó rendszer specieszterének csökkentésével stb. . . .

A modellezés egyik legdöntőbb aspektusa az *elemi folyamatok vizsgálata* (EFV). Ez megvalósítható részben a bruttó rendszeren belül, amennyiben megfelelő fizikai módszer áll rendelkezésre (mint például a peroxilgyökök rekombinációjának követése kemilumineszcenciás módszerrel vagy a gyökös kölcsönhatások tanulmányozása ESR, illetve CIDNP eljárással stb. . .), részben pedig mesterséges keverékekben, amikor az elemi folyamatok számát drasztikusan lecsökkentjük néhány elemi folyamatra (mint például inhibitoros eljárással vagy azovegyületek alkalmazása útján gyökök *in situ* generálásával a kiindulási szénhidrogén távollétében stb. . . .).

Az EFV részműveletet szintén csatolni kell a KEV részművelethez, mert természetszerűleg a környezet megváltozása ugyanúgy jelentkezik, mint az SzV és SzHDR relációjában.

Hangsúlyozni kell, hogy a javasolt műveletek túlmennek a szokásos klasszikus vizsgálati eljárásokon, amelyek általában a bruttó folyamat paramétereinek tanulmányozására szorítkoznak. Az irodalmi adatok többsége ugyanakkor arra is utal, hogy abban az esetben, amikor részrendszerek vizsgálatára sor került, a vizsgálatok a bruttó folyamattól „térben és időben" elszakítva realizálódtak és következésképpen a kölcsönös vonatkoztatás csak igen ritka esetben valósult meg.

A javasolt megközelítés különösen akkor válhat jelentőssé, ha információt kívánunk nyerni nagyobb konverziók esetére, ahol a köztitermékek kölcsönhatása és kompetíciója a gyökök vonatkozásában igen bonyolulttá válik, és kizárólag a bruttó reakcióra vonatkozó adatok kevés információt tartalmaznak.

A SZINTÉZIS-doboz

A szintézis-doboz az előzőekben nyert adatok matematikai-kinetikai feldolgozásának műveletét tartalmazza.

A degenerált elágazású láncreakciók vonatkozásában három egymástól eltérő — de egyúttal egymást kiegészítő — tendencia figyelhető meg:

a.) *A bruttó folyamat kezdeti szakaszát leíró fenomenologikus tárgyalásmód* (FT), amit a folyadékfázisú oxidációs reakciókra Emanuel és munkatársai alkalmaztak igen behatóan [4]. Ez az eljárás egy minimális számú elemi folyamatot tartalmazó „kis" vagy „minimális" mechanizmusból indul ki és a kapott kinetikai kifejezéseket illeszti a kísérleti görbék kezdeti szakaszaihoz. Jó illeszkedés esetén a kiindulási kis mechanizmus sebességi állandóit vagy azok valamilyen kombinációját lehet meghatározni. Az elemi folyamatok kiválasztása az általános kinetikai tapasztalaton alapul és a Bodenstein – Szemjonov-féle stacionaritás alkalmazása előfeltétele az eljárásnak. Az eljárás továbbfejleszthető az elemi folyamatok számának növelése útján.

b.) *A bruttó-folyamat számítógépes kezelése.* Ez a módszer olyan elemi folyamathalmazt használ fel, melynek „mérete" lényegesen meghaladja az előző kezelésnél felhasznált halmaz méretét, bár a benne szereplő elemi folyamatok száma kisebb, mint LM folyamatainak a száma. Hasonlóan az előbbi eljáráshoz, az elemi folyamatok kiválasztása általános kinetikai tapasztalatokon alapul. Becsült, illetve mért sebességi állandó és aktiválási paraméter értékek kerülnek felhasználásra és a stacionaritási feltételek alkalmazása *nélkül* számítógép segítségével határozzák meg a stabilis és nem-stabilis termékek kinetikai görbéit. A kapott görbéknek a kísérleti eredményekkel — természetesen a mért görbékre korlátozódva — való összehasonlítása során tapasztalt egyezés az elemi folyamatok és a hozzájuk rendelt sebességi állandók helyes kiválasztásának a kritériuma [5].

Megfelelő egyezés esetén úgynevezett „érzékenységi teszteket" lehet elvégezni, melyek során meghatározott típusú elemi folyamatok (láncfolytatás, letörés stb. . . .) sebességi állandó értékeit megváltoztatják, a számítógépes eljárást az új állandókkal megismétlik és megvizsgálják, hogy melyek azok a termékek, amelyek „érzékenyek" — azaz kinetikus görbéik a legnagyobb változást szenvedik — az adott típusú folyamatokra.

c.) *Rendszerelméleti közelítés.* Az eljárás LM-ből indul ki, mint teljes rendszerből, és egzakt matematikai módszerekkel kívánja azt csökkenteni (például matematikai-logikai eljárások), majd a csökkentett LM-et veti alá az előző pontban vázolt számítógépes eljárásnak.

Az ismertetett háromféle eljárás nincs egymással ellentmondásban, bár erősen különböznek egymástól. Konzisztenciaértékük a megadott sorrendben nő, mert az alkalmazott szubjektív faktorok csökkennek és a nyerhető információ mennyisége növekszik.

A különbségek ellenére, mindhárom eljárás létjogosult és a megfelelő eljárás kiválasztását elsősorban az adott kutatás feladatainak kell megszabniuk.

Noha várhatóan a rendszerelméleti közelítés fog a legalkalmasabbnak bizonyulni a bruttó folyamat „valóságos" mechanizmusának megközelítésére, ma még az első (kis konverzióknál), illetve a második (nagyobb konverzióknál) nyújt több és hasznosabb információt.

A modellezés sikere nagymértékben függ a prototípus helyes kiválasztásától. Bár elvileg mindegyik, az adott reakciótípushoz tartozó összetett folyamat alkalmas prototípusnak, ez a megállapítás csak első közelítésként igaz, mivel a döntő cél a lehető maximális információ megszerzése az adott prototípus vizsgálata utján.

Figyelembe véve e megállapítást, általában kétféle igénnyel célszerű fellépni a prototípus kiválasztását illetően:

a.) Elméletileg a prototípusként választott folyamat tükrözze a reakciócsoport jellemvonásait, de ne reprezentálja annak valamilyen szélső esetét. Például gázfázisú oxidációs folyamatok esetében a metánoxidáció kiválasztása nem lenne célszerű, mert sok szempontból kivételes helyet foglal el a szénhidrogének oxidációs folyamatai között: túlzott stabilitás az oxidációval szemben; a hideg lánggal kísért lassú oxidáció hiánya stb.

b.) Gyakorlati szempontból fontos követelmény, hogy lehetőség szerint sok — irodalmi — információ álljon rendelkezésre a prototípusra vonatkozóan, ami különösen jelentős a lehetséges mechanizmus és a belőle szerkesztendő reakcióhálók vonatkozásában.

A gyakorlati követelmények közé tartozik, hogy a rendszer kísérletileg könnyen legyen kezelhető. E kritérium szempontjából nem elhanyagolható, hogy viszonylag kevés számú speciesz képződjék közti-, illetve végtermék gyanánt a reakcióban.

Az előző fejezetben vázolt igények figyelembevételével a folyadékfázisú szénhidrogén-oxidációs folyamatok közül az etil-benzol oxidációja szolgált prototípusként.

A választás előnyeként említjük meg, hogy igen sok adat ismeretes e folyamat vonatkozásában az irodalomból. Számos új kísérleti módszer kifejlesztésénél alkalmazták e reakciót prototípusként, mint például kemilumineszcenciás kísérletek; szekvencia vizsgálatok; katalízis tanulmányozása. Ugyanakkor sok elemi folyamatának sebességi állandója is ismeretes, vagy legalábbis jó közelítéssel adott. Végül megemlítjük, hogy a folyamat lehetséges mechanizmusa „csupán" 13 specieszt tartalmaz, ami nem túlzottan nagy szám.

A prototípus vizsgálatát a jelen dolgozatban ismertetett modellezési eljárásnak megfelelően végeztük, illetve végezzük jelenleg is. Bár a részeredményeket különböző folyóiratokban közöltük, mégis célszerűnek látszik azok vázlatos összefoglalása, mert ily módon reméljük, hogy sikerül rámutatni

az egyes részvizsgálatok közötti összefüggésekre és a fentiekben taglalt modellezési eljáráshoz való kapcsolódásukra.

Az etil-benzol 40—130°C között végbemenő folyadékfázisú oxidációjának lehetséges mechanizmusa 52 elemi lépésből áll [6], melyek négy típusba oszthatóak, úgymint *iniciálási lépések*: a kiindulási szubsztrátum molekulák közötti reakciók; *láncfolytatásos lépések*: gyökök és molekulák közötti kölcsönhatások; *degenerált elágazást* eredményező (vagy másodlagos iniciálási) *lépések*: az oxidáció stabil termékeinek gyökökre történő bomlásfolyamatai; *láncletörési elemi lépések*: gyökök közötti kölcsönhatások. A lehetsége mechanizmus kiválasztásánál — az elmondott szempontokon túlmenően — különös gondot fordítottunk arra, hogy az alkalmas legyen a bruttó folyamat minél nagyobb konverziókig történő leírására.

Kidolgoztuk a reakcióhálók szerkesztésének elveit [7, 8], melyek alapja a specieszek közötti, úgynevezett kinetikai kommunikáció fogalmának bevezetése. Ez utóbbi meghatározott atomok, illetve atomcsoportok „vándorlását" tükrözi és összességüket a lehetséges mechanizmus implicit formában tartalmazza. A kinetikai kommunikációkat összefoglaló mátrixokból közvetlenül nyerhetők az alhálók és szekvenciahálók is. Így a jelen prototípus szénvázszekvencia hálója [9—10] arra utal, hogy az etil-benzol szénváza a szubsztrátumból részben a primer stabilis termékbe, a hidroperoxid molekulákba, részben alkohol és keton molekulákba jut át. A hidroperoxid átalakulása szintén eljuttatja a szénvázat az alkoholba, illetve ketonba és végül létezik egy alkohol-keton szénváz átmenet is.

A szénváz-szekvenciaháló kísérleti igazolását jelzett módszerek segítségével végeztük. Az egyik kísérletsorozatban jelzett alkoholt (fenil-metil-karbinolt) vittünk be a rendszerbe [11—14].

Megállapítottuk, hogy az elméletileg szerkesztett szekvenciahálónak megfelelően az alkohol valóban köztitermék, tehát egyidejűleg képződik és fogy is a rendszerben. Fogyása csak egy irányban észlelhető és ez az irány a ketonná való átalakulás. Ugyanezen kísérletek arra is utaltak, hogy az adott feltételek között a keton (acetofenon) végtermék a rendszerben és képződése részben alkoholon keresztül, részben egyéb köztitermékeken keresztül realizálódik. E két út aránya változik a konverzióval: a reakció kezdeti szakaszában a „közvetlen" képződés dominál, majd egyre inkább jelentőssé válik az alkoholon keresztül történő képződés. A két reakcióút sebessége egymástól elválasztva kvantitative is mérhető volt.

Ugyanezen kísérletek egyúttal lehetőséget adtak az alkohol és keton képződési és fogyási, illetve a keton képződési sebességeinek kvantitatív meghatározására a konverzió függvényében.

A jelzett hidroperoxid molekulákkal végzett kísérleteink [15—18] szükségessé tették az elméleti szekvenciaháló kismértékű módosítását. Megállapítottuk, hogy az alkohol molekulák képződése és a keton molekulák közvetlen

képződése két különböző úton valósul meg: részben a hidroperoxid molekulák átalakulása, részben pedig a szubsztrátum molekulákból keletkezett peroxil gyökök kölcsönhatása eredményeképpen. E két reakcióút sebességének konverzióval történő változását is meghatároztuk a kísérletek segítségével.

Mind a jelzett alkohol, mind a jelzett hidroperoxid molekulák jelenlétében végzett kísérletek eredményei alátámasztották, hogy a konverzió növekedésével a másodlagos folyamatok, azaz a köztitermékek továbbalakulási reakciói egyre nagyobb szerepet töltenek be a bruttó folyamatban. Ez a kísérleti tapasztalat indokolta azt a törekvést, hogy megvizsgáljuk a folyamat stabilis — de nem végtermékként képződő — specieszeinek reakcióképességét a rendszerben keletkezett gyökökkel szemben.

A szekvenciaháló kísérleti igazolását célzó kísérletek „melléktermé ke" volt, hogy az adatokból sikerült kvantitatív információt nyerni [19—20] az említett reakcióképességekre vonatkozóan. Az információnak megfelelően a reakcióképesség az etil-benzol < α-fenil-etil-hidroperoxid < metilfenil-karbinol sorrendben növekszik, és ez magyarázza a másodlagos folyamatok növekedő szerepét.

A folyamat részrendszerei között megvizsgáltuk az alkohol molekulák ketonná [21—22] és a hidroperoxid molekulák alkohollá, illetve ketonná történő átalakulásának [23—25] kinetikáját és mechanizmusát, valamint a gyökök keletkezésének sebességét [26—27], azaz az iniciálást eredményező lépéseket.

Megállapítottuk [22], hogy az alkohol molekulák a bruttó folyamat kísérleti körülményei között gyökök által indukáltan oxidálódnak ketonná olyan láncfolyamatban, melynek során a láncvivő gyökök szerepét feltehetően a hidrogénperoxil (HO_2) gyökök játsszák, melyek az alkohol-gyökből keletkezett oxiperoxil gyökök gyors izomerizációja, majd azt követő bomlása útján jönnek létre.

A hidroperoxid molekulák átalakulása az oxidáció körülményei között [25] mind homolitikus bomlás során, mind gyökökkel történő indukált bomlásukban valósul meg, az utóbbi folyamatok azonban a hidroperoxid molekulák bruttó átalakulását figyelembe véve, meghatározó jelentőségűek, míg a homolitikus bomlás — bár jelentősége nem tagadható az iniciálási folyamatok szempontjából [15] — elhanyagolható. Az indukált bomlás alkohol és keton molekulákat eredményezhet. A kísérleti adatok feldolgozása során valószínűsítettük a lehetséges mechanizmusban szereplő és a hidroperoxid molekulák indukált bomlására vonatkozó elemi folyamatok lejátszódását.

Az össz-iniciálási sebesség inhibitorok segítségével történő mérése [27] — azaz lényegében a hidroperoxid molekulák önmagukban vagy egyéb stabilis specieszek közreműködésével végbemenő homolitikus bomlása sebességének mérése —, bár értékes kvantitatív adatokat eredményezett, nem hozott egyértelmű eredményeket a mechanizmus vonatkozásában és további elemzést igényel.

Az elemi folyamatok közül néhányra vonatkozóan a részrendszerek vizsgálata során kaptunk adatokat. Ilyenek a már említett reakciók, mint a peroxil-gyökök és az etil-benzol, α-fenil-etil-hidroperoxid, illetve metil-fenil-karbinol közötti elemi folyamatok, illetve az oxi-peroxil gyökök bomlása. Ezen felül részletesebb vizsgálatokat végeztünk a peroxil-gyök kölcsönhatására vonatkozóan [28—29] kemilumineszcenciás eljárással. E téren a folyamatban lévő vizsgálatok további eredményeiről a későbbiekben fogunk beszámolni.

A környezeti effektusok között részletesen tanulmányozzuk a hidrogénhidas komplexek kialakulását, illetve változását a reakciókörülmények változásával és magában a reakciókeverékben a reakció eredményeként történő környezetváltozással. Az erre vonatkozó adatokat a közeljövőben kívánjuk publikálni, megemlítjük azonban, hogy különösen fontosnak tűnnek a hidroperoxid molekulák hidrogénhidas komplexei, amelyeket mind alkohol, mind keton molekulák erősen befolyásolnak. Kimutathatók voltak többek között a hidroperoxid molekulák dimer és oligomer, valamint a monomerek belső, az aromás gyűrűhöz kapcsolódó hidrogénhidas komplexei. A komplexek szerepe mind a homolitikus bomlásban, mind az indukált átalakulásban jelentős.

A bruttó folyamat kinetikai-matematikai kezelése során algoritmust dolgoztunk ki az egyes reakcióutak — a szekvenciaháló részrendszerei — elemi folyamatainak kiválasztására a lehetséges mechanizmusból [30]. Ez lehetővé tette, hogy megadjuk, mely elemi folyamatok realizálják az egyes részrendszereket, mint például az alkohol-keton átalakulást vagy a hidroperoxid-alkohol átalakulást stb. Megállapítottuk, hogy az adott rendszerben — és az adott körülmények között — maximálisan két konszekutív lépésben mindegyik termék létrehozható a prekurzorából. Ugyanakkor elég nagyszámú párhuzamos folyamat vezethet képződésükhöz.

A lehetséges mechanizmus matematikai-logikai kezelése [31—34] vezetett el a minimális mechanizmusok meghatározásához, amelyek kvalitative összefoglalják mindazon elemi lépéseket, melyek leírhatják a kiindulási anyagok fogyását, a köztitermékek képződését és fogyását, illetve a végtermékek képződését.

Folyamatban van a bruttó folyamat kezdeti szakaszának fenomenologikus tárgyalása, valamint a bruttó folyamat számítógépes kezelése [35]. Ez utóbbival kapcsolatban megjegyezzük, hogy sikerült jó egyezést elérni — 40 elemi folyamat felhasználásával — a számított és a kísérletileg mért kinetikai görbék között mintegy 20%-os konverzióig. Meghatároztuk a számítógépes eljárással az egyes elemi folyamatok kvantitatív súlyát a bruttó folyamat, illetve egyes stabilis termékek képződése szempontjából. Mint érdekességet említjük meg, hogy a kezdeti 10 órára vonatkozóan (120 °C-on, autoxidációban) a kizárólagos lépések — egy adott reakciótípuson belül (láncfolytatási, letörési) 95 %-nál nagyobb hozzájárulást jelentősen — megegyeznek azzal a minimális

mechanizmussal, amit a fenomenologikus kezelésmód használ a számításokhoz, és csak nagyobb konverzióknál kezdenek további elemi folyamatok szerepet játszani.

Összefoglalóan az ismertetett modellezési eljárás hasznos tulajdonságait a következőkben lehet megadni:

1. Hatékonyabban tudja felhasználni a vizsgálandó összetett kémiai folyamatra vonatkozó előzetes információkat azok rendszerezésével és szintetizálásával.
2. Hatékonyabb segítséget nyújt a legtöbb információt biztosító kísérletek megtervezéséhez.
3. Új értékelési módszereket tartalmaz.
4. Alapkoncepciójában szemben áll azokkal a kémiai-kinetikában többékevésbé elterjedt álláspontokkal, amelyek „meghatározzák a mechanizmusát" valamilyen összetett folyamatnak.

Összefoglalás

A szerzők a dolgozatban egy modellezési eljárást javasolnak szénhidrogének folyadékfázisú oxidációs folyamatainak a tanulmányozására. A modellezés az irodalmi adatok célra orientált feldolgozásával kezdődik. Ez utóbbi eredményei szabják meg az elvégzendő kísérletek összeállítását. A modellezés az irodalmi, illetve a kísérleti adatokból nyert információk matematikai-kinetikai elemzésével fejeződik be. Az értekezés összefoglalja mindazon eredményeket, melyeket a szerzők a modellezési eljárásnak az etil-benzol folyadékfázisú oxidációjában történt alkalmazása során nyertek, és amelyek különböző hazai és külföldi publikációkban jelentek meg.

Summary

A modeling procedure has been suggested for the study of liquid phase hydrocarbon oxidation reactions. The modeling starts with the mission oriented information collection from literature data. The results of this letter helps in planning the experimental work. Data obtained from both information collection and experimental work are treated by mathematic-kinetic evaluation.

Detailed result are given on the application of the modeling procedure for the liquid phase oxidation of ethylbenzene which were published in different periodicals.

IRODALOM

1. Szemenow N. N.: Cepnie Reakcii (GHTI, Leningrád, 1934).
2. Neiman M. B., Gál D.: A Kinetikus Izotóp Módszer és alkalmazásai. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1967.
3. Szkibida I. P., Maizusz Z. K., Emanuel N. M.: Uszp. Himii, **38**, 3 (1948).
4. Emanuel, N. M., Denyiszov E. T., Maizusz Z. K.: Cepnie Reakcii Okiszlenyija Uglevodorodov v Zsidkoj Faze. Nauka, Moszkva, 1965.
5. Allara D. I., Edelson D., Irwin K. C.: Int. J. Chem. Kin. **4**, 345 (1972).
6. Gál D., Nemes I., Botár L.: Magy. Kém. Folyóirat **77**, 598 (1971).
7. Nemes I., Vidóczy T., Botár L., Gál D.: Magy. Kém. Folyóirat **82**, 326 (1976).
8. Nemes I., Vidóczy T., Botár L., Gál D.: Theor. Chim. Acta **45**, 215 (1977)
9. Nemes I., Vidóczy T., Botár L., Gál D.: Magy. Kém. Folyóirat, **82**, 331 (1976).

10. NEMES I., VIDÓCZY T., BOTÁR L., GÁL D.: Theor. Chim. Acta **45,** 225 (1977)
11. GÁL D., DANÓCZY É., NEMES I., VIDÓCZY T., HAJDÚ P.: Ann. N. Y. Acad. Sci. **213,** 51 (1973).
12. DANÓCZY É., VASVÁRI G., GÁL D.: J. Phys. Chem. **76,** 2785 (1972).
13. DANÓCZY É., VASVÁRI G., GÁL D.: Magy. Kém. Folyóirat **77,** 632 (1971).
14. DANÓCZY É., NEMES I., GÁL D.: Magy. Kém. Folyóirat **79,** 73 (1973).
15. DANÓCZY É., NEMES I., GÁL D.: Magy. Kém. Folyóirat **82,** 399 (1976).
16. DANÓCZY É., NEMES I., GÁL D.: JCS Faraday I. 73, 135 (1977).
17. DANÓCZY É., NEMES I., VIDÓCZY T., GÁL D.: Magy. Kém. Folyóirat **79,** 545 (1973).
18. DANÓCZY É., NEMES I., VIDÓCZY T., GÁL D.: JCS Faraday I. **71,** 841 (1975).
19. NEMES I., DANÓCZY É., VIDÓCZY T., GÁL D.: Magy. Kém. Folyóirat **81,** 395 (1975).
20. NEMES I., DANÓCZY É., VIDÓCZY T., GÁL D.: Combustion and Flame. **27,** 285 (1976)
21. VIDÓCZY T., DANÓCZY É., GÁL D.: Magy. Kém. Folyóirat **79,** 258 (1973).
22. VIDÓCZY T., DANÓCZY É., GÁL D.: J. Phys. Chem. **78,** 828 (1974).
23. RUBAJLO V. A., NEMES I., EMANUEL N. M., GÁL D.: Magy. Kém. Folyóirat **80,** 465 (1974)
24. HAJDÚ P., GÁL D.: Magy. Kém. Folyóirat **82,** 399 (1976).
25. HAJDÚ P., RUBAJLO V. A., NEMES I., EMANUEL N. M., GÁL D.: Can. J. Chem. **55,** 2677 (1977)
26. VIDÓCZY T., STREHÓ M., GÁL D.: Magy. Kém. Folyóirat **81,** 503 (1975).
27. VIDÓCZY T., GÁL D.: Magy. Kém. Folyóirat (közlés alatt).
28. SIMON P., VASVÁRI G., KENDE I., GÁL D.: Magy. Kém. Folyóirat **78,** 393 (1972).
29. SIMON P., GÁL D.: Magy. Kém. Folyóirat **78,** 611 (1972).
30. NEMES I., VIDÓCZY T., GÁL D.: Magy. Kém. Folyóirat **83,** 457 (1977)
31. BOTÁR L., NEMES I., GÁL D.: Magy. Kém. Folyóirat **77,** 597 (1971).
32. NEMES I., BOTÁR L., GÁL D.: Magy. Kém. Folyóirat **77,** 614 (1971).
33. NEMES I., BOTÁR L., GÁL D.: Z. Phys. Chem. **255,** 311 (1974).
34. NEMES I., BOTÁR L., GÁL D.: Z. Phys. Chem. **255,** 378 (1974).
35. RUBAJLO V. A., VIDÓCZY T., NEMES I., STREHÓ M., EMANUEL N. M., GÁL D.: Magy. Kém. Folyóirat **81,** 75 (1975).

Kémiai Közlemények 50. kötet 1978 p. 339—369

SZULFONMOLEKULÁK SZERKEZETE I. A MEGHATÁROZOTT GŐZFÁZISÚ MOLEKULAGEOMETRIÁK

HARGITTAI ISTVÁN
a kémiai tudományok doktora
(MTA Központi Kémiai Kutató Intézete, Budapest)

Érkezett 1977. április 28-án

Bevezetés

Az elmúlt néhány évben számos egyszerű szulfon molekulaszerkezetét derítették fel. A vizsgálatok fő célja a kén kötéskonfigurációjának meghatározása, valamint jellegzetes szerkezeti változások megfigyelése és értelmezése az SO_2-csoporthoz kapcsolódó ligandumok természetétől függően. A szóban forgó vegyületek konformációs viszonyai is sok esetben érdekesek.

A szulfonokat ma viszonylag jól tanulmányozott vegyületosztálynak tekinthetjük. Szükségesnek látszik a molekulageometriáról összegyűlt kísérleti adatokat — megfelelő kritikai elemzés után — rendszerezni. Ez a célja a jelen összefoglalónak, amely háromrészesre tervezett dolgozatom első része. A második részben foglalkozom a szerkezeti paraméterek változásaiban megfigyelt jellegzetességekkel és megkísérlem értelmezni azokat a vegyérték-héj elektronpár taszításokra és az atom-atom kölcsönhatásokra vonatkozó elképzelésekkel. A harmadik rész a geometriai paraméterek és rezgési jellemzők közötti korrelációk vizsgálatáról szól.

A szulfonmolekulák geometriájának kísérleti meghatározása

Dolgozatomban részletesebben csak a gőzfázisú eredményekkel foglalkozom, mivel ez az a fázis, amelyben a szerkezetet kizárólag intramolekuláris erők határozzák meg. A gőzfázisú adatok tárgyalásában teljességre törekedtem. Ugyanakkor a szabad szulfonmolekulák szerkezetében megfigyelt legfontosabb jellegzetességeket érdekes egybevetni a kristályos fázisú szerkezetekkel (1. a dolgozat II. része).

A gőzfázisú szerkezet-meghatározásra a mikrohullámú spektroszkópia és az elektrondiffrakció szolgál. Az említett módszerek általános alkalmazására vonatkozó irodalmon* kívül itt csupán a szulfonok vizsgálatával kapcsolatos egy-két sajátosságra hívom fel a figyelmet.

* Mikrohullámú spektroszkópia, lásd pl. [1—4]; Elektrondiffrakció, lásd pl. [5].

A mikrohullámú spektrumból nagyon pontosan és jól reprodukálhatóan lehet a forgási átmenetek frekvenciáját meghatározni. Az 1. táblázat ennek illusztrálására mutatja be a dimetil-szulfon néhány forgási átmenetének két független vizsgálatból [6, 7] származó frekvenciáit. Ugyanakkor a mikrohullámú spektroszkópia csak viszonylag egyszerű molekulák szerkezetének felderítésére alkalmas. Csupán a természetes előfordulású izotóphelyettesítéses szulfonminták forgási spektruma nem szolgáltat elegendő adatot még a legegyszerűbb szulfonmolekulák teljes geometriájának egyértelmű meghatározásához sem. Az egyik lehetőség további izotóphelyettesítéses minták előállítása (ha ez lehetséges) és vizsgálata, a másik pedig más forrásból származó információk alapján egyes paraméterek elfogadásával a fennmaradók meghatározása. Az egyes esetekben alkalmazott feltételezéseket a meghatározott paraméterek felhasználásánál kritikai vizsgálat tárgyává kell tenni.

1. táblázat

Forgási átmenetek kísérletileg meghatározott frekvenciái (MHz) a dimetil-szulfon két független mikrohullámú spektroszkópiai vizsgálatából

Átmenet		Jacob és Lide [6]	Saito és Makino [7]	Δ
2_{02}	3_{13}	25475,62	25475,84	−0,22
2_{11}	3_{22}	26445,99	26445,73	0,26
2_{12}	3_{21}	26922,25	26922,32	−0,07
2_{20}	3_{31}	27416,17	27415,78	0,39
2_{21}	3_{30}	27445,47	27445,40	0,07
3_{22}	4_{13}	33194,16	33194,18	−0,02
3_{13}	4_{04}	33529,85	33529,75	0,10
3_{03}	4_{14}	33764,94	33765,00	−0,06
3_{12}	4_{23}	34738,83	34738,66	0,17
3_{13}	4_{22}	35772,55	35772,55	0,00
3_{21}	4_{32}	35835,22	35835,07	0,15
3_{22}	4_{31}	35981,27	35981,21	0,06
3_{30}	4_{41}	36705,80	36705,33	0,47
3_{31}	4_{40}	36709,75	36709,35	0,40

Van azonban egy szerencsés körülmény, ami lehetővé teszi, hogy bizonyos korlátozott mértékű, de nagyon megbízható szerkezeti információhoz juthassunk egyszerű szulfonmolekulák mikrohullámú spektroszkópiai analíziséből. Ha az intramolekuláris mozgás következményeként fellépő rezgési hozzájárulás (δ) kicsi, akkor az XSO_2Y molekula síknyomatékát, más néven második nyomatékát, csak az X-S-Y síkon kívül elhelyezkedő oxigénatomok tömege és helyzete határozza meg. A síknyomaték ugyanis a következőképpen fejezhető ki:

$$I_a + I_b - I_c = m_0 r^2(\mathrm{O}\ldots\mathrm{O}) - \delta = \Delta,$$

ahol I_a, I_b és I_c a három főtehetetlenségi nyomaték, m_0 az oxigénatom tömege, r(O. . .O) pedig a két oxigénatom közötti távolság. Az előbbi összefüggés olyan molekulákra érvényes, amelyekben X és Y például halogénatom. A dimetilszulfon-molekula esetében viszont a metilcsoportoknak csak egy-egy hidrogénje van a síkban, míg a másik kettő szintén hozzájárul a síknyomatékhoz:

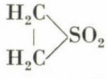
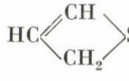
$$I_a + I_b - I_c = m_0 r^2(\text{O}\ldots\text{O}) + 2m_H r^2(\text{H}\ldots\text{H}) - \delta = \Delta,$$

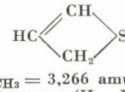
figyelembe véve mindkét metilcsoport hidrogénjeit. Szükséges még megjegyezni, hogy a síknyomatékot nem mindig a fenti kombinációval kapjuk meg a főtehetetlenségi nyomatékokból, az a főtengelyek orientációjától függ.

A mikrohullámú spektroszkópiával tanulmányozott szulfonmolekulák síknyomatékát a 2. táblázatban gyűjtöttük össze. A metilcsoport és a metilén-csoport hozzájárulását 3,266, ill. 3,730 amu. Å^2-nek becsültük meg egységesen, az előbbi esetben 1,80 Å-nek, az utóbbiban pedig 1,85 Å-nek tételezve fel a metil-, ill. metilén-hidrogének közötti távolságot. A hidrogénatomokra korri-

2. táblázat

A síknyomaték a mikrohullámú spektroszkópiával vizsgált szulfon-molekulákban

Molekula	Síknyomaték		Megjegyzés***
	mért*	hidrogénatomokra korrigált**	
FSO_2F	98,117	98,117	(i)
$ClSO_2Cl$	98,753	98,753	(ii)
FSO_2Cl	98,700	98,700	(iii)
FSO_2Br	98,851	98,851	(iv)
CH_3SO_2F	101,524	98,258	(v)
CH_3SO_2Cl	101,904	98,638	(vi)
CH_3OSO_2F	102,009	98,743	(vii)
$CH_3SO_2CH_3$	105,628	99,096	(v)
	105,628	99,096	(viii)
	107,507	100,047	(ix)
	101,547	97,817	(x)

* $I_a + I_b - I_c$, kivéve  és  amelyekre $I_a + I_c - I_b$, amu · Å^2

** (v), (vi), (vii), (viii): metil-csoportra $I_{CH_3} = 3{,}266$ amu · Å^2 levonva, r(H. . .H) = 1,80 Å feltételezésével; (ix), (x) metilén-csoportra $I_{CH_2} = 3{,}730$ amu · Å^2 levonva, r(H. . .H) = 1,85 Å feltételezésével

*** Jelölések az oszlopban:

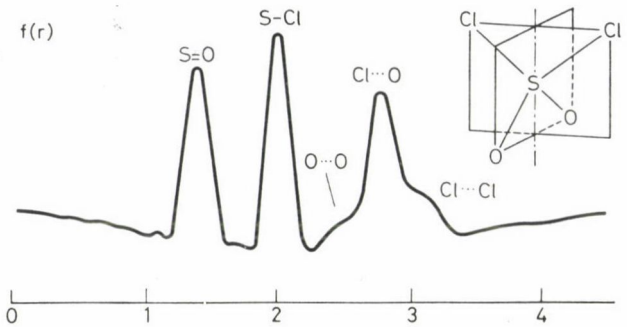
(i) Lide, Mann és Fristrom [8]
(ii) Dubrulle és Boucher [9]
(iii) Holt és Gerry [10]
(iv) Raley, Wollrab és Lovejoy [11]
(v) Jacob és Lide [6]
(vi) Van Eijck, Korthoff és Mijlhoff [12]
(vii) Hargittai, Seip, Nair, Britt, Boggs és Cyvin [13]
(viii) Saito és Makino [7]
(ix) Nakano, Saito és Morino [14]
(x) Ralowski, Ljunggren és Mjöberg [15]

gált síknyomatékot a főtehetetlenségi nyomatékokból kiszámított síknyomatékból a metilcsoport, ill. metiléncsoport hozzájárulását levonva kaptuk meg. Látható, hogy a korrigált síknyomatékok alig különböznek egymástól, ami az oxigén. . .oxigén távolság állandóságára utal a különböző szulfonokban. A síknyomatékok alapján meghatározott r(O. . .O) értékeket később, a szulfonok geometriai jellegzetességeinek tárgyalása során közöljük (1. II. rész). Azt azonban itt jegyezzük meg, hogy a síknyomaték alapján meghatározott O. . .O atomtávolság bizonytalanságának becslésénél a következő két hibaforrást kell elsősorban figyelembe venni: egyrészt a hidrogén. . .hidrogén távolság bizonytalanságát, másrészt pedig a δ korrekciós tag lehetséges eltérését nullától. Az r(H. . .H) érték 0,05 Å-ös hibája r(O. . .O) értékében mintegy 0,002 Å eltérésnek felel meg, és ez a hibahatár $\pm$0,003 Å-re nő, ha a δ korrekciós tag értékében $\pm$0,2 amu.Å^2 bizonytalanságot tételezünk fel. A forgási állandók kísérleti hibája az O. . .O távolság meghatározásában elhanyagolható hatású.

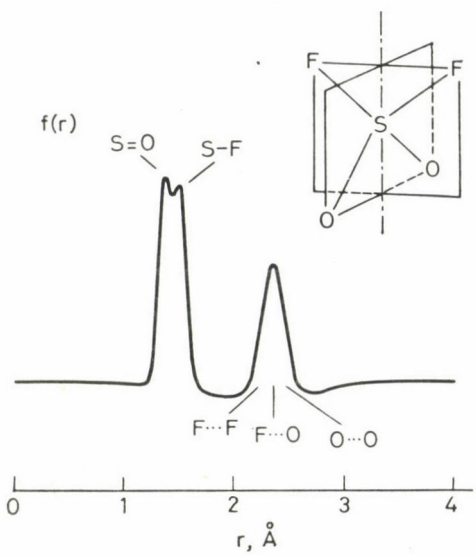
Külön megjegyezzük, hogy a szulfonil-diklorid mikrohullámú spektroszkópiai vizsgálatáról szóló dolgozat [9] csupán a forgási állandókat adta meg ($SO_2^{35}Cl^{37}$ alapállapotára): $A = 3459{,}39 \pm 0{,}02$ MHz, $B = 2293{,}83 \pm 0{,}02$ MHz és $C = 1888{,}16 \pm 0{,}04$ MHz. Az ezekből nyerhető szerkezeti információt először közöljük.*

Az elektrondiffrakciós módszer bonyolultabb molekulák szerkezetfelderítésére is alkalmas. Ezért származik a gőzfázisú szulfonmolekulák konformációs viszonyaira vonatkozó információ nagy része elektronszórási adatokból. A kén—oxigén kötés hosszát és rendszerint a többi kötéshosszat is nagy pontossággal meghatározhatjuk. Ugyanakkor sajátos nehézség jelentkezik a szulfonmolekulák kén-kötésszögeinek meghatározásában. A szulfonokban ugyanis a kénatom tetraéderes konfigurációjú és ennek megfelelően a kötésszögeket a kötéshosszak mellett meghatározó atomtávolságok egymással rendszerint közel azonos nagyságúak. Ennek megfelelően ezek között az atomtávolságok (és természetesen a hozzájuk tartozó közepes rezgési amplitúdók) között az elektrondiffrakciós adatok szempontjából nagy a korreláció, ami meghatározásukat nehézzé és bizonytalanná teszi. Az elektrondiffrakcióval vizsgált szulfonvegyületek közül csupán a szulfonil-diklorid radiális eloszlásán (1. ábra) jelentkezik mind a háromféle nemkötés jellegű atomtávolságnak [r(O. . .O), r(Cl. . .O) és r(Cl. . .Cl)] megfelelő jellegzetesség. A szulfonil-difluorid radiális eloszlásán (2. ábra), mivel ez kisebb molekula, az r(O. . .O), r(F. . .O) és r(F. . .F) atomtávolság egy maximumban összeolvadva jelentkezik. Még bonyolultabb kép alakul ki pédául az egyébként hasonló (C_{2v}) szimmetriájú dimetil-szulfon radiális eloszlásán, mivel az r(S. . .H) atomtávolság is a kén-

* Az általunk alkalmazott, a legújabb IUPAC ajánlásnak megfelelő konverziós faktor (505 379 MHz amu Å^2) [16] eltérése a többi munkában használttól tárgyalásunk szempontjából elhanyagolható.



1. ábra. A szulfonil-diklorid radiális eloszlása ([20] nyomán)

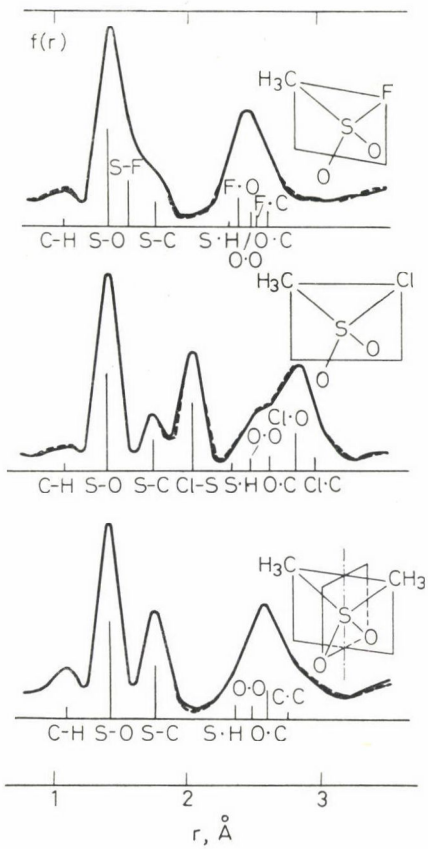


2. ábra. A szulfonil-difluorid radiális eloszlása ([19] nyomán)

kötésszögeket meghatározó atomtávolságokkal együtt jelenik meg (3. ábra). A metilszulfonil-halogenidek radiális eloszlásán (3. ábra, CH_3SO_2F, CH_3SO_2Cl) pedig a kisebb szimmetria *(C_s)* miatt még többféle atomtávolság található egymás közelében. Amikor a paraméterek között nagy a korreláció, könnyen előfordul, hogy többféle szerkezettel is reprodukálni lehet a kísérleti adatokat, és a modellek között csak további független információ segítségével választhatunk. Erre a szerkezetek rendszeres tárgyalása során példákat is bemutatok.

Egyrészről a kénatom körüli egymással kötésben nem lévő atomok közötti távolságok elektrondiffrakciós meghatározásának nehézsége, másrészről pedig a mikrohullámú spektrumból nagy pontossággal meghatározható *r*(O. . .O) atomtávolság lehetősége vezetett arra a felismerésre [17], hogy a szulfonmolekulák geometriáját az elektronszórási adatokból a mikrohullámú

spektroszkópiai információ felhasználásával kombináltan határozzuk meg. Ez a módszer kellő körültekintéssel alkalmazva, és bizonyos pontossági követelményen belül, megbízható eredményre vezetett az SO_2-csoport geometriá-



3. ábra. A metánszulfonil-fluorid, metánszulfonil-klorid és dimetil-szulfon radiális eloszlásai (——— számított, — — — — kísérleti, sorrendben [17], [32] és [18] nyomán)

jának felderítésében [13, 17, 18]. Az előbbi megjegyzésben szereplő figyelmeztetést az indokolja, hogy a mikrohullámú spektroszkópiával és elektrondiffrakcióval közvetlenül meghatározott atomtávolságok az intramolekuláris mozgások hatása miatt nem azonos fizikai tartalmúak (lásd pl. [51]).

A meghatározott molekulaszerkezetek

Szulfonil-difluorid, SO_2F_2. Mikrohullámú spektroszkópiával [8] és elektrondiffrakcióval [19] is megvizsgálták. A kötéshosszakat és kötésszögeket a 3. táblázatban gyűjtöttük össze. Az S=O kötéshosszban és O=S=O

3. táblázat

*Kötéshosszak és kötésszögek a szulfonil-difluorid- és szulfonil-diklorid-molekulában**

X = F, Cl	SO_2F_2		SO_2Cl_2 (c)
	(a)	(b)	
r(S=O), Å	1,405±0,003	1,397±0,002	1,404±0,004
r(S–X), Å	1,530±0,003	1,530±0,002	2,011±0,004
< O=S=O	124,0±0,2°	122,6±1,2°	123,5±1,0°
< X–S–X	96,1±0,2°	96,7±1,1°	100,0±0,7 °
< X–S=O		108,6±0,2°	107,7±0,4°

* Jelölések a táblázatban:
(a) mikrohullámú spektroszkópia, r_0 paraméterek, LIDE, MANN és FRISTROM [8]
(b) elektrondiffrakció, r_a paraméterek, HAGEN, COUSSENS és HEDBERG [19]
(c) elektrondiffrakció, r_a paraméterek, HARGITTAI [20]

kötésszögben látható viszonylag jelentős eltérésekkel a geometriai jellegzetességek, valamint a rezgési adatokkal való korrelációk tárgyalása során foglalkozunk.

Szulfonil-diklorid, SO_2Cl_2. Az elektrondiffrakciós [20] kötéshosszakat és szögeket a 3. táblázatban tüntettük fel. A mikrohullámú spektrum adataiból [9] általunk számított r(O. . .O) 2,485 Å.

Szulfonil-klorid-fluorid, SO_2ClF. A két legnagyobb természetes előfordulású izotópminta mikrohullámú forgási spektrumából [10] csak az O. . .O távolságot lehetett egyértelműen meghatározni (2,484 Å). Annak feltételezésével, hogy r(S=O) a szulfonil-difluoridban [8] és a szulfonil-dikloridban [20] meghatározott érték között van (1,408±0,006 Å), <F—S—Cl pedig az előbbi molekula F—S—F szöge és az utóbbi Cl—S—Cl szöge között (99±3°), határozták meg a következő kötéshosszakat és kötésszögeket [10]:

r(S—F) 1,55±0,02 Å, r(S—Cl) 1,985±0,015 Å, <O=S=O 123,7±1°, <O=S—F 107,5±2°, <O=S—Cl 107,5±2,5°.

Szulfonil-bromid-fluorid, SO_2BrF. Az előzőhöz hasonló vizsgálat [11] r(S=O) = 1,407 Å, r(S—F) = 1,56 Å és < O=S=O = 123,7° feltételezésével a következő két paramétert szolgáltatta: r(S—Br) 2,155±0,006 Å és <F—S—Br 100,6±1,5°.

Az egyszerű szulfonil-halogenidek számított, ill. elektrondiffrakcióval meghatározott közepes rezgési amplitúdóit a 4. táblázatban gyűjtöttük össze.

Poliszulfonil-difluoridok, $S_2O_5F_2$ és $S_3O_8F_2$. HENCHER és BAUER elektrondiffrakciós vizsgálatában [27] az $S_2O_5F_2$-molekulára kétféle modellt próbáltak ki. Az egyikben a két SO_2F-csoport azonos szöggel fordul el az S—O kötés körül, ami legalább C_2 szimmetriát biztosít. A másikban a két SO_2F-csoport forgását két egymástól független forgási szög jellemzi. A szerzők megjegyzik, hogy az összes lehetséges nyitott és fedő állású konformációhoz tartozó szög(ek)et

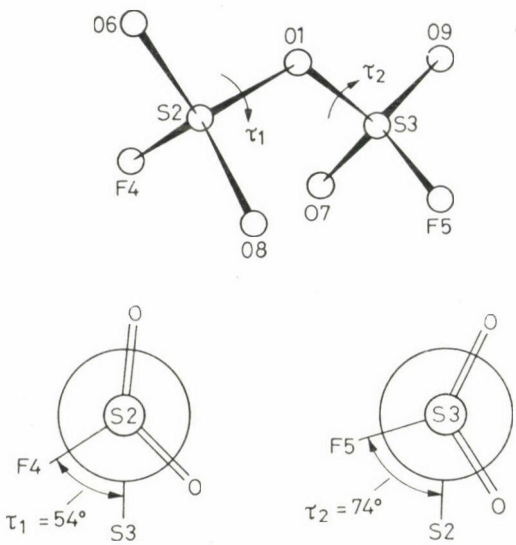
4. táblázat

Közepes rezgési amplitúdók (Å) szulfonil-halogenid molekulákban (Hőmérséklet 298 K)*

	SO_2F_2		SO_2Cl_2		SO_2FCl	SO_2FBr
	SP	ED	SP	ED	SP	SP
S=O	0,034 (i) 0,040 (ii) $0,024_5$ (iii)	$0,033 \pm 0,01_5$ (iv)	0,035 (v) 0,040 (ii)	$0,035 \pm 0,007$ (v)	0,035 (vi) 0,034 (vii)	0,035 (vi) 0,035 (vii)
S—F	0,041 (i) 0,043 (ii) $0,024_5$ (iii)	$0,040 \pm 0,002$ (iv)			0,043 (vi) 0,042 (vii)	0,043 (vi) 0,043 (vii)
S—Cl			$0,047_5$ (v) 0,051 (ii)	$0,046 \pm 0,004$ (v)	0,044 (vi) 0,049 (vii)	
S—Br						0,048 (vi) 0,049 (vii)
O...O	0,052 (i) 0,060 (i) 0,058 (ii) 0,056 (iii)	$0,071 \pm 0,007$ (iv)	$0,066_5$ (v) 0,061 (ii)	[0,061] (v)	0,056 (vi) 0,058 (vii)	0,055 (vi) 0,056 (vii)
F...F	0,057 (i) 0,060 (i) 0,066 (ii) 0,081 (iii)	$0,071 \pm 0,007$ (iv)				
F...Cl					0,106 (vi) 0,104 (vii)	
F...Br						0,084 (vi) 0,081 (vii)
Cl...Cl			0,099 (v) 0,085 (ii)	$0,101 \pm 0,018$ (v)		
O...F	0,064 (i) 0,060 (i) 0,058 (ii) 0,069 (iii)	$0,071 \pm 0,007$ (iv)			0,062 (vi) 0,060 (vii)	0,063 (iv) 0,059 (vii)
O...Cl			0,069 (v) 0,064 (ii)	$0,072 \pm 0,006$ (v)	0,069 (vi) 0,065 (vii)	
O...Br						0,075 (vi) 0,073 (vii)

* Jelölések a táblázatban:
SP – spektroszkópiai számítások, ED – elektrondiffrakció
(i) Cyvin és Hargittai [21]
(ii) Venkateswarlu és Malathi Devi [22]
(iii) Pichai, Krishna Pillai és Ramaswamy [23]
(iv) Hagen, Coussens és Hedberg [19]
(v) Hargittai és Cyvin [24]
(vi) Cyvin és Cyvin [25]
(vii) Ramaswamy és Jayaraman [26]

alkalmazták a legkisebb négyzetes finomítás kiindulási paramétereként. A 4. ábrán bemutatott modellben a forgási szög 0°, amikor az F—S—O—S—F lánc egy síkban van. A két forgási szög akkor azonos előjelű, ha a kénatomból a hidas oxigénatom felé tekintve az S—O kötés körüli elfordulás azonos irányú. Ötféle forgási szög kombináció is adódott megoldásként a legkisebb négyzetes analízisben. Ezek közül statisztikus kritériumok alapján választották ki a τ_1(F4—S2—O1—S3) = 53,8±2,7° és τ_2(F5—S3—O1—S2) = 73,7±2,4° forgási szög kombinációt. Az ennek megfelelő konformációt mutatja be a 4. ábra. Az $S_2O_5F_2$ szerkezetvizsgálatában lényeges megszorítás volt, hogy csak



4. ábra. Az $S_2O_5F_2$-molekula modellje és a kísérleti adatokkal legjobban egyező forgási forma Newman-féle vetületei ([27] nyomán)

egyetlen konformer jelenlétét tételezték fel. Ez a feltételezés, valamint a konformációs lehetőségek nagy száma óvatosságra int a konformációra levont következtetést illetően. Fontos viszont, hogy HENCHER és BAUER szerint a geometriai paraméterek alig változtak a különféle konformációk alkalmazásával végzett szerkezetfinomítások során. Ugyanakkor feltételezett közepes rezgési amplitúdókat alkalmaztak, és nem tudjuk, hogy ezek megválasztása mennyire befolyásolta az eredményeket. A használt amplitúdók egyébként reálisnak tűnnek: l(S=O) = 0,04 Å, l(S—O) = l(S—F) = 0,05 Å, l(O—S=O) = l(F—S=O) = l(O=S=O) = 0,06 Å. Azonosnak feltételezve a 4 atomot tartalmazó láncokhoz tartozó l értékeket, ezekre 0,088 Å-t határoztak meg, míg az összes többi atomtávolsághoz tartozó amplitúdót szintén azonosnak elfogadva, ezekre 0,123 Å-t kaptak. A meghatározott kötéshosszakat és kötésszögeket az 5. táblázat mutatja be.

5. táblázat

Kötéshosszak (Å) és kötésszögek (°) két poliszulfonil-difluorid molekuláiban

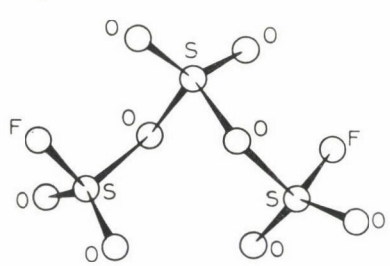
Elektrondiffrakció, HENCHER és BAUER [27]

	$S_2O_5F_2$	$S_3O_8F_2$
r_g(S=O)	1,398±0,002	1,402±0,003
r_g(S–F)	1,525±0,005	1,525±0,012
r_g(S–O)	1,611±0,005	1,613±0,006
< O–S–O		97,8±1
< S–O–S	123,6±0,5	123,6±1,2
< O–S=O	106,1±0,9	106,5±0,8
< F–S=O	106,6±0,6	105,5±1,2
< O–S–F	102,4±1,8	101,3±1,5
< O=S=O	126,8±1,2	128,5±1,4
		128,8±1,4*

* A hidas SO_2-csoportra vonatkozik.

Azok a nehézségek, amelyeket a szulfonmolekulák kén-kötéskonfigurációjának elektrondiffrakciós meghatározásával kapcsolatban korábban említettem, természetesen a poliszulfonil-difluoridok esetében is érvényesek. Mindkét molekula esetében viszont kedvezőek a körülmények a hidas oxigénatom kötészögének meghatározására, és ezt az adatot igen megbízhatónak tekinthetjük. Az $S_3O_8F_2$-molekula (5. ábra) konformációs viszonyai természetesen még bonyolultabbak lehetnek, mint az $S_2O_5F_2$-molekuláé, és a szerkezetanalízisben még több megszorítást kellett alkalmazni. Ezekkel itt nem foglalkozunk. A meghatározott geometriai paramétereket az 5. táblázatban tüntettük fel.

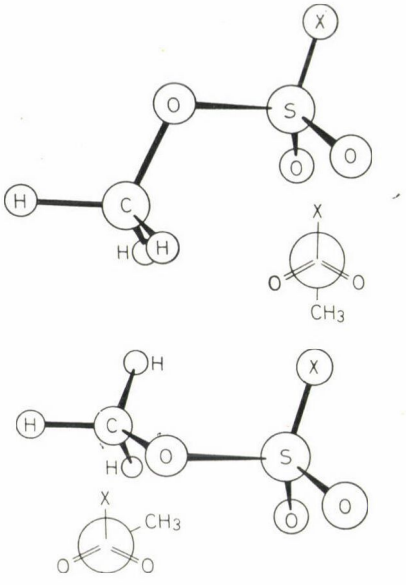
Fluor-kénsav-metil-észter, CH_3OSO_2F [13]. A mikrohullámú spektrumokból azonosítottak egy konformert, amelynek szimmetriasíkja van. Az elektrondiffrakciós adatok szerint ez egyértelműen az *anti* forma (az F—S—O—C lánc elrendeződését tekintve, vö. 6. ábra).* Az elektrondiffrakciós adatok



5. ábra. Az $S_3O_8F_2$-molekula modellje ([27] nyomán)

* A másik forma, amelynek szimmetriasíkja van, a *syn*, ezt sikerült kizárni.

azonban az *anti* és *gauche* forma keverékével is összhangban vannak. Mivel a forgás-függő kölcsönhatások hozzájárulása a teljes elektronszóráshoz viszonylag kicsi, és főleg pedig az *anti* és *gauche* formára jellemző kölcsönhatásoktól származó hozzájárulások alig különböznek (F. . .C és O. . .C kölcsönhatásokról van szó), a két forma arányát nem lehet megbízhatóan meghatároz-



6. ábra. A fluor-kénsav-metil-észter és klór-kénsav-metil-észter *gauche* és *anti* konformerjének modellje és Newman-féle vetülete az S—O kötésre merőleges síkban

ni. A mikrohullámú spektroszkópiai kísérleti körülmények között azonban a *gauche* forma csak nagyon kis mennyiségben lehetett jelen. Minimális bázissal (STO-6G) végzett *ab initio* molekulapálya-számítások szerint az *anti* forma a stabilisabb, a *gauche* forma energiája 1 kcal.mól^{-1} tört részével, a *syn* formáé pedig mintegy 10 kcal.mól^{-1}-lal nagyobb. Bár a számszerű eredmények nem megbízhatóak, a potenciálgörbe így kapott alakja valószínűleg megfelel a valóságnak. Az elektrondiffrakcióval meghatározott geometriai paramétereket (6. táblázat) nem befolyásolta a két konformer aránya. Nagy előnyt jelentett, hogy az O. . .O távolságra nagy pontosságú adat állt rendelkezésre a mikrohullámú spektrumokból. A szerkezetanalízisben segítséget jelentettek továbbá a spektroszkópiai számításokból származó közepes rezgési amplitúdók (7. táblázat). Ezeket azonban csupán tájékoztató jellegűeknek tekinthetjük, mivel a fluor-kénsav-metil-észterre vonatkozó kísérleti spektroszkópiai adatok hiányában a számítások részben feltételezéseken, részben pedig a fluor-kénsavra [21] és a metánszulfonil-fluoridra [30] korábban végzett, egyébként szintén inkább tájékoztató jellegű számításokon alapultak.

6. táblázat

*A kénatom kötéskonfigurációját jellemző kötéshosszak (Å) és kötésszögek (°), valamint az S—O—C kötésszögek (°) a fluor-kénsav-metil-észter- és klór-kénsav-metil-észter-molekulákban**

X = F, Cl	Elektrondiffrakciós eredmények	
	CH_3OSO_2F (*a*)	CH_3OSO_2Cl (*b*)
r_a(S=O)	1,410±0,002	1,419±0,003
r_a(S—X)	1,545±0,006	2,023±0,004
r_a(S—O)	1,558±0,007	1,562±0,004
< O=S=O	124,4±0,7	122,2±1,5
< X—S=O	106,8±0,5	106,4±0,6
< O—S=O	109,5±0,6	108,7±0,8
< X—S—O	96,8±0,6	102,8±1,4
< S—O—C	116,5±0,7	114,4±1,1

* Jelölések a táblázatban:
(*a*) HARGITTAI, SEIP, NAIR, BRITT, BOGGS és CYVIN [13]
(*b*) HARGITTAI, SCHULTZ és KOLONITS [28]

Klór-kénsav-metil-észter, CH_3OSO_2Cl. A mikrohullámú spektrumának értelmezésére irányuló eddigi próbálkozások nem jártak eredménnyel [31]. Az elektrondiffrakciós adatok szerint [28] egyértelműen a *gauche* forma van többségben, de kisebb mennyiségű *anti* forma jelenlétét nem lehet kizárni. A forgási formákat a 6. ábra mutatja be. A szerkezetanalízisben felhasznált számított rezgési amplitúdókat a fluor-kénsav-metil-észter tárgyalásában leírthoz hasonló módon kaptuk (vö. 7. táblázat). A paraméterek nagy korrelá-

7. táblázat

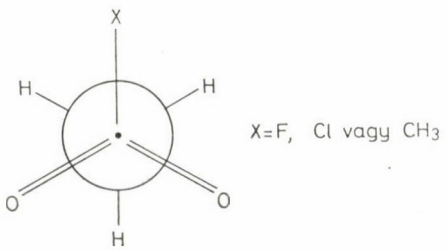
*A fluor-kénsav-metil-észter és klór-kénsav-metil-észter fontosabb atomtávolságaihoz tartozó közepes rezgési amplitúdók (Å)**

X = F, Cl	Spektroszkópiai számítások	
	CH_3OSO_2F [13]	CH_3OSO_2Cl [29]
Forgástól független		
S=O	0,035	0,035
S—X	0,042	0,043
S—O	0,049	0,049
O...O (O=S=O)	0,056	0,056
O...O (O=S—O)	0,065	0,074
O...X (O=S—X)	0,062	0,070
O...X (O—S—X)	0,097	0,105
S...C	0,064	0,064
Forgástól függő		
X...C *(anti)*	0,088	0,094
X...C *(gauche)*	0,122	0,137
O...C *(anti)*	0,092	0,100
O...C *(gauche)*	0,094	0,106
O...C *(gauche)*	0,068	0,072

* Hőmérséklet 298 K.

ciója miatt a finomítások többségében rögzítettük a szulfoncsoport két oxigénatomja közötti távolságot (2,485 Å) tekintettel annak állandóságára a szulfonmolekulák nagy sorozatában (vö. II. rész). Ezt a megszorítást a hibabecslésben figyelembe vettük. A meghatározott kötéshosszak és kötésszögek a 6. táblázatban találhatók.

Metánszulfonil-fluorid, CH_3SO_2F. A kén—szén kötés körüli elfordulással jellemezhető forgási formák közül feltételezhetően a nyitott állású konformáció (7. ábra) valósul meg. A mikrohullámú spektroszkópiai adatokból a forgási gátat $2{,}52 \pm 0{,}35$ kcal.mól^{-1}-nak határozták meg [6]. Az elektrondiffrakciós analízisben [7] a mikrohullámú spektrum alapján meghatározott O. . .O távolságot (2,48 Å) elfogadtuk és rögzítettük. Az így kapott eredményeket a 8. táblázat mutatja be. Az analízisben felhasznált O. . .O távolság r_0 paraméter,



7. ábra. A metánszulfonil-fluorid, metánszulfonil-klorid és dimetil-szulfon modelljének Newman-féle vetülete az S—C kötésre merőleges síkban

míg a legkisebb négyzetes finomításban r_a távolságok szerepeltek. Ennek a hibaforrásnak a hatását úgy becsültük meg, hogy az analízist megismételtük r(O. . .O) = 2,47 és 2,49 Å rögzítésével is. Az O. . .O távolság 0,01 Å-ös megváltozásának 0,85° változás felel meg az O=S=O kötésszögben. A többi szerkezeti paraméter közül r(O. . .O) megváltoztatása csak $<$F—S—C értékében okozott említésre méltó változást (1,1°). Mindezt a paraméterek bizonytalanságának megállapításánál figyelembe vettük.

Metánszulfonil-klorid, CH_3SO_2Cl. Az elektrondiffrakciós vizsgálatban [32] három különböző modell egyezett egyformán jól a kísérleti adatokkal. Ezek a modellek az O=S=O kötésszög és néhány rezgési amplitúdó értékében különböztek egymástól. A szulfonmolekulákra már a metánszulfonil-klorid vizsgálata idején megfigyelt szerkezeti változások, továbbá a rezgési amplitúdókra összegyűlt tapasztalat alapján előnyben részesített modell helyességét később mikrohullámú spektroszkópiai vizsgálat [12] igazolta. Az elektrondiffrakciós vizsgálatban feltételezett forgási formát a 7. ábra mutatja be. A mikrohullámú spektroszkópiai adatok szerint a forgási gát legalább 2 kcal. mól^{-1}. Az elektrondiffrakcióval meghatározott kötésszögek és kötéshosszak a 8. táblázatban találhatók. Az O=S=O kötésszög értékének bizonytalansá-

8. táblázat

Kötéshosszak (Å) *és kötésszögek* (°) *a metánszulfonil-fluorid és metánszulfonil-klorid molekulákban**

Elektrondiffrakciós eredmények

X = F, Cl	CH_3SO_2F (a)	CH_3SO_2Cl (b)
r_a(S=O)	1,410±0,003	1,424±0,003
r_a(S–X)	1,561±0,004	2,046±0,004
r_a(S–C)	1,759±0,006	1,763±0,005
< O=S=O	123,1±1,5	120,8±2,4
< X–S=O	106,2±0,4	107,1±0,7
< C–S–X	98,2±1,5	101,0±1,4

* Jelölések a táblázatban:
(a) HARGITTAI, HARGITTAI [17]
(b) HARGITTAI, HARGITTAI [32]

gát az eredeti közleményben a teljes hiba háromszorosaként 2,4°-nak adtuk meg. Ma már a mikrohullámú spektroszkópiai adatok ismeretében nincs okunk arra, hogy ne a szokásos módon megállapított hibát (0,8°) tüntessük fel.

A metánszulfonil-fluorid és metánszulfonil-klorid spektroszkópiai számításokból és elektrondiffrakciós vizsgálatából származó közepes rezgési amplitúdóit a 9. táblázatban gyűjtöttük össze.

Triklórmetil-szulfonil-klorid, CCl_3SO_2Cl. Az elektrondiffrakciós vizsgálatról szóló közlemény [33] nem tartalmaz információt a közepes rezgési amplitúdókról. Az alkalmazott *l*-értékek pedig feltehetően fontos szerepet játszottak abban, hogy milyen geometriai paramétereket állapítottak meg. Az utóbbiak a következők: r(S=O) 1,45±0,01 Å, r(C–Cl) 1,76±0,01 Å, r(S–C) 1,81±0,02 Å, r(S–Cl) 2,03±0,02 Å, <O=S=O 111±2° és <C–S–Cl 96±3°. Az idézett dolgozat szerint [33] főleg a Cl–C–Cl kötésszögnek a tetraéderestől való eltérését és azt vizsgálták, hogy a S–C kötés egybeesik-e a triklórmetilcsoport háromfogású szimmetriatengelyével. Mai ismereteink szerint (vö. II. és III. rész) a közölt S=O kötéshossz túl nagy, az O=S=O kötésszög pedig feltűnően kicsi. Feltétlenül indokolt e fontos vegyület molekulaszerkezetének újravizsgálata spektroszkópiai adatok felhasználásával.

Dimetil-szulfon, $(CH_3)_2SO_2$. Az elmúlt néhány évben több független vizsgálat irányult molekulaszerkezetének felderítésére. A felhasznált modellekben a metilcsoport elfordulása az S–C kötés körül olyan, hogy a C–H kötések és a kénatom kötései egymáshoz képest nyitott állásúak (vö. 7. ábra). A mikrohullámú spektroszkópiai (lásd 10. táblázat) és OBERHAMMER és ZEIL elektrondiffrakciós [34] szerkezete között az O=S=O kötésszögben lényeges eltérés volt, az utóbbi szerint ugyanis <O=S=O 127,1±2,4°. OBERHAMMER és ZEIL spektroszkópiai adatokat nem használt fel a szerkezetanalízisben, ami viszonylag sok önkényes feltételezést tett szükségessé. Már láttuk, hogy az elektrondiffrakciós adatok önmagukban nem mindig elégségesek a szulfon

9. táblázat

*A metánszulfonil-fluorid, metánszulfonil-klorid és dimetil-szulfon közepes rezgési amplitúdói (Å)**

	CH_3SO_2F		CH_3SO_2Cl		$CH_3SO_2CH_3$	
	SP(i)	ED(ii)	SP(i)	ED(iii)	SP(iv)	ED(v)
S=O	0,036	0,039±0,002	0,037	0,043±0,002	0,037	$0{,}041_5$±0,001
S—F	0,048	0,052±0,003				
S—Cl			0,061	0,057±0,002		
S—C	0,047	0,057±0,004	0,065	0,044±0,004	0,044	0,057±0,001
C—H	0,078	0,063±0,009	0,078	0,076±0,013	0,078	0,075±0,002
O...O	0,069	[0,057]	0,095	0,066±0,026	0,063	0,052±0,014
C...F	0,069	0,056±0,024				
C...Cl			0,079	0,133±0,050		
C...C					0,062	0,058±0,021
O...F	0,081	0,054±0,006				
O...Cl			0,095	0,087±0,007		
O...C	0,069	0,077±0,018	0,083	0,078±0,024	0,061	0,071±0,008
S...H	0,106	0,149±0,043	0,112	0,106±0,037	0,105	0,120±0,010
	0,112		0,120			

* Jelölések a táblázatban:
SP – spektroszkópiai számítások
ED – elektrondiffrakció
(i) Cyvin, Dobos, Hargittai, Hargittai és Augdahl [30], T = 105 °C
(ii) Hargittai és Hargittai [17], T = 105 °C
(iii) Hargittai és Hargittai [32], T = 110 °C
(iv) Cyvin [35], T = 25 °C
(v) Hargittai és Hargittai [18], T = 130 °C

kén-kötéskonfigurációjának felderítésére (vö. [17,32]). Az ellentmondások miatt újravizsgáltuk a dimetil-szulfont elektrondiffrakcióval [18]. A szerkezetanalízis első szakaszában a mikrohullámú spektroszkópiai adatokból származó r(O. . .O) paramétert rögzítettük, majd a paraméterek végső finomításában ezt a megszorítást feloldottuk. A paraméterekben ennek nyomán jelentkező, viszonylag nem nagy különbségeket a hibabecslésnél figyelembe vettük. A

10. táblázat

*Kötéshosszak (Å) és kötésszögek (°) a dimetil-szulfon molekulákban gázfázisú mikrohullámú spektroszkópiai (a, b) és elektrondiffrakciós (c), valamint kristályos fázisú röntgendiffrakciós (d) vizsgálat szerint**

	*a*1	*a*2	*b*	*c*	*d*
r(S=O)	1,433	[1,425]	1,431±0,003	1,435±0,003	1,445±0,016
r(S—C)	[1,770]	1,780	1,777±0,006	1,771±0,004	1,778±0,017
< O=S=O	120,8	122,0	121,0±0,3	119,7±1,1	117,9±0,8
< C—S—C	103,4	102,7	103,3±0,2	102,6±0,9	103,0±0,8

* Jelölések a táblázatban:
*a*1, *a*2, *b*: r_0 paraméterek; *c*: r_a paraméterek
a Jacob és Lide [6]
b Saito és Makino [7]
c Hargittai és Hargittai [18]
d Sands [36]

11. táblázat

A dimetil-szulfon mikrohullámú spektrumából meghatározott és különböző modelljeire számított forgási állandók (MHz)***

	a	*b*	*a1*	*c*	*x*
A	4638,202±0,006	4638,15±0,02	4639,92	4595	4670,51
B	4295,405±0,006	4295,44±0,02	4295,49	4338	4239,12
C	4177,107±0,007	4177,13±0,02	4178,44	4171	4317,28

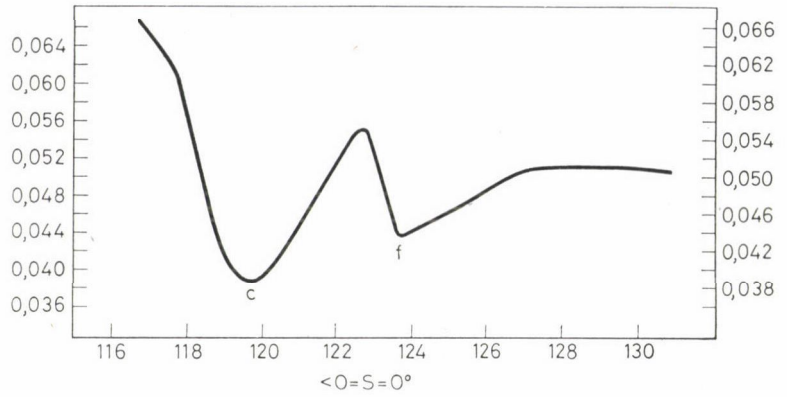
* *A* vonatkoztatási főtengelye merőleges az OSO síkra, *B* vonatkoztatási főtengelye a C_2 szimmetria tengely; *C* vonatkoztatási főtengelye merőleges a CSC síkra

** Jelölések a táblázatban:

a és *b* kísérleti adatok; *a1*, *c* modell, hivatkozásokat lásd a 10. táblázatban;

x OBERHAMMER és ZEIL elektrondiffrakciós vizsgálata [34] nyomán JACOB és LIDE által számított [6] adatok, a modellről részletesebben lásd a szövegben.

meghatározott kötéshosszakat és kötésszögeket a mikrohullámú spektroszkópiai, valamint a kristályos fázisú molekulaszerkezetre vonatkozó röntgendiffrakciós eredményekkel együtt a 10. táblázatban adjuk meg. A 9. táblázat tartalmazza a közepes rezgési amplitúdókat. A mikrohullámú spektroszkópiai és elektrondiffrakciós eredményeket érdekes a forgási állandókat felhasználva összehasonlítani (1. 11. táblázat). Ezzel kapcsolatban emlékeztetek arra, hogy 1—2%-os eltérés a mikrohullámú spektroszkópiai és elektrondiffrakciós eredmények között a kétféle módszerrel meghatározott paraméterek fizikai tartalmának következményeként is felléphet. Ezért sincs értelme például az elektrondiffrakciós modellre a forgási állandókat egész MHz-nél pontosabban kiszámítani. Az általunk meghatározott modellnek megfelelő forgási állandók (*c* oszlop, 11. táblázat) egyezése a mikrohullámú spektroszkópiai adatokkal az előbbiek fényében teljesen kielégítő. Ugyanakkor az OBERHAMMER és ZEIL munkájában [34] közölt geometriai adatoknak megfelelő *C* forgási állandó túlságosan nagynak tűnik. Minthogy ezt a forgási állandót elsősorban az oxigénatomok helyzete határozza meg, a korreláció a túlságosan nagy O=S=O kötésszöggel nyilvánvaló. Felvetődik természetesen a kérdés, hogy miként lehetséges ilyen jellegű hamis eredményt kapni? A 8. ábrán összehasonlítottuk különböző rögzített <O=S=O értékek felhasználásával és a többi paraméter finomításával előállított ún. „általánosított jósági tényezőket", *R*, egész sor szerkezetre. A *c*-vel jelzett minimumnak megfelelő szerkezetet (vö. a 10. és 11. táblázat *c* oszlopában található adatok [18]) nem elsősorban azért tekintjük a helyes modellnek, mivel a *c* minimumhoz tartozik a legkisebb *R* érték, hanem mivel összhangban van a mikrohullámú spektrum adataival is. Az *f* minimumnak <O=S=O 123,7° és *r*(O. . .O) 2,53 Å felel meg, ami csupán egy másik, matematikailag lehetséges megoldás része. A mikrohullámú spektroszkópiai információ felhasználásának jelentőségét az elektrondiffrakciós szerkezetanalízis első részében az emeli ki, hogy ha a legkisebb négyzetes finomításban az *f* minimum környezetének megfelelő paraméter-sorból indulunk ki, akkor



8. ábra. A dimetil-szulfon szerkezetanalízisében meghatározott *R* „jósági tényező" az O=S=O kötésszög különböző értékeinél. A *c* minimumnak megfelelő modell összhangban van a mikrohullámú spektroszkópiai adatokkal, *f* hamis megoldás

nem is lehetséges a *c* minimumba való eljutás, vagyis a helyes paraméter-sor elérése (vö. [37, 38]).

Vinilszulfonil-klorid, $CH_2=CH-SO_2Cl$. Eddig csak elektrondiffrakcióval vizsgálták [39]. A szerkezetanalízisben felhasznált, spektroszkópiai adatokból számított közepes rezgési amplitúdókat a 12. és 13. táblázat tartalmazza. Az elektrondiffrakciós adatok szerint a vinilszulfonil-klorid gőzében két vagy három konformer is jelen lehet, amelyeket az S—C kötés körül 60—80 és 160—180°-os forgási szög jellemez (0° forgási szög tartozik az *anti* formához). A konformereket és az atomok számozását a 9. ábra mutatja be. A konformációs viszonyok részletes felderítését itt is akadályozza, hogy a forgástól függő

12. táblázat

*A $CH_2=CHSO_2Cl$ és $C_6H_5SO_2Cl$ kötéseire és néhány fontosabb, forgástól független atomtávolságra számított közepes rezgési amplitúdó**

Kötések			Nem kötésben levő atompárok			
	CH_2CHSO_2Cl (*a*)	$C_6H_5SO_2Cl$ (*b*)		CH_2CHSO_2Cl (*a*)		$C_6H_5SO_2Cl$ (*b*)
S=O	0,036	0,036	S...C(1)	0,061	S...C2	0,070
S—Cl	0,051	0,054	Cl...C2	0,064	Cl...C(1)	0,070
S—C	0,044	0,045	O...C2	0,066	O...C(1)	0,069
C—C	0,047	0,040	O...O	0,069	O...O	0,074
C—H	0,078	0,077	Cl...O	0,076	Cl...O	0,084
					C(1)...C3	0,057
					C(1)...C4	0,062
					S...C3	0,071
					S...C4	0,068

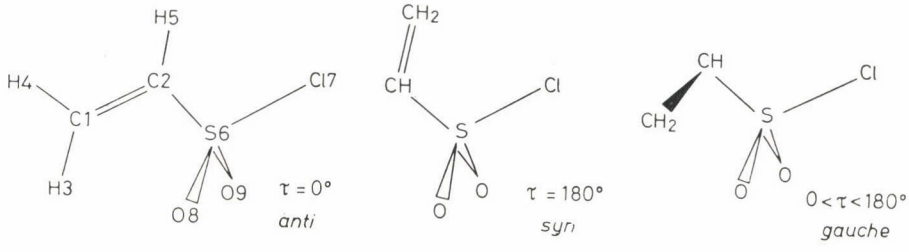
* Jelölések a táblázatban:
(*a*) Hőmérséklet 333 K, az atomok számozása a 9. ábrán található [39]
(*b*) Hőmérséklet 411 K, az atomok számozása a 14. ábrán található [44].

13. táblázat

*Az S—C kötés körüli forgástól függő atomtávolságokhoz tartozó számított közepes rezgési amplitúdók (Å) a vinilszulfonil-kloridban**

τ (°)	0	60	90	180
Cl...C	0,068	0,084	0,095	0,100
O8...C(1)	0,093	0,103	0,104	0,086
O9...C(1)	0,093	0,075	0,068	0,086
Cl...H3	0,134	0,172	0,198	0,176
Cl...H4	0,118	0,133	0,141	0,131
Cl...H5	0,129	0,145	0,141	0,097
O8...H3	0,184	0,180	0,185	0,169
O8...H4	0,128	0,127	0,129	0,126
O8...H5	0,123	0,098	0,100	0,131
O9...H3	0,184	0,155	0,140	0,169
O9...H4	0,128	0,118	0,113	0,126
O9...H5	0,123	0,137	0,134	0,131

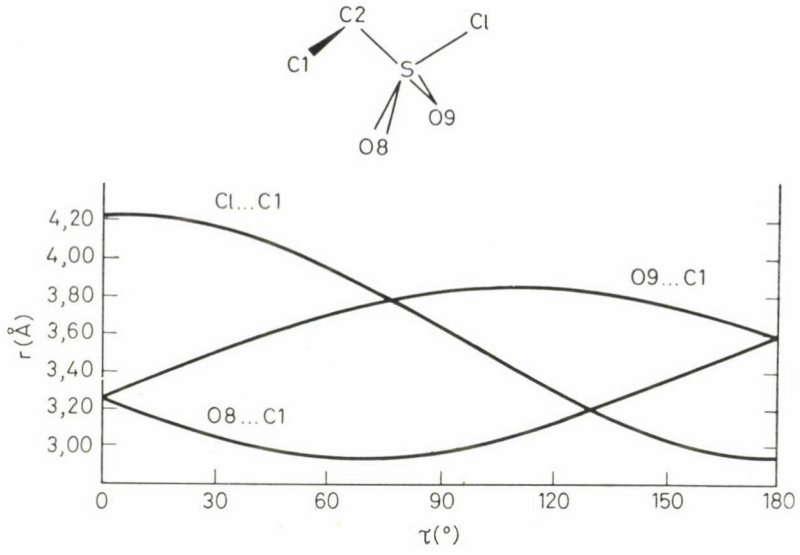
* Hőmérséklet 333 K [39], az atomok számozása a 9. ábrán található.



9. ábra. A vinilszulfonil-klorid néhány forgási formája ([39] nyomán)

kölcsönhatásoknak a szórási képhez való hozzájárulása viszonylag kicsi. További nehézséget okoz, hogy a forgástól függő távolságok a forgási szög változásával csak lassan változnak, és ezek a változások is jórészt kiegyenlítődnek. Ezt illusztrálja a 10. ábra. A kén kötéskonfigurációját jellemző, a 14. táblázatban bemutatott paraméterek azonban érzéketlenek a modellek konformációs tulajdonságaira és ezért jól meghatározottnak tekinthetők.

Divinil-szulfon, $(CH_2{=}CH)_2SO_2$ [40]. Az elektrondiffrakciós szerkezetanalízist részletes rezgési spektroszkópiai vizsgálat és félempirikus CNDO/2 molekulapálya-számítások egészítették ki. A kísérleti radiális eloszlásnak az S—C kötés körüli forgástól függő szakaszán (lásd 11. ábra) két jellegzetesség a terminális szénatomok közötti távolsághoz rendelhető, tehát két konformer közvetlenül is detektálható. Figyelembe véve azonban a két forgási tengelyt, igen sokféle konformáció valósulhat meg (ezek közül hármat a 12. ábra mutat be). A konformációs viszonyokra jellemző atomtávolságok hozzájárulása a radiális eloszláson egymást fedve jelenhet meg, ami a konformerek felismerését



10. ábra. A vinilszulfonil-klorid fontosabb forgás-függő távolságainak változása a forgási szöggel ([39] nyomán)

14. táblázat

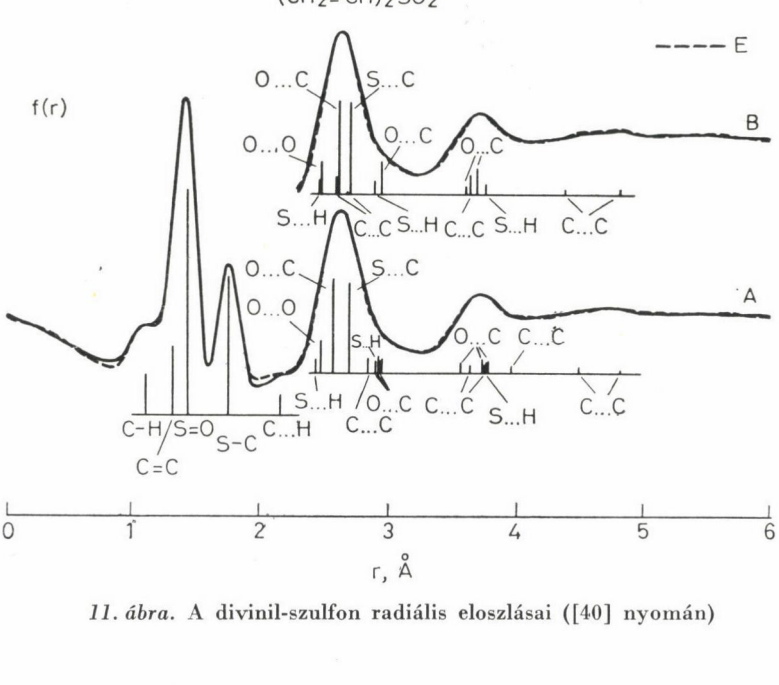
Kötéshosszak (Å) *és kötésszögek* (°) *a vinilszulfonil-klorid- és benzolszulfonil-klorid-molekulákban*

Elektrondiffrakciós eredmények

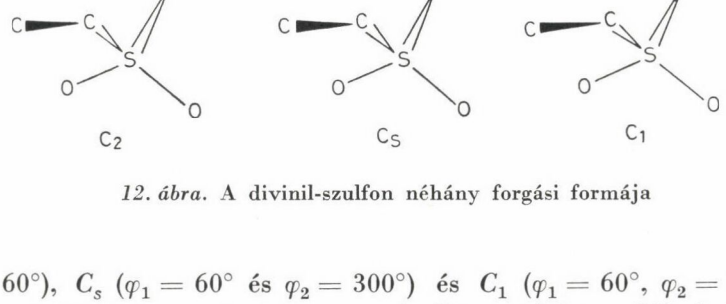
	$CH_2{=}CHSO_2Cl$ [39]	$C_6H_5SO_2Sl$ [44]
r_a(S=O)	1,420±0,006	1,417±0,012
r_a(S−Cl)	2,035±0,005	2,047±0,008
r_a(S−C)	1,744±0,005	1,764±0,009
r_a(C−C)	1,375±0,018	1,403±0,010
< C−S−Cl	100,2±0,6	100,9±2,0
< C−S=O	109,8±0,4	110,0±2,5
< O=S=O	122,0±1,0	122,5±3,6
< Cl−S=O	106,4±0,5	105,5±1,8
< C−C−S	121,3±1,7	

megakadályozhatja. Az elektrondiffrakciós szerkezetanalízisben részletesen tanulmányoztuk a CNDO/2 számítások* által jelzett forgási formákat. A 13. ábra izoenergia görbéivel illusztrált számítási eredmények szerint három minimum van, amelyeknek a következő három konformáció felel meg: C_2 ($\varphi_1 = 60°$

* A CNDO/2 módszer [41] több esetben is hibás eredményeket szolgáltatott delokalizált rendszerek esetében, míg felhasználható eredményeket adott számos lokalizált rendszer vizsgálatában (lásd pl. [42, 43]). Az elektrondiffrakcióval a divinil-szulfonban meghatározott kötéshosszak arra utalnak, hogy ebben az esetben nincs jelentős delokalizáció.

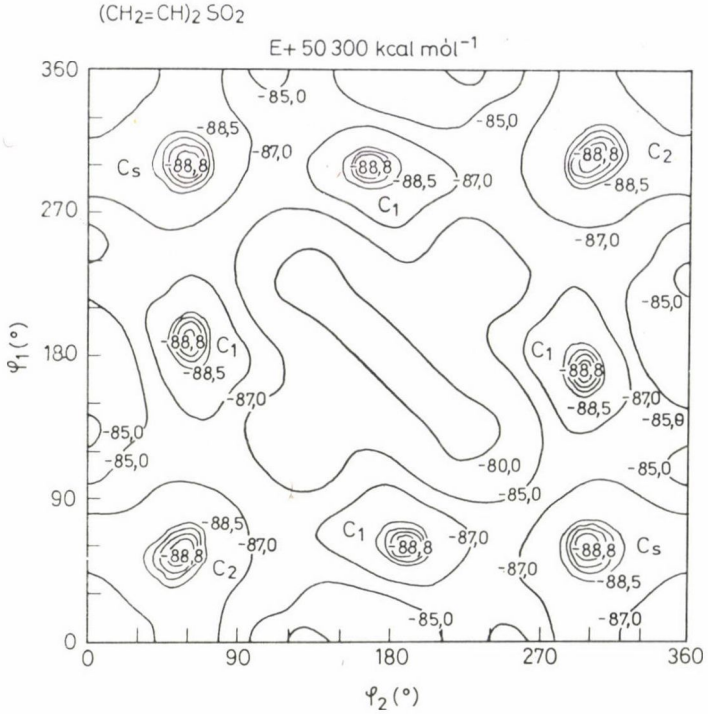


11. ábra. A divinil-szulfon radiális eloszlásai ([40] nyomán)



12. ábra. A divinil-szulfon néhány forgási formája

és $\varphi_2 = 60°$), C_s ($\varphi_1 = 60°$ és $\varphi_2 = 300°$) és C_1 ($\varphi_1 = 60°$, $\varphi_2 = 180°$), és a minimumok közötti energiagátak nagyok. Bár az elektrondiffrakciós kísérleti adatokat meglehetősen jól lehetett reprodukálni a C_2 és C_s szimmetriájú konformerek keverékével, C_1 szimmetriájú forma hozzáadása valamelyest javította a kísérleti adatokkal való egyezést. A meghatározott kötéshosszak és kötésszögek nem voltak érzékenyek az alkalmazott modell konformációs viszonyaira. A finomítások többségében itt is rögzítettük a szulfoncsoport két oxigénatomja közötti távolságot (2,485 Å). A korábbiakhoz hasonlóan ezt a hibabecslésben figyelembe vettük. A kötéstávolságokat és kötésszögeket a 15. táblázat tartalmazza.



