

## Tisztelt Előfizetők és Olvasók!

A *Magyar Kémiai Folyóirat* 2004-ben, a 109-110. kötetrel indult új folyama kilenc kötetrel gyarapodott, és immár bizton kimondhatjuk, hogy folyamatosan sikerül életben tartanunk a kémiai tudomány hazai művelőinek és kutatási eredményeiknek ezt az évszázadot jóval meghaladó hagyományra visszatekintő egyetlen fórumát.

A szerkesztőségnek ezután is legfőbb célja, hogy megőrizze, sőt lehetőleg tovább emelje a folyóirat szakmai színvonalát, s hogy hozzájáruljon a magyar kémiai szaknyelv ápolásához, állandó korszerűsítéséhez és átadásához a szakmai utánpótlásnak, továbbá, hogy a magyar nyelven is publikáló, előadó vegyész kollégáink számára, akik a környező országokban más nyelven tanulták a kémiát, más nyelvet használnak mindennapi szakmai tevékenységükhöz, illetve más nyelven olvassák a szakirodalmat, eligazítást adjon a jelenkor szaknyelvről, a jelenleg használatos szakkifejezésekről.

Folytattuk az új sorozatban elindított programokat, így az akadémiai székfoglalók közlését. Ez évben Hermecz István, sajnos röviddel ezelőtt elhunyt levelező tag előadását tettük közzé. Megjelent két éve útjára bocsátott új rovatunk soron következő írása, amely sorozatban külföldön élt/élő jeles, kiemelkedő tudományos eredményeket elért magyar kémikusok ismertetik szakmai pályafutásukat, legjelentősebb kutatási eredményeiket. Ezúttal, a 116. kötet 1. számában Hevesi László, a Namur-i egyetem nyugalmazott professzora tekintette át szakmai pályafutása legfontosabb eredményeit, mozzanatait. Másik sorozatunk, a közelmúlt legkiválóbb hazai vegyész kutatóira emlékező írások között másodikként, ugyancsak a 2011/1 számban Sólyom Sándor, az egykori Gyógyszerkutató Intézet nyugalmazott osztályvezetőjének írását adtuk közre, Toldy Lajosról, a hazai gyógyszerkutatás meghatározó szaktekintélyéről. Megemlékeztünk tragikus hirtelenséggel elhunyt kollégánkról, Hermecz Istvánról, a gyógyszeripar tekintélyes kutatójáról és elismert vezetőjéről. Folytattuk a kiemelkedő hazai kutatóműhelyek eredményeit áttekintő sorozatunkat, s ezúttal a Debreceni Tudományegyetem kémiai intézetei és doktori iskolája mutatkozott be a 2011/2-3 lapszámokban, Szilágyi László professzor vendégszerkesztésével, akinek közreműködését e helyen is szeretném megköszönni.

Ezúttal is szeretnék köszönetet mondani a benyújtott kéziratokat elbíráló valamennyi kollégánknak önzetlen és felelősségteljes munkájáért, felsorolva a 117. évfolyamban közzétett dolgozatok lektorait:

*Bakos József, Balogh Mária, Blaszó Marianne, Czugler Mátyás, Dékány Imre, Dombi András, Dormán György, Fetter József, Fülöp Ferenc, Gajdné Schrantz Krisztina, Gilányi Tibor, Hajós György, Hermecz István, Hollósi Miklós, Homonnay Zoltán, Hórvölgyi Zoltán, Idei Miklós, Iván Béla, Kálmán Alajos, Keglevich György, Kele Péter, Kiss Éva, Kollár László, Kuzsmann János, Lázár Károly, Lelik László, Lów Miklós, Noszticzius Zoltán, Notheisz Ferenc, Novák Zoltán, Orbán Miklós, Pasinszky Tibor, Pintér István, Rohonczy János, Sohár Pál, Szepes László, Tombác Etelka, Vékey Károly.*

A szerkesztőség nevében köszönöm a Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Tudományok Osztálya anyagi támogatását, a közlemények szerzőinek és a lap előfizetőinek a *Magyar Kémiai Folyóirat* iránti bizalmukat és elkötelezettségüket. Külön és kiemelten köszönöm a külföldi magyar pályatársaink számára kettős előfizetést vállaló, sajnos csak néhány kollégáink áldozatkészségét.

Sohár Pál főszerkesztő

## In memoriam Hermecez István



**Hermecez István**  
1944-2011

Megdöbbenéssel értesültünk róla, hogy Hermecez István akadémikus 2011. október 9-én tragikus hirtelenséggel elhunyt

Hermecez István 1944. május 7-én Szegeden született, 1968-ban szerzett vegyészmérnöki diplomát a Budapesti Műszaki Egyetem Vegyészmérnöki Karán. A diploma megszerzése után a CHINOIN Gyógyszergyár alkalmazásában állt és egész életpályája ezen gyárhoz kapcsolódott. A CHINOIN nagyteknétyű kutatási igazgatójának, Mészáros Zoltánnak a laboratóriumában kezdte meg kutatói pályafutását és a Sanofi-aventis/Chinoin preklinikai fejlesztésének igazgatói posztján fejezte be. Legfontosabb tudományos eredményeit a nitrogénhidróz heterociklusos vegyületek kémiájában érte el, mely területen több új átrendeződést ismert fel, tisztázta

érvényességi területüket, reakciómechanizmusait. 1979-ben a kémiai tudományok kandidátusa lett, 1985 óta a kémiai tudomány doktora, 1996-ban habilitált és 2010-ben a Magyar Tudományos Akadémia levelező tagjává választották. Gyári munkája mellett tanított különböző egyetemeken: 1985-ben a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen címzetes egyetemi docenssé, 1990-ben címzetes egyetemi tanárrá nevezték ki, továbbá 1998-tól a Budapest Műszaki Egyetem, 2002-től a Szegedi Tudományegyetem magántanára. 2008-tól a Chinoin-BME kihelyezett Gyógyszeripari Tanszék vezetője is volt. 2001 és 2007 között az MTA közgyűlési doktor képviselője, 1990-től a Magyar Kémikusok Egyesülete, valamint a Magyar Farmakológus Társaság, 2004-től a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság vezetőségi tagja. 1996-tól 2011-ig az MTA Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Munkabizottságának elnöke, 2007-től a "The Open Organic Chemistry Journal" főszerkesztője volt.

Ipari kutatói tevékenysége 3 eredeti gyógyszer: a probon, a latanoproszt és a flisint gyógyszerpiaci bevezetéséhez járult hozzá. Munkásságát több mint 340 nemzetközi folyóiratban publikált közlemény, 6 könyvfejezet és 130 szabadalom fémjelzi. Nemzetközileg elismert tudós volt, amit igazol, hogy közleményeire több mint 1700 független hivatkozás történt.

Pályafutása során számos rangos szakmai elismerésben részesült: Zemplén Géza-díj (1984), Kiváló Feltaláló (1985), Innovációs Díj (1994), Jedlik Ányos-díj (1997), Gábor Dénes-díj (1997), Preisich Miklós-díj (2000), Széchenyi-díj (2005), Issekutz Béla-díj (2006).

Hermecez István elhunytával a magyar kémikusok, gyógyszerészek egy nemzetközi tekintélyű, rendkívül produktív kutatójuktól, szemléletformáló oktatójuktól, a magyar gyógyszeripar kutatás-fejlesztéssel foglalkozó kémikus és biológus szakemberei pedig egy igen eredményes és példamutató vezetőjüktől vesznek búcsút. Akik együtt dolgozhattak vele fájdalmasan fogják hiányolni önzetlen segítőkészségét, jóindulatát és emberségét.

Kedves Pista! Nyugodjál békében!

Blaskó Gábor

## ELŐSZÓ

A Magyar Tudományos Akadémia 180. közgyűléséhez kapcsolódóan a Kémiai Tudományok Osztálya 2010. május 7-én tudományos ülést szervezett. Inczedy János, az MTA rendes tagja javaslatára a tudományos ülés tematikája a „*Számítógépes matematikai módszerek alkalmazása a kémiában*” volt. A tudományos ülésen öt előadás hangzott el. A Magyar Kémiai Folyóirat jelen száma az elhangzott előadások közül négy előadás anyagát tartalmazza.

A korszerű számítógépes módszereket a kémia valamennyi területén alkalmazzák. A kemometriai módszerek alkalmazása a műszeres analitikában a közvetlenül nem mérhető fontos anyagi tulajdonságok meghatározása során – elsősorban sokváltozós matematikai módszerek alkalmazásával – lényeges információt nyújt. Bonyolult összetételű, sokalkotós elegyek, keverékek alkotóinak mennyiségi meghatározása ma már rutinszerűen elvégezhető. Az analitikai műszerek által szolgáltatott többdimenziós jelek számos olyan rejtett, közvetlenül nem hozzáférhető információt rejtenek, amelyek csak matematikai módszerekkel hozzáférhetők.

Az anyagi tulajdonságok tanulmányozása során a kémiai vizsgálatok nagyon jól kiegészíthetők számítógépes kísérletekkel, hiszen a szimulációk során az anyag szerkezetének molekuláris felbontású modelljét kapjuk. Számítógépes molekuladinamikai szimulációk részletes információt adnak a molekuláris rendszerek dinamikájáról, időbeli változásairól, a molekulák konformációs változásairól. Ma már rutinszerű a fehérjék és egyéb makromolekulák természetes közegükben, azaz oldatban történő szimulációja, és ezen eredmények biológiai és biokémiai alkalmazása.

A számítógéppel támogatott folyamatmérnökség, a folyamatrendszerek matematikai modelljeinek felállítása és vizsgálata létfontosságú a fenntartható fejlődést biztosító, és egymás működését is befolyásoló legkülönbözőbb folyamatok és rendszerek összehangolt működését megvalósító rendszerek tervezésében és működtetésében.

Annak ellenére, hogy a számítógépes eljárások alkalmazása Magyarországon akkor indult el, mikor a külföldi kapcsolatok még erősen akadályozva voltak, a magyar kutatók szinte első pillanattól kezdve az első nemzetközi szervezetben tagként közreműködtek. Nagyon korán megalakult az MTA Automatikus Elemzés Munkabizottsága és nemzetközi konferenciákat is szerveztek hazánkban a számítógépes matematikai módszerek kémiai alkalmazása területén.

A Magyar Kémiai Folyóirat jelen száma bepillantást ad a számítógépes matematikai módszerek kémiai alkalmazásának négy, alapvetően különböző területére.

Felinger Attila  
Pécsi Tudományegyetem, Analitikai és Környezeti Kémia Tanszék  
7624 Pécs, Ifjúság útja 6.

# Számítógéppel támogatott folyamatmérnökség - hazai és nemzetközi eredmények, a jövő kihívásai

ABONYI János<sup>a,\*</sup> és HANGOS Katalin<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup>Pannon Egyetem, Folyamatmérnöki Intézeti Tanszék, Egyetem utca 10, 8200, Veszprém

<sup>b</sup>MTA SZTAKI Folyamatirányítási Kutatócsoport, Kende utca 13-17, 1111, Budapest

<sup>c</sup>Pannon Egyetem, Villamosmérnöki és Információs Rendszerek Tanszék, Egyetem utca 10, 8200, Veszprém

## 1. Bevezetés

A számítógéppel támogatott folyamatmérnökség a Magyarországon nagy hagyományokkal rendelkező vegyészmérnöki tudományból nőtt ki, és vált fokozatosan önállóvá. Ezen tudományterület hazai létrehozói és első művelői között olyan kiemelkedő, már körükből sajnálatosan eltávozott személyiségeket találhatunk, mint Árva Péter, Benedek Pál, Blickle Tibor, Fonyó Zsolt, és Pallai Iván, akik a ma e területen működő tudományos iskolák alapítói is egyben. Az Ő emléküknök ajánljuk ezt a közleményt, amely áttekinti és elemzi az utóbbi tíz év hazai, számítógéppel támogatott folyamatmérnöki területen végzett kutatásokat, és jelzi a jövő lehetséges kihívásait.

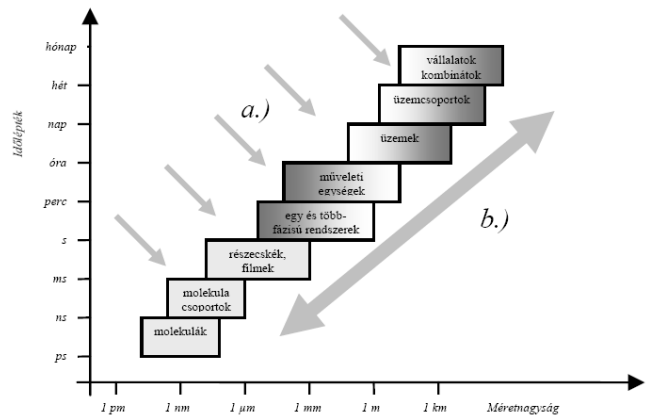
### 1.1. A számítógéppel támogatott folyamatmérnöki terület jellemzői

Az 1850-es évek környékén kikristályosodó vegyészmérnöki tudomány a II. világháborút követően egy új területtel gazdagodott. A tervezés során előtérbe kerültek a rendszerek szisztematikus leírását támogató matematikai modellek és Angliában az egyre fontosabbá váló operációkutatás fejlesztésébe a vegyészmérnökök is bekapcsolódtak. Nem csoda, hiszen a vegyipar is olyan kérdésekkel küzdött, illetve küzd a mai napig, hogy mi az az optimális folyamat, illetve folyamatot megvalósító rendszer, amivel adott célokat adott feltételek mellett minimális költséggel lehet elérni.

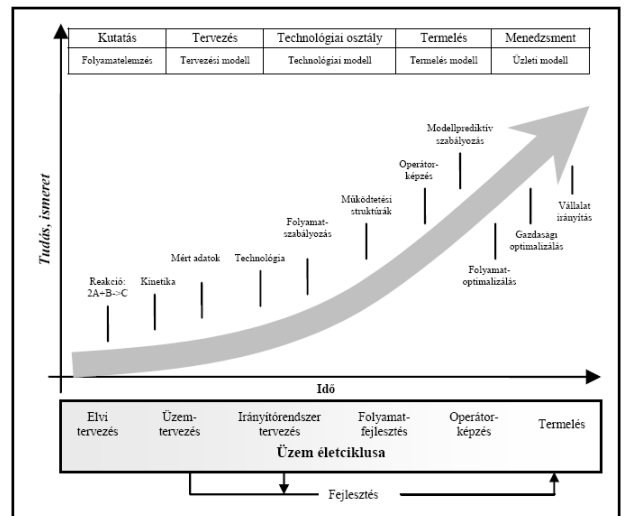
A folyamatmérnökség mára meta-tudományként foglalja magába az összes olyan komplex rendszer és folyamat tervezéséhez és optimális üzemeltetéséhez szükséges ismeretet, ahol az anyag fizikai, kémiai és/vagy biológiai átalakuláson megy keresztül. Az elmúlt ötven év során körvonalazódott, hogy a folyamatmérnökök elsődleges feladata az, hogy integráltan kezeljék a vásárlói igények által mozgatott komplex termelő szervezetek rendkívül széles idő és mérettartományban jelentkező mérnöki, illetve természettudományos háttérű fejlesztési és üzemeltetési problémáit (lásd 1. ábra).

E cél alapján, ahogy az 1. ábra is mutatja, a folyamatmérnöki tudomány két fontos irányban fejlődik.<sup>2</sup>

a.) Az első fejlesztési irány az eltérő méret-és időtartományokban értelmezett alrendszerek modellezésére és ezeknek az alrendszereknek a tervezése és üzemeltetése során jelentkező problémák (modell alapú) megoldására irányul.



1. Ábra. A folyamatmérnökség területe és fejlődési iránya.<sup>1</sup>



2. Ábra. "Modell életciklus" integrált modellezés alapú tudásmenedzsment során. A technológiafejlesztés minden lépése modellekre épül. E modellek az adott részproblémák megoldásán túl az egyes lépések közti információátvitel során is felhasználásra kerülnek. Amennyiben ez az információátvitel sikeres, joggal mondható el, hogy a koncepcionális tervezéstől a működő technológia optimalizálásáig a modell integrálja a szervezetet.

b.) A termék- és technológiafejlesztés hatékonysága a gazdasági versenyképesség rendkívül kritikus tényezője. A számítógéppel támogatott folyamatmérnöki munka hatékonyságának fontos záloga hogy adott méret, illetve időtartományokban definiált problémamegoldás

\* Főszerző. Tel.:+36-88-624209; fax:+36-88-624171; e-mail: abonyij@fmt.uni-pannon.hu

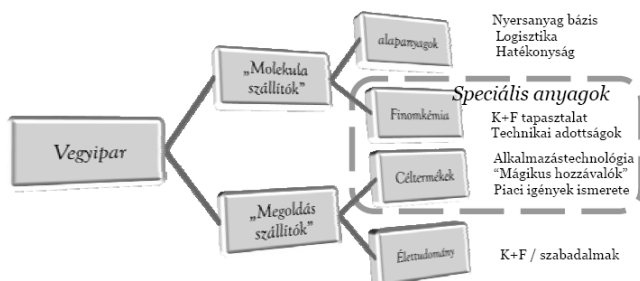
során keletkező információ miként hasznosulhat más jellegű problémák kezelése során. Az információátvitel és a többletétkü, komplex rendszereket integráltan kezelő problémamegoldás szükségessége jelenti mára a legfontosabbá váló kihívást. Ez, a második fejlesztési irány a komplexitás növekedésével együtt járó hiányos ismeretek és bizonytalanság kezelésére alkalmas eszközök fejlesztését is igényli.<sup>3</sup>

Ez a koncepció legkorábban a piacvezető vegyipari vállalatok mérnökeiben és vezetőiben kristályosodott ki „a modell integrálja a teljes szervezetet” jelmondatban. A vezető nemzetközi piaci szereplők (DuPont, Dow Chemical, Bayer Technology Services) komolyan hittek és hisznek abban, hogy az adatoknak, az információknak és a tudásnak a kutatás kezdeti munkafázisaitól a gyártási folyamat optimalizálásáig végig kell követniük a termék illetve a technológia fejlődését (2. ábra). A jelentős erőfeszítések ellenére e koncepció jelenleg inkább csak elérendő célként, ajánlasként értelmezhető, ugyanakkor, ahogy a következő fejezetben látni fogjuk, a gazdasági környezet kikényszeríti az integrált szemléletmód alapú működést, fejlesztést.<sup>4</sup>

### 1.2. A folyamatmérnöki terület gazdasági fontossága

A vegyipar rendkívül fontos szerepet tölt be az Európai Unió gazdaságában. Ezt a fontos területet a gazdasági világválság rendkívül mélyen érintette, termelési értéke 2008-ban kb. 5%-al, 2009-ben pedig 10%-al esett vissza. Bár a 2010-es évre 5%-os fejlődést prognosztizálnak, a jövőben rendkívül erős verseny várható. Becslések szerint 2015-re a világ 200 krakküzeméből 40 gazdaságtalanná válik, és ebből a 40-ből 14 európai üzem lesz.<sup>5</sup> A nyersanyagigényes tömegtermelés Európában ugyanis egyre kevésbé rentábilis, így a piac jelentős átstrukturálódása várható.

Kitörési lehetőség, illetve a fenntartható fejlődés záloga, ha az európai vegyipar olyan termékek előállítására fókuszál, melyek hozzáadott értéke jelentős, termékei mellé alkalmazástechnikai szolgáltatásokat nyújt, illetve a tömegtermelést megvalósító technológiáit olyan mértékben fejleszti és integrálja, hogy azok alacsony logisztikai költsége ellensúlyozhatja a távol-keleti piacra jellemző nyersanyag, energiaár, és szállítási költségéből származó előnyöket (3. ábra).<sup>6</sup>



3. Ábra. Vegyipar diverzifikálódása által definiált fejlesztési irányok.

A működés hagyományos, nagyon fontos, de nem egyetlen jósági kritériuma a gazdaságosság. Elengedhetetlen további feltétel a biztonság, a dolgozók egészségvédelme is. Ha több, hasonló termék előállítása, vagy többféle nyersanyag felhasználhatósága is követelmény, úgy a rendszer jó

flexibilitása is lényeges szempont. Legújabbban pedig, a fenntartható fejlődés megvalósítása érdekében az ökológiai követelmények betartása: az anyagtakarékoság, a környezet szennyezésének minimálisra történő csökkentése, sőt kizárása is, a folyamattervezés fontos kritériumává vált.<sup>7,8</sup>

### 1.3. A számítógéppel segített folyamatmérnöki kutatások hazai műhelyei

A számítógéppel segített folyamatmérnöki kutatásokat az MTA Kémiai Osztályán a Műszaki Kémiai Bizottság keretein belül működő Folyamatmérnöki Munkabizottság fogja össze, ugyanis a terület rendkívül szorosan kötődik műszaki kémiának is nevezett vegyészmérnöki tudományhoz.

E kötődés egyik gyökere Benedek Pál és László Antal (1964) a műveletek elméleti alapjairól írt úttörő monográfiája, míg a „klasszikus” művelettan első átfogó magyar tankönyve Fonyó Zsolt és Fábry György nevéhez fűződik (Vegyipari művelettan, 1998). A művelettan számítástechnika (kibernetika) területének indulását Almásy Gedeon, Árva Péter, Fejes Pál, Holderith József, Jedlovsky Pál, Pallai Iván, és Varga Károly segítették.

Ma már számos hazai kutató műhely foglalkozik a tágabb értelemben vett folyamatmérnökséggel, ugyanis a matematikai modellezés, a rendszerelmélet, az irányítástechnika, a szabályozástechnika, és a számítástudomány eredményei a vegyiparban is rendkívül gyorsan alkalmazásra találnak.

Bár az előbb említett területeken rendkívül aktív és eredményes munka folyik hazánkban, tanulmányunk keretei sajnos csak a szűkebben értelmezett vegyipari folyamatmérnökség műhelyeinek rövid ismertetését teszik lehetővé, azokét, melyek aktív tagjai az MTA Folyamatmérnöki Munkabizottságnak, illetve nevükben is deklarálták elsődleges elkötelezettségüket e tudományterület iránt.

Napjainkban Budapesten a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetemen (BME) több kutatócsoport is dolgozik a számítógéppel segített folyamatmérnöki területen. A BME-n elsősorban a Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszéken folyik ilyen irányú kutatómunka, amelyből Mizsey Péter, Lang Péter és Rév Endre kutatócsoportjai emelkednek ki. Ők elsősorban szétválasztási műveletek tervezésével, optimalizálásával és energiahatékonysági kérdéseivel foglalkoznak. Szintén a BME-hez kötődik Kollárné Hunek Klára, akinek kutatási területe többkomponensű kémiai rendszerek számítógépes modellezése és élelmiszer érzékszervi vizsgálatok informatikai támogatása.

Az MTA SZTAKI Folyamatirányítási Kutatócsoportjában Hangos Katalin és Szederkényi Gábor irányításával folynak nemzetközi szintű modellezési és folyamatirányítási kutatások. Ugyanitt megmaradási elveken alapuló modell alapú intelligens diagnosztikával, valamint atomerőművi ipari alkalmazásokkal is foglalkoznak.

Veszprémben a Pannon Egyetemen a folyamat-szintézis, tervezés és optimalizálási területen Friedler Ferenc

és Jiri Klemes alakított ki erős kutatási bázist. Friedler Ferenc csoportja a folyamatszintézis és tervezés, valamint folyamat-ütemezés témaköreivel foglalkozik, míg Klemes és munkatársai az energiaintegráció, illetve környezeti szempontokat figyelembe vevő technológiafejlesztési módszertanok fejlesztésével kapcsolatban értek el nemzetközi szinten is elismert eredményeket.

Szintén a Pannon Egyetemen, az Árva Péter által 1977-ben alapított Folyamatmérnöki Intézeti Tanszéken Szeifert Ferenc és Chován Tibor szakaszos technológiák és ipari környezetben alkalmazható modell alapú szabályozó algoritmusok fejlesztésével, Nagy Lajos folyamatirányítással, Németh Sándor polimerizációs technológiákkal, Lakatos Béla többfázisú műveleti egységek modellezési és szimulációs vizsgálataival, Abonyi János pedig adatbányászat és számítási intelligencia alkalmazásával foglalkozik elsősorban.