13. ábra. A divinil-szulfon teljes energiájának (+ 50300 kcal mól^{-1}) a forgási szögek függvényében való változását kifejező izoenergia görbék CNDO/2 számítás eredményeként ([40] nyomán)

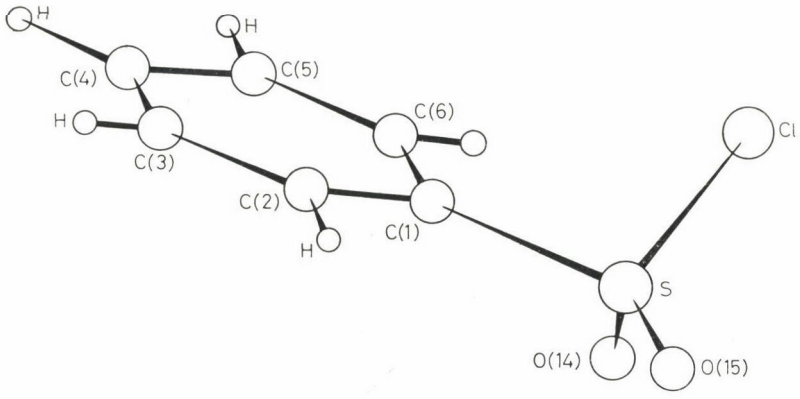
15. táblázat

Kötéshosszak (Å) *és kötésszögek* (°) *a divinil-szulfon-molekulában* [40]

Elektrondiffrakciós eredmények

	$(CH_2=CH)_2SO_2$
r_a(S=O)	1,438±0,003
r_a(S–C)	1,769±0,004
r_a(C=C)	1,332±0,004
< O=S=O	119,5±1,2
< O=S–C	107,3±0,2
< C–S–C	107,7±1,0
< S–C=C	121,5±0,3

Benzolszulfonil-klorid, $C_6H_5SO_2Cl$. Az elektronszórási adatokat spektroszkópiai számítások eredményeivel kombináltuk a szerkezetanalízisben [44]. A vizsgált konformációkat a 14. és 15. ábra mutatja be. Mivel még viszonylag kevés esetben történik az elektrondiffrakció és rezgési spektroszkópia parallel



14. ábra. A benzolszulfonil-klorid-molekula modellje

alkalmazása olyan teljességgel, amint a benzolszulfonil-klorid esetében, érdemes erről a vizsgálatról valamivel részletesebben szólni.

A spektroszkópiai számítások célja a közepes párhuzamos, l, és közepes négyzetes merőleges, $\langle(\Delta x)^2\rangle$ és $\langle(\Delta y)^2\rangle$ amplitúdók, ill. a K mennyiségek, $K = [\langle(\Delta x)^2\rangle + \langle(\Delta y)^2\rangle]/2r$, meghatározása volt, ahol r adott atompár atomtávolsága. A spektroszkópiai l értékeket a szerkezetanalízis első szakaszában, majd az elektrondiffrakciós eredményekkel való összehasonlításban használtuk fel. Egyes, az elektronszórás szempontjából kis súlyú atomtávolságok esetében azonban a számított l értékek változtatás nélkül szerepeltek a szerkezetanalízis végéig. A spektroszkópiai számításokban részben a benzolra [45, 46] és a metánszulfonil-klorid [30] SO_2Cl-fragmensére közölt erőteret, részben pedig a benzolszulfonil-kloridra közölt kísérleti frekvenciákat [47, 48] használtuk fel. Az így kapott erőteret csupán tájékoztató jellegűnek tekinthetjük, mivel a molekula kis szimmetriájú és a frekvenciaadatok igen hiányosak. Azonban még így is ezek a számítások nagyon hasznosnak bizonyultak a szerkezetanalízisben. Néhány fontosabb atompárhoz tartozó l-értéket a 12. (forgástól független távolságok) és a 16. (forgástól függő távolságok) táblázatban közlünk.

A K mennyiségeket az r_α szerkezet (közelítő) meghatározásában használtuk fel

$$r_\alpha \approx r_a + \frac{l^2}{r_a} - K.$$

Az r_α szerkezetre a következők miatt volt szükség. Az r_a atomtávolság az elektrondiffrakciós adatokból közvetlenül meghatározott effektív paraméter, amely a termikus egyensúlynak megfelelő r_g átlagos távolsággal egyszerű kapcsolatban van ($r_g \approx r_a + l^2/r_a$); r_g a kötéstávolságot jól jellemzi, de a kötésben nem levő atomok közötti távolságokat a rezgő és forgó mozgás hatása

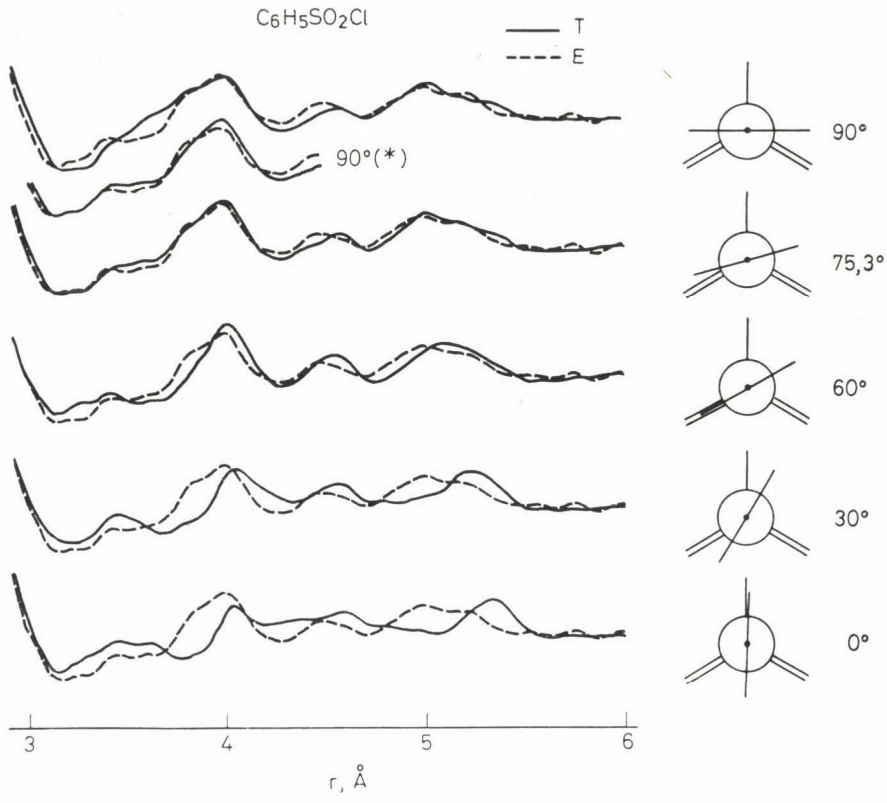
16. táblázat

*Néhány (az S—C kötés körüli) forgástól függő fontosabb atomtávolsághoz tartozó számított közepes rezgési amplitúdó (Å) a benzolszulfonil-kloridban**

	$\tau = 0°$	40°	76,3°	90°
C(6)...Cl	0,105	0,128	0,134	0,130
C(6)...O(15)	0,107	0,081	0,073	0,076
C(6)...O(14)	0,107	0,121	0,124	0,123
C(5)...Cl	0,116	0,139	0,142	0,138
C(5)...O(15)	0,119	0,091	0,083	0,085
C(5)...O(14)	0,119	0,126	0,128	0,128
C(4)...Cl	0,102	0,125	0,135	0,136
C(4)...O(15)	0,127	0,109	0,106	0,108
C(4)...O(14)	0,127	0,119	0,110	0,108
C(3)...Cl	0,086	0,107	0,132	0,138
C(3)...O(15)	0,127	0,124	0,127	0,128
C(3)...O(14)	0,127	0,111	0,091	0,085
C(2)...Cl	0,080	0,096	0,123	0,130
C(2)...O(15)	0,116	0,118	0,121	0,123
C(2)...O(14)	0,116	0,101	0,081	0,076

* Hőmérséklet 411 K [44], az atomok számozása a 14. ábrán található.

miatt már nem, és így az ezekből az atomtávolságokból számított kötésszögnek nincs pontos fizikai tartalma; az r_α atomtávolság az atommagok átlagos helyzete közötti távolság; alkalmas a kötésben nem levő atomok közötti távolság és így a kötésszög (φ_α) pontos fizikai tartalmú kifejezésére is. A benzolszulfonil-klorid elektronszórási adatait, a konformációs viszonyokat tekintve, kétféle modellel is egyformán jól lehetett közelíteni. A radiális eloszlások forgásfüggő részét a 15. ábra mutatja be. A kísérleti adatokat legjobban közelítő két modell közül az egyik szimmetrikus, amelyben a benzolgyűrű síkja merőleges a kén—klór kötés és az O=S=O szög felezője által meghatározott síkra ($\tau = 90°$) különösen nagy l-értékekkel a legkisebb forgás-függő szén. . .klór távolságra. A másik pedig egy aszimmetrikus modell, amelyben $\tau = 75°$ és csak a számított l értékek szerepelnek. A két modell közötti választás egyik lehetősége volt a szerkezetfinomítás megismétlése az r_α atomtávolságok alapján. Ez, vagyis a rezgési korrekciók alkalmazása a szerkezetanalízisben a 16. ábrán bemutatott séma szerint történt. Az r_α tartalmú atomtávolságokon alapuló szerkezetanalízis szerint is, a forgás-függő atomtávolságokra a spektroszkópiai l-értékeket felhasználva az ún. aszimmetrikus szerkezetet ($\tau = 75°$) kapjuk. A szimmetrikus szerkezettől ($\tau = 90°$) való eltérés a Hamilton-teszt szerint még 99%-os szignifikancia szinten is megvan (vö. [37]). Az előbbiekben leírt eredményből azonban messzemenő következtetést nem vonhatunk le, illetve az alkalmazott módszert a következő kritikával kell illetnünk. Az $r_a \rightarrow r_\alpha$ átszámításhoz szükséges korrekciók rendszerint nagy amplitúdójú rezgéseket végző molekulák esetében jelentősek.

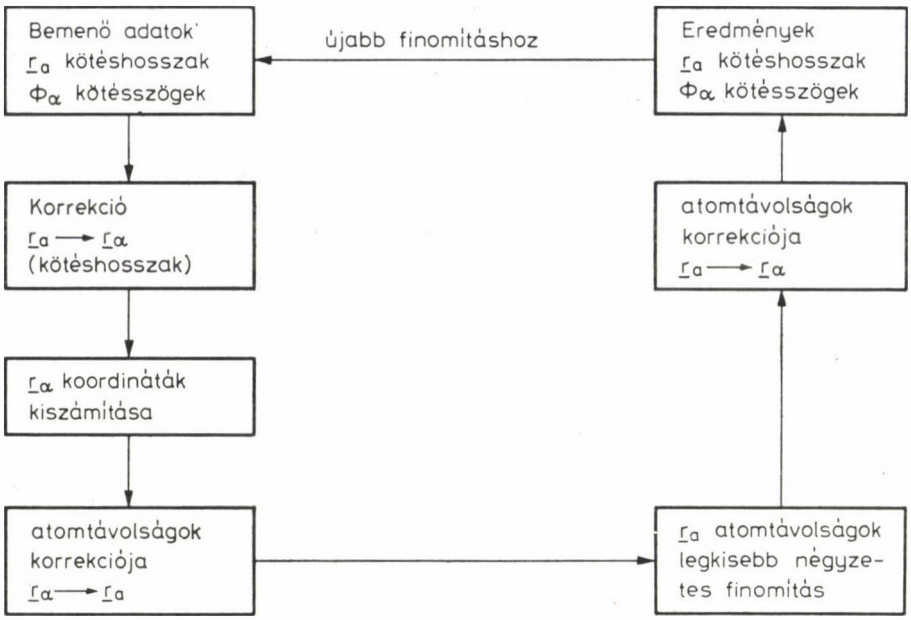


15. ábra. A benzolszulfonil-klorid radiális eloszlásának forgástól függő része — — — — kísérleti, ———— különböző forgási formákra számított elméleti. Az utóbbiak esetében a spektroszkópiai amplitúdókat alkalmaztuk, kivéve a (*)-gal jelzett görbét, amelynek kiszámításában a legrövidebb forgás-függő C . . . Cl távolsághoz különösen nagy rezgési amplitúdót használtunk fel ([4] nyomán)

Nagy amplitúdójú rezgések esetében azonban a *K*-értékek az alkalmazottaknál valószínűleg nagyobbak, továbbá egyre fontosabb szerepe van az anharmonicitásnak, amelyet a jelenlegi korrekciós eljárások még nem vesznek figyelembe [5] (r_α még tartalmazza az anharmonicitás hatását, $r_\alpha \approx r_e + \langle \Delta z \rangle$). Az r_α szerkezet alkalmazásával kapott eredmények mindenesetre további adalékot jelentenek a $C_6H_5SO_2Cl$ aszimmetrikus szerkezetének igazolásában.

A benzolszulfonil-kloridban meghatározott kötéshosszakat és kötésszögeket a 14. táblázat tartalmazza.

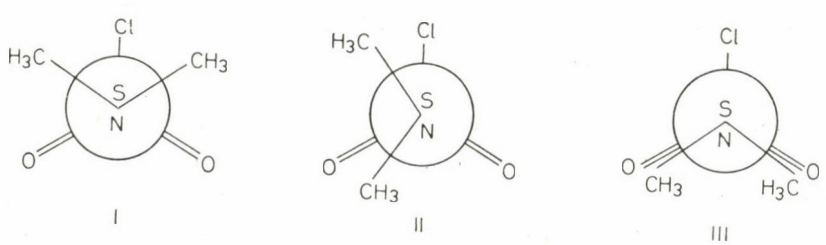
N,N-dimetil-szulfamoil-klorid, $(CH_3)_2NSO_2Cl$. Az elektrondiffrakciós újravizsgálat [49] igazolta a korábbi vizsgálatnak [50] a molekula konformációjára vonatkozó megállapítását. Eszerint egy C_s szimmetriájú szerkezet valósul meg, a szimmetriasík tartalmazza az S—Cl kötést, valamint az O=S=O és C—N—C



16. ábra. A rezgési korrekciók alkalmazásának sémája az elektrondiffrakciós szerkezetanalízisben

szög felezőjét és a két C—N kötés nyitott állású az S—Cl kötéshez képest. Ennek és két elvetett formának a Newman-féle vetületét mutatja be a 17. ábra. Az újabb elektrondiffrakciós analízisben felhasznált spektroszkópiai számításokban az első erőtér a trimetil-aminra [51] és a metánszulfonil-klorid [30] SO_2Cl-fragmensére vonatkozó eredmények nyomán alakult ki, majd ezt úgy módosítottuk, hogy minél jobban reprodukálja a kísérletileg meghatározott rezgési frekvenciákat [52]. A meghatározott geometriai paramétereket és egyes rezgési amplitúdókat a 17. táblázatban gyűjtöttük össze.

N,N'-tetrametil-szulfamid, $(CH_3)_2NSO_2N(CH_3)_2$. Az elektrondiffrakciós vizsgálatban [53] tanulmányozott konformációs modellek egy részét a 18.



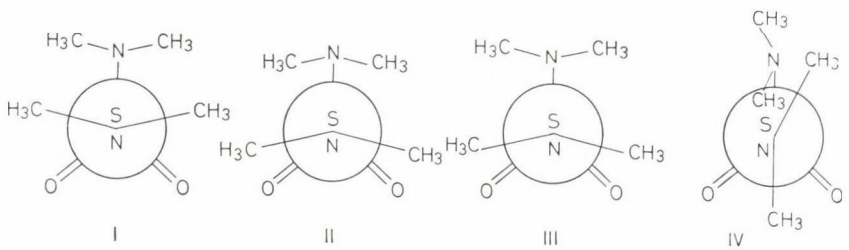
17. ábra. Az N,N-dimetil-szulfamoil-klorid három forgási formájának Newman-féle vetülete az S—N kötésre merőleges síkban

17. táblázat

Kötéshosszak, kötésszögek és közepes rezgési amplitúdók az N,N-dimetil-szulfamoil-klorid-molekulában [49]

	r_a	l*
S=O	1,421±0,004 Å	0,038±0,004 Å
S—Cl	2,064±0,005 Å	0,061±0,003 Å
S—N	1,618±0,005 Å	0,051±0,006 Å
C—N	1,481±0,012 Å	0,050** Å
C—H	1,096±0,010 Å	0,079±0,010 Å
N—S—Cl	103,0±0,5°	
N—S=O	108,8±1,4°	
S—N—C	115,8±0,7°	
C—N—C	114,6±2,2°	
O=S=O	122,7±2,3°	
O=S—Cl	105,8±0,4°	
C...Cl		0,17±0,06 Å
$(O...C)_{rövid}$		0,155** Å
$(O...C)_{hosszú}$		0,08±0,04 Å

* Az elektrondiffrakciós szerkezetanalízisből
** Spektroszkópiai számításokból.



18. ábra. Az N,N'-tetrametil-szulfamid néhány forgási formájának Newman-féle vetülete az egyik S—N kötésre merőleges síkban

ábra mutatja be. A kristályos fázisban kialakuló forgási forma (18. ábra, *I)* mellett a gőztérben még egy, az előbbivel azonos szimmetriájú *(C_{2v}*, 18. ábra, *II)* forma jelenlétét is megállapítottuk. Az *I* és *II* forma aránya 80 és 20%. A geometriai paramétereket az elektrondiffrakciós [53] és a röntgendiffrakciós [54] vizsgálat nyomán a 18. táblázat tartalmazza. A <O=S=O, illetve r(O...O) paraméterhez a következőt kell megjegyezni. Az eredeti közleményben megadott r(O...O), 2,42 Å, kisebb, mint az általában megfigyelt 2,48—2,49 Å érték. Ennek a paraméternek a meghatározási bizonytalansága meglehetősen nagy (σ = 0,038 Å) [53]. Későbbi számítások [55] szerint a kísérleti eloszlásokat rögzített 2,48 Å értékű r(O...O) mellett finomított paraméterekkel lényegében az előbbihez hasonlóan jól reprodukálni lehetett, miközben a paraméterek elhanyagolható mértékben változtak csak meg.

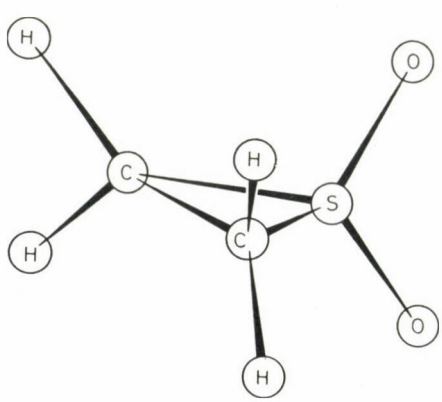
18. táblázat

*Kötéshosszak és kötésszögek az N,N'-tetrametil-szulfamid molekulában**

	Gázfázis elektrondiffrakció (a)	Kristályos fázis röntgendiffrakció (b)
r(S=O), Å	1,432±0,010	1,445±0,005
r(S—N), Å	1,651±0,003	1,623±0,005
r(C—N), Å	1,475±0,013	1,476±0,007
< S—N—C (°)	115,2±1,1	118,8±0,4
< C—N—C (°)	118,0±3,2	112,9±0,4
< N—S—N (°)	110,5±1,3	112,6±0,4
< O=S=O (°)		119,7±0,4

* Jelölések a táblázatban:
(a) HARGITTAI, VAJDA és SZŐKE [53]
(b) JORDAN, SMITH, LOHR és LIPSCOMB [54]

Tiirán-1,1-dioxid, $CH_2—CH_2—SO_2$. Háromféle izotópminta mikrohullámú spektrumát tanulmányozták (normál, ^{13}C, ^{34}S) [14]. A spektrumok bizonyítékot szolgáltattak arra vonatkozóan, hogy a molekula C_{2v} szimmetriájú. A molekulamodellt a 19. ábra mutatja be. Mivel deuterált mintákat nem vizsgáltak, a metiléncsoportok szerkezetéről nem nyertek információt. A szerkezetanalízisben feltételezték, hogy a metiléncsoport a tiirán-1,1-dioxid és az etilén-szulfidban azonos szerkezetű. Az utóbbiban meghatározott paraméterek [56]: r(C—H) 1,078 Å, <H—C—H 116°0', <H—C—C 151°43'. Az ^{34}S-izotópmintára meghatározott tehetetlenségi nyomatékok lényegében nem növelték a szerkezeti információt, mivel a kénatom nagyon közel helyezkedik el a molekula tömegközéppontjához. A C_{2v} szimmetriájú nehézatom-váz geometriáját leíró négy paramétert meghatározták (r_0):



19. ábra. A tiirán-1,1-dioxid-molekula modellje

r(S=O)	1,439±0,006 Å
r(C–S)	1,731±0,006 Å
<O=S=O	121°26'±30'
<C–S–C	54°40'±15'.

A független paraméterek fenti megválasztása esetén a C–C kötéshossz kiszámítható a többiből, és erre a rendkívül fontos paraméterre 1,590±0,011 Å adódott.

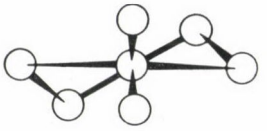
2-*Tietin-1,1-dioxid*, $CH=CH-CH_2-SO_2$. Az O. . .O távolságnak a mikrohullámú spektrum alapján történő meghatározásában [15] (lásd 2. táblázat) a kristályos fázisú röntgendiffrakciós adatokkal [57] összhangban feltételezték, hogy a négyes gyűrű síkbeli. Röntgendiffrakcióval a következő kötéshosszakat (Å) és kötésszögeket (°) határozták meg:

r(C–C)	1,52±0,04	<C–S–C	80,5
r(C=C)	1,39±0,03	<S–C–C	85,1
r(–C–S)	1,79±0,04	<S–C=C	90,0
r(=C–S)	1,77±0,03	<C–C=C	104,5
r(S=O)	1,43±0,02	<O=S=O	115,5.

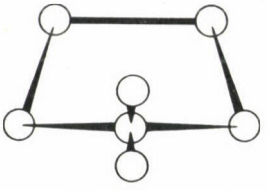
A mikrohullámú spektrumból megbízhatóan meghatározott r(O. . .O) 2,478 Å nincs összhangban a közölt r(S=O) és <O=S=O értékpárral. A röntgendiffrakciós adatokban ennek megfelelően vagy r(S=O), vagy pedig <O=S=O túl kicsi. Az utóbbi valószínű, és a többi adatnak megfelelő <O=S=O 120,1° már összhangban van azzal, amit más szerkezetek alapján is várhatunk.

Tetrahidrotiofén-1.1-dioxid, $CH_2CH_2CH_2CH_2SO_2$. Az elektrondiffrakciós vizsgálatban [58] a „boríték" és „félszék" (lásd 20. ábra), továbbá síkbeli formájú ötös gyűrűt tartalmazó modellek közül az előbbi kettő adott jobb egyezést a kísérleti adatokkal. Egyértelműen azonban nem sikerült a konformációs viszonyokat felderíteni. A meghatározott kötéshosszak és kötésszögek alig függtek a konformációs választástól. Itt a „félszék" formára kapott eredményeket idézzük:

r(CC–CC)	1,533±0,015 Å
r(SC–CC)	1,540±0,015 Å
r(S=O)	1,449±0,010 Å
r(S–C)	1,798±0,008 Å
<O=S=O	114,7±3,0°
<C–S–C	101,1±1,5°
<C–C–S	104,3±1,0°
<C–C–C	112,1±1,5°



„fél szék" vagy „csavart" modell, C_2



„boríték" modell, C_s

20. ábra. A tetrahidrotiofén-1,1-dioxid-molekula „boríték" és „félszék" formájú ötös gyűrűs modellje

Az idézett dolgozat rezgési amplitúdókat csak a kötésekre közöl.

Az SO_2-csoportot tartalmazó molekulák geometriájára vonatkozó adatok összefoglalásának befejezéseként bemutatjuk az SO_2 és SO_3 molekulákban meghatározott geometriai paramétereket a 19. táblázatban.

19. táblázat

Az SO_2- és SO_3-molekula geometriája gőzfázisban

	SO_2		SO_3	
	(a)	(b)	(a)	(b)
r_g(S=O), Å	1,432		1,419	
r_0(S=O), Å				1,4198*
r_e(S=O), Å	1,427	1,4308	1,414	1,4184**
r_e(O...O), Å	2,453	2,4700	2,450	
$<_e$ O=S=O	118,5°	119,3°		

Jelölések a táblázatban:
(a) Elektrondiffrakció: Clark és Beagley [59]
(b) Forgási spektroszkópia; SO_2 Morino, Kikuchi, Saito és Hirota [60], * Kaldor és Maki [61]; ** Dorney, Hoy és Mills [62].

Összefoglalás

Az elmúlt néhány évben számos egyszerű szulfon molekulaszerkezetét derítették fel elektrondiffrakcióval és mikrohullámú spektroszkópiával. A jelen dolgozat kritikailag elemzi és rendszerezi az összegyűlt kísérleti adatokat.

Summary

Recently, the molecular structure of a relatively large series of simple sulphone derivatives has been elucidated by electron diffraction and microwave spectroscopy. A critical survey and systematisation of the accumulated experimental information is given in the present review.

IRODALOM

1. GORDY, W., COOK, R. L.: Microwave Molecular Spectra. Interscience, New York, 1970.
2. SUGDEN, T. M., KENNEY, C. N.: Microwave Spectroscopy of Gases. Van Nostrand, London, 1965.
3. WOLLRAB, J. E.: Rotational Spectra and Molecular Structure. Academic Press, New York, 1967.
4. LIDE, D. R.: Survey of Progress in Chemistry **5,** Academic Press, New York, 1969.
5. HARGITTAI I.: Az elektrondiffrakciós atomtávolság. A kémia újabb eredményei (szerk. Csákvári B.) 21. Akadémiai Kiadó. Budapest, 1974.
6. JACOB, E. J., LIDE, D. R.: J. Chem. Phys. **54,** 4591 (1971).
7. SAITO, S., MAKINO, F.: Bull. Chem. Soc. Japan **45,** 92 (1972).
8. LIDE, D. R., MANN, D. E., FRISTROM, R. M.: J. Chem. Phys. **26,** 734 (1957).
9. DUBRULLE, A., BOUCHER, D.: Comptes Rendus Acad. Sci. Paris **278,** Serie B, 211 (1974); Korábbi kísérletek a szulfonil-diklorid forgási spektroszkópiai vizsgálatára: ABBAR, CH.: Comptes Rendus Acad. Sc. Paris **257,** 2022 (1963); ABBAR, CH.: Comptes Rendus Acad. Sc. Paris **261,** 365 (1965); ABBAR, CH., JOURNEL, G., MOISE, A.: Comptes Rendus Acad. Sc. Paris **261,** 5047 (1965).
10. HOLT, C. W., GERRY, M. C. L.: Chem. Phys. Lett. **9,** 621 (1971).
11. RALEY, J. M., WOLLRAB, J. E., LOVEJOY, R. W.: J. Mol. Spectr. **48,** 100 (1973).
12. VAN EIJCK, B. P., KORTHOFF, A. J., MIJLHOFF, F. C.: J. Mol. Structure **24,** 222 (1975).
13. HARGITTAI, I., SEIP, R., NAIR, K. P. R., BRITT, CH. O., BOGGS, J. E., CYVIN, B. N.: J. Mol. Structure, **39,** 1 (1977)
14. NAKANO, Y., SAITO, S., MORINO, Y.: Bull. Chem. Soc. Japan **43,** 368 (1970).
15. RALOWSKI, W., LJUNGGREN, S., MJÖBERG, J.: Acta Chem. Scand. **27,** 3128 (1973).
16. COHEN, E. R., TAYLOR, B. N.: J. Phys. Chem. Ref. Data **2,** 663 (1973).
17. HARGITTAI, I., HARGITTAI, M.: J. Mol. Structure **15,** 399 (1973).
18. HARGITTAI, M., HARGITTAI, I.: J. Mol. Structure **20,** 283 (1974).
19. HAGEN, K., COUSSENS, V. R., HEDBERG, K.: publikálatlan adatok.
20. HARGITTAI, I.: Acta Chim. (Budapest) **60,** 231 (1969). Ez a dolgozat az SO_2Cl_2 és $SOCl_2$ molekula elektrondiffrakciós szerkezetanalízisének eredményeit közli komplex atomi elektronszórási függvények alkalmazása nyomán. Az elektronszórási függvényeket az atomi rendszámokkal helyettesítő durvább közelítést alkalmazó analízis eredményeit korábban közöltük: SO_2Cl_2: HARGITTAI I.: Magy. Kém. Foly. **74,** 362 (1968); $SOCl_2$: HARGITTAI I.: Magy. Kém. Foly. **74,** 596 (1968).
21. CYVIN, S. J., HARGITTAI, I.: Acta Chim. (Budapest) **61,** 159 (1969).
22. VENKATESWARLU, K., MALATHY DEVI, V.: Indian J. Pure Appl. Phys. **3,** 195 (1965).
23. PICHAI, R., KRISHNA PILLAI, M. G., RAMASWAMY, K.: Aust. J. Chem. **20,** 1055 (1967).
24. HARGITTAI, I., CYVIN, S. J.: Acta Chim. (Budapest) **61,** 51 (1969).
25. CYVIN, B. N., CYVIN, S. J.: Acta Chem. Scand. **26,** 1284 (1972).
26. RAMASWAMY, K., JAYARAMAN, S.: J. Mol. Structure **10,** 183 (1971).
27. HENCHER, J. L., BAUER, S. H.: Can. J. Chem. **51,** 2047 (1973).
28. HARGITTAI, I., SCHULTZ, GY., KOLONITS, M.: J. C. S. Dalton Trans. 1299 (1977)
29. CYVIN, B. N.: magánközlés, Trondheim, 1975.
30. CYVIN, S. J., DOBOS, S., HARGITTAI, I., HARGITTAI, M., AUGDAHL, E.: J. Mol. Structure **18,** 203 (1973).
31. BOGGS, J. E.: magánközlés, Austin, 1975.
32. HARGITTAI, M., HARGITTAI, I.: J. Chem. Phys. **59,** 2513 (1973).
33. АЛЕКСЕЕВ Н.В.: Журн. структ. химии **8,** 532 (1967).
34. OBERHAMMER, H., ZEIL, W.: J. Mol. Structure **6,** 399 (1970).
35. CYVIN, S. J. magánközlés, Trondheim, 1973.
36. SANDS, D. E.: Z. Krist. **119,** 245 (1963).
37. HAMILTON, W. C.: Statistics in Physical Science. The Ronald Press Co., New York, 1964.
38. HAMILTON, W. C.: Acta Cryst. **18,** 502 (1965).
39. BRUNVOLL, J., HARGITTAI, I.: Acta Chim. (Budapest) **94,** 333 (1977)
40. HARGITTAI, I., ROZSONDAI, B., NAGEL, B., BULCKE, P., ROBINET, G., LABARRE, J.—F.: J. C. S. Dalton Trans. megjelenés alatt (1978)
41. POPLE, J. A., BEVERIDGE, D. L.: Approximate Molecular Orbital Theory. McGraw-Hill, New York, 1970.
42. GROPEN, O., SEIP, H. M.: Chem. Phys. Letters **11,** 445 (1971); PERAHIA, D., PULLMAN, A.: Chem. Phys. Letters **19,** 73 (1973).
43. COROSINE, M., CRASNIER, M.—C., LABARRE, M.—C., LABARRE, J.—F., LEIBOVICI, C.: Chem. Phys. Letters **20,** 111 (1973).

44. Brunvoll, J., Hargittai, I.: J. Mol. Structure **30,** 361 (1976).
45. Brooks, W. V. F., Cyvin, S. J.: Acta Chem. Scand. **16,** 820 (1962).
46. Brooks, W. V. F., Cyvin, S. J., Kvande, P. C.: J. Phys. Chem. **69,** 1489 (1965).
47. Ham, N. S., Hambly, A. N., Laby, R. H., Aust. J. Chem. **13,** 443 (1960).
48. Uno, T., Machida, K., Hanai, K.: Spectrochim. Acta A **24,** 1705 (1968).
49. Hargittai, I., Brunvoll, J.: Acta Chem. Scand. A **30,** 634 (1976).
50. Vilkov, L. V., Hargittai, I.: Acta Chim. (Budapest) **52,** 423 (1967).
51. Gebhardt, O.: Disszertáció, Norvég Műszaki Egyetem, Trondheim, 1971.
52. Bürger, H., Burczyk, K., Blascheffe, A., Safari, H.: Spectrochim. Acta A **27,** 1073 (1971).
53. Hargittai, I., Vajda, E., Szőke, A.: J. Mol. Structure **18,** 381 (1973).
54. Jordan, T., Smith, H. W., Lohr, L. L., Lipscomb, W. N.: J. Amer. Chem. Soc. **85,** 846 (1963).
55. Vajda E., Hargittai I.: publikálatlan számítási eredmények, 1975.
56. Saito, S.: Bull. Chem. Soc. Japan **43,** 368 (1970).
57. Lowenstein, M. Z.: Diss. Abstr. **26,** 2500 (1965): [15]-ben idézve.
58. Наумов, В. А., Семашко, В. Н., Шайдулин, С. А.: Журн. структ. химии **14,** 595 (1973).
59. Clark, A. H., Beagley, B.: Trans. Faraday Soc. **67,** 2216 (1971).
60. Morino, Y., Kikuchi, Y., Saito, S., Hirota, E.: J. Mol. Spectr. **13,** 95 (1964).
61. Kaldor, A., Maki, A. G.: J. Mol. Structure **15,** 123 (1973).
62. Dorney, A. J., Hoy, A. R., Mills, I. M.: J. Mol. Spectr. **45,** 253 (1973).

Kémiai Közlemények 50. kötet 1978 p. 371—394

AZ ALUMÍNIUM-KLORID MÁS FÉM-KLORIDOKKAL ALKOTOTT KOMPLEXEINEK SZERKEZETÉRŐL I.

KONDENZÁLT FÁZISÚ RENDSZEREK

HARGITTAI MAGDOLNA

(MTA Központi Kémiai Kutató Intézete, Budapest)

Érkezett 1977. április 30-án

Az alumínium-klorid egyik fontos tulajdonsága az, hogy képes más fémek alacsony oxidációs állapotait stabilizálni. Ezt különlegesen nagy kloridion-affinitása teszi lehetővé. Az oldatokban a kloridionok helyére a nagyobb méretű, kevésbé polarizáló, kisebb töltésfluktuációt okozó $AlCl_4$-ionok lépnek és ez elősegíti az alacsonyabb oxidációs állapot kialakulását.

Az alumínium-klorid másik, nagy jelentőségű tulajdonsága az erősen illó gázkomplexek képzése. A legtöbb fém kloridjának illékonysága sokszorosára nő alumínium-klorid jelenlétében. A keletkezett fémkomplexek stabilitása igen hasonló, függetlenül attól, hogy maguknak a fém-kloridoknak a gőznyomása milyen széles intervallumban változik.

Az illékony gázkomplexek képződése lehetőséget ad a fémek extrakciójára ércekből, szimultán klórozással és a keletkezett kloridok alumínium-klorid vagy vas-klorid áramban történő desztillálásával.

Az alumínium-klorid transzportfolyamatok hordozógázaként szerepelhet. Ilyen minőségében felhasználható fém-kloridok más módosulatainak vagy teljesen tiszta sókristályoknak az előállítására.

Az alumínium-klorid komplexek képződése lehetővé teszi például közeli rendszámú lantanida elemek jó hatásfokú szétválasztását gázkromatográfiás módszerrel.

A fentieknek megfelelően az alumínium-kloridnak más fém-kloridokkal alkotott komplexei mind gyakorlati, mind pedig elméleti szempontból nagy jelentőségűek, úgy gőzfázisban, mint kondenzált fázisokban.

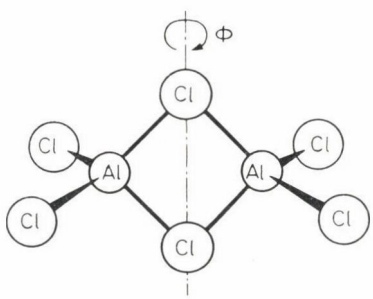
A jelen összefoglalóban megkísérlem az e komplexekre vonatkozó molekulaszerkezeti ismereteket összegezni. Bár az irodalom tanúsága szerint az alumínium-klorid más fém-kloridokkal alkotott komplexeinek szerkezetvizsgálatával az utóbbi időben egyre nagyobb erőkkel foglalkoznak, ugyanakkor ilyen jellegű áttekintő munka, tudomásom szerint, nem áll rendelkezésre.

A dolgozat három nagyobb részből áll, de ez a felosztás (és az egyes részeken belüli tárgyalási rendszer is) nem szigorú és csupán gyakorlati szempontokat követ: I. Kondenzált fázisú rendszerek, II. Alkáli-[kloro-aluminátok]

és III. Gázhalmazállapotú komplexek. A komplexek tárgyalása előtt röviden áttekintem magának az alumínium-kloridnak a szerkezetéről a különböző halmazállapotokra vonatkozóan összegyűlt ismereteket.

Az alumínium-klorid szerkezete

Már régóta ismert, hogy a szilárd alumínium-klorid elpárologtatásakor dimer molekulák formájában kerül a gőztérbe. A dimer molekula D_{2h} szimmetriájú, két, egymáshoz közös éllel kapcsolódó tetraéderből áll. Az alumíniumatomok a tetraéderek középpontjában, a klóratomok pedig azok csúcsain helyezkednek el, amint ezt az 1. ábra mutatja. Ezt a szerkezetet először FAJANS javasolta [1] 1928-ban, majd PALMER és ELLIOTT gázfázisú elektrondiffrakciós vizsgálatával ezt kísérletileg is bizonyította [2].



1. ábra. A dimer alumínium-klorid konfigurációja gőzfázisban. A rajzon feltüntetett tengely körül nagy amplitúdójú mozgást állapítottak meg [6]

A dimer alumínium-klorid szerkezetének gázfázisú spektroszkópiai vizsgálatai közül három munkát említek meg. KLEMPERER a dimer és monomer alumínium-klorid gázfázisú infravörös spektrumát vette fel [3], előbbit 180, utóbbit 900 °C körül. BEATTIE és HORDER az alumínium-klorid gázfázisú Raman spektrumát vizsgálta a hőmérséklet függvényében [4]. PEROV, NEDJAK és MALCEV pedig mátrix-izolációs technikával vizsgálta a dimer és monomer alumínium-klorid szerkezetét [5]. A vizsgálatok egyöntetűen dimer molekulák jelenlétét mutatták ki 200 °C körüli hőmérsékleten, gázfázisban. Az Al_2Cl_6 molekulák geometriai paramétereit a két újabb elektrondiffrakciós szerkezetvizsgálat nyomán [6, 7] az 1. táblázat mutatja be, együtt a cseppfolyós alumínium-klorid geometriai paramétereivel (utóbbi tárgyalását l. később). A gázfázisú adatok szerint a dimerben kapcsolódó két $AlCl_4$ tetraéder erősen torzult, a hidas klóratomot tartalmazó Al-Cl kötések mintegy 0,2 Å-mel hosszabbak a terminális kötésnél. A legújabb vizsgálat (SHEN [6]) a hidas klóratomokat összekötő képzeletbeli tengely körül nagy amplitúdójú torziós mozgást állapított meg (vö. 1. ábra).

1. táblázat

*A dimer alumínium-klorid gőzfázisú és folyadék fázisú molekulageometriája és az Al—Cl kötések erőállandói**

	Gőzfázis		Folyadékfázis (c)	Szabályos kettős tetraéder (számított)
	(a)	(b)		
$r(Al-Cl)_t$, Å	2,065±0,002	2,07±0,01	2,06	2,20
$r(Al-Cl)_h$, Å	2,252±0,004	2,26±0,002	2,34	
$r(Al-Al)$, Å	3,102±0,036		3,28	2,53
$< X_t-Al-X_t$	123,4±1,6°	120±1°	110,7° (d)	109,45°
$< X_h-Al-X_h$	91,0±0,5°	91±1°	89,0° (d)	
Φ	23,4±6,0°			

$f_t = 2{,}5$ mdyn · Å^{-1} (e)
$f_h = 1{,}3$ mdyn · Å^{-1} (e)

* Jelölések a táblázatban:
(a) elektrondiffrakció; a Φ paraméter a két hidas klóratomot összekötő tengely körüli torziós mozgás közepes amplitúdója, SHEN [6]
(b) elektrondiffrakció, ZASZORIN és BUTAEV [7]
(c) röntgendiffrakció, HARRIS, WOOD és RITTER [24]
(d) [24] adataiból számítva
(e) gázfázisú infravörös spektroszkópiai vizsgálat alapján, KLEMPERER [3]

Az alumínium-klorid gőzében fennálló egyensúly:

$$Al_2Cl_6(g) \rightleftarrows 2\ AlCl_3(g)$$

egyensúlyi állandója erősen hőmérsékletfüggő [8]. A hőmérséklet növekedésével nő a dimer disszociációjának mértéke és kb. 800 K körül gyakorlatilag már csak teljesen monomer molekulák vannak jelen (pl. [8, 9]). A monomer szerkezetének kísérleti vizsgálata nem egyszerű, mivel a szükséges magas hőmérséklet biztosítása komoly követelményeket támaszt a kísérleti berendezésekkel szemben.

Az alumínium-klorid monomer szerkezetét ZASZORIN és RAMBIDI vizsgálta elektrondiffrakcióval [10] ún. kettős effúziós ampulla alkalmazásával, mely lehetővé teszi telítetlen gőz túlhevítését. A vizsgálat eredménye a következő:

$$r_g(Al-Cl) = 2{,}06 \pm 0{,}01\ Å \qquad l_g(Al-Cl) = 0{,}060 \pm 0{,}005\ Å$$
$$r_g(Cl...Cl) = 3{,}53 \pm 0{,}01\ Å \qquad l_g(Cl...Cl) = 0{,}180 \pm 0{,}010\ Å$$

Ezek az értékek 118,5 ± 1,5° Cl—Al—Cl kötésszögnek, tehát laposan piramisos, C_{3v} szimmetriájú szerkezetnek felelnek meg. ZASZORIN és RAMBIDI azonban feltételezte, hogy a monomer $AlCl_3$ valójában síkbeli, D_{3h} szimmetriájú egyensúlyi konfigurációjú és az ettől tapasztalt eltérés az ún. shrinkage-effektus következménye. Az ennek megfelelő $\delta_g = 0{,}04$ Å shrinkage értéket fel is használták az $AlCl_3$ ν_2, a síkbelitől való kitérő mozgást jellemző, frekvenciájának meghatározására [11].

A monomer $AlCl_3$ konfigurációjának megismeréséhez döntő információt jelent, hogy az infravörös spektrumokban találnak-e olyan sávot, melyhez egyértelműen a ν_1 szimmetrikus nyújtás rendelhető hozzá vagy sem. A monomer $AlCl_3$ különböző technikával végzett rezgési spektroszkópiai vizsgálatainak eredményeit a 2. táblázat foglalja össze. LESIECKI és SHIRK mátrix izolációs infravörös spektroszkópiai vizsgálatukban [12] a spektrumban 382,2 cm^{-1}-nél megjelenő csúcsot ennek a frekvenciának tulajdonították. Ennek a csúcsnak a megjelenéséből, valamint a ν_2 frekvencia értékéből arra következtettek, hogy az $AlCl_3$ gőzfázisban hegyesen piramisos felépítésű, 110—112°-os Cl—Al—Cl kötésszöggel. Azonban, szerkezeti meggondolások [13], CNDO/2 [14] és ab initio [15] molekulapálya számítások, majd újabb gázfázisú és mátrix izolációs vizsgálatok [16—19] egyaránt azt bizonyítják, hogy az $AlCl_3$ egyensúlyi szerkezete síkbeli, D_{3h} szimmetriájú. LESIECKI és SHIRK spektrumában a tévesen hozzárendelt sáv megjelenését COMPANION szerint [14] a mátrixban kialakult $AlCl_3.N_2$ (esetleg $AlCl_3.Ar$) komplex kialakulása okozta.* Ebben a komplexben ugyanis az $AlCl_3$ már valóban piramisos konfigurációjú, tehát C_{3v} szimmetriájú lehet (lásd a $AlCl_3.NH_3$ szerkezete [21]), és ennek következtében a ν_1 szimmetrikus nyújtás is infravörös aktív és megjelenik a spektrumban.

2. táblázat

*A monomer $AlCl_3$ rezgési frekvenciái (cm^{-1})**

	(1)	(2)		(3)	(4)	(5)	(6)	(7)***	(8)	(9)
		(a)	(b)							
ν_1	371	393,5		382,2**						
ν_2				182,8		160—170	174	183	95±15	110
ν_3			618,8	594,7**	610	615		618,6		
ν_4	146	150		149,2			142	151		

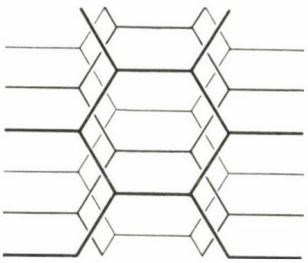
* Jelölések a táblázatban:
(1) Raman spektroszkópia, 820 °C-on, BEATTIE és HORDER [4]
(2) Mátrix-izolációs spektroszkópia (Ar-mátrix), 920—1000 K, BEATTIE, BLAYDEN, HALL, JENNY és OGDEN [17]
(a) Raman spektroszkópia
(b) infravörös spektroszkópia
(3) Mátrix-izolációs infravörös spektroszkópia (Ar-mátix), 900 °C, LESIECKI és SHIRK [12]
(4) Infravörös spektroszkópia, 900 °C, KLEMPERER [3]
(5) Infravörös spektroszkópia, 800—900 °C, SZELIVANOV és MALCEV [18]
(6) Mátrix-izolációs infravörös spektroszkópia (Xe-mátrix), PEROV, NEDJAK és MALCEV [5]
(7) Mátrix-izolációs infravörös spektroszkópia (Ar-mátrix), 730 °C, SHIRK és SHIRK [19]
(8) Becsült érték, az elektrondiffrakciós adatok alapján, ZASZORIN és RAMBIDI [11]
(9) Becsült érték, CYVIN és BRUNVOLL [20]

** Hibásan értelmezett, lásd alább és a szövegben

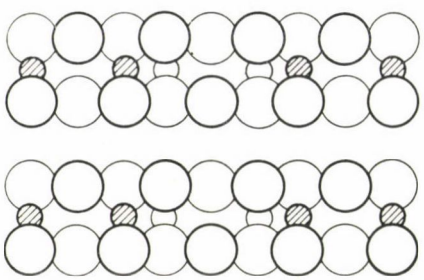
*** N_2 jelenlétében ez a három sáv eltűnt és ezzel szemben két új jelent meg: 385 és 599 cm^{-1}-nél. Ezek azonosak a korábbi vizsgálatban (3) a monomer alumínium-kloridnak tulajdonított ν_1 és ν_3-al; valójában feltehetően egy $AlCl_3.N_2$ komplexhez tartoznak.

* Az $AlCl_3.N_2$ összetételt valószínűsítik SHIRK és SHIRK legújabb kísérletei [19], melyek szerint nitrogéntartalmú argon mátrixban izolálva az alumínium-kloridot, különlegesen stabil $AlCl_3.N_2$ komplex keletkezik. Mivel LESIECKI és SHIRK kísérletében [12] az alumínium-klorid tisztítása nitrogén áramban történt, elképzelhető, hogy ott is hasonló összetételű komplex képződött.

Cseppfolyós fázisban az alumínium-klorid az alacsony hőmérsékletű gázhalmazállapothoz hasonlóan dimer Al_2Cl_6 kovalens molekulák formájában van jelen. Raman spektroszkópiai adatok [22, 23] és a röntgendiffrakciós szerkezetvizsgálat [24] egyaránt ezt támasztja alá. A röntgendiffrakciós vizsgálat eredményét a gőzfázisúéval együtt az 1. táblázat tartalmazza. Összehasonlítás céljából feltüntettük annak a szabályos, kettős tetraédernek a geometriai paramétereit is, amelynek éle a röntgendiffrakciós vizsgálat radiális eloszlásán



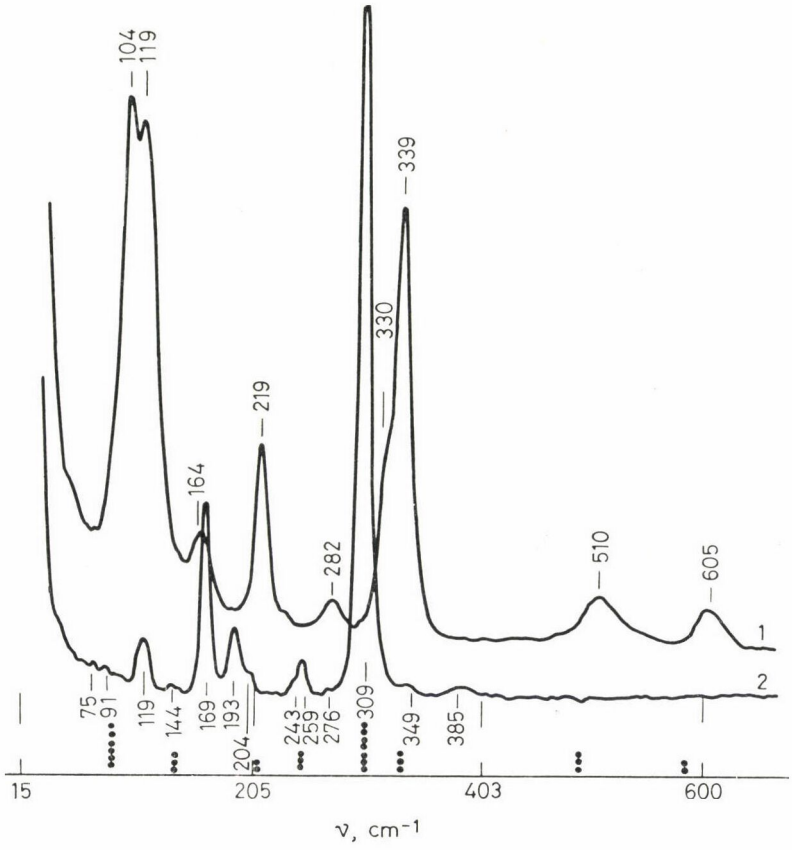
2a. ábra. A rétegek elhelyezkedése az alumínium-klorid kristályban [25]



2b. ábra. Az alumínium-klorid rétegrácsának [100] vetülete [25]

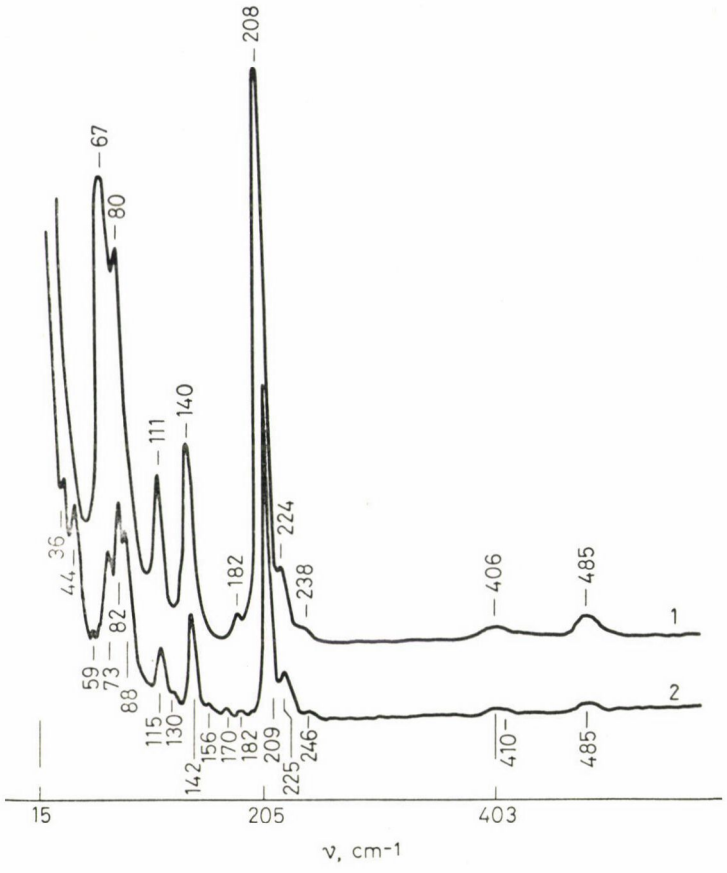
megjelenő 2,20 Å-mel egyezik. Az adatokból jól látható, hogy folyadékfázisban, akárcsak gőzfázisban, az Al_2Cl_6 tetraéderei torzultak, az Al—Al tengely irányában erősen megnyúltak.

Az alumínium-klorid szilárd fázisú szerkezetéről is ellentmondásos nézetek láttak napvilágot. GERDING és SMIT Raman spektroszkópiai vizsgálatuk eredményeként [22] szilárd fázisban a folyadékhoz hasonlóan tetraéderes elrendeződésű dimer szerkezetet tulajdonítottak az alumínium-kloridnak. Ugyanakkor KETELAAR, MAC GILLAVRY és RENES az alumínium-klorid egykristály röntgendiffrakciós vizsgálatával ettől egészen eltérő szerkezetet talált [25]. Eszerint kristályos fázisban az alumínium-klorid hexagonális ($CrCl_3$ típusú) rétegrácsot alkot, monoklin kristályokkal. A rétegek elhelyezkedését a 2a. és 2b. ábra mutatja. A hexagonális, szoros illeszkedésű rétegrácsot a klóratomok alkotják, az alumíniumatomok pedig a köztük levő oktaéderes helyek kéthar-



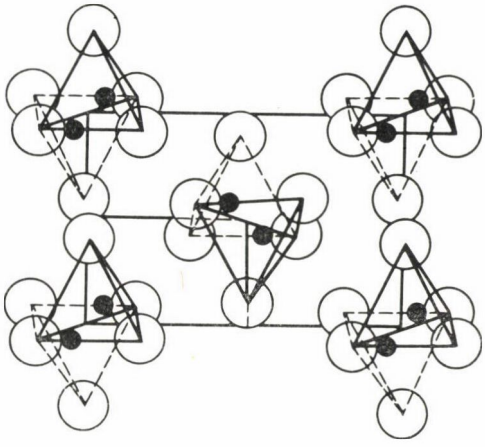
3. ábra. Az alumínium-klorid Raman spektruma folyadék (1) és szilárd (2) fázisban [23]

mad részét foglalják el. A kötés részben ionos, részben kovalens [26]. Ez a szerkezet magyarázatot ad az alumínium-klorid sok anomális tulajdonságára [25]. Ilyenek, például, hogy a szilárd alumínium-klorid olvadáspontja [27] és móltérfogata [28] rendkívül nagy a megfelelő bromidhoz vagy jodidhoz képest, míg a folyadék móltérfogata normális. A szilárd alumínium-klorid olvadásakor térfogata 83%-kal megnő [29], szemben például az alkáli-halogenidek 25%-os vagy az alkáliföldfém-halogenidek 4%-os térfogat-növekedésével. Az elektromos vezetőképesség az olvadásponthoz közeledve, a várakozásnak megfelelően nő, míg olvadásnál hirtelen lecsökken [24, 28]. A fizikai-kémiai tulajdonságok ezen anomáliái mind azt az elképzelést támasztják alá, amely szerint az alumínium-klorid olvadáskor alapvető szerkezeti változáson megy át, és a részben ionos, erősen poláros kristályrácsból kovalens dimer molekulákká történő alakulás ezeket a tulajdonságokat meg is magyarázza. Az alumínium-klorid szilárd és cseppfolyós szerkezetének különbözőségéhez



4. ábra. Az alumínium-bromid Raman spektruma folyadék (1) és szilárd (2) fázisban [23]

még egy bizonyítékot szolgáltatott PERSINA és RASZKIN Raman spektroszkópiai vizsgálata [23]. A szerzők felvették az $AlCl_3$ és $AlBr_3$ Raman spektrumát mindkét fázisban (3. és 4. ábra). Míg az alumínium-bromid esetében a kettő gyakorlatilag azonos, az alumínium-kloridnál igen lényeges a különbség, ami csak a két szerkezet alapvető különbözőségével magyarázható. Az alumíniumklorid kristályszerkezetétől eltérően a kristályos alumínium-bromidban röntgendiffrakciós vizsgálat dimer Al_2Br_6 molekulákból álló molekularács szerkezetet állapított meg [30] (5. ábra) összhangban a Raman spektroszkópiai vizsgálat [23] eredményeivel; és a fázisátmenetnél a fizikai-kémiai tulajdonságok változása sem utal semmi lényeges szerkezeti változásra.



5. ábra. Az alumínium-bromid kristályának molekularácsos felépítése [30]

Alacsony oxidációs állapotok stabilizálása

Aktinidák előállítása kloridjuk redukciójával

Az alacsony oxidációs állapot megvalósításának egyik speciális esete a tiszta fémek előállítása. MOORE, MORREY és VOILAND foglalkozott [31, 32] az urán előállításának lehetőségével és a kísérleti körülmények vizsgálatával az urán-triklorid és fém alumínium tartalmú rendszerben. Megállapították, hogy az

$$UCl_3 + Al \rightleftarrows 1/2\ Al_2Cl_6 + U$$

egyensúly normál körülmények között 1000 K-en balra tolódik, tehát nem következik be a redukció. Azonban, ha urán-trikloridot és fém alumíniumot $KCl-AlCl_3$ olvadékában reagáltattak, a redukció bekövetkezett, mégpedig legnagyobb mértékben akkor, ha a [K]/[Al] mólarányt egyhez közelítették. A különböző mérési eredmények mind stabilis $AlCl_4^-$ és $Al_2Cl_7^-$ komplex ionok képződésére utaltak.

Urán(IV)-kloriddal is elvégezték az előbb említett vizsgálatokat, de nemcsak $KCl-AlCl_3$, hanem $CsCl-AlCl_3$ és NaCl, KCl és CsCl olvadékban is [33]. Abszorpciós spektrumok vizsgálatával megállapították, hogy minden esetben UCl_6^{2-}ionok keletkeznek, amelyek stabilitása a különböző oldatokban a következőképpen változik:

$$CsCl-CsAlCl_4 = KCl-KAlCl_4 > CsCl > KCl > NaCl.$$

A $CsCl-CsAlCl_4$ és $KCl-KAlCl_4$ olvadékokban az U(IV) spektruma adott

$MCl/AlCl_3$ aránynál azonos; az arány változásával azonban mindkettőnél erősen változik. Az erős változás az alábbi módon indokolható.

A rendszerben végbemenő reakciók:

$$Cl^- + AlCl_3 \overset{K_1}{\rightleftarrows} AlCl_4^-$$

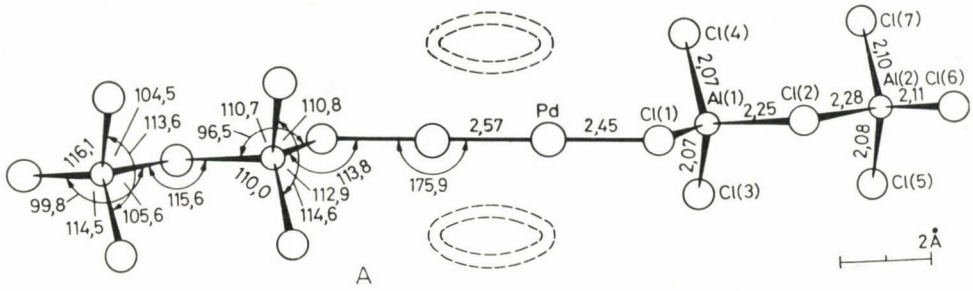
$$6Cl^- + U(AlCl_4)_x^{4-x} \overset{K_2}{\rightleftarrows} xAlCl_4^- + UCl_6^{2-}.$$

Mivel $K_1 >> K_2$; $KCl/AlCl_3 < 1$ aránynál nem képződik UCl_6^{2-}, ugyanis az első reakció erősen lecsökkenti az oldat kloridion aktivitását. Ha azonban a $KCl/AlCl_3 > 1$, tehát tulajdonképpen $KCl—KAlCl_4$ rendszer van jelen, a második reakció is lejátszódhat és UCl_6^{2-} keletkezik. A $KCl/AlCl_3$ arány további növelése már nem befolyásolja lényegesen a spektrumot. $CsCl/AlCl_3$ olvadékban a spektrumok változása a fentivel teljesen azonos jellegű, tehát a kation változtatása nem befolyásolja a viszonyokat.

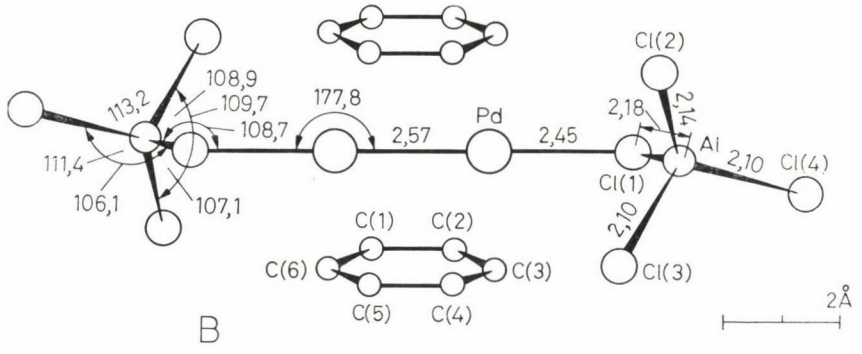
A $PdCl_2—AlCl_3—Al—C_6H_6$ *rendszer*

Az elmúlt évtizedekben igen sok új átmenetifém-bisz(aril) komplexet állítottak elő átmenetifém-kloridok, alumínium-klorid és fémalumínium reakciójával aromás szénhidrogének jelenlétében (lásd a [34]-ben közölt hivatkozásokat). Ezek a komplexek mind tipikus szendvics szerkezetűek, a reakciókban az alumínium-klorid csak mint megszokott katalizátor szerepel. Ezzel szemben $PdCl_2$, $AlCl_3$ és Al benzolban történő hevítésével — a felhasznált alumínium-klorid mennyiségétől függően — kétféle, teljesen új típusú vegyület keletkezik [34]. Mindkét vegyület diamágneses, képletük: $[PdAl_2Cl_7C_6H_6]_2$, illetve $[PdAlCl_4C_6H_6]_2$. Mindkettőben közvetlen fém—fém kötés alakul ki, és ezt a két egymással kapcsolódó palládiumatomot koordinálja szendvicsszerűen a két benzolgyűrű. A komplexek úgynevezett kétmagvú szendvics szerkezetűek. Az egykristályaik röntgendiffrakciós szerkezetvizsgálatával meghatározott konfigurációt a 6. ábra (a és b) mutatja be. Tárgyalásunk szempontjából elsősorban az alumíniumatom körüli konfigurációnak van jelentősége, ezért a komplex magjával csak röviden foglalkozom. A benzolgyűrűk elhelyezkedése a két komplexben különböző. Az *A* vegyületben a két benzolgyűrű elhelyezkedése a Pd—Pd tengelyhez képest nem szimmetrikus, míg a *B* komplexben a $-Pd\frac{C_6H_6}{C_6H_6}Pd-$ törzs D_{2h} helyi szimmetriájú. A *B* komplexben a benzolgyűrű konjugált diénként viselkedik, négy szénatommal π kötésen keresztül kapcsolódva a palládiumatomokhoz. Feltehetően az *A* komplexben sem kapcsolódnak egyformán a benzolgyűrű szénatomjai a Pd atomokhoz.

Az $Al_2Cl_7^-$, ill. $AlCl_4^-$ csoportok geometriai paramétereit a 3. táblázat foglalja össze. A várakozásnak megfelelően, mindkét komplexben a híd Al—Cl kötések jóval hosszabbak a terminális Al—Cl kötéseknél. A kötésszögek össz-



6a. ábra. A kristályos $[PdAl_2Cl_7C_6H_6]_2$ komplex röntgendiffrakciós módszerrel meghatározott molekulageometriája a benzolgyűrűk helyzetét csak jelölve [34]



6b. ábra. A kristályos $[PdAlCl_4C_6H_6]_2$ komplex molekulageometriája [34]

3. táblázat

A $[PdAl_2Cl_7C_6H_6]_2$ *és a* $[PdAlCl_4C_6H_6]_2$ *(komplex) vegyületek kristályainak röntgendiffrakcióval meghatározott geometriai paraméterei* [34]

	$[PdAl_2Cl_7C_6H_6]_2$ *A*		$[PdAlCl_4C_6H_6]_2$ *B*
$r(Al-Cl)_t$, Å	2,09		2,11
$r(Al-Cl)_h$*, Å	2,27		
$r(Al-Cl)_h$**, Å	2,15		2,18
$r(Pd-Cl)$, Å	2,45		2,45
$< Cl_t-Al-Cl_t$	114,7°		111,4°
$< Cl_t-Al-Cl_h$	107,2°	103,3°(1) / 111,1°(2)	107,4°
$< Cl_h-Al-Cl_h$	96,5°		—
$< Al-Cl_h-Al$	115,6°		—
$< Al-Cl_h-Pd$	113,8°		108,7°

* A két alumíniumatom közötti hidas Al—Cl kötés
** A palládiumhoz kapcsolódó klór és az alumínium közötti hidas Al—Cl kötés
(1) a terminális $AlCl_4$ csoport kötésszögei
(2) a hidas alumíniumatomhoz tartozó kötésszögek

hangban vannak a vegyértékhéj elektronpár taszítási (VSEPR) modellnek a kötő—nem kötő elektronpárok kölcsönhatására vonatkozó megállapításaival, amelynek megfelelően a Cl—Al—Cl szög legkisebb a két hidas kötés között (96,5°, *A* komplex), közbenső a hidas és terminális kötés között (*A*: 107,2°, *B*: 107,4°), míg legnagyobb a két terminális kötés között (*A*: 114,7° és *B*: 111,4°). További érdekessége a szerkezetnek, hogy az Al—Cl(—Pd) hidas kötés mindkét komplexben jóval rövidebb (*A*: 2,15 Å, *B*: 2,18 Å), mint az Al—Cl(—Al) hidas kötés az *A* komplexben vagy más hasonló szerkezetű molekulákban. Érdekes még megjegyezni, hogy mivel a kristályokat benzolos oldatból nyerték hevítéssel, a nyert kristályok viszont benzolban oldhatatlanok, ALLEGRA és munkatársai feltételezik [34], hogy a komplexek szerkezete az oldatban, kristályosodás előtt, különbözik a kristályba épült szerkezettől.

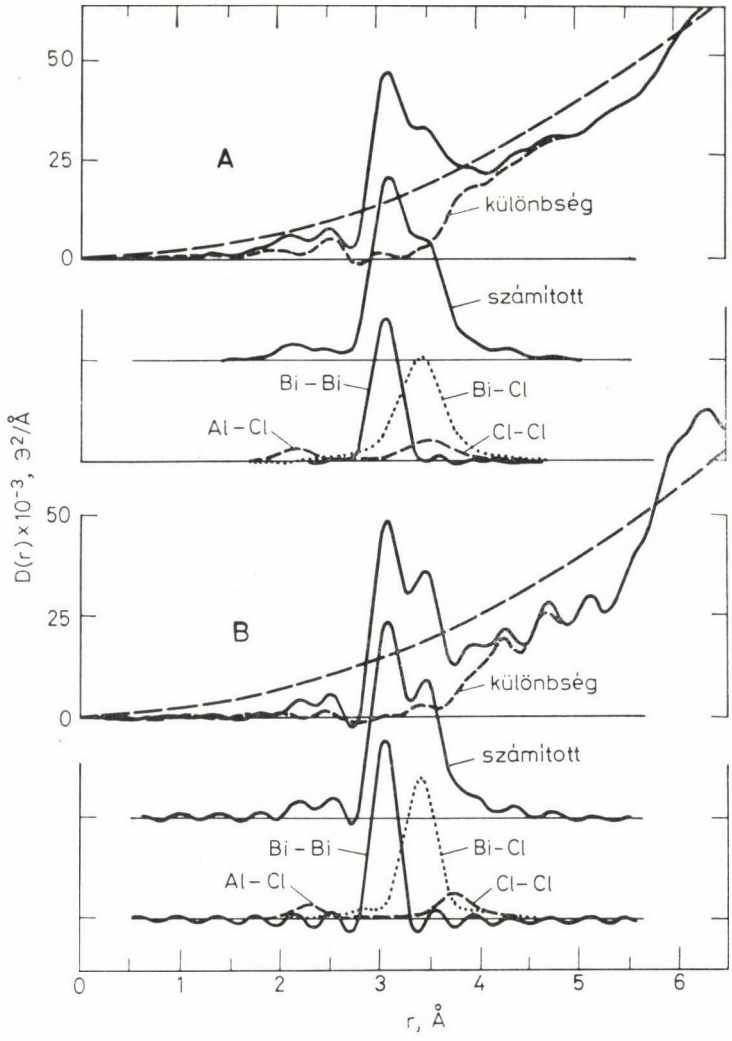
A Cd(I) *oxidációs állapot stabilizálása*

CORBETT és munkatársai megállapították [35], hogy a $Cd—CdCl_2$ olvadékban a redukció erősen megnő, ha az olvadékhoz alumínium-kloridot adagolnak. Míg a $Cd—CdCl_2$ bináris rendszerben a redukció mértéke 538 °C-on 16%, addig alumínium-klorid hozzáadásakor 335 °C-on és 67%-ban megy végbe. Ennek oka valószínűleg hogy a Cl^- ionoknak az $AlCl_4^-$ ionokra történő kicserélődése csökkenti a Cd^{2+} ionoknak az anionokkal való kölcsönhatását. A rendszerből egy 227 °C alatt stabilis vegyületet izoláltak, amelynek diamágneses volta miatt a $Cd_2^{2+}(AlCl_4^-)_2$, dimer szerkezetet tulajdonították. A $Cd_2(AlCl_4)_2 + Cd(AlCl_4)_2$ (67 : 33) rendszer olvadékának 250 °C-on felvett Raman spektrumában [36] a tetraéderes $AlCl_4^-$ ion frekvenciáit a $NaAlCl_4$ korábbi folyadék fázisú Raman spektroszkópiai vizsgálata [37] alapján azonosították.

Az $AlCl_4^-$ ionhoz rendelt frekvenciákon kívül még egy erős maximum jelenik meg a spektrumban 183 cm^{-1}-nél melyet a Cd_2^{2+} ionnak tulajdonítottak. A Cd_2^{2+} ion kötésére 1,11 mdyn $Å^{-1}$, tehát különlegesen kis erőállandót számítottak ki, amely a megfelelő spektrumvonal nagy (10 cm^{-1}) vonalszélességével együtt a Cd_2^{2+} ion homopoláris kötésének gyengeségére utal. A kémiai tulajdonságok ugyancsak ezt igazolják [35].

Bizmut-[kloro-aluminátok]

Igen széles körű vizsgálattal [38—45] megállapították, hogy $Bi—(BiCl_3 + AlCl_3)$ pszeudobináris rendszerben és $Bi—BiCl_3—NaAlCl_4$ olvadékban többféle, igen alacsony oxidációs állapotú bizmut kation keletkezik. Trimer $[Bi(I)]_3^{3+}$ kation jelenlétét mutatták ki $Bi(AlCl_4)$ olvadék- és pordiffrakciós [39], majd egykristály röntgendiffrakciós [40] vizsgálatával. A 7. ábra a $BiAlCl_4$ röntgendiffrakciós radiális pároleloszlási függvényeit mutatja be [39] alapján. A gör-



7. ábra. A $BiAlCl_4$ szilárd (por) és olvadék röntgendiffrakciós radiális páreloszlási függvényei [39] A — olvadék, 265 °C-on; B — szilárd, 25 °C-on

béken a legerősebb csúcs 3,0 Å körül jelenik meg, és mivel ez a Bi—Bi atomtávolságnak felel meg, a radiális eloszlások egyértelműen polimer bizmut kation jelenlétére utalnak. LYNDE és CORBETT spektrofotométeres vizsgálata [41] ugyancsak Bi^+ ion jelenlétét mutatta ki gázfázisban. CORBETT véleménye szerint [42] a $BiAlCl_4$ rendszer diffrakciós vizsgálatai során talált Bi_3^{3+} kation helyett ezekben a rendszerekben a Bi_3^+ kation létezése sokkal valószínűbb. Ugyanakkor két új szilárd fázisú vegyületet találtak, mégpedig $Bi_5(AlCl_4)_3$ és Bi_4AlCl_4 [42, 43]. BJERRUM és munkatársai [44, 45] a következő három komp-

lex típust találták a $NaCl—AlCl_3$ olvadékban: $BiAlCl_4$, Bi_5AlCl_4 és $Bi_8(AlCl_4)_2$. Az utóbbi a CORBETT által talál Bi_4AlCl_4 dimerje, ezt az előfordulást bizonyítja a komplex diamágnesessége is. CORBETT [42] az olvadékokban az ionokra a következő szerkezetet javasolja:

$AlCl_4^-$ tetraéderes (T_d)
Bi_5^- trigonális bipiramisos (D_{3h})
Bi_8^{2+} négyzetes antiprizma (D_{4d})

A bizmut-[kloro-aluminátok]-ban az igen alacsony oxidációs állapotú bizmut ionok széles skálája igen jó példája a kloro-aluminátok alacsony oxidációs állapotot stabilizáló képességének.

A III. oszlop elemeinek közös halogenidjei

Az alacsony oxidációs állapot stabilizálásának más érdekes példái a III. oszlop elemeinek közös halogenidjei. MCMULLAN és CORBETT állította elő a $GaAlCl_4$ összetételű vegyületet mely Ga(I) iont tartalmaz [46]. Kémiai tulajdonságaiban ez a vegyület analóg a Ga_2Cl_4 összetételű halogeniddel, amelyről többek között Raman spektroszkópiai [47] és röntgendiffrakciós vizsgálattal [48] is megállapították, hogy ionos szerkezetű és két különböző oxidációs állapotú galliumatomot tartalmaz a következő képlet szerint:

$$Ga(I)\ [Ga(III)Cl_4].$$

Egyes oxidációs állapotú indiumot tartalmazó, $InAlCl_4$ összetételű, indium-[tetrakloro-aluminát]-ot is előállítottak [49]. Ezeknek az aluminátoknak a szerkezetét, több, más vegyes „III. oszlop"-beli kloridéval együtt megvizsgálták szilárd fázisban rezgési spektroszkópiával [50, 51]. Megállapították, hogy a $GaAlCl_4$, $InAlCl_4$ és $TlAlCl_4$ egyaránt tetraéderes, T_d szimmetriájú $AlCl_4$ ionokat tartalmaz. Több rendszer, köztük a $TlAlCl_4$ olvadéka elektromos vezetőképességének mérésével megállapították az olvadékok ionos jellegét is [51].

$MCl_4—AlCl_3$-*rendszerek* (M = Se, Te)

$SeCl_4$ és $TeCl_4$ alumínium-kloriddal alkotott bináris rendszerét igen sokan vizsgálták. HOUTGRAAF és munkatársai [52] az elegyedési diagram felvételével megállapították a rendszerek összetételét és olvadáspontját. Mindkét bináris rendszert 1 : 1 arányú összetételűnek találták, az $AlCl_3.SeCl_4$-rendszer olvadáspontja: 163,8 °C, míg az $AlCl_3.TeCl_4$-rendszeré: 149,3 °C. Mindkét vegyület elegyedési hőjét 3,5—4 kcal./mól-nak becsülték.

A komplexek szerkezetét Raman [53] és infravörös [54] spektroszkópiával vizsgálták. Elsősorban a következő szerkezetek megvalósulásának lehetőségét vizsgálták:

1. Addíciós, donor-akceptor komplex: $TeCl_4.AlCl_3$, melyben a $TeCl_4$ magános elektronpárja donálódna az $AlCl_3$ üres pályájára.
2. Ionos szerkezet, amely Cl^- ion átadással keletkezik:

$$[TeCl_3^+]\ [AlCl_4^-].$$

Az utóbbi elképzelést teszi valószínűvé egyrészt a $TeCl_4$ erős kloridion leadó és az $AlCl_3$ erős kloridion felvevő képessége, másrészt pedig az a Raman-spektrumok alapján [55] tett megállapítás, hogy a $TeCl_4$ és $SeCl_4$ szilárd fázisban $TeCl_3^+$ (ill. $SeCl_3^+$) és Cl^- ionokból áll. A fent említett két szerkezetnél figyelembe véve a lehetséges szimmetriákat, az $AlCl_4^-$ és a $TeCl_3^+$ (illetve $SeCl_3^+$) ionok más vegyületekben mért Raman frekvenciáit, valamint a $TeCl_3^+$ ionnak az $SbCl_3$-al való izoelektronos voltát, a spektrumokat az ionos modell alapján rendelték hozzá.

Az infravörös spektroszkópiai vizsgálat alátámasztotta a Raman-spektroszkópiai vizsgálatnak azt a megállapítását [55], hogy a $TeCl_4$ szilárd fázisban $TeCl_3^+$ és Cl^- ionokból áll. Ugyanez érvényes a $TeCl_4$ olvadékára, amit egyébként annak elektromos vezetőképessége is alátámaszt. Ugyanakkor a $TeCl_4$ nem vizes oldatokban, pl. benzolban C_{2v} szimmetriájú molekulákként van jelen [54]. A teljesség kedvéért meg kell jegyeznünk, hogy a $TeCl_4$ későbbi szilárd fázisú röntgendiffrakciós vizsgálata [56] alátámasztotta az ionos felépítést, kiegészítve azzal, hogy a kristály polimer Te_4Cl_6-egységekből áll. Az olvadék $TeCl_4$ szerkezetére Poulsen és munkatársai [57] monomer $TeCl_3$—Cl egységeket tételeznek fel, három erősen és egy gyengébben kötött kloridionnal és C_{3v} szimmetriával. A $TeCl_4.AlCl_3$ infravörös spektruma a Raman-spektrummal együtt $TeCl_3^+$ $AlCl_4^-$ ionok jelenlétére utal.

A $KCl—AlCl_3—TeCl_4$-rendszer olvadékának potenciometriás, spektrofotometriás [58, 59], majd Raman spektroszkópiai vizsgálatát [57] Bjerrum és munkatársai elsősorban a tellur kloro-komplexeinek vizsgálata miatt végezték el. Ezeket a dolgozatokat itt csak az alumínium-klorid részvétele szempontjából érintem. Az 1 : 1 arányú ($TeCl_4$: $AlCl_3$) komplex spektruma alapján egyértelműen megállapítható a T_d szimmetriájú $AlCl_4^-$ ion jelenléte. Az alumínium-klorid mólarányának növelésével azonban megjelennek az $Al_2Cl_7^-$ ionnak megfelelő jellegzetességek is, és az 1 : 2 mólaránynak megfelelő összetétel: $TeCl_3^+Al_2Cl_7^-$. A rendszerben az ionok erős kölcsönhatásban vannak, erre utal a $TeCl_3^+$ ion szimmetrikus nyújtási frekvenciájának eltolódása az anionok változásával.

Az eddig tárgyalt vizsgálatokban a komponensek ekvimolekuláris elegyeit keverték össze, ami $TeCl_3—AlCl_4$, ill. $SeCl_3—AlCl_4$ komplexek kialakulásához vezetett. Egyes vizsgálatokban az alumínium-klorid-koncentráció növelésének hatását is vizsgálták. Ez a dimer $Al_2Cl_7^-$ iont tartalmazó $[TeCl_3^+]$ $[Al_2Cl_7^-]$ rendszer keletkezését eredményezte.

A következőkben említésre kerülő két vizsgálatban egyrészt a fém jelenléte megváltoztatta a viszonyokat, másrészt a kiindulási sómennyiséget úgy választották meg, hogy a klorid ionok a redukció eredményeképpen potenciálisan mind $AlCl_4^-$ formájában kötődhessenek. Ezek a viszonyok új típusú komplex rendszerek képződéséhez vezettek.

Az $M-(MCl_4 + 4\ AlCl_3)$ pszeudobináris rendszerek (M = Se, Te) fázisegyensúly vizsgálatával, valamint röntgendiffrakciós és infravörös spektroszkópiai vizsgálatával [60] megállapították, hogy alumínium-kloriddal a szelén és tellur egész alacsony oxidációs állapotai stabilizálhatók, és ugyanakkor (geometriai és szerkezeti értelemben egyaránt) új formájú kationok is képződnek.

A Te- $(TeCl_4 + 4\ AlCl_3)$-rendszer termikus analízise és pordiffrakciós vizsgálata háromféle összetételű fázis kialakulását mutatta:

$$TeAlCl_{3,5}$$
$$Te_2AlCl_4$$
$$Te_3AlCl_4$$

Az infravörös spektrumok alapján a legtöbb esetben megállapították az $AlCl_4^-$ ionok jelenlétét. A fázisok diamágnesességéből arra a következtetésre jutottak, hogy a valóságos összetétel rendszerint többszöröse (legalább kétszerese) a fentieknek. Későbbi röntgendiffrakciós szerkezetvizsgálat [61] ezt be is bizonyította. A talált három fázis közül kettő összetétele a következő:

$$Te_4^{2+}[AlCl_4^-]_2 \quad (A \text{ komplex})$$
$$Te_4^{2+}[Al_2Cl_7^-]_2 \quad (B \text{ komplex})$$

Az A szerkezet. A vegyület megközelítőleg négyzetes sík elrendeződésű Te_4^{2+} kationokból és kissé torzult tetraéderes $AlCl_4^-$ anionokból áll. A főbb geometriai paramétereket a 4. táblázat tartalmazza.

4. táblázat

A kristályos $Te_4(AlCl_4)_2$ komplex röntgendiffrakciós módszerrel meghatározott geometriai paraméterei [61]

	Átlagos érték	Szélső értékek*
$AlCl_4^-$		
r(Al—Cl), Å	2,121	2,093(6)—2,149(6)
r(Cl...Cl), Å	3,461	3,410(7)—3,522(8)
< Cl—Al—Cl	109,1°	107,0°(3)—113,8°(3)
Te_4^{2+}		
r(Te—Te), Å	2,669	
< Te—Te—Te	90,0°	

* A zárójelben megadott értékek a paraméterek bizonytalanságai (utolsó értékes jegyre vonatkozóan)

Az $AlCl_4^-$ tetraéderben a hosszabb Al—Cl kötés azokhoz a klóratomokhoz tartozik, amelyek közelebb vannak a telluratomokhoz. Az ezek által alkotott Cl—Al—Cl kötésszögek kisebbek a tetraéderesnél, míg a telluratomoktól távolabb eső klóratomokhoz tartozók nagyobbak. Ezek szerint az $AlCl_4^-$ tetraéder a Te_4^{2+} kation irányában megnyúlt. A meghatározott Al—Cl kötések értékei jól egyeznek a hasonló szerkezetű Se_8^{2+} $[AlCl_4^-]_2$ esetében találtakkal [62].

5. táblázat

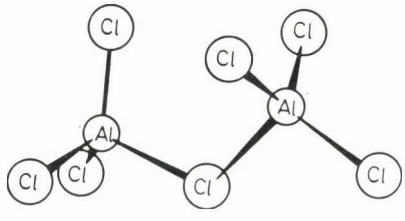
A kristályos $Te(Al_2Cl_7)_2$ komplex röntgendiffrakciós módszerrel meghatározott geometriai paraméterei [61]

	Átlagos érték	Szélső értékek*
$Al_2Cl_7^-$		
$r(Al-Cl)_t$, Å	2,102	2,081(8)—2,128(7)
$r(Al-Cl)_h$, Å	2,242	2,222(7)—2,262(7)
$r(Cl_t \ldots Cl_t)$, Å	3,515 } 3,482	3,469(8)—3,592(6)
$r(Cl_t \ldots Cl_h)$, Å	3,449 }	3,389(7)—3,498(7)
$< Cl_t-Al-Cl_t$	113,5°	111,0°(3)—116,5°(3)
$< Cl_t-Al-Cl_h$	105,1°	102,5°(3)—108,2°(3)
$< Al-Cl_h-Al$	110,8°(3)	
Te_4^{2+}		
$r(Te-Te)$, Å	2,661	
$< Te-Te-Te$	90,0°	

* A zárójelben megadott értékek a paraméterek bizonytalanságai (utolsó értékes jegyre vonatkozóan).