Kaposvári Egyetem már nyolc éve ad otthont az *Alkalmazott Informatikai Konferenciának* melynek Folyamatinformatikai Szekciója évről évre nemcsak a szűkebben értelmezett vegyészmérnöki munkát támogató folyamatmérnöki eszközök fejlesztését, hanem a mezőgazdasági, termelésirányítási alkalmazási lehetőségeket is áttekinti. A szervező Csukás Béla csoportja leginkább többcélú evolúciós algoritmusokkal és az azokkal integrált célirányos szimulátorok fejlesztésével foglalkozik.

A folyamatirányítás gyakorlati kérdéseit fogja össze a Miskolci Egyetemen évente szervezett *DCS találkozó*, mely ma már klasszikus folyamatirányításon túl a folyamatinformatika teljes területét is lefedi, és tudományos munkákat ismertető szekcióval is kiegészült.

Gödöllőn, a Szent István Egyetem Folyamatmérnöki Intézete az energiaátalakítási folyamatok fejlesztési lehetőségeit, a Szegedi Tudományegyetem Gépészeti és Folyamatmérnöki Intézete pedig a többváltozós adatelemzés kísérletek tervezésében, valamint műveleti paraméterek optimalizálásában való alkalmazását kutatja.

E tanulmányban az előzőekben ismertetett műhelyek elmúlt 10 évben megjelenő nemzetközi publikációiban megjelenő eredményeit próbáljuk összefoglalni, elemelve, hogy ezek az eredmények miként járulhatnak, illetve járultak hozzá, hogy a folyamatmérnökség megfelelő eszközökkel és módszertanokkal felvértezve felelhessen meg a vegyipart érintő kihívásoknak.

## 2. Modellezés, modell analízis és szimuláció

A folyamatrendszerek matematikai modelljeinek felállítása és vizsgálata alapvető fontosságú a többi folyamatmérnöki tudományterület szempontjából is. Magyarországon hagyományosan erős a folyamatrendszerek modellezésének területe, több kutatócsoport is nemzetközi szinten és igen eredményesen műveli ezt a szerteágazó, az alkalmazás igényeitől erősen függő területet.

### 2.1. Fehér doboz modellezés fizikai és kémiai elvek felhasználásával

A folyamatrendszerek dinamikus modelljei a termodinamika I. főtételéből származó megmaradási egyenletekből vezethetők le, amelyek megoldásai a termodinamika II. főtétele alapján egyenlőségi és optimalitás típusú egyenlőtlenségi korlátozásoknak tesznek eleget. Ezen megközelítés lehetővé teszi, hogy a folyamatról rendelkezésünkre álló mérnöki tudást felhasználjuk a folyamatrendszerek modelljei szerkezetének és tulajdonságainak meghatározására. A megmaradási elveken alapuló folyamatmodellezés és modell analízis legerősebb hazai iskolája Hangos Katalin vezetésével alakult ki az MTA SZTAKI Folyamatirányítási Kutatócsoportjában,<sup>9</sup> ahol a folyamatrendszerek modellezés-elméletén<sup>10</sup> túlmenően a modellezési transzformációk formális leírásával és hatásuk analízisével,<sup>11,12</sup> többléptékű modellezéssel,<sup>13</sup> minimális modellekkel,<sup>14</sup> valamint a felállított modellek kiszámíthatósági<sup>15</sup> és dinamikus analízisével<sup>16</sup> is foglalkoznak. A folyamatrendszerek modellezésével és modelleik analízisével kapcsolatos utatási eredményeiket egy nagysikerű könyvben is összefoglalták.<sup>10</sup>

Komplex többfázisú folyamatrendszerek modellezésével a Pannon Egyetemen (a továbbiakban PE) foglalkozik Lakatos Béla hosszú idő óta eredményesen munkatársaival. Az elmúlt tíz év munkáiból kiemeljük a diszperz rendszerek populációs mérlegekre épülő modellezését,<sup>17,18</sup> valamint a többszintű dinamikus modellezés elméletével foglalkozó közleményeket.<sup>19,20</sup> A kifejlesztett modellekkel dinamikus analízist, pontosabban stabilitásvizsgálatot is végeztek.<sup>21</sup>

A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetemen (a továbbiakban BME) több kutatócsoport is aktív a számítógéppel segített folyamatmérnöki területen. A fizikai és kémiai elveket felhasználó fehér doboz modellezés területén elsősorban szétválasztási folyamatokkal foglalkoznak folyamattervezési és optimalizálási célból. A modelleket a szétválasztási folyamatok megvalósíthatósági analízisére használta Lang Péter munkatársaival heterogén szakaszos,<sup>22</sup> illetve nyomás lengéses (pressure swing) szakaszos desztillációs folyamatokra.<sup>23,24</sup> Mizsey Péter és csoportja is foglalkozik desztillációs folyamatok dinamikus analízisével,<sup>25,26</sup> bár az Ő munkájuk inkább ezen folyamatok energia-optimalizációs kérdéseire koncentrálnak (lásd később).

### 2.2. Szimulációs technikák és alkalmazások

A komplex folyamatrendszerek modelljei analitikusan általában nem megoldhatóak, így a megoldást numerikusan, szimulációval állítjuk elő. A szimuláció segítségével előállított megoldás alkalmazható előrebecslésre, szabályozó tervezésre, optimalizálásra, operátorok képzésére, és számos más mérnöki és gazdasági feladatra.

Lang Péter és munkatársai (BME) maximum azeotrópok homoazeotrópos desztillációját vizsgálták szimulációs módszerekkel<sup>27</sup> szakaszos desztilláció esetén.

Kristályosító rendszerek modellezésével és szimulációjával foglalkozott Ulbert Zsolt (jelenleg Kaposvári Egyetem)

és Lakatos Béla (PE), akik a kristályosítók dinamikus szimulációjára alkalmas eljárást fejlesztettek ki mozgó véges elemek módszerével,<sup>28</sup> valamint elvégezték ezen folyamatrendszerek modellezését és szimulációját nem tökéletes mikro-keveredési körülmények között.<sup>29</sup> Ugyanez a kutatócsoport ipari krakkoló berendezése modellezésével és szimulációjával is eredményesen foglalkozott.<sup>30</sup>

A folyamatrendszerek megmaradási elveken alapuló modellezési módszerét, és a MATLAB környezetben elérhető szimulációs technikákat használta Hangos Katalin és kutatócsoportja<sup>31</sup> (SZTAKI) a Paksi Atomerőmű primér körének irányítástechnikai célú dinamikus modellje elkészítésére.

Az Árva Péter és Szeifert Ferenc által kidolgozott hierarhikus modellezési koncepció<sup>32</sup> az ipari gyakorlatban a 90-es évektől olyan formában került alkalmazásra, amikor már egy-egy konkrét technológiai fejlesztési feladat megoldására dolgoztak ki célszoftvereket a PE Folyamatmérnöki Tanszék munkatársai. Az első „termékek” a BorsodChem Zrt MDI üzemének és a TVK Nyrt PP-III üzemének dinamikus szimulátorai voltak. A szimulátorokat fel lehetett használni a termékváltások optimalizálására, egyes berendezésekben lejátszódó folyamatok dinamikus nyomon követésére, üzemvitel elemzésére. A BorsodChem Zrt számára dolgozták ki a PVC-CAD programcsomagot, amely a polimerizációs kinetika, a keveredési viszonyok tanulmányozására, a laboratóriumi kísérletek adatainak feldolgozására, valamint a laboratóriumi és az ipari reaktor közötti információ átvitelben nyújtott segítséget a vállalat szakemberi számára.

A BorsodChem, illetve a TVK több üzemére is készítették cél szimulátorokat (vinil-klorid üzem reaktorai, MDI, HDPE, PP-II, PP-4, LDPE-II üzemek).<sup>33</sup>

A szakaszos technológiák fejlesztését támogató matematikai modell megalkotása számos nehézségbe ütközik. A PE Folyamatmérnöki Intézeti Tanszéken kidolgozott módszer és eszközcsoport biztosítja egy fejlesztési szempontból optimális méretű modell megalkotását, a kinetikai paraméterek hatékony meghatározását és a technológia fejlesztés során szükséges vizsgálatok elvégzését. A szimulációs módszert számos gyógyszeripari és más (pl. szakaszos polimerizációs) vegyipari technológia kapcsán alkalmazták; a fejlesztési eredmények visszaigazolták a módszer előnyeit.<sup>34</sup>

### 3. Modellezés – adatelemzés

A folyamatrendszereket leíró modelleket nem csak megmaradási, fizikai és kémiai elvek alapján lehet megalkotni, hanem a rendszerről rendelkezésre álló adatok és heurisztikus tapasztalatok is felhasználhatóak ilyen célra. Az ilyen, úgynevezett adatvezérelt modellezés méltán népszerű és elterjedt a bonyolult ipari folyamatoknál, így a folyamatrendszerek esetén is. Az adatvezérelt módon felállított modelleket *fekete doboz modelleknek* is nevezik, azok a modellek pedig, amelyeknek a struktúráját mérnöki elvek alapján, paramétereiket pedig az adatokból határozzuk meg, az úgynevezett *szürke doboz modellek*.

### 3.1. Identifikáció

A dinamikus rendszerek paramétereinek és struktúrájának becslését valós mért adatok felhasználásával identifikációnak nevezik a rendszer- és irányításelméleti szakirodalomban. A folyamatmérnöki szakirodalomban a szürke doboz modellek ismeretlen paramétereinek becslése végezhető el identifikációs módszerekkel, ezt a műveletet modell kalibrációnak<sup>10</sup> is mondhatjuk.

Komplex ipari rendszerek irányítástechnikai és diagnosztikai célú modelljeit szinte mindig kalibrálni kell, hiszen ezek egyszerűsített módon írják le a végbemenő bonyolult folyamatokat. Ennek egy szép példáját láthatjuk a Paksi Atomerőmű primér köre esetén, ahol irányítástechnikai célú dinamikus modell paramétereit becsülték meg ipari mért adatok felhasználásával.<sup>35</sup>

### 3.2. Technológiai adatok elemzése (adatbányászat)

Egy komplex termelőfolyamatban rendkívül sok változó befolyásolja a végtermék minőségét. Amennyiben ezeket szervezett módon feltárjuk, akkor jelentős gazdasági előnyhöz juthatunk. A különböző jellegű információforrások más-más modellezési keretrendszerben kezelhetők hatékonyan (pl. a *priori* ismeretek algebrai-differenciál egyenletrendszerekkel, adatokban rejtett ismeretek fekete doboz modellekkel melyekhez regressziós, ill. osztályozási feladatok megoldása során jutunk, szakértői ismeretek pedig nyelvi szabályokkal, szabálybázisokkal, bizonytalansággal terhelt esetekben fuzzy modellekkel).

Ezért fontos terület a fuzzy<sup>3</sup> modellezés, illetve azok speciális csoportosítási algoritmusok<sup>36</sup> melyek segítségével ezek a heterogén információforrások közös keretrendszerben kezelhetők.

Ezek a technikák legsikeresebben a végtermékek minőségének szabályozásában alkalmazhatók,<sup>37</sup> hiszen itt a szabályozás minőségének kis mértékű javítása jelentős gazdasági előnyhöz juttathatja a vállalatot a versenytársaival szemben. Kemény Sándor és Deák András ezen a téren magyar nyelven is elérhető Kísérletek tervezése és kiértékelése című könyve nagyon jó áttekintést nyújt e technikák alkalmazásában rejlő lehetőségekről.<sup>38</sup>

### 4. Folyamatirányítás és szabályozás

A folyamatirányítás és szabályozás témakörébe nemcsak a folyamatrendszerek szabályozóinak tervezése és vizsgálata, hanem a rendszerek szabályozási célú dinamikus analízisének eszközei és módszerei, valamint a tágabb értelemben vett irányítások, azaz indítási, leállási, működési mód váltási stb. eljárások tervezésének módszerei is beletartoznak. Ezen a területen adott áttekintésünkre különösen érvényes, hogy e fejezet csupán a vegyészmérnöki tudományterületet érintő eredményekre fókuszál.