A B szerkezet. A Te_4^{2+} kation az *A* vegyülethez hasonlóan négyzetes sík elrendeződésű. Az $Al_2Cl_7^-$ ion két, egymással közös csúcsban érintkező tetraéderből áll. Szimmetriája C_s, a két $AlCl_3$ végcsoport egymáshoz képest nyitott állású. Az $Al_2Cl_7^-$ ion konfigurációját a 8. ábra mutatja be, a geometriai paramétereket pedig az 5. táblázat foglalja össze.

A másik típusú komplexhez hasonlóan ebben a vegyületben is a telluratomhoz közeli klóratomokhoz tartoznak a leghosszabb Al—Cl kötések. A terminális és hidas Al—Cl kötések hossza jól egyezik a dimer alumínium-kloridban

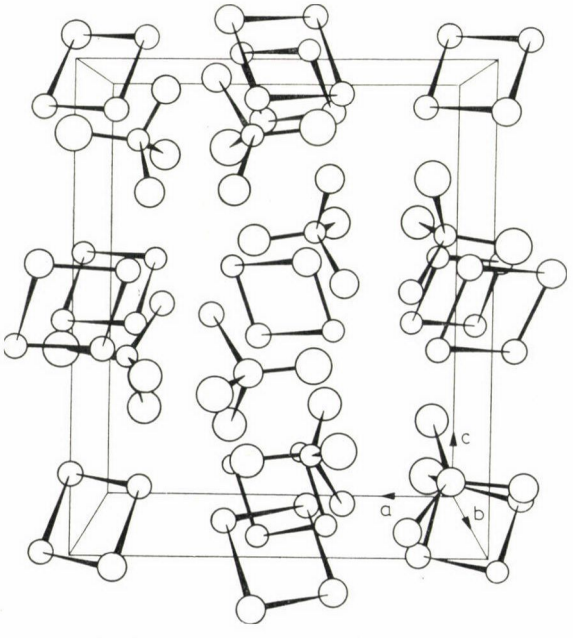


8. ábra. Az $Al_2Cl_7^-$ anion konfigurációja a $Te_4(Al_2Cl_7)_2$ komplexben [61]

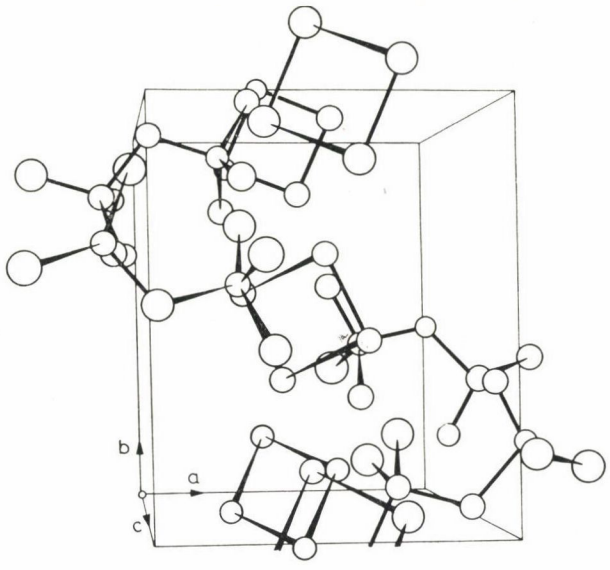
meghatározottal. Az Al_2Cl_7 csoportban a kapcsolódó tetraéderek oly módon torzultak, hogy a terminális Al—Cl kötések a hidas klóratom felé hajlanak. A kötésszögek összehasonlítása ezt jól demonstrálja. Míg a terminális kötések által bezárt szögek átlaga 113,5°, addig a $Cl_t—Al—Cl_h$ szögek átlaga 105,1°, azaz az előbbinél 8,4°-kal kisebb.

A $Cl_t \ldots Cl_t$ távolságok átlagos értéke megközelíti a klór van der Waals rádiuszának kétszeresét (3,6 Å). A $Cl_t \ldots Cl_h$ távolságok ennél valamivel kisebbek, itt azonban figyelembe kell vennünk, hogy a kétértékű klór van der Waals rádiuszának kisebbnek kell lennie 1,8 Å-nél. A szerzők szerint ez lehet az egyik oka annak, hogy a terminális Al—Cl kötések a hidas klóratom felé hajlanak. Ebben azonban még a kristályban ható erők is közrejátszhatnak.

A kétféle Te—$AlCl_3$ komplex kristályszerkezetével kapcsolatban még két érdekességet említek meg. A $Te_4^{2+}(AlCl_4^-)_2$ kristályában a Te_4^{2+} négyzetes kationokat az $AlCl_4^-$ ionok — tetraéderük egy-egy lapjával — szendvicsszerűen közrefogják. Így erős tellur-klór kölcsönhatás alakul ki. A $Te_4^{2+}(Al_2Cl_7^-)_2$ ionok egymással láncot alkotnak. A lánc azáltal jön létre, hogy az $Al_2Cl_7^-$ ionok egymáshoz képest úgy helyezkednek el, hogy mindegyik alumíniumhoz körülbelül olyan távolságba kerül egy másik ionhoz tartozó klóratom, mint az ionon belüli Al. . .Cl távolságok. Ezek a jellegzetességek figyelhetők meg a 9. és a 10. ábrán.



9. ábra. A $Te_4(AlCl_4)_2$ komplex kristályszerkezetének részlete [61]



10. ábra. A kristályos $Te_4(Al_2Cl_7)_2$ komplexet felépítő anionok láncszerű kapcsolódásának illusztrálása [61]

Az $Al_2Cl_7^-$ ionok szerkezetét összehasonlítva a $Te_4(Al_2Cl_7)_2$ és a $[PdC_6H_6Al_2Cl_7]_2$ kristályaiban, a legnagyobb különbség a két $AlCl_3$ csoport relatív orientációjában van. Míg a tellur-származékban nyitott, addig a palládium-származékban fedő állást állapítottak meg. Az energetikailag kedvezőtlenebb

6. táblázat

A kristályos $Se_8(AlCl_4)_2$ komplex röntgendiffrakciós módszerrel meghatározott geometriai paraméterei [62]

	Átlagos érték	Szélső értékek
$(AlCl_4^-)$*		
r(Al—Al), Å	2,13	2,07 – 2,17
<Cl—Al—Cl	109,5°	105° — 112°
$(AlCl_3^-)$*		
r(Al – Cl), Å	2,11	2,07 – 2,16
< Cl – Al – Cl	109,5°	108° — 113°
Se_8^{2+}		
r(Se – Se), Å	2,33	2,29 – 2,36
< Se – Se – Se		93,3° — 103,6°

* A két krisztallográfiailag független $AlCl_4^-$ anion szerkezete

fedő állás megvalósulásáért az utóbbi vegyületben feltehetően a bonyolultabb környezet és az erős Pd—Cl kapcsolat a felelős [61].

A Se—($SeCl_4$ + 4 $AlCl_3$)-rendszer vizsgálata [60] csak kétféle összetételű vegyület kialakulását mutatta: Se_xAlCl_4, $x = 2$ vagy 4. A két vegyület infravörös spektrumában Se_4^{2+}, ill. Se_8^{2+} ionokra jellemző sávokat találtak, amiből arra következtettek, hogy a két fázis valójában $Se_4^{2+}(AlCl_4^-)^2$, ill. $Se_8^{2+}(AlCl_4^-)_2$ összetételű. Utóbbi szerkezetét megvizsgálták röntgendiffrakciós módszerrel [62]. A szerkezet érdekessége a Se_8^{2+} kation, amely tulajdonképpen két, egy él mentén kapcsolódó ötös gyűrűből áll. A két szimmetriailag független $AlCl_4^-$ ion tetraéderes elrendeződésű, a geometriai paramétereket a 6. táblázat tartalmazza, a Se_8^{2+} ion főbb paramétereivel együtt.

Átmenetifémek kloridjaival alkotott komplexek

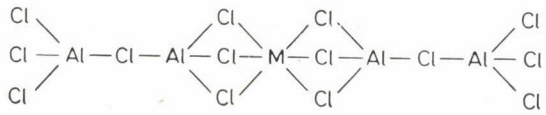
3d átmenetifém-dikloridok oktaéderes komplexei

Øye és Gruen felvette Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni és Cu dikloridjának alumínium-kloriddal alkotott olvadéka abszorpciós spektrumát [63]. Ugyanezen fémek kétértékű ionjainak $CsCdCl_3$ szilárd oldatában felvett abszorpciós spektrumai egyértelműen oktaéderes szimmetriájú konfigurációra utalnak. (Az utóbbi rendszerben a 3*d* ionok a kristályrácsban a kloridionokkal oktaéderesen körülvett kadmiumionokat helyettesítik.)

Az alumínium-klorid olvadék spektrumának abszorpciós maximumai ugyanazon a helyen jelentkeznek, mint a szilárd $CsCdCl_3$-ban meghatározottak, amiből a szerzők arra következtettek, hogy az alumínium-klorid olvadékokban is oktaéderes térben történik a *d* elektronok energiaszintjeinek felhasadása. Továbbá, a spektrumok intenzitása jóval kisebb, mint a tetraéderes elrendeződésű alkáli-klorid — átmenetifém-klorid rendszerekében. A *d*—*d* átmenetek erőssége pedig általában kisebb a szimmetriacentrummal rendelkező oktaéderes térben, mint az e nélküli tetraéderesben. Az alkáli-klorid olvadékokban az MCl_6^{4-} kloro-komplexek instabilitását a negatív töltések akkumulálódása következtében fellépő erős anion taszítás okozza. Az alumínium-klorid olvadékokban olyan komplex ionok jelenléte várható, amelyek ezt a taszítást kiküszöbölik. Annak alapján, hogy a savas tartományban (60—100 mól% $AlCl_3$) az alkáli-klorid — alumínium-klorid olvadékokban elsősorban $Al_2Cl_7^-$ ionok vannak jelen, Øye és Gruen a 3*d* fémek dikloridjainak alumínium-kloriddal történő reakcióját a következőképpen írta le:

$$MCl_2 + 2\ Al_2Cl_6 = M(Al_2Cl_7)_2.$$

A javasolt szerkezeti képlet pedig:



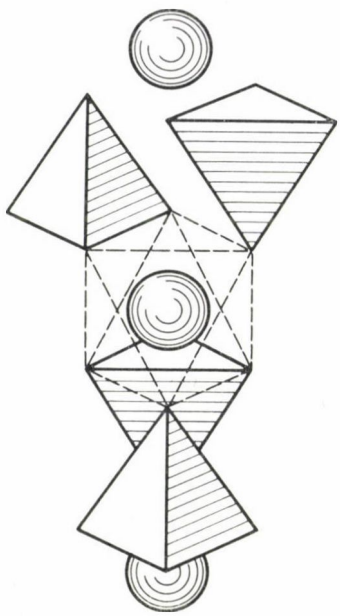
Ebben a modellben a fémiont két $Al_2Cl_7^-$ ionhoz tartozó hat klóratom veszi körül oktaéderes elrendeződésben. Az $Al_2Cl_7^-$ ionok két-két tetraéderből állnak, melyek egy csúcsukon érintkeznek egymással. Ilyen elrendeződésben az $M(Al_2Cl_7)_2$ komplex semleges és a fémion számára biztosítja az oktaéderes klorid-környezetet anélkül, hogy sok negatív töltést akkumulálna.

A spektrumok alapján megállapították, hogy az alumínium-klorid olvadékban az oktaéderes tér hasadási energiája mintegy 10%-kal nagyobb, mint a $CsCdCl_3$ szilárd oldatában. Ebből arra következtettek, hogy az olvadékban rövidebbek az M—Cl kötések, mint a kristályban. Az utóbbiban a kisméretű $3d$ ionok ($r_{ion} \approx 0{,}8$ Å) helyettesítik a nagyobb Cd^{2+} iont ($r_{ion} = 0{,}92$ Å), az M—Cl távolságot tehát a kristályrács méretei határozzák meg.

A kobalt-klorid abszorpciós spektrumát KCl—$AlCl_3$-olvadékban is felvették [64]. A spektrumok érzékenyen változtak az olvadék-összetétel függvényében. A szerzők szerint kis KCl-tartalom (10—42 mól%) esetén a fentiekkel összhangban $Co(Al_2Cl_7)_2$ komplex van jelen. A kloridion, illetve $AlCl_4^-$-koncentráció növekedésével (KCl 42—50 mól%) pedig $Co(Al_2Cl_7)(AlCl_4)$ összetételű vegyes komplex alakul ki, amelyben a kobaltiont torzult oktaéderes elrendeződésben veszik körül a kloridionok. Az oktaéderes szimmetria torzulására utalnak a spektrumokban észlelt felhasadások. A vegyes komplexben feltehetően kétféle Co—Cl kötés van. Az egyik az $Al_2Cl_7^-$ ionhoz, a másik az $AlCl_4^-$ ion három klóratomjához tartozik. Feltételezik, hogy az előbbi típus valamivel erősebb, mint az utóbbi. Az említetteken kívül más komplexek esetleges keletkezését sem lehetett kizárni. Még nagyobb KCl tartalom esetén ($KCl: AlCl_3 > 1$) ØYE és GRUEN szerint [64] a kobaltion koordinációja teljesen megváltozik, és tetraéderes szerkezetű $CoCl_4^{2-}$ ionok keletkeznek. A szerzők megállapításai közül még a következőt emelem ki: Az $AlCl_4^-$ csoport, mivel koordinative telített és kis polarizálhatóságú, önmagában nem mutat hajlandóságot komplex ionok képzésére fémkloridokkal. Ezeknek az ionoknak a keletkezése csak az erősebben savas tartományban kezdődik (kb. 60 mól% $AlCl_3$), amikor az oldat $Al_2Cl_7^-$ ion koncentrációja már elég nagy ahhoz, hogy legalább egy ilyen iont tartalmazó komplex létrejöhessen.

A kristályos $Co(AlCl_4)_2$ *komplex szerkezete* [65]

$CoCl_2$ és $AlCl_3$-olvadék lehűtésekor kék kristályok keletkeznek, amelyek összetétele a neutronaktivációs analízis alapján $CoCl_2$. 2 $AlCl_3$ [65]. Röntgendiffrakciós szerkezetvizsgálattal megállapították, hogy a kristályok $Co(AlCl_4)_2$ végtelen láncaiból állnak. Az Al atom tetraéderes, a Co pedig oktaéderes



11. ábra. A kristályos $Co(AlCl_4)_2$ komplex röntgendiffrakcióval meghatározott szerkezete [65]. (Az Al atomokat a tetraéderek középpontjában nem jelölték. A szaggatott vonal a $CoCl_6$ oktaédert jelöli)

koordinációjú. Minden egyes $CoCl_6$ oktaéder négy $AlCl_4$ tetraéderrel kapcsolódik, kettővel közös él mentén, kettővel pedig közös csúccsal. Minden $AlCl_4$ tetraéder két $CoCl_6$ oktaéderrel kapcsolódik, egyikkel él mentén, másikkal pedig csúccsal. A kristály felépítését a 11. ábra illusztrálja. A geometriai paramétereket a 7. táblázat mutatja be. Az $AlCl_4$ tetraéderek majdnem teljesen szabályosak, míg a $CoCl_6$ oktaéder kissé torzult. A $Co(AlCl_4)_2$ láncon belül a kötés igen kompakt, míg az egyes láncok között elég laza. A legkisebb, láncok közötti Cl. . .Cl távolság 3,73 Å, szemben a klóratom van der Waals rádiuszának kétszeresével (3,60 Å).

7. táblázat

A kristályos $Co(AlCl_4)_2$ komplex röntgendiffrakciós módszerrel meghatározott geometriai paraméterei [65]*

	Átlag	Szélső értékek
$AlCl_4$		
r(Al—Cl), Å	2,157	2,105(19)—2,188(18)
r(Cl...Cl), Å	3,516	3,300(13)—3,616(15)
$CoCl_6$		
r(Co—Cl), Å	2,467	2,453(9) —2,475(13)
r(Cl...Cl), Å	3,483	3,300(13)—3,659(14)
r(Al...Co), Å	3,225(14) 4,113(14)	

* A zárójelben megadott értékek a paraméterek bizonytalanságai (az utolsó értékes jegyre vonatkozóan)

$MeCl_2$—Al_2Cl_6-*rendszerek*

Kétértékű fémek (Mg, Ca, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Sr, Cd, Ba, Sn és Pb) kloridjainak alumínium-kloriddal alkotott olvadékait vizsgálta Belt és Scott pordiffrakciós módszerrel [66]. Megállapították, hogy a dikloridok az olvadékban komplex halogenideket képeznek alumínium-kloriddal. Közülük a $CoCl_2$. 2 $AlCl_3$-rendszert már korábban megvizsgálták [65], és $Co(AlCl_4)_2$ összetételűnek találták. Belt és Scott a Mg, V, Cr, Mn és Fe komplexeire hasonló, 1 : 2 arányú összetételt és $Me(AlCl_4)_2$ típusú szerkezetet feltételezett. A többi rendszer szerkezetének megjóslásához azonban nem volt elég kísérleti adatuk.

$NiCl_2$ és Al_2Cl_6 bináris rendszerében Brynestad és munkatársainak vizsgálatai [67] szerint a 205—215 °C intervallumban négy fázis, folyadék, gáz és két szilárd fázis között fázisegyensúly jön létre. A két szilárd fázis közül az egyik feltehetően $NiCl_2$, a másik pedig a $Ni(AlCl_4)_2$ összetételű vegyes komplex. A hármaspont alatt a nikkel-[tetrakloro-aluminát] a stabilis szilárd fázis, míg felette a nikkel-klorid.

A $Ni(AlCl_4)_2$ egykristály röntgendiffrakciós vizsgálata szerint a komplex a $Co(AlCl_4)_2$-vegyülettel azonos szerkezetű, monoklin kristályokat alkot, amelyben a $NiCl_6$ oktaéderek két $AlCl_4$ tetraéderrel a csúcsukon érintkeznek végtelen láncot alkotva.

Titán-klorid—alumínium-klorid-rendszer

Különböző oxidációs állapotú titánt tartalmazó kloridok és alumíniumklorid reakciójával Brynestad és munkatársai [68] többféle összetételű titán-alumínium vegyes halogenidet állítottak elő. Egyik vegyület a titán-[tetra-

kloro-aluminát], $Ti(AlCl_4)_2$, amelyből a kísérleti hőmérséklettől függően kétféle kristályos módosulatot nyertek. Röntgendiffrakciós módszerrel megállapították, hogy a monoklin módosulat a $Co(AlCl_4)_2$ komplexszel azonos szerkezetű, $TiCl_6$ oktaéderek láncaiból áll, amelyeket két $AlCl_4$ tetraéder kapcsol a lánc többi $TiCl_6$ oktaéderéhez. A szomszédos láncok között nincs közvetlen kémiai kötés. A másik módosulat a rombos, amely az előbbihez hasonlóan szintén láncokból áll, és feltehetően a láncok különböző relatív elhelyezkedése okozza a különbséget.

A titán fémnek alumínium-kloridban történő oldásakor $[Ti(AlCl_4)_2]_n$ polimerekből álló olvadékot nyertek. Ennek és a monoklin titán-[tetrakloro-aluminát]-nak az abszorpciós spektrumát teljesen azonosnak találták, ami a titán hatos koordinációját bizonyítja az olvadékban is. A $Ti(AlCl_4)_2$ nagy illékonyságú. Alumínium-kloriddal együtt vákuumban történő hevítésekor $TiAlCl_5$ összetételű molekulák keletkeznek, amelyek szerkezete még nem ismert.

Köszönetnyilvánítás: Megköszönöm a Magyar Alumíniumipari Trösztnek a dolgozat elkészítéséhez nyújtott támogatását.

Összefoglalás

Az alumínium-klorid más fém-kloridokkal alkotott komplexei gyakorlati és elméleti szempontból egyaránt jelentősek mind kondenzált fázisban, mind gőzfázisban. A dolgozat összefoglalja az alumínium-klorid — fém-klorid komplexek szerkezetére vonatkozó ismereteket. Az I. rész először magának az alumínium-kloridnak a szerkezetét tekinti át mindhárom fázisban, majd a kondenzált fázisú szerkezetekkel foglalkozik. Az alumínium-klorid különleges tulajdonsága, hogy más fémek alacsony oxidációs állapotait stabilizálja. Ily módon sok érdekes szerkezetű rendszer alakul ki. Külön említésre méltók az alumínium-kloridnak átmenetifémek kloridjaival alkotott komplexei.

Summary

The structural chemistry of complexes between aluminium chloride and other metal chlorides is important both for practice and theory. Condensed-phase as well as vapour-phase complexes are of interest. Structural information of such complexes is reviewed. Part I considers first the structure of aluminium chloride itself in all phases, and discusses the structure of the condensed-phase complexes. An important peculiarity of aluminium chloride is its ability to stabilize low oxidation states of other metals. This produces interesting structures. A separate section is devoted to the complexes between aluminium chloride and transition metal chlorides.

IRODALOM

1. Fajans, K., Z. Elektrochemie, **34,** 502 (1928).
2. Palmer, K. J., Elliott, N., J. Am. Chem. Soc., **60,** 1852 (1938).
3. Klemperer, V., J. Chem. Phys., **24,** 353 (1956).
4. Beattie, I. R., Horder, J. R., J. Chem. Soc. (A), 1969. 2655.
5. Perov, P. A., Nedjak, Sz. V., Malcev, A. A., Veszt. MGU. szer. khim. **1974.** 201.
6. Shen, Q., Disszertáció, Oregon State University, Corvallis, Oregon, 1973.
7. Butaev, B. Sz., Diplomamunka, Moszkva, 1970.
8. Smits, A., Meijering, J. L., Z. physic. Chem. B**41,** 98 (1938).
9. Vrieland, G. E., Stull, D. R., J. Chem. Eng. Data, **12,** 532 (1967).
10. Zaszorin, E. Z., Rambidi, N. G., Zsurn. sztrukt. khim., **8,** 391 (1967).
11. Zaszorin, E. Z., Rambidi, N. G., Zsurn. sztrukt. khim., **8,** 591 (1967).

12. Lesiecki, M. L., Shirk, J. S., J. Chem. Phys., **56,** 4171 (1972).
13. Hargittai, I., Hargittai, M., J. Chem. Phys., **60,** 2563 (1974).
14. Companion, A. L., J. Chem. Phys., **57,** 1807 (1972).
15. So, S. P., Richards, W. G., Chem. Phys. Letters, **32,** 231 (1975).
16. Beattie, I. R., Blayden, H. E., Ogden, J. S., J. Chem. Phys., **64,** 909 (1976)
17. Beattie, I. R., Blayden, H. E., Hall, S. M., Jenny, S. N., Ogden, J. S., J. Chem. Soc. Dalton, **1976,** 666.
18. Szelivanov, G. K., Malcev, A. A., Zsurn. sztrukt. khim., **14,** 943 (1973).
19. Shirk, J. S., Shirk, A. E., J. Chem. Phys., **64,** 910 (1976).
20. Cyvin, S. J., Brunvoll, J., J. Mol. Struct., **3,** 453 (1969).
21. Hargittai, M., Hargittai, I., Spiridonov, V. P., Pelissier, M., Labarre, J.—F., J. Mol. Struct., **24,** 27 (1975).
22. Gerding, H., Smit, E., Z. phisic. Chem., B**50,** 171 (1941).
23. Persina, E. V., Raszkin, S. S., Optika i szpektr., **13,** 488 (1962).
24. Harris, R. L., Wood, R. E., Ritter, H. L., J. Am. Chem. Soc., **73,** 3151 (1951).
25. Ketelaar, J. A. A., Mac Gillavry, C. H., Renes, P. A., Rec. trav. chim., **66,** 501 (1947).
26. Bigelow, M. J., J. Chem. Education, **46,** 495 (1969).
27. Biltz, W., Z. anorg. allg. Chem., **121,** 257 (1922).
28. Biltz, W., Voigt, A., Z. anorg. allg. Chem., **126,** 39 (1923).
29. Schinke, H., Sauerwald, F., Z. anorg. allg. Chem., **287,** 313 (1956).
30. Renes, P. A., Mac Gillavry, C. H., Rec. trav. chim., **64,** 275 (1945).
31. Moore, R. H., Morrey, J. R., Voiland, E. E., J. Phys. Chem., **67,** 744 (1963).
32. Morrey, J. R., Moore, R. H., J. Phys. Chem., **67,** 748 (1963).
33. Morrey, J. R., Inorg. Chem., **2,** 163 (1963).
34. Allegra, G., Casagrande, G. T. Immirzi, A., Porri, L., Vitulli, G., J. Am. Chem. Soc., **92,** 289 (1970).
35. Corbett, J. D., Burkhard, W. J., Druding, L. F., J. Am. Chem. Soc., **83,** 76 (1961).
36. Corbett, J. D., Inorg. Chem., **1,** 700 (1962).
37. Gerding, H., Houtgraaf, H., Rec. trav. chim., **72,** 21 (1953).
38. Corbett, J. D., Mcmullan, R. K., J. Am. Chem. Soc., **78,** 2906 (1956).
39. Levy, H. A., Bredig, M. A., Danford, M. D., Agron, P. A., J. Phys. Chem., **64,** 1959 (1960).
40. Levy, H. A., Agron, P. A., Danford, M. D., Ellison, R. D., Acta Cryst., **14,** 549 (1961).
41. Lynde, R. A., Corbett, J. D., Inorg. Chem., **10,** 1746 (1971).
42. Corbett, J. D., Inorg. Chem., **7,** 198 (1968).
43. Corbett, J. D., Inorg. Nucl. Chem. Lett., **3,** 173 (1967).
44. Bjerrum, N. J., Boston, C. R., Smith, G. P., Davis, H. L., Inorg. Nucl. Chem. Lett., **1,** 141 (1965); Bjerrum, N. H., Boston, C. R., Smith, G. P., Inorg. Chem., **6,** 1162 (1967).
45. Bjerrum, N. J., Smith, G. P., Inorg. Nucl. Chem. Lett., **3,** 165 (1967); Inorg. Chem., **6,** 1968 (1967).
46. Mcmullan, R. K., Corbett, J. D., J. Am. Chem. Soc., **80,** 4761 (1958).
47. Woodward, L. A., Garton, G., Roberts, H. L., J. Chem. Soc., 3723 (1956).
48. Garton, G., Powell, H. M., J. Inorg. Nucl. Chem., **4,** 84 (1957).
49. Clark, R. J., Griswold, E., Kleinberg, J., J. Am. Chem. Soc., **80,** 4764 (1958).
50. Brinkmann, F. J., Gerding, H., Inorg. Nucl. Chem. Lett., **6,** 801 (1970).
51. Brinkmann, F. J., Gerding, H., Inorg. Nucl. Chem. Lett., **7,** 667 (1971).
52. Houtgraaf, H., Rang, H. J., Vollbracht, L. J., Rec. trav. chim., **72,** 978 (1953).
53. Gerding, H., Houtgraaf, H., Rec. trav. chim., **73,** 759 (1954).
54. Beattie, I. R., Chudzynska, H., J. Chem. Soc., *A* 984 (1967).
55. Gerding, H., Houtgraaf, H., Rec. trav. chim., **73,** 737 (1954).
56. Buss, B., Krebs, B., Inorg. Chem., **10,** 2795 (1971).
57. Poulsen, F. W., Bjerrum, N. J., Nielsen, O. F., Inorg. Chem., **13,** 2693 (1974).
58. Barner, J. H., Bjerrum, N. J., Inorg. Chem., **12,** 1891 (1973).
59. Barner, J. H., Bjerrum, N. J., Kiens, K., Inorg. Chem., **13,** 1708 (1974).
60. Prince, D. J., Corbett, J. D., Garbisch, B., Inorg. Chem., **9,** 2731 (1970).
61. Couch, T. W., Lokken, D. A., Corbett, J. D., Inorg. Chem., **11,** 357 (1972).
62. Mcmullan, R. K., Prince, D. J., Corbett, J. D., Inorg. Chem., **10,** 1749 (1971).
63. Øye, H. A., Gruen, D. M., Inorg. Chem., **3,** 836 (1964).
64. Øye, H. A., Gruen, D. M., Inorg. Chem., **4,** 1173 (1965).
65. Ibers, J. A., Acta Cryst., **15,** 967 (1962).
66. Belt, R. F., Scott, H., Inorg. Chem., **3,** 1785 (1964).
67. Brynestad, J., Yakel, H. L., Smith, G. P., Inorg. Chem., **9,** 686 (1970).
68. Brynestad, J., Winbush, S., Yakel, H. L., Smith, G. P Inorg. Nucl. Chem. Lett., **6,** 889 (1970).

Kémiai Közlemények 50. kötet 1978 p. 395—399

AZ OSZTÁLY HÍREI

Osztályülés. Az Osztály 1978. február 14-én tartott nyilvános ülésének egyetlen napirendi pontja POLINSZKY KÁROLY r. tag „A hazai vegyészképzés és a kémiai kutatás — történeti áttekintésben" c. székfoglaló előadása volt. Az ezt követő zárt ülésen az Osztály megvitatta az Akadémiai-díj odaítélésére vonatkozó javaslatokat és az Elnökség elé terjesztendő határozatot hozott. Ezután meghallgatta az osztályelnök beszámolóját az Osztály tevékenységét megvitató január 31-i elnökségi ülésről és örömmel veszi tudomásul, hogy az ülésen az Osztály működése igen pozitív értékelést kapott. A következőkben az Osztály megvitatta és elfogadta az 1978. évi munkatervet, végül hét rendbeli doktori kérelemmel foglalkozott, melyek közül hattal egyetértett, egy esetben pedig nemleges álláspontra helyezkedett.

Az Osztály 1978. április 18-án ülést tartott, melyen elsőként — számos meghívott szakértő bevonásával — a középiskolai kémiaoktatás problematikáját vitatták meg. A vitában kifejezésre jutott az a vélemény, hogy a túlságosan elméletieskedő, kémia anyagszerűségét háttérbe szorító irányzat helytelen, továbbá, hogy a korszerű oktatáshoz nélkülözhetetlen a kémiatanárok alapos továbbképzésének rendszeres biztosítása. Végül az Osztály állást foglalt amellett, hogy a középiskolai oktatás reformjával foglalkozó MTA—OM közös bizottság kémikus taggal egészüljön ki és a természettudományi albizottságban több kémikus kapjon helyet. Ezután az Osztály megtárgyalta az Acta Chimica helyzetével foglalkozó szerkesztőbizottság jelentését és az előterjesztett határozati javaslatot beható vita után határozattá emelte.

*

A Magyar Tudományos Akadémia 1978. március 29-én ankétot rendezett a tudományos kutatás és közlés etikai kérdéseiről BECK MIHÁLY akadémikus hasonló című vitaindító előadása alapján.

*

A *Szerves Kémiai Bizottság* és a Magyar Kémikusok Egyesülete Szerves Kémiai és Gyógyszerkémiai Szakosztálya 1978. január 31-i előadó ülésén ÖTVÖS LÁSZLÓ: Nukleinsavkémiai kutatások c. előadása hangzott el.

*

A *Termoanalitikai Munkabizottság* 1978. február 6-i ülésének napirendje:

NOSZKÓ LÁSZLÓ, SIMAINÉ ANDAI ÁGNES, NEMESHEGYI GÁBOR: A BME Alkalmazott Kémiai Tanszéke felületkémiai csoportjának termoanalitikai vizsgálatai,

BIDLÓ GÁBOR: Beszámoló a BME Ásvány- és Földtani Tanszékén végzett termoanalitikai vizsgálatokról,

LIPTAY GYÖRGY: Termoanalitikai kutatások a BME Szervetlen Kémiai Tanszékén,

PAULIK FERENC: Rövid ismertetés az V. ICTA-konferenciáról.

*

A *Kémiai Technológiai és Vegyi Környezetvédelmi Munkabizottság* 1978. február 9-én

tartott ülésén a gyógyszeripari vállalatok levegő- és vízszennyeződés kérdéseivel foglalkozott.

*

A *Reakciókinetikai és Katalízis Munkabizottság* 1978. febr. 24—25.-nek napirendje:

NAGY FERENC l. tag és munkatársai: Hidrogén adszorpció hordozónélküli platinakatalizátoron,

MINK GY.: Volumetriás adszorpciós mérések értelmezése,

MATUSEK K., GUCZI L.: Hidrogén titrálás néhány kérdése,

BEYER H., KISS Á., MIHÁLYFI J.: Savas centrumok kialakulása zeolitokban,

DETREKŐY E., KALLÓ D.: Metanol dehidratálása klinoptilolton,

BÉKÁSSY S., HEISZMAN J., GÁL S., PETRŐ J.: Nikkel-vázkatalizátorok vizsgálata.

*

Az *Anyag- és Molekulaszerkezeti Munkabizottság* 1978. március 6-i klub délutánján MESTYANEK ÖDÖN: Funkciós csoport és izomer generálás címmel tartott előadást.

*

A *Koordinációs Kémiai Munkabizottság* 1978. márc. 13—14-i Veszprémben tartott ülésszakán elhangzott előadások:

BENCZE LAJOS: Volfrámvegyületek aktiválása olefinek homogénkatalitikus metatézisében,

VASTAG SÁNDOR: Ligandumszerkezet és katalitikus aktivitás közötti összefüggések rádium-foszfin komplex hidrogénező katalizátoroknál,

PÁLYI GYULA: Autoszolvatáció: 18-elektronos átmenetifém-vegyületek elektrofil jellege,

VÁRADI GYULA: Acetilének katalitikus karbonilezése (Kandidátusi értekezés házi vitája.),

SPEIER GÁBOR: Aromás vegyületek oxidatív gyűrűnyitási reakciói rézkomplexek segítségével,

SALAMON TAMÁS: Alifás alkoholok asszociációja folyadékfázisban,

MARTON AURÉL: Ioncsere, egyensúlyok NMR spektroszkópiás vizsgálata,

MOHAI BÉLA: Kvaterner ammónium- és ammónium-hidrogén-cianometallátok termolízise,

HORVÁTH ATTILA: Protonált cianometallátok termikus bomláskinetikájának vizsgálata.

*

A *Fizikai-Kémiai és Szervetlen Kémiai Bizottság* 1978. márc. 16—17-én Oldószer- és oldatszerkezeti szimpóziumot rendezett, melyen a folyadékok, a vizes és nem-vizes elektrolitoldatok, illetve nem-elektrolitoldatok termodinamikájának és szerkezetének kutatása területén az utóbbi években elért fontosabb hazai eredményeket vitatták meg.

*

A *Vegyipari Rendszertechnikai Munkabizottság* 1978. március 28—29-i ülésszakán a vegyipari rendszertechnikai tárgyú kutatási eredményeket vitatták meg.

*

A *Szerves Kémiai Bizottság* és Magyar Kémikusok Egyesülete Szerves- és Gyógyszerkémiai Szakosztálya közös előadóülésén, március 22-én, tartott előadások:

KISS JÓZSEF (Basel): Szénhidrátszármazékok eliminációs lebomlása,

SZABÓ VINCE, BORDA JENŐ (KLTE): Kromonok reakciói N-tartalmú nukleofil reaktánsokkal.

*

Az *Elméleti Szerves Kémiai Munkabizottság* 1978. március 28—29-i tudományos ülésszakának programja:

NÓGRÁDI MIHÁLY: Szelektív reakciók rendszerezése,

MESSMER ANDRÁS, HAJÓS GYÖRGY: Cikloaddíciók régiószelektivitásának HOMO-LUMO értelmezése,

HAJÓS GYÖRGY, MESSMER ANDRÁS: Kondenzált azóliumsók régiószelektív nukleofil reakciói,

KAPOVITS ISTVÁN, HUSZTHY PÉTER, RADICS LAJOS, KUCSMAN ÁRPÁD: Egy optikailag aktív spiro-szulfurán szintézise,

RUFF FERENC, KAPOVITS ISTVÁN, RÁBAI JÓZSEF, KUCSMAN ÁRPÁD: Klórszulfóniumkationon lejátszódó nukleofil szubsztitúció sztereokémiája,

KUSZMANN JÁNOS, SOHÁR PÁL, MEDGYES GÁBOR: 1,4-3,6-Dianhidro-hexitek szubsztitúciós reakcióinak sztereokémiája,

TÖMÖSKÖZY ISTVÁN: A kiralitás megmaradásának elve,

ÖTVÖS LÁSZLÓ: Orientációs és kompreszsziós sztérikus effektusok és szerepük sztereospecifikus reakciók kiváltásában,

DUTKA FERENC, KŐMŰVES TAMÁS, MÁRTON ATTILA: Orto-szubsztituens sztérikus hatása észterek nukleofil reaktivitására,

BERNÁTH GÁBOR, GERA LAJOS, GÖNDÖS GYÖRGY, KÁLMÁN ALAJOS, SOHÁR PÁL: Kondenzáltvázas dihidro- és tetrahidro-oxazinok szintézise és konformációanalízise,

DOMBI GYÖRGY, PELCZER ISTVÁN, SZABÓ JÓZSEF, GÖNDÖS GYÖRGY, BERNÁTH GÁBOR: Aliciklusos béta-hidroxi-karbonsavészterek konformációvizsgálata shift-reagens segítségével,

OSZBACH GYÖRGY, SZABÓ DEZSŐ, VITAI M. ERZSÉBET, NESZMÉLYI ANDRÁS: Szubsztituált dekahidro-xantének és 2-aza-xantének relatív konfigurációjának meghatározása,

GÜNTHER SNATZKE: Általános szabályok és a naív MO-elmélet felhasználása a CD-spektroszkópiában.

*

A *Radioanalitikai-, az Izotóptechnikai-, valamint a Szerves és Gyógyszeranalitikai Munkabizottság* 1978. március 30-i együttes ülésének előadásai:

AMBRÓ IRÉN (Nehézvegyipari Kutató Intézet): Áttekintés a bioaktív vegyületek hazai kutatásában alkalmazott nukleáris módszerekről,

JÁSZ ÁRPÁD, SZARVAS TIBOR, TÓTH GÉZA (MTA Izotóp Intézete): Radiofarmakonok és jelzett biológiailag aktív vegyületek analitikája,

MORVAY JÓZSEF (SZOTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Laboratóriuma): A radioimmun analitikai eljárás alkalmazása a klinikai gyógyszeranalízisben,

FRANCZIA ISTVÁN, HERNÁDI FERENC, SZABOLCS MÁRTON, CSONGOR JÓZSEF (DOTE Központi Kutató Laboratórium, DOTE Gyógyszertani Intézet): Jelzett DNS felhasználása DNS-repair és R-faktor vizsgálatoknál,

SZABÓ VINCÉNÉ, NAGY TIBORNÉ, SZABÓ VINCE (KLTE Izotóp Laboratórium, Hajdú-Bihar Megyei Élelm. Ell. és Vegyvizsg. Int., KLTE Alkalmazott Kémiai Tanszék): Jelzett penicillin segítségével végzett analitikai és gyártásfolyamat vizsgálatok.

*

Az *Anyag- és Molekulaszerkezeti Munkabizottság* 1978. márc. 30—31-i ülésén az MTA Központi Kémiai Kutatóintézet hároméves kutatási beszámolóira került sor:

SNATZKE, G.: A benzol-kromofór Cotton-effektusai,

BICZÓ G.: Az elméleti kémiai csoport legújabb eredményei molekulák és szilárd testek kvantumkémiai vizsgálatában,

TAMÁS J.: A KKKI-ban folyó tömegspektroszkópiai kutatások áttekintése,

CZIRA G., TAMÁS J.: Vinkamin és vinkaminsav-etilészter sztereoizomerek elektronbombázásos és kémiai ionizációs vizsgálata,

TAMÁS J., VÉKEY K., CZIRA G., KNAUSZ D.: Relatív kötéserősség és töltéslokalizáció szerepe metil-etil-disziloxánok fragmentációjában,

BRUCK P., TAMÁS J.: Egy új, interpretív tömegspektroszkópiás adatbáziskezelő-rendszer,

HOLLY S.: Beszámoló az MTA KKKI Optikai Spektroszkópiai Csoportjának tevékenységéről,

JALSOVSZKY GY.: IR spektrumok tárolása és visszakeresése számítógéppel,

NEMES L.: Rezgési hatások negyedrendű centrifugális állandókban,

RADICS L.: Magrelaxáció és C-13(H) Overhauser-effektus rendezett (mezofázisú) folyadékokban,

NESZMÉLYI A.: C-13 relaxációs vizsgálatok antibiotikumokon és oligoszacharidokon,

GÁCS I.NÉ: Természetes szerves vegyületek C-13 NMR-spektroszkópiai szerkezetmeghatározása,

ROCKANBAUER A.: Átmenetifém komplexek ESR-vizsgálata,

ROCKENBAUER A., SIMON P., JÓKAY L.: Nitrogénoxid-típusú szabadgyökök konformációvizsgálata ESR-spektroszkópiával,

HARGITTAY I.: Szervetlen vegyületek molekulaszerkezetének felderítése elektrondiffrakcióval,

TREMMEL J.: A magashőmérsékletű elektrondiffrakció kísérleti technikája,

SCHULTZ GY.: A p-xilol szerkezetének és gyűrűdeformációjának elektrondiffrakcós vizsgálata,

KÁLMÁN A., ARGAY GY., PÁRKÁNYI L.: Aszimmetriaparaméterek alkalmazása egyszerű és kondenzált gyűrűs rendszerek konformációjának kvantitatív leírására,

ARGAY GY., KÁLMÁN A.: 1-amino-szubsztituált 1,2,4,6-tia^{IV} triazinok kristály- és molekulaszerkezete,

PÁRKÁNYI K., SASVÁRI K.: Szilícium-organikus vegyületek kristályszerkezetének vizsgálata,

KÁLMÁN A., SIMON K., SCHAWARTZ J., PÁRKÁNYI L.: 4,5-diszubsztituált 1,2,3-triazol és analóg imidazol-származékok tautomériájának vizsgálata,

PÁLINKÁS G.: A hidratáció diffrakciós vizsgálata,

HAJDÚ F.: A cseppfolyós és a szilárd víz szerkezete, röntgendiffrakciós vizsgálataink alapján,

KÁLMÁN E.: Néhány folyadék asszociációs szerkezetének elektrondiffrakciós vizsgálata.

*

A *Spektrokémiai Munkabizottság* 1978. április 7-i ülésén SZABÓ ZOLTÁN LÁSZLÓ: Fizikai-kémiai mellékfolyamatok az emissziós spektroszkópiai ívben című doktori értekezés munkahelyi vitájára került sor. Ezt követően a Munkabizottság megvitatta az 1978. évi működéséről készült beszámolót.

*

A *Kovalens Szervetlen Vegyületek Munkabizottsága* 1978. április 10—11-i ülésszakán elhangzott beszámolók:

MINK JÁNOS: Átmeneti fémek vegyületeinek kémiája és molekulaszerkezete területén folyó kutatások az MTA Izotóp Intézetében,

GÁL MIKLÓS, MINK JÁNOS: A fém-szén vegyértékrezgések infravörös intenzitása,

MINK JÁNOS, KREMÓ RITA, VOLFORD JÁNOS: Néhány fém-alkil-halogenid rezgési színképe és molekulaszerkezete,

VOLFORD JÁNOS: Nikkel-organikus vegyületek szintézise és vizsgálata,

MARGITFALVI JÓZSEF: Katalizátor felülete és szubsztrátum közötti kölcsönhatások fémorganikus megközelítése,

MARGITFALVI JÓZSEF, KOLTAI LÁSZLÓ, TILL FERENC: Fémorganikus vegyületek termikus bomlásának vizsgálata,

SZILÁGYI TIBOR, MINK JÁNOS, SÁRKÁNY ANTAL, TÉTÉNYI PÁL r. tag: A Ni, Pd és Pt katalizátorokon adszorbeált vegyületek infravörös spektroszkópiai vizsgálata,

HARGITTAI ISTVÁN: A $(C_5H_5)_2TiBH_4$ elektrondiffrakciós szerkezetvizsgálata,

PÁLYI GYULA, GALAMB VILMOS: Autoszolvatáció. A 18 elektronos átmenetifém-vegyületek elektrofil jellege,

VÁRADI GYULA, HORVÁTH ISTVÁN TAMÁS, PÁLYI GYULA: Acetilén-kobalt-karbonil komplexek és származékaik.

Az ülés napirendjén szerepelt a IUPAC-ajánlás alapján a szervetlen bórvegyületek elnevezéséről készült szabályzat (SZARVAS PÁL és FODORNÉ CSÁNYI PIROSKA munkája) megvitatása.

*

A *Vegyipari Gépészeti Munkabizottság* 1978. április 21-i ülésén napirendje:

ENDRÉNYI SÁNDOR: A szárítás időszerű kérdései az Energiagazdálkodási Tudományos Egyesület Szárítási Bizottsága tevékenységének tükrében,

IMRE LÁSZLÓ: Szárítók rendszertechnikai modellezése,

KISSNÉ BLINOVA MAJA: Kondenzációs szárítás,

PALLAINÉ VARSÁNYI ERZSÉBET, TIMKÓNÉ JÓZSA JUDIT, ORMOS ZOLTÁN: A szárítás vizsgálata intenzív eljárásokkal.

*

Az *Analitikai Kémiai Bizottság* 1978. április 21.-i ülésén megvitatta a Bizottsághoz koordinált munkabizottságok beszámolóit.

*

A *Szerves Kémiai Bizottság* és a Magyar Kémikusok Egyesülete Szerves- és Gyógyszerkémiai Szakosztálya 1978. április 25-i előadói ülésének programja:

JÁSZBERÉNYI CSABA, FARKAS ERZSÉBET, GUNDA TAMÁS, BOGNÁR REZSŐ r. tag (KLTE Szerves Kémiai Tanszék): Szintetikus vizsgálatok a β-laktám-antibiotikumok körében,

VÁRADY JÓZSEF (BME Szerves Kémiai Tanszék) S- és N-, S-heterociklusok új típusú szintézise.

*

A *Heterociklusos Kémiai Munkabizottság* 1978. április 27-i ülését a Gyógyszerkutató Intézetben tartotta az alábbi programmal:

TOLDY LAJOS: Áttekintés a Gyógyszerkutató Intézet heterociklusos kémiai munkáiról,

AMBRUS GÁBOR: Heterociklusos prosztaglandin analógok szintézise,

ÉRCZI ISTVÁN: Antilipámiás hatású oxazolin származékok szintézise,

KASZTREINER ENDRE: Új piridazin származékok szintézise és hatástani vizsgálata,

ZUBOVICS ZOLTÁN: Új imidazolidin származékok szintézise és hatástani vizsgálata,

SCHNEIDER GÉZA: Imidazol származékok új szintézise.

Kémiai Közlemények 50. kötet 1978 p. 401—402

KÖNYVBÍRÁLATOK

LISZI JÁNOS: *Nemelektrolit folyadékok dielektromos tuladonságai.* (A kémia újabb eredményei, 38. kötet) Akadémiai Kiadó, Budapest 1977. 262 oldal

A könyv kémikusok számára íródott, a dielektromos jelenségeket, ahol erre lehetőség van, a molekuláris szemlélet alapján értelmezi. Nemcsak általános, tájékoztató képet nyújt a szakterülethez kevésbé értők számára, hanem a szűkre szabott terjedelem ellenére meglehetősen részletesen ismerteti a jelenségek magyarázatára alkotott modelleket is.

A fejezetek egymásraépülése a dielektrometria tárgyalásában már kialakult és bevált sorrendet követi. „A statikus relatív permittivitás" és a „Dielektromos relaxáció" című fejezetek röviden összefoglalják a témakör elméleti alapjait, amelyeket ezután a nem asszociatív és asszociatív folyadékok dielektromos sajátságait tárgyaló fejezetek használnak fel.

A szerző ragaszkodik a címben körülhatárolt szűkebb tématerülethez. Nem foglalkozik mérési módszerekkel, a dielektrometria és mikrohullámú spektroszkópia pontosan meg nem nevezett határterületén jelentkező esetekkel, gáz és szilárd fázissal. Ezt a munka terjedelme nem is teszi lehetővé.

A könyv azonban az ilyen tématerületek iránt érdeklődőknek is hasznos segítséget nyújt, mert bőven tartalmaz a megfelelő témakör végén irodalmi utalásokat, közbevetett megjegyzéseket: a tárgyalt modell, jelenség felhasználására, előfordulására más fázisokban, mérési lehetőségekre.

A tárgyalt elméletek érvényességét is igyekszik bemutatni a munka. A modellek alátámasztására, ill. korlátainak bemutatására jól összeválogatott adatok szolgálnak.

A könyv értékét a jól összeválogatott irodalomjegyzék emeli. Valóban az elmúlt 30 év legfontosabb dielektrometriai cikkeit és könyveit említi a szerző, az ezt megelőző időszak klasszikussá vált munkái mellett.

Ilyen alapos áttekintést adó munkában nagy segítséget jelentene a tárgymutató, bár ezt a tématerületben jártas szakemberek számára a jól megválasztott címek részben pótolják.

Összefoglalva megállapítható, hogy a könyv világos fogalmazással szerencsés összeállításban dolgozza föl a dielektrometria újra megélénkülő területét. Hasznos segítséget nyújt nemcsak a tájékozódni vágyóknak, hanem a specialista számára is eligazítást adhat.

NAGY JÓZSEF

S. GÖRÖG, GY. SZÁSZ: *Analysis of steroid hormone drugs.* Akadémiai Kiadó, Budapest és Elsevier, Amsterdam, 1978. 426 o.

A szteroid hormonok gyógyászati alkalmazása széles körű elterjedésének eredményeképpen mind több szteroid tartalmú gyógyszerkészítmény jelenik meg. E fejlődés természetszerűleg tükröződik e vegyületcsoport analitikai kémiájának irodalmában is. Az új és módosított analitikai eljárásokat bemutató eredeti közlemények összefoglaló, monográfia igényű feldolgozása azonban sokáig váratott magára. Amikor a könyv szerzői az anyag összeállításához hozzáfogtak, ilyen összefoglaló közlemények alig álltak rendelkezésre. Azóta e területen valamit javult a helyzet, GÖRÖG és SZÁSZ könyve mégis hézagpótló munkának tekinthető.

A szerzők célja a tématerület gyógyszeranalitikai célú kutatási eredményeinek összefoglaló, kritikai bemutatása volt. Mindketten a gyógyszeranalízis avatott művelői, elsősorban ennek köszönhető e feladat sikeres megoldása.

A mű kilenc fejezetre tagozódik. Az első három fejezet bevezető jellegű, az alapismeretek összefoglalását adja. A könyv többi része a vegyületcsoport gyógyszeranalitikai ellenőrzését szolgáló kémiai és fizikai kémiai módszereket tárgyalja. A 4. és 5. fejezet a szteroid hormonok kromatográfiájával és gázkromatográfiájával, a 6. fejezet a kvalitatív és kvantitatív analízissel, a 7. a vegyülettípus funkciós csoport analízisével foglalkozik. Az utolsó két fejezet a gyógyszerformák, kiindulási anyagok és féltermékek analitikáját mutatja be.

Nem meglepő, hogy a mű legsikeresebb részei azok, amelyekben a szerzők saját tudományos eredményeik és kutatásaik tükrében tárgyalják az anyagot. Ilyenek a funkciós csoport analízissel foglalkozó 7. fejezet és a kromatográfiai elválasztásokat bemutató 4. fejezet. De a könyv többi részei is tükrözik a tapasztalt kutatók korszerű analitikusi szemléletét.

A könyvben összefoglalt ismeretanyag az összefüggések megismerésén túlmenően az egyedi analitikai feladatok megoldásához nyújt közvetlen segítséget. Az egyes fejezeteket követő bőséges irodalomjegyzék segít az eredeti irodalmi források felkutatásában. A gyakorlatban leginkább bevált eljárásokat azonban olyan részletesen tárgyalják a szerzők, hogy sok analitikai feladat az eredeti dolgozatok nélkül is megoldható.

Mint a fentiekből kitűnik, a könyv a szteroid-analitika és szteroid-kémia iránt érdeklődő olvasó és az e területen dolgozó gyakorló analitikus számára egyaránt hasznos. A tárgyalt anyag megértéséhez hozzájárulnak a jól szerkesztett ábrák és táblázatok, a helyesen kiválasztott jellemző spektrumok és a reakciókat leíró szerkezeti képletsorok. Részletes szerző- és tárgymutató segíti az eligazodást a hatalmas anyagban. A könyv példamutató kiállítása az Akadémiai Kiadó munkáját dicséri.

BURGER KÁLMÁN

L. FARKAS, M. GÁBOR, F. KÁLLAY: *Flavonoids and Bioflavonoids current research trends* (Proceedings of the fifth Hungarian Bioflavonoid Symposium, Mátrafüred, Hungary, May. 25—27. 1977). Akadémiai Kiadó — Budapest, 1977. 467 o.

A szimpózium 43 előadása az utóbbi 5 év magyar és külföldi kutatási centrumainak kutatási eredményeit foglalja össze. Az előadások anyaga dolgozatok formájában jelent meg kísérleti rész mellőzésével, de részletes, esetenként igen bő irodalmi hivatkozásokkal. A kötet tartalma két nagy csoportra bontható. Az első részben szereplő dolgozatok főleg kémiai szerkezeti kérdéseket foglalnak össze. Jó áttekintést nyújtanak a legújabb szintetikus eredményekről, mind a természetben előforduló vegyületek körében, mind pedig új szintetikus, esetleg különleges farmakológiai jelentőséggel is rendelkező származékok vonatkozásában. Pl. Pterokarpanok (DONNELLY). Több közlemény szerkezeti kérdések alapján, rendszerező munkát tartalmaz (WAGNER). A szerkezetvizsgálatokra a korszerű technikák alkalmazása jellemző, pl. ^{1}H és ^{13}C NMR, ORD, elektronszerkezeti tanulmányok és energiatérképek felvétele (BOGNÁR, WAGNER, NESZMÉLYI, VOELTER).

A közlemények nagyrészt összefoglaló jellegűek, vagy a szerzők saját eredményeiket a terület részletes helyzetelemzésével egészítik ki. A szintetikus munkák egyik hajtóereje a farmakológiai hatásosság elérésére való törekvés, ami egyébként a kutatás egészének is fontos célkitűzése (BOGNÁR, FARKAS). Jelentős részt képvisel az új kémiai reakciók alkalmazása ezen a területen, és új szintetikus származékok előállítása (BOGNÁR, KÁLLAY). Nagy teret kaptak a különleges gyűrűt vagy kötéstípusokat tartalmazó rendszerek, mint Spiro-kromanonok (BOGNÁR), Bi-flavanoidok (WAGNER), Homo-izoflavaonok (ZIEGLER-TAMM), Procianidinek (HASLAM).

A kötet második (kisebb) részében található munkák kifejezetten biológiai szempontból értékelik a vegyületcsoportot. A magasabb rendű növények metabolizmusában való szerepüktől kezdve (ZAPROMETOV) az emberi szervezetben való felszívódásuk és kiürülésük (FÖRSTER, GRIFFITHS) kérdéséig. Több dolgozat foglalkozik a biológiai és farmakológiai hatásosság kérdésével, különböző normál és patológikus szövetek ill. szervek esetében (GÁBOR).

Összefoglalva megállapítható, hogy a dolgozatok kitűnő áttekintést adnak az elmúlt 5 év önálló kutatásainak jelentős részéről, valamint összefoglalást igen sok fontos eredményről. Ajánlható tanulmányozásra vegyészeknek, orvosoknak, biológusoknak és farmakológusoknak.

NÁNÁSI PÁL

1828—1978

MEGJELENT AZ AKADÉMIAI KÖNYVKIADÁS

150. ÉVÉBEN

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója. Műszaki szerkesztő: Sándor István

A kézirat nyomdába érkezett: 1978. II. 3. — Terjedelem: 14 (A/5) ív

78.5484 Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György

СОДЕРЖАНИЕ

Доклады

В. Вольтер, Х. Бауер, Г. Хаас, К. Цех, Ст. Фукс: Гипоталамиспептидные гормоны 245
Дь. Грассели: Роль и значение интердисциплинарности в связи геохимии и химии ... 275
Т. Силади, И. Минк: Новейшие результаты в области измерительной техники ИК-спектроскопии для адсорбированных молекул 287
И. Себени: Алкил-ароматические соединения с 9 и 10 атомами углерода в реформатумах бензина 297
Л. Буришч: Ф. Гордон, А. Стон: Реакция Дильса – Алдера в случае соединений циклопентадиенил-металл 309

Обзоры

Д. Гал, Л. Ботар, Э. Даноци, П. Хайду, Ю. Лукач, И. Немеш, Т. Видоци: Моделирование процессов окисления углеводородов 325
И. Харгиттаи: Структура сульфоновых молекул. I. Определенные геометрии молекул в газовой фазе 339
М. Харгиттаи: О структуре комплексов хлорида алюминия с другими хлоридами металлов. I. Системы в конденсированной фазе 371

Новости Отделения 395

Рецензии книг 401

CONTENTS

Lectures

Voelter, W., Bauer, H., Haas, G., Zech, K., Fuchs, S.: Hypothalamus peptide hormones 245
Grasselly, Gy.: Role and significance of interdisciplinarity in the relation of geochemistry and chemistry 275
Szilágyi, T., Mink, J.: New achievements in the field of the infrared spectroscopic measurement technique of adsorbed molecules 287
Szebényi, I.: C_9 and C_{10} alkyl aromatics in gasolene reformates 297
Bursics, L., Gordon F. Stone, A.: Diels-Alder reaction with cyclopentadienyl-metal compounds having an η^1-bond 309

Reviews

Gál, D., Botár, L., Danóczy, É., Hajdú, P., Lukács, J., Nemes, I., Vidóczy, T.: Modelling of oxidation processes of hydrocarbons 325
Hargittai, I.: Structure of sulphone molecules. I. The determined vapour-phase molecular geometries 339
Hargittai, M.: On the structures of complexes of aluminium chloride with other metal chlorides. I. Condensed-phase complexes 371

News of the Department 395

Book reviews 401

30,— Ft

TARTALOMJEGYZÉK

Előadások

W. Voelter, H. Bauer, G. Hans, K. Zech, St. Fuchs: Hypothalamus-peptidhormonok 245

Grasselly Gyula: Az interdiszciplinaritás szerepe és jelentősége a geokémia és a kémia kapcsolatában ... 275

Szilágyi Tibor, Mink János: Újabb eredmények az adszorbeált molekulák infravörös spektroszkópiai méréstechnikája területén ... 287

Bursics László, F. Gordon A. Stone: Diels—Alder-reakció η^1-kötésű ciklopentadienil-fém vegyületekkel ... 297

Szebényi Imre: Kilenc- és tízszénatomszámú alkil-aromások a benzinreformátumokban 309

Összefoglaló értekezések

Gál Dezső, Botár László, Danóczy Éva, Hajdú Péter, Lukács Júlia, Nemes István, Vidóczy Tamás: Szénhidrogének oxidációs folyamatainak modellezése ... 325

Hargittai István: Szulfonmolekulák szerkezete I. A meghatározott gőzfázisú molekulageometriák ... 339

Hargittai Magdolna: Az alumínium-klorid más fém-kloridokkal alkotott komplexeinek szerkezetéről. I. Kondenzált fázisú rendszerek ... 371

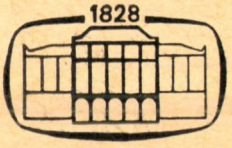
Az Osztály hírei ... 395

Könyvbírálatok ... 401

Megjelent 1978. VII. 24-én.

Index: 26.491

ISSN 0022—9814



Kémiai Közlemények

50 kötet 4

Főszerkesztő
Beck Mihály

A Magyar
Tudományos Akadémia
Kémiai Tudományok Osztályának
Közleményei

Akadémiai Kiadó, Budapest 1978

KEKOAS 50(4) 403—538 (1978)

KÉMIAI KÖZLEMÉNYEK

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
KÉMIAI TUDOMÁNYOK OSZTÁLYÁNAK KÖZLEMÉNYEI

50. KÖTET 4. SZÁM

Főszerkesztő:
BECK MIHÁLY

Szerkesztő:
CSÁKVÁRI BÉLA

A szerkesztő bizottság tagjai:
HOLLÓ JÁNOS, LENGYEL BÉLA, PUNGOR ERNŐ,
SCHAY GÉZA, SZABÓ ZOLTÁN, SZÁNTAY CSABA,
TÜDŐS FERENC, VAJTA LÁSZLÓ, VAS KÁROLY

A Kémiai Közlemények változó terjedelmű füzetekben jelenik meg. Egy kötet általában négy füzetből áll. Évente általában két kötet kerül kiadásra.

A folyóiratban a Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Tudományok Osztályán, bizottságaiban és munkabizottságaiban, ill. akadémiai rendezvényeken elhangzott kémiai előadások, továbbá egy-egy tudományág újabb eredményeit kritikailag összefoglaló értekezések, az Osztály és bizottságai munkájáról szóló beszámolók és értékelések, egy-egy intézmény kutatómunkájáról szóló összefoglaló ismertetések, nemzetközi rendezvényekről szóló beszámolók, könyvbírálatok stb. kerülnek közlésre.

A kéziratokat a 48. kötet 277—278. oldalán közölt Tájékoztató szerint elkészítve, valamint 5—15 soros magyar és angol nyelvű összefoglalással ellátva CSÁKVÁRI BÉLA, Budapest VIII., Múzeum körút 6—8. címre (postai küldemény esetén: 1445 Bp. 8. Pf. 323) kell beküldeni.

A Kémiai Közlemények előfizetési ára kötetenként 60 forint. Belföldi megrendelések az Akadémiai Kiadó (1363 Budapest V., Alkotmány u. 21. — Pénzforgalmi jelzőszám: 215—11488), külföldi megrendelések a „Kultúra" Külkereskedelmi Vállalat (1389 Budapest I., Fő utca 32. — Pénzforgalmi jelzőszám: 218—10990) útján eszközölhetők.

GERECS ÁRPÁD AKADÉMIKUS 75 ÉVES



1978. július 18-án töltötte be GERECS ÁRPÁD akadémikus hetvenötödik életévét. Ennek a megállapításnak a hitelességét azok, akik őt jól ismerik, de születésének dátumáról nincs tudomásuk, bizonyára kétségbe vonják. Pedig való igaz, hogy ez a frissen mozgékony, egészséges testi kondíciója mellett kitűnő szellemi képességű tudós igen sok munkával és felelősséggel megterhelt életútján haladva immár elérte születésnapjának hetvenötödik évfordulóját. Ahogy képességeihez méltóan előrehaladt a pályáján, egyre nagyobb követelményekkel került szembe, de ő mindenkor bebizonyította helytállását.

Vegyészmérnöki oklevelének megszerzését (1926) követően 12 éven át ZEMPLÉN GÉZA asszisztense és közvetlen munkatársaként dolgozott, s ezzel a hazai szerves kémiai kutatás akkori központjában kibontakozhatott kutatóvegyészi képessége. Az itt elért és jó nemzetközi visszhangot kiváltó szénhidrátkémiai kutatások eredményei közül kiemelkedők az anomer glikozidok adott képződési arányát biztosító kísérleti körülmények megállapítása, a rutinóz diszacharid szerkezetének felderítése lebontás útján és szerkezetbizonyító szintézissel, cukoracetátok katalitikus dezacetilezésének részletes tanulmányozása. Műegyetemi állásához kötött kutatói és oktatói tevékenységének eredményességét tanúsította a műszaki doktori oklevél és a műegyetemi magántanári képesítés elnyerése is.

GERECS ÁRPÁD munkásságának második periódusa a szerves kémia különféle területeire esik, s ez már a hazai gyógyszeriparral és szerves vegyiparral kapcsolatos feltűnően sokoldalú kutatói tevékenységét tükrözi. Ennek eredményei különösen akkor bontakoztak ki és manifesztálódtak számos közleményben és szabadalmazott eljárásban, amidőn 1939-től 1950-ig a Chinoin Gyógyszergyárban részben kutatóvegyészi, részben mérnöki munkakörben dolgozott, majd e gyár műszaki igazgatói tisztét is ellátta, s végül 1950-től 1952-ig a Szerves Vegyipari Kutató Intézet, utána 1956-ig a Gyógyszerkutató

Intézet igazgatói állását töltötte be. Ezekben a felelősségteljes állásokban vegyészi és mérnöki tevékenysége nem a szűk prakticizmus felszínén mozgott, hanem mindenkor a felmerült kérdések mélyreható elemzése útján haladt, nem feledkezve meg a szerves kémiai alapkutatások nagy jelentőségéről sem. Ilyen jellegű munkára különösen akkor nyílt lehetősége, amikor 1950-ben a Szegedi Tudományegyetem Alkalmazott Kémiai Tanszékére egyetemi tanárrá nevezték ki, majd 1955-ben az ELTE Természettudományi Karán a Kémiai Technológiai Tanszék vezetését vette át. Az egyetemi tanári működése folyamán végzett szerves kémiai alapkutatásait megint csak a sokrétűség jellemzi. Többek között tanulmányozta a Fries-reakció mechanizmusát, s e téren elért eredményeinek tulajdonítható, hogy felkérés alapján a „Friedel-Crafts and Related Reactions" című külföldön megjelent monográfiában ő írta meg a Fries-reakciót tárgyaló fejezetet. Csakhamar a szénhidrátkémia egyes szerkezeti kérdései is újra foglalkoztatták: vizsgálta monoszacharidok különféle arilhidrazonjainak szerkezetét, több cukor laktociklusának a stabilitását. Emellett szorosan együttműködött a hazai szerves vegyiparral és gyógyszeriparral is, amit többek között furfurolkémiai kutatásai, valamint alkaloid izolálási és átalakítási tanulmányai tanúsítanak.

Gerecs Árpád korán felismerte, hogy a szerves kémiai tudománynak gyarapodása és gyakorlati kisugárzása nemcsak az elméleti alapok szüntelen fejlődésének, elmélyülésének következménye, hanem ugyanilyen mértékben függ a céltudatosan végzett laboratóriumi kísérletek eredményeitől is, és hogy ezt a mesterségbeli részét a szerves kémiai kutatásnak művészi szintre is lehet emelni. E felfogásának kialakulásában bizonyára szerepet játszott vonzódása a művészetekhez, hiszen tudvalevő nagy rajzkészsége, mely nemcsak a reábízott szaktárgy oktatásában a tantermi táblán és egyetemi tankönyvében nyilatkozott meg, hanem igazolja ezt sok művészi ihletésű finom rajza is, mely egyetemi dolgozószobáját ékesítette. Ezek a rajzok finomságuk és egyszerűségük nagy kifejező erejével ragadják meg a szemlélőt. Ugyanilyen világos kifejező erő nyilvánult meg egyetemi előadásaiban is, továbbá mindazokban az elaborátumokban, melyeket a Kémiai Tudományok Osztályának megbízásából készített, nem különben tanácskozások alkalmával felszólalásaiban, amelyek gyakran döntő módon segítették elő a helyes határozat kialakulását.

Gerecs Árpád tudományos munkáját méltó elismerés kísérte: 1950-ben a Kossuth-díj I. fokozatával tüntették ki, a Magyar Tudományos Akadémia 1951-ben levelező, 1958-ban rendes tagjává választotta.

A Kémiai Tudományok Osztálya tagját, most hetvenötödik születésnapja alkalmából szívből köszönti, kívánva korábbi jó egészséget és munkájához — ide értve szép kertjének művelését is — igaz örömet okozó sok eredményt.

Bruckner Győző
akadémikus

LENGYEL BÉLA AKADÉMIKUS 75 ÉVES



LENGYEL BÉLA 1903-ban született Budapesten. A családi hagyományt követve — nagyapja, LENGYEL BÉLA, a hazai kémiai kutatás és oktatás egykori kiemelkedő egyénisége — a Budapesti Műegyetemen vegyészmérnöki oklevelet szerzett. Bécsi tanulmányútja során a bécsi Műegyetemen doktorált. 1928-ban a Budapesti Tudományegyetemen bölcsész-doktori oklevelet szerzett. 1927-ben nevezték ki tanársegédnek a budapesti Tudományegyetem III. számú Kémiai Intézetébe és 1934-ben ugyanitt a kémiai termodinamika magántanárává habilitálták. 1936-tól 1950-ig szabadalmi bíróként, illetve szabadalmi ügyvivőként működött. 1950-ben az ELTE Általános Kémiai Intézetéhez intézeti tanárrá, 1952-ben pedig tanszékvezető egyetemi tanárrá nevezték ki. 1952 és 1962 között az Eötvös Loránd Tudományegyetem tudományos rektorhelyettese volt, 1960-tól nyugdíjazásáig az MTA Szervetlen Kémiai Tanszéki Kutatócsoportjának vezetőjeként is tevékenykedett. Tudományos munkásságát 1952-ben a tudományok doktora fokozat odaítélésével értékelték, 1961-ben az MTA levelező tagjává, 1967-ben pedig rendes taggá választották. 1964-től 1976-ig az MTA Kémiai Tudományok Osztályának elnöke volt.

Ezek a száraz életrajzi adatok jelzik LENGYEL BÉLA akadémikus sokrétű, sikerekben gazdag életének állomásait. Az adatok mögött pedig egy széles területre kiterjedő és mégis kivételesen koncentrált kutatómunka, magas színvonalú egyetemi oktató-tevékenység, jelentős tudományos közéleti és tudománypolitikai munkásság húzódik meg.

Már első kutatásai fontos, máig érvényes és idézett eredményekre vezettek a salétromsav-oldatok szabadenergiájára vonatkozóan. Az elektrokémiai

munkákkal kapcsolatban figyelme az elektródpotenciál kialakulására és különösképpen az üvegelektród viselkedésének problémáira irányult. Munkatársaival sokoldalú kísérletekkel tisztázták az elektródfunkciónak az üveg összetételétől való függését, valamint kapcsolatát különböző fizikai és kémiai tulajdonságaival. Különösen alaposan foglalkozott az egyszerű és elegyüvegek vezetőképességével és a kísérleti adatokat elméletileg is értelmezte. Vizsgálatai nemcsak számos fontos új felismeréssel gazdagították a fizikai kémiát, hanem megvetették a hazai üvegelektród-gyártás alapjait is. Sikerült igen jó minőségű, széles pH tartományban használható üvegelektródokat kifejlesztenie.

Hazánkban elsők között ismerte fel a szilikonok rendkívül tudományos és gyakorlati jelentőségét és munkatársaival felderítette a szilícium-tetraklorid és az alumínium-metil-klorid közötti reakció mechanizmusát, továbbá a lineáris metil-polisziloxánok egyensúlyi reakcióit. Részletesen tanulmányozta a különféle sziloxán származékok polimerizációjának, valamint hidrolízisének kinetikáját. Különös figyelmet szentelt a keletkező polimerek átlag mólsúlyát meghatározó tényezőkre. A kinetikai és preparatív vizsgálatok mellett a felmerült szükségleteknek megfelelően fontos gázkromatográfiás analitikai eljárásokat is kidolgoztak. Mint az üvegelektród esetében itt is gyakorlati szempontból is fontos eredményekre jutottak a tudományos felismerések mellett.

A szilícium kémiával kapcsolatos kutatásokhoz csatlakozik a bór és a titán kémiája terén elért néhány fontos eredmény is.

Lengyel Bélát az oktatót, a világosság és a szabatosság jellemzi. Különösen kedvelte a kémiai történések lényegét jól szemléltető előadási kísérleteket. Különös képessége a bonyolult kérdések világos tárgyalására hosszú és jelentős tudománynépszerűsítő tevékenységében jutott szerephez. Első nyomtatásban megjelent munkája ma is élvezettel olvasható népszerűsítő közlemény volt — több mint 50 évvel ezelőtt.

Széles látóköre, mely egyaránt alapult tudományos kutató munkáján és szabadalmi bírói tapasztalatain, nagy szolgálatot tett e különböző felelős posztokon végzett tudományszervezői tevékenységében. Ilyen irányú munkájából kiemelkedik a Kémiai Osztály sokrétű tevékenységét 12 éven keresztül irányító szerepe.

1964-től 1977-ig az Osztály Közleményeket, illetve a Kémiai Közleményeket szerkesztette, 1965-től máig pedig az Acta Chimica főszerkesztője.

Nemkülönben fontos volt munkásságában iskolateremtő képessége. Munkatársai közül ma már jónéhányan töltenek be vezető posztokat a felsőoktatásban és a kutatásban.

Ezt a kivételesen értékes munkát az említettek mellett is több kitüntetés is elismerte. 1955-ben a kormány Kossuth-díjjal tüntette ki, 1960-ban Munkaérdemrendet, 1970-ben és 1973-ban a Munkaérdemrend Arany fokozatát kapta, 1974-ben a legmagasabb akadémiai elismerésben, az Akadémiai Aranyéremben részesült.

LENGYEL BÉLA akadémikus jogilag nyugalomba vonult ugyan, de a kémikus társadalom örömére továbbra is tevékenyen vesz részt a tudományos életben. Az Osztály és az egész magyar kémikus társadalom nevében szívből köszöntjük Őt 75. szletésnapja alkalmából és kívánunk Neki erőt, egészséget.

BECK MIHÁLY
akadémikus
osztályelnök

Kémiai Közlemények 50. kötet 1978 p. 409—426

A HAZAI VEGYÉSZKÉPZÉS ÉS A KÉMIAI KUTATÁS — TÖRTÉNETI ÁTTEKINTÉSBEN*

POLINSZKY KÁROLY
r. tag

THAN KÁROLY, akadémiai r. tag a Magyar Tudományos Akadémia 1871. január 16-án tartott ülésén székfoglaló értekezést olvasott fel AZ EGYETEMI TANÍTÁS LÉNYEGÉRŐL [1]. Ez azért meglepő, mert eltér az Akadémia kémikus tagjainak attól a szokásától, hogy székfoglalójukban tudományos eredményeket ismertetnek éppen aktuális kémiai kutatásaik köréből.

1. THAN KÁROLY

A mai szemmel nézve szokatlan témaválasztás magyarázatát megtaláljuk a székfoglaló bevezető passzusában.

> „E pillanatban az egyetemi reform létesülésének küszöbén állunk, és mindnyájan hisszük, hogy a hazai kormánynak és törvényhozásnak bölcsessége azon alkalmas eszközöket és módokat, melyek egyetemünk újjá alakítására leglényegesebbek, meg fogja találni."

De még mindig nem látni magából a szövegből, hogy miért volt olyan fontos az Akadémiáról efféle üzenetet küldeni a kormánynak és a törvényhozásnak? Azért, mert az egyetemi reform mögött egy fontosabb társadalmi-politikai esemény volt: a kiegyezés és a kiegyezés hátterében egy alapvető társadalmi-gazdasági folyamat: a kapitalista fejlődés felgyorsulása Magyarországon. Ehhez kellett minden tekintetben a polgári átalakulás, így a *köznevelés* és a *kultúra* polgári eszményeinek kidolgozása és megfelelő intézményeinek megteremtése.

Ez az átalakulás nem ment minden ellenzés, meg ellenállás nélkül, és THAN alighanem attól tartott — nem ok és precedens nélkül —, hogy az egyetem ügyében is csak valamiféle félmegoldás jön létre. Ez előtte veszélyesnek és az egész nemzet életére károsnak látszott. A székfoglalóból világosan kitűnik, hogy THAN KÁROLY a szabadságharcban részt vett, a polgári liberalizmus következetes és harcos híve volt, mégpedig a polgári liberalizmusnak az a

* A Kémiai Tudományok Osztálya 1978. február 14-i ülésén elhangzott székfoglaló előadás.

modellje ragadta meg őt, amelyet Németországban látott és amelynek gyakorlatát is ott tanulmányozta. THAN a német példa alapján becsülte meg a fejlődés várható irányát és ütemét, továbbá ennek alapján határozta meg saját maga számára társadalmi tevékenységének körét és mikéntjét.

Ami részére prognózis volt, számunkra történelmi múlt. Megkíséreljük az akkori helyzetet érdeklődési körünknek megfelelően a vegyipar, a kémia tudománya és a kémikusképzés állapotával jellemezni.

2. *A hazai vegyipar helyzete*

Ami a vegyipart illeti, bátran kijelenthetjük, hogy akkor nem volt figyelemre méltó vegyipara az országnak. Tavaly ünnepelte a Budapesti Vegyiművek fennállásának százesztendős évfordulóját, azon az alapon, hogy jogelődjeinek legrégebbikét éppen egy évszázada alapították. Talán nem szükséges most az ország vegyipara kialakulásának ezt a kezdeti periódusát felidézni, inkább arra emlékeztetünk, hogy a Műegyetemen is már több mint százesztendős a kémikusképzés. Úgy látszik tehát: THAN és WARTHA eléggé előre látták, hogy a vegyipar meghonosítása Magyarországon elkerülhetetlenül bekövetkezik. Legfeljebb nem minden úgy történt az idők folyamán, mint ahogy WARTHA akkor elképzelte. Erről egy későbbi rektori székfoglalójában [2] ő mondotta a következő figyelmeztető szavakat:

> „Soha nem lesz saját hasznunkra szóló iparunk, hogy ha azt csak külföldi erővel, külföldi tőkével akarjuk fejleszteni. Galvanizált hulla az és nem életképes teremtés."

3. *A kémia akkori helyzete*

A nem-külföldi erő a hazai kémiai kutatás lenne, ettől várható életképes fejlődés. A tudománynak ez a felfogása kapcsolatos lehetett a kémia akkoriban tapasztalható nagy fejlődésével. Elég fontos tudománytörténeti esemény a karsruhei vegyészkongresszus 1860-ban, mert tulajdonképpen csak ezen győzedelmeskedik, de itt már véglegesen a *korpuszkuláris* felfogás, amikor is hibamentesen tisztázzák és elfogadják a *molekulasúly* fogalmát. Talán egy évvel előzi meg THAN székfoglalóját MENDELEJEV felismerése: az elemek periódusos rendszere. Már ismert a termodinamika *két főtétele*, továbbá a kinetikus gázelmélet — amelyet THAN meg is említ a székfoglalóban. Ismeretes már a tömeghatástörvény is, és BUNSEN sokoldalú munkálkodása éppen virágkorában van. Másrészt PERKIN már szintetizálta az első anilinfestéket, és KEKÜLÉ klasszikus kémikus észjárással kiderítette a benzol szerkezetét. Ez a nagyon is vázlatos tudománytörténeti emlékeztető nemcsak a gyors és nagy jelentőségű fejlődést mutatja, hanem azt is, hogy kibontakozott a kémiában is egy fontos folyamat.

A folyamat: a kémia differenciálódása, önálló vagy majdnem önálló kémiai tudományok *kialakulása*.

A Természettudományi Társulat annak idején ellátott bizonyos funkciókat, amelyeket egyébként tőle a felszabadulás után az Akadémia vett át. Működésének félszázada alatt a társulat falai között 262 többé-kevésbé eredeti kémiai tárgyú előadást tartottak. A dolgozatok megoszlását a kémia egyes szakaszai szerint az 1. táblázatban mutatom be [3].

1. táblázat

I.	Általános chemiából	11 szerzőtől	24 dolgozat
II.	Anorganikus chemiából	10 szerzőtől	14 dolgozat
III.	Organikus chemiából	11 szerzőtől	13 dolgozat
IV.	Technológiai chemiából	29 szerzőtől	53 dolgozat
V.	Analitikai chemiából	24 szerzőtől	82 dolgozat
VI.	Előadási kísérletek	7 szerzőtől	62 kísérlet
VII.	Vegyes chemiai dolgozat	11 szerzőtől	14 dolgozat

A technológiai chemia számban is figyelemre méltó megjelenése a vegyipar kialakulását megelőző érdeklődés és tudományos fejlődés jele.

THAN KÁROLY a felszínen észlelhető differenciálódás mögött a tudományos progresszió lényegét abban látta, hogy

> „A tudományban nincsenek többé végső okok és ledönthetetlen rendszerek, melyek egyszer elfogadva és felállítva, kényelmes alapul szolgálhatnak arra, hogy szellemdús elmefuttatások által és a logikai mintaszabályok segítségével a bölcsesség netovábbját elérjük. A tudomány haladása lényegileg két különálló tényező fejlődésétől függ. Az egyik e tényezők közül az ismeretek anyagának szaporodása, a másik sokkal fontosabb tényező pedig: az emberiség értelmi tökéletesedése.
> Mai nap ebben áll a búvárkodás lényege, és a tudós feladata legfőképp ílynemű önálló értelmi edzésben áll."

Ilyen önálló értelmi edzés eredménye THAN KÁROLYnál az a felismerés, hogy a differenciálódás ellenére van a kémiának „minden szakaszait" átható általános magja, alapja.

Ez az, ami a táblázatban és azóta is *általános kémia* néven szerepel, többek között minden kemikus tantervben.

4. *Az oktatás helyzete és feladata*

A felismerés létrejöttében alighanem szerepe volt annak, hogy THAN olyan pedagógus volt, aki fontosnak tartotta, hogy világos, érthető és szép előadásokat tartson.

A pedagógiai kérdés az volt, hogy az egyre növekvő és divergáló információmennyiséget hogyan lehet a tanulóknak átadni. Ugyanezt a kérdést

tette fel, ugyanezekben az években MENDELEJEV is a következőképpen: Vajon nem lehetne a kémiát vonzóbban tanítani, ha az elemeket nem ábécé sorrendben ismertetnék, hanem más, természetes sorrendben? Ebből a pusztán didaktikai kérdésfelvetésből született meg a mindannyiunk által jól ismert periódusos rendszer. Úgy látszik tehát, hogy míg THAN székfoglaló beszédében ismételten azt hangsúlyozza, hogy minő hatása van a tudomány művelésének a tanításra, nem említi — noha közvetlen tapasztalatából tudja —, hogy milyen hatása van a tanításnak a tudományra. Az azonban világos számára:

> „A tudást nem a tények (adatok) teszik ki, hanem azon vonatkozások, mellyel a tények és eszmék önmaguk között és egymás között összefüggenek — és a valódi tudás nem a tények ismeretében áll, mi csupán pedánssá tesz, hanem a tények felhasználásában rejlik, mi bölccsé tesz."

Tulajdonképpen a tudománynak ezen a felfogásán nyugszik THAN KÁROLYnak székfoglalójában kifejtett nézete az egyetemi oktatás fő feladatairól, amelyek a következők:

> „Különös tekintettel a tudomány és gyakorlat igényeire, a fontosabb képzeteket és tényeket az egyetemi tanítás inkább csak eszközül használja fel. Szóval a tudományt inkább mélyében, mint széltében tárgyalja. Az egyetemi tanítás főfeladata ennélfogva:
>
> 1. a szaktudomány főbb módszereinek kritikai tárgyalása;
> 2. a tények és eszmék önmaguk és egymás közti összefüggésének általános és szigorúan tudományos megállapítása;
> 3. a tudomány mindenkori fejlettségének állapotát, és ezen fejlődésnek a jövőbeni irányzatát (megismertetni) a hallgatóval.

Az egyetemi tanítás elérte célját, ha a tanárnak sikerült tanulóit ilyen irányzatú előadások, illetőleg gyakorlatok által a szaktudomány szellemében való önálló gondolkodásra megtanítani."

5. *Korszakváltás és hatása a hazai vegyipar fejlődésére*

1870 a magyar tőkés gazdaság első nagy nekilendülési szakaszának kellős közepe. Az 1867. évi kiegyezés, amely lezárta a polgári forradalom korszakát, s amelynek nyomán kiépült a modern polgári állam szükséges intézményrendszere, lényegesen hozzájárult hazánk bekapcsolódásához a modern tőkés világgazdaság áramába. Újabb tanulmányok bizonyítják, hogy általában is az 1860-as évtized mind az elmaradottabb európai országok tőkés átalakulása kezdetének, mind a legfejlettebb tőkés országokban lejátszódott ipari forradalom hatásai sajátos érvényesülésének időszaka. Nagy lendületet nyert, sokszorosára bővült a világkereskedelem, ami a magyar kivitel lehetőségeit is

ugrásszerűen megnövelte, az ezzel járó nagymérvű tőkeáramlás a fejlett tőkés országok befolyási-uralmi szférájának kiterjesztése mellett nagyobb beruházásokkal indította meg a közlekedés és a bányászat, a kitermelő, sőt helyenként a feldolgozó iparok fejlesztését. Hazánkban is rendkívüli ütemben indult meg és haladt előre a vasútépítkezés s az ezzel összekapcsolódó bányászati, ipari fejlődés. A mezőgazdaság hatalmas hitelek segítségével veti le hagyományos művelési szokásait, és jön létre a bérmunkára alapozott, korszerű vetésforgóra, talajerő-utánpótlásra épített agrártermelés. A gyárak száma is gyorsan növekszik. 1848 huszonháromezer „gyárdolgosával" szemben a századfordulón több mint háromszázezer munkás dolgozik gyárakban.

S ebben a közegben születik meg a hazai vegyészeti ipar. Míg a kiegyezés előtt nem volt vegyipara az országnak, a századvég meghozza az első jelentősebb önálló üzemeket. A kémia elszakad a metallurgiától és az iatrochemiától. Mint tudomány is önállósul és a vegyiparra orientálódik. Egy egész hosszú történelmi korszakban a szélesebb értelemben vett vegyipar lesz a kémia éltetője. S végül THANra, WARTHÁra, LENGYELre és ILOSVAYra vár az a feladat, hogy e tudományág önálló művelését és felsőfokú oktatását is megteremtsék az országban.

Az egyetemi törvényjavaslatokat 1870 áprilisában az az EÖTVÖS JÓZSEF terjesztette elő, akinek ezt megelőzően a kötelező hatosztályos népiskola, a polgári iskola, a középiskola, a tanítóképezde létesítése ügyében tett javaslatait az országgyűlés már korábban törvényerőre emelte.

6. *A vegyipar további fejlődése és a népgazdaság kemizálása*

Az a száz esztendő, amely THAN KÁROLY székfoglalója óta eltelt, az ország vegyiparának történetében a fejlődés *extenzív* korszaka. Igaz, hogy a fejlődés a felszabadulás utáni három évtizedben volt a leggyorsabb. Ennek egyik oka azonban egyfajta régebbi lemaradás megszüntetésének szükségessége, a másik pedig az, hogy a világban ez idő tájt alakultak ki valóban az új technológiák és ezeknek egész ágazatai, amelyek átvételével, átültetésével nem veszítettünk sok időt. Vegyiparunk a népgazdaságban fontos és produktív ágazattá vált e három évtizedes extenzív fejlődés eredményeképpen.

Meg kell azonban állapítanunk, hogy — mint iparunkban általában — befejeződött az extenzív fejlődés korszaka.

A vegyiparnak az ezredfordulóig tartó jövőtörténetében valószínűleg úgy fog kicserélődni a termelőeszközök jelenlegi állománya, hogy nem lesz szükség sok új telephely nyitására, nem nő jelentősen a munkaerő-létszám, viszont legalább háromszorosára növekszik termelésének volumene. Vagyis az *intenzív* fejlődési korszak előtt állunk.

Ez az intenzív fejlődés nemcsak a vegyipar sajátossága, hanem a népgazdaság valamennyi szektoráé is. Ennek az intenzív korszaknak egy, a vegyiparon kívüli általános hatékonyságnövelő tendenciája a *kemizálás*. A nép-

gazdaság kemizálása [4, 5] már legalább két évtizede, ha nem régebben megkezdődött. Ennek az a lényege, hogy a népgazdaság legkülönbözőbb ágaiban működő technológiai termelő folyamatba beiktatható olyan vegyi termékek használata és olyan kémiai eljárások alkalmazása, amelyek ott munkaerőt szabadítanak fel, drágább anyagot vagy költségesebb technológiai megoldást tesznek nélkülözhetővé. Ennélfogva a kemizálás tendenciája — a világban is fellelhető jelek szerint — tartós tendencia, amelyet nem veszíthetünk szem elől.

Azt lehet mondani, hogy míg THAN székfoglalója idején az ország a kapitalista iparosítási politika keretében a hazai vegyipar megteremtése előtt állt, addig napjainkra a vegyipar extenzív fejlesztése a szocialista iparosítási politika keretében *befejeződött*, és most egyrészt a vegyipar *intenzív* fejlesztésének periódusa, másrészt az egész népgazdaság *kemizálásának* időszaka következik. Ezért nemcsak a vegyipar intenzifikálása tartogat sok feladatot a vegyiparban dolgozó kémikusok számára, hanem a népgazdaság számos más ágazatának (pl. a mezőgazdaság, a gépipar, a könnyűipar, az egészségügyi ágazat) kemizálása is rengeteg, javarészt új típusú feladattal kínálja a kémikusok ezreit. Az intenzifikálás és a kemizálás a kémiai tudományok és a kémikusképzés *népgazdasági kihívása*.

7. *A kémiai tudományok fejlődése*

Az a száz esztendő, amely THAN KÁROLY székfoglalója óta eltelt a kémiai tudományok történetében, nagyjából úgy ment végbe, ahogy már jeleztük: állandó jelenség maradt a differenciálódás, de megmaradt az általánosítás igénye is. Talán úgy, hogy az első kétharmad inkább a differenciálódás, az utóbbi harmad pedig egy erősödő, általánosító irányzat jegyében telt el. Erről annyit lehet mondani, hogy a kémiai közgondolkodásban uralkodóvá vált a fizikai kémiai szemléletmód. Ám ez a szemléletmód nem integrációra vezetett, hanem a már differenciálódott ágazatokon belül új felismerésekre, eredményekre, s a differenciáltság erősítésére. A közgondolkodás ilyetén formálódása azonban annyi eredményt mindenképp hozott, hogy könnyebbé tette a mások által megállapított igazságok megértését.

A felszabadulás után, a negyvenes évek végén fény derült arra, hogy a kémiai tudományok művelésében előrehaladni a régi módon — megőrizve a régi kereteket —, már nem lehetséges. Nem lesz elegendő a néhány asszisztenssel, tanszéki keretek között dolgozó professzorok szorgalma és tehetsége, mert időközben megváltozott a kémiai kutatás stílusa; átalakult nagyobb kollektívák tudományos munkamegosztásokon alapuló együttes munkájává; megtervezett, jól szervezett, iparszerű tevékenységgé.

Nincs kizárva, hogy a kémiában továbbra is születnek majd szép és érdekes, nagy hatású egyéni eredmények, mint Heyrovsky polarográfiája, de a differenciálódás folytán létrejött ellentmondás feloldásának egyetlen látható útja a tudományok képviselői közötti kooperáció.

Bár létrehoztuk Magyarországon az ilyen kutatási ipar nemzeti kereteit, épületeit, beszereztük eszközeit, a megtervezett, jól szervezett, koncentrált, iparszerű kutatási tevékenység, a stílusában új kutatás tulajdonképpen nem jött létre. A kutatás koncentrációja ugyanis nem azt jelenti, hogy sok kutatót koncentráltan helyeznek el egy épületben, ugyanakkor tevékenységük bár tiszteletreméltó, de egyedi célokat követ és divergál.

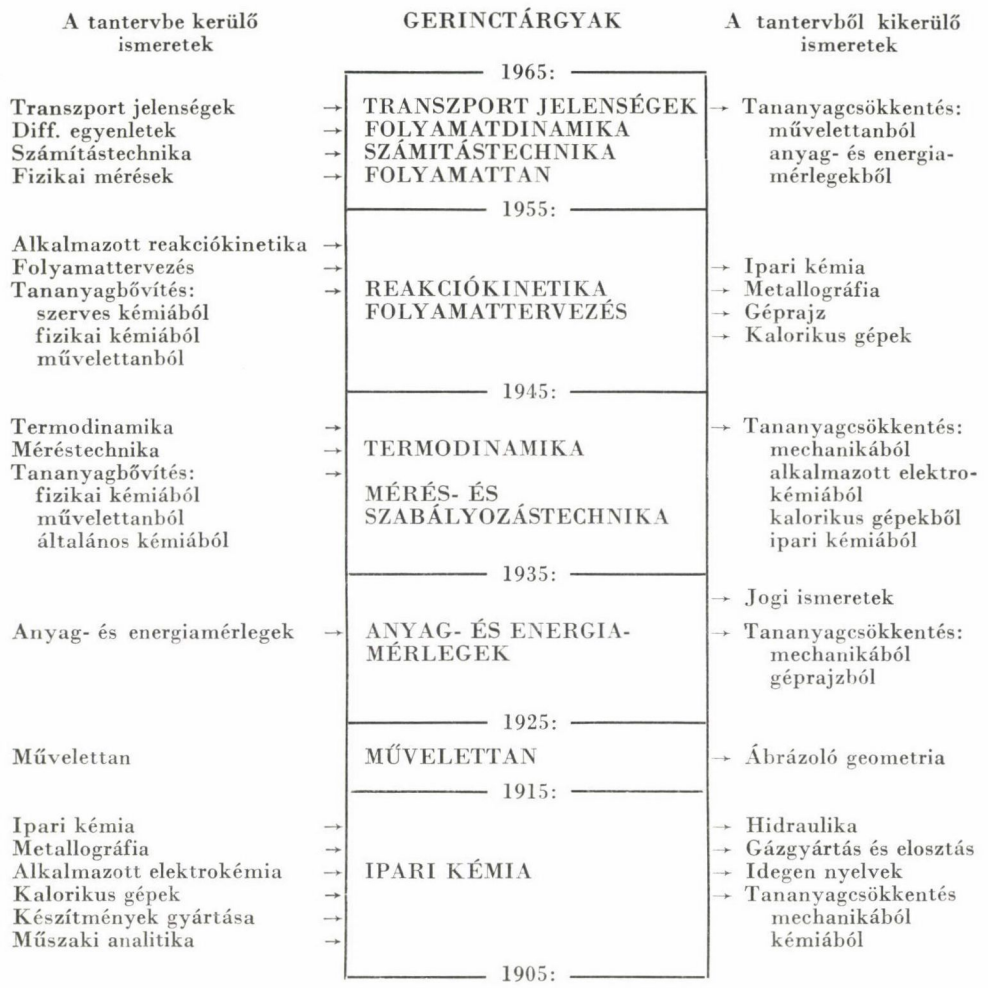
A kutatás ugyanis attól lesz megtervezett, jól szervezett, koncentrált, iparszerű tevékenység, ha maguk a kutatók szándékoznak azzá tenni, ha áthatja őket az együttműködésnek közös érdeken nyugvó szelleme és az a belátás, hogy a munkamegosztás a tudományban is nagyobb egyéni sikert hoz, mint az elzárkózás. Biztosan állíthatjuk, hogy ezen a területen van még tennivaló, és nyilván ebben az irányban: a kutatás egységes rendszerének kiépítése irányába fogunk majd haladni. Az intézményen belüli szervezettség és az intézmények közötti szervezetlenség ugyanis a kapitalizmus alapvető ellentmondása, és semmi köze a szocialista rendhez.

8. *Az egyetemi kémikusképzés*

Than Károly székfoglalója óta eltelt több mint 100 év az egyetemi kémikusképzés történetében is az extenzív fejlődés korszakának tekinthető. Igaz, hogy a felszabadulás utáni három évtized fejlődése volt a leggyorsabb, és ez szoros kapcsolatban állt a vegyipar fejlődésének már méltatott ütemével. Ezt az extenzív fejlődéssel jellemezhető korszakot a felszabadulás előtt és után is többször befolyásolta egyetemi reform, mégis a lényeges, a minőségi változásokat nehéz ezekhez az akciókhoz kötni. Az oktatás célját és az oktatás tartalmi kérdéseit tehát általánosabb keretben kell megtárgyalni. Segítségül és kiindulásként bemutatok egy ábrát, amely Hougen professzortól származik [6], aki visszatekint a vegyészmérnök-képzés hét évtizedére (1905—1975) amerikai egyetemek tantervei alapján (az 1965 és 1975 közötti dekádra külön visszatérek). Tipikusan vegyészmérnöki szemléletben kezeli a tananyag problémáit: *tananyagmérleget csinál* (1. ábra), vagyis azt mutatja meg dekádonként, hogy (középen) mi az uralkodó — a tananyag gerincében levő tantárgy —, de megmutatja azt is, hogy milyen új tananyagok kerültek a tantervbe, és végül azt is, hogy milyen ismeretek kerültek ki a tananyagból, illetve a tantervből az előző dekádhoz képest.

Az 1. ábra jól szemlélteti 60 év tananyag fejlődését. Hougen a hetedik dekádra azt tartja jellemzőnek, hogy a hatodik dekád hagyományos tananyagának részbeni megtartása mellett elágazás van a környezetvédelem, a biológus mérnök, az élelmiszeripari folyamatok és a polimerek irányába.

A hét évtized *három egymást nyilván átlapoló periódust foglal magába*, s ezek abban különböznek, hogy mi az a bizonyos tárgy, amely a tanterv gerincében van.



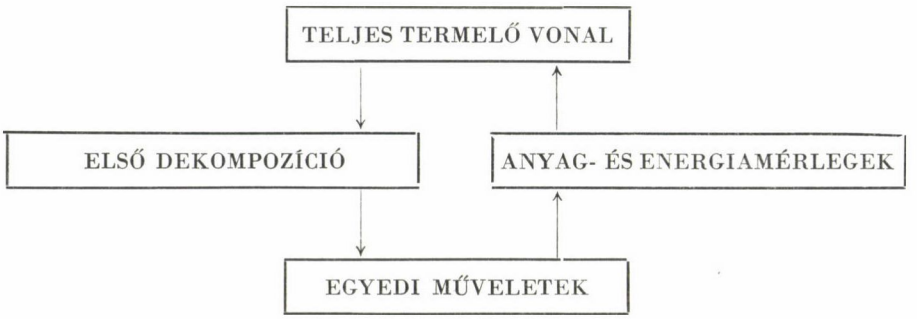
1. ábra

8.1. *Az első periódus*

E periódus gerinctárgya az IPARI KÉMIA. Ez olyasmi, mint amilyen WARTHA VINCE Kémiai technológiája volt [7, 8], amelynek előadásanyaga fennmaradt, s amelyet a technológiák know-how típusú leírása jellemez. Ez a kezelésmód a technológiák sokasodásával veszített a részletességéből, és átalakult valami elvi folyamatábra-leírássá, amelyet egy vagy néhány — habár fontos — részlet kiemelése színesített. Ez a folyamat nemcsak Amerikában, nálunk is végbement, ám Amerikában már a tízes évektől kezdődően úgy, hogy a MŰVELETTAN terebélyesedett, és az szorította ki fokozatosan az IPARI KÉMIÁt.

8.2. *A második periódus*

A második periódus gerinctárgya tehát éppen a MŰVELETTAN, amely azért szorította ki az IPARI KÉMIÁt, mert tömörebb volt annál, mert nem a konkrétat írta le, hanem az absztraktot tárgyalta: *a* szeszfinomítás helyett, *a* desztillációt. Ám a tananyag így is egyre bővült, egyre terjedelmesebb lett. És akkor, mint egykor THANnal és MENDELEJEVvel, most is az lett a kérdés, nem lehet-e ezt a tárgyat is tömörebben tárgyalni, és a műveletek ábécé sorrendben következő tárgyalása helyett valami, a közöset megragadó tárgyalási módot fellelni?



2. ábra

A válasz nagyon érdekes. Gondoljuk meg ugyanis, hogy a teljes gyártási sor felszabdalása műveletekre csak akkor jogosult, ha ezt a *dekompozíciót* az összerakás, egybefűzés követi. Nos és ezt találták meg az ANYAG- ÉS ENERGIAMÉRLEGEK című tárgyban, amelyet a 2. ábrán láthatunk.

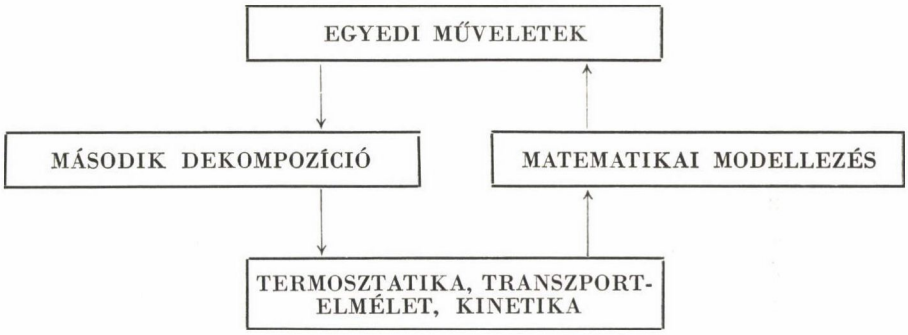
Ebben a periódusban tehát a MŰVELETEK volt a gerinctárgy, és annak elágazodási gondjai itt mutatkoztak meg.

A terápia, vagyis a MŰVELETEK közöset megragadó tárgyalásmodora a TERMODINAMIKÁhoz és a REAKCIÓKINETIKÁhoz és majd csak valamivel később a TRANSZPORTFOLYAMATOK elméletéhez való visszanyúlás volt. Ez a második *dekompozícióhoz* vezetett, aminek antitéziseként a MŰVELETEKhez a MATEMATIKAI MODELLEZÉS visz vissza (3. ábra). Az oktatási séma tehát hierarchikus, és valahogy a 4. ábrán látható módon fest.

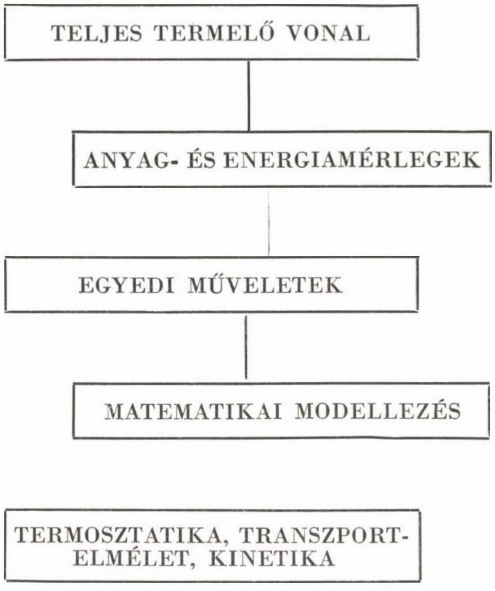
A tananyagok, a tantárgyak imént elemzett átalakulásainak dinamikáját az 5. ábrán mutatom be, ARIS ábrázolása alapján [9].

Felhívom a figyelmet a RENDSZER szóra, amely olyan fogalmat takar, amelyről eddig nem volt szó. Itt mindenekelőtt arra szeretnék kitérni, hogy a magyar felsőoktatásban a kémiai technológia oktatásában a húszas évektől *érezhető gondokat* egy, az amerikaitól eltérő, eredeti megoldás volt hivatva megoldani, az amit ÁLTALÁNOS KÉMIAI TECHNOLÓGIÁnak szokás nevezni.

Nem abban az értelemben, hogy például a vízlágyítás olyan technológia, amely minden gyárban előfordul és ezért általános, hanem abban, hogy minden technológiában az egyedi műveletekre való dekomponálás nélkül is fellelhetők



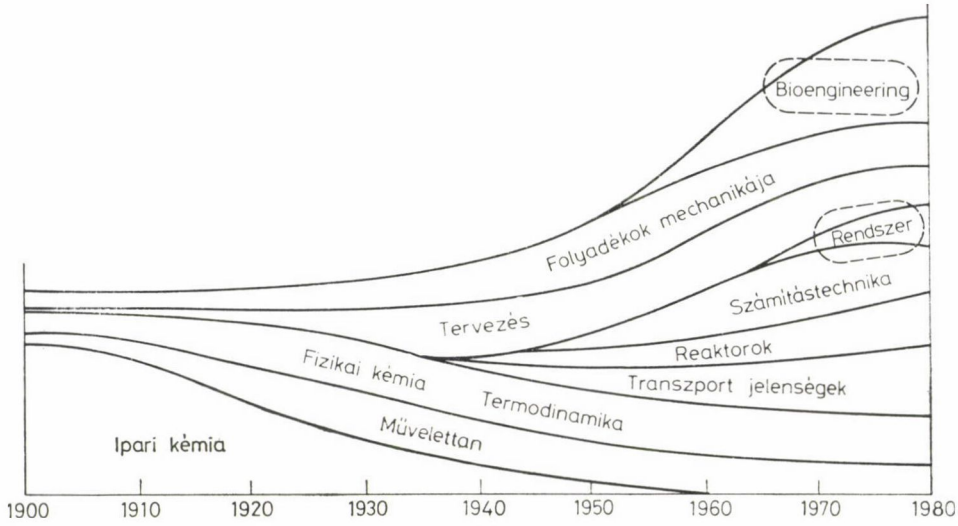
3. ábra



4. ábra

általános vonások, és ezeknek a kiemelése és elemzése az általános kémiai technológia tárgya. Ilyen például az önköltségcsökkenés törvénye, a léptékhatás törvénye, a recirkuláció elmélete stb. Az általános kémiai technológiának ez a felfogása, amely KORACH munkáiban és oktatási gyakorlatában lelhető fel [10, 11] párhuzamos VARGÁéval, annyiban minden esetre, hogy mindketten

integer tudománynak tekintették a kémiai technológiát. A kémiai technológia integritása azonban semmiképp sem oldhatja fel, és semmiképp sem tagadhatja, hogy bármely kémiai technológiai termelővonal műveleteknek sorbakapcsolt, párhuzamosan kapcsolt, by-passban vagy recirkulációs körbe kapcsolt hálózata, vagyis rendszere.



5. ábra

Így kapcsolódik az oktatás fejlődéstörténetébe a hetvenes években és ezek sajátjaként a rendszer fogalma, a rendszerszemlélet, a rendszermegközelítés, a rendszerelmélet. És ha visszatérünk a hierarchia-kapcsolatokat kifejező ábrára (6. ábra), akkor abban a RENDSZERELMÉLET helyét nem nehéz meglelni. A RENDSZERELMÉLET foglalja el — most már magasabb szintű tartalommal — azt a helyet, amely korábban az ANYAG- ÉS ENERGIAMÉRLEGEK elnevezésű tárgyat illette meg.

Ha most megkíséreljük tömören kifejezni ennek a második periódusnak a jellegzetességét, mégpedig úgy, hogy szembehelyezzük az elsőével, akkor a következőket mondhatjuk:

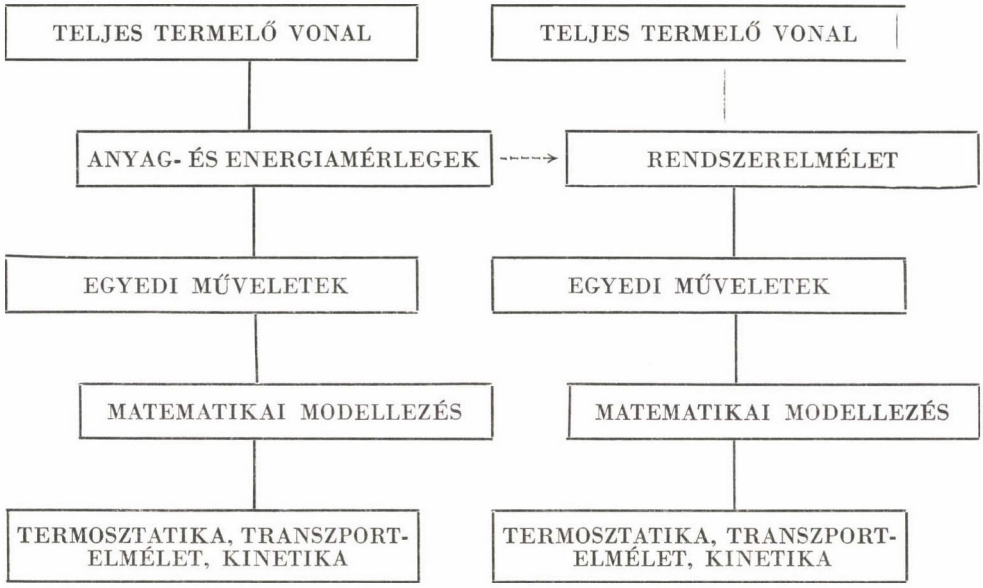
az első periódusban azt oktatták, hogyan kell ezt vagy azt kezelni, gyártani;
a második periódusban azt oktatták, *miért* kell adott helyzetben így vagy úgy cselekedni a vegyiparban.

8.3. *A harmadik periódus*

Visszatérve az 5. ábrára, a jobb felső sarokban *új hajtást* látunk: BIOENGINEERING. Természetesen más példát is említhetnék. Másvalaki más új hajtást rajzolt volna ide, egy harmadik megint mást. S ezekkel az új hajtá-

sokkal kapcsolatban térjünk vissza a hét évtized harmadik periódusára. Ez éppen csak megkezdődött.

Ennek a harmadik periódusnak jellegzetes gerinctárgyát egyelőre hiába keressük. Úgy véljük, hogy a második periódussal lezárul a vegyiparra orientált vegyészmérnökképzés korszaka, és a harmadik periódusba lépett oktatási intézmény már olyan szakemberek képzését vállalja magára, akik számára



6. ábra

nem a vegyipar az egyetlen vonzó munkaterület, hanem akik saját szaktudományuk szellemében való gondolkodásra és alkotásra a kemizálódó világban mindenütt képesek, ahol tevékenységükre, *pontosabban*: együttműködésre trenírozott tevékenységükre van szükség.

A harmadik periódus tehát a *jelen és a jövő*.

Mielőtt beszélünk erről, emlékezetükbe idézem, hogy mostanában

— a vegyipar extenzív fejlesztése után, de intenzív fejlesztésének és a népgazdaság kemizálásának korszaka *előtt* vagy annak *elején* vagyunk,
— a korszerű kutatási ipar feltételeinek létrehozása *után*, de a kutatás egységes rendszerének létrehozása *előtt* állunk,
— a képzésben a vegyiparra orientált képzési korszak *után* vagyunk, de olyan korszak *előtt*, amelyben a *képzés kitekint* az egész *népgazdaságra*.

És ezzel úgy vélem, kimutattuk, hogy *most is korszakváltás van a magyar vegyiparban, kémiai kutatásban és kémikusképzésben.* Az újdonság abban van, hogy ez a bennünket, kémikusokat érintő-érdeklő s a vegyipar, a kémiai tudományok és a kémikusképzés belső törvényei szerint zajló korszakváltás *ezúttal* egy világgazdasági korszakváltásba ágyazódva, s attól nem függetlenül megy végbe. Ez a korszakváltás a tudományos-technikai forradalom kibontakozásával is összefügg. Míg az első korszakváltás a tudomány — ezen belül a kémia — vonatkozásában azt jelentette, hogy a termelés a tapasztalati alapról a tudomány eredményeinek technológiai alkalmazásává vált, most megindul a tudomány *közvetlen termelőerővé* válásának folyamata: a gazdálkodás eredményességének és hatékonyságának egyre inkább meghatározó tényezőjévé válik a tudomány és a műszaki-technológiai fejlesztés, az innovációs folyamat gyorsasága és rugalmassága.

A tudomány megnövekedett társadalmi szerepét a szocialista társadalom viszonyai között a tudománypolitika is tükrözi: a tudomány fejlesztését legfelső szintű tudománypolitikai határozatok is biztosítják. A Magyar Szocialista Munkáspárt XI. kongresszusa is azt hangsúlyozta, hogy a tudományos technikai forradalom eredményeit és vívmányait egyesíteni kell a szocialista társadalom lehetőségeivel.

A tudományos-technikai forradalom — mint a világgazdasági korszakváltás egyik eleme — nemzetközi méretekben kibontakozó folyamat, és ennek hatása alól senki sem vonhatja ki magát, hacsak nem kockáztatják a tudományos és gazdasági haladástól való elmaradást. A tudományos-technikai forradalom és a világgazdasági korszakváltás ennyiben kihívást is jelent.

9. *Világgazdasági korszakváltás és hatása*

Az előzőkben elmondottak tanulságait le kell vonnunk népgazdaságunk számára is.

Arra van szükség, hogy népgazdaságunk képes legyen rugalmasan reagálni ezekre a hatásokra. Berend T. Iván az Akadémia tavalyi közgyűlésen elhangzott előadásában [12] arra figyelmeztetett:

> „A flexibilitás hiányában ugyanarra a gazdasági hatásra súlyosan sérülhet egy ország gazdasága, amiből egy másik, rugalmas reagálásra képes ország hatalmas előnyöket húzhat."
> „A 19. századi átalakulások közepette Dánia rendkívüli rugalmassággal állt át a gabonatermelésről a vaj és sertéshús termelésre és ezeknek exportorientált fejlesztése révén az I. világháborúig felzárkózott az iparosodott országok sorába. Svédország az 1890-es évektől a korábbi kitermelő ágazatokról állt át a feldolgozó ipar legkorszerűbb ágaira, s túlnyomó agrárnyersanyagtermelő szer-

kezetét a legfejlettebb ipari szerkezetre váltotta. Ugyanez a korszakváltás súlyos csapás volt a rugalmas reagálásra képtelen Portugáliában, Görögországban, Kelet-Európa legtöbb országában, melyek ezért a világpiaci agrárárak átalakulásától hosszú időre kiheverhetetlen sérüléseket szenvedtek, megrekedtek a régi szerkezetben és konzerválták elmaradottságukat."

Miben áll valójában ez a bizonyos szerkezetváltásnak nevezett átalakulás? Arról van szó, hogy számos olyan ipari termék, amelynek előállításához anyagot, munkaeszközt, ipari berendezést, begyakorlott, tapasztalt munkaerőt használunk fel, nem értékesíthetők kedvezően sem itthon, sem a világpiacon. Ezért abba kell hagyni az ilyen termékek gyártását, ki kell selejtezni a gyártó berendezést és más munkára kell állítani a munkaerőt.

Amilyen könnyű ezt elhatározni, esetleg kiselejtezni vagy kicserélni egy ipari berendezést, olyan nehéz más munkára átvinni a munkaerőt. Mert ha mondjuk egy fiákert taxira cserélünk ki, egyszerre keletkezik munkaerőfelesleg, tudniillik a kocsis, ugyanakkor munkaerőhiány, tudniillik a taxisofőr. Egy ilyen termékváltás időszükségletét nem az szabja meg, hogy mennyi idő alatt lehet a taxit beszerezni, hanem az, hogy mennyi idő alatt lehet a kocsisból sofőrt képezni. Az pedig eléggé kézenfekvő, hogy ez az átállási idő nagymértékben függ a szóban forgó személy *általános műveltségétől*, illetve ennek *korszerűségétől. E ponton elérkeztünk a mai magyarországi köznevelés alapproblémájához, ami pontosan a korszerű, aktív, általános műveltség tartalmi körülhatárolásában áll.*

10. *Korszerű kémikusképzés*

Minél inkább sikerül ez a körülhatárolás és a korszerű, aktív, általános műveltség átplántálása az ifjúságba, annál inkább várhatjuk, hogy — legalábbis ebből a szempontból — rugalmassá tesszük népgazdaságunkat, mobil munkaerővel foghatunk hozzá akármiféle aktuális szerkezetváltáshoz. Az imént példaként felhozott Dánia és Svédország, — s valamivel később Japán, rendkívüli rugalmasságának fő tényezője: oktatási rendszerük különleges fejlettségében volt.

A korszerű, az aktív általános műveltségnek a kemizálás korszakában kétségkívül van „*kémiai komponense*" is, ám ezt a műveltségi komponenst nehogy valamiféle tételes és lexikális kémiai ismeretanyagként fogjuk fel. Amíg például a korszerű, az aktív általános műveltség zenei komponenséről és arról, hogyan lehet erre nevelni, évtizedek óta van fogalmunk és pozitív tapasztalatunk; a kémiai komponens tartalmát és oktatási módszertanát kidolgozni még előttünk álló, de halaszthatatlanul reánk váró feladat. Amivel ismét csak azt hangsúlyozom, hogy a vegyipar intenzív fejlesztése és a népgaz-

daság kemizálása olyan kihívás, amely érinti a legnagyobb „iparágat", az oktatást is. Erre a kihívásra általunk, kémikusok által kikutatott módon kell a pedagógus feleletet megadni.

Egyre újabb és egyre több feladat tárul elénk, vegyészek elé, ha nem hunyunk szemet korunk problémái előtt, hanem nyitott szemmel megkeressük azokat. Erre azért hívom fel a figyelmet, mert napjainkban divat vegyésztúltermelésről meg látens vegyész-munkanélküliségről beszélni. Úgy látszik, hogy a feladatok és a vegyészek *nem találnak mindig egymásra*, mert a vegyiparra orientált vegyészképzés mobilitási gyengeségeket hozott létre.

A vegyiparra orientált tömeges vegyész- és vegyészmérnökképzés a negyvenes évek végén kezdődött, de ez az orientáció a kémia szakos tanárok képzésében is helyet kapott, sőt a középiskolai oktatás kémiaanyagát is érintette. Akkor ez a meghirdetett iparosítási politikára adott *helyes* válasz volt. Íme, ezért lehet ma figyelemre méltó vegyiparunk, mert oktatási intézményeink kellő időben, kellő létszámban, megfelelő képzési módszerrel erre a *vegyiparra orientált* szakemberek ezreit bocsátották ki. Az volt a fontos, hogy ezek a szakemberek tudjanak vegyi gyárat építeni, üzemet bejáratni, zavarmentesen üzemeltetni, üzemzavart elhárítani, terméket kibocsátani. Akkor és negyedszázadon át a gazdaság vegyitermékéhségét kellett csillapítani, és evégre rendelt vegyipar épült fel. Ám mostanában új jelenségre kell figyelnünk. A fogyasztó ágazatok vegyitermékéhségét felváltotta a választékos ízlés. Nem akármiféle vegyi termékre van szükség manapság, hanem a szelektíven legjobb használati értékre. Ha egy negyedszázaddal ezelőtt a mezőgazdaság azt kérte a vegyipartól, hogy adjon több pétisót, ma azt kéri, hogy adjon megadott összetételű N-P-K granulált műtrágyát, amely ősszel kiszórható, de csak a tavasz első felében oldódik fel a talajban megfelelő ütemben.

Ez jogos igény, mert a kemizálás többek között azzal is jellemezhető tendencia, hogy a vegyipar éppen a szelektíven legjobb használati értéket adja a felhasználónak. Ez azonban újféle kapcsolat a vegyi terméket előállító és azt felhasználó ágazat között. Ez nem egyszerű piaci kapcsolat, hanem olyasféle, amely bizonyos tanácsadást, bizonyos szolgáltatást is magában foglal, amely nélkül a szelektíve legjobb használati érték célszerű alkalmazására nincs is kilátás.

Természetesen nem azt állítom, hogy ennek az újféle kapcsolatnak a létrehozására, ennek az újféle feladatnak a megoldására — amely végül is a vegyiparon belül az *intenzív* fejlesztést, a népgazdaságban a *kemizálást* jelenti — nem felelnek meg eléggé a negyedszázad alatt kiképzett és főleg a vegyiparban praxist szerzett kollégák, hanem arra, hogy a jövő negyedszázadban az újféle feladatra, az intenzív fejlesztésre, a kemizálásra kell leendő kollégáinkat kiképezni. De mégsem azt kell elsősorban oktatni számukra, hogy miképp kell gyártani megadott összetételű és oldódási tulajdonságú N-P-K granulált műtrágyát, hanem azt az elméleti alapot — kifejlesztve bennük egyszersmind az

elmélet alkalmazásának készségét is —, amely *elvezet* az adott helyen és adott időben megfelelő megoldáshoz.

Ezzel tulajdonképpen eljutottunk egy, a vegyészképzést illető aktuális kérdéshez. Ugyanis, amikor csaknem egy évtizeddel ezelőtt kísérleteket kezdtünk a többfokozatú oktatással a Budapesti Műszaki Egyetem Vegyészmérnöki Karán és a Veszprémi Vegyipari Egyetemen [13, 14, 15] akkor a kísérlet hátterében az a felismerés állott, hogy a vegyiparban vannak olyan vegyészi funkciók, melyeknek az ellátására alkalmas szakemberek kiképzése *biztosan* nem igényel több mint három esztendőt, míg olyan funkciók is vannak, amelyeknek az ellátására alkalmas szakemberek kiképzése *biztosan* több, mint az utóbbi időkben kialakult képzési idő, — természetesen ebben a vonatkozásban gondolok a további fokozatokra is, és a rákövetkező rendszeres továbbképzésre is. Az új oktatási forma kiállta a próbát mint forma. Ám ha komolyan vesszük, s nem csupán divatos jelszónak tekintjük a korszakváltást, amiről szó volt, akkor ma újra feleletet kell adni arra a kérdésre, hogy milyen tananyag és oktatási módszer töltse meg tartalommal ezt a formát. Amikor a mobilitási gyengeségek elleni orvosságként az elméleti alapok fontosságát hangsúlyoztam az imént, továbbá, amikor az elmélet alkalmazásának készségéről beszéltem, választ adtam a tananyagmérleg aktuális kérdésére is. Természetes, hogy az előbb elmondottaknak megfelelő egyetemi oktatás csak az önálló kutatás terén is [16] helytálló tantestületek működésével létesíthető. *Az egyetem csakis akkor felelhet meg aktuális oktatási feladatainak, ha egyszersmind tudományos műhely is.*

Az oktatás pozíciójából fogalmaztam meg, hogy az oktatás és kutatás új szintézisére van szükség. Ma már természetesen nem feltétlenül az egyetem zárt kerítése mögött kell ennek az egységnek kialakulnia, ahogyan THAN KÁROLY képzelte száz esztendővel ezelőtt. Napjainkban — a tudomány mindinkább termelőerővé válása folyamatában — a kutatás a társadalmi munkamegosztás külön ágává vált, amelynek már-már iparági méretei kialakították saját, az oktatástól független intézményeit, a kutatásra specializált intézmények egész hálózatát.

Amikor az oktatás és kutatás új szintéziséről beszélek, arra is gondolok, hogy a két intézményrendszert még részben elválasztó kerítésen kaput kell vágni ahhoz, hogy az oktatás és kutatás új szintézise létrejöjjön.

Ma már nem elég az, hogy az egyetemeken eredményes kutatás is folyjék — bár ez változatlanul alapvető feltétele a színvonalas és korszerű szakemberképzésnek. Arra is szükség van, hogy a kutatást — amely az elmúlt évtizedekben részben elkülönült az egyetemektől — közelebb hozzuk az oktatáshoz. A két intézményrendszer közelítését jelenti az is, hogy a kutatóintézetekben dolgozókat az egyetemi oktatásba is bevonjuk.

Amikor THAN KÁROLY székfoglalóját tartotta, egyetemi reformra volt kilátás. Székfoglalóját is felhasználva — a Tudós Társaság részéről mintegy

üzenetet küldött az oktatási kormányzatnak. Napjainkra az Akadémia — Tudós Társaság — helye és szerepe a társadalomban alapvetően megváltozott, jelentősége összehasonlíthatatlanul nagyobb lett, nemcsak az oktatási kormányzattal, hanem a társadalom és a gazdasági irányítás szerveivel kialakult szoros és közvetlen együttműködés tekintetében is.

A politika ma már minden lényeges kérdésben igényli a tudomány művelőinek aktív közreműködését a döntések megalapozásában, ennek során rendszeresen kikéri az Akadémia véleményét is. Az Akadémiának azonban még ilyen körülmények között is megkülönböztetett felelőssége van az egyetemek, az egyetemi oktatás tekintetében, hisz az egyetemek nemcsak a tudományos kutatás fontos műhelyei, hanem a tudományos kutatók nevelésének a központjai is. Az új tudósgenerációk, a Tudós Társaság leendő tagjai is elsősorban olyanok lesznek, amilyen szellemben az egyetemek elindítják őket. Ezért az Akadémiának folyamatosan kell foglalkoznia az egyetemi oktatással, elő kell segítenie színvonalának emelését, permanens tökéletesítését. Mert az egyetemeken ma, a tudományos-technikai forradalom kibontakozása korában, a növekvő társadalmi igények — mennyiségiek és minőségiek — következtében, nem annyira egyetemi reformok, mint a megfelelő stabilitás mellett — az állandó megújulás révén tarthatnak lépést a tudomány fejlődésével.

*

Fejtegetéseim végére érve — a székfoglalók hagyományai szerint —, köszönetemet fejezem ki mindazoknak a tanítványaimnak és tanáraimnak, kollégáimnak és barátaimnak, munkatársaimnak — közöttük is elsősorban azoknak, akikkel az utóbbi tizenöt évben az Oktatási Minisztériumban, az ezt megelőző tizennyolc évben a veszprémi tudományos intézményekben és a Budapesti Műszaki Egyetemen együttműködni szerencsém volt.

E számomra oly jelentős percekben különös meghatottsággal kell felemlítenem Erdey-Grúz Tibor és Varga József nevét. Mindketten olyan emberek, olyan tudós egyéniségek voltak, akiknek személyében kivételes egységbe ötvöződött a kutatói és az iskolateremtői tehetség. Az ő példájuk, életművük nagy értékű, követendő példa az oktatás és kutatás egysége, továbbá a tudás, az emberi morál tekintetében egyaránt.

Megtiszteltetésnek tartom, hogy az Akadémia azon osztályának rendes tagja lehetek, amelyben ők is tevékenykedtek.

IRODALOM

1. Than K.: Az egyetemi tanítás lényegéről. Akadémiai Értesítő 5, 13—30 (1871).
2. Wartha V.: Rektori megnyitó beszéd a Kir. József-Műegyetem 1896/97. tanévének megkezdésekor. A Kir. József-Műegyetem 1896/97-ik tanévének megnyitásakor 1896. okt. 11-én tartott beszédek 27—41. old. A Pesti Lloyd-Társulat Könyvnyomdája, Budapest, 1896.
3. Than K.: Chemia. Emlékkönyv a Királyi Magyar Természettudományi Társulat félszázados jubileumára. Budapest, 1892. 62. o.

4. BENEDEK P.: A Veszprémi Vegyipari Egyetem feladatai és lehetőségei a magyar vegyipar műszaki fejlesztésében. Felsőoktatási Szemle *5*, 368. (1956)
5. SZEKÉR GY.: Kemizálás a népgazdaságban. Műszaki Könyvkiadó, Budapest, 1971.
6. HOUGEN, O. A.: Seven decades of Chemical Engineering, Chemical Engineering Progress *73*, No. 1. 89—104. (1977)
7. WARTHA V.: Chemiai technológia I. rész. Királyi Magyar Természettudományi Társulat, Budapest, 1906.
8. WARTHA V.: Vaskohászat és építőanyagok technológiája. (Wartha Vince előadása után kiadták 1877/78-ban Bernauer Izidor és Tinkel Rezső.) Budapest, 1877/78. tanévben.
9. ARIS, R.: Academic Chemical Engineering in an Historical Perspective, Industrial and Engineering Chemistry Fundamentals *16*, No. 1. 1—5. (1977)
10. KORACH M.: A léptékhatás a kémiai technológiában. MTA Kémiai Tudományok Osztályának Közleményei *11*, 205. (1959)
11. POLINSZKY K., BLICKLE T.: Műszaki kémiai optimálás. Tankönyvkiadó, Budapest, 1973.
12. BEREND T. I.: Mai gazdaságpolitikánk — történelmi összefüggésben. Magyar Tudomány *22*, 429. (1977)
13. POLINSZKY, K., KORCSOG, A., SZEBÉNYI, I.: Some new aspects of engineering education in Hungary, Scientific World *17*, No. 1. 12. (1973)
14. POLINSZKY, K., KORCSOG, A., SZEBÉNYI, I.: New ways of training engineers, Technical University Press-Documentation Budapest, 1975.
15. KORCSOG, A., ROHONYI, A. et al.: Experiments of two-level training in Hungarian higher education. Higher Education *6*, 1. (1977)
16. POLINSZKY, K., PÁRIS, GY., SZEBÉNYI, I.: The role of university research in Hungary, Scientific World *22*, No. 4. 26 (1977).

Kémiai Közlemények 50. kötet 1978 p. 427—445

SZILÍCIUMVEGYÜLETEK ÉS GERMÁNIUMVEGYÜLETEK MOLEKULAGEOMETRIÁJÁNAK NÉHÁNY KÉRDÉSE*

HARGITTAI ISTVÁN
a kémiai tudományok doktora

ROZSONDAI BÉLA
a kémiai tudományok kandidátusa

(MTA Központi Kémiai Kutató Intézete, Budapest)

Érkezett: 1978. január 6-án

Bevezetés

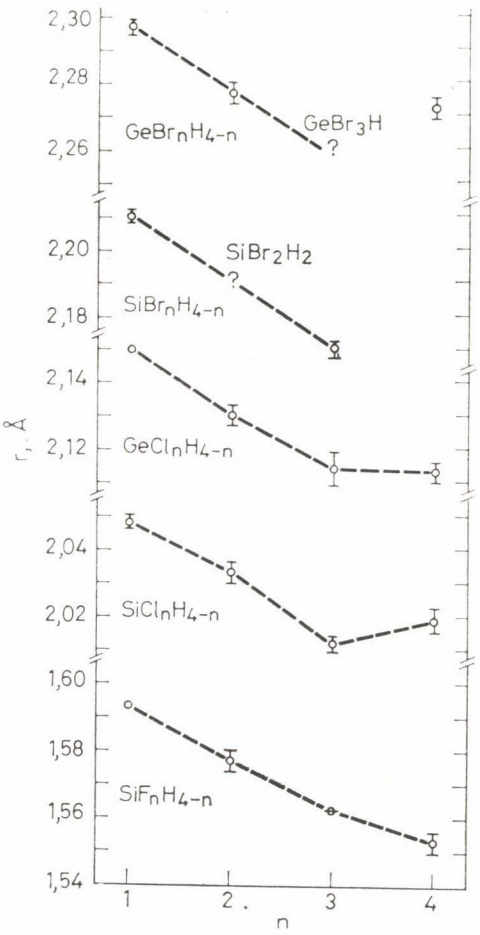
Ma már viszonylag sokat tudunk a szilíciumvegyületek molekulaszerkezetéről. Ez azonban inkább a különféle kémiai és fizikai, valamint elméleti számítási módszerekkel nyert adatok halmazát jelenti, mint jól kezelhető, egységes képet. A szilíciumkémia jelentőségét és az ezen a téren kifejtett erőfeszítéseket figyelembe véve ez kissé lehangoló, de ugyanakkor kihívást is jelent mindannyiunk számára.

A jelen összefoglaló célja az, hogy számot adjon a szilíciumvegyületek molekulageometriájára vonatkozó ismereteink jelenlegi állásáról, néhány fontosabb vegyületosztály jellegzetes szerkezeti vonásaira összpontosítva a figyelmet. A molekulageometria a molekulaszerkezetnek csupán része, de a geometriai változások feltárása egy-egy vegyületsorozatban már eddig is hasznos eszköznek bizonyult a kémiai kötés tanulmányozásában. Feladatunknak a gőzfázisú molekulageometriai adatok rendszerezését és a jellegzetes változások feltárását tekintjük, nem pedig azok kötéselméleti értelmezését. A legjellegzetesebbnek tartott szerkezeti változások esetében azonban megvizsgáljuk, hogy azokra mennyiben alkalmazhatók a (d— p)π kölcsönhatásokra, a kötésben nem levő atomok közötti kölcsönhatásokra és a vegyértékhéj-elektronpárok taszítására (VSEPR) vonatkozó elképzelések. Összefoglalónkban a szilíciumvegyületekkel együtt tárgyaljuk a germániumvegyületeket is.

Egyszerű szilán- és germánszármazékok

Különösen az utóbbi években nagyon sok egyszerű szilán- és germánszármazék molekulageometriáját határozták meg elektrondiffrakcióval és mikrohullámú spektroszkópiával. Ezekben a származékokban elsősorban a H, CH_3, F, Cl és Br ligandumok a legváltozatosabb kombinációkban fordulnak elő. A kötéshosszak változására jellemző, hogy a halogén ligandumok száma-

* A Kovalens Szervetlen Vegyületek Munkabizottság 1977. november 9-i ülésén elhangzott előadás (H. I.) alapján.



1. ábra. Si—X és Ge—X kötéshosszak változása az X halogénatomok számával

nak növekedésével, az 1→2→3 sorban, r(A—X) csökken, ahol A = Si vagy Ge, X pedig halogén. Erre példákat az 1. ábra és az 1. és 2. táblázat adatai mutatnak.* Úgy tűnik, hogy a rendelkezésre álló adatok alapján az eddig nem tanulmányozott dibróm-szilánban az Si—Br kötést 2,19 Å, a tribróm-germánban pedig a Ge—Br kötést 2,26 Å körüli hosszúnak becsülhetjük. A halogénatomok számának növekedésével az Si—C, illetve Ge—C kötések is rövidülnek, amit a 2. ábra és a 2. táblázat adatai mutatnak. Az utóbbi tartalmazza a klór-

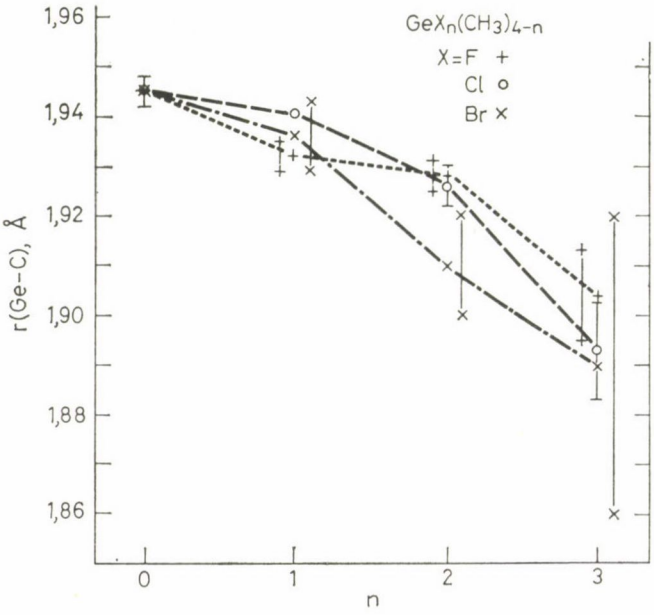
* A különböző módszerekkel nyert adatok pontos összehasonlításakor figyelemmel kell lennünk azok fizikai jelentésére. Mivel azonban a jelen összefoglalóban vizsgált változások általában meghaladják a különböző átlagszerkezetek közötti eltéréseket, az egyszerűség kedvéért nem tüntetjük fel, hogy a molekulageometria melyik reprezentációjáról van szó. A táblázatokban kerek zárójelben közölt bizonytalanságok az utolsó értékes jegyre vonatkoznak. További gőzfázisú molekulageometriai adatok és hivatkozások találhatók a LANDOLT—BÖRNSTEIN-féle kézikönyvben [1], a régebbi vizsgálatokról pedig SUTTON kézikönyvében [2].

1. táblázat

Szilícium—halogén és germánium—halogén kötéshosszak AX_nH_{4-n} *molekulákban* (A = Si, Ge; X = F, Cl, Br; n = 1, 2, 3, 4)

Vegyület	r(Si—X), Å	Irodalom	r(Ge—X), Å	Irodalom
X = F				
AFH_3	1,593	[3]	1,732	[1]
AF_2H_2	1,577(3)[a]	[4]		
AF_3H	1,5624(1)	[5]		
AF_4	1,554(3)	[1]	1,67(3)	[2]
X = Cl				
$AClH_3$	2,048(2)	[6]	2,150	[12]
ACl_2H_2	2,033(3)	[7]	2,130(3)	[13]
ACl_3H	2,0118(9)	[8]	2,114(5)[a]	[14]
ACl_4	2,018(4)	[9]	2,113(3)	[15]
X = Br				
$ABrH_3$	2,210(2)	[10]	2,2970(2)	[16]
ABr_2H_2			2,277(3)	[13]
ABr_3H	2,170(1)	[11]		
ABr_4			2,272(1)	[17]

[a] A hibabecslés [1]-ből.



2. ábra. A Ge—C kötéshossz változása a germániumatom elektronegatív ligandumainak számával

2. táblázat

A kötéshosszak változása a szilán, germán és sztannán metil-halogén-származékaiban

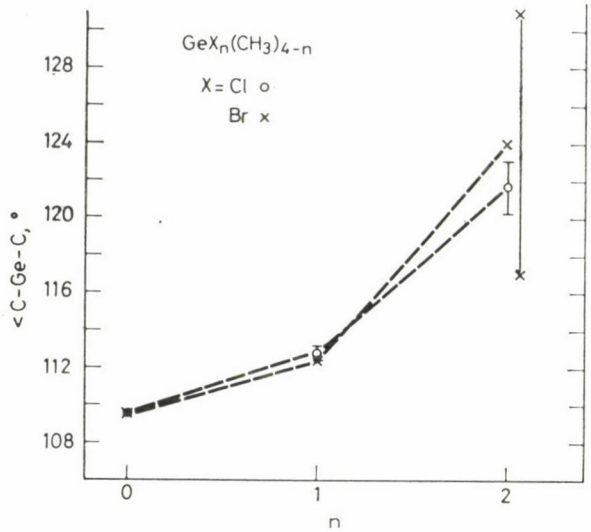
Vegyület	r(Si—X), Å	r(Si—C), Å	r(Ge—X), Å	r(Ge—C), Å
$A(CH_3)_4$		1,875(2) [18]		1,945(3) [28]
$AH(CH_3)_3$		1,868(2) [19]		1,947(6) [29]
$AH_2(CH_3)_2$		1,867(2) [20]		1,95(1)[a] [30]
AH_3CH_3		1,867(3)[a] [21]		1,9453(5) [31]
X = F				
$AF(CH_3)_3$			1,742(9)	1,932(3) [32]
$AF_2(CH_3)_2$			1,739(2)	1,928(3) [33]
AF_3CH_3	1,574(7)	1,812(14) [22]	1,714(2)	1,904(9) [33]
X = Cl				
$ACl(CH_3)_3$	2,02(5)	1,857(10) [23]	2,170(1)	1,940 [34]
$ACl_2(CH_3)_2$	2,053	1,855 [24]	2,155(4)	1,926(4) [35]
ACl_3CH_3	2,02(2)[a]	1,88(3)[a] [25]	2,132(3)	1,893(10) [36]
X = Br				
$ABr(CH_3)_3$	2,24(2)	1,81(2) [26]	2,323(1)	1,936(6) [37]
$ABr_2(CH_3)_2$			2,303(2)	1,91(1) [38]
ABr_3CH_3	2,175(20)[a]	1,90[b] [27]	2,276(2)	1,89(3) [38]

Vegyület	r(Sn—Cl), Å	r(Sn—C), Å
$Sn(CH_3)_4$	—	2,144(3) [39]
$SnCl(CH_3)_3$	2,354(8)	2,108(6) [40]
$SnCl_2(CH_3)_2$	2,327(4)	2,109(9) [41]
$SnCl_3CH_3$	2,306(3)	2,10(2) [40]
$SnCl_4$	2,281(4)	[42]

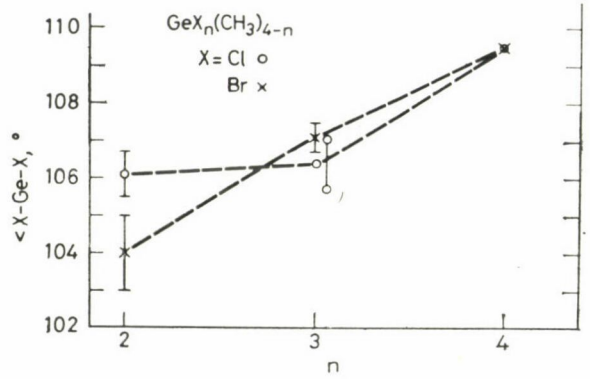
[a] A hibabecslés [1]-ből.
[b] Peltételezett érték.

metil-sztannánok sorozatára meghatározott Sn—Cl és Sn—C kötéshosszakat is, amelyek hasonlóan változnak. Az említett változások mind teljes összhangban vannak a VSEPR modellel, nevezetesen azzal a szabállyal, amelyik a ligandumok elektronegativitásának a hatását írja le. Ugyanezt mondhatjuk el a kötésszögek változásáról is. Adott molekulában a központi atom különböző ligandumai közül a nagyobb elektronegativitásúak alkotnak kisebb kötésszöget. A nagyobb elektronegativitású ligandumok számának növekedésével (0 → 1 →2) a kisebb elektronegativitású ligandumok alkotta kötésszög kinyílik (3a. ábra). A nagyobb elektronegativitású X atomok számának növekedésével (2 → 3 → 4) az X—A—X kötésszög nagyobbá válik (3b. ábra).

Az AX_4 és az AX_3R (R = H vagy CH_3) molekulák X—A—X kötésszögeinek összehasonlítása általában alátámasztja a VSEPR modell elektro-



3a. ábra. A germánium kötésszögeinek (C—Ge—C) változása elektronegatív ligandumainak (X = Cl, Br) számával

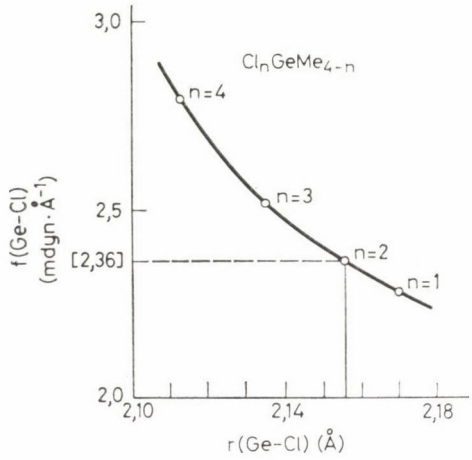


3b. ábra. A germánium kötésszögeinek (X—Ge—X) változása elektronegatív ligandumainak (X = Cl, Br) számával

negativitási szabályának érvényességét, míg az A—X kötéshossz változásának irányát, az adatok tanúsága szerint, nem jelezhetjük előre.

Az A—X kötések hossza és nyújtási erőállandója között a várt összefüggés figyelhető meg: a hosszabb kötésnek kisebb nyújtási erőállandója van. Erre példa a metil-klór-germánok Ge—Cl kötésének adatai, amelyeket a 4. ábrán mutatunk be. Ezekkel az adatokkal összhangban a germánium-diklorid erőállandója (2,22 mdyn/Å [43]; 2,08 mdyn/Å [44]) jóval kisebb, kötéshossza pedig (2,186(4) Å [45]) jóval nagyobb, mint a germánium-tetrakloridé (4. ábra).

A metil-klór-germánok molekulageometriájára vonatkozó részletes ismeretek fényében különösen feltűnő, hogy az analóg szilíciumvegyületek sorozatának az adatai hiányosak és bizonytalanok.



4. ábra. A Ge—Cl kötés hossza és nyújtási erőállandója metil-klór-germánokban. A dimetil-diklór-germán Ge—Cl nyújtási erőállandója a többi adat alapján becsült érték

Aminszármazékok és analóg vegyületek

A szilíciumvegyületek molekulaszerkezete iránti érdeklődés egyik forrása a triszilil-amin szerkezetének felderítése volt, amelyről HEDBERG 1955-ben számolt be elektrondiffrakciós vizsgálat nyomán [46]. HEDBERG eredményét később újravizsgálat [47] is igazolta. A nitrogén-kötések konfigurációja a triszilil-aminban a kísérleti hibán belül síkbeli, szemben a trimetil-amin piramisos (<C—N—C 110,6 ± 0,6° [48]) nitrogén kötéskonfigurációjával. Ugyancsak síkbeli nitrogén kötéskonfigurációt határoztak meg a trigermil-aminban. Az elektrondiffrakciós vizsgálatok nyomán az is kiderült, hogy már két szililcsoport jelenléte is elegendő ahhoz, hogy a nitrogén kötéskonfigurációja síkbelivé váljék. Ugyanakkor egyetlen szililcsoport hatása erre még nem elegendő, bár már ez is jelentékenyen megnöveli a kötésszögeket. A megfelelő adatokat a 3. táblázat tartalmazza. Ugyancsak érdekes, hogy ha egyetlen szililcsoport kapcsolódik csak a nitrogénatomhoz, de a szililcsoportban a szilícium ligandumainak nagy az elektronegativitása, akkor a nitrogén kötéskonfigurációja megint csak síkbeli (3. táblázat).

Ugyanakkor a triszilil-foszfinban a foszfor kötéskonfigurációja a trimetil-foszfinhoz képest alig változik* (a kötésszög még inkább valamivel

* Bár eredetileg a rezgési spektrumok alapján a triszilil-foszfint síkbelinek gondolták [52].

3. táblázat

A nitrogénatom kötésszögeinek összege és az Si—N *kötéshossz szilil-aminokban*

Vegyület	$\Sigma\alpha_N$	r(Si—N), Å	Irodalom
$N(CH_3)_3$	332°	—	[48]
$H_3SiN(CH_3)_2$	351°	1,715(4)	[49]
$F_3SiN(CH_3)_2$	360°	1,654(15)	[50]
$Cl_3SiN(CH_3)_2$	360°	1,657(12)	[50]
$(H_3Si)_2NCH_3$	360°	1,726(3)	[51]
$(H_3Si)_3N$	360°	1,734(2)	[47]

4. táblázat

A nitrogéncsoport elemeinek kötésszögei metil-, szilil- és germilszármazékokban

$(CH_3)_3N$		$(CH_3)_3P$		$(CH_3)_3As$			
110,6(6)°	[48]	98,6(3)°	[54]	96(3)°	[57]		
$(SiH_3)_3N$		$(SiH_3)_3P$		$(SiH_3)_3As$		$(SiH_3)_3Sb$	
119,7(1)°	[47]	96,5(5)°	[55]	93,8(2)°	[58]	88,6(2)°	[56]
$(GeH_3)_3N$		$(GeH_3)_3P$					
120°	[53]	95,4(5)°	[56]				

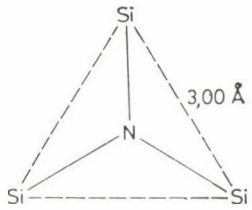
kisebb), és a trigermil-foszfinban szintén hegyesen piramisos nitrogén kötéskonfiguráció van. Az adatokat — néhány továbbival kiegészítve — a 4. táblázatban gyűjtöttük össze.

A triszilil-amin kötéskonfigurációjának síkbeliségét általában a nitrogén magános (2p) elektronpárja és a szilícium 3d pályái közötti kölcsönhatással értelmezik. Ez a magyarázat ésszerűnek tűnik, és ezzel az is összhangban van, hogy a szilil-dimetil-amin-származékokban az elektronegatív szilícium-ligandumok hatására a (d—p)π kölcsönhatás fokozódik. Ugyanakkor nem lenne helyes a triszilil-foszfin hegyesen piramisos foszfor kötéskonfigurációját közvetlen bizonyítéknak tekinteni arra vonatkozóan, hogy ebben a molekulában a d-pályák kölcsönhatása kizárt.

Felvetődik azonban a kérdés, hogy a tárgyalt geometriai változások értelmezhetők-e más kölcsönhatásokkal is. Jóllehet korábban már elvetették [59] azt a gondolatot, amely szerint a térgátlások különösebben jelentősek lennének a szilíciumvegyületek molekulaszerkezetében, BARTELLnek az atom — atom kölcsönhatások fontosságára vonatkozó gondolatait [60] GLIDEWELL a szilíciumvegyületekre is sikerrel alkalmazta [61]. Olyan molekulákat alapul véve, amelyekben az Si—X—Si kötésszög (X = NH vagy O) szabadon változhat, azt figyelte meg, hogy az Si . . . Si atomtávolság 3,10 Å körüli. Ennek megfelelően a szilícium nem-kötő atomrádiuszát (R_{Si}) 1,55 Å-nek posztulálta. Hasonló módon a szén, illetve germánium nem-kötő atomrádiuszát R_C = 1,20

Å-nek, illetve $R_{Ge} = 1{,}58$ Å-nek posztulálta.* Az előbbieknek megfelelően, ha egy aminban a nitrogén piramisos konfigurációja közelebbi atom—atom kölcsönhatásokat eredményez, mint ami a nem-kötő atomrádiuszoknak megfelelne, akkor a fellépő feszülést a kötésszögek kinyílása csökkenti.

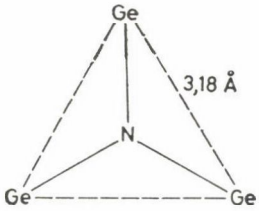
A triszilil-aminban a trimetil-amin 110,6°-os kötésszögéhez 2,85 Å-ös Si . . . Si távolság tartozna. Ehelyett a síkbeli konfigurációnak megfelelő (maximálisan lehetséges) 120°-os kötésszöghöz 3,00 Å-ös Si . . . Si távolság tartozik.



Az N-szilil-dimetil-aminban természetesen csak Si . . . C és C . . . C kölcsönhatásokat kell tekinteni. Viszont ennek a szerkezetnek az N-(trifluor-szilil)-dimetil-amin szerkezetével való összehasonlításánál figyelembe kell venni a nem kötésben levő atomok közötti kölcsönhatások növekedését annak következtében, hogy az Si—N kötés mintegy 0,06 Å-mel rövidebb. Önmagában persze a kötésrövidülés lehet az erősebb (d—p)π kölcsönhatás következménye.

A fenti meggondolások természetesen nem döntik el azt a kérdést, hogy valójában mi is a döntő hatás a triszilil-amin szerkezetének kialakulásában. Mindenesetre helyesebbnek látszik többféle hatás együttes fellépésére gondolni. Az is feltételezhető, hogy a síkbeli kötéskonfiguráció előnyös a (d—p)π kölcsönhatás kialakulása szempontjából.

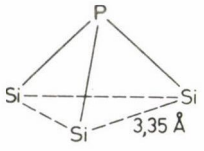
A germánium—germánium taszításoknak a trigermil-amin síkbeli kötéskonfigurációjának kialakításában is jelentőségük lehet. A Ge . . . Ge távolság alig nagyobb,

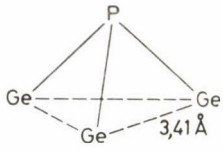


mint a posztulált R_{Ge} kétszerese.

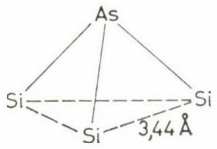
* Bartell ugyancsak az egy kötésszöggel elválasztott atomok közötti távolságokat figyelembe véve a H, C, N, O, F, Cl nem-kötő rádiuszát e sorrendben 0,92, 1,25, 1,14, 1,13, 1,08 és 1,44 Å-nek posztulálta [60].

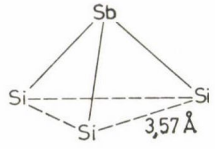
Ezzel szemben a triszilil-foszfin molekula hegyesen piramisos kötéskonfigurációjában is a szilíciumatomok jóval távolabb kerülnek egymástól, mint $2R_{Si}$.





Hasonló a helyzet a trigermil-foszfinban, továbbá a triszilil-arzinban és a triszilil-sztibinben is.





A kötésrövidülések (vö. 3. táblázat) inkább tulajdoníthatók egyértelműen a (d—p)π kölcsönhatások erősödésének. Ebből a szempontból érdekes összehasonlítani az E—N kötéshosszak alakulását az E = Si, P, S, Cl sorban. Az 5. táblázat bemutatja az egyes kötéshosszakra a rendelkezésre álló kísérleti adatok átlagát, az egyes kötésre becsült értéket és különbségüket. A szilíciumtól a klór felé haladva a becsült egyes kötéshez viszonyított rövidülés fokozatosan csökken, ami jelentheti a (d—p)π kölcsönhatások fokozatos csökkenését.

A disziloxán és hasonló rendszerek

A nitrogén kötéskonfigurációjának változásán kívül az oxigén kötésszögének változása egy másik olyan jellegzetesség, amely a szilícium szerkezeti kémiáját különösen érdekessé teszi. A disziloxán-molekulában az oxigén kötés-

5. táblázat

E—N *kötések rövidülése a becsült egyes kötéshez képest*
(E= Si, P, S, Cl)

E (Elem)	r(E—N), Å		
	kísérleti*	becsült**	Δ
Si	1,71	1,82	0,11
P	1,68	1,76	0,08
S	1,66	1,72	0,06
Cl	1,75	1,69	—0,06

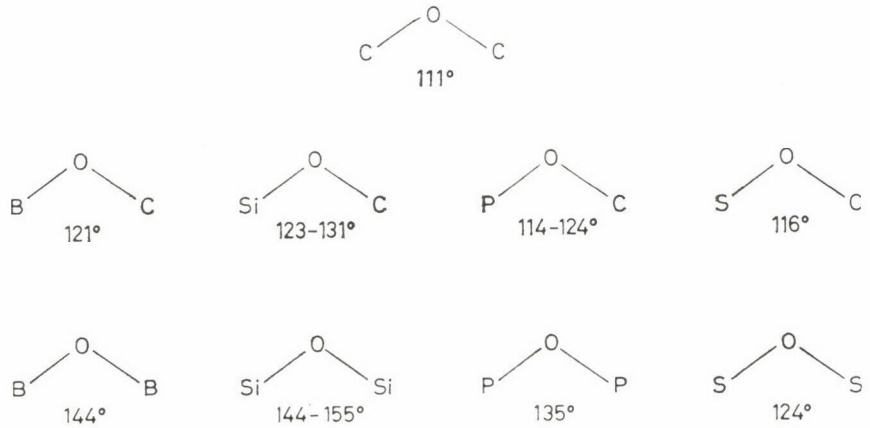
* E—N< rendszerekre ismert kötéshosszak átlaga.
** A Schomaker—Stevenson-egyenlet alapján [62], elektronegativitási korrekcióval.

6. táblázat

Oxigén- és kén-kötésszög néhány egyszerű molekulában

$(CH_3)_2O$ 111,7(3)° [63]	$(CH_3)_2S$ 99,2(6)° [66]
$(SiH_3)_2O$ 144,1(9)° [64]	$(SiH_3)_2S$ 97,4(7)° [67]
$(GeH_3)_2O$ 126,5(3)° [65]	$(GeH_3)_2S$ 98,9(1)° [65]

szöge jóval nagyobb, mint a dimetil-éterben, amint azt a 6. táblázat adatai mutatják. Ugyanakkor a dimetil-szulfid és diszilil-szulfid kén-kötésszöge között alig van eltérés. Az oxigén kötésszögének növekedését általában azzal értelmezik, hogy az oxigén magános elektronpárjait a szilícium 3d pályáira adja át. Hasonlóan kölcsönhatást tételeznek fel az oxigén magános elektronpárjai és a germánium 4d pályái között a digermoxán molekulában. A germániumszármazék kisebb kötésszögét azzal értelmezik, hogy a germánium 4d pályái a szilícium 3d pályáinál nagyobb energiájúak és diffúzabbak, ami nehezíti a kölcsönhatást. Az oxigén kötésszögének változásai ugyanakkor jól értelmezhetők a kötésben nem levő atomok taszításával is. A dimetil-éter oxigén-kötésszögének átvitele a disziloxánba és a digermoxánba 2,69 Å és 2,91 Å Si . . . Si, illetve Ge . . . Ge atomtávolságot eredményezne, míg a valóságban r(Si . . . Si) = 3,11 Å és r(Ge . . . Ge) = 3,15 Å. A hexametil-disziloxánban és a hexametil-digermoxánban további kötésszög-növekedés figyelhető meg (148 ± 3° [68], illetve 141 ± 2°* [69]). A diszilil-szulfid kis kén-kötésszöge összhangban van azzal, hogy az 3,21 Å-ös Si . . . Si távolságnak felel meg, a digermil-szulfidban pedig r(Ge . . . Ge) = 3,36 Å. Érdekes az oxigén kötésszögét az



5. ábra. Az oxigén kötésszöge különböző molekulákban (az adatokat és forrásokat l. [111])

* A hibabecslés [1]-ből.

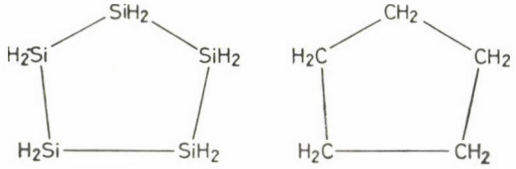
E—O—C és az E—O—E kötésrendszert tartalmazó molekulák sorában (E = B, Si, P, S) is összehasonlítani (vö. 5. ábra). Az E—O—E kötésszög mindig nagyobb, mint az E—O—C kötésszög. A kétféle kötésszög között a legnagyobb eltérés a bór- és szilíciumszármazékokban van. A foszfor, majd kénszármazékokban a különbség, de a szögek abszolút értéke is csökken. Az E ligandumainak elektronegativitásától is jelentősen függ az oxigén kötésszöge. A fluorszármazékokban a szög jóval nagyobb, mint a metilszármazékokban.

Nem-szokatlan szerkezetek

A szilíciumvegyületek meghatározott molekulageometriáiból néhány olyant is bemutatunk, amelyek nem térnek el a megfelelő szénvegyületekétől, illetve amelyek megfelelnek a várakozásnak.

A peroxovegyületek konformációját széles határok között változó forgási szög jellemzi, és közöttük a szilíciumszármazék nem foglal el különleges helyet. A rendelkezésre álló adatokat a 7. táblázat tartalmazza. A tetraszilil-hidrazin [74] konformációja hasonló a hidrazinéhoz [75].

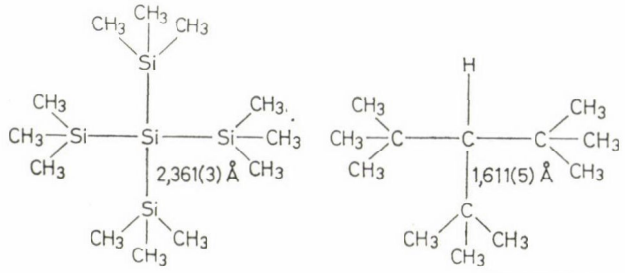
A szilaciklobutánban a gyűrű vetődése lényegében ugyanakkora, mint a ciklobutánban és az azetidinben, az adatokat néhány további négyes gyűrűre vonatkozóval együtt a 6. ábra tartalmazza. A ciklopentaszilánt a ciklopentán-



hoz hasonlóan flexibilis gyűrű és 104°-os gyűrűn belüli kötésszög jellemzi [76].

Az Si—C és a Ge—C kötés hossza a szomszédos kötés jellegétől függően hasonlóan változik, mint analóg környezetben a C—C kötés hossza. Ennek illusztrálására néhány adatot a 8. táblázat mutat be.

Az $R_3Si—SiR_3$ sorban (R = H, CH_3, Cl, F) az Si—Si kötés hossza alig változik a ligandumok változtatásával. Az adatokat a 9. táblázat tartalmazza. Ugyanitt megtalálhatók az Si—R kötéshosszak is, amelyek alig térnek el az SiR_4 molekulák megfelelő kötésének hosszától. Az Si—Si kötés hosszának állandósága többek között a térgátlások hiányára utal. Ebből a szempontból érdekes még a tetrakisz(trimetil-szilil)-szilán Si—Si kötésének hosszát [91]

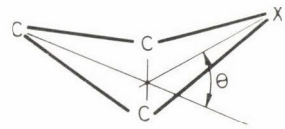


7. táblázat

Peroxovegyületek diéderes szöge és O—O kötéshossza

Vegyület	τ(X—O—O—X)	r(O—O), Å
F_2O_2	88°	1,217(5) [70]
H_2O_2	120°	1,475(4) [1] [71]
F_3COOCF_3	71° ? 123°	[72]
$(CH_3)_3Si00Si(CH_3)_3$	144°	1,481(8) [73]
$(CH_3)_3COOC(CH_3)_3$	166°	1,48* [73]

* Feltételezett érték.





θ
35(5)°



34°



33(2)°



0°



26(2)°



29,5°

6. ábra. Négyes gyűrűk vetődési szöge (a hivatkozásokat l. [107, 108])

8. táblázat

A C—C, Si—C *és* Ge—C *kötés hossza különböző környezetben*

Vegyület	*r*(C—C), Å	*r*(Si—C), Å	*r*(Ge—C), Å
$H_3M-CH_2-CH_3$	1,526(2) [77]	1,866(2) [80]	1,949(10) [83]
$H_3M-CH=CH_2$	1,501(4) [78]	1,853(3) [81]	1,926(12) [84]
$H_3M-C\equiv CH$	1,4589 [79]	1,826 [82]	1,896(1) [85]

9. táblázat

$R_3Si-SiR_3$ *és* SiR_4 *molekulák kötéshosszai*

R	$R_3Si-SiR_3$		SiR_4
	r(Si—Si), Å	*r*(Si—R), Å	*r*(Si—R), Å
H	2,331(3)	1,492(3) [86]	1,480(1) [87]
CH_3*	2,340(9)	1,877(3) [18]	1,875(2) [18]
Cl	2,32(3)	2,009(4) [88]	2,018(4) [9]
F	2,324(6)	1,569(2) [89]	1,556(2) [90]

* Si—R itt Si—C kötést jelent.

a tri(*terc*-butil)-metán központi C—C kötésének hosszával [92] összehasonlítani a 9. táblázat Si—Si kötéseinek hosszához, illetve más, kevésbé túlzsúfolt molekulák C—C kötésének hosszához viszonyítva (pl. etán 1,533(2) Å [93], neopentán 1,541(2) Å [94], vagy akár a tri(*terc*-butil)-metán másik C—C kötésének hossza 1,548(2) Å [92]).

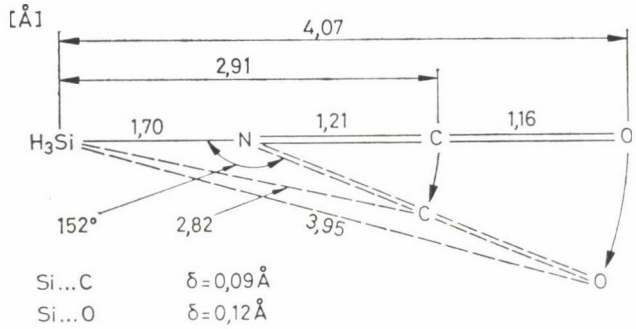
A geometria és az intramolekuláris mozgás

Az izocianátok és az izotiocianátok egyik legérdekesebb molekulageometriai jellemzője az X—N=C kötésszög, amelyre néhány jellemző adatot a 10. táblázatban gyűjtöttünk össze. A szögek a lineáris konfigurációt jellemző 180°-tól 120°-ig igen változatosak. Az az általános tendencia megfigyelhető azonban, hogy az X = Si → P → S → Cl sorban a kötésszögek csökkennek. Feltűnő és lényeges különbség van a szilil-izocianátban és a szilil-izotiocianátban a mikrohullámú spektroszkópiával és elektrondiffrakcióval meghatározott kötésszögek között. Az eltérés abból adódik, hogy a spektroszkópiai eredmény egyetlen rezgési állapotra vonatkozik (a 10. táblázatban bemutatott a rezgési alapállapotra), míg az elektrondiffrakciós adat a benépesített rezgési állapotok súlyozott átlagának felel meg. Mivel az Si—N=C hajlító rezgés frekvenciája kicsi, a nagy amplitúdójú mozgás következtében az átlagos Si . . . C távolság jóval kisebb, mint *r*(Si—N) és *r*(N=C) összege. Ezt nevezik shrinkage-effektusnak (δ), és ezt illusztrálja a szilil-izocianát példáján a 7. ábra. Az elektron-

diffrakcióval meghatározott shrinkage-effektusból azután meghatározható az Si—N=C hajlító rezgés frekvenciája (vö. 8. ábra).

Az izocianátok és izotiocianátok intramolekuláris mozgásának és geometriájának spektroszkópiai vizsgálatára itt csak utalunk: mikrohullámú [112, 113], rezgési [114—116]. Ugyancsak megemlítjük a disziloxánra vonatkozó újabb spektroszkópiai vizsgálatokat [117, 118].

A $Cl_3A—BCl_3$ vegyületek sorában (A és B szén, szilícium vagy germánium) a központi kötés hosszának növekedésével csökken a forgási potenciálgát. Ezt a 9. ábra mutatja be. Ezen az ábrán a klóratomok kölcsönhatásából származó becsült van der Waals energiát is feltüntettük, amely természetesen annak megfelelően csökken, ahogyan a klóratomok távolodnak egymástól. A forgási



7. ábra. Shrinkage-effektus (δ) a szilil-izocianátban

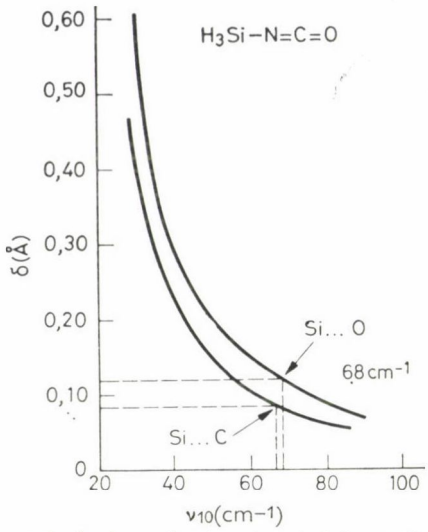
potenciálgátnak az elektrondiffrakcióval meghatározott közepes rezgési amplitúdókból történő becslésére KARLE dolgozott ki módszert [105], amelyet a 10. ábrán mutatunk be a triklórmetil-triklórgermán példáján [106]. A felhasznált feltételezések: a forgási potenciált a következő kifejezés írja le: $V = (V_0/2)(1 - \cos 3\varphi)$, ahol V_0 a gát magassága és φ a forgási szög; a kísérletileg meghatározott effektív közepes négyzetes amplitúdó felbontható a vázrezgési és torziós

10. táblázat

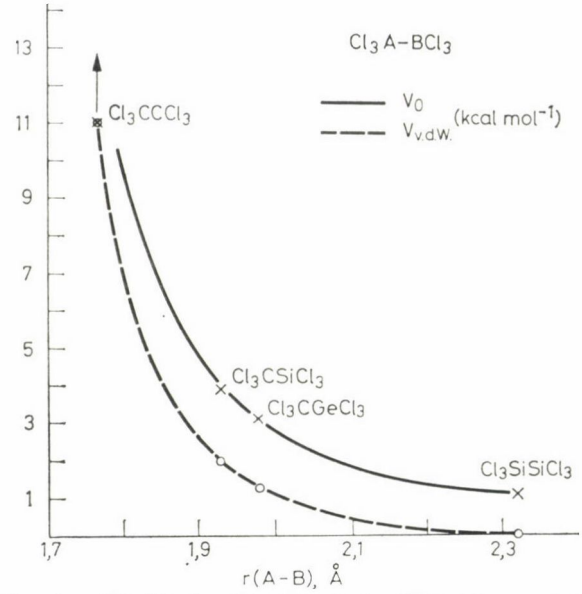
Izocianátok és izotiocianátok X—N=C *kötésszöge*

Vegyület	∢X—N=C, fok	Irodalom	Vegyület	∢X—N=C, fok	Irodalom
HNCO	128,1(5)	[95]	HNCS	135,0(2)	[96]
CH_3NCO	140,3(3)	[97]	CH_3NCS	141,6(4)	[97]
SiH_3NCO*	180	[98]	SiH_3NCS*	180	[98]
	152,2(12)	[99]		163,8(26)	[99]
$(CH_3)_3SiNCO$	150(3)	[100]	$(CH_3)_3SiNCS$	154(2)	[100]
GeH_3NCO	141,3(3)	[101]			
F_2PNCO	130,6(8)	[102]	F_2PNCS	140,5(7)	[102]
ClO_2SNCO	123,8(38)	[103]			
ClNCO	118,8(5)	[104]			

* A szilil-származékokra a lineáris szerkezetet mikrohullámú spektroszkópiai vizsgálat, a hajlított szerkezetet pedig elektrondiffrakciós vizsgálat nyomán állapították meg (részletesebben lásd a szövegben).



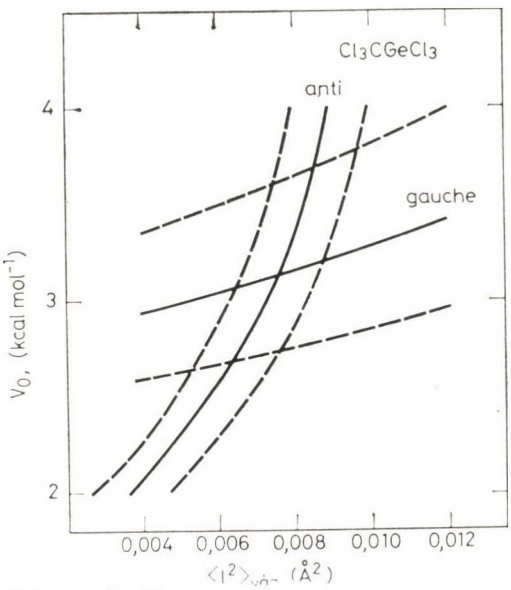
8. ábra. A hajlítási frekvencia (ν_{10}) meghatározása shrinkage-effektusból a szilil-izocianátban



9. ábra. Cl_3A-BCl_3 típusú molekulák forgási gátja és A—B kötéshossza közötti összefüggés
V_0 a teljes forgási gát
$V_{v.d.W.}$ a van der Waals kölcsönhatási energia [106]

rezgési összetevőre: $\langle l^2\rangle_{eff} = \langle l^2\rangle_{váz} + \langle l^2\rangle_{tor}$; és végül a forgástól függő távolságok vázrezgési amplitúdója azonos.

Természetesen egy vegyületsorban a központi kötés hosszának a változásából még nem következtethetünk a forgási gát alakulására. A metil-fluorszilánok sorában a fluorligandumok számának növekedésével az Si—C kötés



10. ábra. A triklórmetil-triklórgermán forgási gátjának meghatározása [106] KARLE módszerével [105]

rövidül, a forgási potenciálgát viszont csökken a 11. táblázat adatai szerint. A metil-szilánt és a metil-trifluor-szilánt összehasonlítva érdekes megfigyelni, hogy a (metil)hidrogén . . . fluor(szilícium) távolság alig különbözik a (metil)-hidrogén . . . hidrogén(szilícium) távolságtól. A van der Waals kölcsönhatásnak megfelelő energia a fluorozott származékban kisebb.