A folyamatrendszerek dinamikus modelljeinek struktúráját használták optimális szabályozó-struktúra tervezésre az MTA SZTAKI-ban Hangos Katalin és Tuza Zsolt gráfelméleti módszerekkel,<sup>36</sup> Szederkényi Gábor és

munkatársai pedig folytonos fermentorok nemlineáris analízisére és szabályozására alkalmas módszereket dolgoztak ki.<sup>40</sup> Ugyanez a kutatócsoport jelentette meg e nemlineáris folyamatrendszerek analízisével és irányításával foglalkozó nagysikerű könyvet is 2004-ben.<sup>41</sup>

A szabályozók tervezésének alapvető feltétele, hogy a rendszer irányítható legyen, ami a rendszer modelljének elméleti vizsgálatával állapítható meg. A folyamatrendszerek irányíthatósági analízisének kihívásait tekintette át Fonyó Zsolt és Mizsey Péter (BME) számos munkatárssal együtt írott áttekintő közleménye.<sup>42</sup>

A modell prediktív szabályozás (MPC) a többváltozós folyamatok szabályozásában egy bevett alkalmazássá nőtte ki magát, mára az ipari, többváltozós folyamatok szabályozásában az esetek több mint 90%-ban ezt a megoldást alkalmazzák. E siker egyik titka az MPC megoldások azon sajátossága, hogy segítségével kezelhetők a többváltozós rendszerek bemeneti és kimeneti korlátai. A megnövekedett verseny eredményeként az MPC gyártók a termékekbe immáron olyan lehetőségeket implementáltak, mint a többszintű optimalizálási problémák kezelése különböző prioritású szabályozási célok figyelembevételével, rugalmas megoldások a gyártások optimalizálása a gazdasági célok egyidejű kezelésére, a modell bizonytalanságának kézben tartására (robosztus szabályozó tervezés) és magas szintű modell identifikációs algoritmusok alkalmazása. Az előbb említett klasszikus MPC technikát alkalmazták sikerrel a Pannon Egyetemen Rédey Ákos és munkatársai szennyvíztisztítási folyamatok oldott oxigéntartalmának szabályozására.<sup>43</sup>

Az alapszintű irányítási algoritmusok mellett a szakaszos technológiai rendszerek irányításának meghatározó eleme a rugalmas gyártási eljárások hatékony vezetését biztosító receptúra-alapú eljárásvezérlés. A szakterületre vonatkozó S88.01 (MSZ EN 61512-1) irányítási szabvány pontosan megfogalmazza az ilyen irányítási feladatok megfelelő dekompozícióját és strukturális modellekkel történő leírását. A PE Folyamatmérnöki Intézeti Tanszéke számos ipari projekt ill. saját oktató-kutató laboratóriumában egy laboratóriumi és egy félüzemi automatizált szakaszos reaktor rendszer irányítása kapcsán foglalkozik az irányítási struktúra tervezésével, az alapszintű irányítási algoritmusok kidolgozásával és az eljárás irányítás ill. receptúra tervezés kérdéseivel.<sup>44</sup> A szakaszos irányítási feladatok megoldásának igen fontos lépése a batch analízis, melynek kidolgozója - a tanszékkal ezen területeken közösen dolgozó - Molnár Ferenc (BatchControl Kft).

## 5. Folyamatfelügyelet, hibadetektálás és diagnosztika

A komplex ipari folyamatrendszerek felügyelete, a hibák detektálása és a folyamat diagnosztika egyaránt számítógépes támogatást, és speciális, a rendszerek sajátosságaihoz illeszkedő módszereket igényel.

### 5.1. Modell alapú diagnosztika

A dinamikus modellek felhasználásán alapuló diagnosztika a rendszer- és irányításelméletben is igen népszerű, gyorsan fejlődő terület. A folyamatrendszerek modell

alapú diagnosztikája a rendszerek speciális szerkezetét és tulajdonságait az alkalmazott modell segítségével írja le.

Szederkényi Gábor és munkatársai (SZTAI) hőcserélők szürke doboz állapotter modelljét használták fel paraméterbecslésen és predikción alapuló diagnosztikai eljárások kifejlesztésére és vizsgálatára.<sup>45</sup> Ugyanitt a hibás működési módokat is leíró, mérnöki elveken felépülő dinamikus állapotter modellt színes Petri háló modellé alakítva használták biztonsági eljárások modell alapú verifikációjára Hangos Katalin és munkatársai,<sup>46</sup> akik a Paksi Atomerőmű primér és szekunder köre közötti hűtőközeg átfolyási hibaeseményt detektáló eljárást vizsgálták.

A komplex folyamatrendszerek leírásának egy napjainkban kifejlődő hatékony módszere az úgynevezett többléptékű (multi-scale) modellek alkalmazása.<sup>10</sup> Az ilyen modellek különösen előnyösen alkalmazhatók modell alapú diagnosztikára, amelynek szép példái az MTA SZTAI Hangos Katalin vezette, és a University of Queensland Ian Cameron vezette csoportjainak együttműködéséből születtek.<sup>47,48</sup>

Üzemanyag cellák monitorozására és állapotuk szabályozására is kiválóan alkalmazhatók a folyamatmodellek, ilyen célra Inzelt György és munkatársai (ELTE) fejlesztettek ki speciális szimulációs módszereket.<sup>49</sup>

### 5.2. Operátorokat támogató rendszerek (OSS)

Az operátorok sikeres munkájának egy sarokköve a kritikus helyzetek megfelelő kezelése és a felelős döntéshozatal minden problémás szituációban. A gyors és sikeres döntéshozatal egyik kulcsa az, hogy a megfelelő adatok szükséges mennyiségben és könnyen elérhetőek legyenek. Az operátortámogató rendszerek alkalmazásának köre az egész szervezetet felöleli nem pedig különálló üzemi egységekre, feladatokra fókuszál, emellett funkciójuk nem merülhet ki csupán az adatelemzésben hanem fontos feladatuk az ember-gép kapcsolat megteremtése is.<sup>50</sup>

### 5.3. Ütemezés, ellátási láncok

Ebben a törekeny és változó gazdasági helyzetben az ipari termelési lépések tervezése és hosszú időtávú előrejelezése kiemelt fontosságú terület. Ehhez megfelelő optimalizálási eszközök szükségesek az üzleti lehetőségek meghatározására. Ezért az AspenTech az ipar igényei szerint fejlesztette a PIMS (Process Industrial Modelling System) nevű optimalizálási keretrendszerét. Ebben az üzemeket (vegyipari gyárat, olajfinomítókat) egy-egy lineáris egyenlet és egyenlőtlenségrendszer reprezentálja. A PIMS a lineáris programozás eszközeit használva biztosítja a globális szélsőérték elérését finomítók, petrokémiai rendszerek működtetésének optimalizálásakor. Az ütemezési feladatok megoldásánál használt keretrendszerek a napi termelést és logisztikai feladatok ellátását segítik, miközben szem előtt tartják az optimalizáláskor meghatározott célt. Különböző elemzések alapján azt mondhatjuk, hogy egy általános (ezzel egyidejűleg komplex) modell alkalmazása helyett ezen a területen is az egyre nagyobb komplexitásnak köszönhetően a hierarchikus modellezési elveket követő többszintű modellek alkalmazása várható a közeljövőben.



A hazai kutató műhelyek e céloknak megfelelően foglalkoznak a gráf alapú probléma reprezentációkon alapuló,<sup>51</sup> illetve korlátok kezelésére alkalmas algoritmusok<sup>52</sup> fejlesztésével és környezeti szempontokat is figyelembe vevő ellátási rendszerek optimalizációjával.<sup>53</sup>

#### 5.4. Termeléstámogató rendszerek

A termeléstámogató (MES) rendszereket általában a vállalatirányítási rendszerek (ERP) és a folyamatirányító rendszerek közé pozicionálják. Céljuk az üzleti folyamatok optimalizálása, a termékmínőség és a folyamat megbízhatóságának javítása a vevői panaszok és validálási procedúra munkai igényének csökkentése mellett. Az iparban a következő termelésirányítási rendszerek terjedtek el széles körben: az ABB cég IT production planning, Honeywell Experion PKS-Optivision, Metso DNA MES, Tietoenator TIPS and Siemens Simatic IT-Systems. E területen fontos megemlíteni az ISA-95 szabványt melynek célja, hogy megfelelő útmutatót adjon a termelő vállalatok számára az előbb említett termeléstámogató és folyamatirányító, illetve a vállalatirányítási rendszerek integrálásához. Ezt az integrációt támogathatják a teljes vállalatot átfogó adattárházak (mint például az OsiSoft PI rendszere), melyek integrálják a különböző adatforrásokat megfelelő információkat szolgáltatva a döntéshozók számára<sup>54</sup>.

### 6. Folyamatszintézis és tervezés

A folyamatrendszer tervezése, azaz a műveleti sorrendeknek és az optimális műveleti paramétereknek a meghatározása egymással szorosan összefüggő, esetenként komplex, rendkívül sok korlátot és akár ellentmondó célfüggvényeket figyelembe vevő optimalizációs feladatként is értelmezhető. Az energia- és anyagtakarékos, azaz környezetbarát kémiai technológiai rendszerek tervezése alkalmas módszereket, illetve a kapcsolódó matematikai optimalizálási technikákat nagyon jól áttekintik Inczedy János e folyóiratban korábban megjelent tanulmányai.<sup>7,8</sup>

#### 6.1. Automatikus szintézis és optimalizációs algoritmusok

A folyamatszintézis a tervezési folyamat legelső tevékenysége, melynek célja, hogy olyan struktúrákat vagy folyamatábrákat hozzon létre, melyek megfelelnek a tervezés céljainak. Természetesen a folyamat tervezője arra törekszik, hogy az eredményül kapott folyamathálózatok ne csak technikailag legyenek megvalósíthatóak, de egyben teljesítsék az összes technikai, társadalmi, környezetvédelmi, és/vagy jogi előírást és követelményt is. Mindkét megközelítésnek (konceptcionális és algoritmikus) létjogosultsága, sőt meghatározott helye van a folyamattervezés különböző stádiumában<sup>1</sup>.

A szintézis során elvileg minden potenciálisan generált megoldást (különböző konfigurációk, kapcsolási sorrendek, eltérő típusú elválasztási eljárások, segédanyagok alkalmazása) meg kell vizsgálni. A lehetséges kombinációk nagy száma miatt, e gyakran megvalósíthatatlannak tűnő számítás olyan "szuperstruktúra" és olyan különleges algoritmus segítségével lehet csak megvalósítani, melyben minden számbajöhető művelet típus, minden

kapcsolati lehetőség, stb. hatékonyan kezelhető. Nem véletlen, hogy e nem triviális, összetett feladat megoldását támogató eszközök kutatása rendkívül aktív terület. Az S- és P-gráfokat<sup>55</sup> kidolgozó Friedler Ferenc által vezetett műhelyben folyamatosan születnek hazai eredmények a szétválasztási hálózatok szintézise,<sup>56</sup> a hőcserélő hálózatok szintézise,<sup>57</sup> kémiai reakciók mechanizmusainak meghatározása<sup>58</sup> területeken, melyekhez használt lineáris és nemlineáris vegyes egész matematikai programozási feladat megoldók (MINLP = mixed integer nonlinear programming) kidolgozása is kapcsolódik.<sup>59,60</sup>

A garantált optimumot nyújtó optimalizációs algoritmusok fejlesztésén túl a problémák komplexitása miatt felmerül a heurisztikus keresési eljárások alkalmazása is. Ezen a téren evolúciós algoritmusok kerültek előtérbe,<sup>61</sup> melyek egy speciális változata a nehezen definiálható és ellentmondó célok kezelésére is alkalmas.<sup>62</sup>

#### 6.2. A részletes tervezés kérdései

A környezetbarát eljárások kifejlesztése az utóbbi évtizedben a folyamatszintézis új vezérlővel, vagyis a hangsúly eltolódott a keletkezett kémiai hulladékok kezeléséről a hulladék keletkezésének csökkentésére.

Ezek a fejlesztési irányok szintén igénylik a folyamatmérnökség eszköztárát:

- az áttérés a hulladékszegény<sup>63,64</sup> és energiatakarékos folyamatok alkalmazására (pl. elválasztási rendszerek fejlesztése<sup>65</sup>)
- keletkezett anyag- és energiahulladékok célirányos újrafelhasználása és visszaforgatása, az anyag- és energia-átalakító folyamatok mind teljesebb integrációjával.