11. táblázat

Metil-fluor-szilánok Si—C *kötéshossza és forgási gátja*

Vegyület	r(Si—C), Å	V_0, kcal · mol^{-1}	Irodalom
$H_3C—SiH_3$	1,867(3)	1,70(10)	[21]
$H_3C—SiH_2F$	1,848(5)	1,56(3)	[109]
$H_3C—SiHF_2$	1,833(2)	1,26(3)	[110]
$H_3C—SiF_3$	1,812(14)	0,93(9)	[22]

Összefoglalás

A szilíciumvegyületek molekulageometriájának és a geometriai változásoknak a felderítése fontos eszköz a kötésviszonyok tanulmányozásában. Az egyszerű szilán- és germánszármazékok geometriai változásai jól értelmezhetők a vegyértékhéj-elektronpár taszítási modell egyszerű szabályaival. Az aminszármazékok és a disziloxán és analóg vegyületek molekulageometriája a (d—p)π kölcsönhatások mellett a kötésben nem levő atomok közötti kölcsönhatással is értelmezhető. A szilíciumvegyületek többségének molekulageometriája nem mutat szokatlan jellegzetességeket. A molekulageometria, az intramolekuláris mozgás és erőtér egymással szoros összefüggésben van, és tanulmányozásuk együttesen vagy egymást kiegészítve a legcélszerűbb.

Summary

The determination of the molecular geometries and geometrical variations is an important tool in the investigation of the bonding properties of silicon compounds. The geometrical variations of simple silane and germane derivatives are well understood on the basis of the simple VSEPR rules. The unusual geometries of trisilyl amine, disiloxane and related molecules may be interpreted not only by (d—p)π interactions but also by non-bonded interactions. The molecular geometries of most silicon compounds show no unusual features. The molecular geometry, intramolecular motion and force field are strongly correlated and should be examined in a concerted way.

IRODALOM

1. Landolt—Börnstein: Numerical Data and Functional Relationships in Science and Technology. New Series, Editor-in-Chief: Hellwege, K.-H. Group II. Vol. 7.: Structure Data of Free Polyatomic Molecules. Callomon, J. H., Hirota, E., Kuchitsu, K. et al. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1976.
2. Tables of Interatomic Distances and Configuration in Molecules and Ions, Editor: Sutton, L. E. Spec. Publ. No. 11; Supplement 1956—1959, Spec. Publ. No. 18. The Chemical Society, London 1958, 1965.
3. Robiette, A. G., Cartwright, G. J., Hoy, A. R., Mills, I. M.: Mol. Phys. *20*, 541 (1971).
4. Laurie, V. W.: J. Chem. Phys. *26*, 1359 (1957).
5. Hoy, A. R., Bertram, M., Mills, I. M.: J. Mol. Spectroscopy *46*, 429 (1973).
6. Kewley, R., McKinney, P. M., Robiette, A. G.: J. Mol. Spectroscopy *34*, 390 (1970).
7. Davis, R. W., Gerry, M. C. L.: J. Mol. Spectroscopy *60*, 117 (1976).
8. Mitzlaff, M., Holm, R., Hartmann, H.: Z. Naturforsch. *22a*, 1415 (1967).
9. Morino, Y., Murata, Y.: Bull. Chem. Soc. Japan *38*, 104 (1965).
10. Kewley, R., McKinney, P. M., Robiette, A. G.: J. Mol. Spectroscopy *34*, 300 (1970).
11. Mitzlaff, M., Holm, R., Hartmann, H.: Z. Naturforsch. *23a*, 65 (1968).
12. Rhee, K. H., Wilson, M. K.: J. Chem. Phys. *43*, 333 (1965).
13. Beagley, B., Brown, D. P., Freeman, J. M.: J. Mol. Structure *18*, 335 (1973).
14. Venkateswarlu, P., Mockler, R. C., Gordy, W.: J. Chem. Phys. *21*, 1713 (1953).
15. Morino, Y., Nakamura, Y., Iijima, T.: J. Chem. Phys. *32*, 643 (1960).
16. Wolf, S. N., Krisher, L. C.: J. Chem. Phys. *56*, 1040 (1972).
17. Souza, G. G. B., Wieser, J. D.: J. Mol. Structure *25*, 442 (1975).
18. Beagley, B., Monaghan, J. J., Hewitt, T. G.: J. Mol. Structure *8*, 401 (1971).
19. Pierce, L., Petersen, D. H.: J. Chem. Phys. *33*, 907 (1960).
20. Pierce, L.: J. Chem. Phys. *34*, 498 (1961).
21. Kilb, R. W., Pierce, L.: J. Chem. Phys. *27*, 108 (1957).
22. Durig, J. R., Li, Y. S., Tong, C. C.: J. Mol. Structure *14*, 255 (1972).
23. Durig, J. R., Carter, R. O., Li, Y. S.: J. Mol. Spectroscopy *44*, 18 (1972).
24. Előzetes eredmények, V. Sz. Masztrjukov magánközlése, 1976.
25. Mockler, R. C., Bailey, J. H., Gordy, W.: J. Chem. Phys. *21*, 1710 (1953).
26. Ollom, J. F., Sinisgalli, A. A., Rexroad, H. N., Gunton, R. C.: J. Chem. Phys. *24*, 487 (1956).
27. Mitzlaff, M., Holm, R., Hartmann, H.: Z. Naturforsch. *23a*, 1819 (1968).
28. Hencher, J. L., Mustoe, F. J.: Can. J. Chem. *53*, 3542 (1975).
29. Durig, J. R., Chen, M. M., Li, Y. S., Turner, J. B.: J. Phys. Chem. *77*, 227 (1973).
30. Thomas, E. C., Laurie, V. W.: J. Chem. Phys. *50*, 3512 (1969).
31. Laurie, V. W.: J. Chem. Phys. *30*, 1210 (1959).
32. Előzetes eredmények, idézi [33].
33. Drake, J. E., Hemmings, R. T., Hencher, J. L., Mustoe, F. M., Shen, Q.: J. C. S. Dalton Trans. 394 (1976).
34. Durig, J. R., Hellams, K. L.: J. Mol. Structure *29*, 349 (1975).
35. Vajda, E., Hargittai, I.: Acta Chim. (Budapest) *91*, 185 (1976).
36. Drake, J. E., Hencher, J. L., Shen, Q.: Can. J. Chem. *55*, 1104 (1977).
37. Li, Y. S., Durig, J. R.: Inorg. Chem. *12*, 306 (1973).

38. Drake, J. E., Hemmings, R. T., Hencher, J. L., Mustoe, F. M., Shen, Q.: J. C. S. Dalton Trans. 811 (1976).
39. Nagashima, M., Fujii, H., Kimura, M.: Bull. Chem. Soc. Japan *46*, 3708 (1973).
40. Beagley, B., McAloon, K., Freeman, J. M.: Acta Cryst. B *30*, 444 (1974).
41. Fujii, H., Kimura, M.: Bull. Chem. Soc. Japan *44*, 2643 (1971).
42. Fujii, H., Kimura, M.: Bull. Chem. Soc. Japan *43*, 1933 (1970).
43. Brunvoll, J., Hargittai, I.: Acta Chem. Scand. A *30*, 230 (1976).
44. Maltsev, A. K., Svyatkin, V. A., Nefedov, O. M.: Dokl. AN SSSR *227*, 1151 (1976).
45. Tremmel, J., Schultz, Gy., Berecz, I., Bohátka, S., Hargittai, I.: Diffraction Studies on Non-Crystalline Substances. International Summer School, Pécs, Collected Abstracts, pp. 57—60, 1978.
46. Hedberg, K.: J. Amer. Chem. Soc. *77*, 6491 (1955).
47. Beagley, B., Conrad, A. R.: Trans. Faraday. Soc. *66*, 2740 (1970).
48. Beagley, B., Hewitt, T. G.: Trans. Faraday. Soc. *64*, 2561 (1968).
49. Glidewell, C., Rankin, D. W. H., Robiette, A. G., Sheldrick, G. M.: J. Mol. Structure *6*, 231 (1970).
50. Airey, W., Glidewell, C., Robiette, A. G., Sheldrick, G. M., Freeman, J. M.: J. Mol. Structure *8*, 423 (1971).
51. Glidewell, C., Rankin, D. W. H., Robiette, A. G., Sheldrick, G. M.: J. Mol. Structure *4*, 215 (1969).
52. Davidson, G., Ebsworth, E. A. V., Sheldrick, G. M., Woodward, L. A.: Spectrochim. Acta *22*, 67 (1966).
53. Glidewell, C., Rankin, D. W. H., Robiette, A. G.: J. Chem. Soc. A 2935 (1970).
54. Bartell, L. S., Brockway, L. O.: J. Chem. Phys. *32*, 512 (1960).
55. Beagley, B., Robiette, A. G., Sheldrick, G. M.: J. Chem. Soc. A 3002 (1968).
56. Rankin, D. W. H., Robiette, A. G., Sheldrick, G. M., Beagley, B., Hewitt, T. G.: J. Inorg. Nucl. Chem. *31*, 2351 (1969).
57. Lide, D. R.: Spectrochim. Acta *14*, 473 (1959).
58. Beagley, B., Robiette, A. G., Sheldrick, G. M.: J. Chem. Soc. A 3006 (1968).
59. Ebsworth, E. A. V.: Volatile Silicon Compounds. Pergamon Press, Oxford 1963.
60. Bartell, L. S.: J. Chem. Educ. *45*, 754 (1968).
61. Glidewell, C.: Inorg. Chim. Acta Rev. *7*, 69 (1973).
62. Schomaker, V., Stevenson, D. P.: J. Amer. Chem. Soc. *63*, 37 (1941).
63. Blukis, U., Kasai, P. H., Myers, R. J.: J. Chem. Phys. *38*, 2753 (1963).
64. Almenningen, A., Bastiansen, O., Ewing, V., Hedberg, K., Traetteberg, M.: Acta Chem. Scand. *17*, 2455 (1963).
65. Glidewell, C., Rankin, D. W. H., Robiette, A. G., Sheldrick, G. M., Beagley, B., Cradock, S.: J. Chem. Soc. A 315 (1970).
66. Radnai, T., Kolonits, M., Gregory, D. C., Hargittai, I.: publikálatlan eredmény (1975), idézi: Rozsondai, B., Moore, J. H., Gregory, D. C., Hargittai, I.: Acta Chim. (Budapest) *94*, 313 (1977).
67. Almenningen, A., Hedberg, K., Seip, R.: Acta Chem. Scand. *17*, 2264 (1963).
68. Csákvári, B., Wagner, Zs., Gömöry, P., Miljhoff, F. C., Rozsondai, B., Hargittai, I.: J. Organometal. Chem. *107*, 287 (1976).
69. Vilkov, L. V., Tarasenko, N. A.: Zh. Strukt. Khim. *10*, 1102 (1969).
70. Jackson, R. H.: J. Chem. Soc. 4585 (1962).
71. Oelfke, W. C., Gordy, W.: J. Chem. Phys. *51*, 5336 (1969).
72. Két független publikálatlan eredmény, idézi [73].
73. Käss, D., Oberhammer, H., Brandes, D., Blaschette, A.: J. Mol. Structure *40*, 65 (1977).
74. Glidewell, C., Rankin, D. W. H., Robiette, A. G., Sheldrick, G. M.: J. Chem. Soc. A 318 (1970).
75. Kasuya, T.: Sci. Papers Inst. Phys. Chem. Res. Tokyo *56*, 1 (1962), idézi [1].
76. Smith, Z., Seip, H. M., Hengge, E., Bauer, G.: Acta Chem. Scand. *30*, 697 (1976).
77. Lide, D. R.: J. Chem. Phys. *33*, 1514 (1960).
78. Lide, D. R., Christensen, D.: J. Chem. Phys. *35*, 1374 (1961).
79. Costain, C. C.: J. Chem. Phys. *29*, 864 (1958).
80. Petersen, D. H.: Dissertation, University of Notre Dame, Indiana 1961.
81. O'Reilly, J. M., Pierce, L.: J. Chem. Phys. *34*, 1176 (1961).
82. Gerry, M. C. L., Sugden, T. M.: Trans. Faraday Soc. *61*, 2091 (1965).
83. Durig, J. R., Lopata, A. D., Groner, P.: J. Chem. Phys. *66*, 1888 (1977).
84. Durig, J. R., Kizer, K. L., Li, Y. S.: J. Amer. Chem. Soc. *96*, 7400 (1974).
85. Thomas, E. C., Laurie, V. W.: J. Chem. Phys. *44*, 2602 (1966).

86. Beagley, B., Conrad, A. R., Freeman, J. M., Monaghan, J. J., Norton, B. G., Holywell, G. C.: J. Mol. Structure *11*, 371 (1972).
87. Wilkinson, G. R., Wilson, M. K.: J. Chem. Phys. *44*, 3867 (1966).
88. Haase, J.: Z. Naturforsch. *28a*, 542 (1973).
89. Rankin, D. W. H., Robertson, A.: J. Mol. Structure *27*, 438 (1975).
90. Beagley, B., Brown, D. P., Freeman, J. M.: J. Mol. Structure *18*, 337 (1973).
91. Bartell, L. S., Clippard, F. B., Boates, T. L.: Inorg. Chem. *9*, 2436 (1970).
92. Burgi, H. B., Bartell, L. S.: J. Amer. Chem. Soc. *94*, 5236 (1972).
93. Iijima, T.: Bull. Chem. Soc. Japan *46*, 2311 (1973).
94. Beagley, B., Brown, D. P., Monaghan, J. J.: J. Mol. Structure *4*, 233 (1969).
95. Jones, L. H., Shoolery, J. N., Shulman, R. G., Yost, D. M.: J. Chem. Phys. *18*, 990 (1950).
96. Kewley, R., Sastry, K. V. L. N., Winnewisser, M.: J. Mol. Spectroscopy *10*, 418 (1963).
97. Anderson, D. W. W., Rankin, D. W. H., Robertson, A.: J. Mol. Structure *14*, 385 (1972).
98. Gerry, M. C. L., Thompson, J. C., Sugden, T. M.: Nature *211*, 846 (1966).
99. Glidewell, C., Robiette, A. G., Sheldrick, G. M.: Chem. Phys. Lett. *16*, 526 (1972).
100. Kimura, K., Katada, K., Bauer, S. H.: J. Amer. Chem. Soc. *88*, 416 (1966).
101. Murdoch, J. D., Rankin, D. W. H., Beagley, B.: J. Mol. Structure *31*, 291 (1976).
102. Rankin, D. W. H., Cyvin, S. J.: J. C. S. Dalton Trans. 1277 (1972).
103. Brunvoll, J., Hargittai, I., Seip, R.: J. C. S. Dalton Trans. 299 (1978).
104. Hocking, W. H., Gerry, M. C. L.: J. Mol. Spectroscopy *58*, 250 (1975).
105. Karle, J.: J. Chem. Phys. *45*, 4149 (1966).
106. Hargittai, I., Brunvoll, J.: J. Mol. Structure *44*, 107 (1978).
107. Mastryukov, V. S., Dorofeeva, O. V., Vilkov, L. V., Hargittai, I.: J. Mol. Structure *34*, 99 (1976).
108. Petit, M. G., Gibson, J. S., Harris, D. O.: J. Chem. Phys. *53*, 3408 (1970).
109. Pierce, L.: J. Chem. Phys. *29*, 383 (1958).
110. Swalen, J. D., Stoicheff, B. P.: J. Chem. Phys. *28*, 671 (1958).
111. Hargittai I.: Kém. Közlem. *50*, 451 (1978).
112. Dössel, K.-F., Robiette, A. G.: Z. Naturforsch. *32a*, 462 (1977); Dössel, K.-F., Sutter, D. H.: Z. Naturforsch. *32a*, 473 (1977); Dössel, K.-F., Sutter, D. H.: J. Chem. Phys. *59*, 1028 (1973).
113. Duckett, J. A., Robiette, A. G., Mills, I.: J. Mol. Spectroscopy *62*, 34 (1976).
114. Durig, J. R., Kalasinsky, K. S., Kalasinsky, V. F.: J. Phys. Chem. *82*, 438 (1978).
115. Veszprémi T., Nagy J., Barta I., Zsombok Gy.: Magy. Kém. Foly. *84*, 275 (1978).
116. Durig, J. R., Kalasinsky, K. S., Kalasinsky, V. F.: J. Chem. Phys. *69*, 918 (1978).
117. Durig, J. R., Flanagan, M. J., Kalasinsky, V. F.: J. Chem. Phys. *66*, 2775 (1977).
118. Konarski, J. M., Kręglewski, M., Koput, J.: Acta Phys. Polon. A *53*, 253 (1978).

Kémiai Közlemények 50. kötet 1978 p. 447—456

SZILÁRD KRISTÁLYOS ANYAGOKBAN ŐRLÉS HATÁSÁRA BEKÖVETKEZŐ VÁLTOZÁSOK TANULMÁNYOZÁSA MŰSZERES ANALITIKAI MÓDSZEREKKEL*

HLAVAY JÓZSEF
INCZÉDY JÁNOS
a kémiai tudományok doktora
(Veszprémi Vegyipari Egyetem, Analitikai Kémia Tanszék, Veszprém)

Érkezett: 1978. január 12-én

Az utóbbi években egyre nagyobb figyelem fordult a kristályos anyagok őrlése során lejátszódó folyamatok elméleti és gyakorlati célokból történő értelmezése felé. Mindkét esetben a legnagyobb problémát az okozza, hogy az anyag őrlés hatására több, egymástól el nem különíthető, önmagában nem vizsgálható változáson megy keresztül.

Agyagásványok és egyéb szilárd kristályos ásványok őrlésénél a következő fontosabb folyamatok játszódnak le: az aprítás hatására csökken az anyag szemcsemérete és a kristályos rendezettség mértéke, részben vagy egészben amorfizálódik az anyag, nő a fajlagos felület és a fajlagos energia, a dehidratáció révén pedig a kémiai összetétel is megváltozik.

Ezeket az összefüggő, egymással átlapoló folyamatokat több külföldi és hazai kutató is vizsgálta. Az őrlés okozta mechanokémiai aktiválásról összefoglaló közleményeket írt JUHÁSZ [1, 2], OPOCZKY [3, 4], MENYHÁRT [5], SCHMÜLLER [6], DINSDALE [7].

Az őrlemények vizsgálatánál a legnagyobb problémát az jelenti, hogy nincs egyetlen olyan műszeres analitikai módszer sem, amely valamennyi változás, folyamat követésére, vizsgálatára alkalmas lenne. Mivel a korábban említett, őrlésnél lejátszódó folyamatok egyidejűleg mennek végbe, csak a különböző mérési módszerek együttes alkalmazása révén ismerhetők meg az anyagban bekövetkező változások.

Dolgozatunkban a Veszprémi Vegyipari Egyetem Analitikai Kémiai Tanszékén végzett őrlési kísérletekről és az őrlemények vizsgálatának eredményeiről számolunk be.

Modell-anyagként kétrétegű agyagásványokat (kaolinokat) és kemény, kristályos ásványokat (kvarcot és földpátot) választottunk.

Az őrleményeket röntgendiffrakciós, elektronmikroszkópos, infravörös spektroszkópiás és termikus mérési módszerekkel vizsgáltuk. Valamennyi mintának megmértük a fajlagos felületét is vízgőzadszorpciós eljárással.

* A Szilikátipari Munkabizottság ülésén elhangzott előadás.

Kísérleti módszer

Az őrléseket 1 l-es rezgőmalomban végeztük. Töltetként 700 g 10 mm átmérőjű acélgolyót alkalmaztunk. Valamennyi kísérletnél 100 g légszáraz ásvány mintát mértünk be és őröltünk.

Az őrölt anyag vizsgálata

A röntgendiffrakciós vizsgálatokat Philips 1051 diffraktométerrel végeztük. A felvételek elkészítéséhez 0,5 g mintát mértünk be és alapos rázásnak vetettük alá az orientáció elkerülése végett.

A pásztázó (scanning) elektronmikroszkópos felvételek elkészítéséhez a mintát először szénnel gőzöltük. Az elektronmikroszkópi rostélyon levő, szénréteggel bevont szuszpenzióra vékony arany réteget gőzöltünk fel. A minta felcseppentése előtt ultrahangos kezelést végeztünk. A felvételek JSM-U3 JEOL elektronmikroszkóppal készültek.

A termikus vizsgálatokat MOM gyártmányú derivatográffal végeztük, és valamennyi derivatogramból a DTA csúcs maximumának hőmérsékletét és a TG görbéből leolvasható súlyveszteséget jegyeztük fel.

Az infravörös vizsgálatokhoz Zeiss UR—10-es kétsugaras, infravörös spektrofotométert használtunk. A pasztillák elkészítése hígításos beméréssel történt [8].

Az őrlemények fajlagos felületét vízgőz adszorpciós módszerrel határoztuk meg. Az adott koncentrációjú kénsavoldat felett tartott minták súlynövekedéséből az egyensúlyi gőznyomások ismeretében a BET egyenlet segítségével számítottuk ki a fajlagos felületeket [9].

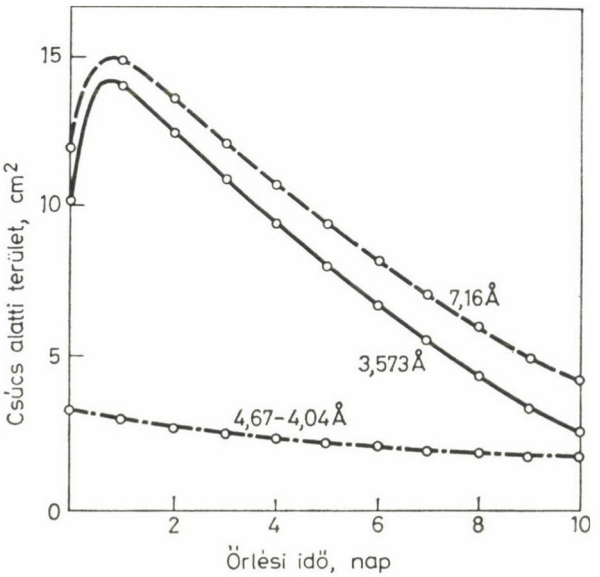
Mérési eredmények és értékelésük

Az őrlési kísérletek eredményeinek tárgyalását a kaolinok vizsgálatával kezdjük. Két különböző kristályos állapotú és tisztaságú ásványt vizsgáltunk: zettlitzi kaolint és szegi papír kaolint.

A kaolinok őrlésénél lejátszódó folyamatok közül először a rétegek elcsúszását, delaminálódását és az aprítódást említhetjük meg mint legfontosabb jelenségeket. Mivel a kaolinok kétrétegű agyagásványok, a rétegek egymás közti elmozdításához már nagyon csekély erő is elegendő, tehát az őrlés legelső fázisában elsősorban ez a változás játszódik le az anyagban. A delamináció jelenségét röntgendiffrakciós módszerekkel tudjuk vizsgálni, mert az agyagásványokra jellemző bázisreflexiók a c tengely irányában észlelhető rendezettség változásról adnak felvilágosítást.

Az 1. ábrán a zettlitzi kaolin röntgendiffrakciós spektrumában levő két bázisreflexió (7,16 és 3,573) és egy (hkl) reflexiótartomány (4,67—4,04 Å) területének változása látható az őrlési idő függvényében.

Az ábrából kitűnik, hogy az őrlés első periódusában (12 órás őrlés után) nagyobb területet mértünk, ami arra enged következtetni, hogy az eredeti mintáénál látszólag rendezettebb az ásványi szerkezet. Ennek oka valószínűleg az agyagásvány orientációja, vagyis az, hogy a rendezetlen rétegek rövid időre az egymáson való elcsúszás és egymástól való eltávolodás révén rendezetté válnak. Hasonló jelenségeket tapasztalt JUHÁSZ [10] is, aki az őrlés során rácshibák keletkezését, illetve eltűnését vizsgálta.



1. ábra. Zettlitzi kaolin röntgendiffrakciós vizsgálata

A (hkl) reflexiótartomány területének csökkenése az őrlés folyamán az agyagásvány a, b tengely irányú rendezetlenségének tudható be. Ez már kristályrétegen belüli folyamat, amihez több őrlési energiára van szükség és itt a változások természetesen kisebbek, mint a bázisreflexióknál.

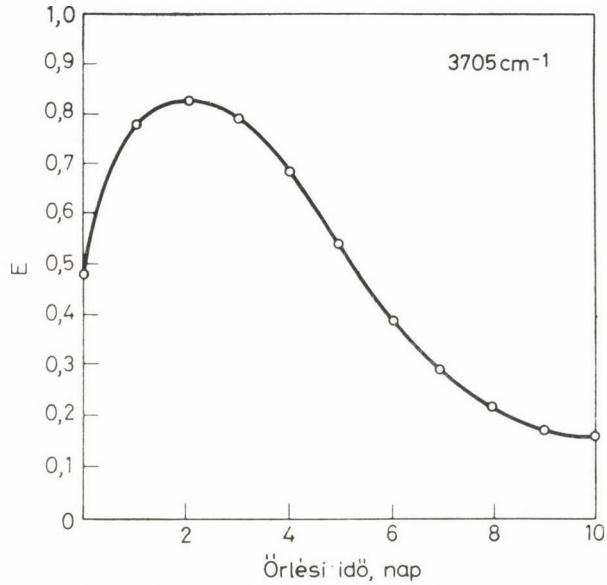
A mérési módszer jellegéből adódóan sem a c tengely, sem az a, b tengely irányában bekövetkező változások nem adnak felvilágosítást arról, hogy a rétegek elcsúszása az oktaéderes és tetraéderes rétegek határán vagy valamelyik rétegen belül kezdődik-e. Erre a kérdésre egyetlen műszeres analitikai módszerrel sem felelhetünk.

Az őrlésnél az apró primer szemcsék keletkezéséről az infravörös spektroszkópiás és az elektronmikroszkópos felvételek adnak felvilágosítást.

A 2. ábrán a zettlitzi kaolin 3705 cm^{-1}-nél megjelenő O—H vegyértékrezgési sávjánál mért extinkció-változást mutatjuk be az őrlési idő függvényében. Az extinkciókat alapvonal-módszerrel határoztuk meg, az ábrán az egy-

ségnyi súlyú bemérésre vonatkoztatott ún. fajlagos extinkció-értékeket tüntettük fel.

Látható, hogy kezdetben nagymértékben megnőtt a kiválasztott csúcs extinkciója, majd bizonyos őrlési periódus után (laboratóriumi körülményeink között 2—3 nap után) az extinkció ismét csökkenni kezdett, sőt az eredeti, őrletlen mintán mért extinkció-érték alá esett. A jelenséget azzal magyarázhatjuk, hogy az őrlés kezdetén a kis, primer szemcsék nagyszámú szórócentrum-



2. ábra. Zettlitzi kaolin őrlési frakcióinak infravörös vizsgálata

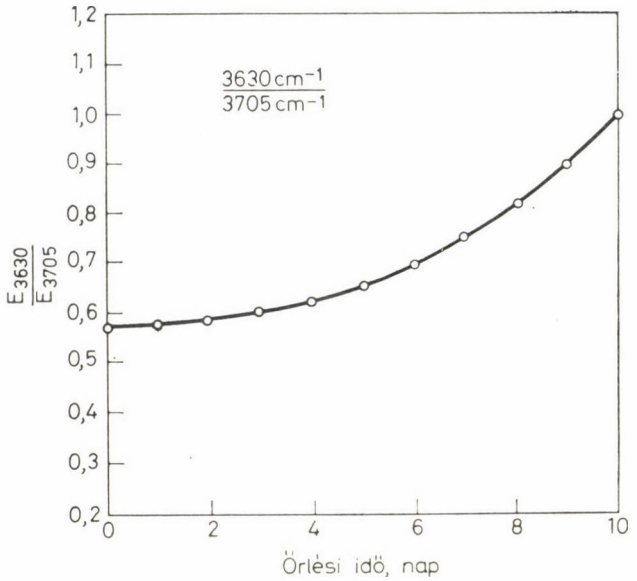
ként szerepelnek, mely az átjutó infravörös fénysugárzás intenzitásának csökkenéséhez vezet, mivel jelentősen megnő a detektálásra nem kerülő szórt fény mennyisége. Ilyen irányú kísérleteinket korábbi dolgozatainkban már részletesen tárgyaltuk [8, 11].

Az extinkció értékének csökkenése arra mutat, hogy a primer szemcsékből az adhézió folytán lassan aggregátumok, majd agglomerátumok keletkeznek, és ezek egyrészt úgy viselkednek, mint az eredetileg őrletlen szemcsék; másrészt mivel kristályos rendezettségük csökken, a spektrumban az amorf anyagra jellemző sávalak jelenik meg.

Az infravörös vizsgálatoknál már továbbléptünk az őrlés közben lejátszódó jelenségek értelmezésében, mivel a rétegek közötti elcsúszást és az aprítódást a kristályrács rendezetlenségének megnövekedése és az amorfizálódás követi. Ezekre a jelenségekre az alkalmasan választott sávarány-értékekből kaphatunk felvilágosítást. Ha a zettlitzi kaolin 3630 cm^{-1}-nél és 3705

cm^{-1}-nél abszorbeáló O—H vegyértékrezgéseinek extinkció-arányát (E 3630/E 3705 cm^{-1}) az őrlési idő függvényében ábrázoljuk, a 3. ábrán látható görbéhez jutunk.

Ez a sávarány a kevésbé rendezett kristályszerkezetű agyagásványoknál nagyobb, mint a jól kristályosodott anyagok infravörös spektrumában. Ezért a háromnapi őrlés után emelkedő görbe alapján arra következtethetünk, hogy az őrlésnek ebben a fázisában kezdődik a kristályrétegek törése, a rendezettség jelentős csökkenése.



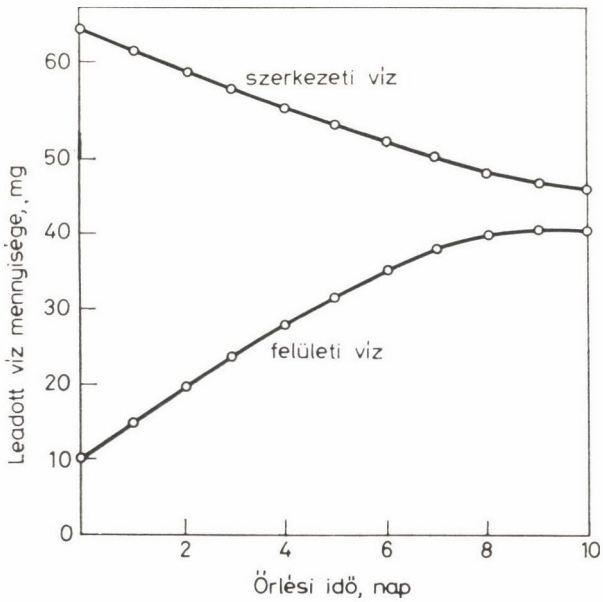
3. ábra. Zettlitzi kaolin O—H vegyértékrezgési sávok arányának vizsgálata

Az infravörös spektrumokban az O—H vegyértékrezgési sávok intenzitása azonban nemcsak a kristályos rendezetlenség függvénye, hanem nagymértékben befolyásolja az intenzitást az őrlés közben létrejött dehidratáció, a szerkezeti víz csökkenése is. A dehidratáció abban nyilvánul meg, hogy az OH csoportok száma csökken, ezeknek a 3630 cm^{-1} és 3705 cm^{-1}-es sávok felelnek meg; ezek intenzitása tehát változik. A szerkezeti víz csökkenésének mértékére a különböző ideig őrölt mintákról készített derivatogramok DTA és TG görbéinek kiértékelése révén következtethetünk.

A DTA görbéről a szerkezeti és a felületen adszorpcióval kötött víz endoterm csúcsmaximumainak hőmérsékletét, a TG görbéről pedig a leadott víz mennyiségét határoztuk meg.

Méréseink eredményei azt mutatták, hogy a zettlitzi kaolinban a 10 napos őrlés után a szerkezeti vízre jellemző csúcs hőmérséklete 570 °C-ról 545 °C-ra csökkent, az adszorbeált víz elvesztésének hőmérséklete viszont 100 °C-ról

125 °C-ra emelkedett. A TG görbékből mért súlyveszteségeket az őrlési idő függvényében ábrázolva a 4. ábrán látható görbékhez jutunk. Az ábrából kitűnik, hogy a rétegek közötti O—H csoportokból leadott víz mennyisége 65 mg-ról 45 mg-ra csökkent, ami jelentős kémiai változásnak felel meg a kristályrácsban. Ezek a változások az infravörös spektrumban levő sávok intenzitását is befolyásolják, így a mért sávarány-értékek több egymással összefüggő folyamat eredményét tükrözik.

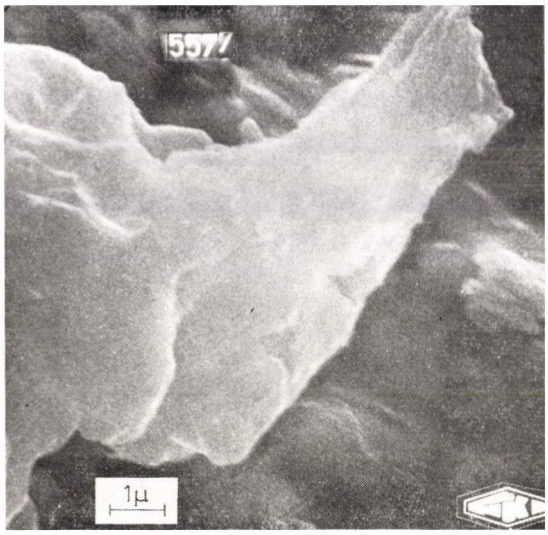


4. ábra. Zettlitzi kaolin derivatográfiás vizsgálata

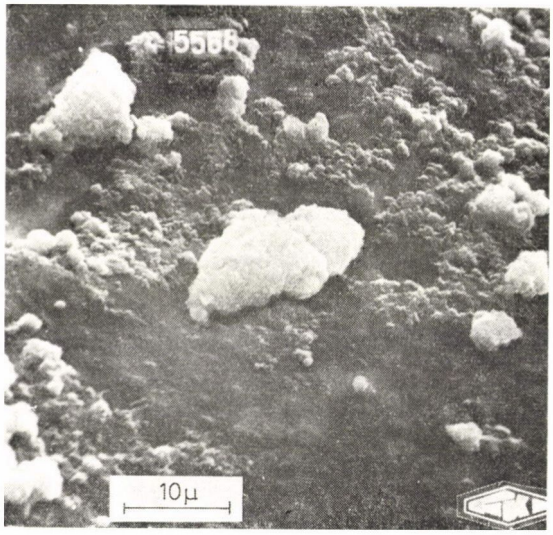
Ha tovább vizsgáljuk az ásványok őrlése közben lejátszódó folyamatokat, eljutunk az őrlésnek ahhoz a periódusához, amikor az aggregáció, később pedig az agglomerizáció kerül előtérbe. Ilyenkor az őrlés már kevésbé hatásos, mivel az anyag az őrlőgolyókra, valamint az edény falára tapad.

Ezekről a folyamatokról a legszemléletesebb képet a mintákról készített pásztázó (scanning) elektronmikroszkópos fényképek adják. Az 5. ábrán az eredeti zettlitzi kaolin képe látható. A fényképen jól felismerhető a kaolinra jellemző réteges szerkezet és a szabályos, bár nem hatszöges kristályalak.

A 6. ábrán a 10 napig őrölt minta elektronmikroszkópos felvétele látható. Itt egy nagyobb mintaterületet mutatunk be, amelyen nagyon jól látszik az aggregátumok és az egyszerű fizikai módszerekkel szét sem választható agglomerátumok jelenléte. A primer szemcsék területe csak néhány százaléka az összes részecske területének.



5. ábra. Eredeti zettlitzi kaolin pásztázó elektronmikroszkópos képe. Nagyítás: 10 000

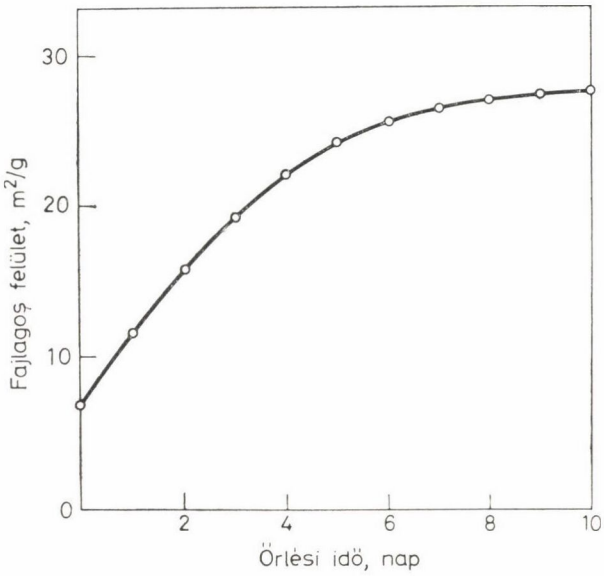


6. ábra. 10 napig őrölt zettlitzi kaolin pásztázó elektronmikroszkópos képe. Nagyítás: 2000

Ha az őrlemények vízgőzadszorpcióval mért fajlagos felületének változását az őrlési idő függvényében vizsgáljuk (7. ábra), akkor ismét az aprítás és az összetapadás hatását figyelhetjük meg. A monoton emelkedő görbéből látható, hogy kezdetben a fajlagos felület növekedése az aprítódás eredményezte nagyszámú primer szemcse keletkezése miatt jelentős volt; egy bizonyos őrlési

periódus után (kísérleti körülményeink között ez 6 nap volt) a növekedés a fokozott mértékű adhézió miatt csekélyebb mértékű lett.

Az őrlésnél létrejövő amorfizálódást az úrkúti kvarc vizsgálata alapján mutatjuk be. Mivel ez nem réteges ásvány, így a kvarc őrlésénél delaminálódásról, a rétegek egymástól való eltávolodásáról nem beszélhetünk. A kvarc őrlésénél az aprítódást a kristályrács rendezetlenségének növekedése, amorf anyaghányad keletkezése követi. Ezekre a folyamatokra infravörös vizsgá-



7. ábra. Zettlitzi kaolin fajlagos felületének változása az őrlési idővel

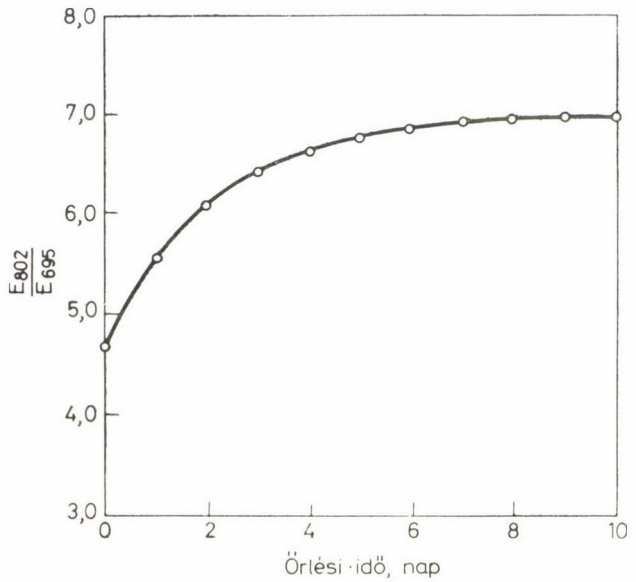
latokkal tudunk következtetni. A kristályos kvarc infravörös spektrumában a 802 cm^{-1}-nél levő Si—O vegyértékrezgési sáv és a 695 cm^{-1}-nél levő Si—O deformációs rezgési sáv is megjelenik, de az amorf kvarc ebben a tartományban csak egyetlen sávot ad 802 cm^{-1}-nél [12]. Így a 802 cm^{-1} és 695 cm^{-1} sávokhoz tartozó extinkciók aránya az amorfitás növekedésével nő.

Az elmondottak alapján a különböző ideig őrölt kvarc infravörös spektrumában az említett sávarányt az őrlési idő függvényében ábrázolva a 8. ábrán látható görbéhez jutottunk (8. ábra).

A kezdetben erősen, később csekélyebb mértékben emelkedő görbe arra utal, hogy az amorfizálódás már az őrlés legelső fázisában megindult, csökkent a kristályszerkezet rendezettsége. Az ábrából látszik, hogy a parabola alakú görbének aszimptotája van 7,0-nál, ami arra mutat, hogy ennél nagyobb sávarány-értéket még 10 napos őrlés után sem tudtunk mérni, vagyis az adott őrlési körülmények között nem tudtuk amorffá őrölni az anyagot.

Az úrkúti homok és a svéd földpát őrlésénél lejátszódó jelenségek vizsgálata a zettlitzi kaolinnál bemutatotthoz hasonló műszeres analitikai módszerekkel végezhető el.

A kísérletek eredményeként kapott görbék alakja, lefutása is hasonló a kaolinnál látottakhoz, de az ásványok fizikai-kémiai tulajdonságainak eltéréséből adódóan a konstansok értékei eltérnek.



8. ábra. Úrkúti homok 802 cm^{-1}/695 cm^{-1} sávarány-extinkció változása az őrlési idővel

A szerzők köszönetüket fejezik ki JÓNÁS KLÁRA egyetemi docensnek, ELEK SAROLTA egyetemi adjunktusnak és CSANÁDI ANDRÁSNÉ tudományos munkatársnak, hogy lehetővé tették az infravörös, a röntgendiffrakciós és az elektronmikroszkópos felvételek elkészítését.

Összefoglalás

Az ásványok őrlése során lejátszódó fizikai-kémiai változások követésére a többféle nagyműszeres analitikai módszer együttes alkalmazása nyújt lehetőséget. A különböző típusú ásványok, szilárd anyagok őrlés közben másképpen viselkednek. A többrétegű agyagásványok (köztük a kétrétegű kaolinok) az őrlési periódus elején delaminálódnak, ez a kristályrétegek rendezettségének megváltozása miatt röntgendiffrakciós módszerekkel követhető. Az aprítódásra, a primer szemcsék keletkezésére, valamint az amorfizálódásra az infravörös spektrumokban levő jellemző abszorpciós sávok extinkció-értékeinek megváltozása ad felvilágosítást. A kémiai változást okozó dehidratáció mértékére a termikus mérések eredményeiből következtethetünk. Az őrlés későbbi fázisát jellemző adhézió okozta tapadást, agglomerátumok képződését, a műszeres módszerek mellett a fajlagos felület változásával is jellemezhetjük.

Az itt tárgyalt komplex nagyműszeres vizsgálati módszer alkalmas a szilárd anyagok őrlése során lejátszódó jelenségek vizsgálatára.

Summary

The combined application of various analytical methods based on the use of analytical instruments offers a possibility for following the physico-chemical alterations which take place during the grinding of minerals. Minerals, solid materials of various type behave differently during grinding. Laminated clay minerals (among them the kaolins with two layers) are delaminated at the beginning of the grinding period, and this can be followed by X-ray diffractometric methods due to the alterations in the arrangement of crystal layers. Changes in the extinction values of absorption bands present in the infrared spectra give informations concerning disintegration, formation of primary grains and amorphism. Conclusions as regards the degree of dehydratation causing chemical alterations can be drawn from the results of thermal measurements. Sticking caused by adhesion characteristic of the grinding, and the formation of agglomerates can be characterized besides the instrumental methods also by alterations of the specific surface.

The complex method of investigation with analytical instruments discussed is suitable for the examination of phenomena taking place during the grinding of solid materials.

IRODALOM

1. Juhász Z.: Kémiai Közlemények *31*, 227 (1969).
2. Juhász Z.: Kémiai Közlemények *43*, 225 (1975).
3. Opoczky L.: Disszertáció (1968).
4. Opoczky L.: Építőanyag *2*, 41 (1966).
5. Menyhárt J.-né, Domsa K.: Kémiai Közlemények *35*, 9 (1971).
6. Schmüller, K. H., Stark, K.: Berichte der Deutschen Keramischen Gessellschaft *45*, 72 (1968).
7. Dinsdale, A., Wilkinson, W. T.: Trans. British Cer. Soc. *7*, 391 (1966).
8. Hlavay J.: Műszaki doktori dissz. Veszprém, 1975.
9. Chesick, J. J., Sturm, J. E.: J. of Chem. Education *39*, 580 (1962).
10. Juhász Z.: MTA Szil. Csop. Tud. Ülése. 1975. Balatonalmádi.
11. Hlavay J., Dóka I.: Építőanyag *27* 197 (1976).
12. Nemecz E., Bélafiné Réthy K.: Veszp. Vegy. Egy. Közleményei. 1960.

Kémiai Közlemények 50. kötet 1978 p. 457—488

ÖSSZEFOGLALÓ ÉRTEKEZÉSEK

SZULFONMOLEKULÁK SZERKEZETE II.* SZERKEZETI VÁLTOZÁSOK

HARGITTAI ISTVÁN
a kémiai tudományok doktora
(*A Magyar Tudományos Akadémia Központi Kémiai Kutató Intézete, Budapest*)

Érkezett: 1978. január 3-án

Bevezetés

A szulfonmolekulák szerkezetéről szóló összefoglaló dolgozat első részében [1] áttekintettük a meghatározott gőzfázisú molekulageometriákat**. A jelen, második rész célja bemutatni a szerkezeti paraméterekben és a konformációs viselkedésben megfigyelt jellegzetességeket. Kísérlet történik ezek értelmezésére is a vegyérték-héj—elektronpár taszításokra és az atom—atom kölcsönhatásokra vonatkozó elképzelések felhasználásával.

Konformációs viszonyok

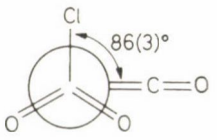
Az 1. ábra összefoglalja a gőzfázisú szulfonokban talált uralkodó konformereket. Megállapítható, hogy túlnyomóan nyitott állású formák valósulnak meg, míg fedő állású formák olyankor jelentkeznek, amikor lehetőség nyílik arra, hogy két kettős kötés (ezek egyike S=O) *syn* orientációjú legyen. Mindez csupán egy meglehetősen durva kvalitatív kép, és fontos kérdések vannak megválaszolatlanul egyes szerkezetek esetében. Ezek közül a kérdések közül néhányat az alábbiakban érintünk.

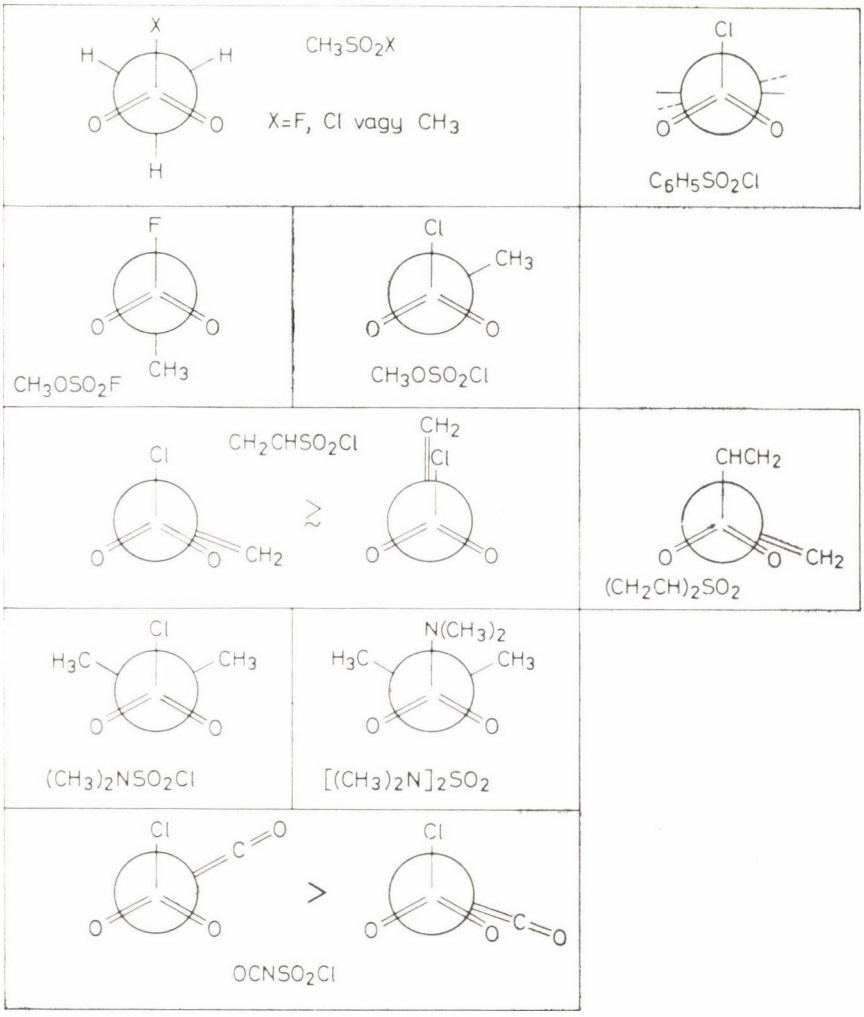
Nincs magyarázat például arra, hogy miért különbözik a fluor-kénsav-metil-észter és a klór-kénsav-metil-észter konformációs viselkedése? A két molekulára számított van der Waals-kölcsönhatások nem mutatnak jellegzetes különbséget.

A benzolszulfonil-klorid konformációs analízise [3] nem döntötte el egyértelműen, hogy a szimmetrikus és az aszimmetrikus forma közül valójában

* I. rész: Kémiai Közlemények *50*, 339 (1978).

** Időközben meghatároztuk a szulfonil-klorid-izocianát, $OCNSO_2Cl$, molekulaszerkezetét is [2]. A geometriai paraméterek a jelen dolgozat különböző táblázataiban szerepelnek. A konformációs viselkedést kétféle modellel is le lehetett írni: 1. két konformer 2 : 1 arányú keverékével (vö. 1. ábra), 2. egy S—N kötés körül nagy amplitúdójú mozgást végző közbenső formával:

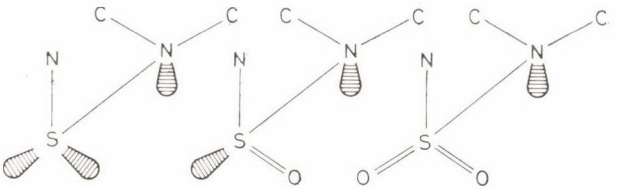




1. ábra. Szulfonmolekulák legfontosabb gőzfázisú konformációinak áttekintése

melyik valósul meg. Az aszimmetrikus forma stabilizálásához hozzájárulhat a H . . . O kölcsönhatás. Azonban például a benzil-kloridban ilyen kölcsönhatásra nincs lehetőség, és az elektrondiffrakciós szerkezetanalízis szerint szintén aszimmetrikus forma alakul ki [4]. Más (kristályos) szulfonokban, például $C_6H_5SO_2NSO_2C_6H_5$, még nagyobb mértékű aszimmetriát is megfigyeltek [5]. A kristályos fázisban azonban az intermolekuláris kölcsönhatások is befolyásolhatják a konformációs viszonyokat. A benzolszulfonil-klorid S—C kötés körüli torziós mozgásának közepes amplitudóját, $\langle \Delta\tau^2 \rangle^{1/2}$, 8—8,5°-nak becsültük spektroszkópiai adatok alapján [3]. Ez túl kicsinek tűnik ahhoz, hogy ezzel magyarázzuk az aszimmetrikus forma jelentkezését az elektrondiffrakciós

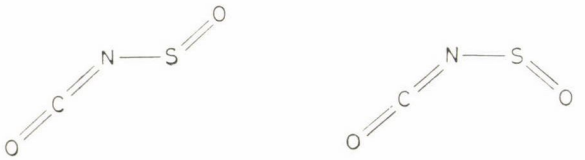
szerkezetanalízis eredményeként abban az esetben, amikor spektroszkópiai adatok alapján számított (viszonylag kis) közepes rezgési amplitudókat alkalmaztunk. A szimmetrikus modellel nagyobb közepes rezgési amplitudókat alkalmazva lehetett reprodukálni a kísérleti adatokat. Az ezeknek az amplitudóknak megfelelő erőtér segítségével feltételezhetően nagyobb $\langle \Delta\tau^2 \rangle^{1/2}$ értéket kaphatnánk. VILKOV et al. [6] javasolt módszert a forgási gát becslésére annak feltételezésével, hogy az aszimmetrikus szerkezet megjelenése az intramolekuláris mozgás következménye. A benzolszulfonil-kloridra 4 kcal mol^{-1} adódott, ami ésszerűnek tűnik.



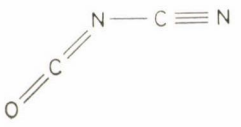
2. ábra. A $(CH_3)_2NSN(CH_3)_2$, $(CH_3)_2NSON(CH_3)_2$ és $(CH_3)_2NSO_2N(CH_3)_2$, $NSNC_2$, $NSONC_2$, illetve NSO_2NC_2 atomvázának etánszerű forgási formája a magános elektronpárok figyelembevételével

Az N,N′-tetrametil-szulfamid gőzfázisban uralkodó konformere ugyanaz, mint a kristályos fázisban [7]. A gőzfázisban azonban kisebb mennyiségben egy másik forma is jelen van, amely a túlnyomóan jelen levő konformerből az S—N kötés körüli 180°-os elfordulással, vagy a nitrogénatom kötéseinek inverziójával jöhet létre. A tio-bisz(dimetilamin) hasonló konformációs viselkedésű gőzfázisban [8]. Az N,N′-tetrametil-szulfinil-diamin elektrondiffrakciós adatai szerint három forgási forma is kialakul, amelyek közül az előbbiekben említettekkel analóg izomer fordul elő a legnagyobb mennyiségben [9]. Ha a kénatom és a nitrogénatom magános elektronpárjait is figyelembe vesszük, lényegében etánszerű nyitott állású konformerek jellemzik a tanulmányozott kén-nitrogén vegyületeket (az N,N-dimetil-szulfamoil-kloridot is beleértve [10]). Ezt illusztrálja a 2. ábra.

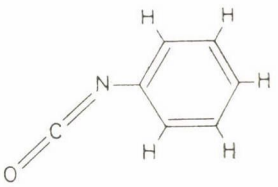
A szulfonil-klorid-izocianát gőzét konformációs keverékkel jellemezve mindkét formában síkbeli öttagú lánc van



További példa síkbeli izocianátokra az OCNCN [11]



és a C_6H_5NCO [12]



Általában azonban az izocianátok (és izotiocianátok) konformációs viszonyai igen változékonyak [13].

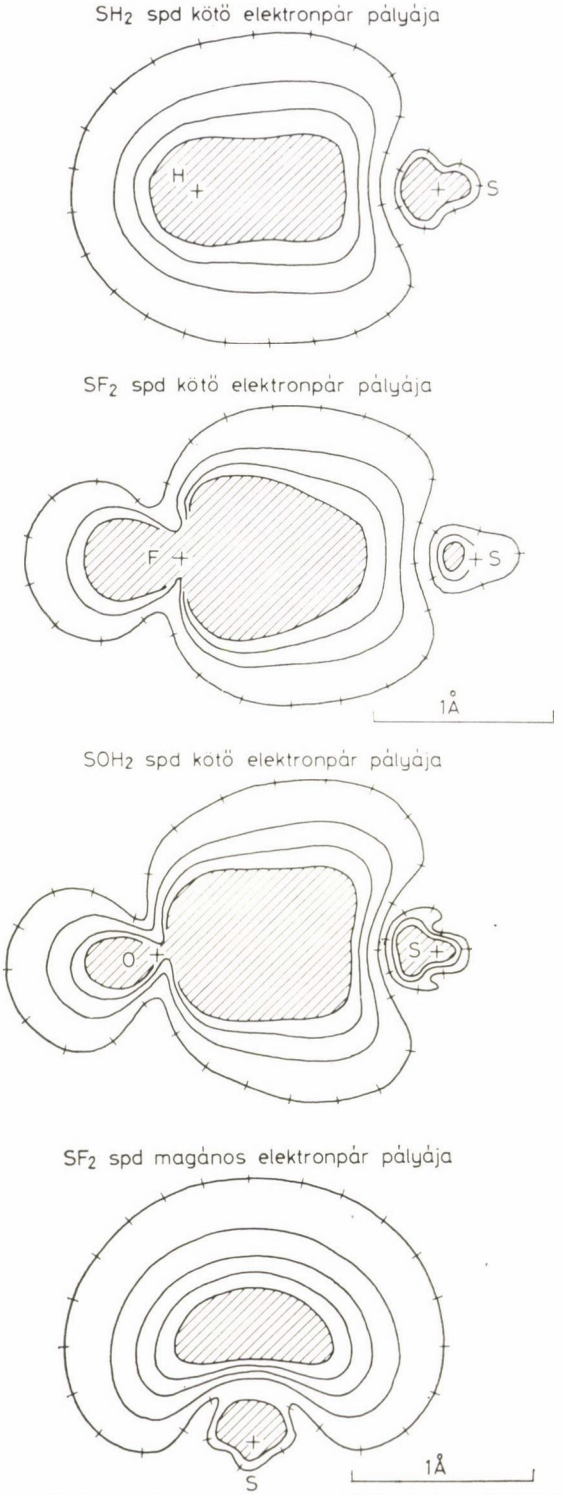
A kén kötéskonfigurációjának változásai

A szulfonok központi kénatomja kötéskonfigurációjának változásait az SO_2-csoporthoz kapcsolódó ligandumok függvényében vizsgáljuk. A változások értelmezésében a vegyérték-héj—elektronpár taszításokat és az atom—atom kölcsönhatásokat vesszük figyelembe. A vegyérték-héj—elektronpár taszítások (VSEPR) modelljét [13, 14] a szervetlen vegyületek sok osztályában alkalmazzák sikerrel a szerkezeti változások értelmezésére.

A VSEPR modell szerint az atom kötéskonfigurációját a molekulában a vegyérték-héjában levő elektronpárok száma, egymáshoz viszonyított mérete és alakja határozza meg. A vegyérték-héj elektronpárjai egymáshoz képest úgy helyezkednek el, hogy egymástól minél távolabb kerüljenek. A modell a kötéskonfigurációt befolyásoló hatások jelentőségét a következő négy szabályban fejezi ki: 1. A magános elektronpár erősebben taszítja a szomszédos elektronpárokat, mint a kötő elektronpár. 2. A kötő elektronpár taszító hatása a ligandum elektronegativitásának növekedésével csökken. 3. Többszörös kötések erősebben taszítják a szomszédos kötéseket, mint az egyes kötések. 4. Telített vegyértékhéjban az elektronpárok taszítása erősebb, mint telítetlen vegyértékhéjban.

A fenti „szabályok" nagyon egyszerűek, és a VSEPR modell hatékonysága és szépsége is éppen abban rejlik, hogy ezek az egyszerű szabályok olyan széleskörben alkalmazhatók. Ugyanakkor fontos a modell alkalmazhatóságának korlátait is minél pontosabban megismerni, hiszen éppen a korlátok ismerete teszi a modell alkalmazását megbízhatóbbá.

Bár a VSEPR modell tekinthető úgy, hogy a Pauli-féle kizárási elvre épül, szigorú értelemben nincs kvantumkémiai megalapozottsága. Éppen ezért is érdekes egybevetni néhány lokalizált molekulapálya rajzát (3. ábra) és a VSEPR modell előrejelzéseit. A lokalizált molekulapályák rajza *ab initio* molekulapálya-számításokból származik [15, 16]. A számítások az erőmódszert alkalmazó MOLPRO programmal [17] történtek. A molekulapálya-számítások eredményei és a kémikus által használt fogalmak (mint például a kötés, magános elektronpár, hibridizáció stb.) összefüggései nem mindig nyilvánvalóak. A számítások hullámfüggvényeket adnak, amelyeknek négyzete az elektron-



3. ábra. Lokalizált pályák Schmiedekamp nyomán [16]. A kontúrvonalak 0,02, 0,06 stb. elektron x a_0^{-3} ($a_0 \approx 0{,}53$Å) elektronsűrűségnek felelnek meg

sűrűségeloszlást reprezentálja egyelektronos hullámfüggvények, pályák szorzataként. A nehézséget az okozza, hogy ezeknek a pályáknak sokféle sorozatával egyformán kifejezhető a molekula elektronsűrűség-eloszlása. Ugyanakkor egyes sorozatok sokkal szemléletesebbek, mint mások. Mivel a lokalizált elektronpárok koncepciója valóban hatékonyan használható szerkezetek előrejelzésére, régóta törekednek arra, hogy olyan pálya-sorozatot találjanak, amely minél jobban megközelíti az előrejelzések alapjául szolgáló kvalitatív, intuitív elképzeléseket. Ez elsősorban abban jut kifejezésre, hogy az elektronok nagy részét valamelyik maghoz „tartozónak" tekintik, és csak néhány elektront hoznak összefüggésbe a kötés kialakulásával. Mindez jól érvényesül olyan sémában, amelyben a pályák, amennyire csak lehet, térbelileg függetlenek (lásd pl. [18] „lokalizált pályáit"). Az alkalmazott módszer szerint [18] a pályák elrendeződését úgy állapítják meg, hogy a köztük levő taszítás a legkisebb legyen, ami ugyanazt jelenti, hogy a pályák töltéssúlypontja közötti távolságok négyzetösszegét, $\sum_{a<b} R_{ab}^2$, maximalizálják, ahol R_{ab} a λ_a és λ_b pálya töltéssúlypontja közötti távolság. A 3. ábra azonos elektronsűrűséget kifejező kontúrjai azt mutatják, hogy a magános elektronpár az atom közvetlen környezetében valóban nagyobb teret foglal el, mint a kötő elektronpárok. A nagyobb elektronegativitású ligandummal, például fluoratommal kötést kialakító elektronpár térigénye pedig a kénatom környezetében valóban kisebb, mint a kisebb elektronegativitású ligandummal, például hidrogénatommal kötést kialakító elektronpáré. Az elektronsűrűségi kontúrok alakja tehát teljes összhangban van a VSEPR modell szabályaival, különösen ami a magános és kötő elektronpár térigénye közötti nagy különbséget illeti.

Visszatérve a szulfonok jellegzetességeinek tárgyalásához, az XSO_2Y molekulák legszembeötlőbb geometriai sajátossága a kénatom körüli kötésszögek kölcsönös kapcsolata:

$$X-S-Y < X(Y)-S=O < O=S=O\,.$$

Ez az összefüggés lényegében invariáns az X és Y ligandum természetére. Az illusztrációul szolgáló adatokat az 1. táblázatban gyűjtöttük össze. A háromféle kötésszög relatív nagysága kitűnő példa a VSEPR modell többszörös kötések szabályára. A legnagyobb kötésszög a két S=O kötés között alakul ki, amelyek lényegében kettős kötések. A legkisebb kötésszög a két, lényegében egyes kötés között alakul ki. Az előbbi jóval nagyobb, az utóbbi pedig jóval kisebb az ideális tetraéderes szögnél*.

* Az egyetlen kivételnek az N,N′-tetrametil-szulfamid tűnik, amelyben mind a gázelektrondiffrakciós [8], mind pedig a kristályos röntgendiffrakciós [19] vizsgálat a tetraéderesnél nagyobb N—S—N szöget állapított meg (az előbbi sorrendnek megfelelően 110,5 ± ± 0,4° és 112,6 ± 0,4°). A divinil-szulfonnak a kísérleti adatokkal egyaránt összhangban levő két modelljében [20] a C—S—C kötésszög 108, illetve 95°. Az előbbi még nem jelentene lényeges ellentmondást a kötésszögek szóban forgó összefüggésével (∢O=S—C = 107°), míg az utóbbi ezzel az összefüggéssel teljes összhangban van, de más szempontokból túl kicsinek tűnik.

Vizsgáljuk meg azt is, hogy az SO_2-csoporthoz kapcsolódó ligandumok változtatását kísérő geometriai változások hogyan értelmezhetők a VSEPR modellel.

A szükséges összehasonlítások céljából a 2. táblázat S—C kötéshosszakat és C—S—X kötésszögeket (X = F, Cl, CH_3) mutat be metán-szulfonil-származékokban, a 3. és 4. táblázat tartalmazza szulfonil-fluoridok és szulfonil-kloridok kén—halogén kötéshosszát, valamint az X—S—F (X = F, CH_3O-CH_3) és O=S—Cl kötésszögét, az 5. táblázatban pedig összegyűjtöttük a vizsgált szulfonok S=O kötéshosszát és O=S=O kötésszögét. További példákat

1. táblázat

A kénatom körüli kötésszögek szulfonmolekulákban

Vegyület	∢(°)		
	X—S—Y	X(Y)—S=O	O=S=O
FSO_2F	96	108	124
CH_3OSO_2F	97	107, 109	124
CH_3SO_2F	98	106, 110	123
$ClSO_2Cl$	100	108	123
CH_3OSO_2Cl	103	106, 109	122
CH_3SO_2Cl	101	107, 109	121
$CH_3SO_2CH_3$	103	108	120
$CH_2=CHSO_2Cl$	100	106, 110	122
$C_6H_5SO_2Cl$	101	106, 110	122
$OCNSO_2Cl$	98	108, 108	123
$(CH_3)_2NSO_2Cl$	103	106, 109	123

2. táblázat

Az S—C *kötéshossz és az* C—S—X *kötésszög* CH_3SO_2X *molekulákban* X = F, Cl, CH_3

Vegyület	*r*(S—C) (Å)	∢C—S—X (°)
CH_3SO_2F	1,759(6)	98,2(15)
CH_3SO_2Cl	1,763(5)	101,0(14)
$CH_3SO_2CH_3$	1,771(4)	102,6(9)

3. táblázat

Az S—F *kötéshossz és az* X—S—F *kötésszög* XSO_2F *molekulákban* X = F, CH_3O, CH_3

Vegyület	*r*(S—F) (Å)	∢X—S—F (°)
FSO_2F	1,530(3)	96,1(2)
CH_3OSO_2F	1,545(6)	96,8(6)
CH_3SO_2F	1,561(4)	98,2(15)

4. táblázat

Az S—Cl *kötéshossz,* O=S—Cl *kötésszög és az* O. . .Cl *atomtávolság szulfonil-klorid-molekulákban*

Vegyület	r(S—Cl) (Å)	$\sphericalangle$O=S—Cl (°)	r(O. . .Cl) (Å)
FSO_2Cl	1,985	107,5	2,757
$ClSO_2Cl$	2,011	107,7	2,781
$OCNSO_2Cl$	2,018	107,8	2,798
CH_3OSO_2Cl	2,023	106,3	2,779
$CH{=}CHSO_2Cl$	2,035	106,3	2,789
$C_6H_5SO_2Cl$	2,047	105,5	2,780
CH_3SO_2Cl	2,046	107,1	2,816
$(CH_3)_2NSO_2Cl$	2,064	105,8	2,806

is lehetne alkalmazni, de már az említettek is bőven illusztrálják az alábbiakban összefoglalt megfigyeléseket.

Előbb azonban következzék két megjegyzés. Az egyik az, hogy bár a geometriai változásokat a ligandumok elektronegativitásának változása nyomán kísérjük figyelemmel, el kell ismernünk, hogy az atomcsoportokhoz nem rendelhetünk jól definiált elektronegativitásokat. Indokolt tehát, hogy csupán általános és nem vegyületről vegyületre értelmezett tendenciát keressünk. A másik megjegyzés pedig az, hogy az említett tendenciákat annál inkább tekinthetjük jellemzőnek, minél nagyobb vegyületsorban figyeltük meg őket. Az egyes vegyületpárokat tekintve a geometriai változások nem nagyok, különösen a viszonylag nagy meghatározási bizonytalanság mellett, a nagyobb sorozatokat tekintve azonban a tendenciák valóságossága nagyon valószínű. Kis sorozatokban megfigyelt tendenciákat természetesen óvatosabban kell kezelni.

A geometriai adatok szerint a szulfoncsoporthoz kapcsolódó ligandum elektronegativitásának növekedésével (*i*) az S—X kötések (X = O, C, F, Cl) rövidebbé; (*ii*) az O=S=O kötésszög nagyobbá; (*iii*) a C—S—X (X = F, Cl, CH_3) és X—S—F (X = F, CH_3O, CH_3) kötésszögek kisebbé válnak; míg (*iv*) az O=S=Cl kötésszög változásában jellegzetes tendenciát nem ismerhetünk fel.

A VSEPR modell szerint a nagyobb elektronegativitású ligandum elektronsűrűséget von el a kénatomtól a ligandum irányába, a kénatom és a ligandum közötti kötő elektronpár pályájának térigénye csökken (elektronegativitási szabály). Ennek következtében csökken a szóban forgó kötő elektronpárnak a taszító hatása a szomszédos kötések felé, a szomszédos kötések rövidebbé, az a kötésszög pedig, amelynek a kialakításában a kén—ligandum kötés részt vesz, kisebbé válik. Mindez értelmezi az (*i*) és (*iii*) tendenciát.

A VSEPR modell többszörös kötések szabályának megfelelően, az S=O kötések rövidülése, vagyis kettős kötés jellegének növekedése együtt jár az O=S=O kötésszög megnövekedésével. Ezzel magyarázható az (*ii*) tendencia.

Megjegyezzük azonban, hogy az elektronegativitási szabálynak megfelelően nagyobb elektronegativitású ligandumnak az SO_2-csoporthoz történő kapcsolódásakor a kénatom összes többi kötése rövidebb lesz. Ez viszont a többszörös kötések szabálya szerint a kötésszögek megnagyobbodására vezetne, amit a (*iii*) tendencia szerint nem figyelhetünk meg, és ami az elektronegativitási szabálynak egyébként ellent is mondana. A 2. és 3. táblázatban példaként bemutatott C—S—X és X—S—F kötésszögek alakulása a VSEPR modell szerint tehát két versengő effektustól függ. Az alkalmazott példákban az elektronegativitási szabályban leírt effektus látszik fontosabbnak. Az előbbiekhez hasonlóan, egymással ellentétes irányban lép fel a kétféle effektus az O=S—X kötésszögek alakulása szempontjából, ha X elektronegativitását változtatjuk. Ha viszont X—SO_2—Y-molekulákban Y elektronegativitását változtatjuk, az O=S—X kötésszögek alakulásában mind az elektronegativitási szabálynak, mind pedig a többszörös kötések szabályának megfelelő effektus azonos irányú, nevezetesen, a kötésszöget növeli, ha Y elektronegativitása nő. Ezzel összhangban van az O=S—F szög alakulása a CH_3SO_2F, CH_3OSO_2F, FSO_2F sorban (106,2°, 106,8°, 108°), és ezt várnánk az O=S—Cl szög alakulásában is. Az utóbbiak változásában viszont a 4. táblázat adatai szerint nincs ilyen jellegzetesség. Egy lehetséges ok természetesen a kísérleti hiba. Azonban tulajdonképpen csak a CH_3SO_2Cl-molekula O=S—Cl szöge tér el nagyobb (bár még mindig nem szignifikáns) mértékben a várt tendenciától, és éppen ez a paraméter viszonylag jól meghatározott. További megjegyzést érdemel, hogy az XSO_2Cl-molekulák X—S—Cl kötésszöge nem követi az XSO_2F-molekulák X—S—F kötésszögének változását. Itt természetesen bonyolultabb a helyzet, hiszen a VSEPR modell két említett szabályának itt két versengő effektus felel meg. Felmerül azonban az a gyanú, hogy a szulfonil-kloridokban a VSEPR modell a szulfonil-fluoridoknál kevésbé jól alkalmazható, hasonlóan ahhoz az általános megfigyeléshez, amely szerint a kötésben nem levő atomok közötti kölcsönhatások (a továbbiakban atom – atom kölcsönhatások) fontossága az elektronpár taszításokkal szemben nő a ligandum méretének növekedésével a központi atomhoz képest.

Az atom—atom kölcsönhatások jelentőségére az SO_2-csoport geometriájának alakulásával kapcsolatban már korábban felhívtuk a figyelmet [21, 22]. Az oxigén . . . oxigén atomtávolság a vizsgált molekulákban az 5. táblázat adatai szerint feltűnően állandó, 2,48—2,49 Å körüli*. A 4. ábra bemutatja az elektrondiffrakcióval meghatározott S=O kötéshosszakat (R) és O=S=O kötésszögeket ($2A$). A folytonos és szaggatott vonal a kísérletileg meghatározott paraméterek alapján legkisebb négyzetes számítással meghatározott elsőfokú illetve másodfokú kifejezésnek felel meg:

* Ezt a jelenséget egyes szerkezetvizsgálatokban figyelembe is vettük (vö. például CH_3OSO_2Cl [23], $(CH_2=CH)_2SO_2$ [19], $OCNSO_2Cl$ [2]).

$$2A = 358{,}4 - 166{,}5\,R \qquad (\sigma = 0{,}6)$$
$$2A = -3040{,}5 + 4632{,}1\,R - 1693{,}6\,R^2 \qquad (\sigma = 0{,}6)$$

továbbá, $\log(2A) = 2{,}3797 - 1{,}929 \log R$ ($\sigma = 0{,}6$). Ugyanakkor az O . . . O távolság állandóságát felhasználva, az S=O kötéshossz és az O=S=O kötésszög között felírható a következő összefüggés*

$$2A = 2 \text{ arc sin}\left(\frac{2{,}484}{2R}\right)$$

és az ennek megfelelő pontozott vonal valóban alig tér el a kísérleti adatokhoz illesztett görbéktől.

Az SO_2-csoport két oxigénatomja közötti távolság állandósága azt jelzi, hogy a szulfoncsoport geometriájának kialakulásában a VSEPR modellben figyelembe vett elektronpár taszítások mellett az atom—atom kölcsönhatások legalább olyan fontosak lehetnek.

Szemléletesen úgy is elképzelhetjük, hogy az XSO_2Y-molekula kénatomja egy tetraéder középpontjában, a két oxigénatom pedig két csúcsában

5. táblázat

S=O kötéshosszak, O=S=O kötésszögek és O. . .O atomtávolságok gőzfázisú szulfonmolekulákban[a]

Vegyület	r(S=O)		∢O=S=O		r(O. . .O)	
FSO_2F	1,398(2)	ED	125,1[c]		2,481(6)	MW
FSO_2OCH_3	1,410(3)	ED	124,4(7)	ED	2,484(3)	MW
FSO_2Cl	[1,408][b]		(123,7)[d]		2,484(3)	MW
FSO_2Br	[1,407][b]		(123,7)[d]		2,486(3)	MW
FSO_2CH_3	1,411(3)	ED	123,1[c]		2,480(3)	MW
$ClSO_2Cl$	1,405(4)	ED	123,5(10)	ED	2,485(3)	MW
$ClSO_2OCH_3$	1,420(4)	ED	(122,2)[d]		[2,485][b]	
$ClSO_2CH=CH_2$	1,421(6)	ED	122,0(10)	ED	2,484(11)	ED
$ClSO_2C_6H_5$	1,418(12)	ED	122,5(36)	ED	2,482(39)	ED
$ClSO_2NCO$	1,417(3)	ED	(122,8)[d]		[2,484][b]	
$ClSO_2N(CH_3)_2$	1,422(4)	ED	122,7(23)	ED	2,494(26)	ED
$ClSO_2CH_3$	1,425(3)	ED	120,8(8)	ED	2,483(3)	MW
$CH_2=CHSO_2CH=CH_2$	1,440(4)	ED	(119,5)[d]		[2,484][b]	
$(CH_3)_2NSO_2N(CH_3)_2$	1,433(10)	ED	(119,8)[d]		[2,48][b]	
$CH_3SO_2CH_3$	1,436(3)	ED	119,7(11)	ED	2,493(3)	MW
SO_2	1,432(2)	ED			2,476(3)	MW
$(CH_2)_4SO_2$	1,449(10)	ED	115(3)	ED	2,44	ED
$(CH_2)_2SO_2$	1,439(6)	MW	121,4(5)	MW	2,501(3)	MW

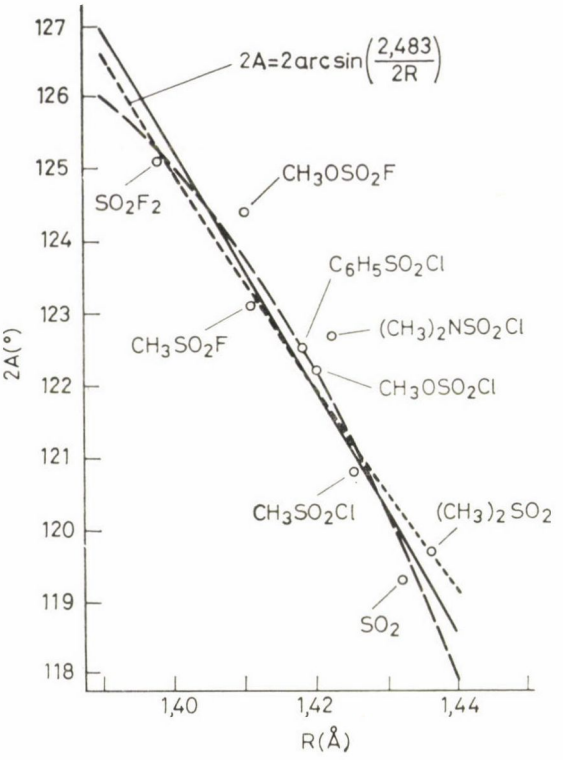
[a] A forrásokat lásd a dolgozat első részében [1]; ED — elektrondiffrakció, S=O kötéshossz, r_g paraméter; MW — mikrohullámú spektroszkópia, O. . .O távolság r_0 paraméter; Az MW O. . .O távolságok középértéke 2,485 (σ = 0,007) Å, a $(CH_2)_2SO_2$ adata nélkül 2,484 (σ = 0,004) Å.

[b] Elfogadott paraméter.

[c] Az elektrondiffrakciós r(S=O) és mikrohullámú spektroszkópiai r(O. . .O) paraméterből számítva.

[d] Ezeknek a szögeknek a kiszámításánál valamelyik atomtávolságot elfogadtuk.

* Az összefüggésben szereplő r(O. . .O) a figyelembe vett adatoktól függően egy-két ezred Å-mel eltérhet.

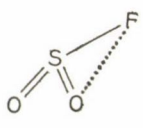


4, ábra. Az O=S=O kötésszög ($2A$) az S=O kötéshossz (R) függvényében
○ ○ ○ elektrondiffrakciós kísérleti adatok
——— lineáris összefüggés
– – – másodfokú összefüggés
------- $2A = 2$ arc sin $(2{,}483/2R)$

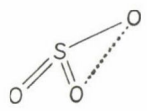
helyezkedik el. A kénatom a szubsztituensek változásával azok természetétől függően az O=S=O szöget felező vonal mentén mozdul el.

Az előbbi példa arra is figyelmeztet, hogy a geometriai változások értelmezésében a szemléletesebb kötéstávolságok és kötésszögek mellett a kötésben nem levő atomok közötti távolságokat is tüzetesen meg kell vizsgálni.

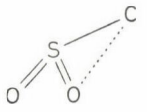
Néhány szulfonil-klorid oxigén . . . klór atomtávolságát a 4. táblázat mutatja be, az alábbiakban pedig felsorolunk néhány további nem kötésben levő atom közötti távolságot



r(O . . . F)
2,38 Å SO_2F_2
2,37 Å CH_3OSO_2F
2,38 Å CH_3SO_2F



r(O . . . O)
2,41 Å $S_2O_5F_2$
2,42 Å $S_3O_8F_2$
2,42 Å CH_3OSO_2F
2,42 Å CH_3OSO_2Cl



r(O . . . C)
2,61 Å $(CH_3)_2SO_2$
2,60 Å CH_3SO_2F
2,61 Å CH_3SO_2Cl
2,61 Å $C_6H_5SO_2Cl$
2,60 Å $CH_2=CHSO_2Cl$

Összefoglalóan megállapíthatjuk, hogy a szulfonok molekulageometriájának kialakításában mind az elektronpár taszítások, mind pedig az atom—atom kölcsönhatások fontosak. A megvalósuló szerkezet a különböző kölcsönhatások relatív nagyságától függ.

Kristályos szulfonok

A gőzfázisú szulfonmolekulákban megfigyeltük az S=O kötés hosszának és az O=S=O kötésszög nagyságának a változékonyságát az SO_2-csoporthoz kapcsolódó ligandum természetétől (elektronegativitásától) függően. Azonos molekulák gőzfázisú és kristályos fázisú szerkezetére annyira szegényes adatok állnak rendelkezésre, hogy ezek összehasonlításával, elemzésével ma még korai lenne foglalkozni. Ugyanakkor sok kristályos szulfonmolekula szerkezetét határozták meg az elmúlt években, és felvetődik a kérdés, vajon a kristályos fázisban általában a szabad molekulákéhoz hasonló jellegzetességeket mutat-e az SO_2-csoport szerkezete?

Míg a gőzfázisú molekulageometriák összefoglalásában teljességre törekedtünk, a kristályos fázisú adatokból csupán találomra választottunk ki jó néhányat, és az adatokat az eredeti közleményekből kritika nélkül idézzük. A 6. és 7. táblázatban találhatók a szerves, illetve szervetlen kristályos szulfonokra vonatkozó r(S=O), $\sphericalangle$ O=S=O és r(O . . . O) értékek. Szervetlenek közé soroljuk a szulfon-vegyületet, ha az SO_2-csoporthoz tartozó mindkét további kötés nem szénatomhoz kapcsolódik. A szervetlen szerkezetek különválasztását szerkezeti sajátosságaik nagyobb változékonysága indokolja. A kristályos fázisú adatokat, melyek szinte kizárólag röntgendiffrakciós szerkezetmeghatározásból származnak, nem elemeztük abból a szempontból sem, hogy a szerzőik végeztek-e korrekciót a termikus mozgásra. A korrekció jelentőségére

csupán egy példát mutatunk be, a 3,4-epoxi-tiofén-1,1-dioxid termikus mozgásra korrigált és korrigálatlan adatait SANDS nyomán [24]:

$C_4H_6OSO_2$	nem korrigált	korrigált
r(S=O) (Å)	1,444 ± 0,002	1,455
∢ O=S=O (°)	117,7 ± 0,2	117,8
r(O . . . O) (Å)	2,470 ± 0,004	2,492

6. táblázat

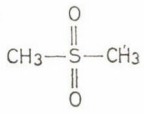
Az SO_2-csoport geometriája kristályos fázisú szulfonokban (szerves)

(*)	r(S=O) (Å)	∢O=S=O (°)	r(O. . .O) (Å)
1a	1,445	117,9	2,48
b	1,446	117,3	2,47
2	1,436	119,2	2,48
3	1,437	117,3	2,45
4	1,435	118,3	2,46
5	1,434	118,5	2,46
6	1,432	118,1	2,46
7	1,440	118,4	2,48
8	1,444	117,7	2,47
9	1,456	117,8	2,49
10	1,435	117,5	2,45
11	1,49	120	2,58
12	1,448	116,5	2,47
13	1,439	116,5	2,45
14	1,433	116,8	2,44
15	1,440	117,0	2,46
16	1,424	117,6	2,44
17	1,428	120,3	2,48
18	1,446	119,7	2,50
19α	1,44	119	2,48
19β	1,451	118,2	2,49
19γ	1,445	117,3	2,45
20	1,456	118,3	2,50
21	1,434	118,6	2,47
22	1,432	118,1	2,46
23	1,412	120,6	2,45
24	1,432	120,0	2,48
*25**	1,424	118,3	2,44
**	1,417	119,1	2,44
26	1,427	118,9	2,46
Középérték	1,439	118,3	2,470
Szórás	0,014	1,1	0,027

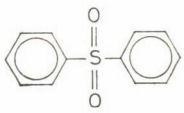
* A számok az alább felsorolt forrásokra és a szerkezeti képletekre vonatkoznak.

1a SANDS, D. E.: Z. Kristallogr. **119,** 245 (1963); *1b* LANGS, D. A., SILVERTON, J. V., BRIGHT, W. M.: J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1653 (1970); *2* SIME, J.G., WOODHOUSE, D. I.: J. Cryst. Mol. Structure **4,** 269 (1974); *3* CHAWDHURY, S. A.: Acta Crystallogr. **B32,** 1069 (1976); *4* HARLOW, R. L., SAMMES, M. P., SIMONSEN, S. H.: Acta Cryst. **B30,** 2903 (1974); *5* HARLOW, R. L., SIMONSEN, S. H., PFLUGER, C. E., SAMMES, M. P.: Acta Crystallogr. **B30,** 2264 (1974); *6* LOGHRY, R. A., SIMONSEN, S. H.: magánközlés (1975); *7* WADHAWAN, V. K.: Acta Crystallogr. **B32,** 397 (1976); *8* SANDS, D. E.: Acta Crystallogr. **B28,** 2463 (1972); *9* TOWNS, R. L., SIMONSEN, S. H.: Crystal Structure Communications **3,** 373 (1974); *10* TOWNS, R. L., SIMONSEN, S. H.: Crystal Structure Communications (1975); *11* KRONFELD, L. R., SASS, R. L.: Acta Crystallogr. **B24,** 981 (1968); *12* és *13* JANDACEK, R. J.: Dissertation, Austin, Texas. SIMONSEN, S. H. magánközlése (1975); *14* GUIN, H. W.: Dissertation, Austin, Texas. SIMONSEN, S. H. magánközlése (1975); *15* SANDS, D. E., DAY, V. W.: Z. Kristallogr. **124,** 220 (1967); *16* BEALL, R., HERDKLOTZ, J., SASS, R. L.: Acta Crystallogr. **B26,** 1633 (1970); *17* KIERS, C. TH., VOS, A.: Rec. Trav. Chim. **91,** 126 (1972); *18* NOORDIK, J. H., VOS, A.: Rec. Trav. Chim. **86,** 156 (1967); *19α* O'CONNOR, B. H., MASLEN, E. N.: Acta Crystallogr. **18,** 363 (1965); *19β* O'CONNEL, A. M., MASLEN, E. N.: Acta Crystallogr. **22,** 134 (1967) és ALLÉAUME, M., DECAP, J.: Acta Crystallogr. **18,** 731 (1965); *19γ* ALLÉAUME, M., DECAP, J.: Acta Crystallogr. **19,** 934 (1965); *20* ALLÉAUME, M., DECAP, J.: Acta Crystallogr. **B24,** 214 (1968); *21* KLUG, H. P.: Acta Crystallogr. **B24,** 792 (1968); *22* KÁLMÁN, A., DUFFIN, B., KUCSMAN, Á.: Acta Crystallogr. **B27,** 586 (1971); *23* COTTON, F. A., STOKELY, P. F.: J. Amer. Chem. Soc. **92,** 294 (1970); *24* KARLE, I. L.: Z. Kristallogr. **138,** 184 (1973); *25* DUPONT, P. L., DIDEBERG, O.: Acta Crystallogr. **B28,** 2340 (1972); *26* GOGOI, B. N., HARGRAVES, A.: Acta Crystallogr. **B26,** 2132 (1970).