### 7. Összefoglalás, a jövő kihívásai

A számítógéppel támogatott folyamatmérnökség eddigi nemzetközi és hazai fejlődése azt mutatta, hogy ez a már születésekor a számítástechnika és a vegyészmérnökség határán elhelyezkedő tudományterület, a jövőben még inkább interdiszciplináris válik. Az elmúlt két évtizedben olyan újabb tudományterületek eredményeit és megközelítési módjait integrálta magába, mint a számítástudomány, a mesterséges intelligencia, a rendszer- és irányításelmélet, a jelfelfolgozás, rendszer-biológia, környezettudomány, ökológia, és a menedzsment, hogy csak a legfontosabbakat említsük.

A jövő legfontosabb tudományos kihívásait a fent említett erős interdiszciplináris jelleg és annak tartalmi változásai hozzák létre. Ezeket a kihívásokat jellegük szerint csoportosíthatjuk.

- A már említett, különböző léptékszinteken vagy különböző technikákkal különféle feladatosztályokra felállított modellek, elért eredmények integrált kezelését és értelmezését célzó kutatások tartoznak az integrációs kihívások közé.
- Az új, a számítógépes folyamatmérnökség területén eddig még gyökeret nem eresztett társ-tudományterületek eredményeinek alkalmazása, illetve a számítógéppel

segített folyamatmérnöki területen kifejlesztett módszerek és eszközök rokon tudományterületeken történő alkalmazása, valamint az ezekkel elérhető szinergetikus hatás szintén érdekes kihívásokat eredményezhet. Kezdeti, de még nagymértékben feltáratlan szinergetikus kihívást jelent a számítógéppel segített folyamatmérnökség és a környezettudomány, a rendszer-biológia, az ökológia, és általában az élettudományok kapcsolata.

A növekvő mértékű és viszonylag gyorsan változó összetételű interdiszciplináris jelleg nemcsak a tudományterület művelőinek és az eredmények alkalmazóinak jelent kihívást, hanem a tudományterületeket összefogó és menedzselő szervezeteknek is.

J. Patton pontosan e kihívásokra világít rá: „Folyamatmérnökként a következő kihívással kell szembenéznünk: az informatikus közösséggel szorosan együttműködve annak új tudományos eredményeire támaszkodva olyan módszertanokat kell kidolgoznunk, melyek a felhalmozott információból alkalmasak a maximális tudástöbblet kiaknázására. Ezzel egyidőben nem szabad elvesztenünk a folyamatmérnök szemléletünket, illetve a (vegyésmérnöki) szakmai tudást.”<sup>66</sup>

Mindez természetesen további kihívásokat állít elénk. P.V. Dankwerts 1966-ban megfogalmazott szavaival élve: „Nagy hiba azt gondolni, hogy a vegyésmérnöki tudományok állandók. Valójában állandóan változnak.”<sup>67</sup>

Bízunk benne, hogy e tanulmányban sikerült felvázolnunk a műszaki kémia, illetve a vegyésmérnöki tudományokhoz szorosan kapcsolódó folyamatmérnökség területén milyen eredmények születtek az elmúlt évtizedben, és mik a további fejlődés mozgató rugói. Ezzel reményeink szerint egy kicsit hozzájárulhattunk a számítógéppel segített folyamatmérnökség további hazai fejlődéséhez, és eredményeinek népszerűsítéséhez.

### Köszönetnyilvánítás

A kutatómunkát részben a TÁMOP-4.2.2-08/1/2008-0018 (Élhetőbb környezet, egészségesebb ember - Bioinnováció és zöldtechnológiák kutatása a Pannon Egyetemen, MK/2) projekt és az OTKA támogatta a K67625 számú kutatási pályázattal.

### Hivatkozások

- Fonyó, Zs., *A Vegyipari folyamatvezetés koncepcionális kihívásai*, MTA Akadémiai r.tag, székfoglaló előadás, **2004**.
- Charpentier, J., *Chemical Engineering Journal*, **2005**, 107, 3–17.
- Abonyi, J., *Fuzzy Model Identification for Control*, Birkhauser Boston, **2003**.
- Bausa, J.; Dünnebier, G., *European Symposium on Computer Aided Process Engineering-16*, 3 - 8., **2006**.
- KPMG International; *The Future of the European Chemical Industry*, **2010**.
- Flecht, U.-H., *Chemical Engineering: Visions of the Word*. Elsevier, 41-66, **2003**.
- Inczédy, J., *Magyar Kémiai Folyóirat*, **2007**,113(1), 13-19.
- Inczédy, J., *Magyar Kémiai Folyóirat*, **2007**,113(2), 77-82.
- MTA SZTAKI Folyamatirányítási Kutatócsoport, <http://daedalus.scl.sztaki.hu/PCRG>
- Hangos, K.M.; Cameron, I.T., *Process Modelling and Model Analysis*. Academic Press, London, UK., **2001**.
- Hangos, K. M.; Cameron, I. T., *Computers & Chemical Engineering*. **2001**, 25(2-3), 237 - 255.
- Hangos, K. M.; Szederkényi, G.; Tuza, Z., *Computers & Chemical Engineering*, **2004**, 28(1-2), 129 – 137.
- Ingram, G.; Cameron, I.; Hangos, K., *Chemical Engineering Science* **2004**, 59(11), 2171 - 2187
- Lakner, R.; Hangos, K.; Cameron, I., *Chemical Engineering Science* **2005**, 60(4), 1127 - 1142.
- Leitold, A.; Hangos, K. M., *Computers & Chemical Engineering* **2001**, 25(11-12), 1633 - 1646.
- Szederkényi, G.; Kristensen, N. R.; Hangos, K. M.; Jørgensen, S. B., *Computers & Chemical Engineering*, **2002**, 26(4-5), 659 - 670.
- Lakatos, B. G., *Chemical Engineering Science*, **2008**, 63(2), 404 – 423.
- Lakatos, B. G.; Mihálykó, C.; Blickle, T., *Chemical Engineering Science*, **2006**, 61(1), 54 - 62.
- Lakatos, B. G. *Chemical Engineering Science*, **2001** 56(2), 659 - 666.
- Lakatos, B. G.; Mihálykó, C.; Blickle, T. *Chemical Engineering Science* **2006** 61(1), 54 – 62.
- Lakatos, B. G.; Sapundzhiev, T. J.; Garside, J. *Chemical Engineering Science* **2007** 62(16), 4348 - 4364.
- Lang, P.; Modla, G. *Chemical Engineering Science* **2006** 61(13), 4262 - 4270.
- Modla, G.; Lang, P. *Chemical Engineering Science* **2008** 63(11), 2856 - 2874.
- Modla, G.; Lang, P.; Denes, F. *Chemical Engineering Science* **2010** 65(2), 870 – 881.
- Mizsey, P.; Hau, N.; Benko, N.; Kalmar, I.; Fonyo, Z., *Comp. Chem.Engng.* **1998**, 22, S427-434.
- Kencse, H.; Mizsey, P. *In 17th European Symposium on Computer Aided Process Engineering*; V. Plesu ; P. S. Agachi, Ed.,Elsevier, **2007**, pp. 883 – 888
- Lang, P.; Modla, G.; Kotai, B.; Lelkiz, Z.; Moszkowicz, P., *Computers & Chemical Engineering* **2000**, 24(2-7), 1429 - 1435.
- Ulbert, Z.; Lakatos, B. G., *European Symposium on Computer Aided Process Engineering-12*, **2002**, pp. 985 - 990.
- Ulbert, Z.; Lakatos, B., *Chemical Engineering Science*, **2005**, 60(13), 3525 - 3536.
- Gál, T.; Lakatos, B. G. *European Symposium on Computer-Aided Process Engineering-14*, **2004**, 655 - 660.
- Fazekas, C.; Szederkényi, G.; Hangos, K. *Nuclear Engineering and Design* **2007**, 237(10), 1071 - 1087.
- Árva, P.; Szeifert, F., *Magyar Kémikusok Lapja*, **1981**, 36, 648-654.
- Balasko, B.; Nemeth, S.; Janecska, A.; Nagy, T.; Nagy, G.; Abonyi, J., *17th European Symposium on Computer Aided Process Engineering*; **2007**, pp. 895 - 900.
- Chován, T.; Markovits, I.; Farkas, B.; Nagy, K.; Nagy, L.; Nyíri, K.; Szeifert, F., *In 16th European Symposium on Computer Aided Process Engineering*; **2006**.
- Fazekas, C.; Szederkényi, G.; Hangos, K. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, **2008**, 55, 2643-2653.
- Abonyi, J.; Feil, B., *Cluster analysis for data mining and system identification*; Birkhauser, **2007**.
- Dióspatonyi, I.; Syposs, Z.; Viczián, Z.; Kollár, G. & Láng-Lázi, M. *Computers & Chemical Engineering* **2000**, 24(2-7), 1031 - 1036.
- Kemény, S.; Deák A., *Kísérletek tervezése és értékelése*, Műszaki Könyvkiadó, **2000**.
- Hangos, K.; Tuza, Z., *Computers & Chemical Engineering*, **2001**, 25, 1521 - 1536
- Szederkényi, G.; Kristensen, N. R.; Hangos, K. M.;

- Jørgensen, S. B. ; *Computers & Chemical Engineering*, **2002**, 26, 659 - 670
41. Hangos, K.M. ; Bokor, J. ; Szederkényi, G. ; *Analysis and Control of Nonlinear Process Systems*. Springer-Verlag, London, **2004**.
  42. Mizsey, P.; Emtir, M.; Racz, L.; Lengyel, A.; *European Symposium on Computer Aided Process Engineering-13* **2003**, 491 - 496.
  43. Holanda, B.; Domokos, E.; Rédey, Á. ; Fazakas, J. ; *Computers & Chemical Engineering*, **2008**, 32, 1270 - 1278
  44. Madár, J.; Szeifert, F.; Nagy, L.; Chován, T. & Abonyi, J. (2003), Symposium on Computer Aided Process Engineering-13, Elsevier, , pp. 467 - 472.
  45. Weyer, E.; Szederkényi, G.; Hangos, K.; *Control Engineering Practice* **2000**, 8, 121 - 131.
  46. Németh, E.; Bartha, T.; Fazekas, C.; Hangos, K.; *Reliability Engineering & System Safety* **2009**, 94, 942 - 953
  47. Németh, E.; Cameron, I. ; Hangos, K.; *Computers & Chemical Engineering* **2005**, 29, 783 - 796
  48. Németh, E.; Lakner, R.; Hangos, K. ; Cameron, I. ; *Information Sciences* **2007**, 177, 1916 - 1930
  49. Kriston, Á.; Inzelt, G.; Faragó, I. ; Szabó, T. ; *Computers & Chemical Engineering*, **2010**, 34, 339 - 348
  50. Pach, F. P.; Feil, B.; Nemeth, S.; Arva P.; Abonyi, J., *IEEE Trans. On Systems, Man and Cybernetics, Part – A*, **2006**, 36 (1), 136-153
  51. Hegyháti, M.; Majozi, T.; Holczinger, T. & Friedler, F. *Chemical Engineering Science* **2009**, 64(3), 605 - 610.
  52. Farkas, T.; Valentinyi, Z.; Rév, E. & Lelkes, Z., *18th European Symposium on Computer Aided Process Engineering*, **2008**, 205 - 210.
  53. Lam, H. L.; Varbanov, P. S. & Klemes, J. J. *Computers & Chemical Engineering* **2010**, 34(5), 782 - 792.
  54. Abonyi, J., *Adatbányászat – a hatékonyság eszköze*, Computerbooks kiadó, **2006**.
  55. Brendel, M. H.; Friedler, F. & Fan, L. T. , *Computers & Chemical Engineering* **2000**, 24(8), 1859 - 1864.
  56. Heckl, I., F. Friedler, and L. T. Fan, *Computers & Chemical Engineering*, **2010**, 34(5), 700-706.
  57. Heckl, I., F. Friedler, and L. T. Fan, *Heat Transfer Engineering*, **2005**, 26(5), 25-41.
  58. Fan, L. T., B. Bertok, and F. Friedler, *Computers and Chemistry*, **2002**, 26, 265-292.
  59. Szitkai, Z., Lelkes, Z., Rév E., Fonyó, Z., *Computers and Chemical Engineering*, **2002**, 26, 1501-1506.
  60. Farkas, T.; Rev, E. & Lelkes, Z. *Computers & Chemical Engineering* **2005**, 29(10), 2180 - 2197.
  61. Csukas, B.; Balogh, S. *11-th European Symposium on Computer Aided Process Engineering* **2001** 381 - 386.
  62. Madar, J.; Abonyi, J. & Szeifert, F., *Computers & Chemical Engineering* **2005**, 29(7), 1591 - 1597
  63. Mizsey P., Fonyó Zs., *Magyar Kémikusok Lapja*, **1997**, 457-465.
  64. Mizsey, P., A. Szanyi, A. Raab, J. Manczinger, Z.Fonyo, *Computer Aided Chemical Engineering*, **2002** 10, 121-126.
  65. Emtir, M., Rev, E., Fonyo, Z., *Applied Thermal Engineering*, **2001** 21(13-14)1, 299-1317
  66. Jack Ponton, *Chemical Engineering Science*, **1995**, 50(24) 4045-4059.
  67. K. Wintermantel, *Chemical Engineering Science*, **1999**, 54 1601–1620.

### Computer-aided process engineering – an overview of the Hungarian and international results, and the challenges of the future

The term ‘Process Systems Engineering’ may be traced back at least as far as the early 1960s. Process engineering covers all the necessary knowledge required for defining, designing, implementing and optimizing any process where physical, chemical and/or biological transformation of materials occur.

It is a cross-disciplinary science organized around fundamental subjects (mass and heat transfer, fluid mechanics, chemical reactors theory, mass and heat balances, distillation, filtration and other separation methods...). But it is also concerned with the development of specific methods (coupled transport phenomena, modeling, process control, systemic approach...). Initially developed in response to the needs of the oil industry, process engineering is concerned with a diversity of other branches today:

- fine chemistry and related activities,
- agri-food, biology, pharmacy and cosmetics industries,
- specialized materials (glass, cement, paper...) and materials for microelectronics,
- the protection of the environment and water treatment.

During the last decade, a major shift has begun in the chemical and process industry, since there is an urgent need for new tools which are able to support the optimization of already operating and new production technologies. Approaches of this shift differ from company to company but one common feature is that it requires the intensive communication between design, manufacturing, process control, marketing and management. Such communication should be centred on modelling and simulation, which integrates not only the whole product and process development chain, but all the process units, plants, and

subdivisions of the company. Hence, engineers and directors of leading companies, e.g. DuPont and Dow Chemical, think that “model integrates the whole organization”. They believe that the extensive use of models is the way that data, information, and knowledge should be conveyed from research to engineering, to manufacturing, and on to the business team . According to that, modelling and simulation will have a much greater role in bio-, chemical, and process engineering; it is prognosticated as a key feature of modern process maintenance in the future. Officials of AspenTech and other companies dealing with simulation technologies talk about “life-cycle modelling” and integrated modelling technology, i.e. a model that is applied at every level of a technology.

Nowadays, the task of process engineers is to design, construct and operate complete systems. By complete systems we mean both processes and plants that produce products that fully meet the customers needs. Both the needs of customers as well as the society as a whole have an important effect on the process industry – these needs largely determine what products are produced and how they are produced. These needs determine the challenges that chemical and process engineering have to face and the know-how process engineers need to have.

In the words of P.V. Danckwerts in 1966: ‘It will be a great mistake to think of the content of chemical engineering science as permanently fixed. It is likely to alter greatly over the years in response to the changing requirements of industry and to new scientific discoveries and ideas for their application’.

As an engineering discipline based on scientific principles, chemical (and process) engineering has two main tasks:

a.) to model subsystems using the theoretical and methodological scientific knowledge. In this respect, chemical engineering is not different from the natural sciences.

b.) to develop methods and procedures, which allow real systems in all their complexity to be designed and constructed even if not all of the subsystems have been precisely modelled due to a lack of a thorough knowledge of the underlying physics and chemistry.

Nowadays there is a need for further development both in the descriptions of subsystems and also in the methods and tools for designing overall systems.

The research area of computer-aided process engineering has

emerged from chemical engineering science, that has a long-lasting and successful past in Hungary. The paper overviews the results and achievements over the past 10 years of the Hungarian schools in the area founded by the Hungarian pioneers of computer-aided process engineering, Péter Árva, Pál Benedek, Tibor Blicke, Zsolt Fonyó and Iván Pallai.

The results are described along the topics of computer-aided process engineering that are actively and successfully cultivated by the Hungarian schools: modelling and model analysis including first principles and data-driven modelling, identification, process data mining, process control, process monitoring and diagnosis, together with process synthesis, design and optimization. An extensive reference list complements the paper.

# Fluid határfelületek modellezése számítógépes szimulációval

JEDLOVSZKY Pál<sup>a,b,c,\*</sup>

<sup>a</sup>Eszterházy Károly Főiskola Kémiai, Borászati Kémiai és Borászati Tanszék, 3300 Eger, Leányka utca 6.

<sup>b</sup>MTA Műszaki Analitikai Kémiai Kutatócsoportja, 1111 Budapest, Szt. Gellért tér 4.

<sup>c</sup>ELTE Kémiai Intézet, 1117 Budapest, Pázmány P. sétány 1/a.

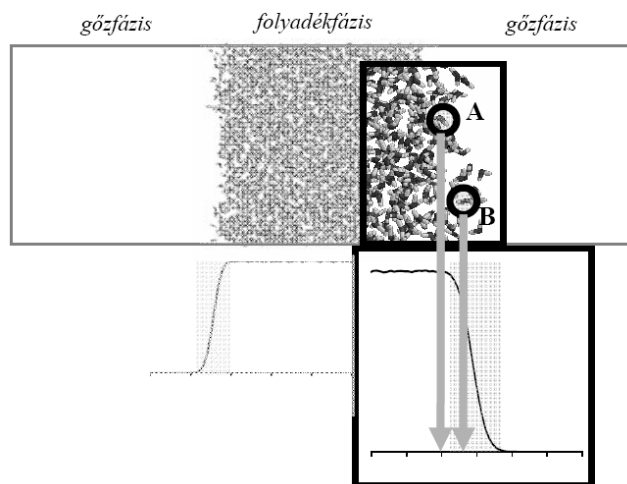
## Bevezetés

Fluid fázisok közötti határfelületek molekuláris szintű szerkezetének vizsgálata az utóbbi húsz évben vált igen intenzívvé. Ennek egyik oka a két fázis határán elhelyezkedő molekulák szelektív vizsgálatára alkalmas kísérleti módszerek (nemlineáris spektroszkópiai módszerek, pl. összefrekvencia keltési vagy második felharmonikus keltési spektroszkópia, illetve röntgen- és neutronreflexiók módszerek) megjelenése volt. E kísérleti módszerek megjelenésével párhuzamosan zajlott a rutinszerűen elérhető számítógépek teljesítményének rohamos növekedése is, ami lehetővé tette egyre összetettebb rendszerek, így például fluid határfelületek szimulációs vizsgálatát is.

A kísérleti vizsgálatok nagyon jól kiegészíthetők számítógépes szimulációkkal, hiszen a szimulációk során a vizsgált anyag molekuláris szerkezetének atomi felbontású három dimenziós modelljét kapjuk, azaz olyan részletes betekintést nyerhetünk a vizsgált rendszer szerkezetébe, ami semmilyen kísérleti módszerrel nem elérhető. Másfelől a szimulációk során a minket érdeklő valódi rendszer helyett csak annak egy modelljét vizsgálhatjuk, a modell érvényességét viszont csak a kísérleti adatokkal való összevetés során tudjuk ellenőrizni. Az ilyen összehasonlítás azonban természetes módon megköveteli, hogy a szimuláció során ugyanazokat a molekulákat, esetünkben az éppen a két fázis határán elhelyezkedő részecskéket vizsgáljuk, amelyek a kísérleti jelet is adják.

A gyakorlatban leginkább elterjedt módszer szerint a határfelületet általában a rendszer egyes komponensei sűrűségének a felületre merőleges irányú profilja alapján definiálják. Az ilyen eljárásokban azokat a molekulákat tekintik határfelületnek, melyek a két fázis közötti átmeneti sűrűségű rétegben találhatók. Ez a megoldás azonban, bár egyszerűsége miatt célszerűnek tűnik, rendszeres hibával terhelt, mivel nem veszi figyelembe a felület kapilláris hullámok által okozott molekuláris szintű érdességét. A rendszeres hiba abból ered, hogy vannak olyan molekulák, melyeket minden oldalról a saját fázisuk molekulái vesznek körül, de az átmeneti sűrűségű régióban találhatók, azaz a sűrűségprofilok alapján tévesen határfelületnek azonosíthatóak, miközben valójában nem a két fázis határán tartózkodnak. Ugyanakkor találhatunk olyan molekulákat is, melyek az átmeneti sűrűségű régió kívül esnek, azonban közvetlenül érintkeznek a másik fázissal is, így valójában határfelületnek tekintendők. A határfelület sűrűségprofilok alapján történő definíciója okozta rendszeres hiba forrásait szemlélteti az 1. ábra a víz folyadék-gőz határfelület példáján.

\*E-mail: pali@chem.elte.hu

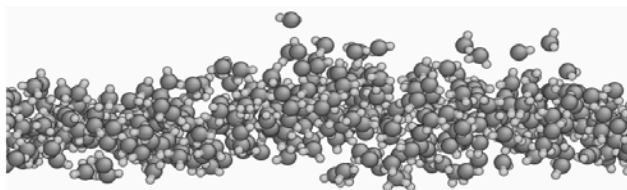


**1. Ábra.** A határfelület sűrűségprofilok alapján történő definíciója okozta rendszeres hiba. A módszer a két fázis határán elhelyezkedő A jelű vízmolekulát tévesen tömbfázisbelinek, míg a más vízmolekulákkal teljesen körbevett B jelű vízmolekulát tévesen határfelületnek azonosítja.

Noha a fenti rendszeres hibát az irodalomban található tanulmányok zömében egyszerűen figyelmen kívül hagyják, a kapilláris hullámok okozta problémát már a fluid határfelületek legelső szimulációs vizsgálataiban felismerték. A hiba kiküszöbölésére Linse<sup>1</sup> és Benjamin<sup>2</sup> azt javasolták, hogy a szimulációs dobozt osszuk a felület normálisával párhuzamos szeletekre, és ezekben a szeletekben külön-külön határozzuk meg a határfelület helyét a szeletbeli sűrűségprofilok alapján. A módszer hátránya az, hogy az így megtalált valódi (*intrinsic*) felület erősen függ a szeletek számától. A probléma egy lehetséges megoldása a molekulák levetítése a határfelület makroszkopikus síkjára, és a vetületek Voronoi mozaikjának meghatározása.<sup>3</sup> Az eredeti módszert nemrégiben Jorge és Cordeiro fejlesztették tovább, meghatározva a felület konvergenciájához szükséges szeletek számát.<sup>4</sup> Chowdhary és Ladanyi a másik fázis molekuláitól való távolság alapján azonosította a valóban határfelületi molekulákat.<sup>5</sup> E módszer nyilvánvalóan csak folyadék-folyadék határfelületek vizsgálatára alkalmas, nemrégiben javasolt, kiterjesztett változata azonban a többi hasonló módszerrel egyenértékűnek bizonyult.<sup>6</sup> Chacón és Tarazona másképpen közelítette meg a problémát. Az általuk javasolt *Intrinsic Sampling Method* (ISM) nevű módszer során a valódi határfelületet mint a legkülső atomokon átmenő minimális nagyságú felületet határozták meg.<sup>7,8</sup> Mivel a módszer egy önkonzisztens iterációs algoritmuson alapul, így természetes módon képes megtalálni az összes valóban határfelületi molekulát. Ez az önkonzisztensség

azonban egyúttal meglehetősen számításgényessé is teszi a módszert. Nemrégiben Wilard és Chandler javasoltak egy valódi határfelület felderítésére szolgáló módszert, mely a többi módszertől eltérően nem feltételezi, hogy a makroszkopikus határfelület sík, és így alkalmas különböző szabálytalan alakú határfelületek (pl. vízben oldott fehérjék felszíne) feltérképezésére is.<sup>9</sup>

A közelmúltban kutatócsoportunk is javaslatot tett egy a valóban határfelületi molekulák azonosítására szolgáló módszerre.<sup>10</sup> Az angol *Identification of the Truly Interfacial Molecules* elnevezés alapján ITIM-nek rövidített módszer lényege, hogy a valóban határfelületi molekulákat egy gömb alakú próbagömb segítségével találjuk meg. A próbagömböt a határfelület makroszkopikus síkjára merőleges, rácsszerűen elrendezett tesztvonalak mentén mozgatjuk az ellenkező fázis belsejéből a határfelület felé. Amikor a próbagömb megérinti a vizsgált fázis első molekuláját akkor megáll, a megérintett molekulát pedig határfelületiként azonosítjuk. Miután a próbagömböt mindegyik tesztvonal mentén elmozgattuk, megkapjuk a valóban határfelületi molekulák teljes listáját. A módszer további előnye, hogy a felületiként azonosított molekulák figyelmen kívül hagyásával és az eljárás megismétlésével azonosíthatjuk a felület alatti második réteget, illetve további ismétlésekkel a további soron következő molekuláris rétegeket alkotó részecskéket is. A 2. ábra mutatja víz folyadék-gőz határfelületén az első illetve második rétegbelieként azonosított molekulákat egy szimulációs pillanatképfelvételen. Az ITIM módszer a többi hasonló módszerrel összevetve a számításgény és a pontosságát tekintetében is igen hatékonynak mondható.<sup>6</sup> A módszert a közelmúltban sikeresen alkalmaztuk különböző tiszta rendszerek (víz,<sup>10</sup> metanol,<sup>11</sup> dimetil szulfoxid<sup>12</sup>) illetve vizes oldatok (metanol,<sup>11,13</sup> acetonitril,<sup>14</sup> dimetil szulfoxid<sup>15</sup>) folyadék-gőz határfelületeinek, illetve különböző víz-szerves (széntetraklorid,<sup>16</sup> diklórmétán,<sup>17</sup> diklóretán<sup>18</sup>) folyadék-folyadék határfelületeknek a számítógépes szimulációs vizsgálatára.