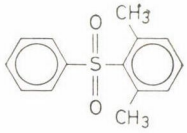
1



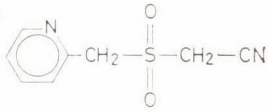
2



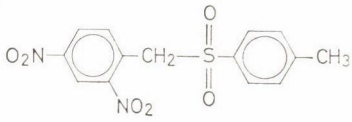
3



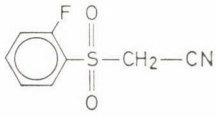
4



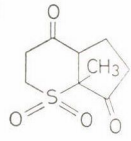
5



6



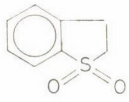
7



8



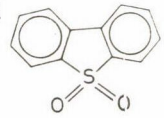
9



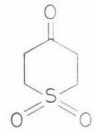
10



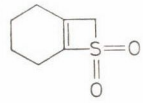
11



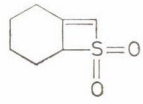
12



13



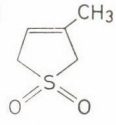
14



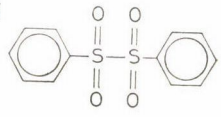
15



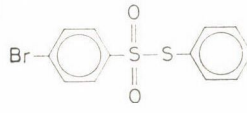
16



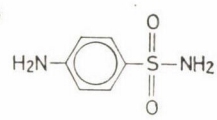
17



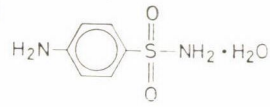
18



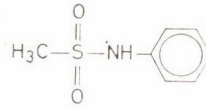
19



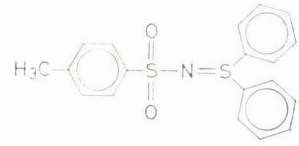
20



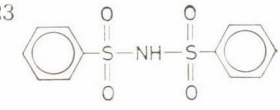
21



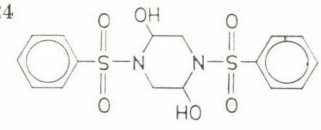
22



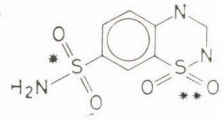
23



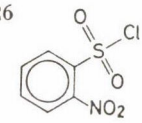
24



25



26



A 6. és 7. táblázat adatai szerint a kristályos szulfonokban az SO_2-csoport geometriája nagymértékben hasonlít a szabad szulfonmolekulákéhoz. Az O . . . O atomtávolságok viszont sokkal változékonyabbak, mint a gőzfázisú molekulákban. Ennek a viszonylag nagy kísérleti hibán túlmenően szerkezeti okai is lehetnek (például intermolekuláris kölcsönhatások?).

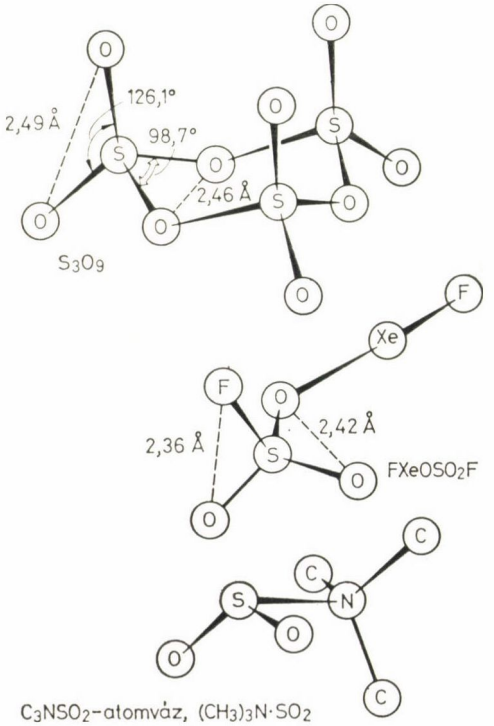
7. táblázat

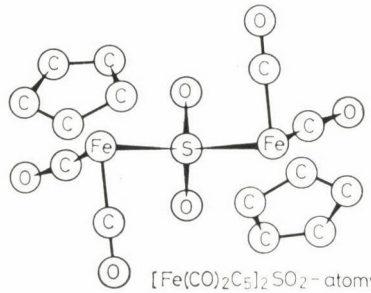
Az SO_2-csoport geometriája kristályos szulfonokban (szervetlen)

Vegyület	Irodalom*	r(S=O) (Å)	∢O=S=O (°)	r(O...O) (Å)
$H_2NSO_2NH_2$	*i*	1,391(8)	119,4(8)	2,40
$(CH_3)_2NSO_2N(CH_3)_2$	*ii*	1,449 és 1,441(5)	119,7(4)	2,50
S_3O_9**	*iii*	1,428 és 1,367(25)	127,9(15)	2,50
$FXeOSO_2F$**	*iv*	1,415 és 1,430(9)	119,6(6)	2,47
$[Fe(CO)_2C_5H_5]_2SO_2$**	*v*	1,480 és 1,476(1)	112,9(8)	2,46
$(CH_3)_2N \cdot SO_2$**	*vi*	1,377 és 1,416(8)	114,8(5)	2,35
$Ir(CO)[P(C_6H_5)_3]_2ClSO_2$**	*vii*	1,411 és 1,467(25)	117,1(15)	2,46
$[RuCl(NH_3)_4SO_2]Cl$**	*viii*	1,394 és 1,462(10)	113,8(6)	2,39

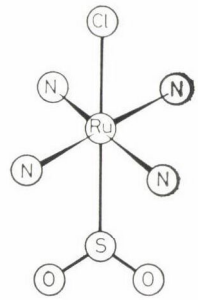
* *i* Trueblood, K. N., Mayer, S. W.: Acta Crystallogr. **9**, 628 (1956); *ii* [20]; *iii* [25]; *iv* [26]; *v* Churchill, M. R., Deboer, B. G., Kalra, K. L.: J. C. S. Chem. Commun. 981 (1972); *vi* [27]; *vii* La Placa, J. J., Ibers, J. A.: Inorg. Chem. **5**, 405 (1966); *viii* [28].

** Vegyületek szerkezete:

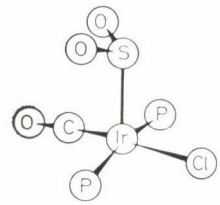




$[Fe(CO)_2C_5]_2SO_2$-atomváz
$[Fe(CO)_2C_5H_5]_2SO_2$



$RuClN_4SO_2$-atomváz
$[RuCl(NH_3)_4SO_2]Cl$



$Ir(CO)P_2ClSO_2$-atomváz
$Ir(CO)[P(C_6H_5)_3]_2ClSO_2$

A bemutatott kristályos fázisú szervetlen szulfonokkal kapcsolatban szükséges néhány külön megjegyzést is tenni.

Az S_3O_9-molekulában a gyűrűn belüli O . . . O távolság 2,46 Å, tehát majdnem akkora, mint a gyűrűn kívül (ez utóbbi tekinthető a többi szulfoncsoporttal analóg szerkezeti egységnek). A gyűrűn belüli S—O kötések átlagos hossza 1,626 $\pm$ 0,007 Å, az O—S—O kötésszög pedig 98,7° [25].

Az $FXeOSO_2F$-molekula szerkezetét bemutató ábrán néhány további, nem kötést alkotó atompárhoz tartozó távolságot is feltüntettünk [26]. Ezek jól egyeznek a hasonló molekularészekre gőzfázisban meghatározott atomtávolságokkal.

A kén-dioxid-trimetilaminban és az iridium-vegyületben is a SO_2-részt Lewis-savnak tekintik [27], amely a nitrogénatomtól, illetve az iridiumatomtól elektront vesz át és a (torzult) tetraéderes kén-kötéskonfiguráció ezzel összhangban van. Az Ru-vegyület [28] szerkezetével kapcsolatban feltételezték, hogy ebben az esetben a kén-dioxid Lewis-bázis és a Ru-atom felé donorként szerepel, összhangban a síkbeli kén-kötéskonfigurációval. A kötésviszonyok tehát nagyon különbözőek [29].

Szulfonok, szulfoxidok és szulfidok molekulageometriájának összehasonlítása

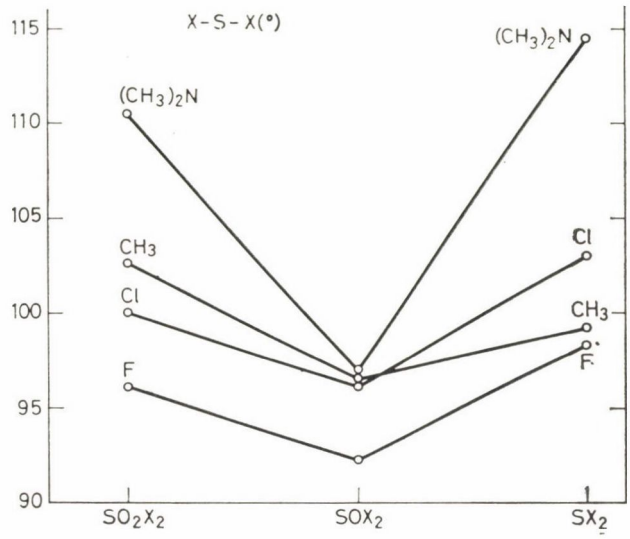
Négy olyan X ligandum van, amelyekkel az SO_2X_2, SOX_2, SX_2 sorozatban teljes szerkezeti összehasonlításra vannak adatok: F, Cl, CH_3, $(CH_3)_2N$. A 8. táblázat kötéshosszakat és kötésszögeket tartalmaz. Az X—S—X kötésszögek változásait, különleges fontosságuk miatt, az 5. ábra is bemutatja.

A szulfonoktól a szulfidok felé haladva a szerkezeti változások tulajdonképpen annak következményeként tekinthetők, hogy a központi kénatom egyik, majd mindkét S=O kötését magános elektronpár (E) helyettesíti. A négyligandumos esetből a három ligandum plusz egy magános elektronpár esetre áttérve a kötésszögek kisebbé, a kötések pedig hosszabbá válnak. Ezt a jelenséget könnyen értelmezhetjük a VSEPR modellel. A kötést magános elektronpárral helyettesítve, az utóbbi, nagyobb térigénye miatt, nagyobb taszító hatással van a szomszédos kötésekre. Még egy kötést magános elektronpárral helyettesítve az X—S—X kötésszög további csökkenését és a kén-kötések további megnyúlását várnánk. Ehelyett azonban a szulfidokban a kötésszögek nagyobbak, a kötések pedig rövidebbek, mint az analóg szulfoxidokban.

8. táblázat

Kötésszögek és kötéshosszak összehasonlítása szulfon-, szulfoxid- és szulfidmolekulákban

Vegyületek		
$[(CH_3)_2N]_2SO_2$ [7]	$[(CH_3)_2N]_2SO$ [9]	$[(CH_3)_2N]_2S$ [8]
$(CH_3)_2SO_2$ [21]	$(CH_3)_2SO$ [33]	$(CH_3)_2S$ [36]
SO_2Cl_2 [30]	$SOCl_2$ [30]	SCl_2 [37] ([38])
SO_2F_2 [31] ([32])	SOF_2 [34] ([35])	SF_2 [39]
X—S—X kötésszögek (°)		
110,5	96,9	114,5
102,6	96,6	99,2
100,0	96,1	102,8 (103,0)
96,1 (96,7)	92,2 (92,8)	98,2
Kötéshosszak (Å)		
S—X / S=O	S—X / S=O	S—X
1,651 / 1,432	1,693 / 1,480	1,688
1,771 / 1,435	1,799 / 1,485	1,810
2,011 / 1,404	2,076 / 1,443	2,014 (2,006)
1,530 (1,530) / 1,405 (1,398)	1,583 (1,585) / 1,420 (1,413)	1,592



5. ábra. X—S—X kötésszögek analóg szulfonokban, szulfoxidokban és szulfidokban

Az előbbiekben tárgyalt rendszerekben kettős kötéseket „cseréltünk ki" magános elektronpárral, és a VSEPR modell valójában nem nyújt felvilágosítást ezek relatív térigényéről. Az SO_2X_2, SOX_2 vegyületpárokban megfigyelt szerkezeti változások azt jelezhetik, hogy a kénatom magános elektronpárja nagyobb térigényű, mint az S=O kettős kötés. Hasonló következtetést vonhatunk le a foszforatom mint központi atom esetében a 9. táblázatban POX_3 és PX_3E molekulák X—P—X kötésszögeire bemutatott adatok alapján. Ellenkező irányban változnak viszont a nitrogén kötésszögei NOX_3 és NX_3 molekulákban (9. táblázat).

Az SO_2X_2, SOX_2E, SX_2E_2 sorozat szerkezeti változásaival és a VSEPR modell alkalmazásával, illetve alkalmazásának korlátaival kapcsolatban érdekes olyan AX_4, BX_3E, CX_2E_2 sorozatokban is megvizsgálni a kötésszög ala-

9. táblázat

X—P—X *és* X—N—X *kötésszögek* (X = F, Cl, Br vagy CH_3) *egyszerű* AOX_3 *és* AX_3 *molekulákban* (A = P vagy N)

AOX_3		∢X—A—X (°)	AX_3		∢X—A—X (°)
POF_3	[40]	101,3	PF_3	[45]	97,8
$POCl_3$	[40]	103,3	PCl_3	[46]	100,3
$POBr_3$	[41]	105,6	PBr_3	[47]	101,0
$PO(CH_3)_3$	[42]	106	$P(CH_3)_3$	[48]	98,6
NOF_3	[43]	100,8	NF_3	[49]	102,4
$NO(CH_3)_3$	[44]	109,0	$N(CH_3)_3$	[50]	110,6

kulását, amelyekben a központi atomnak nincs kettős kötése. Ilyen rendszerekre vonatkozóan állapította meg GILLESPIE [13], hogy „ . . . a CH_4, NH_3 és H_2O sorozatban a kötésszög 109,5°-ról 107,3°-ra, majd 104,5°-ra csökken a nem-kötő elektronpárok számának növekedésével." Néhány egyszerű vegyületsorozat kötésszögeit a 10. táblázat és a 6. ábra mutatja be. Itt is a négyligandumos esetből a három ligandum plusz egy magános elektronpár esetre áttérve, a fentebb idézett megállapítással összhangban csökken a kötésszög. A „helyettesítés" folytatása azonban csak az ammónia és a víz, illetve a foszfin és kénhidrogén vegyületpár esetében jár a GILLESPIE által előre jelzett szerkezeti változással. A többi vegyületpár, vagyis a klór és fluor ligandumok esetében éppen ellenkező változást, a kötésszög növekedését tapasztaljuk. Figyelemre méltó az OCl_2 szabályos tetraéderesnél is nagyobb kötésszöge, ami a viszonylag nagy ligandumméret következménye lehet.

A kötésszögek alakulásának értelmezése a három ligandum plusz egy magános elektronpár esetből a két ligandum plusz két magános elektronpár esetre történő áttérés során nagyon bonyolult. Az utóbbiban ugyanis már háromféle kölcsönhatást kell figyelembe venni. Ezek a kötőpár—kötőpár, kötőpár—magános pár és a magános pár—magános pár kölcsönhatások. A kialakuló konfiguráció a háromféle típusú kölcsönhatás relatív nagyságától függ.

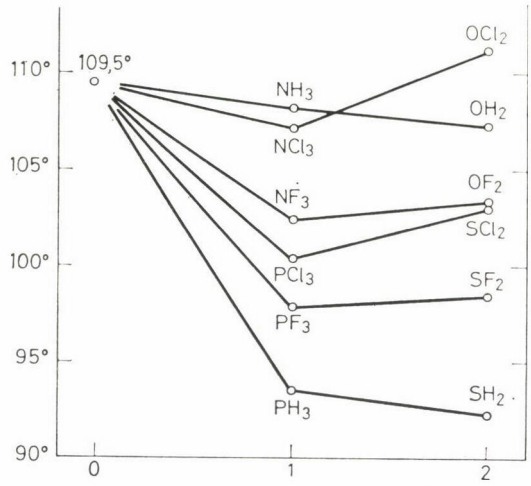
A kötésszögek változásainak részletesebb tanulmányozására egyszerű modellt alkalmaztunk [58], amelyben a központi atom vegyértékhéját gömbfelület, az elektronpárokat pedig a gömbfelületen elhelyezkedő pontszerű töltések képviselték. A kötő-elektronpároknak kisebb töltés, q_X, a magános elektronpároknak pedig nagyobb töltés, q_E, felelt meg. Azt a konfigurációt határoztuk meg, amelyben csak sugármenti erők hatnak a töltésekre. A töltésekre ható erő kifejezésében az erő és a két töltés közötti távolság között természetesen fordított arányosság van, és a számításokban ez a távolság különböző $p + 1$ hatványokon szerepelt ($p = 0$ és 15 között). Ennek megfelelően, és ezt fontos hangsúlyozni, a töltések alkalmazása a modellben egyáltalán nem jelentette azt, hogy csupán elektrosztatikus kölcsönhatásokat vettünk volna figyelembe.

10. táblázat

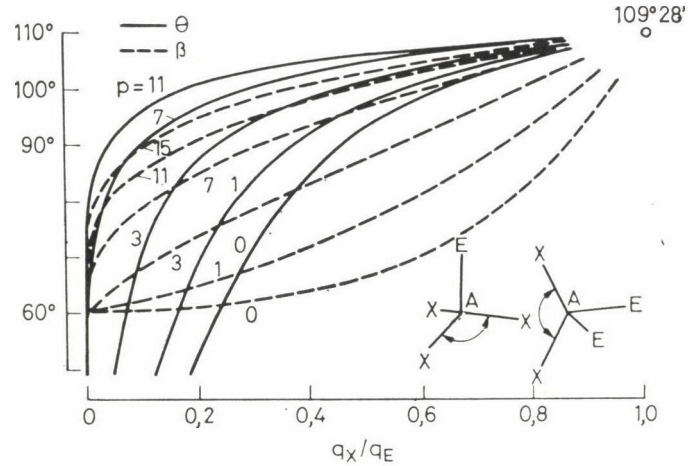
Kötésszögek AX_3E *és* AX_2E_2 *molekulákban*

AX_3E		∢X—A—X (°)	AX_2E_2		∢X—A—X (°)
NH_3	[51]	108,2	OH_2	[54]	107,2
NCl_3	[52]	107,1	OCl_2	[55]	111,2
NF_3	[49]	102,4	OF_2	[56]	103,2
PH_3	[53]	93,5	SH_2	[57]	92,2
PCl_3	[46]	100,3	SCl_2	[38]	103,0
PF_3	[45]	97,8	SF_2	[39]	98,2

A számítások eredményeit a 7. ábra illusztrálja. A görbék a kötésszögek változásait mutatják be a két töltés hányadosának függvényében, különböző taszítási exponensek alkalmazása esetén. Látható, hogy az AX_3E Θ kötés-



6. ábra. X—központi atom—X kötésszögek egyszerű AX_4, BX_3, CX_2 molekulák néhány sorozatában; 0, 1, 2 a központi atomon levő magános elektronpárok száma



7. ábra. Az AX_3E (Θ) és AX_2E_2 (2β) molekulák kötésszögének alakulása különböző taszítási exponensek alkalmazása esetén a kötő és magános elektronpárt reprezentáló két töltés arányának függvényében

szöge mindig kisebb, mint a szabályos tetraéderes szög, míg az AX_2E_2 2β kötésszöge lehet kisebb, de lehet nagyobb is, mint Θ, az alkalmazott taszítási exponenstől függően. Az $AX_4 \rightarrow AX_3E$ átmenetben a kötésszög csökkenése egyértelmű. Ugyanakkor az AX_3E és AX_2E_2 molekulapárok kötésszögének viszo-

nya függ az egyes számításokban alkalmazott taszítási exponensektől, vagyis a modellnek tulajdonképpen megfelelő VSEPR szabályok éppen az egyszerűséget jelentő legfontosabb tulajdonságokat veszítik el előrejelző képességükből, nevezetesen azt, hogy előrejelzésük független legyen az alkalmazott potenciálban szereplő taszítási exponenstől.

A kötésviszonyok jobb megértése céljából *ab initio* molekulapálya-számításokat kezdeményeztünk [15, 16]. A 8. és 10. táblázatban szereplő molekulák többsége egyenlőre még túl nagy ilyen számításokra, míg egyes más rendszerek, mint például a H_2SO_2, H_2SO és H_2S sorozat az összehasonlítás szempontjából érdekesnek tűnt. Az utóbb említett molekulákra [59] és néhány másikra is már korábban is közöltek *ab initio* számításokat. Nem volt azonban elegendő adat szisztematikus összehasonlításokra azonos bázissal kapott hullámfüggvények és az energiaminimumhoz tartozó kötéshosszak és kötésszögek között.

A számított szögeket a 11. táblázat tartalmazza. A magános elektronpár helyzetének jellemzésére töltésének súlypontja szolgált. A számított kötésszögeket a rendelkezésre álló kísérleti adatokkal (lásd előző táblázatok) összehasonlítva jó egyezést tapasztaltunk. A VSEPR modellen alapuló előrejelzés, amely szerint a magános elektronpárok számának növekedésével a kötésszögek csökkenése várható, csak a következő BX_3E és BX_2E_2 párokra teljesül: NH_3 és NH_2^-, NF_3 és NF_2^-, SH_3^+ és SH_2. Tehát csak olyan esetekre, amelyekben a központi atom nem változik. Ugyanakkor a kísérleti adatokban megfigyelt tendencia, amely szerint a CX_2E_2 molekula kötésszöge nagyobb, mint a BX_3E molekuláé, a számított paraméterekben is jelentkezik. Csupán az NF_3 és OF_2 molekulapár kivétel, de a különbség olyan kicsi, hogy nem indokolt részletesen elemezni.

Lényeges és még nem értelmezett eltérés a VSEPR elektronegativitási szabálya alapján várt szerkezeti változásoktól az, hogy az SH_2 kötésszöge kisebb, mint az SF_2 kötésszöge, illetve a PH_3 kötésszöge kisebb, mint a PF_3 kötésszöge. A kísérletileg meghatározott és számított paraméterek viszont összhangban vannak.

A számított szerkezeti adatok érdekes megfigyelésekre adtak lehetőségeket [15], amelyek közül itt csak kettőre utalunk. Ezek közül az egyik szerint d pályák alkalmazása növeli a töltéssűrűséget a kötések környezetében, mégpedig elsősorban a központi atomtól, különösen pedig a magános elektronpártól elvonva töltést. A másik pedig arra vonatkozik, hogy adott kötés vagy magános elektronpár szögszerinti térigénye a különböző molekulákban feltűnően konstans, ami a pályák közötti kölcsönhatások fontosságára utal. Így például egy S—F kötés szögszerinti térigénye majdnem ugyanakkora, mint egy S—H kötésé: 102, illetve 104° körüli. Hasonlóan, egy S=O kettős kötés szögszerinti térigénye (113—114°) lényegében azonos egy magános elektronpáréval (114—115°).

11. táblázat

Számított szögek (ab initio, spd bázis, ill. sp bázis zárójelben) néhány egyszerű molekulában [15]*

Szög (°)	NH_4^+	NH_3E	NH_2E^-	NF_3	NF_2E^-
∢H(F)–N–H(F)	109,5 (109,5)	105,4 (111,4)	96,7 (97,7)	(102,4)	99,4 (99,1)
∢H(F)–N–E		113,3 (107,5)	107,3 (107,4)	(115,9)	103,3 (102,9)
∢E–N–E			126,8 (125,8)		138,3 (139,7)

Szög (°)	SH_3E^+	SH_2E_2	$SHFE_2$	SF_2E_2
∢H(F)–S–H(F)	95,5 (99,6)	93,6 (95,6)	96,3 (95,6)	98,3 (98,1)
∢H–S–E	121,3 (118,1)	107,8 (108,2)	107,6 (108,5)	
∢F–S–E			105,1 (104,8)	104,4 (104,3)
∢E–S–E		126,9 (124,5)	130,0 (129,2)	135,2 (135,8)

Szög (°)	OH_2E_2	OF_2E_2
∢H(F)–O–H(F)	104,9 (108,1)	102,0 (101,7)
∢H(F)–O–E	108,2 (108,2)	104,3 (104,0)
∢E–O–E	118,5 (115,9)	133,8 (135,0)

Szög (°)	SO_2H_2	SOH_2E	SOF_2E
∢H(F)–S–H(F)	97,5 (98,1)	89,2 (92,8)	(91,7)
∢H(F)–S=O	108,3 (107,7)	109,9 (107,7)	(107,6)
∢O=S=O	123,2 (124,6)		
∢H(F)–S–E		110,9 (111,0)	(109,5)
∢O=S–E		122,5 (122,5)	(125,8)

Szög (°)	PH_3E	PF_3E
∢H(F)–P–H(F)	94,0 (95,4)	(96,9)
∢H(F)–P–E	122,4 (121,3)	(120,2)

* E – a magános elektronpár jelölése.

Geometriai változások a molekula többi részében

A szulfoncsoport környezetében megfigyelt szerkezeti változások felvilágosítást adhatnak a kén kötésrendszerének a molekula többi részére gyakorolt hatásáról. A jelenségek lehetséges értelmezése azonban messzire vezetne, és ehelyütt csak egyes rokon vegyületek néhány szerkezeti jellemzőjének összehasonlítására korlátozzuk tárgyalásunkat.

A kettes koordinációjú oxigén kötésszöge a vizsgált szulfonmolekulákban [1] nagyobb, mint a dimetil-éterben (111,5 ± 1,5° [71]). Más származékokat is tekintve azt tapasztaljuk, hogy a kettes koordinációjú oxigén kötésszöge széles határok között változik (például F_2O 103°, vö. 10. táblázat és $F_3SiOSiF_3$ 155°, vö. 12. táblázat). E kötésszögek változásában bizonyos jellegzetességek figyelhetők meg. Tekintsük a 12. táblázat adatait. Az X—O—X kötésszög (X = B, Si, P vagy S) mindig nagyobb, mint az X—O—C kötésszög. A kétféle kötésszög között a különbség a bór- és szilíciumszármazékokban a legnagyobb. A foszfor-, majd kénszármazékokban a különbség egyre kisebb. Ugyanebben az irányban csökken a kötésszögek abszolút értéke is. A szilícium- és foszforvegyületekben az X-atomhoz kapcsolódó ligandum természete szerint is összehasonlíthatjuk a kötésszögeket. A fluorszármazékokban a kötésszög jóval nagyobb, mint a metilszármazékokban. Ha az elektronegatív ligandumok jelenléte valóban elérhetőbbé teszi az X-atom d pályáit a kémiai kötés kialakítására, és ha ennek következményeként megnő az oxigén kötésszöge, akkor a viszonylag kis S—O—C és S—O—S kötésszög azt jelezheti, hogy ezekben a kötésrendszerekben a kénatom d pályái csak kis mértékben vesznek részt. Itt érintjük még azt az ellentmondást, amely az F_2POPF_2 vizsgálata nyomán

12. táblázat

Az oxigénatom kötésszöge bór-, szilícium-, foszfor- és kénszármazékokban, valamint foszfor—oxigén és kén—oxigén kötéshosszak

∢B—O—C	∢B—O—B	∢Si—O—C	∢Si—O—Si
		F_3SiOCH_3 [59] 131,4±3,2°	$F_3SiOSiF_3$ [60] 155±2°
		$\Delta = 24°$	
$B(OCH_3)_3$ [61] 121,4±0,5°	$[(CH_3)_2B]_2O$ [62] 144,4±2,7°	$(CH_3)_3SiOCH_3$ [63] 122,5±0,6°	$[(CH_3)_3Si]_2O$ [64] 148±3°
		$CH_3Si(OCH_3)_3$ [65] 123,7±1,0°	
$\Delta = 23°$		$\Delta = 25°$	

∢P—O—C	∢P—O—P	∢S—O—C	∢S—O—S
F_2POCH_3 [66] 123,7±0,7°	F_2POPF_2 [67] 135,2±0,9°	FO_2SOCH_3 [68] 116,5±0,7°	FO_2SOSO_2F [69] 123,6±1,2°
$\Delta = 11°$		$\Delta = 7°$	
r(P—O) =		r(S—O) =	
= 1,560±0,020Å	= 1,631±0,005Å	= 1,558±0,007Å	= 1,611±0,005Å
$P(OCH_3)_3$ [67] 119,2±1,1°			
Cl_2SPOCH_3 [70] 114,4±2,4°			

alakult ki az irodalomban. A 12. táblázatban idézett adatokon kívül ismeretesek egy korábbi vizsgálat [72] lényegesen eltérő eredményei: $r(P-O) = 1{,}533 \pm 0{,}006$ Å és $\sphericalangle$ P—O—P = 145,1 ± 1,2°. Ezeket a paramétereket egy konformer jelenlétét feltételezve kapták, míg a későbbi munka szerint (lásd [67]) az elektronszórási adatok három konformer egyensúlyával értelmezhetők. VILKOV és KHAIKIN [67] részletesen elemezte a különbségeket, és következtetésüket, amely szerint a 12. táblázatban bemutatott adatok a helyesek, alátámasztják a szulfonokra meghatározott paraméterek is. Így például a P—O kötés az F_2POPF_2-ben várhatóan megnyúlik az F_2POCH_3-hoz képest, hasonlóan az S—O kötések változásaihoz (vö. 12. táblázat).

A nitrogénatom kötéskonfigurációját szilícium-, foszfor-, kén- vagy klóratomot tartalmazó ligandum egyre kisebb mértékben változtatja meg az ammóniához, vagy metilszármazékaihoz képest. Ezt illusztrálják a nitrogénatom kötésszögeinek átlagértékei (α_N) a 13. táblázatban. A rendelkezésre álló α_N értékek átlaga a szilícium-, foszfor-, kén- és klórszármazékokban ebben a sorrendben 119,5°, 118,5°, 115,8° és 106,9°. A szulfoncsoport a szulfoxidhoz és szulfidhoz hasonló hatással van a nitrogénatom kötéskonfigurációjára.

A 14. táblázatban izocianátok és izotiocianátok X—N=C kötésszögét és X—N= kötéshosszát gyűjtöttük össze, X = Si, P, S vagy Cl. Feltűnő a különböző forrásokból származó Si—N=C kötésszögek nagy eltérése. Ennek oka valószínűleg az, hogy az intramolekuláris mozgás hatása a meghatározott geometriában különbözőképpen jelentkezik különböző módszerek alkalmazása esetén. A kötésszögek fokozatosan csökkennek a szilíciumszármazékoktól a klórszármazékok felé haladva. A kettes és a hármas (lásd fentebb) koordinációjú nitrogénatom kötésszögei tehát hasonlóan változnak.

Korreláció figyelhető meg a nitrogén-kötésszögek és az X—N kötéshosszak változásai között. Ahogyan a kötésszög csökken 120°-hoz (kettes koordinációjú nitrogén), illetve 180°-hoz (hármas koordinációjú nitrogén) képest, úgy csökken az X—N kötés kettős kötés jellege. Ez utóbbit a számított egyes kötéshez viszonyított rövidülés csökkenése jelzi a 15. táblázat adatai szerint. Ez az összehasonlítás meglehetősen durva, mivel még nincs elegendő adat az X-atomhoz kapcsolódó ligandumok elektronegativitása szerinti osztályozásra. A szilíciumszármazékokban a ligandumok elektronegativitásának növekedésével az X—N kötés a várakozásnak megfelelően rövidül.

A legtöbb eddig tanulmányozott izocianátban az N=C kötés hosszabb, mint a C=O kötés. Az idevonatkozó adatokat a 16. táblázat tartalmazza. Ennek megfelelően a szulfonil-klorid-izocianát vizsgálatában talált két modell [2] közül előnyben részesíthető az, amelyben $r(N=C) > r(C=O)$. A 16. táblázat legtöbb adata azonban elektrondiffrakciós vizsgálatokból származik, és a két kötést jellemző paraméterek az elektronszórási adatok szempontjából erősen korrelálnak, ami meghatározásukat bizonytalanná teszi. Elképzelhető, hogy ha más szerzők is kerestek volna további megoldást jelentő más modellt, akkor

13. táblázat

A nitrogénatom kötésszögeinek átlagértéke és az X—N kötés hossza X = szilícium-, foszfor-, kén- és klórszármazékokban

Vegyület		α_N (°)	r(Si—N) (Å)
$(H_3Si)_3N$	[73, 74]	119,7	1,734(2)
$(H_3Si)_2NMe$	[75]	120,0	1,721(3)
$(H_3Si)_2NN(SiH_3)_2$	[76]	120,0	1,731(4)
$[(Me_3Si)_2N]_2Be$	[77]	120,0	1,722(7)
H_3SiNMe_2	[78]	117,0	1,715(4)
F_3SiNMe_2	[79]	120	1,654(15)
Cl_3SiNMe_2	[79]	119,8	1,657(12)
$ClSi(NMe_2)_3$	[80]	119,8	1,715(4)

Vegyület		α_N (°)	r(P—N) (Å)
$P(NMe_2)_3$	[81]	117,5	1,700(5)
$ClP(NMe_2)_2$	[82]	120,0	1,730(5)
Cl_2PNMe_2	[83]	120	1,69(3)
Cl_2OPNMe_2	[83]	116	1,67(4)
F_2PNH_2	[84]	120,0	1,650(4)
F_2PNMe_2	[85]	120	1,66
	[86]	116,1	1,684(8)

Vegyület		α_N (°)	r(S—N) (Å)
$S(NMe_2)_2$	[8]	117,4	1,688(6)
$SO(NMe_2)_2$	[9]	115,4	1,693(4)
$SO_2(NMe_2)_2$	[7]	116,1	1,651(3)
SO_2ClNMe_2	[10]	115,4	1,618(5)

Vegyület		α_N (°)	r(Cl—N) (Å)
Cl_3N	[52]	107,1	1,759(2)
Cl_2NMe	[87]	108,7	1,74(2)
$ClNH_2$	[88]	104,8	1,7522(1)

több esetben szerepelne kettős megoldás. Ugyanakkor az izocianátokban meghatározott N=C kötéshosszak hasonlóak az izotiocianátokban meghatározottakhoz, ami azért megnyugtató, mivel az utóbbiakban ennek a kötésnek a meghatározását nem zavarja más, hasonló nagyságú atomtávolság. Az S=C kötések 1,56 Å körüli hosszúak [105]. Mindent összevetve a metil-izocianát közölt szerkezetét (vö. 16. táblázat) kétkedéssel kell tekintenünk.

A 17. táblázat az etilén és néhány származéka C=C kötésének hosszát tartalmazza. A divinil-szulfon C=C kötése a kísérleti hibán belül ugyanolyan hosszú, mint az etiléné. A vinilszulfonil-klorid C=C kötése ezzel szemben az

14. táblázat

X—N=C kötésszögek és X—N kötéshosszak gőzfázisú izocianátokban és izotiocianátokban

Vegyület		∢X—N=C (°)	r(X—N) (Å)
SiH_3NCO	[89]	180	1,699
	[90]	152,2±1,2	1,703±0,004
SiH_3NCS	[89]	180	1,714±0,010
	[90]	163,8±2,6	1,704±0,006
$Si(NCO)_4$	[91]	146,4	1,688±0,003
$ClSi(NCO)_3$	[92]	145±2	1,684±0,003
$Cl_2Si(NCO)_2$	[92]	136±1	1,687±0,004
Cl_3SiNCO	[92]	138,0±0,4	1,646±0,008
F_3SiNCO	[93]	160,7±1,2	1,648±0,010
F_2PNCO	[94]	130,6±0,8	1,683±0,006
F_2PNCS	[94]	140,5±0,7	1,686±0,007
ClO_2PNCO	[95]	120±1,5	1,684±0,010
ClO_2SNCO	[2]	124±4	1,656±0,004
ClNCO	[96]	118,8±0,5	1,705±0,005

egyik leghosszabb. YOKOZEKI és BAUER [118] megfigyelte, hogy a C=C kötés az etilén származékaiban általában hosszabb, mint az etilénben. Kivételt képeznek a fluorszármazékok, míg a $(CF_3)_2C{=}CH_2$ kivétel a kivétel alól.

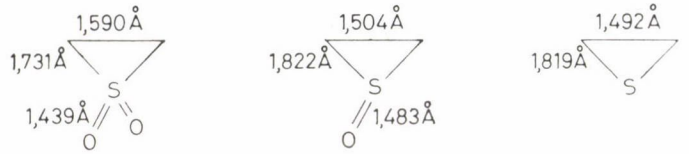
A benzol és néhány monoszubsztituált származéka fenil szén—szén kötésének hosszát a 18. táblázatban gyűjtöttük össze. A szubsztituens hatása nem érzékelhető. Ezzel szemben a gyűrűn belüli kötésszögekben DOMENICANO et al. [126, 127] jellegzetes változásokat figyelt meg monoszubsztituált benzolszármazékok nagy sorozatában.

15. táblázat

Kísérleti (A) és számított (B) X—N kötéshosszak kettes és hármas koordinációjú nitrogénszármazékokban (X = Si, P, S vagy Cl)

	A (Å)	B (Å)	Δ (Å)
	r(X—N=)		
Si	1,69	1,82	0,13
P	1,68	1,76	0,08
S	1,66	1,72	0,06
Cl	1,70	1,69	0,01
	r(X—N<)		
Si	1,71	1,82	0,11
P	1,68	1,76	0,08
S	1,66	1,72	0,06
Cl	1,75	1,69	—0,06

* *A* Kettes és hármas koordinációjú nitrogénszármazékokra vonatkozó adatokat lásd a 14. illetve 13. táblázatban; *B* Schomaker—Stevenson egyenlet [97]: $r(X{-}N) = r_X + r_N - c\,|\,\chi_X - \chi_N\,|$, $c = 0{,}04$, r_X és r_N kovalens rádiuszok, χ elektronegativitások PAULING nyomán [98].



8. ábra. A tiirán-1,1-dioxid néhány geometriai paraméterének összehasonlítása az analóg szulfoxid- és szulfidmolekuláéval HOFFMANN et al. nyomán [131]

16. táblázat

N=C és C=O kötéshosszak gőzfázisú izocianátokban és izotiocianátokban

Vegyület		r(N=C) (Å)	r(C=O) (Å)
HNCO	[99]	1,207±0,01	1,171±0,01
CH_3NCO	[100]	1,168±0,005	1,202±0,005
SiH_3NCO	[90]	1,216±0,009	1,164±0,008
		1,200±0,005	[1,180]
	[89]	1,150	1,179
$(CH_3)_3SiNCO$	[101]	1,20 ±0,01	1,18 ±0,01
F_3SiNCO	[93]	[1,190]	1,168±0,025
Cl_3SiNCO	[92]	1,219±0,007	1,139±0,008
$Cl_2Si(NCO)_2$	[92]	1,217±0,005	1,146±0,005
$ClSi(NCO)_3$	[92]	1,213±0,005	1,144±0,005
$Si(NCO)_4$	[91]	1,209±0,002	1,165±0,002
GeH_3NCO	[102]	1,190±0,007	1,182±0,007
F_2PNCO	[94]	1,256±0,006	1,165±0,006
$Cl_2(O)PNCO$	[95]	1,161±0,015	1,221±0,015
$Cl(O_2)SNCO$	[2]	1,221	1,159
		1,152	1,218
ClNCO	[96]	1,226±0,005	1,162±0,005
HNCS	[103]	1,216±0,002	
CH_3NCS	[100]	1,192±0,006	
SiH_3NCS	[90]	1,197±0,007	
	[104]	1,211±0,010	
$(CH_3)_3SiNCS$	[101]	1,18 ±0,01	
F_2PNCS	[94]	1,221±0,006	

17. táblázat

A C=C kötés hossza etilénben és néhány egyszerű származékában

Vegyület		r_g(C=C) (Å)
$H_2C=CH_2$	[106]	1,337±0,002
$F_2C=CH_2$	[107]	1,316±0,006
$FHC=CF_2$	[107]	1,309±0,006
$F_2C=CF_2$	[107]	1,311±0,007
$(CF_3)_2C=CH_2$	[108]	1,374±0,013
$H_2C=CHSCH_3$	[109]	1,342±0,003
$H_2C=C(SCH_3)_2$	[110]	1,349±0,005
$H_2C=C(CH_3)_2$	[111]	1,342±0,003
$(CH_3)_2C=C(CH_3)_2$	[112—114]	1,353±0,004
$CH_3HC=CHCH_3$ *cisz*	[115]	1,347±0,003
transz	[115]	1,348±0,003
$H_2C=CH-POCl_2$	[116]	1,339
$(CH_2=CH)_2POCl$	[116]	1,346±0,009
$H_2C=CH-SO_2Cl$	[117]	1,357±0,018
$(CH_2=CH)_2SO_2$	[19]	1,333±0,004

18. táblázat

Az átlagos C—C *kötéshossz monoszubsztituált benzolszármazékokban*

Vegyület		r(C—C) (Å)	
C_6H_6	[119]	1,396	r_α°; 1,397 r_z
$C_6H_5CH_3$	[120]	1,396	r_α
C_6H_5CN	[121]	1,395	r_z
$C_6H_5NH_2$	[122]	1,396	r_s
C_6H_5OH	[123]	1,398	r_0
C_6H_5F	[124]	1,392	r_s
$C_6H_5SO_2Cl$	[3]	1,404	r_g
C_6H_5Cl	[125]	1,396	r_s

Befejezésül utalunk a tiirán-1,1-dioxid különösen hosszú C—C kötésére [128], amelyet a 8. ábrán az analóg szulfoxid [129] és szulfid [130] C—C kötésével hasonlítunk össze. Az érdekes szerkezeti változásokat HOFFMANN et al. [131] félempirikus molekulapálya-számításai nyomán mind a kénatom d pályáival, mind pedig azok figyelmen kívül hagyásával értelmezni tudta.

Összefoglalás

Áttekintettük a gőzfázisú szulfonmolekulákra jellemző szerkezeti változásokat. A konformációs viszonyokat tekintve, túlnyomóan nyitott állású formák valósulnak meg, míg fedő állású formák olyankor jelentkeznek, amikor lehetőség van két kettős kötés (ezek egyike S=O) *syn* orientációjára. A szulfonok kén-kötéskonfigurációjának kialakításában a megfigyelt szerkezeti változások szerint mind az elektronpár taszítások, mind pedig a ligandum—ligandum kölcsönhatások fontosak. A megvalósuló szerkezet a különböző kölcsönhatások relatív nagyságától függ. Általános szerkezeti jellegzetességek a kristályos szulfonokban kevésbé figyelhetők meg, mint a szabad szulfonmolekulák sorozatában. Összehasonlítottuk analóg szulfonok, szulfoxidok és szulfidok molekulageometriáját. A megfigyelt változások nem értelmezhetők a vegyérték-héj—elektronpár taszítási modell egyszerű szabályaival. Nem-empirikus molekulapálya-számítások összhangban vannak a kísérleti eredményekkel. A szulfoncsoport környezetében megfigyelt szerkezeti változásokon keresztül tanulmányoztuk a kén kötésrendszerének a molekula többi részére gyakorolt hatását. Analóg szilícium-, foszfor-, kén- és klórszármazékokban ebben a sorrendben csökken az említett atomot tartalmazó atomcsoport hatása a molekula többi részének szerkezetére.

Summary

Characteristic variations of the vapour-phase sulphone molecules are surveyed. As regards conformational behaviour, staggered forms prevail, while eclipsed forms appear to be predominant when two double bonds (one of them S=O) may take a *syn* orientation. According to the variations in the geometrical parameters, both electron pair repulsions and non-bonded interactions are of importance in establishing the sulphone molecular geometries. The actual structures depend on the relative magnitudes of the various interactions. Characteristic structural variations are less expressed for the crystal-phase sulphones than for the series of free sulphone molecules investigated. The molecular geometries of analogous sulphones, sulphoxides and sulphides were compared. The simple rules of the valence shell electron pair repulsion model are not capable to account for the observed variations. Non-empirical molecular orbital calculations are consistent with the experimental results. Structural variations in the rest of the molecule were considered to reveal the influence of the sulphur bonding system. The structural changes in analogous silicon, phosphorus, sulphur and chlorine derivatives of some simple molecules are diminishing in this order as compared with the unsubstituted structures.

IRODALOM

1. HARGITTAI I.: Kémiai Közlemények *50*, 339 (1978).
2. BRUNVOLL, J., HARGITTAI, I., SEIP, R.: J. C. S. Dalton Trans. 299 (1978).
3. BRUNVOLL, J., HARGITTAI, I.: J. Mol. Structure *30*, 361 (1976).
4. SADOVA, N. I., VILKOV, L. V., HARGITTAI, I., BRUNVOLL, J.: J. Mol. Structure *31*, 131 (1976).
5. COTTON, F. A., STOKELY, P. F.: J. Amer. Chem. Soc. *92*, 294 (1970).
6. VILKOV, L. V., PENIONZHKEVICH, N. P., BRUNVOLL, J., HARGITTAI, I.: J. Mol. Structure *43*, 109 (1978).
7. HARGITTAI, I., VAJDA, E., SZŐKE, A.: J. Mol. Structure *18*, 381 (1973).
8. HARGITTAI, I., HARGITTAI, M.: Acta Chim. (Budapest) *75*, 129 (1973).
9. HARGITTAI, I., VILKOV, L. V.: Acta Chim. (Budapest) *63*, 143 (1970).
10. HARGITTAI, I., BRUNVOLL, J.: Acta Chem. Scand. A *30*, 634 (1976).
11. HOCKING, W. H., GERRY, M. C. L.: J. Mol. Spectr. *59*, 338 (1976).
12. BOUCHY, A., ROUSSY, G.: Compt. Rend. Acad. Sci. Paris *277*, 143 (1973).
13. GILLESPIE, R. J.: Molecular Geometry. Van Nostrand Reinhold Co., London, 1972.
14. CSÁKVÁRI B.: Szervetlen vegyületek molekulageometriája a vegyértékelektronpár-taszítási elmélet alapján. A kémia újabb eredményei, szerk.: CSÁKVÁRI B., 30. kötet. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1976.
15. SCHMIEDEKAMP, A., SKAARUP, S., PULAY, P., HARGITTAI, I., CRUICKSHANK, D. W. J., BOGGS, J. E.: közlés előtt.
16. SCHMIEDEKAMP, A.: Dissertation. University of Texas, Austin, Texas, 1976.
17. PULAY, P.: Mol. Phys. *17*, 197 (1969).
18. BOYS, S. F.: Quantum Theory of Atoms, Molecules and the Solid State. Szerk.: LÖVDIN, P. O., Academic Press, New York, 1966.
19. HARGITTAI, I., ROZSONDAI, B., NAGEL, B., BULCKE, P., ROBINET, G., LABARRE, J.-F.: J. C. S. Dalton Trans. 861 (1978).
20. JORDAN, T., SMITH, H. W., LOHR, L. L., LIPSCOMB, W. N.: J. Amer. Chem. Soc. *85*, 846 (1963).
21. HARGITTAI, M., HARGITTAI, I.: J. Mol. Structure *20*, 283 (1974).
22. HARGITTAI, I.: The Geometries of Tetrahedral and Related Molecules and the V. S. E. P. R. Model. Second European Crystallographic Meeting, Keszthely, Collected Abstracts, pp. 441–443., 1974.
23. HARGITTAI, I., SCHULTZ, GY., KOLONITS, M.: J. C. S. Dalton Trans. 1299 (1977).
24. SANDS, D. E.: Acta Crystallogr. *B28*, 2463 (1972).
25. MCDONALD, W. S., CRUICKSHANK, D. W. J.: Acta Crystallogr. *22*, 48 (1967).
26. BARTLETT, N., WECHSBERG, M., JONES, G. R., BURBANK, R. D.: Inorg. Chem. *11*, 1124 (1972).
27. HEIM, D. v. d., CHILDS, J. D., CHRISTIAN, S. D.: J. Chem. Soc. Chem. Commun. 887 (1969).
28. VOGT, L. H., KATZ, J. L., WIBLERLEY, S. E.: Inorg. Chem. *4*, 231 (1965).
29. SHRIVER, D. F.: Acc. Chem. Res. *3*, 231 (1970).
30. HARGITTAI, I.: Acta Chim. (Budapest) *60*, 231 (1969).
31. LIDE, D. R., MANN, D. E., FRISTROM, R. M.: J. Chem. Phys. *26*, 734 (1957).
32. HAGEN, K., COUSSENS, V. R., HEDBERG, K.: magánközlés (1975).
33. FEDER, W., DREIZLER, H., RUDOLPH, H. D., TYPKE, V.: Z. Naturforsch. *24a*, 266 (1969).
34. HARGITTAI, I., MIJLHOFF, F. C.: J. Mol. Structure *16*, 69 (1973).
35. LUCAS, N. J. D., SMITH, J. G.: J. Mol. Spectr. *43*, 327 (1972).
36. RADNAI, T., KOLONITS, M., GREGORY, D. C., HARGITTAI, I.: publikálatlan eredmények (1975).
37. MURRAY, J. T., WILLIAMS, Q., WEATHERLY, T. L.: Bull. Amer. Phys. Soc. *17*, 575A (1972).
38. MORINO, Y., MURATA, Y., ITO, T., NAKAMURA, J.: J. Phys. Soc. Japan *17* BII, 37 (1962).
39. KIRCHHOFF, W. H., JOHNSON, D. R., POWELL, F. X.: J. Mol. Spectr. *48*, 157 (1973).
40. MORITANI, T., KUCHITSU, K., MORINO, Y.: Inorg. Chem. *10*, 344 (1971).
41. OLIE, K., MIJLHOFF, F. C.: Acta Cryst. *B25*, 974 (1969).
42. WANG, H. K.: Acta Chem. Scand. *19*, 879 (1965).
43. PLATO, V., HARTFORD, W. D., HEDBERG, K.: J. Chem. Phys. *53*, 3488 (1970).
44. CARON, A., PALENIK, G. J., GOLDISH, E., DONOHUE, J.: Acta Crystallogr. *17*, 102 (1964).
45. MORINO, Y., KUCHITSU, K., MORITANI, T.: Inorg. Chem. *8*, 867 (1969).
46. HEDBERG, K., IWASAKI, M.: J. Chem. Phys. *36*, 589 (1962).
47. KUCHITSU, K., SHIBATA, S., YOKOZEKI, A., MATSUMURA, C.: Inorg. Chem. *10*, 2584 (1971).
48. BARTELL, L. S., BROCKWAY, L. O.: J. Chem. Phys. *32*, 512 (1960).

49. Otake, M., Matsumura, C., Morino, Y.: J. Mol. Spectr. *28*, 316 (1968).
50. Beagley, B., Hewitt, T. G.: Trans. Faraday Soc. *64*, 2561 (1968).
51. Kuchitsu, K., Guillory, J. P., Bartell, L. S.: J. Chem. Phys. *49*, 2488 (1968).
52. Bürgi, H. B., Stedman, D., Bartell, L. S.: J. Mol. Structure *10*, 31 (1971).
53. Bartell, L. S., Hirst, L. C.: J. Chem. Phys. *31*, 449 (1959).
54. Shibata, S., Bartell, L. S.: J. Chem. Phys. *42*, 1147 (1965).
55. Beagley, B., Clark, A. H., Hewitt, T. G.: J. Chem. Soc. 658 (1968).
56. Morino, Y., Saito, S.: J. Mol. Spectr. *19*, 435 (1966).
57. Tables of Interatomic Distances and Configuration in Molecules and Ions. Szerk.: Sutton, L. E., Spec. Publ. 18, The Chemical Society, London, 1965.
58. Hargittai, I., Baranyi, A.: Acta Chim. (Budapest) *93*, 279 (1977).
59. Airey, W., Glidewell, C., Robiette, A. G., Sheldrick, G. M.: J. Mol. Structure *8*, 413 (1971).
60. Airey, W., Glidewell, C., Rankin, D. W. H., Robiette, A. G., Sheldrick, G. M., Cruickshank, D. W. J.: Trans. Faraday Soc. *66*, 551 (1970).
61. Gundersen, G.: J. Mol. Structure *33*, 79 (1976).
62. Gundersen, G., Vahrenkamp, H.: J. Mol. Structure *33*, 97 (1976).
63. Csákvári, B., Wagner, Zs., Gömöry, P., Hargittai, I., Rozsondai, B., Mijlhoff, F. C.: Acta Chim. (Budapest) *90*, 149 (1976).
64. Csákvári, B., Wagner, Zs., Gömöry, P., Mijlhoff, F. C., Rozsondai, B., Hargittai, I.: J. Organometal. Chem. *107*, 287 (1976).
65. Gergő, É., Hargittai, I., Schultz, Gy.: J. Organometal. Chem. *112*, 29 (1976).
66. Codding, E. G., Jones, C. E., Schwendeman, R. H.: Inorg. Chem. *13*, 178 (1974).
67. Vilkov, L., Khaikin, L. S.: Topics in Current Chemistry *53*, 25 (1975).
68. Hargittai, I., Seip, R., Nair, K. P. R., Britt, Ch. O., Boggs, J. E., Cyvin, B. N.: J. Mol. Structure *39*, 1 (1977).
69. Hencher, J. L., Bauer, S. H.: Can. J. Chem. *51*, 2047 (1973).
70. Беззубов, В. М., Наумов, В. А.: Журн. структ. химии *17*, 98 (1976).
71. Kimura, K., Kubo, M.: J. Chem. Phys. *30*, 151 (1959).
72. Arnold, D. E. L., Rankin, D. W. H.: J. Fluorine Chem. *2*, 405 (1972/1973).
73. Beagley, B., Conrad, A. R.: Trans. Faraday Soc. *66*, 2740 (1970).
74. Hedberg, K.: J. Amer. Chem. Soc. *77*, 6491 (1955).
75. Glidewell, C., Rankin, D. W. H., Robiette, A. G., Sheldrick, G. M.: J. Mol. Structure *4*, 215 (1969).
76. Glidewell, C., Rankin, D. W. H., Robiette, A. G., Sheldrick, G. M.: J. Chem. Soc. A 318 (1970).
77. Clark, A. H., Haaland, A.: Acta Chem. Scand. *24*, 3024 (1970).
78. Glidewell, C., Rankin, D. W. H., Robiette, A. G., Sheldrick, G. M.: J. Mol. Structure *6*, 231 (1970).
79. Airey, W., Glidewell, C., Robiette, A. G., Sheldrick, G. M., Freeman, J.: J. Mol. Structure *8*, 423 (1971).
80. Vilkov, L. V., Tarasenko, N. A.: J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1176 (1969).
81. Вилков, Л. В., Хайкин, Л. С., Евдокимов, В. В.: Журн. структ. химии *13*, 7 (1972).
82. Zaripov, N. M., Naumov, V. A., Tuzova, L. L.: Phosphorus *4*, 179 (1974).
83. Вилков, Л. В., Хайкин, Л. С.: Докл. АН СССР *168*, 810 (1966).
84. Brittain, A. H., Smith, J. E., Lee, P. L., Cohn, K., Schwendeman, R. H.: J. Amer. Chem. Soc. *93*, 6772 (1971).
85. Forti, P., Damiani, D., Favero, P. G.: J. Amer. Chem. Soc. *95*, 756 (1973).
86. Наумов, В. А., Гуляева, Н. А., Пудовик, М. А.: Докл. АН СССР *203*, 590 (1972).
87. Stevenson, D. P., Schomaker, V.: J. Amer. Chem. Soc. *62*, 1913 (1940).
88. Cazzoli, G., Lister, D. J., Favero, P. J.: J. Mol. Spectroscopy *42*, 286 (1972).
89. Gerry, M. C. L., Thompson, J. C., Sugden, T. M.: Nature *211*, 846 (1966).
90. Glidewell, C., Robiette, A. G., Sheldrick, G. M.: Chem. Phys. Lett. *16*, 526 (1972).
91. Hjortaas, K. E.: Acta Chem. Scand. *21*, 1381 (1967).
92. Hilderbrandt, R. L., Bauer, S. H.: J. Mol. Structure *3*, 325 (1969).
93. Airey, W., Glidewell, C., Robiette, A. G., Sheldrick, G. M.: J. Mol. Structure *8*, 435 (1971).
94. Rankin, D. W. H., Cyvin, S. J.: J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1277 (1972).
95. Наумов, В. А., Семашко, В. Н., Шатруков, Л. Ф.: Докл. АН СССР *209*, 118 (1973).
96. Hocking, W. H., Gerry, M. C. L.: J. Mol. Spectroscopy *58*, 250 (1975).
97. Schomaker, V., Stevenson, D. P.: J. Amer. Chem. Soc. *63*, 37 (1941).
98. Pauling, L.: The Nature of the Chemical Bond. Cornell University Press, Ithaca, New York, 1960.

99. JONES, L. H., SHOOLERY, J. N., SHULMAN, R. G., YOST, D. M.: J. Chem. Phys. *18*, 990 (1950).
100. ANDERSON, D. W. W., RANKIN, D. W. H., ROBERTSON, A.: J. Mol. Structure *14*, 385 (1972).
101. KIMURA, K., KATADA, K., BAUER, S. H.: J. Amer. Chem. Soc. *88*, 416 (1966).
102. MURDOCH, J. D., RANKIN, D. W. H., BEAGLEY, B.: J. Mol. Structure *31*, 291 (1976).
103. DOUSMANIS, G. C., SANDERS, T. M., TOWNES, C. H., ZEIGER, H. J.: J. Chem. Phys. *21*, 1416 (1953).
104. JENKINS, D. R., KEWLEY, R., SUGDEN, T. M.: Trans. Faraday Soc. *58*, 1284 (1962).
105. HARGITTAI, I., PAUL, I. C.: Structural Chemistry of the Cyanates and their Thio Derivatives. The Chemistry of the Cyanates and their Thio Derivatives (szerk.: PATAI, S.). Wiley, London, 1977.
106. KUCHITSU, K.: J. Chem. Phys. *44*, 906 (1966).
107. CARLOS, J. L., KARL, R. R., BAUER, S. H.: J. Chem. Soc. Faraday Trans. II. *70*, 177 (1974).
108. HILDERBRANDT, R. L., ANDREASSEN, A. L., BAUER, S. H.: J. Phys. Chem. *74*, 1586 (1970).
109. SAMDAL, S., SEIP, H. M.: J. Mol. Structure *28*, 193 (1975).
110. JANDAL, P., SEIP, H. M., TORGRIMSEN, T.: J. Mol. Structure *32*, 369 (1976).
111. BARTELL, L. S., BONHAM, R. A.: J. Chem. Phys. *32*, 824 (1960).
112. TOKUE, I., FUKUYAMA, T., KUCHITSU, K.: J. Mol. Structure *23*, 33 (1974).
113. EISMA, S. W., ALTONA, C., GEISE, H. J., MIJLHOFF, F. C., RENES, G. H.: J. Mol. Structure *20*, 251 (1974).
114. CARLOS, J. L., BAUER, S. H.: J. Chem. Soc. Faraday Trans. II, *70*, 171 (1974).
115. ALMENNINGEN, A., ANFINSEN, A., HAALAND, A.: Acta Chem. Scand. *24*, 43 (1970).
116. НАУМОВ, В. А., ШАЙДУЛИН, С. А.: Журн. структ. химии *17*, 304 (1976).
117. BRUNVOLL, J., HARGITTAI, I.: Acta Chim. (Budapest) *94*, 333 (1977).
118. YOKOZEKI, A., BAUER, S. H.: Topics in Current Chemistry *53*, 71 (1975).
119. TAMAGAWA, K., IIJIMA, T., KIMURA, M.: J. Mol. Structure *30*, 243 (1976).
120. SEIP, R., SCHULTZ, GY., HARGITTAI, I., SZABÓ, Z. G.: Z. Naturforsch. *32a*, 1178 (1977).
121. CASADO, J., NYGAARD, L., SØRENSEN, G. O.: J. Mol. Structure *8*, 211 (1971).
122. LISTER, D. G., TYLER, J. K., HØG, J. H., LARSEN, N. W.: J. Mol. Structure *23*, 253 (1974).
123. PEDERSEN, T.: J. Mol. Structure *4*, 59 (1969).
124. NYGAARD, L., BOJESEN, I., PEDERSEN, T., RASTRUP-ANDERSEN, J.: J. Mol. Structure *2*, 209 (1968).
125. MICHEL, F., NERY, H., NOSBERGER, P., ROUSSY, G.: J. Mol. Structure *30*, 409 (1976).
126. DOMENICANO, A., VACIAGO, A., COULSON, C. A.: Acta Crystallogr. *B31*, 221; 1630 (1975).
127. DOMENICANO, A., MAZZEO, P., VACIAGO, A.: Tetrahedron Letters 1029 (1976).
128. NAKANO, Y., SAITO, S., MORINO, Y.: Bull. Chem. Soc. Japan *43*, 368 (1970).
129. SAITO, S.: Bull. Chem. Soc. Japan *42*, 663 (1969).
130. CUNNINGHAM, G. L., BOYD, A. W., MYERS, R. J., GWINN, W. D.: J. Chem. Phys. *19*, 676 (1951).
131. HOFFMANN, R., FUJIMOTO, H., SWENSON, J. R., WAN, CH.-CH.: J. Amer. Chem. Soc. *95*, 7644 (1973).

Kémiai Közlemények 50. kötet 1978 p. 489—514

AZ ALUMÍNIUM-KLORID MÁS FÉM-KLORIDOKKAL ALKOTOTT KOMPLEXEINEK SZERKEZETÉRŐL II.* ALKÁLI-[KLORO-ALUMINÁTOK]. GÁZ-HALMAZÁLLAPOTÚ KOMPLEXEK

HARGITTAI MAGDOLNA

(A Magyar Tudományos Akadémia Központi Kémiai Kutató Intézete, Budapest)

Érkezett: 1978. január 3-án

A dolgozat első részében [1] áttekintettem magának az alumínium-kloridnak a szerkezetére vonatkozó ismereteket, az alumínium-kloridnak más fémek alacsony oxidációs állapotát stabilizáló képességét, illetve ennek molekulaszerkezeti vonatkozásait, végül pedig az alumínium-klorid átmenetifémek kloridjaival alkotott komplexeire vonatkozó szerkezetvizsgálatok eredményeit.

A dolgozat második részében tárgyalom az alkáli-[kloro-aluminátok]-at, amelyek az alumínium-klorid más halogenidekkel alkotott komplexei között a legszélesebb körben vizsgált vegyületek. Ennek elsősorban gyakorlati oka van, hiszen ezek a rendszerek a legkülönbözőbb kémiai folyamatokban szerepelnek (például az alumíniumgyártásban). Ez az egyetlen vegyületosztály az alumínium-klorid—fém-klorid komplexek között, amelynek szerkezetét mindhárom fázisban vizsgálták. A gyakorlat kívánalmai miatt az olvadék fázisban történő vizsgálatokkal foglalkozom legrészletesebben.

A továbbiakban áttekintem a gáz-halmazállapotú alumínium-klorid—fém-klorid komplexekre vonatkozó szerkezetvizsgálatok eredményeit. Ezeknek a komplexeknek a jelentőségét a különböző fémek előállításában egyre inkább felismerik.

Alkáli-[kloro-aluminátok]

Kristályos fázisban egyedül a nátrium-[tetrakloro-aluminát] szerkezetét határozták meg [2]. Megállapították, hogy a kristály Na^+ és $AlCl_4^-$ ionokból épül fel. Az alumínium tetraéderes koordinációjú, a Na^+ ionok a tetraéderek közötti üres helyeket foglalják el. A tetraéderek geometriai paraméterei: $r(Al—Cl) = 2{,}13$ Å, $r(Cl \ldots Cl) = 3{,}48$ Å. A szomszédos tetraéderek közötti $Cl \ldots Cl$ távolság 3,80—3,87 Å között változik. A Na^+ ionok távolsága a tetraéderek csúcsaitól: 2,79—3,29 Å (egyetlen távoli $Na \ldots Cl = 3{,}72$ Å).

* Az első rész: I. Kondenzált fázisú rendszerek, lásd HARGITTAI M.: Kémiai Közlemények *50*, 371 (1978).

Az adatokat a Pauling-féle kovalens illetve, ionrádiuszokkal [3] összehasonlítva a következőt tapasztaljuk: az egyes tetraéderekben belül az Al—Cl ill. Cl . . . Cl távolságok kisebbek, mint a tetraéderes kovalens rádiuszok ($\Sigma r_{kov}(Al-Cl) = 2{,}25$ Å), illetve a van der Waals rádiuszok ($2r_{vdW}(Cl) = 3{,}60$ Å) összege. Ugyanakkor a különböző tetraéderekhez tartozó klóratomok között a távolság nagyobb a Cl van der Waals rádiuszának, vagy a Cl^- ionrádiuszának kétszeresénél. ($2r_{vdW}(Cl) = 3{,}60$ Å, ill. $2r_{ion}(Cl^-) = 3{,}62$ Å). Ugyanez vonatkozik a Na . . . Cl távolságokra is (vö. $\Sigma r_{ion}(Na^+ \ldots Cl^-) = 2{,}76$ Å). A kristályban tehát az $AlCl_4^-$ tetraéderen belül a kötések erősebbek, míg a tetraéderek és a Na^+ ion, illetve az egyes tetraéderek között a kapcsolat laza. Ez a megállapítás összhangban van Szpiridonov és munkatársai [4] gázfázisú elektrondiffrakciós szerkezetvizsgálatának eredményeivel. Ezek szerint a rokon $KAlCl_4$ gőzében az $AlCl_4$ tetraéderek szoros egységet képeznek, míg a tetraéderek és az alkáli atomok közötti kapcsolat igen gyenge (lásd alább).

A $KCl—AlCl_3$ olvadékok feletti gőzben Grothe [5] $KAlCl_4$ és KAl_2Cl_7 összetételű komplexek jelenlétét állapította meg. Morozov és Toptygin termodinamikai vizsgálatai szerint [6] a nátrium- és kálium-[tetrakloro-aluminát] bomlás nélkül párolog. Morozov, A. és Morozov, I. [7] részletes gőznyomás mérésekkel meghatározta az olvadékok gőzének összetételét a hőmérséklet függvényében. Megállapításaik szerint a gőztérben alumínium-klorid és alkáli-[tetrakloro-aluminát] molekulák vannak jelen és a tetrakloro-aluminát relatív parciális gőznyomása a lítiumtól a cézium felé nő. A $LiAlCl_4$ olvadéka fölött az alumínium-klorid parciális nyomása a vizsgált hőmérsékleti intervallumban nagyobb a komplex parciális nyomásánál. A $NaAlCl_4$ gőzében a két alkotórész parciális nyomása közel azonos, míg a kálium, rubidium és cézium tetrakloro-aluminátjának gőzterében már túlnyomóan komplex molekulák vannak jelen. Az alkáli-[tetrakloro-aluminátok] termikus bomlása a következő reakció szerint megy végbe:

$$2MAlCl_4(f) = MAlCl_4(g) + AlCl_3(g) + MCl(f)\,. \qquad (1)$$

Emellett az olvadékban egy másik egyensúly is jelen van:

$$2MAlCl_4 \rightleftarrows MAl_2Cl_7 + MCl \qquad (2)$$

és

$$MAl_2Cl_7(f) = MAlCl_4(f) + AlCl_3(g)\,. \qquad (3)$$

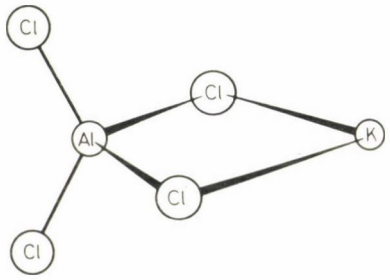
Az MAl_2Cl_7 komplex molekulák termikus stabilitása az alkálifém-kation ionrádiuszának növekedésével nő. A $LiAl_2Cl_7$ molekulák könnyen elbomlanak, és a fenti reakciók szerint ez okozza a gőztérben az alumínium-klorid nagy parciális nyomását. Ezzel szemben a $CsAl_2Cl_7$ nagy stabilitású, és ezért a gőztérben főleg tetrakloro-aluminát molekulák vannak jelen.

Morozov, A. és Morozov, I. megfigyelései szerint, ha az olvadékhoz alkálikloridot adagolnak, akkor az alumínium-klorid parciális nyomása nagymérték-

ben csökken. Ez a fenti reakciók alapján könnyen érthető, mivel a kloridion koncentráció növelésével a *(2)* reakció balra tolódik és nem kerül sor a *(3)* alapján $AlCl_3(g)$ képződésére. A szerzők külön felhívják a figyelmet arra, hogy az alumínium-klorid jelenléte a gőztérben a fenti *(2)* és *(3)* reakció következménye, nem pedig a gázfázisú $MAlCl_4$ molekulák esetleges bomlásáé.

Szpiridonov és munkatársainak már idézett [4] elektrondiffrakciós vizsgálata szerint a $KAlCl_4$ molekulák gőzfázisban C_{2v} szimmetriájúak (1. ábra). A meghatározott geometriai paraméterek:

r(Al—Cl), Å	$2{,}16 \pm 0{,}02$
r(K—Cl), Å	$2{,}84 \pm 0{,}02$
∢Cl—Al—Cl	$109{,}5 \pm 5°$ (tetraéderes)
∢Cl—K—Cl	77°



1. ábra. A $KAlCl_4$ molekula gőzfázisú konfigurációja [4]

A kétféle típusú Al—Cl kötés hosszának az eltérése nem nagyobb 0,1 Å-nél.

Mint már az előbbiekben is utaltunk erre, az $AlCl_4$-csoport a molekulán belül különleges stabilitású, amit az a tény is alátámaszt, hogy mindhárom fázisban azonos szerkezetű, és a fázisátmenetek nem változtatják meg a csoport tetraéderes szimmetriáját. Ezzel szemben a tetraéder és a káliumatom között a kapcsolat igen laza. Ezt bizonyítja a K—Cl távolság megnövekedése a KCl molekula kötéshosszához (r(K—Cl) = 2,6666 ± 0,0001 Å [8]) képest. A K—Cl távolság a komplexben 0,18 Å-mel nagyobb, mint a KCl gőzében, ugyanakkor a közepes rezgési amplitúdó, l(K—Cl) = 0,13 Å, jóval nagyobb, mint általában a kötéseké (0,04—0,07 Å).

A kálium-[tetrakloro-aluminát]-hoz hasonló szerkezetet találtak más vegyes halogenidek gőzében is. Az eddig elektrondiffrakciós módszerrel megvizsgált hasonló típusú rendszerek: $NaAlF_4$ [9], $KYCl_4$ [10] és $TlInCl_4$ [11]. Szpiridonov [12] szerint ezekben a molekulákban az 1. ábrán bemutatott statikus, hidas szerkezet helyett inkább egy olyan dinamikus szerkezet valósul meg, melyben az M fématom egyforma valószínűséggel tartozik a MeX_4 csoportnak mind a négy halogénatomjához. Ezt az

$$M^{\delta+}\ [MeX_4]^{\delta-}$$

szerkezeti képlettel érzékelteti, amely egyben a kapcsolat poláris jellegét is kifejezi.

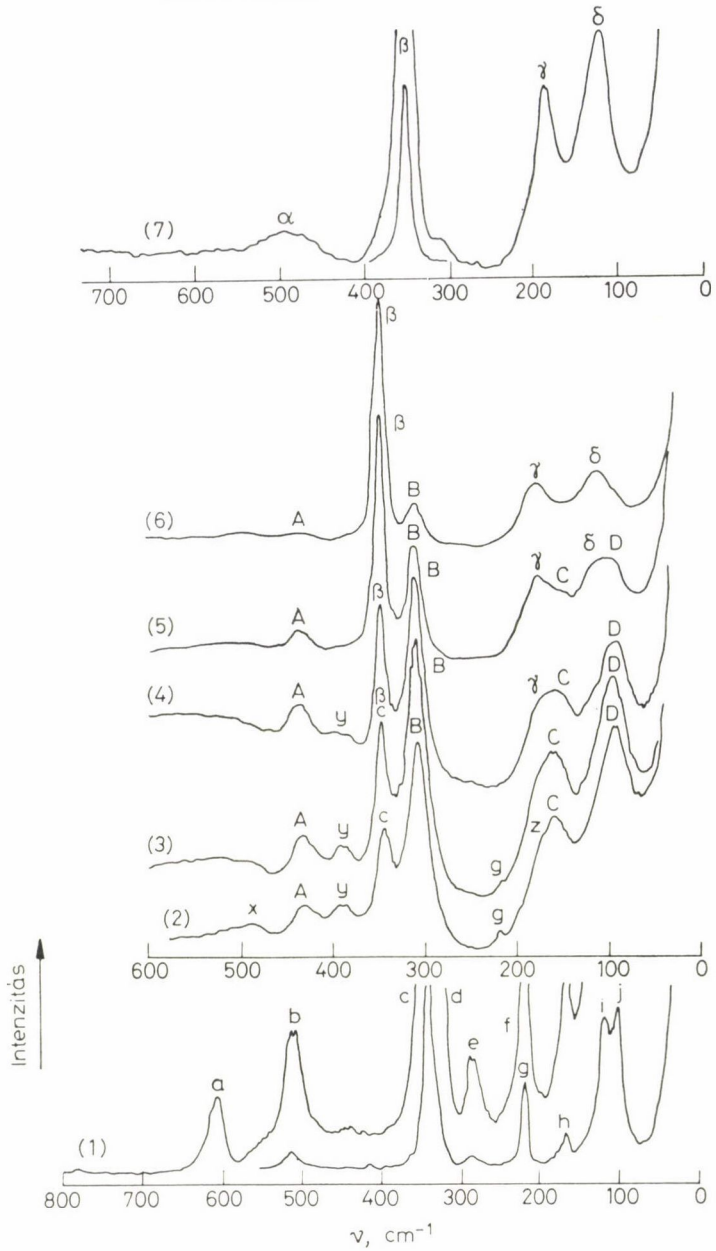
Az alkáli-[kloro-aluminátok] olvadékaival — különösen a nátrium- és kálium-származékával — igen sok dolgozat foglalkozik. Néhány munkát [13—22] itt csupán megemlítek, közülük egyesek eredményeivel már foglalkoztam a dolgozat első részében [1]. Ezen a helyen csak az újabb, teljesebb vizsgálatokat mutatom be részletesebben. A $NaCl—AlCl_3$ rendszert Raman spektroszkópiával legutóbb TORSI és munkatársai vizsgálták [23], az $AlkCl—AlCl_3$ (Alk = Li, K és Cs) rendszert pedig CYVIN, ØYE és munkatársaik [24—26].

Az alkáli-[kloro-aluminátok] Raman spektrumát különböző koncentráció tartományokban ($AlCl_3$ 50 és 100% között) vették fel, hogy tanulmányozzák az olvadék összetételének változását. A kísérleti hőmérsékletet 170-től 400 °C-ig változtatták, de ellenőrző mérésekkel megállapították, hogy a vizsgált tartományban a spektrumok függetlenek a hőmérséklettől. Az olvadék összetételének bizonytalanságát $\pm 0{,}3$ mól%-ra becsülték.

A 2. ábrán bemutatom a $NaCl—AlCl_3$ rendszer olvadékának Raman spektrumait, TORSI, MAMANTOV és BEGUN nyomán [23]. Az alábbiak lényegében mindegyik vizsgált anyag spektrumaira jellemzőek. A 100 mól%-os alumínium-kloridban felvett spektrum maximumait az Al_2Cl_6 dimer molekuláknak tulajdonították (vö. PERSINA és RASZKIN [27]) és kis betűkkel, a-j, jelölték. A csúcsok láthatóan csökkennek, majd teljesen eltűnnek az $AlCl_3$ koncentráció csökkenésével (67 mól% $AlCl_3$ tartalomnál már nem észlelhetők). Az 50 mól% $AlCl_3$ tartalmú olvadék spektrumát az $AlCl_4^-$- ionhoz rendelték hozzá (az ábrán görög betűkkel, $\alpha—\delta$, jelölve). Ezek a csúcsok fokozatosan csökkennek, majd eltűnnek az $AlCl_3$ koncentráció növekedésével. Eközben új csúcsok jelennek meg a spektrumban és fokozatosan erősödnek. Ezek a dimer $Al_2Cl_7^-$- ionhoz tartoznak (jelölésük nagy betűkkel: A—D). Végül az alumínium-klorid koncentráció további növelésével (66,7 → 73,0 mól%) újabb maximumok jelennek meg, amelyeket a képződő magasabb fokú polimer anionokhoz rendeltek hozzá, $Al_nCl_{3n+1}^-$, $n \geq 3$, elsősorban $Al_3Cl_{10}^-$ (jelölésük a spektrumokon: x—z).

A fentiek alapján a savas tartományban az alkáli-klorid — alumínium-klorid olvadékok összetétele a következőképpen jellemezhető:

$AlCl_3$ koncentráció	lejátszódó reakciók	túlsúlyban levő csoportok
$x_{AlCl_3} = 0{,}50$		$AlCl_4^-$
$0{,}50 < x_{AlCl_3}$	$AlCl_4^- + 1/2\,Al_2Cl_6 =$	$Al_2Cl_7^-$
$0{,}67 < x_{AlCl_3}$	$AlCl_4^- + \left(\frac{n-1}{2}\right) Al_2Cl_6 =$	$Al_nCl_{3n+1}^- n \geq 3$
$x_{AlCl_3} = 1{,}00$		Al_2Cl_6



2. ábra. A $NaCl-AlCl_3$ rendszer olvadékának Raman spektruma az összetétel függvényében, 225 °C-on [23]

	NaCl	$AlCl_3$
	mól%	
1		100
2	27	73
3	33	67
4	36	64
5	46	54
6	48	52
7	50	50

A frekvencia hozzárendeléseket lásd a szövegben.

Az olvadék alumínium-klorid koncentrációjának változásával főleg kétféle komplex ion keletkezik az oldatban, $AlCl_4^-$ és $Al_2Cl_7^-$. A kettőnél magasabb fokú asszociátumok (így pl. az $Al_3Cl_{10}^-$ anion) azonosítása a spektrumok alapján már nagyon bizonytalan. A két főbb ion rezgési analízisét viszont elvégezték, és a kötésviszonyokra is következtetéseket vontak le.

1. táblázat

Az $AlCl_4^-$ ion Raman frekvenciái különböző alkáli-(tetrakloro-aluminát) olvadékokban

	$LiCl-AlCl_3$ (1)	$NaCl-AlCl_3$ (2)	(3)	(4)	$KCl-AlCl_3$ (1)	$CsCl-AlCl_3$ (1)
σ_2	119	146	145	121	122	120
σ_4	182	180	183	184	182	178
σ_1	348	349	349	351	350	344
σ_3	498	575	580	490	487	483

(1) – Rytter, Øye, Cyvin, Cyvin és Klaeboe [26].
(2) – Gerding és Houtgraaf [13].
(3) – Balasubrahmanyam és Nanis [19].
(4) – Torsi, Mamantov és Begun [23].

$AlCl_4^-$ ion

A tetrakloro-aluminát-ionnak tetraéderes szimmetriát feltételeztek, amelynek 4 Raman aktív frekvencia felel meg: $\sigma_1(A_1)$, $\sigma_2(E)$, $\sigma_3(F_2)$ és $\sigma_4(F_2)$. Ezekhez az 50 mól% alumínium-kloridot tartalmazó olvadékok Raman spektrumában megjelenő négy maximumot hozzá lehet rendelni.*

Az 1. táblázat összefoglalja az $AlCl_4^-$ ionokhoz tartozó frekvenciákat, a 2. táblázat pedig a számított erőállandókat tartalmazza. Ma már bizonyítottnak tekinthető, hogy az $AlCl_4^-$ ion olvadékban szabályos vagy csak gyengén torzult tetraéderes konfigurációjú. A tetraéderek enyhe torzulását okozhatja például a kation erősen polarizáló hatása (lásd alább).

2. táblázat

Az $AlCl_4^-$ ion néhány erőállandója (mdinÅ^{-1})

	(1a)	(1b)		(2a)	(2b)
f_r	1,76	1,704	K	2,06	1,67
f_{rr}	0,28	0,285	F	0,31	0,23
f_α	0,17	0,193	H		0,08
$f_{\alpha\alpha}$	0,01	0,020	F'		0,01

(1) Vegyérték-erőtér;
a – Müller és Krebs [29];
b – Øye, Rytter, Klaeboe és Cyvin [25].
(2) Urey-Bradley erőtér;
a – Gerding és Houtgraaf [13];
b – Müller és Krebs [29].

* Balasubrahmanyam és Nanis [19] a $KCl-AlCl_3$ rendszer olvadékának Raman spektrumában kilenc maximumot észlelt és ebből torzított tetraéderes, C_{2v} szimmetriára következtetett. Később azonban Bredig [28], majd Øye és munkatársai [25] rámutattak arra, hogy a túl sok maximum megjelenését feltehetően elektromos zaj okozta és a $KCl-AlCl_3$ rendszer, a többi hasonló típusú vegyülethez hasonlóan szabályos tetraéderes szimmetriájú.

$Al_2Cl_7^-$ ion

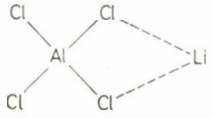
ØYE és GRUEN feltételezte először [18], hogy az $Al_2Cl_7^-$ ion két torzult tetraéderből áll, amelyek egy csúcsukon érintkeznek egymással. A dimer tetrakloro-aluminát ionra a következő szimmetriatípusok képzelhetők el [25]:

1. Lineáris Al—Cl—Al hidat feltételezve D_{3h}, D_{3d} vagy D_3, attól függően, hogy a két vég $AlCl_3$ csoport egymáshoz képest nyitott (D_{3d}) vagy fedő (D_{3h}) állású-e, illetve szabadon foroghatnak (D_3). Ezekhez a szimmetriákhoz 6 (D_{3d}), 10 (D_{3h}), illetve 11 (D_3) Raman aktív frekvencia tartozik.
2. Nem lineáris Al—Cl—Al híd esetén C_{2v}, C_s, C_2 vagy C_1, szintén az $AlCl_3$ végcsoportok orientációjától függően. Ezekhez a szimmetriatípusokhoz 21 Raman aktív frekvencia tartozik.

Egyrészt mivel kevés sáv jelenik meg, másrészt pedig geometriai meggondolások alapján ØYE és munkatársai a nem-lineáris modelleket elvetették [25, 26], annak ellenére, hogy kristályos fázisban két esetben is hajlított Al—Cl—Al hidat találtak [30, 31]. A normál koordináta analízis [25] összhangban volt azzal, hogy az $Al_2Cl_7^-$ ion nyitott állású (D_{3d}), bár a fedő állású (D_{3h}) modell sem zárható ki. A belső forgás gátja feltehetően nagyon alacsony és szabad forgás is elképzelhető.

Megvizsgálták [26] a kationok hatását az olvadékok szerkezetére. Az anionok Raman frekvenciái legtöbb esetben közel azonosak, de találtak néhány figyelemreméltó kivételt is. Az $AlCl_4^-$ (illetve $Al_2Cl_7^-$) esetében a nyújtási frekvencia a céziumtól a lítiumig (illetve káliumig) fokozatosan nő. A nyújtási frekvencia növekedése a kation polarizáló hatásának erősödésével gyakran együttjáró jelenség (lásd [26] és az ott közölt hivatkozások).

A LiCl—$AlCl_3$ rendszer spektrumában a 498 cm^{-1} maximum három részre hasad. Ezt azzal magyarázzák, hogy a Li ion részben kovalens kapcsolatot képez az $AlCl_4^-$ ionnal, C_{2v} szimmetriájú molekulát alkotva:



A hidas Al—Cl kötések erőssége ezáltal csökken, s ennek következtében a tetraéderes nyújtási frekvencia felhasad. Minél nagyobb a kation polarizáló ereje (minél kisebb a kation), annál kifejezettebb ez a hatás. A kation méretének növekedésével annak polarizáló ereje fokozatosan csökken és az $AlCl_4^-$ ion megtartja tetraéderes szimmetriáját. A Li ionnak részleges kovalens Al—Cl . . . Li kötések létrehozására való hajlandóságát bizonyítják az olvadékok elektromos vezetőképességi mérései. Ezek szerint, míg a Na → Rb irányban az alkáli-[tetrakloro-aluminátok] vezetőképessége a várakozásnak megfelelően fokozatosan csökken, addig a LiCl—$AlCl_3$ rendszerben a vezetőképesség kisebb, mint a NaCl—$AlCl_3$ olvadék esetében [32].