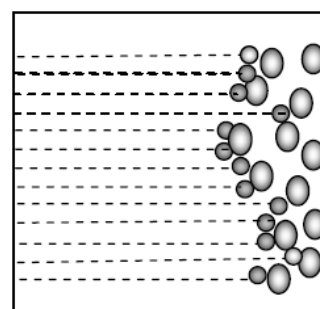
2. Ábra. Víz folyadék-gőz határfelületén a folyadékfázis első (piros) illetve második (kék) rétegét alkotó molekulák az ITIM módszerrel azonosítva.

## 2. Az ITIM módszer gyakorlati kérdései

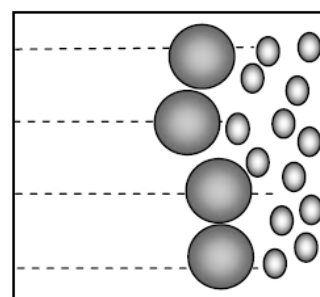
Amint már említettük, az ITIM analízis során a felületi molekulákat egy, a határfelület makroszkopikus síkjára merőleges tesztvonalak mentén mozgatott próbagömb segítségével azonosítjuk. Azokat a molekulákat tekintjük határfelületinek, amelyek valamely tesztvonal mentén képesek a próbagömböt megállítani. Ahhoz azonban, hogy a módszerrel fizikailag értelmes eredményeket kapjunk, több technikai kérdést is tisztázni kell.

Az első ilyen kérdés a próbagömb  $R$  sugarának a megválasztása. Nyilvánvaló, hogy  $R$  értéke a módszer

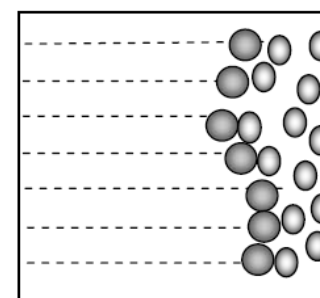
egy szabad paramétere, és a határfelületiként azonosított molekulák listája érzékenyen függ e paraméter értékétől. Ha a próbagömb túl kicsi, akkor egyes tesztvonalak mentén a valóban felületi molekulák között "beesve" tömbfázisú részecskével is ütközhet, melyeket így tévesen határfelületiként azonosítanánk. A másik végletet a túl nagy próbagömb használata jelentené. Ekkor a próbagömbünk nem fér hozzá a felületi réteg mélyebb részein fekvő molekulákhoz, amelyeket így tévesen tömbfázisbelinek azonosíthatunk. A határfelületiként azonosított molekulák listájának függését a próbagömb sugarától a 3. ábra szemlélteti.



A



B



C

3. Ábra. A próbagömb méretének hatása a felületiként azonosított molekulák listájára. Az A esetben a próbagömb sugara túl kicsi, a B esetben túl nagy, a C esetben pedig közel optimális.

A probléma megválaszolása előtt le kell szögeznünk, hogy a valóban felületi molekulák azonosítására szolgáló módszerek mindegyike természetes módon tartalmaz egy, a próbagömbünk sugarával analóg szabad paramétert.<sup>6</sup> Intuitíve nyilvánvalónak látszik az is, hogy a szabad paraméterünk megválasztása nem teljesen esetleges, hanem történhet valamilyen fizikailag indokolható, értelmes módon is. Esetünkben az felel meg a fizikailag értelmes választás

kritériumának, ha a próbagömbünk mérete a vizsgálandó fázis atomjainak a nagyságrendjébe esik. Víz folyadék-gőz határfelületének vizsgálata során megmutattuk, hogy a határfelületiként azonosított molekulák listája 2 Å-nél nagyobb sugarú próbagömb esetén csak gyengén függ a próbagömb sugarától,<sup>10</sup> azaz a sugár fizikailag értelmes választása ezen érték körül van.

A próbagömb optimális sugarának ennél pontosabb megválasztására a következő módszer alkalmazható.<sup>6</sup> Ha a határfelületünk makroszkopikusan sík, akkor a valóban felületi molekulák helye a felület normálisa mentén egy Gauss görbe szerint oszlik el. A próbagömb sugara tehát akkor optimális, ha a vele felületiként azonosított molekuláknak a felület normálisa mentén vett sűrűségprofilja a lehető legjobban közelíthető Gauss eloszlással. Azt is megmutattuk, hogy az így választott próbagömb átmérője jó közelítéssel megegyezik a fázist alkotó molekulák párkorrelációs függvénye első maximumának a helyével.<sup>6</sup>

Hasonlóan lényeges kérdés az alkalmazott tesztvonalak száma, vagy rácsszerűen elrendezett tesztvonalak használata esetén két szomszédos tesztvonal távolsága. Azonban noha a túl kevés tesztvonal használata nyilvánvalóan egyes valóban határfelületi molekulák kihagyásához, és így tömbfázisúként való téves azonosításához vezet, a túl sok tesztvonal nem okoz hibát a molekulák azonosításában, csak a számítás idejét növeli meg indokolatlanul. A tesztvonalak számának optimális megválasztása tehát a pontosság és a számításigény szempontjai közötti kompromisszum eredménye. A kérdés részletes vizsgálata során megmutattuk, hogy mind víz, mind széntetraklorid folyadékfázisának vizsgálatakor a négyzetrácsban egymástól 0.5 Å távolságra elhelyezett tesztvonalak használata közel van az optimálishoz.<sup>6</sup>

Annak eldöntéséhez, hogy a próbagömbünk mikor érint meg egy, a vizsgált fázishoz tartozó molekulát, a próbagömb mellett a molekulát alkotó atomok sugarait is meg kell adnunk. Az atomok sugarainak fizikailag értelmes megválasztása többféle módon is történhet. Tekintettel arra, hogy számítógépes szimulációk során a vizsgálandó rendszer helyett annak mindig csak egy alkalmasan választott modelljével dolgozunk, a gyakorlatban elterjedt választás is e modellekhez kötődik: az atomok átmérőjének Lennard-Jones távolság paraméterüket szokás tekinteni.<sup>10</sup>

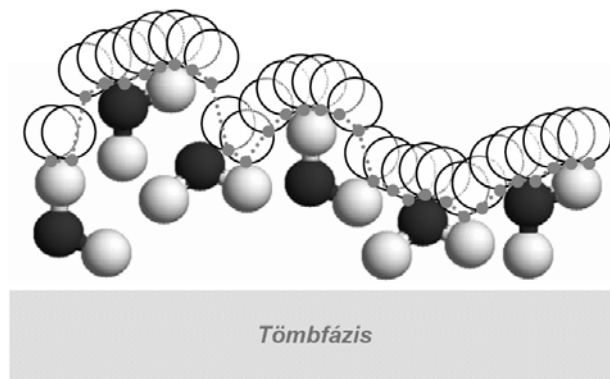
### 3. Az ITIM módszer lehetséges alkalmazásai

#### 3.1. A felület érdességének jellemzése

Az ITIM módszer nem csak a valóban határfelületi molekulák teljes listáját szolgáltatja, hanem a vizsgált fázis geometriai burkolófelületét is képes diszkrét pontok sokaságával becsülni. E pontok a próbagömb és az egyes tesztvonalak metszéspontjaiként kaphatók meg abban a helyzetben ahol a próbagömb az adott tesztvonal mentén már megállt. (Természetesen a próbagömb és az adott tesztvonal két lehetséges metszéspontja közül mindig a vizsgált fázishoz közelebb esőt vesszük figyelembe.) A fentieket a 4. ábra szemlélteti.

Azonban a felület érdességének jellemzése még a fázis geometriai burkolófelületének az ismeretében sem magától

értetődő feladat. Nyilvánvaló, hogy hullámos felületek esetén az ilyen jellemzés egyetlen számmal nem oldható meg, ehhez legalább egy amplitúdó jellegű és egy frekvencia jellegű paraméter szükséges.



4. Ábra. A vizsgált fázis geometriai burkolófelületének közelítése diszkrét pontok sokaságával ITIM analízis alapján. A felületet reprezentáló pontokat kék színnel jelöltük.

E paraméter pár meghatározására a következő módszert javasoltuk.<sup>13</sup> Tekintsük a felület két, egymástól adott  $l$  laterális (azaz a felület síkjában vett) távolságra lévő pontjának átlagos  $d$  normális (azaz a felületre merőleges irányú) távolságát. A  $d(l)$  függvény, mely egy kezdeti, lineárisan emelkedő szakasz után fokozatosan tart egy állandó értékhez, jól közelíthető a

$$d = \frac{a\xi l}{a + \xi l} \quad (1)$$

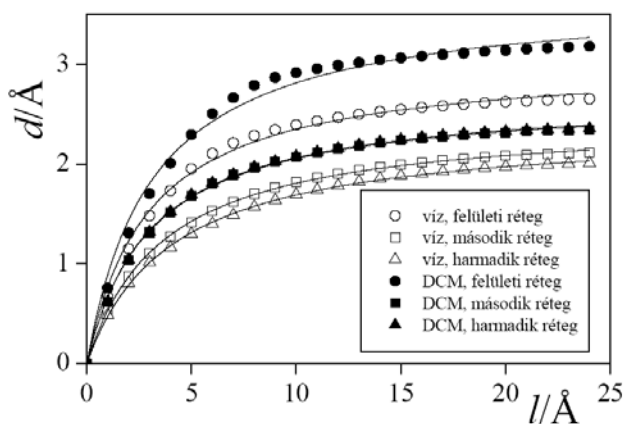
függvénnyel. A függvény kezdeti meredekségét jellemző  $\xi$ , illetve a nagy laterális távolságokhoz tartozó konstans értéket jelentő  $a$  paraméterek jellemezhetik a felület molekuláris szintű érdességének frekvenciáját illetve amplitúdóját. A fentieket a víz-diklórmetán folyadék-folyadék határfelület mindkét oldalának első három molekuláris rétegeire számított  $d(l)$  érdességi görbéjével<sup>17</sup> illusztráljuk az 5. ábrán.

#### 3.2. A valóban határfelületi molekulák sűrűségprofilja

A valóban határfelületi molekulák pontos listájának ismeretében kiszámítható ezen molekuláknak a felület normálisa mentén vett sűrűségprofilja is. Mivel az ITIM módszer alkalmas a felület alatti további molekuláris rétegeket alkotó részecskék azonosítására is, így a sűrűségprofil e további rétegekre is kiszámítható, amint azt a 6. ábra szemlélteti a víz folyadék-gőz határfelületének<sup>10</sup> példáján. Amint a 6. ábráról jól látható, a valóban határfelületi molekulák eloszlása mélyen benyúlik az állandó, tömbfázisú vízre jellemző sűrűségű tartományba, míg a második réteg molekulái jelentős számban esnek az átmeneti sűrűségű régióba. Mindez jól szemlélteti a határfelület hagyományos, pusztán az átlagos sűrűségek változása alapján történő definíciója által okozott rendszeres hiba súlyosságát.