Gáz-halmazállapotú komplexek

Már régen megállapították, hogy az alumínium-klorid (és ugyanígy a vas(III)-klorid is) nátrium-kloriddal illékony komplex vegyületet képez [33]. Az utóbbi években azonban ugrásszerűen megnőtt azoknak a dolgozatoknak a száma, amelyekben egy-egy újabb illékony fém-klorid—alumínium-klorid komplex létezéséről számolnak be.

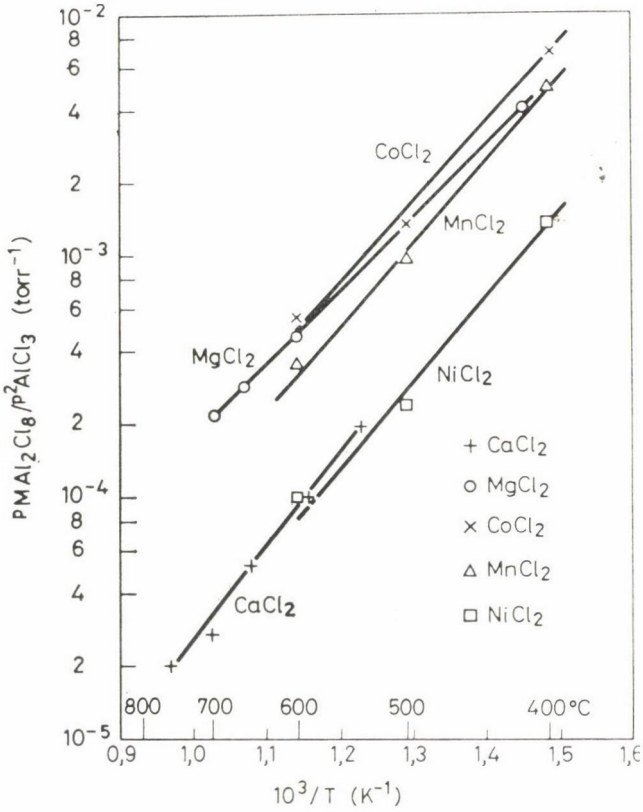
A komplexek a következő általános képlet szerint képződnek:

$$m\ MCl_k + n\ Al_2Cl_6 \rightleftarrows (MCl_k)_m \cdot (Al_2Cl_6)_n ,$$

ahol m legtöbb esetben = 1 (de nem feltétlenül, lásd pl. CuCl komplexei) és n= 0,5—2.

Fém-dikloridok és az alumínium-klorid illékony komplexei

Dewing állapította meg, hogy fém-dikloridok illékonysága alumínium-klorid jelenlétében igen nagymértékben megnő [34—35]. A következő fémek



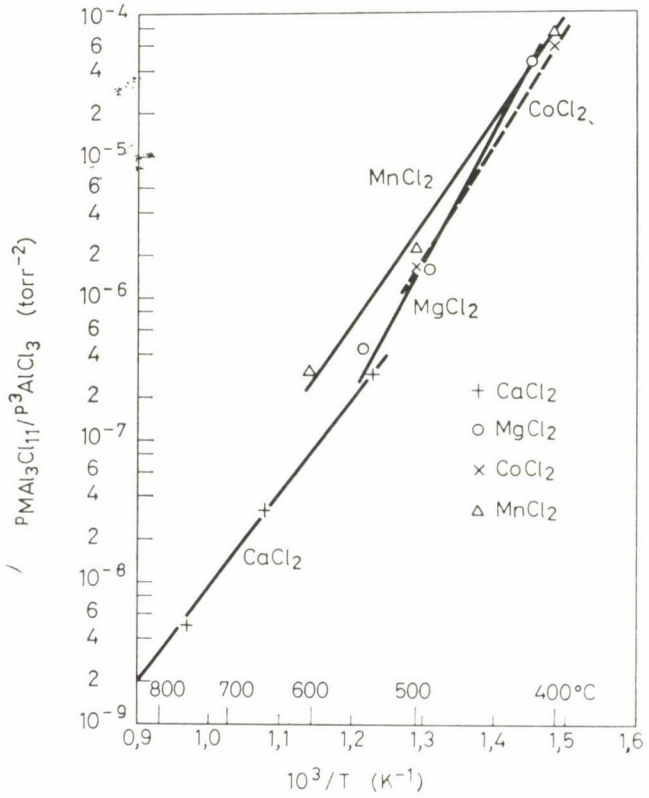
3. ábra. Az $MCl_2(s) + 2AlCl_3(g) = MAl_2Cl_8(g)$ reakciók egyensúlyi állandójának hőmérséklet függése [35]

komplexeit vizsgálta: Ca, Mg, Mn, Co, Ni, Zn, Cd és Pd. A fém-dikloridok alumínium-klorid jelenlétében történő elpárologtatására vonatkozó vizsgálatok részletes eredményeit DEWING dolgozata tartalmazza. DEWING szerint a gőztérben kétféle típusú komplex van jelen, a következő reakcióknak megfelelően:

$$MCl_2\ (s) + 2AlCl_3\ (g) = MAl_2Cl_8\ (g)$$
$$MCl_2\ (s) + 3AlCl_3\ (g) = MAl_3Cl_{11}\ (g)\ .$$

A két reakció egyensúlyi állandójának hőmérsékletfüggését a 3. és 4. ábra mutatja be.

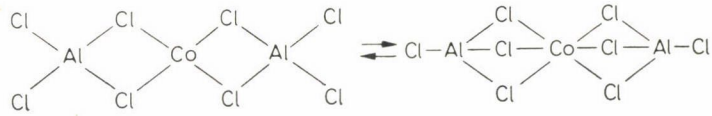
A fenti reakciók mind exotermek, tehát abban a hőmérsékleti tartományban, amelyben az alumínium-klorid monomer, a komplexek parciális nyomása növekvő hőmérséklettel csökken. Ugyanakkor, mivel a reakcióhő (ΔH) értéke (a $MgAl_3Cl_{11}$ esetét kivéve) az alumínium-klorid dimerizációs hőjénél (14 kcal/$AlCl_3$) kisebb, a dimer jelenlétében lefolyó reakciók endotermek. Ennek az eredménye, hogy a dimer disszociációjának hőmérsékletén (~ 600 °C) a komplexek parciális nyomása maximumon megy át.



4. ábra. Az $MCl_2(s) + 3AlCl_3(g) = MAl_3Cl_{11}(g)$ reakciók egyensúlyi állandójának hőmérséklet függése [35]

$CoCl_2—Al_2Cl_6$ *rendszer*

A $CoCl_2—Al_2Cl_6$ rendszer gőzfázisának vizsgálatával a már említett mellett még több dolgozat foglalkozott. Spektrofotometriás mérések alapján [36] meghatározták a komplex gőznyomását és néhány termodinamikai paraméterét. Gázfázisú spektruma nagyon hasonlít a komplex olvadékban felvett spektrumához [20], és ennek alapján PAPATHEODOROU a gőzben a következő egyensúly megvalósulását feltételezi:



T O

A két szerkezet csak az $AlCl_4$ csoportok térhelyzetétől függ, *T*-ben a tetraéderek éleikkel kapcsolódnak a kobaltatomhoz, torzult tetraéderes koordinációt alakítva ki, míg az *O* szerkezetben a tetraéderek lapjaikkal veszik körül a kobaltatomot, torzult oktaéderes koordinációt létesítve. Főleg a ligandumtér elméletre alapozva PAPATHEODOROU szerint [36] gázfázisban az oktaéderes konfigurációt várhatjuk uralkodónak.

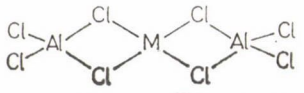
Ezzel szemben DELL'ANNA és EMMENEGGER [37] kémiai transzportkísérletük alapján más szerkezetet javasolnak. Szerintük gázhalmazállapotban a következő reakciók játszódnak le:

$$CoCl_2\ (s) + Al_2Cl_6\ (g) \rightarrow Co(AlCl_4)_2\ (g)$$

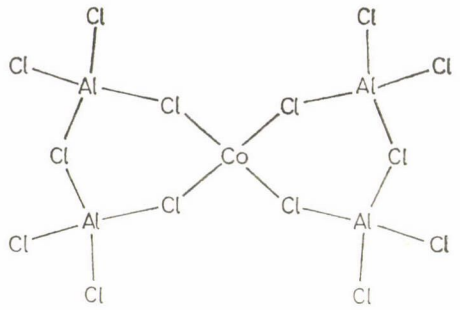
$$CoCl_2\ (s) + 2Al_2Cl_6\ (g) \rightarrow Co(Al_2Cl_7)_2\ (g).$$

Adataikat nem találták összeegyeztethetőnek DEWING azon feltételezésével [35], hogy a $CoAl_2Cl_8$ komplexek mellett $CoAl_3Cl_{11}$ összetételű, tehát tulajdonképpen másfél Al_2Cl_6-ot tartalmazó $CoCl_2 \cdot 1{,}5Al_2Cl_6$ molekulák vannak jelen. Ezért a fent leírt két reakció figyelembevételével megismételték DEWING számításait a komplexek képződésének termodinamikai adataira vonatkozóan.

DELL'ANNA és EMMENEGGER a komplexekre tetraéderes koordinációjú kobaltatomot tartalmazó szerkezetet javasol, ellentétben ØYE és GRUEN olvadékokra vonatkozó [20], valamint PAPATHEODOROU gázfázisú [36] vizsgálatainak eredményeivel. Eszerint a $Co(AlCl_4)_2$ gázkomplexben az $AlCl_4$ csoportok tetraédereik élével veszik körül a kobaltatomot, míg a $Co(Al_2Cl_7)_2$ komplexben az Al_2Cl_7 csoportok két-két tetraéderük csúcsával kapcsolódnak a kobaltatomhoz. Ezt illusztrálja az 5. és 6. ábra.



5. ábra. A gőzfázisú $Co(AlCl_4)_2$ molekulák tetraéderes konfigurációja DELL'ANNA és EMMENEGGER szerint [37]



6. ábra. A $Co(Al_2Cl_7)_2$ gőzfázisú komplexeinek szerkezete DELL'ANNA és EMMENEGGER szerint [37]

Az alumínium-klorid mint transzportfolyamatok hordozógáza

Transzportáló gázként alumínium-kloridot használva a következő fém-kloridok bizonyos hőmérsékletgradiensen belül történő transzportálásáról számoltak be SCHÄFER és munkatársai [38]:

$FeCl_2$, $CoCl_2$, $NiCl_2$, $CuCl_2$, $PdCl_2$, $PtCl_2$
$MoCl_3$, YCl_3, $LaCl_3$
$ThCl_4$, UCl_4.

A fém-kloridok és az alumínium-klorid között lejátszódó reakciók endotermek és a komplexképződés reverzibilis, tehát a kísérleti berendezés hidegebb helyén a transzportált fém-kloridok magukban kristályosodnak ki, a komplex csak a gőztérben van jelen. A lejátszódó transzportfolyamatokat a 3. táblázat adataival jellemezték. Ezek a transzportfolyamatok alkalmasak lehetnek például arra, hogy teljesen tiszta, oxidmentes fém-halogenid kristályokat állítsanak elő.

Meg kell még jegyeznünk, hogy az itt említett reverzibilis transzportfolyamatokkal szemben sok fém-halogenid alumínium-kloriddal történő reakciója irreverzibilis, tehát a keletkezett komplex vegyületek vannak jelen kondenzált fázisban is. Ez utóbbi esetekben természetesen nem alkalmazható az alumínium-klorid hordozógázként.

SCHÄFER és TRENKEL vizsgálatai nyomán [39] az elemek kémiai transzportja alumínium-kloriddal (esetleg vas(III)-kloriddal vagy alumínium-jodiddal) megvalósítható oly módon is, hogy közvetlenül a fémekből indulunk

3. táblázat

Transzportfolyamatok jellemző adatai SCHÄFER *és munkatársai nyomán* [38]

Kiindulási anyag (mg)	Hordozógáz nyomása (atm.)	Hőmérséklet °C		Hevítési időtartam (óra)	Transzportált termék (mg)
600 $FeCl_2$	1,96	350	250	25	teljes transzport
2000 $CoCl_2$	kb. 1	400	300	20	804 $CoCl_2$
500 $NiCl_2$	kb. 1	350	300	65	243 $NiCl_2$
400 $CuCl_2$	0,93	300	250	24	teljes transzport
1150 $CuCl_2$	4,18	400	350	1	863 $CuCl_2$
1000 $\gamma-PdCl_2$	2,05	350	300	24	870 $\alpha-PdCl_2$
500 $\alpha-PtCl_2$	2,05	350	300	24	470 $\beta-PtCl_2$ (Pt_6Cl_{12})
1000 $MoCl_3$	1,13	400	350	24	136 $MoCl_3$
1000 YCl_3	2,84	600	510	24	270 YCl_3
410 $LaCl_3$	2,62	550	450	24	122 $LaCl_3$
1000 $LaCl_3$	6,93	750	650	24	520 $LaCl_3$
470 $ThCl_4$	2,47	500	400	24	teljes transzport
1500 UCl_4	5,5	350	250	14	teljes transzport

ki. Ilyenkor először halogénezőszer (pl. Cl_2, HCl, I_2) jelenlétében fém-halogenidek képződnek, majd az alumínium-kloriddal ezek a halogenidek alkotnak könnyen illó komplexeket. SCHÄFER és TRENKEL a következő fémekkel végezték el ezeket a kísérleteket:

Cu, Ag, Au, Ru, Rh, Pd, Ir és Pt.

A transzportkísérletek részletes körülményei megtalálhatók dolgozatukban [39].

Króm-kloridok alumínium-klorid komplexei

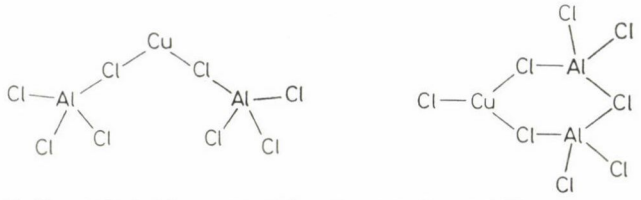
A króm alumínium-kloriddal alkotott komplexeinek vizsgálata ismét az alumínium-klorid alacsonyabb oxidációs állapotot stabilizáló tulajdonságának bizonyítékát szolgáltatta. LASCELLES és munkatársai [40] a már ismert $CrCl_3 \cdot 3AlCl_3$ gázkomplex mellett kimutatták $CrCl_2 \cdot 2AlCl_3$ komplex létezését is, és egyben új módszert szolgáltattak a $CrCl_2$ előállítására. A kétértékű krómot tartalmazó gázhalmazállapotú komplex, $CrAl_2Cl_8$, elektronspektrumának alapján AITS és SCHÄFER a króm torzított oktaéderes klorid-koordinációját állapította meg [41].

Réz-kloridok alumínium-klorid komplexei

Érdekes a különböző oxidációs állapotú réz-kloridok és az alumínium-klorid reakciója során keletkezett gázhalmazállapotú komplexek vizsgálata. Tömegspektrométeres módszerrel a következő típusú komplexek jelenlétét mutatták ki [42] a Cu(I) tartalmú rendszerben:

$CuAlCl_4$	$CuCl \cdot AlCl_3$	1 : 1
Cu_2AlCl_5	$2CuCl \cdot AlCl_3$	2 : 1
Cu_3AlCl_6	$3CuCl \cdot AlCl_3$	3 : 1
$CuAl_2Cl_7$	$CuCl \cdot 2AlCl_3$	1 : 2
$Cu_2Al_2Cl_8$	$2CuCl \cdot 2AlCl_3$	2 : 2 .

Raman spektroszkópiai vizsgálattal EMMENEGGERnek és munkatársainak [43] nemrégiben sikerült a dimer alumínium-klorid molekula mellett a $CuAl_2Cl_8$ molekulát is azonosítania réz(II)-klorid és alumínium-klorid reakciójának gőzfázisú termékében. A spektrum értelmezése szerint ennek a komplexnek nincs szimmetriacentruma és a rézatom hármas vagy kisebb koordinációjú. Ezek a megállapítások nem hozhatók összhangba egyetlen eddig talált hasonló



7. *ábra.* A $CuAl_2Cl_8$ gőzfázisú komplex lehetséges szerkezetei EMMENEGGER és munkatársai szerint [43]

komplex szerkezetével. A szerzők javaslata a 7. ábrán bemutatott két szerkezet. Különböző meggondolások alapján (pl. a $CuCl_3^-$ látható spektruma nagyon hasonló a $CuAl_2Cl_8$ spektrumához) a gyűrűs szerkezetet részesítik előnyben. A szerkezet pontos megállapításához azonban még több információra, különböző módszerek együttes alkalmazására van szükség.

A $HgCl_2—Al_2Cl_6$ *rendszer*

NOVIKOV és KOTOVA [44] gőznyomásmérések alapján megállapították, hogy a $HgCl_2—Al_2Cl_6$ rendszer gőzében az $AlCl_3$, Al_2Cl_6, $HgCl_2$ mellett $AlHgCl_5$ összetételű komplex molekulák vannak jelen. Meghatározták a hőmérséklet függvényében a parciális nyomásokat és az egyensúlyi állandót.

$MCl_3—Al_2Cl_6$ *rendszerek* (M = Sb, Bi)

KOTOVA és munkatársai meghatározták [45] az $Al_2Cl_6—BiCl_3$ rendszer gőznyomását és arra a következtetésre jutottak, hogy a gőztérben $AlCl_3$, $BiCl_3$, Al_2Cl_6 mellett komplex $AlBiCl_6$ összetételű molekulák is vannak jelen. Meghatározták mind a négy gőzösszetevő parciális nyomását, valamint az

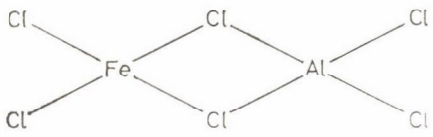
$$AlBiCl_6 \rightarrow AlCl_3 + BiCl_3$$

egyensúly termodinamikai állapotjelzőit.

A fentiekhez hasonló összetételűnek ($AlSbCl_6$) találta MALKOVA [46] az antimon-triklorid — alumínium-triklorid rendszer gőzében jelenlevő komplex összetételét.

A vas-klorid—alumínium-klorid rendszer

SZEMENYENKO és munkatársai [47] vizsgálták tömegspektrométeres módszerrel az alumínium-klorid és vas(III)-klorid közös olvadéka fölött a gőz összetételét. Ugyanezt a rendszert más szerzők is vizsgálták analitikai, infravörös spektroszkópiai és tömegspektrométeres módszerrel [48]. Mindegyik vizsgálat arra az eredményre vezetett, hogy a gőzben túlnyomóan $FeAlCl_6$ összetételű komplex kloridok vannak jelen. Szerkezetük nagyon valószínűen a vas- és alumínium-klorid dimerekkel analóg hidas szerkezet a 8. ábra szerint.



8. ábra. A $FeAlCl_6$ feltételezett szerkezete gőzfázisban [47]

A helyettesítés könnyen elképzelhető, mivel a két fém általában hasonló koordinációjú, kristályban kloridjaik egyformán rétegrácsos szerkezetűek és kísérletileg igazolták, hogy itt helyettesítik is egymást. Ionrádiuszuk közeli egymáshoz ($r_{Al^{3+}} = 0{,}57$ Å és $r_{Fe^{3+}} = 0{,}67$ Å). A vegyes klorid és az egyes tiszta kloridok (tehát Al_2Cl_6 és Fe_2Cl_6) tömegspektrométeres vizsgálata igen hasonló fragmensek keletkezését mutatta, ugyanakkor a tiszta kloridokhoz hasonlóan kismértékben a vegyes kloridoknál is kimutatták a gőzben a trimernek megfelelő $FeAl_2Cl_9$ jelenlétét.

SZEMENYENKO és munkatársai [47] annak alapján, hogy más rendszerekben a vas-kloridot erősebb klór akceptornak találták, mint az alumínium-kloridot, feltételezik, hogy az $FeAlCl_6$ vegyes kloridban az Fe—Cl kötések rövidebbek, az Al—Cl kötések pedig hosszabbak, mint a tiszta dimer molekulákban.

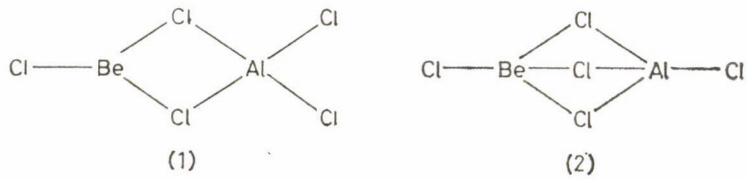
A vas-klorid és alumínium-klorid reakciójakor keletkező vegyes klorid különlegesen illékony vegyület, már 50 °C-on elszállítja a vasat a reakciózónából. E komplex keletkezésének felismerése sok ipari folyamatnál igen jelentős.

A gallium-klorid—alumínium-klorid rendszer

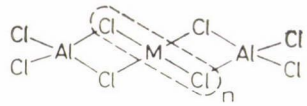
Gallium-klorid és alumínium-klorid közös olvadékának gőzét tömegspektrométeres módszerrel vizsgálva AGAFONOV és munkatársai az egyes dimer kloridok mellett jelentős mennyiségű $GaAlCl_6$ vegyes kloridot találtak [49]. A szerzők meghatározták mind a dimerek, mind pedig a vegyes klorid szublimációs és disszociációs hőjét.

A berillium alumínium-klorid komplexei

SZEMENYENKO és munkatársai kimutatták [50], hogy a berillium-klorid és alumínium-klorid olvadékában olyan komplex vegyület keletkezik, amelynek tulajdonságai alig különböznek az Al_2Cl_6 olvadékától. Ez nem tűnik meglepőnek, hiszen a két vegyület egyébként is nagyon hasonlóan viselkedik. Kémiai [50] és tömegspektrométeres [50, 51] módszerekkel megvizsgálták az olvadék gőzének összetételét, és elsősorban $BeAlCl_5$ összetételű komplex jelenlétére következtettek, melyre a 9. ábrán bemutatott kétféle szerkezetet tartot-



9. ábra. A gőzfázisú $BeAlCl_5$ komplex lehetséges szerkezetei SZEMENYENKO és munkatársai szerint [50]



10. ábra. A $BeCl_2$—Al_2Cl_6 rendszer gőzében talált nagyobb polimerizációs fokú komplexek valószínű szerkezete SZEMENYENKO és munkatársai szerint [50] (*n* a komplex egy molekulájában szereplő $BeCl_2$ egységek száma).

ták lehetségesnek. A szerzők szerint a három hidas klóratomot tartalmazó konfiguráció azért tűnik valószínűnek, mert nagyobb a szimmetriája és a két fématom azonos koordinációjú, viszont a szerkezetet felépítő két tetraédernek közös lapja van, ami miatt a fém—fém távolság túl kicsinek várható. A két hidas klóratomot tartalmazó szerkezet előnyét abban látták, hogy benne mindkét fématom megtartja eredeti koordinációját és a csoportok kapcsolódása is előnyös. SZEMENYENKO és munkatársai ez utóbbi konfigurációt tartják valószínűbbnek [50].

A rendszerben talált további komplexek: $BeAl_2Cl_8$, $Be_2Al_2Cl_{10}$ és $Be_3Al_2Cl_{12}$. Ezek valószínű szerkezetét a 10. ábra mutatja be. Ezt a felépítést azért is előnyösnek tartják, mert ebben a berilliumatom koordinative nem telítetlen (szemben a 9. ábra 1 modelljében szereplő berilliumatommal), ugyanakkor olyan közeli Be—Al kapcsolatra sem kell számítani, mint a 9. ábra 2 modelljében.

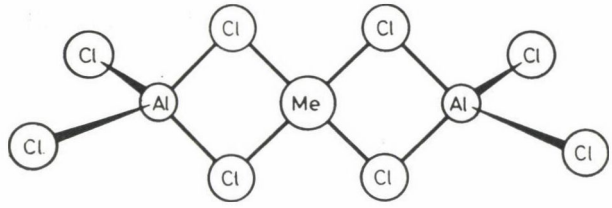
MCl_2—Al_2Cl_6 *komplexek* (M = Pd, Ni és Pt)

PAPATHEODOROU munkájában [52] sötétpiros színű gázkomplex képződéséről számolt be szilárd α-$PdCl_2$ és Al_2Cl_6 gáz reakciója nyomán. A látható és ultraibolya abszorpciós spektrumokból és termodinamikai számítások alapján megállapították, hogy a rendszerben a

$$PdCl_2(s) + Al_2Cl_6(g) \rightarrow PdAl_2Cl_8(g)$$

reakció szerint keletkező komplex van jelen legnagyobb mennyiségben. Az abszorpciós spektrumok alapján a 11. ábrán bemutatott szerkezetet javasolták, amelyben a palládium- és klóratomok négyzetes sík elrendeződésűek, a $PdCl_4$ négyzet két $AlCl_4$ tetraéderrel egy-egy közös él mentén kapcsolódik.

DEWING a fém-dikloridok alumínium-klorid komplexeit vizsgálva feltételezte, hogy az MAl_2Cl_8 komplexek stabilitásának hasonlóságából arra lehet következtetni, hogy a kétértékű fémek kötései a komplexben igen hasonlóak a szilárd fém-klorid kötéseihez. PAPATHEODOROU a palládium komplexre is



11. ábra. A $MeAl_2Cl_8$ típusú gázkomplexek szerkezete PAPATHEODOROU szerint [52]

érvényesnek találta ezt a megfigyelést [52]. Ugyanakkor a $NiAl_2Cl_8$ vizsgálatában arra következtetett, hogy ebben a komplexben a nikkelatomot a két $AlCl_4$ tetraéder lappal csatlakozva, oktaéderes elrendeződést kialakítva veszi körül [52].

A szilárd platina(II)-klorid és alumínium-klorid reakciójakor keletkező illékony komplex spektrofotometriás vizsgálata alapján [53], PAPATHEODOROU a komplexnek a $PtAl_2Cl_8$ összetételt tulajdonította a 11. ábrán bemutatott szerkezettel. A szerző számításai szerint a rendelkezésre álló geometriai adatok alapján az $AlCl_4$ tetraédereknek és a $PtCl_4$ négyzetes síknak (geometriájának) 3%-nál kisebb mértékben kell változnia ahhoz, hogy a Pt_6Cl_{12} szilárd halogenidből és az Al_2Cl_6 gázból az említett szerkezetű komplex kialakulhasson. A komplex stabilitása nagyon hasonlít a megfelelő palládiumkomplexéhez, ami arra utal, hogy a kötéstípus és a helyi koordináció az átmeneti fématom körül nem változik meg lényegesen a szilárd állapotból a gázállapotú komplexbe történő átalakuláskor.

A $NdCl_3-Al_2Cl_6$ *gázfázisú rendszer*

Neodimium-klorid és alumínium-klorid rendszer gőznyomását ØYE és GRUEN [54, 55] különböző alumínium-klorid gőznyomás mellett vizsgálta az 500–900 K hőmérséklettartományban. Megállapították, hogy a meghatározott körülmények között megfigyelt ugrásszerű gőznyomásnövekedés erősen illó komplex vegyületek létrejöttének volt a következménye. A komplexek összetételéről a következő egyenletek adnak felvilágosítást:

$$NdCl_3\ (s) + 1{,}5\ Al_2Cl_6\ (g) = NdAl_3Cl_{12}\ (g)$$
$$NdCl_3\ (s) + 2Al_2Cl_6\ (g) = NdAl_4Cl_{15}\ (g).$$

Urán-kloridok alumínium-klorid komplexei

Az urán-tetraklorid illékony komplexet képez alumínium-kloriddal, amit GRUEN és MCBETH spektrofotometriás kísérletekkel igazolt [56, 57]. A számított parciális nyomások alapján megállapították, hogy 650 K-en a komplex gőznyomása $\sim 10^4$-szer nagyobb az UCl_4-énél. Ez az arány a hőmérséklet növelésével csökken, mivel az UCl_4 *(s)* szublimációs hője nagyobb, mint a komplex képződési hője. 1 atm. Al_2Cl_6 jelenlétében 600 K-en a komplex gőznyomása 0,4 Hgmm, ami azt jelenti, hogy már ilyen, viszonylag alacsony hőmérsékleten is alumínium-klorid hordozógázzal az UCl_4 transzportja megvalósítható.

Bár a spektrumokból nem vonható le egyértelmű következtetés a komplex szerkezetét illetően, a szerzők szerint feltételezhető, hogy az uránatomhoz két $AlCl_4$ tetraéder kapcsolódik.

GRUEN és MCBETH az urán-pentaklorid alumínium-kloriddal alkotott komplexét is vizsgálta [57]. A komplex képződése a következő reakcióval írható le:

$$UCl_4\ (s) + 1/2\ Al_2Cl_6\ (g) + 1/2\ Cl_2\ (g) = UCl_5 \cdot AlCl_3\ (g),$$

illetve:

$$2UCl_4\ (s) + Cl_2\ (g) = U_2Cl_{10}\ (g)$$
$$U_2Cl_{10}\ (g) + Al_2Cl_6\ (g) = 2UCl_5 \cdot AlCl_3(g),$$

mivel az urán-pentaklorid gőzhalmazállapotban, alacsonyabb hőmérsékleten dimerként van jelen. Az U_2Cl_{10} és $UCl_5 \cdot AlCl_3$ abszorpciós spektrumának hasonlóságából arra következtettek, hogy a komplexben az uránatom a dimerhez hasonlóan oktaéderes koordinációjú. Ez úgy képzelhető el, hogy az UCl_6 oktaéder egy él mentén érintkezik az $AlCl_4$ tetraéderrel.

Lantanida elemek kloridjainak alumínium-klorid komplexei

ZVAROVA és ZVARA [58] figyelte meg, hogy a lantanida elemek kloridjai alumínium-kloriddal könnyen illó komplexeket képeznek, és ez lehetővé teszi az elemek gázkromatográfiás (gáz — szilárd kromatográfiás) szétválasztását. A szerzők a lantanida-kloridok illékonyságának nagymérvű növekedését $LaAlCl_6$ összegképlettel jellemezhető komplex vegyületek képződésével magyarázzák.

A következő ritka földfémeket vizsgálták:

Ce, Pr, Pm, Gd, Tb, Dy, Tm, Yb, Lu.

100 Hgmm körüli Al_2Cl_6 parciális nyomás mellett a fent említett lantanidák illékony komplexet képeznek, melyek 150—500 °C között transzportálhatók. A komplex disszociálódásának megakadályozására az alumínium-kloriddal együtt inert gázt is áramoltattak, e kettő együtt volt a hordozó gáz. ZVAROVA és ZVARA [58] részletesen tanulmányozta a gázkromatográfiás szétválasztás jellemzői és a különböző kísérleti körülmények összefüggését. Az általuk kidolgozott módszerrel a periódusos rendszerben egymás mellett levő lantanida elemek igen jó hatásfokú szétválasztását érték el.

Összefoglaló megjegyzések

A molekulaalakra és molekuláris paraméterekre vonatkozó adatokat a jelen összefoglaló mindkét része (beleértve az I. dolgozatot is) alapján* a következőkben foglalom össze.

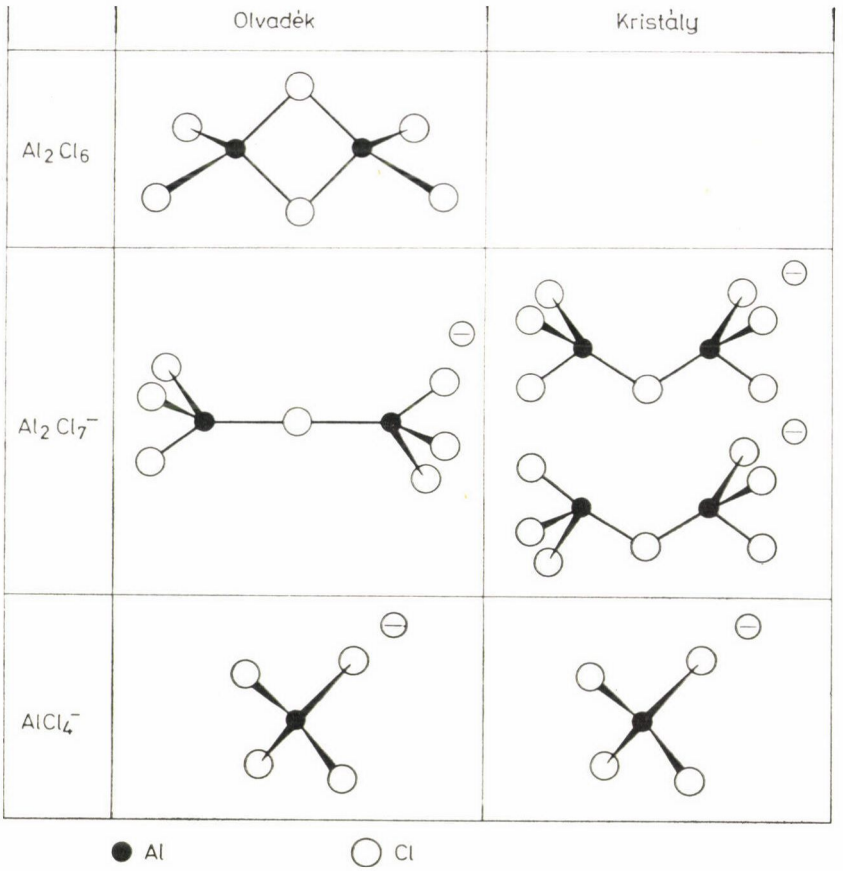
Az alumínium-klorid komplexeinek olvadékában az összetétel erősen függ az alumínium-klorid koncentrációjától — vagyis az oldat savasságától. 100% alumínium-klorid tartalomnál dimer Al_2Cl_6 molekulák vannak jelen, amelyek két, közös él mentén kapcsolódó $AlCl_4$ tetraéderből állnak. Az alumínium-klorid koncentráció csökkenésével elsősorban $Al_2Cl_7^-$-ionok vannak jelen. Ezek két, egymással közös csúcson kapcsolódó $AlCl_4$ tetraéderből állnak. Az Al—Cl—Al híd lineáris és a két $AlCl_3$ végcsoport nyitott állású. Nem zárható ki azonban a szabad forgás lehetősége sem [26]. Az olvadék 50% alumínium-klorid koncentrációjánál az uralkodó ionforma az $AlCl_4^-$, tetrakloro-aluminát-ion. Szerkezete, a környező ionoktól függően, szabályos, vagy enyhén torzult tetraéderes.

Az $AlCl_4^-$- ion kristályos fázisban is szabályos tetraéderes szimmetriájú (pl. [2], [59]), amely azonban a környezet hatására enyhén torzulhat.

Az $Al_2Cl_7^-$- ion kristályos fázisú szerkezetéről megjelent mindkét vizsgálatban hajlított Al—Cl—Al hidat találtak, szemben az olvadékok esetére feltételezett lineáris híddal. Azonban, míg a $Te_4(Al_2Cl_7)_2$ komplex esetében a két $AlCl_3$ végcsoport nyitott állású [31], addig a $[Pd(Al_2Cl_7C_6H_6)]_2$ komplexben fedő állást állapítottak meg [30]. Ennek, az energetikailag kedvezőtlenebb konformációnak a megjelenését feltehetően a kristályban ható erőknek kell tulajdonítanunk.

A 12. ábra bemutatja a kondenzált fázisú alumínium-klorid komplexekben megvalósuló anion szerkezeteket. Érdekes megvizsgálni, hogyan változik az Al—Cl kötések hossza, amint a két hidas klóratomot tartalmazó dimer molekulától az egy klórhidas $Al_2Cl_7^-$ anionon keresztül az $AlCl_4^-$ ion felé haladunk. Erre vonatkozó adat, sajnos, nagyon kevés áll rendelkezésünkre,

* Ezen a helyen csak néhány fontosabb hivatkozást emelek ki, de a részletes tárgyalásban az összes forrásmunka megtalálható.



12. ábra. A kondenzált fázisú alumínium-klorid komplexekben megvalósuló anion szerkezetek (és az összehasonlítás kedvéért az olvadék Al_2Cl_6 szerkezete)

ezeket a 4. táblázatban foglalom össze, a gázhalmazállapotú vizsgálatok néhány eredményével együtt.

Eltekintve a vizsgálatok fázisbeli különbségétől, a 4. táblázat és a 12. ábra alapján az Al—Cl kötésekről a következőket állapíthatjuk meg. Alapvetően háromféle Al—Cl kötés van: terminális, tetraéderes és hidas. Az alumínium-klorid monomer kötéshossza és az alumínium-klorid dimer terminális távolsága gyakorlatilag azonos, és még ide sorolhatjuk az $Al_2Cl_7^-$ ion terminális kötéseit is (bár ezek már átmenetet képeznek a tetraéderes távolságok felé). Ezek átlagértéke 2,08 Å. Az $AlCl_4^-$ tetraédert tartalmazó vegyületekben, függetlenül azok halmazállapotától, az Al—Cl távolságok átlagos értéke közel azonos, átlagban 2,14 Å. Végül, a dimer alumínium-klorid és az $Al_2Cl_7^-$ ion hidas kötéseinek átlagos hossza: 2,26 Å.

Az Al—Cl terminális kötések hossza fokozatosan növekszik, ahogy a kéthidas klóratomot tartalmazó alumínium-klorid dimertől az egy klórhidas

4. táblázat

Al—Cl kötéshosszak különböző vegyületekben

Vegyület	r(Al—Cl),Å			Fázis	Hivatkozás
	terminális	tetraéderes	hidas		
$AlCl_3$	2,06±0,01			gáz	[60]
Al_2Cl_6	2,065±0,002 2,06		2,252±0,004 2,34	gáz folyadék	[61] [62]
$Al_2Cl_7^-$					
$Te_4(Al_2Cl_7)_2$ $[Pd(Al_2Cl_7C_6H_6)]_2$	2,102 2,09		2,242 2,21	szilárd szilárd	[31] [30]
$AlCl_4^-$					
$KAlCl_4$ $NaAlCl_4$ $Co(AlCl_4)_2$ $Te_4(AlCl_4)_2$ $Se_8(AlCl_4)_2$ $[Pd(AlCl_4C_6H_6)]_2$		2,16 2,13 2,154 2,12 2,13 2,13		gáz szilárd szilárd szilárd szilárd szilárd	[4] [2] [59] [31] [63] [30]
Átlagérték	2,08	2,14	2,26		

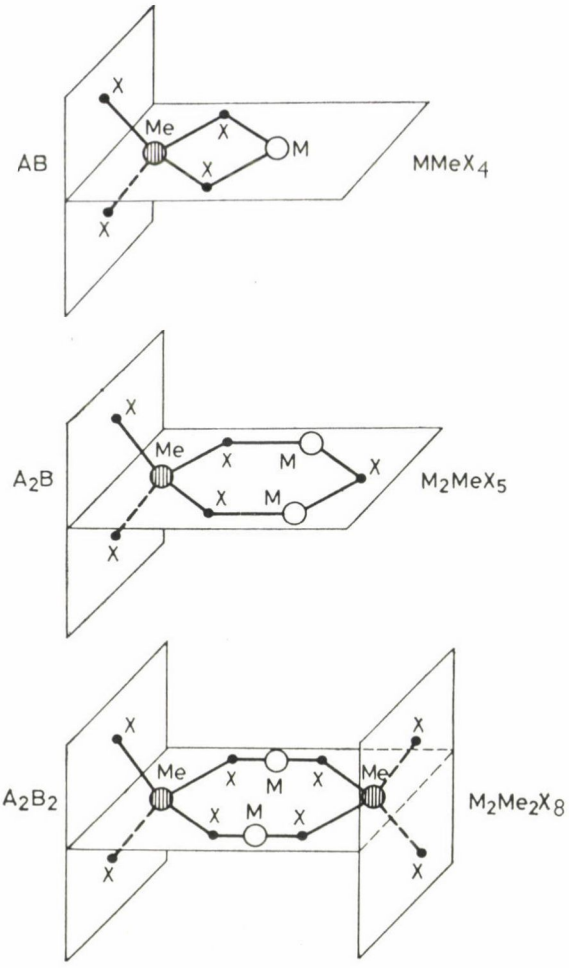
$Al_2Cl_7^-$ ionon keresztül az $AlCl_4^-$ ion felé haladunk (átlagértékekben: Al_2Cl_6 : 2,06 Å, $Al_2Cl_7^-$: 2,10 Å és $AlCl_4^-$: 2,14 Å).

5. táblázat

Az alumínium-kloriddal illékony komplexet képező fémek felsorolása (§)
*(A * azokat az elemeket jelöli, amelyek kondenzált fázisú alumínium-klorid komplexeivel a dolgozat foglalkozik.)*

Li § *	Be § *											B	C	N	O	F	Ne
Na § *	Mg § *											Al §	Si	P	S	Cl	Ar
K § *	Ca § *	Sc	Ti *	V *	Cr § *	Mn § *	Fe § *	Co § *	Ni § *	Cu § *	Zn §	Ga § *	Ge	As	Se *	Br	Kr
Rb §	Sr *	Y §	Zr	Nb	Mo §	Tc	Ru §	Rh §	Pd § *	Ag §	Cd § *	In *	Sn *	Sb §	Te *	I	Xe
Cs § *	Ba § *	La §	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir §	Pt §	Au §	Hg §	Tl *	Pb *	Bi § *	Po	At	Rn

Ce §	Pr §	Nd §	Pm §	Sm	Eu	Gd §	Tb §	Dy §	Ho	Er	Tm §	Yb §	Lu §
Th §	Pa	U § *	Np	Pu	Am								



13. ábra. M X és $Me^{III}X_3$ típusú halogenidek vegyes komplexeinek molekulakonfigurációja Solc és Szidorov nyomán [66]

Az illékony fém-klorid—alumínium-klorid komplexek iránti nagy érdeklődésnek köszönhetően ma már úgyszólván a periódusos rendszer minden féméről tudjuk, hogy alumínium-kloriddal erősen illó komplexeket képez. Ezt illusztrálja Schäfer összefoglaló munkája nyomán [64] az 5. táblázat.

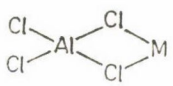
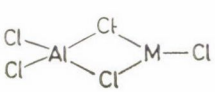
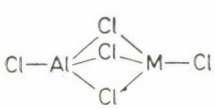
Novikov és Gavrjucsenkov [65] a gázfázisú komplex halogenidek és képződésük folyamatának termodinamikai jellemzőivel foglalkozva megállapította, hogy általában azok a halogenidek képeznek gázfázisú, könnyen illó komplexeket, amelyek önmagukban és gázfázisban hajlamosak a dimerizációra, és a más halogenidekkel alkotott komplex vegyületük stabilisabb a disszociációval szemben, mint a megfelelő tiszta dimerjeik.

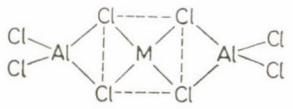
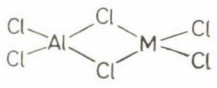
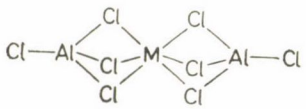
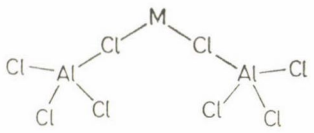
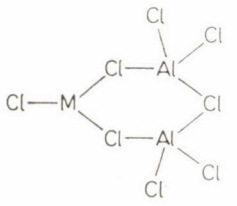
SOLC és SZIDOROV vizsgálta [66] a vegyes fém-fluoridok felépítését, és általános megállapításaikat a kloridokra is érvényesnek tarthatjuk. Részletes tömegspektrométeres vizsgálatuk alapján gőzfázisban leggyakrabban a következő típusú komplex halogenidek fordulnak elő (csak az alkálifémek és a háromértékű fémek közös komplexeit tekintve); jelölésük: A = $M^{I}X$ és B = $Me^{III}X_3$

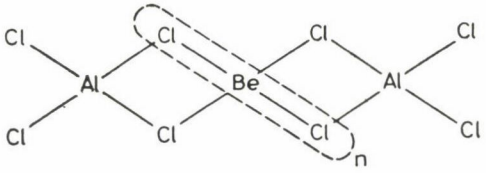
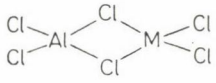
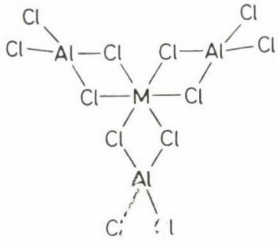
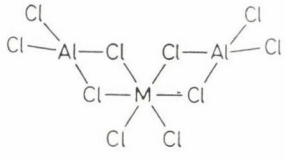
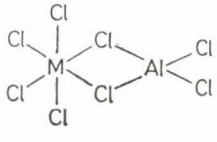
AB	$MMeX_4$
A_2B	M_2MeX_5
A_2B_2	$M_2Me_2X_8$.

A gőzfázisú molekulageometriát eddig csak az AB típusú vegyületekre határozták meg — köztük is csak egyetlen klórszármazékra, a kálium-[tetrakloro-aluminát]-ra [4]. Az AB típusú vegyületekkel való analógia, valamint spektroszkópiai vizsgálatok alapján azonban SOLC és SZIDOROV feltételezik [66], hogy az A_2B és A_2B_2 típusú vegyületekben a 13. ábrán bemutatott konfigurációk valósulnak meg.

A fentiekben idézett, főleg spektroszkópiai vizsgálatok alapján megállapították (egyes esetekben csak feltételezték) a gőzfázisú komplex halogenidek molekulaalakját. Ezeket az alábbiakban foglalom össze:

Komplex típusa	*Az M körül megállapított vagy feltételezett koordináció*	*Példa*
$MCl \cdot AlCl_3$		alk.Cl · $AlCl_3$ (alk.=Li, Na, K, Rb, Cs)
$mMCl \cdot nAlCl_3$	—Cl—M—Cl—Al— láncot tartalmazó 4, 6, 8 tagú gyűrűk	$mCuCl \cdot nAlCl_3$ (?) m = 1—3, n = 1—2
$MCl_2 \cdot AlCl_3$		$BeAlCl_5$ (?) $HgAlCl_5$
		

Komplex típusa	*Az M körül megállapított vagy feltételezett koordináció*	*Példa*
$MCl_2 \cdot 2AlCl_3$	M körüli elrendeződés:	
	 négyzetes	$PdAl_2Cl_8$ $PtAl_2Cl_8$
	 tetraéderes	$BeAl_2Cl_8$ $CoAl_2Cl_8$ (?)
	 oktaéderes	$NiAl_2Cl_8$ $CrAl_2Cl_8$ $CoAl_2Cl_8$ (?)
	 hajlított	$CuAl_2Cl_8$ (?)
	 trigonális, gyűrűs	$CuAl_2Cl_8$ (?)

Komplex típusa	*Az M körül megállapított vagy feltételezett koordináció*	*Példa*
$nMCl_2 \cdot 2AlCl_3$	 tetraéderes	$Be_nAl_2Cl_{(6+2n)}$
$MCl_3 \cdot AlCl_3$	 tetraéderes	$FeAlCl_6$ $GaAlCl_6$
$MCl_3 \cdot 3AlCl_3$	 oktaéderes	$CrAl_3Cl_{12}$ $NdAl_3Cl_{12}$
$MCl_4 \cdot 2AlCl_3$	 oktaéderes	UAl_2Cl_{10}
$MCl_5 \cdot AlCl_3$	 oktaéderes	$UAlCl_8$ (?)

Köszönetnyilvánítás: Megköszönöm a Magyar Alumíniumipari Trösztnek a dolgozat elkészítéséhez nyújtott támogatását.

Összefoglalás

Az alumínium-klorid más fém-kloridokkal alkotott komplexei gyakorlati és elméleti szempontból egyaránt jelentősek, úgy kondenzált, mint gőzfázisban. A dolgozat összefoglalja az alumínium-klorid – fém-klorid komplexek szerkezetére vonatkozó ismereteket. Jelen munka első része az alkáli-[kloro-aluminátok] különböző fázisú szerkezetére vonatkozó ismereteket tekinti át, különös tekintettel az olvadékfázisú szerkezetekre, nagy gyakorlati jelentőségük miatt. Az alumínium-klorid más fém-kloridokkal illékony komplexeket képez, és e munka második része ezek szerkezetével foglalkozik. Befejezésül a szerző áttekinti és rendszerezi a molekulaalakra és a molekula geometriai paraméterekre vonatkozó adatokat.

Summary

The structural chemistry of complexes between aluminium chloride and other metal chlorides is important both for practice and theory. Condensed-phase as well as vapour-phase complexes are of interest. Structural information of such complexes is reviewed. The first part is devoted to the structures of alkali-[chloro-aluminates] in different phases. Special emphasis is given to the molten state because of its practical importance. Aluminium chloride forms volatile complexes with other metal chlorides and these vapour-phase complexes are dealt with in the second part. Finally, the variations in molecular shape and geometrical parameters are summarized.

IRODALOM

1. Hargittai M.: Kémiai Közlemények *50*, 371 (1978).
2. Baenziger, N. C.: Acta Cryst., *4*, 216 (1951).
3. Pauling, L.: The Nature of the Chemical Bond, Cornell University Press, Ithaca, New York 1960.
4. Szpiridonov, V. P., Erokhin, E. V., Lutoskin, B. I.: Veszt. MGU Szer. khim., *1971*, 296.
5. Grothe, H.: Z. electrochem. allg. Chem., *54*, 216 (1950).
6. Morozov, I. Sz., Toptyigin, D. Já.: Izv. AN SzSzSzR. *1959*, 1920.
7. Morozov, A. I., Morozov, I. Sz.: Zsurn. neorg. khim., *18*, 989 (1973).
8. Lide, D. R. Jr., Cahill, P., Gold, L. P.: J. Chem. Phys., *40*, 156 (1964).
9. Szpiridonov, V. P., Erokhin, E. V.: Zsurn. neorg. khim., *14*, 636 (1969).
10. Szpiridonov, V. P., Brezgin, Ju. A., Sakhparonov, M. I.: Zsurn. sztrukt. khim., *12*, 1080 (1971).
11. Szpiridonov, V. P., Brezgin, Ju. A., Sakhparonov, M. I.: Zsurn. sztrukt. khim., *13*, 320 (1972).
12. Szpiridonov, V. P.: Kémiai Közlemények, *37*, 399 (1972).
13. Gerding, H., Houtgraaf, H.: Rec. trav. chim., *72*, 21 (1953).
14. Corbett, J. D.: Inorg. Chem., *1*, 700 (1962).
15. Moore, R. H., Morrey, J. R., Voiland, E. E.: J. Phys. Chem., *67*, 744 (1963).
16. Morrey, J. R., Moore, R. H.: J. Phys. Chem., *67*, 748 (1963).
17. Carlson, G. L.: Spectrochim. Acta, *19*, 1291 (1963).
18. Øye, H. A., Gruen, D. M.: Inorg. Chem., *3*, 836 (1964).
19. Balasubrahmanyam, K., Nanis, L.: J. Chem. Phys., *42*, 676 (1965).
20. Øye, H. A., Gruen, D. M.: Inorg. Chem., *4*, 1173 (1965).
21. Tremillon, B., Letisse, G.: J. Electroanal. Chem., *17*, 371 (1968).
22. Boston, C. R., Grantham, L. F., Yosim, S. J.: J. Electrochem. Soc., *117*, 28 (1970).
23. Torsi, G., Mamantov, G., Begun, G. M.: Inorg. Nucl. Chem. Lett., *6*, 553 (1970).
24. Cyvin, S. J., Klaeboe, P., Rytter, E., Øye, H. A.: J. Chem. Phys., *52*, 2776 (1970).
25. Øye, H. A., Rytter, E., Klaeboe, P., Cyvin, S. J.: Acta Chem. Scand., *25*, 559 (1971).
26. Rytter, E., Øye, H. A., Cyvin, S. J., Cyvin, B. N., Klaeboe, P.: J. Inorg. Nucl. Chem., *35*, 1185 (1973).
27. Persina, E. V., Raszkin, S. S.: Optika i szpektr., *13*, 488 (1962).
28. Bredig, M.: The Experimental Evidence for "Complex Ions" in Some Molten Salt Mixtures. In: Mamantov, G. Analysis and Characterization in Molten Salts. Dekker, New York, 1969. [25]-ben idézve.
29. Müller, A., Krebs, B.: J. Mol. Spectr., *24*, 180 (1967).

30. Allegra, G., Casagrande, G. T., Immirzi, A., Porri, L., Vitulli, G.: J. Am. Chem. Soc *92*, 289 (1970).
31. Couck, T. W., Lokken, D. A., Corbett, J. D.: Inorg. Chem., *11*, 357 (1972).
32. Moss, R. H.: Thesis, University of Connecticut (1955); Yamaguti, Y., Sisido, S.: J. Chem. Soc. Japan, *62*, 304 (1941). [26]-ban idézve.
33. Dewing, E. W.: J. Am. Chem. Soc., *77*, 2639 (1955).
34. Dewing, E. W.: Nature, *214*, 483 (1967).
35. Dewing, E. W.: Metallurgical Trans., *1*, 2169 (1970).
36. Papatheodorou, G. N.: Z. anorg. allg. Chem., *411*, 153 (1975).
37. Dell'Anna, A., Emmenegger, F. P.: Helv. Chim. Acta, *58*, 1145 (1975).
38. Schäfer, H., Binnewies, M., Domke, W., Karbinski, J.: Z. anorg. allg. Chem., *403*, 116 (1974).
39. Schäfer, H., Trenkel, M.: Z. anorg. allg. Chem., *414*, 137 (1975).
40. Lascelles, K., Shelton, R. A. J., Schäfer, H.: J. Less-Common Metals, *29*, 109 (1972).
41. Aits, M., Schäfer, H.: Z. anorg. allg. Chem., *408*, 37 (1974).
42. Binnewies, M., Schäfer, H.: Z. anorg. allg. Chem., *407*, 327 (1974).
43. Emmenegger, F. P., Rohrbasser, C., Schlapfer, C. W.: Inorg. Nucl. Chem. Lett., *12*, 127 (1976).
44. Novikov, G. I., Kotova, E. Sz.: Zsurn. fiz. khim., *47*, 483 (1973).
45. Kotova, E. Sz., Kuzmenko, A. L., Novikov, G. I.: Zsurn. fiz. khim., *46*, 2960 (1972).
46. Malkova, A. Sz.: Kandidátusi disszertáció, Moszkva, 1969.
47. Szemenyenko, K. N., Naumova, T. N., Gorokhov, L. N., Szemenova, G. A., Novoszelova, A. V.: Dokl. AN SzSzSzR., *154*, 169 (1964).
48. Fowler, R. M., Melford, S. S.: Inorg. Chem., *15*, 473 (1976).
49. Agafonov, I. L., Nyikolaeva, L. G., Agliunov, N. H.: Zsurn. fiz. khim., *48*, 1065 (1974).
50. Szemenyenko, K. N., Naumova, T. N., Gorokhov, L. N., Novoszelova, A. V.: Dokl. AN SzSzSzR., *154*, 648 (1964).
51. Rabeneck, H., Schäfer, H.: Z. anorg. allg. Chem., *395*, 69 (1973).
52. Papatheodorou, G. N.: J. Phys. Chem., *77*, 472 (1973).
53. Papatheodorou, G. N.: Inorg. Chem., *12*, 1899 (1973).
54. Gruen, D. M., Øye, H. A.: Inorg. Nucl. Chem. Lett., *3*, 453 (1967).
55. Øye, H. A., Gruen, D. M.: J. Am. Chem. Soc., *91*, 2229 (1969).
56. Gruen, D. M., Mcbeth, R. L.: Inorg. Nucl. Chem. Lett.: *4*, 299 (1968).
57. Gruen, D. M., Mcbeth, R. L.: Inorg. Chem., *8*, 2625 (1969).
58. Zvarova, T. S., Zvara, I.: J. Cromatogr., *44*, 604 (1969).
59. Ibers, J. A.: Acta Cryst., *15*, 967 (1962).
60. Zaszorin, E. Z., Rambidi, N. G.: Zsurn. sztrukt. khim., *8*, 391 (1967).
61. Shen, Q.: Disszertáció, Oregon State University, Corvallis, Oregon, 1973.
62. Harris, R. L., Wood, R. E., Ritter, H. L.: J. Am. Chem. Soc., *73*, 3151 (1951).
63. McMullan, R. K., Prince, D. J., Corbett, J. D.: Inorg. Chem., *10*, 1749 (1971).
64. Schäfer, H.: Z. anorg. allg. Chem., *414*, 151 (1975).
65. Novikov, G. I., Gavrjucsenkov, F. G.: Uszpekhi khim., *36*, 399 (1967).
66. Solc, V. B., Szidorov, L. N.: Veszt. MGU Szer. khim., *13*, 371 (1972).

Kémiai Közlemények 50. kötet 1978 p. 515—518

BESZÁMOLÓK

Ismertetés

PAÁL ZOLTÁN „*Fémekkel katalizált szénváz-átrendeződési reakciók*" című doktori értekezésének védéséről

PAÁL ZOLTÁN doktori értekezésében a hordozómentes fémeken lejátszódó nyíltláncú, elsősorban öt- és hatszénatomos szénhidrogének és 4—8 tagszámú ciklusos szénhidrogének szénváz-átrendeződéses reakcióinak törvényszerűségeit vizsgálja. A szén—szén kötés hasadását és képződését jelentő vázizomerizáció hidrogén jelenlétét is igényli, és az ilyen körülmények között fellépő hidrogenolízis és gyűrűzárási reakciók, ill. a dehidrogéneződés, dehidroizomerizáció és gyűrűátrendeződés is tárgyalásra kerül. A vizsgálatok még a következő kérdésekre terjedtek ki:

— a platinakatalizátor morfológiájának kialakulása az előkezelés függvényében,
— a különböző fémek aktivitása a hidrogenolízisben és az izomerizációs reakciókban,
— a fémkatalizátorok aktivitásának és szelektivitásának változása a kísérleti körülmények függvényében, beleértve a katalizátor aktivitásának és dezaktiválásának hatását a reakciókra.

A katalizátorok jelentős részének előállítását, azok fizikai-kémiai jellemzését a disszertáns végezte el. A szénhidrogének kémiai átalakulását impulzus rendszerű gázkromatográfiával, a reakció-mechanizmust, ill. a katalizátor hatásmechanizmusát pedig ^{14}C izotóp és tricium felhasználásával követte a szerző. A kinetikai mérésekhez cirkulációs berendezés felhasználására is sor került.

A hordozómentes fémkatalizátorok, köztük a platina is, vizes közegben végzett formaldehides redukcióval készültek. Az általánosan tanulmányozott platina katalizátor mellett egyéb, a VIII B csoportba tartozó fémek is felhasználásra kerültek az általánosabb érvényű összefüggések felderítése érdekében.

A platina hidrogénnel történő előkezelése a szemcseméret növekedéséhez vezet. A radioaktív nyomjelzés bebizonyította, hogy a hidrogén egy része adszorbeálódik, más része a rácsba is beépül és mint „visszatartott" hidrogén a felületi adszorbeált réteggel dinamikus egyensúlyban van. A visszatartott hidrogén sem héliummal, sem szénhidrogénnel, sem oxigénnel nem távolítható el.

A felületi hidrogén hélium jelenlétében is csereakcióba léphet a kiindulási, vagy termék szénhidrogénnel, asztöchiometrikus komponensként részt vehet az izomerizációs-, C_5-ciklizációs reakciók aktív centrumainak kialakításában, reakciópartnerként reagálhat a hidrogenolitikus-, vagy hidrogénezési reakciókban.

Hidrogénszegény körülmények között „bond shift" vázizomerizációval benzol képződik a metil-pentánokból és a dimetil-butánból, míg hidrogén fölöslegben ez a folyamat nem kedvezményezett. Hidrogén jelenlétében n-hexánból és metil-pentánból öttagú gyűrűs köztiterméken át játszódik le a vázizomerizáció.

A négy- és öttagú gyűrűs szénhidrogének fő reakciója a gyűrűfelnyílás, amely kétféle mechanizmus szerint játszódik le a hidrogén parciális nyomásától függően, illetve a kötéseltolódásos gyűrűbővüléssel öt- és hattagú termék képződik. A hattagú gyűrű viszonylagos stabilitása mellett a cikloheptánváz jellemző átalakulása a gyűrűszűkülés, míg a ciklooktánnál fellépő transzannuláris C—C kötés képződés az öttagú gyűrűzárás különleges eseteként fogható fel.

A 3-metil-pentán és metil-ciklohexán hidrogenolízise alapján vizsgált 11 fémkatalizátor egyszeresen és többszörösen szakító fémekre csoportosítható. Az egyszeresen szakító ródium, palládium, iridium és platina sajátságai, amelyek a hidrogenolízisben és a C_5-gyűrűs reakciók lejátszódásában jelentkeznek, jól korrelációba hozható a fémkatalizátor felületének geometriájával, ill. a felületen létrejövő 1,3-kölcsönhatással.

A fémek geometriája csak lehetővé teszi a C_5-gyűrűs köztitermék képződését, de az asztöchiometrikus komponensként jelentkező hidrogén koncentrációja határozza meg a tény-

leges reakcióirányt, ill. a szénlerakódás mértékét és ezzel a katalizátor aktivitását és szelektivitását is.

Az értekezés hivatalos bírálói MARKÓ LÁSZLÓ akadémikus, BARTÓK MIHÁLY doktor és KALLÓ DÉNES kandidátus voltak. A jelölt téziseit elfogadták. Az opponensek észrevételei és a válaszok közül a következők emelhetők ki:

MARKÓ LÁSZLÓ a heterogén katalízisben elfogadott, a kémiai folyamatok mechanizmusát leíró sémákat elemezve kifogásolta a katalitikus reakciók elemi lépésekben való felírásának a hiányát és azt, hogy a heterogén elemi folyamatok jellemzésénél nem használják az átmenetifém-organikus kémia frazeológiáját.

PAÁL ZOLTÁN válaszában elemezte a heterogén katalízis kutatás kialakulását és rámutatott, hogy a homogén és a heterogén katalízis szemléletbeli eltérése, különösképpen a kémiai folyamatok mechanizmusának megítélése és a katalizátorral történő kölcsönhatás terén a jelenségek lényegbeli eltéréséből táplálkozik, és ebből az is adódik, hogy a formanyelv és a szimbólumrendszer is különbözik.

BARTÓK MIHÁLY számos kérdése közül a szénhidrogének átalakulásának mechanizmusára, illetve a hidrogén szerepére vonatkozóak voltak a leglényegesebbek.

KALLÓ DÉNES észrevételei, megjegyzései közül a részfolyamatok- és a katalizátor hatásmechanizmusát illetőek említendők meg.

PAÁL ZOLTÁN válaszait az opponensek elfogadták.

A Bizottság kérdéseinek egyik része a gyűrűs szénhidrogének szénváz-átrendeződési reakciójára, másik része pedig a felismert törvényszerűségek értelmezhetőségére vonatkozott, az ipari körülmények között alkalmazott hordozós fémkatalizátorok területén.

A jelölt a kérdésekre alapos és megnyugtató választ adott.

A vitában hozzászóltak még: FEJES PÁL doktor és APJOK JÓZSEF kandidátus.

Az értekezés főbb tudományos eredményeit a következőkben foglalta össze a Bizottság:

1. A finom eloszlású platina katalizátor hevítéskor csak hidrogén jelenlétében zsugorodik. Ezt azzal sikerült értelmezni, hogy a hidrogén beépül a platinarácsba, és ezzel mintegy megnöveli a platinaatomok mozgékonyságát.
2. A hidrogén jelentős hatást gyakorol a platina katalitikus aktivitására a szénhidrogének izomerizációjánál, tehát egy olyan reakciónál, amelyben sztöchiometrikus komponensként nem vesz részt.
3. A platinakatalizátor hidrogéntartalma a használat során fokozatosan csökken, és szénben gazdag lerakódásokra cserélődik ki. A jelentkező aktivitáscsökkenés nem egyedül a felület beborításának — mintegy fizikai — következménye, hanem összefügg a katalizátor összetételváltozásával is.
4. A fenti három tézis összefoglalásaként a jelölt kidolgozta azt a gondolatot, hogy a platina fémkatalizátor valójában platinából, hidrogénből és szénből álló rendszer, melynek kialakításában a reaktánsok (a szénhidrogének és a hidrogén) is részt vesznek.
5. A fémek szerkezetét korrelációba hozta a szénhidrogének reakcióival és szerkezetével; a vizsgált fémeket *egyszeresen szakító* (Rh, Pd, Ir, Pt) és *többszörösen szakító* (Co, Ni, Cu, Ru, Ag, Re, Os) fémekre csoportosította és definiálta a „fragmentációs tényező"-t.

A Bizottság véleménye szerint az értekezés szép példája annak, amikor a feladatok megoldására a klasszikus fizikai-kémiai — elsősorban kinetikai — mérések mellett a kémiai reakciók megfigyelésével (reakcióút követés, katalizátor szerkezet változása) értékes tudományos eredmény születik.

A Bizottság hét igen, nulla nem szavazattal javasolta a Tudományos Minősítő Bizottságnak az értekezés elfogadását és PAÁL LÁSZLÓnak a kémiai tudományok doktora fokozat odaítélését.

VAJTA LÁSZLÓ

APJOK JÓZSEF

Ismertetés

BÉRCES TIBOR: „*A + BC → AB + C típusú hidrogénatom lehasítási reakciók Arrhenius paramétereinek kísérleti meghatározása és számítása fél-empirikus módszerrel*" című doktori értekezésének védéséről

Az atmoszférában lejátszódó kémiai folyamatokban, a szénhidrogének pirolízisében, szénhidrogének és egyéb szerves vegyületek oxidációjában, fotokémiai, radiokémiai és termikus úton iniciált láncreakciókban és számos ipari szempontból jelentős összetett folyamatban alapvető szerepet játszanak a hidrogénatom lehasítási reakciók. Ez indokolja azt az előkelő helyet, amelyet az A + BC → AB + C típusú hidrogénatom lehasítási reakciók kísérleti és elméleti vizsgálata a kémiai kinetikai kutatásban elfoglal. Ennek ellenére még hiányosak az ismeretek a több szénatomos alkil gyökök és oxigénatomot tartalmazó szabad gyökök hidrogénatom lehasítási reakciói terén. Éppen azért az értekezés első része e reakciókon folytatott kísérletek eredményeivel és a reakciókészség és molekulaszerkezet összefüggését érintő kinetikai kérdésekkel foglalkozik. A második rész a kémiai kinetika és a rokon tudományterületek elméleti és kísérleti eredményeinek felhasználásával fél-empirikus eljárások kifejlesztését tárgyalja, melyek alkalmasak a sebességi együtthatók és Arrhenius paraméterek számítására az elemi reakciók elég nagy csoportjában. A javasolt új fél-empirikus kinetikai eljárás felhasználásával lehetőség nyílik hidrogénatom lehasítási reakciók teljes potenciálfelületeinek empirikus számítására.

A kísérletileg vizsgált reakciótípusok:

Hidroxil gyök reakciói szénhidrogénekkel, metoxi gyök reakciói ugyancsak szénhidrogénekkel, CF_3 gyök reakciói hidrogénnel és trifluor-metil-benzollal, metil gyökök reakciói acetaldehiddel és a formil csoportban deuterált acetaldehiddel, n-C_3H_7 gyök, a gerjesztett C_3H_7CHO molekula és a $CH_2CH_2CH_2CHOH$ biradikális reakciói, végül a H és OH gyökök reakciói salétromsavval.

Az elméleti rész kritikailag elemzi a sok esetben igen sikeresen alkalmazott BEBO (Bond Energy-Bond Order) módszert, kidolgoz egy, a BEBO módszer elvi alapjait megőrző de pontosabb közelítéseket felhasználó ún. MOD eljárást, végül bemutatja az Arrhenius paraméterek számításának teljesen új módszerét, az ún. BSBL (Bond Strength-Bond Length) eljárást. Az elméleti számítások főbb eredményei:

Az aktiválási potenciális energia meghatározása céljából a reakcióút-függvény felírása és vizsgálata, a kötésdisszociációs potenciális energia és kötéstávolság empirikus korrelációjának megállapítása, az A és C végcsoportok triplett taszítási energiáit leíró függvény megállapítása és a potenciálprofil számítási módszerének kidolgozása. Az erőállandók és rezgési frekvenciák meghatározásának témakörében az A-B-C háromtömegpontos rendszer nyújtási erőállandóinak számítása, a potenciálfelület nyeregpontjában az egymásra merőleges görbületekhez tartozó erőállandók leszármaztatása, az A-B-C hajlítási erőállandó számítása, az A-B-C háromtömegpontos rendszer rezgési frekvenciáinak meghatározása és az A″-A′-B-C′-C″ öttömegpontos rendszer erőállandóinak és frekvenciáinak becslése.

A BSBL eljárás 150 reakcióra kiterjedő ellenőrzéséből kitűnik, hogy a módszer sikeresen alkalmazható a legkülönfélébb hidrogénatom lehasítási reakciókra, helyes eredményeket ad olyan esetekben is, amikor a BEBO eljárás irreális értékekhez vezet, és pontossága meghaladja a BEBO eljárás teljesítőképességét. A számított aktiválási energiák a kísérleti eredményekkel általában 6 kJ/mol-on belül egyeznek.

Az opponensek által fölvetett és a vitában szereplő főbb kérdések:

NAGY FERENC levelező tag szerint részletesebb megfontolást igényel a kísérleti adatok összehasonlítása az elméleti eredményekkel, hiszen a kísérleti adatok nem hasonlíthatók össze közvetlenül, hanem csak szintén egy adott elmélet alapján átszámítva. Kidolgozatlan egy adott célra alkalmazható reakciómechanizmus használhatóságának kritériuma. A reakciómechanizmus bizonytalanságából kiindulva használta általában a szerző a kompetitív módszert, mellyel általában csak a várhatóan hasonló mechanizmusú reakciók paramétereit hasonlította össze.

GÁL DEZSŐ, a kémiai tudományok doktora szerint a mai kutatási lehetőségek mellett nincs értelme a kinetika és mechanizmus kutatás elsődlegességéről beszélni. Napjainkban a mechanizmus kutatás és a kinetikai sajátságok meghatározása között a szoros kapcsolat és

állandó kölcsönhatás számos példáját ismerjük. Összetett folyamatok számítógépes kinetikai modellezése az elemi reakciók új, megbízhatóbb és konzisztens paramétereinek meghatározása nélkül nem vezet a kívánt eredményre.

Vitatta még az opponens a molekulaszerkezet és reakciókészség kapcsolatára irányuló kutatások jelentőségét, mivel az relativisztikus szemléletet tükröz, miközben sokféle elemi folyamatról viszonylag keveset tudunk. Nem fontosabb-e egy-egy elemi folyamatról képet kapnunk annak teljes mélységében? Ezzel szemben áll szerzőnek az az álláspontja, hogy hiba lenne egy-egy elemi folyamatot elszigetelten vizsgálni és lemondani azokról az eredményekről, amelyek az egyes elemi folyamatok sajátságainak összevetéséből nyerhetők.

Török Ferenc, a kémiai tudományok doktora szerint kívánatos volna megvizsgálni, hogy valóban lehet-e alkalmazni egzaktabb kvantumkémiai módszereket az Arrhenius paraméterek kiszámítására. Ezek ui. lehetővé tennék az empirikus potenciálfüggvények kalibrálását egyszerűbb rendszerekben. Igen jelentős volna ab initio módszerekkel az aktiválási komplexek geometriájának és rezgési frekvenciáinak meghatározása, mivel ezek kísérletileg nem hozzáférhetők és becslésük bizonytalan. Ami azonban a kísérleti adatokon alapuló „kalibrálást" illeti, nehezíti a problémát az, hogy csak szélsőséges esetekben érhető el, hogy a tanulmányozott reakciók steril körülmények között játszódjanak le. Az alkalmazott kompetitív módszer azonban nem igényli a reakciómechanizmus minden részletének ismeretét.

Abban a kérdésben, hogy a BEBO módszer jó eredményt ad abban az esetben, melyeklyekben az aktiválási komplexum közepén hidrogénatom van, a szerző kimutatta, hogy néhány általa vizsgált ilyen esetben is irreális eredményekhez vezettek a BEBO számítások. A legfeltűnőbb fogyatékosságként az állapítható meg, hogy a számításokból több esetben nem adódott ki a reakció potenciálgátja.

A bíráló bizottság többi tagjai részéről részletkérdéseket érintő észrevételek és kérdések hangzottak el, így a már említett témakörökön kívül az aktiválási entrópia kiszámításának közismert problémája is felmerült.

A bíráló bizottság az értekezés legfőbb érdemeként azt értékelte, hogy benne a szerző a BSBL módszerben olyan eljárást dolgozott ki, mely — a kinetikai paraméterek mért és számított értékeinek összehasonlítása alapján — az eddig ismert eljárásoknál nagyobb teljesítőképességűnek bizonyult. A módszer nemcsak az egyes reakciók kinetikai paramétereinek kiszámítására alkalmas, hanem egyéb kinetikai jellemzők, mint pl. a szerkezet és reakciókészség közötti kapcsolatot is tisztázhatja. Másrészről a munka nagy segítséget jelenthet a kvantumkémiai és empirikus összefüggések olyan szerencsés ötvözésében, mely rendkívüli mértékben megnövelheti reakciókinetikai ismereteinket.

A bizottság az értekezést egyhangúan alkalmasnak találta arra, hogy a benne összefoglalt munka és tudományos következtetések alapján Bérces Tibor elnyerje a kémiai tudományok doktora fokozatot.

A bíráló bizottság összetétele: Varsányi György, a kémiai tudományok doktora, elnök, Móger Dezső, a kémiai tudományok kandidátusa, titkár, Fejes Pál és Kőrős Endre, a kémiai tudományok doktorai, Nagy Ferenc, levelező tag, Gál Dezső és Török Ferenc, a kémiai tudományok doktorai, opponensek.

Varsányi György

Kémiai Közlemények 50. kötet 1978 p. 519—530

AZ OSZTÁLY HÍREI

Osztályülés. Az Osztály 1978. június 13-án tartott ülésén meghallgatta és megvitatta LÁSZLÓ ELEMÉR „Enzimmérnökség a keményítőiparban" c. előadását, majd az egyetemi tanári és docenci állásokra beérkezett pályázatokat véleményezte. Végül foglalkozott az Osztály könyv- és folyóiratkiadási ügyeivel és az 1978. évi Kiadói nívódíjakra tett két rendbeli javaslatot.

Az Osztály októberi ülését 10-én Veszprémben tartotta a Veszprémi Akadémiai Bizottság székházában, összekötve azt a Veszprémi Vegyipari Egyetem meglátogatásával. A bővített ülésen NEMECZ ERNŐ l. tag, rektor, MESKÓ LÁSZLÓ l. tag tudományos rektorhelyettes és ÁRVA PÉTER oktatási rektorhelyettes adott tájékoztatót az egyetem tudományos és oktató munkájáról, néhány problémájáról. Élénk vita után az Osztályelnök elismerését fejezte ki a látottak és hallottak felett. — A zárt ülésen az Osztály állást foglalt a tiszteleti tagok választására irányuló három rendbeli javaslata tárgyában, foglalkozott az 1979. évi tudósmeghívások javaslataival, melyeket a maguk egészében elfogadott az Elnökséghez való továbbításra, egy rendbeli doktori kérelemmel, melyet támogatott. Megvitatta továbbá a CSONKA LAJOS alapítvány-javaslatával kapcsolatos problematikát, melynek tisztázására az Osztályelnöknek adott felhatalmazást. Az Osztályelnök végül bejelentette, hogy FREUND MIHÁLY r. tag a Budapesti Műszaki Egyetem vasdiploma, CSŰRÖS ZOLTÁN r. tag a Veszprémi Vegyipari Egyetem Pro Universitate kitüntetésében részesült, HOLLÓ JÁNOS r. tagot a Starch-Stärke folyóirat, BURGER KÁLMÁN t az Inorganica Chimica Acta folyóirat szerkesztő bizottsági tagjává választották. A bejelentések örvendetes tudomásul szolgáltak.

*

A Magyar Tudományos Akadémia 1978. évi közgyűlése alkalmából (május 8—10) *akadémiai díj*ban részesült SZEPESVÁRYNÉ TÓTH KLÁRA, a kémiai tudományok kandidátusa, a BME Általános és Analitikai Tanszékének docense, az ionszelektív elektródok analitikai alkalmazásával, elméletével kapcsolatos kutatásaiért és a hazai elektródgyártás megindítása terén kifejtett tevékenységéért.

*

Az *Osztály*, valamint a Biológiai Tudományok Osztálya közös *tudományos ülésen* 1978. szeptember 13-án FUJIMO EGAMI (Tokio) „Transition metal ions and chemical evolution in the primeval sea" címmel tartott előadást.

*

Az *Osztály* 1978. szeptember 13-i *tudományos ülésén* A. E. SHILOV (USSR) „Chemical models of nitrogen fixation" című előadást tartott.

*

A *Műszaki Kémiai Bizottság* 1978. május 2-i ülésének napirendje:

CSIKÓS REZSŐ: A Magyar Ásványolaj- és Földgázkísérleti Intézet kutatási és fejlesz-

tési tevékenysége az utóbbi öt évben (korreferálók: KERÉNYI ERVIN és HANÁK FERENC),

MARKÓ LÁSZLÓ, l. tag, KALLÓ DÉNES: Beszámoló az MTA Kőolaj- és Petrolkémiai Munkabizottságának tevékenységéről,

SZOLCSÁNYI PÁL: Beszámoló a VVE vegyipari műveleti oktatásáról és kutatásáról,

ÁRVA PÉTER: Beszámoló a VVE kibernetikai oktatásáról és kutatásáról,

BENE LÁSZLÓ: A szervezőmérnök-képzés és a rendszerszervezési tudományok helyzete a Veszprémi Vegyipari Egyetemen.

*

A *Szteroidkémiai Munkabizottság* 1978. május 2-i ülésén elhangzott előadások:

PENKE BOTOND, VARGA JÁNOS, KOVÁCS KÁLMÁN: Szteroid antigének előállítása radioimmun-analitika céljára,

JANÁKI TAMÁS, TÓTH ISTVÁN, FAREDIN IMRE: RIA-antiszérumok előállítása és legfőbb tulajdonságaik meghatározása,

MORVAY JÓZSEF: A radio-immun-analitika eredményeinek minőségi ellenőrzése,

MATKOVICS BÉLA, KELEMEN JÁNOS: Termográfiás folyadékkristályok klinikai kipróbálása.

*

A *Sugárhatáskémiai Munkabizottság* 1978. május 4-én tartott ülésén CSERÉP GYÖRGY (MTA Izotóp Intézete) beszámolt az NDK Tudományos Akadémiai Központi Izotóp- és Sugárkutató Intézetében (Lipcse) tett egyéves tanulmányútjának eredményeiről, GYÖRGY ISTVÁN (MTA Izotóp Intézete) az edmonti Alberta Egyetemen (Kanada) tett egyéves tanulmányútjáról tartott munkabeszámolót.

*

A *Kovalens Szervetlen Vegyületek Munkabizottság* 1978. május 5-i előadóülésén M. G. VORONKOV (Irkuck, SZU) „Élet és szilícium" című előadása hangzott el.

*

A *Reakciókinetika és Katalízis Munkabizottság* 1978. május 11—12-i ülésszakának programja:

ALVIN H. WEISS (Worcester Polytechnic Institute, Chemical Engineering Department, Worcester, Mass., USA): Catalytic hydrodechlorination of pesticides,

KŐNIG P., TÉTÉNYI P. l. tag.: Etán katalitikus bomlási reakcióinak kinetikai vizsgálata,

KIRICSI I., VARGA K., FEJES P.: Ciklopropán vázizomerizációja Na-fémmel inaktivált Na-Y zeoliton,

VIDÓCZY T.: Beszámoló egy éves kanadai tanulmányútról,

ÁCS G., PÉTER A.: Az azoetán termikus bomlása és ennek szimulációja,

TURCSÁNYI B., KELEN T.: Oszcilláló reakció modellje a köztitermékek többállapotú egyensúlyával.

*

A *Fizikai-Kémiai és Szervetlen Kémiai Bizottság* 1978. május 15-i ülésén KAPOLYI LÁSZLÓ miniszterhelyettes: „Hazai ásványi nyersanyagaink fokozott hasznosításának kérdései" címmel tartott előadást, NAGY FERENC akadémikus beszámolt a Reakciókinetika és Katalízis Munkabizottság munkájáról.

*

A *Műanyagfizikai Munkabizottság* 1978. május 12—15-i ülésszakának programja:

CSER FERENC: Nematikus polimerek és vonatkozó szerkezetek,

Fizikai szerkezetváltozások polarizációs optikai vizsgálata hőre lágyuló polimerek fröccsöntése és a fröccstermékek termorelaxációja során

(Filmvetítéssel egybekötött előadások)

Az előadások és a film készítői (ill. szerzői): CECH VILMOS, JÓZSA SÁNDOR, MARKÓ RICHÁRD, MOLNÁR IMRE, PAZANYI TAMÁS, PUCSIK ISTVÁN, THAMM FRIGYES, VARGA JÓZSEF. Bevezetőként MOLNÁR IMRE, a vetítés után VARGA JÓZSEF tartott előadást.

ÁCS OTTÓ: Tömény oldaltól húzott polipropilén gélszálak előállítása és vizsgálata,

DOBÓ JÁNOS, FORGÁCS PÉTER: Térhálós poliolefinek zsugorodási viselkedéséről

HORKAI FERENC, NAGY MIKLÓS: Termodinamikai és mechanikai vizsgálatok duzzadt polimer térhálókon,

NAGY MIKLÓS, HORKAI FERENC: Rendeződési jelenségek szerepe a duzzadás termodinamikájában,

ZRINYI MIKLÓS, NAGY MIKLÓS, FENYVESI ÉVA: Megoszlási egyensúlyok alkalmazása térhálók szerkezetkutatásában.

*

A *Radiokémiai Bizottság* és a *Kolloidkémiai Munkabizottság* 1978. május 16—17-i együttes ülésének napirendje:

MÁDI ISTVÁN: Szólok heteroadagulációjának vizsgálata radioaktív nyomjelzős módszerrel,

BOLYÓS ANDRÁS, MÁDI ISTVÁN: Adagulációkinetikai vizsgálatok jelzett ólomkromátszollal,

NAGY JÓZSEF, MÁDI ISTVÁN: Radioaktív alkálifém-ionok elkülönítésére alkalmas szervetlen ioncserélők vizsgálata,

KÓNYA JÓZSEF: Heterogén izotópcsere vizsgálatok fém/vizes oldat rendszerekben radioaktív indikációs módszerrel,

VARRÓ TIBOR, SOMOGYI GYÖRGY, MÁDI ISTVÁN: Membránrendszerekben végbemenő anyagtranszport-folyamatok tanulmányozása autoradiográfiás és szilárdtest-nyomdetektoros módszerrel,

JOÓ PÁL, MÁDI ISTVÁN: Transzuránelemek higanykatódos elektrolízise,

CSIKAI GYULÁNÉ, VAS LÁSZLÓ: Fosszilis csontok aktivációs analitikai vizsgálatának alkalmazása a paleoklimatológiában.

*

Az *Alkaloidkémiai Munkabizottság* 1978. május 16—18-i ülésszakának programja:

BLASKÓ GÁBOR: Rezerpin típusú alkaloidok és sztereoizomerjeik szintézise (Kandidátusi disszertáció előzetes vitája.) (BME Szerves Kémiai Tanszék),

KALAUS GYÖRGY, GYŐRY PÉTER, SZENTIRMAYNÉ JEGES ÉVA, SZÁNTAY CSABA l. tag: Benzilizokinolin származékok szintézise. (BME Szerves Kémiai Tanszék, Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára)

TUBA ZOLTÁN: Biológiailag aktív aza- és aminoszteroidok szintézise (Kőbányai Gyógyszerárugyár),

SÓTI FERENC, INCZE MÁRIA, SZÁNTAY CSABA l. tag: Az ergot alkaloidok szintézise (MTA Központi Kémiai Kutatóintézete),

BERNÁTH GÁBOR, LAKOSNÉ LÁNG KORNÉLIA, GÖNDÖS GYÖRGY (JATE Szerves Kémiai Tanszék), KÓBOR JENŐ (Juhász Gyula Tanárképző Főiskola), ECSERY ZOLTÁN, FÜLÖP FERENC, GERE LAJOS, HERMECZ ISTVÁN, MÉSZÁROS ZOLTÁN, VIRÁG SÁNDOR (Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára), KÁLMÁN ALAJOS, ARGAI GYULA (MTA Központi Kémiai Kutató Intézet), SOHÁR PÁL, TÓTH GÁBOR (Gyógyszeripari Kutató Intézet), KOLTAI MÁTYÁS (SZOTE Gyógyszertani Intézet) BLASZÓ GÁBOR, MINKER EMIL (SZOTE Gyógyszerhatástani Intézet): Alkaloid analog telített heterociklusok szintézise, konformációs analízise és farmakológiai vizsgálata,

ECKHARDT SÁNDOR: A vinka-alkaloidok daganatellenes hatása (Országos Onkológiai Intézet),

CSUKA ORSOLYA, SOMFAI ZSUZSA: Catharantus alkaloidok hatásának és hatásmechanizmusának vizsgálata (Országos Onkológiai Intézet),

JOVANOVICS KAROLA: Catharantus Roseus G. Don. citosztatikus alkaloidjainak izolálása (Kőbányai Gyógyszerárugyár),

GÖRÖG SÁNDOR, MERÉNYI BULCSU, JOVANOVICS KAROLA: Biszindol alkaloidok nagy nyomású folyadékkromatográfiás vizsgálata (Kőbányai Gyógyszerárugyár),

HONTY KATALIN, SZABÓ LAJOS, SZÁNTAY CSABA l. tag: Vinblasztin típusú biszindol-alkaloidok előállítása monomerek kapcsolásával (BME Szerves Kémiai Tanszék),

SZABÓ LAJOS, NÓGRÁDI KATALIN, HONTY KATALIN, SZÁNTAY CSABA l. tag: Biszindol-alkaloidok szintézise (BME Szerves Kémiai Tanszék),

KARANCZ ERNŐNÉ: Interferencia problémák szabadalmi bejelentéseknél (Kőbányai Gyógyszerárugyár),

MAGÓNÉ KARÁCSONY ERZSÉBET: Biológiailag aktív ergo-8-én vázas vegyületek szintézise (Gyógyszerkutató Intézet),

BORSI JÓZSEF: Ergolin-vázas vegyületek antiszerotonin és központi idegrendszeri hatása (Gyógyszerkutató Intézet),

VÁGÚJFALVI DEZSŐ: Morfin-vázas alkaloi-

dok enzimatikus bioszintézise (Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára).

*

A *Szerves Kémiai Bizottság* 1978. május 19-i előadóülésén Prof. Dr. BESTMANN (Erlangen-Nürnberg, NSZK) „Untersuchungen an Pheromonen. Ein Beitrag zum Problem der chemischen Sprache der Natur" címmel tartott előadást.

*

A *Peptidkémiai Munkabizottság* 1978. május 21—23-i ülésének előadásai:

VARRÓ VINCE (SzOTE I. sz. Belgyógyászati Klinika): Gasztrointesztinális peptid hormonok: a jelen eredményei és a jövő perspektívái,

KISFALUDY LAJOS (Kőbányai Gyógyszerárugyár): Alfa-aminooxisavak beépítése biológiailag aktív peptidekbe,

PENKE BOTOND, SZÜCS MÁRIA, KOVÁCS KÁLMÁN, WOLEMANN MÁRIA (SzOTE Orvosi Vegytani Intézet): A gasztrin receptora, izolálási és kötési kísérletek,

TÖRÖK ANGÉLA[1], VÁRKONYI TIBOR[2], PÉTERFI FERENC[3], BALÁSPIRI LAJOS[1], KOVÁCS KÁLMÁN[1], VARRÓ VINCE[2] ([1]SzOTE Orvosi Vegytani Intézet, [2] SzOTE I. sz. Belgyógyászati Klinika, [3] Phylaxia Oltóanyaggyár, Gödöllő): Glucagonlike immunoreactivity,

BALÁSPIRI LAJOS[1], TÓTH GÁBOR[1], KOVÁCS KÁLMÁN[1], LÁSZLÓ FERENC[2] ([1] SzOTE Orvosi Vegytani Intézet, [2] SzOTE I. sz. Belgyógyászati Klinika, Endokrinológia): Specifikus antidiuretikus aktivitással rendelkező arginin-vazopresszin farmakológiai és klinikai tapasztalatai.

SEPRŐDI JÁNOS (SOTE I. sz. Kémiai Biokémiai Intézet): LH—RH analógok szintézise,

NIKOLICS KÁROLY (SOTE I. sz. Kémiai Biokémiai Intézet): LH—RH analógok hatásának tanulmányozása hipofízis sejtkultúrán,

SZÉKELY JÓZSEF IVÁN, RÓNAI ANDRÁS ZOLTÁN (Gyógyszerkutató Intézet): Biológiailag aktív peptidek központi idegrendszeri hatásai,

BAJUSZ SÁNDOR (Gyógyszerkutató Intézet): D-aminosavak szerepe a biológiailag aktív peptidekben,

GRÁF LÁSZLÓ, KENESSEY ÁGNES, PATTHY ANDRÁS (Gyógyszerkutató Intézet): Hogyan keletkezik a γ- és az α-endorfin?,

SZEKERES MÁRIA[1], RÓDER ZSUZSA[1], ÉRCHEGYI JUDIT[1], FÖLDVÁRI PÉTER[2] ([1] ELTE Szerves Kémiai Tanszék, [2] MÁV Kórház, Budapest): Tuftsin és analogonjainak szintézise és biológiai vizsgálata,

MEDZIHRADSZKY KÁLMÁNNÉ, MAGYAR ANNA, SÜLI MIHÁLYNÉ, MEDZIHRADSZKY KÁLMÁN (ELTE Szerves Kémiai Tanszék): Újabb eredmények melanotróp peptidek hatásmódjának vizsgálatában,

SÜLI MIHÁLYNÉ, MEDZIHRADSZKY KÁLMÁNNÉ, MEDZIHRADSZKY KÁLMÁN (ELTE Szerves Kémiai Tanszék): Melanotróp peptidek hatásváltozása klóretilkarbamoil csoporttal való szubsztituálásnál,

MAGYAR ANNA, PÁLDINÉ HARIS PIROSKA, MEZIHRADSZKY KÁLMÁN (ELTE Szerves Kémiai Tanszék): A tizedik helyzetben módosított szerkezetű melanotropin analógok szintézise és biológiai hatása,

SCHÖN ISTVÁN (Kőbányai Gyógyszerárugyár): Mellékreakciók aszpartil peptidek szintézisénél,

NYÉKI GYÖRGYNÉ (Kőbányai Gyógyszerárugyár): O-acilezés vizsgálata a gyors peptidszintézis körülményei között,

JUHÁSZ ATTILA (Gyógyszerkutató Intézet): Gamma-karboxi-glutaminsavat tartalmazó peptidek szintézise,

GULYÁS JÓZSEF, SEBESTYÉN FERENC, FURKA ÁRPÁD, FEUER LÁSZLÓ[1] (ELTE Szerves Kémiai Tanszék, [1] Chinoin Gyógyszervegyészeti Gyár): Erősen savas csoportot tartalmazó N-szubsztituált glutaminok szintézise,

HORVÁTH ANIKÓ, SEBESTYÉN FERENC, FEUER LÁSZLÓ[1], FURKA ÁRPÁD (ELTE Szerves Kémiai Tanszék, [1] Chinoin Gyógyszervegyészeti Gyár): Amid képződés a β-aszpartil-taurin szintézisekor,

LŐW MIKLÓS (Kőbányai Gyógyszerárugyár): Újabb eredmények az ACTH konformációjáról,

HOLLÓSI MIKLÓS, RADICS LAJOS[1] (ELTE Szerves Kémiai Tanszék, [1] MTA Központi

Kémiai Kutató Intézet): A *ciklo*(Pro-Pro-Gly-Gly)$_2$ ciklooktapeptid komplexképzésének és térszerkezetének vizsgálata,

SZÓKÁN GYULA (ELTE Szerves Kémiai Tanszék): HPLC a peptidkémiában.

*

A *Spektrokémiai Munkabizottság* és az *Automatikus Elemzés Munkabizottság* négynapos ankétjának (1978. május 22—25) előadásai:

INCZÉDY JÁNOS: A Fourier-transzformáció jelentősége a műszeres kémiai analízisben,

VERESS GÁBOR, FRANK ILDIKÓ: Az információ-elmélet analitikai kémiai alkalmazásai,

SZEPESVÁRY PÁL, FARKAS MARGIT: Online rendszer kémiai szerkezetek azonosítására spektrokémiai adatok alapján,

FLÓRIÁN KÁROLY, HELTAI GYÖRGY: Számítógép-program az 1-transzformáció k-állandójának meghatározására iterációs módszerrel,

KOZMA LÁSZLÓ: Új típusú szinképvonalfotométer,

HELTAI GYÖRGY: „Kísérletek a fotográfiás fénymérés pontosságának fokozására a spektrográfiás elemzésben" c. kandidátusi értekezésének munkahelyi vitája,

GEGUS ERNŐ: Fémminták mikrohomogenitásának matematikai-statisztikai értékelése emissziós színképelemzési vizsgálatok alapján,

KEREKES ISTVÁNNÉ: Meghatározási problémák a kimutatási határ tartományában,

BEZEGH ANDRÁS: A hitelesítő egyenes szerkesztésének statisztikus kérdései,

ZIMMER KÁROLY: Spektrokémiai módszerek számítógépes értékelése,

GEGUS ERNŐ: Beszámoló a „Spektroszkópiai értelmező szótár" összeállításának helyzetéről és további feladatairól,

VECSERNYÉS LAJOS: Fejlesztési tendenciák az optikai színképelemzés automatizálásában,

PÓLOS LÁSZLÓ: Automatizálás az atomabszorpciós spektroszkópiában,

KIS-VARGA MIKLÓS, KOVÁCS PÁL: Röntgenszínképek kiértékelésének automatizálása,

BRUCK PÉTER, TAMÁS JÓZSEF: Számítógépes információrögzítés, -feldolgozás és -kezelés a szarves tömegspetroszkópiában,

NESZMÉLYI ANDRÁS: Számítógépes kémiai információs rendszerek,

MESTYANEK ÖDÖN: Az alakfelismerés analitikai kémiai alkalmazhatósága,

FRITSCH SÁNDOR: A görbefelbontás ismertebb módszerei,

LÁSZLÓ ZOLTÁN: Korrelációszámítás alkalmazása több-paraméteres eredmények feldolgozásában,

DOMOKOS LÁSZLÓ: A „gyors Fourier transzformáció" (FFT) algoritmus.

*

Az *Izotópalkalmazási Munkabizottság* 1978. május 24-i ülésén elhangzott előadások:

MÁRTON JÓZSEF: Az Intézet Szerves Kémiai Osztályán folyó izotópalkalmazási vizsgálatok helyzete,

SZARVAS TIBOR: Izotóptechnikai tesztmódszerek alkalmazása növényi regulátorok kutatásában,

HORVÁTH LÁSZLÓ, FORSTER TIBOR: Növényvédőszer maradványok vizsgálata radiometrikus módszerekkel,

HORVÁTH LÁSZLÓ, ÖMBÖLY CSABA, PULAY PÉTERNÉ: Néhány növényvédőszer metabolizmusának vizsgálata izotópos nyomjelzéses technikával,

BALLA BÉLA, LEHOFER KORNÉL: Ipari vizsgálatok radioaktív izotópokkal,

RÓZSA SÁNDOR: Nukleáris ipari mérőrendszerek fejlesztése és alkalmazása az MTA Izotóp Intézetében,

KIRÁLY JÓZSEF: Röntgenfluoreszcenciás módszer ipari alkalmazásai (Kandidátusi értekezés munkabizottsági vitája),

SALAMON ANDRÁS: Aktivációs analitika a műszaki fizikai kutatásokban.

*

A *Lipidkémiai Munkabizottság* védnöksége mellett, 1978. május 25—26-án, tartott élelmiszertudományi konferencia programja:

PERÉDI J., HÁGONY P., JERÁNEK M. (Növényolaj Kutató Intézet): A növényolajipar új nyersanyaga, a csökkentett erukasavtartalmú repcemag,

PRÉPOSTFY M., KURUCZ É., JERÁNEK M. (Növényolaj Kutató Intézet): Növényi és állati eredetű étkezési zsiradékok esszenciális zsírsavtartalmának vizsgálata,

SCHÄFFER B., BELÁGYI J. (Tejgazdasági Kísérleti Intézet): A vajzsír fizikai szerkezetének kutatására kifejlesztett hazai Spin-Label EPR-spektroszkópiás módszerrel kapott új eredmények,

TÖRLEY D., GYŐREYNÉ VADON E. (BME Biokémiai és Élelmiszertechnológiai Tanszék): Újabb eredmények a gombalipidek összetételéről,

HÉTHELYI I., PONOZSNY K., TÉTÉNYI P., KAPOSI P. (Gyógynövény Kutató Intézet): Boraginaceae magvak (érdeslevelűek) esszenciális zsírsavtartalmának vizsgálata,

BÉKÉS F., SMIED I. (BME Biokémiai és Élelmiszertechnológiai Tanszék): Lipid-fehérje kölcsönhatás tanulmányozása búza-fehérjéknél,

BERNOLÁK ERZSÉBET (OÉTI): Élelmiszerekben levő szterinek gázkromatográfiás meghatározása,

BLASKOVITS ALADÁR (OÉTI): Élelmiszereink foszfolipid összetételének vizsgálata,

PERÉDI J., RUZICS A. (Növényolaj Kutató Intézet): Az atomabszorpciós spektrofotometria alkalmazása a növényolajiparban,

SCHUSZTER F., DÖRNYEI V. (Magyar Hűtőipar): Avasodás vizsgálata hűtve tárolt modell-anyagokon,

SOÓS KATALIN (OÉTI): Poliaromás szénhidrogének előfordulása zsiradékokban és mennyiségi változása hevítés hatására,

SZÁNTÓ GYULÁNÉ (KÉKI): Zsiradékok avasodásgátlása természetes adalékokkal.

*

A *Szilikátkémiai Munkabizottság* 1978. május 25—26-i ülésszakán DOLEZSAI KÁROLY (SZIKKTI): Tűzálló aluminát klinkerek égetésének elvi és technikai kérdései, VISSY LÁSZLÓ (SZIKKTI): Olvasztott tűzállóanyagok, HORVÁTH TIBOR (VVE): Új módszer a jolsvai dolomitos magnezit dúsítására címmel tartott előadást.

*

A *Szilárdtestkémiai Munkabizottság* 1978. május 29-i ülésének anyaga:

SZÉKELY TAMÁS: A szilárdtestkémiai kutatások fő irányai az MTA Szervetlen Kémiai Kutató Laboratóriumában,

VÁRHEGYI GÁBOR: Kinetikai kiértékelés és matematikai modellezés hőbomlási folyamatok vizsgálatában,

BERTÓTI IMRE: Alumínium-oxid reduktív klórozási folyamatainak vizsgálata.

*

A *Vegyipari Műveleti Munkabizottság Biomérnöki Munkabizottság* 1978. május 29—30-i ülésének előadásai:

HERSICZKY A.: A SEDIKON típusjelzésű intenzív ülepítő alkalmazásának kísérleti eredményei,

SOMLÓI J., SZABÓ Z., TÖÖS INÉ: Élelmiszergazdaság bűzeinek megsemmisítésére irányuló kutatások,

GYENGŐ INÉ: Harmadlagos szennyvíztisztítás vizsgálata adszorbensekkel,

MAJOS J.: Élelmiszerek és féltermékek reológiai tulajdonságainak vizsgálata,

BEKE GY.: Cereális alapú gyorsfagyasztott készítmények 0 °C alatti szerkezetváltozásai és reológiai tulajdonságai,

VUKOV K.: Az extrakciós almalényerés hidrodinamikai kérdései,

PATAKY I.: Új típusú keverőelemek relatív hatásosságának és alkalmazásának vizsgálata,

HAVAS G.: Levegő diszpergálás és hőátadás vizsgálata fermentor modellben,

SZOLCSÁNYI P.: Beszámoló a VVE vegyipari műveleti oktatásról és kutatásról,

SZÁNYA T.: Gázadszorpciós eljárások,

MARTON GY.: Folyadékadszorpciós eljárások,

FÖLDES P.: Beszámoló a BME vegyipari műveleti oktatásról és kutatásról,

SAWINSKY J.: Hosszirányú keveredés hatása ellenáramú extraháló oszlopok hatékonyságára,

LÁNG P.: Rektifikáló kolonnák számítógépes számítása.

*

A *Kromatográfiai Munkabizottság* 1978. május 30—31-i ülésén a kromatográfiás mód-

szerek fejlesztése és alkalmazása a szegedi tudományos intézetekben témakörben hangzottak el előadások:

Tomasz Jenő (SzBK Biofizikai Intézet): Fixion vékonyrétegek alkalmazási lehetőségei a nukleinsav lebontási termékek analízisében,

Farkas Tibor (SzBK Biokémiai Intézet): Gázkromatográfiás technikák lipidek elválasztására,

Boross László (JATE Biokémiai Tanszék): Kromatográfiás módszerek alkalmazása a tanszék kutatómunkájában,

Csorba Imre (JATE Biokémiai Tanszék): Klorofill A és B vékonyréteg-kromatográfiás meghatározása,

Buzás Zsuzsa, Polyák Béla (JATE Biokémiai Tanszék): Növényi pigmentek videodenzitometriával összekötött TLC kromatográfiája,

Selmeci György (Megyei Élelmiszerellenőrző és Vegyvizsgáló Intézet): A rétegkromatográfia szerepe az élelmiszerek vizsgálatában,

Aczél Attila, Selmeczi György (Megyei Élelmiszerellenőrző és Vegyvizsgáló Intézet): A fűszerpaprikában előforduló klórozott szénhidrogének gázkromatográfiás vizsgálata,

Tóth László (SzOTE Gyógynövény- és Drogismereti Intézete): Flavonoidok kromatográfiája,

Rózsa Zsuzsanna (SzOTE Gyógynövény- és Drogismereti Intézete): Alkaloidok kromatográfiája,

Schneider Gyula (JATE Szerves Kémiai Tanszék): Oszlop- és vékonyrétegkromatográfiás elválasztási módszerek alkalmazása a JATE Szerves Kémiai Tanszékén folyó kutatásokban,

Molnár Árpád (JATE Szerves Kémiai Tanszék): Gáz- és nagynyomású folyadékkromatográfiás elválasztási módszerek alkalmazása a JATE Szerves Kémiai Tanszékén folyó kutatásokban,

Török Judit, Morvay József (SzOTE Női Klinika): Kromatográfiás módszerek a humán reprodukcióban,

Faredin Imre, Tóth István (SzOTE I. Belgyógyászati Klinika): Biológiai anyagokból nyert szteroidok oszlopkromatográfiája,

Tóth István, Faredin Imre (SzOTE I. Belgyógyászati Klinika): Biológiai anyagokból nyert szteroidok vékonyrétegkromatográfiája,

Szepesy Gábor (SzOTE Központi Laboratórium): Gázkromatográfia alkalmazása neurotranszmitterek meghatározásában,

Németh Pál, Stájer Géza, Vinkler Elemér (SzOTE): Gyógyszervegyületek nitrálásának tanulmányozása gázkromatográfia segítségével,

Molnár János, Bajszák György (SzOTE Biológiai Intézet és SzBK Genetikai Intézet): Nukleinsavak és nukleoproteidek kromatográfiája,

Kiricsi Imwre (JATE Alkalmazott Kémiai Tanszék): Megjegyzések a kvantitatív radiokromatográfia elvéhez,

Szilágyi István, Förgeteg Sándor, Tölgyesi Margit (JATE Fizikai-Kémiai Tanszék): A normál butir-aldehid fotolízis termékeinek analízise,

Solymosi Frigyes, Erdőhelyi András (JATE Fizikai-Kémiai Tanszék): A metán szintézisének vizsgálata széndioxid-hidrogén gázelegyből,

Solymosi Frigyes, Tombácz Imre (JATE Fizikai-Kémiai Tanszék): A propilén dehidrocikloaromatizációjának vizsgálata impulzustechnika segítségével.

*

A *Koordinációs Kémiai Munkabizottság* 1978. június 2-án tartott ülésén Jan Gažo (Bratislava) „Some aspects of the consequences of the mutual influences of ligands in transition metal complexes" c. előadása hangzott el.

*

Az *Automatikus Elemzés Munkabizottság* 1975. június 5-i ülésén Pándori Mihály beszámolt a MTA KFKI Mérés- és Számítástechnikai Kutatóintézetében folyó számítástechnikai kutatások jelenlegi helyzetéről és a számítógépes műszerrendszerek fejlesztési irányairól. Az ülés keretében sor került az intézet megtekintésére.

*

A *Kőolaj- és Petrolkémiai Munkabizottság* 1978. június 5-i ülésének előadásai:

KOVÁCS GÁBOR (VEGYTERV): Rövid áttekintés a petrolkémiai eljárások helyzetéről,

KÁNTOR LÁSZLÓ (DVK), SCHMIDT FERENC KRIZA DÁNIEL, GÁTI GYULA (NAKI): Maleinsavanhidrid hazai gyártásának megvalósítása és intermedier alapanyagként való alkalmazásának lehetőségei,

TRÓCSÁNYI ZÉNÓ (MÁFKI): Az aminálási reakció alkalmazása szerves intermedierek előállításánál,

GÁRDOS GYÖRGY (VVE): A furfurol dekarbonilezésének vizsgálata fémpalládium katalizátoron.

*

A *Szerves és Gyógyszeranalitikai Munkabizottság* által rendezett „Növényvédőszerek analitikája" c. tudományos ülésének (1978. június) programja:

PFEIFER GYULA (NEVIKI): A növényvédőszer analitikai kutatások elvi és gyakorlati kérdései; a Nehézvegyipari Kutató Intézet növényvédőszer analitikai kutatásainak ismertetése,

SZALONTAI GÁBOR (NEVIKI): A mesterséges intelligencia alkalmazása szerves vegyületek szerkezetének meghatározásánál; szén-13 nmr spektroszkópia,

KOVÁCSNÉ HUBER GYÖNGYI (NEVIKI): Kutatások növényvédőszermaradék analitikai módszerek gyorsítására és az érzékenység növelésére,

JOSEPOVITS GYULA (Növényvédelmi Kutató Intézet): Fungicid klorál-származékokkal szerzett analitikai tapasztalatok,

VÉGH ANTAL (Növényvédelmi Kutató Intézet): Szerves óntartalmú peszticidek analitikája,

CSERHÁTI TIBOR (Növényvédelmi Kutató Intézet): Többkomponensű peszticid szerformák analízisének problémái,

JÁNOS ÉVA (Növényvédelmi Kutató Intézet): Az endoszulfán izomérek kromatográfiás vizsgálata,

SEBŐK DESZŐ (Nitrokémia): Savamid típusú herbicidek kromatográfiás vizsgálata,

GAZDAG MÁRIA, SZEPESI GÁBOR (Kőbányai Gyógyszerárugyár): Difenamid kromatográfiás vizsgálata,

MILCH GYÖRGY, SZUCHOVSZKY GYULÁNÉ (Chinoin Gyógyszergyár): Rövid áttekintés a Chinoin Gyógyszergyárban folyó egyes növényvédőszer vizsgálati módszerekről.

*

Az *Elektrokémiai Munkabizottság* 1978. június 26-i ülésének napirendje:

KISS LÁSZLÓ: Tájékoztató az ELTE Fizikai-Kémiai és Radiológiai Tanszéken folyó kutatásokról.

FARKAS JÓZSEF: Digitális szimulációs modell forgó gyűrűs korongelektródra,

TAKÁCS MIHÁLY: Tiokarbamid származékok hatásának vizsgálata a hidrogén fejlődési reakcióra galliumelektródon,

KUGLER ELVIRA: Ionasszociáció vizsgálata kis relatív permittivitású dioxán-víz elegyben,

SZABÓ KÁLMÁN: Az elektrokémiai oktatás helyzete,

HORÁNYI GYÖRGY: Tájékoztató az 1975. óta végzett elektrokatalitikus és elektroszorpciós vizsgálatairól,

INZELT GYÖRGY: Etilénglikol és oxidációs származékainak oxidációs és redukciós reakciói platinaelektródon savas közegben (kandidátusi értekezés előzetes vitája),

BERECZ ENDRE: Tájékoztató az ISE-kongresszus szervezésének állásáról.

*

A *Kromatográfiai Munkabizottság* 1978. június 27-i ülésén TÓTH TIBOR (ELTE Kémiai Technológiai Tanszék) „Gázkromatográfiás csúcsazonosítás megbízhatóságának növelése retenciós indexek és szelektív reakciók együttes alkalmazásával" c. kandidátusi értekezésének munkahelyi vitájára került sor.

*

Az *Élelmiszertudományi Komplex Bizottság* és a MÉM Élelmiszeripari Kutatási Tanácsa 1978. június 30-i együttes ülésén FAR-

KAS JÓZSEF „Az élelmiszeripari kutatás helyzete és fejlesztésének időszerű feladata" c. tervezetét vitatták meg. Az ülés keretében került sor a Fehérjekémiai Munkabizottság, valamint a Lipidkémiai Munkabizottság 1977. évi tevékenységének beszámolójára.

*

A *Makromolekuláris Kémiai Bizottság* 1978. július 3-i ülésén KORÁNYI GYÖRGY (NIM) tájékoztatást nyújtott a petrolkémiai kutatások perspektíváiról. Az ülésen e mellett a Koordinált Munkabizottságok elnökei beszámoltak a Munkabizottságok tevékenységéről.

*

A *Műanyagfizikai Munkabizottság*, valamint a *Reakciókinetikai és Katalízis Munkabizottság* együttes előadóülésén 1978. július 31-én PAUL WOODWARD SCHMIDT (University of Missouri) „Use of Small Angle X-Ray Scattering Data to Determine Average Particle Dimensions and Particle-Dimension Distributions" cimmel tartott előadást.

*

A *Kromatográfiai Munkabizottság* és az MKE Kromatográfiás Szakcsoportja együttes rendezésében 1978. szeptember 12-én GEORGES GUIOCHON (Palaiseau): „Comparison of performances of different chromatographic techniques" c. előadása hangzott el.

*

A *Kovalens Szervetlen Vegyületek Munkabizottság* 1978. szeptember 15-i előadóülésén MAKOTO KUMADA (Kyoto): „Recent Developments in the Field of Reactive Silicon Species" címmel tartott előadást.

*

A *Lipidkémiai Munkabizottság* és a *Fehérjekémiai Munkabizottság* 1978. szeptember 15-i együttes ülése a MÉM Takarmánytermesztési Kutatóintézetének bicsérdi telepét látogatta meg.

*

A *Szerves Kémiai Bizottság* 1978. szeptember 29-i előadóülésén G. VAN BINST (Brüsszel): A benzol- és indolohindolizidinek kémiája c. előadása hangzott el.

*

A *Makromolekuláris Kémiai Bizottság* 1978. szeptember 29-i előadóülésén C. W. CHIEN (USA) „Kinetics and mechanism of autooxidation of polyolefines", október 2-án „Kinetics and mechanism of stabilization of polyolefines" címmel tartott előadást.

*

A *Műszaki Kémiai Bizottság* 1978. október 4-i ülésének programja:

KÖRTVÉLYES ISTVÁN: A Borsodi Vegyi Kombinát és fejlődése,

SZILÁGYI GÁBOR: A Vegyipari Automatizálási Főiskolai Kar kutató- és oktatómunkája,

KORÁNYI GYÖRGY: Beszámoló a Kémiai Technológiai és Vegyi Környezetvédelmi Munkabizottság tevékenységéről.

*

A *Kovalens Szervetlen Vegyületek Munkabizottság* 1978. október 9—10-i ülésszakának napirendje:

GÜNTHER SCHMID (Essen): Bor-Stickstoff Systeme als Komplexliganden,

PÁLYI GYULA, BENCZE LAJOS: Alumínium-klorid reakciói átmenetifém-organikus vegyületekkel,

BERTÓTI IMRE, TÓTH ANDRÁS, SEBŐKNÉ PAPP ILDIKÓ: Az alumínium-oxid reduktív klórozásának szervetlen kémiai problémái,

WELTHER KÁROLYNÉ, BODOR ENDRE, JÓNÁS KLÁRA: Hidroborálási reakciók és alkalmazásuk nitrogént tartalmazó heterociklusos vegyületek esetében,

EMRI JÓZSEF: A pirrolil-borátok hidrolízisének kinetikai vizsgálata, a hidrolízis mechanizmusa,

GYŐRI BÉLA: Pirrolil-ciano-bór vegyületek előállítása és vizsgálata.

*

A *Biomérnöki Munkabizottság* 1978. október 11—12-i ülésének napirendje:

HOLLÓ J., r. tag, NYESTE L.: Tájékoztatók kongresszusokról, nemzetközi rendezvényekről,

KRÁMLI A., CSANÁLOSINÉ: Új fermentációs technológia kidolgozása,

KASZAB I.: Fermentációs folyamatok automatizálása és optimálása,

ÉRY GY.-NÉ: Fermentációs folyamatok optimálása,

KOVÁCS B.: A sürő- és takarmányélesztő gyártásban alkalmazott fermentorok és azok fejlesztési irányai,

WIELAND A.: Frings-rendszerű laboratóriumi fermentorral nyert tapasztalatok,

HANTOS G.: Enzimindukció kinetikája,

MUCSI GY., TÓTH A.-NÉ: Műanyag csepegtetőtestek alkalmazása a biológiai szennyvíztisztításban,

JOBBÁGY A.: Eleveniszapos biológiai szennyvíztisztító működésének modellezése,

OLÁH J.: Anaerob szennyvíztechnológiák vizsgálata,

BENEDEK P.: Reakciókinetikai számítások,

KELETI T., BAPKE, J.: Fehérje-fehérje kölcsönhatás szerepe az enzimregulációban,

ŐRSI F.: A nem enzimes barnulás mechanizmusa és reakciókinetikája,

BLICKLE T., VERES G., BIACS P.: Rendszerek matematikai modellezése,

NYESTE L., PUNGOR E. r. tag, SZIGETI L.: Fermentációs folyamatok optimálása és komputerizálása,

FARKAS P.: Kétfokozatú biológiai szennyvíztisztító telepekkel kapcsolatos kutatás.

*

A *Vegyipari Rendszertechnikai Munkabizottság* és a *Biomérnöki Munkabizottság* 1978. október 12-i együttes ülésén az automatizálás, reakciókinetika, optimálás, reaktorok témakörével foglalkoztak, október 13-án a *Vegyipari Rendszertechnikai Munkabizottság* a szimulációs programrendszerek témájában tartott vitaülést.

*

A *Szteroidkémiai Munkabizottság* október 18—19-i tudományos ülésszakának programja:

MARIÁN MIKLÓS, MATKOVICS BÉLA: Prednizolon dioximok elválasztása és átrendezési reakciói,

SOMLAY CSABA, DOMBI GYÖRGY, VINCZE IRÉN: 2-hidroxi-metil-3-hidroxi-szteroidok térszerkezetvizsgálata,

SZENDI ZSUZSA, VINCZE IRÉN, MESKÓ ESZTER, SCHNEIDER GYULA, KISS ISTVÁN, MARÓI PÉTER, FEKETE ÉVA: Ekdizon- és antiekdizon-hatású szteroidok,

HACKLER LÁSZLÓ, SCHNEIDER GYULA, VINCZE IRÉN: Heterociklusos szteroidok előállítása,

MESKÓ ESZTER, SCHNEIDER GYULA: 16-metil-szteroidok konfigurációbizonyítása,

SCHNEIDER GYULA, VINCZE IRÉN: A Michael-addíció sztereokémiája,

CSORDÁS-NAGY ÉVA: A szívglükozidok terápiás alkalmazása,

DANCSI LAJOS: A digitális glikozid-gyártás helyzete,

TÉTÉNYI PÉTER: Koreferátum a növénytermesztés helyzetéről,

WOLF LAJOS, FARKAS JÁNOS, BATA KÁROLY: Újabb digitális feldolgozási technológiák ismertetése,

BÜKI KÁLMÁN, SIMONOVICS EMILIA, UDVARDY-NAGY ISTVÁNNÉ, SZARKA ERNŐ: Mikrobiális β-glikozidáz felhasználása α-acetildigitoxin előállítására,

TÖMÖRKÉNY ENDRE: α-acetildigitoxin előállítása digitoxinból (gitoxinmentesítés),

ALBRECHT KÁROLY, NATONEK MÁRIA: Szívglükozidok mikrobiológiai átalakítása, digoxin előállítása süllyesztett fermentációval,

SZELECZKY ZOLTÁN: Digoxin kémiai tisztaságának biztosítása (BP 73 minőség),

SZELECZKY ZOLTÁN, SÓTI FERENCNÉ, HORVÁTH GYULA: Digoxin mikrobiológiai előállítása során képződő melléktermékek szerkezetének felderítése,

WOLF LAJOS, EZER ELEMÉR, DANCSI LAJOS: Digitalis glikozidok biotranszformációi,

HERÉNYI BULCSU, HORVÁTH PÉTER, GÖRÖG SÁNDOR: A digitalis glikozidok analitikai problémái,

TYIHÁK ERNŐ, MINCSOVICS EMIL, KALÁSZ HUBA: A túlnyomásos rétegkromatográfia

alkalmazási lehetőségei a digitalis glikozidok vizsgálatában,

SZELECZKY ZOLTÁN: A szívglükozidok mikrobiológiai átalakításánál előnyösen alkalmazható új analitikai módszerek ismertetése.

*

A *Radioanalitikai Munkabizottság*, az *Izotópalkalmazási Munkabizottság*, valamint az MKE Radioanalitikai Szakcsoportja 1978. október 18—20-án munkaértekezletet tartott a hazai környezetvédelemben alkalmazott radioanalitikai módszerek, valamint új radioanalitikai eljárások, eredmények témakörében.

*

A *Vegyipari Műveleti Munkabizottság* 1978. október 20-i ülésének napirendje:

BLICKLE TIBOR: A Műszaki Kémiai Kutató Intézet tevékenysége,

ORMÓS ZOLTÁN, PATAKI KÁROLY: Granulálás és bevonás gördülő rétegben,

GUBICZA LÁSZLÓ, SZOTYORY LÁSZLÓ, ÚJHIDY AURÉL: A klorál és benzol kondenzációs reakciójának vizsgálata folyamatos üzemű megvalósítás céljából,

KOTSIS LEVENTE: Nyomáslengetéses adszorpció kinetikai tanulmányozása.

*

Az *Analitikai Kémiai Bizottság* 1978. október 20-i ülésén a Spektrokémiai Munkabizottság, a Szerves- és Gyógyszeranalitikai Munkabizottság, valamint az Automatikus Elemzés Munkabizottság beszámolóját vitatta meg.

*

A *Fizikai-Kémiai és Szervetlen Kémiai Bizottság*, valamint a The Combustion Institute Magyar Nemzeti Bizottsága 1978. október 23-i együttes előadóülésén H. G. WAGNER (Göttingen) Methods for Investigation of Fast Elementary Gas Phase Processes című előadása hangzott el. Az ülés keretében sor került O. LAHODNY-SARC (Zágráb) Contribution to the Study of Aluminium Hydroxide Gels c. előadására, és BURDER KÁLMAN beszámolójára a Koordinációs Munkabizottság tevékenységéről.

*

A *Szerves Kémiai Bizottság* és a MKE Szerves és Gyógyszerkémiai Szakosztálya együttes előadóülésén, 1978. október 24-én, R. HUISGEN (München) Diazoalkane Cycloadditions — Experiment and Theory c. előadása hangzott el.

*

A *Sugárhatáskémiai Munkabizottság* 1978. okt. 26-i ülésén FÖLDIÁK GÁBOR (MTA Izotóp Intézete) munkabeszámolója hangzott el USA-beli tanulmányútjáról.

*

A *Heterociklusos Kémiai Munkabizottság* 1978. okt. 26-i ülésének meghívott előadói:

ROLF HUISGEN (Universität München) The Surprizing Chemistry of 4-Oxazolines,

ENRST SCHMITZ (Zentralinstitut für Organische Chemie, Akademie der Wissenschaften der DDR, Berlin), Nitrogen Radicals in Heterocyclic Syntheses",

MARTIN MURRAY (University of Bristol, Department of Inorganic Chemistry) Pseudorotation at Five-coordinate Phosphorus in Small Rings".

*

A *Spektroszkópiai Albizottság Elektronszínképek Munkacsoportja* 1978. október 26-i ülésén S. PIGNATARO (Catania): Basic principles in ESCA c. előadása hangzott el.

*

Az *Elektroanalitikai Munkabizottság* 1978. október 27-i ülésén elhangzott előadások:

VÁRADI MÁRIA (Labor Műszeripari Művek BME Általános és Analitikai Kémiai Tanszék): Voltametriás cella analitikai alkalmazása turbulens áramlási feltételek mellett c. kandidátusi disszertáció-tervezetének vitája,

PETHŐ GÁBOR, BURGER KÁLMÁN (ELTE Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék): Új kobaltion-szelektív elektród előállítása és analitikai, valamint koordinációs kémiai alkalmazása.

*

A *Spektrokémiai Munkabizottság* 1978. október 30-i ülésének programja:

PAKSY LÁSZLÓ: Beszámoló a dortmundi Institut für Spektroskopie und Angewandte Spektralanalyseben végzett kutatómunkáról,

KÁNTOR TIBOR: Beszámoló a dublini Euroanalysis III. spektrokémiai vonatkozásairól,

HELTAI GYÖRGY: Beszámoló a várnai VIII. Bolgár Spektroszkópiai Konferenciáról,

SZŐKE JÓZSEF: Optikai spektroszkópiai kutatások és fejlesztések,

OPAUSZKY ISTVÁN: Tömegspektroszkópiai kutatások,

ZÁMBÓ LÁSZLÓNÉ: Fémek, ötvözetek és vékonyrétegek AAS vizsgálata,

LÁNG EDIT: Digitális színképelemzési eredmények statisztikai értékelése.

Kémiai Közlemények 50. kötet 1978 p. 531—539

KÖNYVBÍRÁLATOK

M. F. O'Dwyer, J. E. Kent, R. D. Brown: *Valency*. Heidelberg Science Library, 1978. 2. kiadás. 150 ábra, 251 oldal. Papírkötésben $ 11,75.

A könyvet az elsőéves egyetemisták részére tartott előadások alapján írták. A könyv címe számomra meglepő, mivel általánosabb problémákról van szó, mint amelyeket a cím alapján várnánk.

Történeti áttekintés és minimális elméleti bevezetés után a szerzők csak az eredményeket ismertetik, csak néhány szóval utalnak azokra a bonyolult számításokra, amelyek árán ezek megszülettek.

A H-atom pályáinak részletes ismertetését a többelektronos atomok tárgyalása követi (28 oldal). A könyv részletesen foglalkozik a többelektronos atomok atompályáival, az ionizációs és pályaenergiáival. A molekulák elektronszerkezetének és a kémiai kötés természetének leírására 81 oldalt áldoznak. A kétatomos molekulák molekulapályáit, konfigurációját részletesen tárgyalják. Félkvantitatív módszerekre és a pályák csoportelméleti jelölésére is kitérnek. A többatomos molekulák leírása azonban teljesen kvalitatív jellegű. Még rövid utalást sem találunk arra, hogy a többatomos molekulák molekulapályáit milyen kvantumszámok jellemzik. Sajnos ebben a könyvben is különböző szinten tárgyalják a két- és a többatomos molekulákat. A többatomos molekulák kvalitatív tulajdonságainak megértéséhez szükséges módszerek közül szó esik a vegyértékelektronpár-taszítási elméletről, amelyet a szerzők Sidgwick—Powel-elméletnek neveznek és a hibridizációról. Meglehetősen nagy hangsúlyt kap a rezonancia-szerkezetek alkalmazása.

A szerzők a kovalens kötések általánosan elfogadott Ruedenberg-elméletet nem ismerik el. Számításaival szemben azt állítják, hogy a kétatomos molekulákban a magok közti térben az elektronok potenciális energiája kisebb, mint a magok közelében, és azt az effektust tekintik a kovalens kötés kialakulása magyarázatának.

A 6. fejezetben (34 oldal) a szilárd testek elektron- és kristályszerkezetéről olvashatunk, de a polimerek szerkezetéről is szó esik. Ez a fejezet, valamint a kristálytérelmélet és a van der Waals erők természetét összefoglaló néhány oldal igen világosan van megfogalmazva és a kezdőnek nagy segítséget nyújt.

Az utolsó 7. fejezetben (28 oldal) a szerzők röviden ismertetik a legfontosabb spektroszkópiai és diffrakciós módszereket. Természetes, hogy néhány oldalon nem lehet a forgási, rezgési, látható és UV-, a mikrohullámú, az NMR- és tömegspektroszkópiát, a röntgen-, neutron-, elektron-diffrakciót kellő alapossággal tárgyalni. Mégis ez az ügyesen összeállított rövid anyag nagyon hasznos az elsőévesek számára.

A könyv célkitűzésének megfelelően nem ad annyi anyagszerkezeti ismeretet, amennyi egy korszerűen képzett vegyésznek, tanárnak szükséges. Kellő megalapozás nélkül az olvasó nem tájékozott eléggé a közölt eredmények megbízhatóságáról. Nincs szó az összes energiáról, az állapotfüggvényről. A spektrumok megértésében is fontos szimmetriát sem tárgyalja; a spektroszkópiából, a diffrakciós módszerekből is csak a legelemibb ismereteket közli.

A könyv nagyon hasznos azoknak, akik szeretnék megismerni az anyagszerkezettel foglalkozó korszerű szakkönyvekben használt fogalmakat, de természetesen nem elégíti ki azokat, akik minden kijelentés szigorú bizonyítását keresik, ezek ezt a felsőbb évfolyamokban megkaphatják. A könyv nagyon jól felkészíti az érdeklődőket a korszerű szervetlen és szerves kémia alapjainak megértésére.

Török Ferenc

A szilárdtestkutatás újabb eredményei sorozat 3. kötet: *Szemelvények a hazai szilárdtestkutatások eredményeiből.* Akadémiai Kiadó, Budapest 1977. 246 oldal; ára: 35 — Ft

Ezt a kötetet az Akadémia 150 éves fennállásának tiszteletére, a Matematikai és Fizikai Osztály által rendezett ülésen a szilárdtestkutatások témakörben elhangzott előadásokat tartalmazza, amelyek rendre a következők.:

Szigeti György: Fényforráskutatás Magyarországon a felszabadulás után,

Millner Tivadar: A hazai volfrámkutatás története és jövője,

Szép Iván: Új félvezető anyagok és rétegszerkezet kutatása,

Valkó Iván Péter, Bajor György, Tarnay Kálmán: A félvezető eszközök kutatása és fejlesztése a Budapesti Műszaki Egyetemen,

Pócza Jenő, Barna Péter, Barna Árpád: A vékonyrétegkutatások hazai eredményei,

Heledűs J. András: Szilárd testek kombinált termoanalízisével elért eredmények az Egyesült Izzóban,

Giber János, Antal János: Kísérleti és elméleti vizsgálatok a szilárdtestfelület-gázion ütközések szekunderion-spektrumainak kvantitatív értelmezése területén,

Gyulai József: Ion-implantáció,

Pataki György: Instabilitások egyensúlytól távoli kondenzált rendszerekben (Az előadás alapján sajtó alá rendezte Bodó Zalán.),

Pál Lénárd: Mágneses kutatások hazánkban,

Nagy Elemér: Fizika és kohászat,

Tarján Imre: Szigetelő egykristályok kutatása hazánkban,

Kroó Norbert: Neutronspektroszkópiai kutatások Magyarországon,

Kiss József, Füzessy Zoltán, Kuti Csaba, Vannay László: Elektrooptikai kristályok előállításának, minősítésének és felhasználásának néhány kérdése,

Zimmer György: Információtárolás szilárd testekben,

Mecseki Attila, Voszka Rudolf, Berkes László, Földvári István: Ponthibák és az egyenáramú ion-vezetőképesség kapcsolata ionkristályokban.

A címekből látható, hogy az előadások a szilárdtestkutatások legkülönbözőbb ágait ismertetik. Vannak közöttük egész iparág fejlődését bemutató előadások (ilyen pl. az izzólámpagyártás alapanyagának, a megfelelő tulajdonságokkal rendelkező volfram fém porkohászati úton történő előállításának, valamint a fényforrások hazai gyártásának története), de zömmel az előbbieknél szűkebb kutatási területek eredményeit ismertető, közöttük egészen fiatal, az utóbbi négy-öt évben honosított új módszerek lényegét, s a segítségükkel végzett, illetve tervezett kutatások eredményeit, lehetőségét és céljait ismertető előadások vannak.

A kötet a hazai alkalmazott szilárdtestkutatások egy részének a felszabadulás utáni története, amely ráirányította a figyelmet a termelés-kutatás szoros kapcsolatának szükségességére, bemutatja az iskolák, tradíciók fontos szerepét, s feltárja a múlt, jelen és jövő szerves egységét a tudományos kutatásban is. Az előadások egységes képpé összefoglalva, a hazai szilárdtestkutatások elért, tervezett és várható eredményeit mérlegelve, a felszabadulás utáni időszak még ma is ható tudománypolitikai tévelygései és zsákutcái, s ezek következményei (pl. a koordináció gyengeségei, a mintegy húsz évvel megkésett egyetemi kutatások stb.) is érzékelhetővé válnak. A koordináció hiányossága lehet az oka annak is, hogy a kötetben nem található a színesfémekkel, műanyagokkal és a szilikátokkal foglalkozó előadás, pedig ezeken a területeken mind a termelésben, mind a kutatásban az utóbbi évtizedekben hazánkban is jelentős előrehaladás történt.

A kötet anyaga jól példázza a különböző szakterületek együttműködésének fontosságát. A kémia szerepe az anyagok tisztításában, elemzésében, a redukciós-oxidációs folyamatok irányításában a kötet majdnem minden előadásából tükröződik. A szilárdtestkutatások komplex jellegéből fakad, hogy a kötet anyagát képező előadások elősegítették a különböző szakterületeket összeötvöző általános anyagtudomány hazai kialakulását is.

A Szilárdtestkutatások 3. kötete jellegéből fakadóan olvasmányosan, a matematikai absztrakciókat mellőzve, közérthető módon ismerteti a hazai szilárdtestfizika alkalmazott kutatások néhány fontos területének történetét, eredményeit és célkitűzéseit. Hű képet ad e kutatások helyzetéről hazai — és egyes esetekben — nemzetközi kapcsolatairól. Elsősorban tehát a tájékoztatás céljára ajánlható, a szilárdtestkutatások eredményei iránt érdeklődő széles közönségnek, egyetemi hallgatóknak, a határterületeken dolgozó kémikusoknak és technológusoknak. Ezenfelül azoknak is érdekes olvasmány lehet, akik a hazai tudomány- és ipartörténettel foglalkoznak, hisz az összes ilyen jellegű cikket az adott szakterület fejlődését létrejöttétől napjainkig ismerő és irányító szakember írta.

Kósa Somogyi István

Fábián Pál, Fodorné Csányi Piroska, Horányi György és Nyitrai József: *A kémiai elnevezés és helyesírás alapjai.* (Szerkesztette: Erdey-Grúz Tibor és Fodorné Csányi Piroska) Akadémiai Kiadó Budapest, 1977, 333 p.

A kémia az ismert, előállított vegyületek számát illetően — ha szabad az általánosan bevett kifejezést itt is alkalmaznunk — az extenzív fejlődés szakaszában van. Számtalan új vegyületcsoportot állítanak elő napjainkban is, ami a nagyszámú újabb és újabb vegyület szintézisére nyújt lehetőséget. Az újonan szintetizált vegyületek jelentős része nemcsak a szakemberek egy-egy szűkebb körének érdeklődésével számolhat, hiszen azok gyakran jelentős gyakorlati alkalmazást is nyernek. Mindenképpen előnyös ezért, hogy a kémiai elnevezés szabályait — melyek lehetővé teszik az eligazodást és az azonosítást a vegyületek útvesztőjében — ne csak a szakkönyvek és szakcikkek szerzői és szerkesztőinek szűk köre ismerje, hanem egyúttal a szélesebb kémikus társadalom is. Úgy vélem, ez utóbbi célkitűzést is híven fogja szolgálni a könyvbírálat tárgyát képező könyv.

A könyv röviden összefoglalja a magyar kémiai elnevezések helyesírásának szabályait (I. fejezet), az elemek és a szervetlen vegyületek elnevezésének szabályait (II. fejezet), valamint a szerves vegyületek elnevezési szabályait (III. fejezet). A II. és III. fejezetet jól összeválogatott példatár egészíti ki.

Külön kiemelendőnek tartom a IV. fejezetet, mely ugyan nem tartozik szorosan a könyv témaköréhez. A könyv írói ezzel remélhetőleg hozzájárulnak a hazai szakirodalomban az SI-alapegységek szélesebb körű alkalmazásához, mely tapasztalataink szerint sajnos nagyon lassú folyamat.

A könyvnek — elsősorban a példatárban — az a hiányossága, mely egyébként a IUPAC szabályzatot is jellemzi, hogy az elemento-organikus vegyületek elnevezésével gyakorlatilag nem foglalkozik.

Minden szempontot figyelembe véve a könyvet melegen ajánlom a magyar kémikusok széles társadalmának szíves figyelmébe.

Csákvári Béla

Holló János, Keviczky László, Kirchknopf László, Kurucz Imre, Nyeste László, Sevella Béla, Szigeti László, Veres Attila: *A korszerű fermentációs kutatás néhány problémája.* „A kémia újabb eredményei" sorozat 39. kötete (Szerk.: Csákvári B.) Akadémiai Kiadó, 1978. 295 oldal

Nehéz eldönteni, hogy egy szakkönyv mikor és hogyan pótol hiányt. Különösen nehéz akkor dönteni, ha egy, a könyvkiadás által olyan elhanyagolt területen kell azt megtenni, mint amilyen a fermentációs ipar. A magyar nyelvű szakirodalom néhány tankönyvtől telekintve nem létezik, tehát e könyvnek részben hiányoznak azok a (magyar nyelvű) előzményei, amelyek a szakemberek (és az egyetemi hallgatók) számára szükségesek volnának a tárgyalt problémák teljes megértéséhez.

E nehézség miatt még nagyobb örömmel vesszük kézbe „A kémia újabb eredményei" 39. kötetét, mert jelentős segítséget nyújt a fermentációs technológiai kérdések korszerű megközelítéséhez, a magyar fermentációs ipar küszöbön álló fejlesztésének szemléleti előkészítéséhez.

A könyv két nagy témakört tárgyal. „A számítástechnika alkalmazási lehetőségeinek néhány elvi és gyakorlati kérdése a fermentációs kutatásban" címmel a szerzők áttekintést adnak az automatikus szabályzás biológiai rendszerekben rejlő alapjairól, a mérés és szabályzás jelenleg kialakítható eszközrendszeréről. Ez a rész saját fejlesztésű rendszerük ismertetésére épül, ezzel segítséget ad az olvasó számára ahhoz, hogy gyakorlati példán keresztül ismerkedjen a mérés, a kiértékelés és a szabályozás terén felmerült problémákkal. Ez a megoldás ugyanakkor nem ad teljes képet a témáról, mert egyfelől elhanyagolja az ismertetett mérő- és szabályozókörök működésével kapcsolatos nehézségeket, hibalehetőségeket, másfelől, mert nem említ olyan szabályozási rendszereket, amelyek jövőbeni elterjedésével számolni kell (mikroprocesszorok, hierarchikus rendszerek).

Előnyére kell írni e résznek azt, hogy a folyamatok off-line optimalizálását jól dokumentált gyakorlati példán mutatja be, így a megértést megkönnyíti azok számára is, akik e módszereket kevésbé ismerik. Talán nem lett volna szükségtelen jobban hangsúlyozni itt, hogy az 5. és 6. fejezet arányai nem a folyamatos és szakaszos tenyésztés gyakorlatból eredő arányait reprezentálják, csupán abból erednek, hogy a szakaszos tenyésztés nem jellemezhető a — metodikai előnyöket nyújtó — tartós, állandósult állapotokkal.

A második témakör, a „Baktériumfermentációk matematikai modellezése" tárgyalása egyértelműen dicsérhető. Nemcsak a módszerek feldolgozása, hanem az alkalmazásukkal kapcsolatos kritika megalapozottsága tekintetében is sikerült munka. Az ipari kutatás — gyakran indokolatlanul — visszariadt attól, hogy kísérleteket tegyen az ipari jelentőségű mikrobiológiai folyamatok modelljeinek megalkotására, jóllehet a gyártás egyre növekvő kockázata mind sürgetőbben veti fel az ilyen irányú igényeket. Szükség van tehát az olyan jellegű kritikai rendszerezésre, amelyet a szerzők végeztek, mert ha egy-két esetben talán elfogultak is a MONOD-modell néhány módosításával szemben, határozott állásfoglalásukkal felbecsülhetetlen segítséget nyújtanak a gyakorlat számára.

PÓLYA KÁLMÁN

HORVÁTH IMRE: *A szennyvíztisztítási technológia néhány méretnövelési kérdése.* „A kémia újabb eredményei" sorozat 40. kötete (Szerk.: Csákvári B.) Akadémiai Kiadó, 1978. 217 oldal

Környezetünk megóvásának alapvető gondjai közé tartozik a mind nagyobb tömegben keletkező különféle szennyvizek hatékony megtisztítása. Nagyon fontos feladat tehát a megfelelő szennyvíztisztítási technológiák megválasztása, az egyes berendezések méretezése, tervezése.

A könyv témája korszerű, megjelentetése a sorozatban indokolt. A szennyvíztisztítás ugyanis jellemző példája az interdiszciplináris feladatoknak. A ma és a holnap különféle tudományainak (műszaki, kémiai, biológiai) együttes, összehangolt tevékenysége alapján nyílik ugyanis lehetőség egy sokrétű, egyre terebélyesedő feladat megnyugtató megoldására.

Ehhez járul hozzá e munka is, melynek nézőpontja egységes: az egyes szennyvíztisztítási technológiákban alkalmazott műtárgyak méretnövelésének tárgyalása a hasonlóságelmélet alkalmazásával modellezés alapján. — Ez a szemlélet nagy előrelépést jelent a ma még olyan széleskörűen elterjedt és alkalmazott „műtárgy"-szemlélethez képest.

A munka a szakirodalom kritikus áttekintése után rendre tárgyalja a mechanikai, kémiai, biológiai tisztítás egyes műtárgyait és részletesebben bemutatja a hasonlóságelmélet alkalmazását az eleveniszapos szennyvíztisztítási technológiában. A 217 oldalnyi terjedelmű munka jól összeválogatott 200 közlemény, valamint 13 összefoglaló szakkönyv és tanulmány irodalmi összeállítását tartalmazza.

Sokoldalú tárgyalási módja előremutató, mivel nemcsak a folyadékáramlást, hanem a folyamatokat jelentősen befolyásoló egyéb paramétereket, mint amilyen például a pelyhesítés, oxigén-bevitel, biológiai reakciók is tekintetbe vesz. A mechanikai, kémiai, biokémiai folyamatok együttes szemlélete és tárgyalása pedig olyan forrásmunkát jelent, mely a téma iránt érdeklődő mérnöknek, vegyésznek, biológusnak egyaránt nagy segítséget nyújt.

LIBOR OSZKÁR

HRONSZKY IMRE és VARGA MIKLÓS: *Történeti-tudományelméleti megjegyzések a kémiáról.* „A kémia újabb eredményei" sorozat 42. kötet (Szerk.: Csákvári B.) Akadémiai Kiadó. Budapest, 1978. 180 oldal. Ára: 29 Ft.

A kémia újabb eredményei sorozat a megindulása óta mind a speciális témák iránt, mind az általánosan érdeklődő olvasók igényeit egyaránt jól szolgálja.

A most megjelent 42. kötet mind a két típusú olvasó érdeklődésére számot tarthat. Azok is sok új megállapítást fognak e kötetben találni, akik a kémiával tudománytörténeti és tudományelméleti szempontból foglalkozó idegen nyelvű írásokat általában figyelemmel kísérik. Ugyanakkor e könyvet olvasva a kémia bármely területén dolgozó szakember a múlttal való foglalkozás intellektuális élményén kívül erősebb ösztönzést kaphat arra, hogy a jelen állapotot is kritikusabban szemlélje, ami a biztosabb előrehaladás egyik feltétele.

A munka három, egymástól jól elkülönülő részre oszlik: 1. Történeti bevezetés, 2. A kémiai szerkezetelméletek fejlődésének főbb korszakairól és tendenciáiról, 3. A kémiai fogalmak megalapozásának néhány problémája. Az egyes fejezeteket mégsem csak az kapcsolja egymáshoz, hogy aktualitásuk van, hanem az a közös és pontról pontra mind teljesebben kifejtett alapkoncepció és mélyreható kritikai szellem, mely az egész művön végigvonul.

A történeti bevezetés több annál, mint amit a cím sejtet. Bemutatja, hogy a filozófiai nézetek, a fizika és a matematika hatása, valamint a termelés igényei miként hatottak a kémia

fejlődésére és fogalmainak az alakulására. Különösen sokra kell értékelni a szerzőknek azt a törekvését, hogy a kémiának a műben feldolgozott korszakát megszabadítsák a korábbi tudománytörténeti munkák sablonok által irányított torzításaitól.

A kritikai értékelések folytán jó néhány korábbi tudománytörténeti beállítást és értelmezést tekinthetünk szétoszlatott legendának. A mára vonatkozó mindenféle erőszakolt utalás nélkül is kitűnik a fejezetnek metodikai szempontból vett időszerűsége és hasznossága.

A második fejezet világosan példázza, hogy a jelen állapotot akkor tudjuk megérteni és a tudományfejlődését szolgálni, ha a múltat ismerjük.

Nem vált volna azonban a könyv hátrányára, ha a szerzők az egyes kötéselméleti koncepciók jellemzésével és viszonyával úgy foglalkoztak volna, hogy az elvi összefüggések mellett az alkalmazásban betöltött történeti szerepük is jobban kidomborodjék. Érdemes lett volna kiemelni, hogy a Kossel- és a Lewis-féle elmélet nemcsak kiegészítette egymást, hanem mint konkrét kötések alternatív értelmezési alapjai versengtek is egymással. Hatásuk olyan erősnek bizonyult, hogy a korabeli hiányos anyagszerkezeti ismeretek talaján kialakult ezen értelmezési önkény kései hatása sajátos módon a mai irodalomban is kimutatható.

A kémiai anyagszerkezetnek az a fejlődési korszaka, mely a húszas évek közepén kezdődött és ma sem tekinthető teljesen lezártnak, rendkívül sok hasonlóságot mutat a kémiai atomelmélet nyomán kialakult fejlődési folyamattal. Ennek a fejezetnek különleges időszerűséget kölcsönöz, hogy az említett modern szerkezeti elméletek ezekben az években hatják át a középiskolai kémiai oktatást, így a kémia-szaktanárok és a tanulóifjúság fokozott érdeklődésére is számot tarthat a könyv.

A fogalmi kérdésekkel foglalkozó fejezetből a kvantititás az analógiák problémája érdemel kiemelést.

BOKSAY ZOLTÁN

MÉSZÁROS ERNŐ: *A levegőkémia alapjai.* Akadémiai Kiadó, Budapest, 1977. 180 oldal. Ára: 49 Ft.

A geokémia legutóbbi években kialakult és nagy fejlődésben levő ága a levegőkémia, mely a földi légkör vizsgálatával, a légkört alkotó gázok keletkezésével és átalakításával, valamint a légköri aeroszolokkal foglalkozik. Az életet lehetővé tevő légkör a geológiai korok folyamán kialakult egyensúly eredménye. A levegőkémia gyors fejlődésének többek között az a magyarázata, hogy az emberi tevékenység ezt az egyensúlyt egyre jobban megbontja, a légkör összetételét megváltoztatja. Így ez a tudományág, mely valójában a földtudományokhoz tartozik, igen szorosan kötődik a környezetvédelmi kutatásokhoz is.

A szerző átfogó képet akar adni erről a területről. Mindenképpen indokolt az a célkitűzése, hiszen ezen tárgykörből ez az első magyar nyelven megjelenő mű és külföldön is nagyon kevés az ilyen témájú alapos monográfia.

A könyv lényegében négy nagy részre oszlik. Az első rész a Föld légkörének kialakulásával, összetételével és a főalkotórészek kémiájával foglalkozik. Ismerteti azokat a tényezőket, melyek e speciális összetételt létrehozták: a légkör gázainak távozását a világűrbe, ill. azokat a folyamatokat, melyek gázokat termelnek. Ezek a folyamatok még ma sem tisztázottak megfelelőképpen. A szerző bemutatja a különféle nézeteket, foglalkozik a nitrogén szint kialakulásával, az oxigén, ill. a széndioxid szintet változtató ill. szabályozó folyamatokkal.

A könyv második része a légkörben levő kis mennyiségű gázokkal, az ún. légköri nyomgázokkal foglalkozik. Sorra ismerteti a hidrogén, ózon, szén, nitrogén és kénvegyületek légköri eredetét, átalakulásait és körforgalmát a légkörben. Igen bőséges anyagot gyűjtött össze ezek mért koncentráció értékeire is.

A felsorolásból hiányzik a legfontosabb nyomanyag, a víz. Ez jogos és indokolt, hiszen fontossága miatt külön tudományágak foglalkoznak vele. Nem érezzük azonban meggyőzőnek a szerző azon állítását, hogy a terjedelem csökkentése érdekében a gázok radioaktivitásával nem foglalkozik. Véleményünk szerint ez hozzátartozik a teljes képhez.

A nyomgázokra vonatkozó végkövetkeztetése, hogy ezek döntő többségükben a bioszféra termékei és közülük három, a hidrogén, szénmonoxid és széndioxid légköri ciklusát már jelentősen módosította az ember ipari tevékenysége.

A harmadik nagy témakör, mellyel a könyv foglalkozik, a légköri aeroszolok kérdése. Hatásában, jelentőségében (pl. felhőképződés, földi légkör sugárzási jelentőségei, hőmérleg stb.) azonos fontosságú az előzőekkel. A kötetnek több mint egyharmadát teszi ki ez a rész. Az aeroszol részecskék keletkezésével, a koncentráció és méretszerinti eloszlással foglalkozik.

Igen előnyös, hogy a szerző saját ill. a hazai kutatási eredményeket is beépíti a szövegbe. Ezek azt mutatják, hogy ezen terület művelésében nemzetközi szinten is megfelelő tudományos helyet foglalnak el.

Ellentétben a nyomgázok tárgyalásával, ahol ez hiányzik, ezt a fejezetet szerencsésen egészíti ki az aeroszolok vizsgálatára használható mérőmódszerek ismertetése.

A negyedik, befejező rész a földi légkör változásaival és a légkör összetételének a klímaváltozásokkal való kapcsolatával foglalkozik. Elsősorban az aeroszolokban levő részecskék kihullását ismerteti a szerző, és főleg a legfontosabbat: a nedves kihullást. Részletesen foglalkozik a csapadék-víz kémiai összetételével és ismerteti azokat az országokra ill. kontinensekre kiterjedő rendszereket és eredményeiket, melyeket a csapadékvíz kémiai összetételének figyelésére felállítottak.

A levegőkémia egyik legfontosabb feladata annak tisztázása, hogy a légkör összetétele milyen kapcsolatban van a klímaváltozásokkal. Ez a kérdés ma már a nem szakmai közönséget is foglalkoztatja, hiszen a földi életet jelentősen befolyásoló kérdésről lehet szó. Így ez a környezetvédelmi kutatásoknak is egyik legfontosabb kérdése. A szerző megállapítása szerint jelenleg nem valószínű, hogy a klíma változását az emberi tevékenységnek a légkör összetételére gyakorolt hatása okozza, de ennek fokozódásával minden bizonnyal az is komoly módosító tényezőként fog fellépni. Idézzük könyvének néhány mondatát: „A levegőt, az életet lehetővé tevő egyik földi szférát, tehát a szennyeződéstől a lehető legnagyobb mértékben óvnunk kell. A légkörrel foglalkozó kutatókra pedig az a feladat vár, hogy a légkör összetételét, fizikai, kémiai folyamatait a jövőben még pontosabban és részletesebben megismerjék és ismereteiket szabatos matematikai modellbe foglalják. Csak így lesz lehetséges az ember és a levegőkörnyezet kölcsönhatásainak mélyebb, oksági feltárása."

A könyv világos felépítésű alapos összefoglalása a levegőkémia jelenlegi állapotának. Irodalmi anyaga igen gazdag. Minden bizonnyal hasznos lesz az ezzel vagy társterülettel foglalkozó kutatók, különösen a környezetvédelmi mérnökök számára. Segítségére lesz továbbá e könyv az egyetemi oktatásnak és így e terület jövő szakemberképzésének is.

BOROSSAY JÓZSEF

HARGITTAI EMIL: *Gázok műszeres elemzése*. Műszaki Könyvkiadó, Budapest, 1978. 222 oldal. Ára: 39.— Ft.

Gázelemzési módszereket, gázelemző műszereket az ipar legkülönfélébb ágaiban és a kutatómunka igen sok területén régóta és nagy mennyiségben alkalmaznak. Az utóbbi időben azonban nagy fejlődésen megy át ez a terület, főleg azért, mert a környezetvédelmi kutatások, pontosabban a levegőtisztaságvédelmi vizsgálatok a levegőszennyezők meghatározására a módszerek és így a műszeres megoldások gyors fejlesztését teszik szükségessé.

A szerző arra vállalkozott, hogy a nálunk is fellépő igények kielégítésére átfogó és korszerű ismertetését adja ennek a területnek. Célja elsősorban gyakorlati: a használatban levő vagy a fejlesztés során várhatóan használatba kerülő berendezéseket kívánja ismertetni, de ezt kiegészíti a műszerek működési elvének ismertetésével, a módszerek rendszerezésével, valamint a korszerű gázelemzés egyéb kérdéseinek — a könyv kis terjedelménél fogva sajnos néha csak igen vázlatos — ismertetésével is.

A könyv öt fő részre tagozódik. Az első fejezetben a gázelemzés elveit és a gázelemző műszerek rendszerbe foglalását ismerteti a szerző. A rendszerezéshez nem a meghatározandó anyagot, hanem a felhasznált kémiai vagy fizikai elvet veszi alapul, mellyel egységes és áttekinthető képbe tudja foglalni az analitikának ezt az igen szerteágazó területét.

A gázelemző műszerek leírásával, azok működési elvével a második fejezet foglalkozik. Ez a könyv leglényegesebb része és terjedelmének is mintegy kétharmadát teszi ki.

Sorra tárgyalja a kémiai elven, a termikus és mechanikai, valamint a villamos és mágneses tulajdonságok mérésén alapuló gázelemző műszereket. E módszerek ismertetését a jelenleg egyre nagyobb szerepet kapó spektroszkópiai műszerekkel fejezi be.

Tárgyalásmódja elsősorban gyakorlati igényeket tart szem előtt, a hazai használatban elterjedtek alapos műszaki leírását adja. Ismerteti alkalmazási lehetőségeiket, előnyeiket, hátrányaikat és működtetésük főbb irányelveit.

A fejlődés útja nyilvánvalóan az analitikai módszerek lehetséges automatizálása. A harmadik fejezet ezzel az automatikus gázelemzés méréstechnikájával foglalkozik. Az automatizálás sok új problémájával állítja szembe a szakembert. A szerző kitér a gázminavétel kérdéseire, a tisztítás, a vezetékes szállítás problémáira, valamint ismerteti a gázelemzés lehetséges hibaforrásait és azok kiküszöbölését. Külön rész foglalkozik a gázelemző műszerek kalibrálásával. Sajnos ez a rész igen rövid, csak vázlatos áttekintést ad, pedig — mint ahogy a szerző is írja — a gázelemző műszerek döntő többsége csak előzetes hitelesítés után használható.

A mű utolsó fejezete a gázelemző laboratóriumok felépítésével és a gázelemző műszerek kiválasztásával foglalkozik, néhány gyakorlati irányelvet adva, akik e területtel most ismerkednek.

A kötethez a Függelékben igen bőséges táblázatgyűjtemény is tartozik. Ebből külön kiemelendő az, melyben a szerző összegyűjtötte a gyakrabban elemzett gázok és gőzök jellemző tulajdonságait, kémiai és fizikai állandóit. Tekintettel a környezetvédelmi szempontokra, a táblázat tartalmazza a levegő minőségi határértékeket, a hazai ill. fontosabb külföldi előírásokat (MAK érték ill. OSHA adatok). Végül a táblázat feltünteti azokat a gázelemző műszertípusokat is, melyekkel a kérdéses anyag meghatározható.

A könyv kis terjedelmű, bizonyos részletkérdésekre nem tér ki, de az irodalomjegyzék bőséges, a tárggyal foglalkozók bevezetést kapnak a speciálisabb területek tanulmányozásához is. Hasznos az a táblázat is, mely a gázelemző műszereket gyártó fontosabb cégek nevét és címét tartalmazza. Ez nagyban segítheti a gázelemzéssel foglalkozó laboratóriumok kialakítását, ill. fejlesztését.

A kötet tehát jó és korszerű összefoglalása a gázelemző módszereknek. Stílusa, felépítése áttekinthető és érthető, mindenütt a gyakorlati szempontokat tartja szem előtt, és az elméletet csak ezek megértéséhez közli. Az ezzel a területtel foglalkozó vagy megismerkedni kívánó gyakorlati szakemberek számára lesz olvasása hasznos.

BOROSSAY JÓZSEF

FÖLDES PÉTER, FONYÓ ZSOLT: *Rektifikálás*. Műszaki Könyvkiadó, Budapest, 1978, 438 oldal

A Budapesti Műszaki Egyetem Vegyipari Műveletek Tanszék vezetőjének és munkatársának könyve a rektifikálásról egyrészt kitűnő tankönyv, másrészt hézagpótló kézikönyv. Széles távlatban és ennek ellenére — jól kiválasztott helyeken — kellő mértékben ismerteti mindazokat a legmodernebb számítási eljárásokat, melyeket rektifikáló rendszerek számításában a gyakorló vegyészmérnök felhasználhat.

A munka újdonsága az előszóban megemlített hasonló jellegű munkákhoz képest az energetikai és a rendszerelméleti szempont, mely alapján a tartalom jelentős mennyiségű jól áttekinthető új témával gazdagodott. Elsősorban a VI. fejezetet kell megemlíteni abból a szempontból, mely közvetlenül kapcsolódik a szerzőpár tudományos munkásságához is. Másodsorban a XI. és XII. fejezet az, ami elsősorban érdeklődésre tarthat számot a magyar nyelvű szakirodalomban.

Nyilvánvaló, hogy szerzők csak úgy tudták uralni az anyagot, hogy belső indítékok alapján fejezeteket izmertettek a rektifikáló rendszerek elméletéből és gyakorlatából. A válogatási szempont szemmelláthatólag az volt, hogy mire van szüksége a tervezőnek, vagyis azt az új szempontot érvényesítették, amit idegen szóval design-nak nevezünk. A számítástechnikai apparátus szerves beépítése az elmélet alkalmazásába már önmagában is a legmodernebb irányzathoz tartozik, melyet hazai viszonylatban csak a legutóbbi években „érvényesítettek" a tervezők.

Az előbbi szempontok alapján, melyek a szerzőpár tudományos munkásságából fakadtak, nyilván nem is lehet hiányolni a termodinamikai adatszolgáltatást, illetőleg bővebb anyagot, amely egyébként igen lényeges alkotórésze a tervezésnek és a jelenlegi programcsomagok nagy részét alkotják. Szerzők különös mértékben ezt már kész rutinnak tekintik, amelyet bele kell építeni a rendszertechnikai programokba. Hasonló megítélés illeti a rektifikáló oszlopok konstrukciójáról szóló részeket is.

Az is megállapítható, hogy nem törekedtek a szerzők az elméleti apparátus teljes számbavételére sem, inkább az volt a céljuk, hogy a jelenleg legmegbízhatóbbnak tartott, de amellett legújabb keletű számítási módszerek mellett foglaljanak állást. Ebből a szempontból érdekes, hogy igen szerencsésen egyesítették a műszaki és gazdaságossági szempontok tárgyalását, éspedig nem is egy szempont szerint, megfelelően annak a gyakorlati követelménynek, hogy az optimalizációs célfüggvényt különböző feltételek mellett másként kell definiálni.

Érdemes külön megemlíteni azt, hogy a monográfia tankönyvként is igen jól használható, melyet elsősorban sikerült beosztása tesz lehetővé. A rendkívül világos ábrák, különösen azok, melyek nagyobb területről adnak áttekintést, nagymértékben elősegítik ilyen célból való felhasználását. Ebből a szempontból bizonyos mértékben felesleges számadatok közlése, valamint nehezen kezelhető az irodalomjegyzék, mely szétosztva és nem alfabetikus sorrendben jelent meg. Fontos része a könyvnek a jól sikerült tárgymutató. Gyakorlati szempontból értékesek a számszerű példák, melyek a gyakorló mérnökök számára könnyebben érthetővé teszik az elméleti számításokat.

A munka megjelenésével, úgy gondolom, lezárult a hazai viszonylatban szükséges monográfiasorozat a klasszikus értelemben vett rektifikálásról, mert ezután már csak különleges módszerek és eddig nem ismert eljárások ismertetése szerepelhet a hazai szakirodalomban.

SZOLCSÁNYI PÁL

Ion-selective electrodes. Szerkesztette: PUNGOR ERNŐ. Akadémiai Kiadó. Budapest, 1978 (613 oldal, angol nyelvű).

A világ egy-egy nagy, a tudományág területén nemzetközi elismerést élvező kutatócentrumában rendszeresen tudományos ülésszakra hívják a szakterület művelőit és az érdeklődőket. Az ionszelektív elektródokkal foglalkozó soron levő konferenciát 1977. szeptember 5—9 között Budapesten rendezték meg.

A tudományág új eredményeinek szükséges részletességű ismertetése szándékával szerkesztette PUNGOR ERNŐ akadémikus — a konferencia elnöke és szervezésének irányítója — a konferencia anyagát ismertető könyvet, amely — csakúgy, mint az ülésszak — két, a kronológiai sorrendet is követő részre tagolható:

— a plenáris előadásokat,
— a szekció-előadásokat

ismertető részre.

A plenáris előadásokat tömörítő írások közül az első R. G. BATES professzor és R. A. ROBINSON (Amerikai Egyesült Államok) kutatómunkájának újabb eredményeit mutatja be. Ebből megismerhetjük az ionszelektív elektródok standardizálásának napjainkban követett irányzatait.

Ezt követően R. P. BUCK professzor (Amerikai Egyesült Államok) tanulmányát olvashatjuk, amely a különböző típusú ionszelektív elektródok elméleti kérdéseinek összehasonlító elemzésével és értékelésével foglalkozott.

V. A. DOLIDZE tudományos igazgató (Szovjetunió) dolgozatából a magas hőmérsékleten kivitelezett pH-mérés elméleti és gyakorlati kérdéseivel ismerkedhetünk meg.

A negyedik plenáris előadást összefoglaló írás szerzője G. EISENMAN professzor (Amerikai Egyesült Államok). Ez a dolgozat a lipoid kettős rétegekben jelenlevő peptidszerű hordozók és hordozócsatornák, valamint a semleges peptidek sajátságaival foglalkozik abból a célból, hogy analógiák felhasználásával a semleges komplexképző aktív anyagokat tartalmazó ionszelektív elektródok szelektivitásának újszerű értelmezését adja.

W. E. MORF és W. SIMON professzor (Svájc) munkája a makrociklusos és ún. „korona" típusú ciklusos poliéterek, mint semleges komplexképző ligandumok alkalmazásával kifejlesztett szelektív elektródok elektródpotenciáljának elméleti leírását adja meg.

A következő dolgozatban PUNGOR ERNŐ professzor a tudományág utóbbi években tapasztalt fejlődését értékeli és az ionszelektív elektródok működésének megismerésében a magyar elektród-iskola által elért újabb eredményeket ismerteti.

A hetedik plenáris előadást ismertető dolgozatban M. M. SULC professzor (Szovjetunió) az ioncserélő membránok elektród sajátságait és a membránokban létrejött töltéstranszport mechanizmusát tárgyalja — a szovjet elektród-iskola évtizedek óta felhalmozott ismert anyagára támaszkodva — behatóan. (Sajnálatos módon az anyag a könyvben a szekció-előadások között szerepel. A szerkesztéstechnikai hiba említésével a már megtörténtek enyhítése volt a célom.)

Az utolsó plenáris előadás kivonatából, amely J. D. R. THOMAS professzor (Wales) összefoglaló munkája, az ionszelektív elektródok és molekula-szelektív érzékelők méréstechnikai kérdéseit ismerhetjük meg.

A plenáris előadások témaösszeállítása jól tükrözi a rendezőknek az elméleti és az alkalmazott kutatások legújabb eredményeinek bemutatásában megnyilvánuló szándékát. Ennek a könyvrésznek különös értéket az ad, hogy a dolgozatok a tudományág legelismertebb művelőinek tollából valók.

A szekcióelőadások 5—10 oldalas összefoglalói az ionszelektív elektródok kutatása terén elért új eredményekről adnak kiegészítő képet.

A mű az Ionszelektív Elektródok Konferenciáról, az ionszelektív elektródoknak az analítika területén betöltött, egyre növekvő szerepének megfelelően hű, értékes és összefoglaló képet formált. A könyv áttekinthető és pontos technikai szerkesztése BUZÁS LAJOSNÉ munkájának érdeme.

HAVAS JENŐ

00	01
10	11
20	21

00	01	02
10	11	12

00	01	02	03	04	05

00	10	20	30	40	50

KÓDLAPOK LEHETSÉGES ELRENDEZÉSEI:



1-2 pozició: kódlap-szám
3-70 pozició: képlet
utolsó beolvasandó lap utolsó során az első karakter: #
szétvágások: +X, +Y, +Q, ...

	1900-as sorozat	vegyületnév:	lapszám:
	gyógyszerkémiai adatlap 02	kódoló jele:	dátum:

MEGJEGYZÉS

```
" KLÓRAMFENIKOL "
O          CH 1  CH
  2      2      2
  N 1 C          C 1CH 1CH 1CH2 1 OH
  2      1      1      1
O          CH 2  CH     OH   NH
                        1
                        C 2 O
                        1
                        CH
                    1     1
#                   Cl       Cl
```

12. ábra. Vegyületek ábrázolása kódlapon félautomatikus hatás-szerkezet vizsgálatokhoz

```
          MILYEN KOLCSONHATASBA LEPNEK EGYMASSAL A COUMADIN ES DELAGIL KESZITMENYEK HATOANYAGAI.
               COUMADIN  WARFARIN HATOANYAGANAK HATASKIFEJTESET A FELSZIVODAS MODOSITASA REVEN BEFOLYASOLJA A
               DELAGIL  KLOROQUIN TARTALMA,
               EMBERRE VONATKOZO ALTALANOS MEGALLAPITAS.
               5. KOVETKEZTETESI SZABALYBOL

               A FENTI KOVETKEZTETESI SZABALYT  A 3. KOVETKEZTETES TETTE LEHETOVE, AMELY
          SZERINT A
               COUMADIN  WARFARIN HATOANYAGA FOLEG A VEKONYBELBEN ABSZORBEALODIK.
               A FENTI KOVETKEZTETESI SZABALYT  A 83. KOVETKEZTETES TETTE LEHETOVE, AMELY
          SZERINT A
               DELAGIL  KLOROQUINHATOANYAGA BEFOLYASOLJA A GYOMORSAVSZEKRECIOT

A KOLCSONHATASRA VEZETO
ALLITAST AZ ALABBI IRODALMI FORRAS ISMERTETI:
DRUG INTERACTIONS, P.L.MORSELLI,N.S.COHEN ES S.GARAT
INI SZERK, RAVEN PRESS, N.Y. 1974
AZ  14  OLDALON


          MILYEN KOLCSONHATASBA LEPNEK EGYMASSAL A COUMADIN ES COFFEINUM KESZITMENYEK HATOANYAGAI.
               COUMADIN  WARFARIN HATOANYAGANAK HATASKIFEJTESET A FELSZIVODAS MODOSITASA REVEN BEFOLYASOLJA A
               COFFEINUM  KOFFEIN TARTALMA,
               EMBERRE VONATKOZO ALTALANOS MEGALLAPITAS.
               5. KOVETKEZTETESI SZABALYBOL

               A FENTI KOVETKEZTETESI SZABALYT  A 3. KOVETKEZTETES TETTE LEHETOVE, AMELY
          SZERINT A
               COUMADIN  WARFARIN HATOANYAGA FOLEG A VEKONYBELBEN ABSZORBEALODIK.
               A FENTI KOVETKEZTETESI SZABALYT  A 85. KOVETKEZTETES TETTE LEHETOVE, AMELY
          SZERINT A
               COFFEINUM  KOFFEINHATOANYAGA BEFOLYASOLJA A GYOMORSAVSZEKRECIOT

A KOLCSONHATASRA VEZETO
ALLITAST AZ ALABBI IRODALMI FORRAS ISMERTETI:
DRUG INTERACTIONS, P.L.MORSELLI,N.S.COHEN ES S.GARAT
INI SZERK, RAVEN PRESS, N.Y. 1974
AZ  14  OLDALON


          MILYEN KOLCSONHATASBA LEPNEK EGYMASSAL A COUMADIN ES NATRIUM - NITROSUM KESZITMENYEK HATOANYAGAI.


          MILYEN KOLCSONHATASBA LEPNEK EGYMASSAL A COUMADIN ES PGE1 KESZITMENYEK HATOANYAGAI.
               COUMADIN  WARFARIN HATOANYAGANAK HATASKIFEJTESET A FELSZIVODAS MODOSITASA REVEN BEFOLYASOLJA A
               PGE1  PGE1 TARTALMA,
               EMBERRE VONATKOZO ALTALANOS MEGALLAPITAS.
               5. KOVETKEZTETESI SZABALYBOL

               A FENTI KOVETKEZTETESI SZABALYT  A 3. KOVETKEZTETES TETTE LEHETOVE, AMELY
          SZERINT A
               COUMADIN  WARFARIN HATOANYAGA FOLEG A VEKONYBELBEN ABSZORBEALODIK.
               A FENTI KOVETKEZTETESI SZABALYT  A 90. KOVETKEZTETES TETTE LEHETOVE, AMELY
          SZERINT A
               PGE1  PGE1HATOANYAGA BEFOLYASOLJA A GYOMORSAVSZEKRECIOT

A KOLCSONHATASRA VEZETO
ALLITAST AZ ALABBI IRODALMI FORRAS ISMERTETI:
DRUG INTERACTIONS, P.L.MORSELLI,N.S.COHEN ES S.GARAT
INI SZERK, RAVEN PRESS, N.Y. 1974
AZ  14  OLDALON


          MILYEN KOLCSONHATASBA LEPNEK EGYMASSAL A COUMADIN ES TONOGEN KESZITMENYEK HATOANYAGAI.
```

11. ábra. Gyógyszerkölcsönhatások kikövetkeztetésére szolgáló program outputja

СОДЕРЖАНИЕ

Дь. Брукнер: 75 лет академику Арпаду Геречу 403
М. Бек: 75 лет академику Бела Лендьелу 405

Вступительный доклад

К. Полински: Образование химиков и химическое исследование в Венгрии — в историческом плане 409

Доклады

И. Харгиттаи, Б. Рожондаи: Некоторые вопросы геометрии молекул соединений кремния и германия 427
Й. Хлаваи, Й. Инцеди: Изучение изменения твёрдых кристаллических веществ под влиянием измельчения с помощью методов инструментальной аналитики 447

Обзоры

И. Харгиттаи: Структура сульфоновых молекул II. Изменения в структуре 457
М. Харгиттаи: О структуре комплексов хлорида алюминия с хлоридами других металлов II. Щелочные хлороалюминаты. Комплексы в газовой фазе 489

Отчеты 515

Новости Отделения 519

Рецензии книг 531

CONTENTS

Bruckner, Gy.: Árpád Gerencs, regular member 75 year old 403
Beck, M.: Béla Lengyel, regular member 75 year old 405

Inaugural lecture

Polinszky, K.: Historical review on the education of chemists and on the chemical research in Hungary 409

Lectures

Hargittai, I. and *Rozsondai, B.:* Some aspects of the molecular geometries of silicon and germanium compounds 427
Hlavay, J. and *Inczédy, J.:* Methods of instrumental analysis in the study of alterations in solid crystalline materials on the effect of grinding 447

Reviews

Hargittai, I.: Structure of sulphone molecules. II. Structural alterations 457
Hargittai, M.: On the structure of complexes between aluminium chloride and other metal chlorides. II. Alkali-(chloro-aluminates). Vapour-phase complexes 489

Reports 515

News of the Department 519

Book reviews 531

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója Műszaki szerkesztő: Sándor István
A kézirat nyomdába érkezett: 1978. VI. 20. — Terjedelem: 11,9 (A/5) ív

78.6007 Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György

27.— Ft

TARTALOMJEGYZÉK

Bruckner Győző: Gerecs Árpád akadémikus 75 éves 403
Beck Mihály: Lengyel Béla akadémikus 75 éves 405

Székfoglaló előadás

Polinszky Károly: A hazai vegyészképzés és a kémiai kutatás — történeti áttekintésben. 409

Előadások

Hargittai István, Rozsondai Béla: Szilíciumvegyületek és germániumvegyületek molekulageometriájának néhány kérdése 427
Hlavay József, Inczédy János: Szilárd kristályos anyagokban őrlés hatására bekövetkező változások tanulmányozása műszeres analitikai módszerekkel 447

Összefoglaló értekezések

Hargittai István: Szulfonmolekulák szerkezete, II. Szerkezeti változások 457
Hargittai Magdolna: Az alumínium-klorid más fémkloridokkal alkotott komplexeinek a szerkezetéről, II. Alkáli-[kloroaluminátok]. Gázhalmazállapotú komplexek 489

Beszámolók 515

Az Osztály hírei 519

Könyvbírálatok 531

Megjelent 1978. XI. 22-én.

Index: 26.406

ISSN 0022—9814