Amint azt a korábbiakban már említettük, az egyes rétegeket alkotó molekulák sűrűségprofilja a makroszkopikus felület normálisa mentén Gauss eloszlást követ. Az egyes Gauss görbék félértékessége az egyes molekuláris rétegek vastagságát, míg az egymást követő rétegekhez tartozó Gauss görbék csúcsainak helyzete közötti különbség

a rétegek átlagos távolságát jellemezheti. Különösen érdekes folyadék-folyadék határfelületek esetén a két fázis felületi rétegeihez tartozó Gauss görbék csúcseinak távolsága, mely a határfelület szélességét jellemző érték.

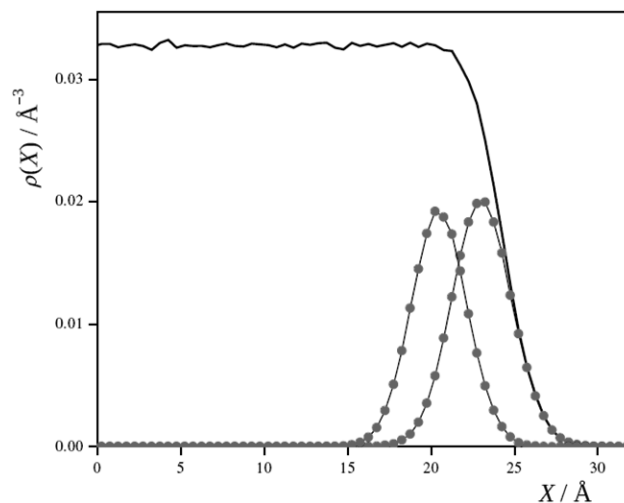


5. Ábra. Víz-diklórmetán (DCM) folyadék-folyadék határfelületen a vízmolekulák (üres szimbólumok) és a DCM molekulák (tele szimbólumok) felület alatti első (kör), második (négyzet) és harmadik (háromszög) rétegeinek érdességi görbéi. A folytonos vonalak az 1. egyenlet alapján illesztett függvényeket jelölik.

Különböző fluid határfelületek vizsgálata során e tekintetben a következő általános megállapításokhoz jutottunk.<sup>18</sup> Folyadék fázisokban az egyes rétegek nagyjából azonos távolságra követik egymást, ami a folyadék molekuláinak szoros, térkitöltő elhelyezkedésére utal. A valóban határfelületi molekulák rétege valamelyest szélesebb mint a többi molekuláris réteg, míg a felületet követő rétegek szélessége már nem változik a felülettől távolodva. Ennek oka az, hogy a felületi molekuláknak a felület irányában több hely áll a rendelkezésére mint akkor, ha egy adott molekuláris réteget a saját molekulák újabb rétege követ. Ez a jelenség folyadék-gőz határfelületek esetén nem szorul magyarázatra (hiszen a felületi molekuláknak a gőzfázis felől nincsenek közvetlen szomszédjaik), folyadék-folyadék határfelületek esetén viszont arra utal, hogy a két fázis molekulái a határfelületen nem szorosan illeszkednek egymáshoz. Nem meglepő módon ez az illeszkedés víz-apoláros határfelületeken az apoláros fázis csökkenő dielektromos állandójával egyre kevésbé lesz szoros.<sup>18</sup> Ugyanakkor az apoláros fázis csökkenő dielektromos állandója a felületi vízmolekulák rétegeinek egyre kompaktabbá válásához is vezet, hiszen polárosabb közegbe mélyebben tudnak a felületi vízmolekulák behatolni.

A fenti eredmények ismét illusztrálhatják a valóban határfelületi molekulák azonosításának jelentőségét, és a határfelület pusztán átlagos sűrűségek alapján történő definíciója által okozott hibákból eredő téves következtetéseket. Nemrégiben Hore és munkatársai ugyanis az átmeneti sűrűségű tartomány vastagságának vizsgálata alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a víz-apoláros határfelületek az apoláros fázis növekvő dielektromos állandójával egyre szélesebbé válnak.<sup>19</sup> Az átmeneti sűrűségű tartomány vastagságát azonban egyszerre határozza meg a két fázis határfelületi molekulái alkotta réteg szélessége és e két réteg távolsága, melyek az apoláros fázis dielektromos állandójának változására egymással ellentétes módon reagálnak. A határfelület szélességét jellemző utóbbi

érték pedig, amint fentebb láttuk, Hore és munkatársai következtetésével ellentétben az apoláros fázis növekvő dielektromos állandójával nem nő, hanem csökken.



6. Ábra. A vízmolekulák darabszám sűrűség profilja a folyadék-gőz határfelület normálisa mentén. A valóban határfelületi, illetve a felület alatti második réteget alkotó molekulák profilját piros illetve kék körök jelölik.

### 3.3. Adszorpció

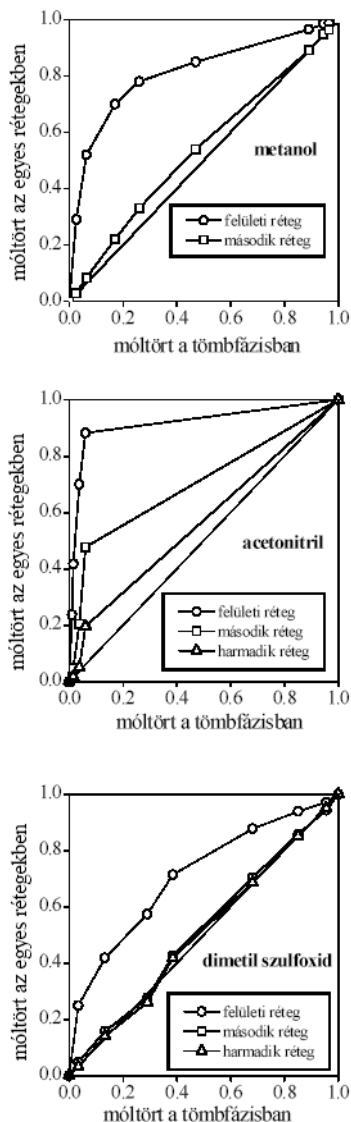
Elegy fázisok határfelületeinek vizsgálata során az ITIM módszer alkalmazása lehetőséget nyújt az egyes komponensek adszorpciójának egyszerű vizsgálatára is. Ennek során többek között megválaszolhatjuk azt a kérdést is, hogy hány molekuláris rétegre terjed ki az esetleges adszorpció. Ehhez elég összehasonlítani az egyes komponensek móltörtjét a valóban határfelületi molekulák rétegében, illetve a következő molekuláris rétegekben az adott komponens tömbfázisbeli móltörtjével. Az ITIM módszer alkalmazását adszorpció jelenségek vizsgálatában a 7. ábra szemlélteti, bemutattva metanol,<sup>11</sup> acetonitril<sup>14</sup> illetve dimetil szulfoxid<sup>15</sup> vizes oldataiban az oldott molekula móltörtjének a változását a felületi, valamint az azt követő molekuláris rétegekben a tömbfázisbeli móltört függvényében. Látható, hogy noha mindhárom molekula hajlamos az adszorpcióra, ez az adszorpció metanol és dimetil szulfoxid esetén szigorúan az első molekuláris rétegre korlátozódik, míg az acetonitril a következő molekuláris rétegekben is feldúsul, adszorpciója legalább három molekuláris rétegre kiterjed. A kapott kvalitatív kép jól egyezik a közelmúltban víz-metanol<sup>20</sup> illetve víz-acetonitril<sup>21</sup> elegyeken végzett összegfrekvencia keltési spektroszkópiai mérések eredményeivel.

### 3.4. Felületi orientáció

Mivel a felületi molekulák orientációs preferenciáinak rendszeres hibától mentes vizsgálatához szintén elengedhetetlen a felületi molekulák listájának pontos ismerete, így az ITIM módszer e kérdés vizsgálatában is nagy jelentőségű lehet. Mivel egy (merekv) molekulának egy adott külső térirányhoz viszonyított orientációját általában csak két változó együttesével írhatjuk le, így a felületi molekulák orientációs statisztikájának teljes leírásához két független orientációs változó együttes eloszlásának a kiszámítására van szükség.<sup>22,23</sup> Korábbi munkánk során



azt is megmutattuk, hogy a felület normálisának az egyes molekulákhoz rögzített lokális koordináta-rendszerben felvett  $\vartheta$  és  $\varphi$  szög polárkoordinátái e célnak megfelelő orientációs változók.<sup>22,23</sup> A  $\cos\vartheta$  és  $\varphi$  változók együttes eloszlásai által adott orientációs térképek minden egyes pontja megfelel egy-egy lehetséges orientációnak, és a molekulák felülettel korrelálatlan orientációja egyenletes eloszlású orientációs térképet eredményez.

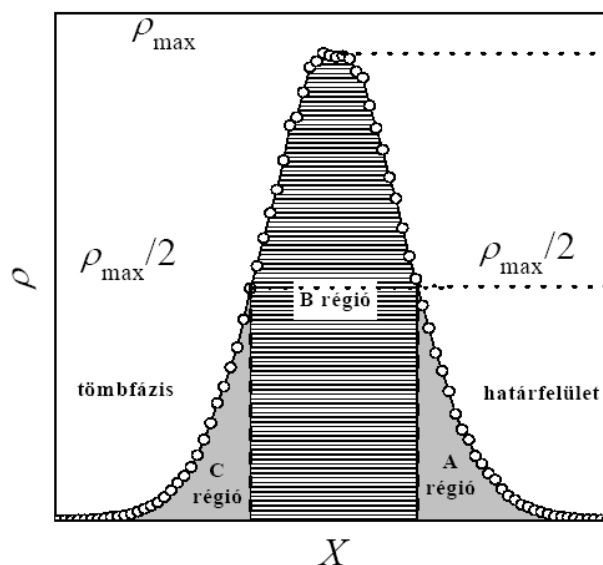


7. **Ábra.** A metanol (fent), acetonitril (középen), illetve dimetil szulfoxid (lent) móltörtjének változása a valóban határfelületi molekulák rétegében (körök), valamint az ezt követő második (négyzetek) és harmadik (háromszögek) molekuláris rétegben a tömbfázisbeli móltörtjük függvényében. A folytonos egyenesek a tömbfázisbeli móltört értékét mint referenciaértéket szemléltetik.

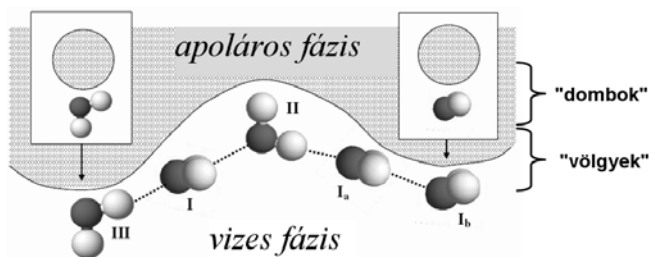
Annak érdekében, hogy a molekulák orientációjának a határfelület lokális görbületétől való függését is figyelembe tudjuk venni, a felületi réteget a sűrűségprofilja alapján három régióra osztottuk. A B régió azt a tartományt fedi le a makroszkopikus határfelület normálisá mentén, ahol a felületi réteg sűrűsége nagyobb a maximális érték felénél, míg az A és C régió ettől a határfelület illetve a

tömbfázis belseje felé esik. Ilymódon az A réteg tipikusan a molekulárisan érdes határfelület "dombjait", azaz a lokálisan konvex görbületű részeit, míg a C régió a lokálisan konkáv görbületű felületdarabokat ("völgyek") fedi le. A felületi réteg ily módon történő régiókra bontását a 8. ábra szemlélteti.

Víz különböző apoláros fázisokkal alkotott határfelületeinek vizsgálata során arra az eredményre jutottunk,<sup>10,16</sup> hogy a vízmolekuláknak a teljes határfelületi rétegben preferált, a felület makroszkopikus síkjával párhuzamosan fekvő (I-gyel jelölt) orientációja mellett egy-egy további preferált orientáció is fellép mind az A, mind pedig a C régióban. E (II-vel illetve III-mal jelölt) orientációkban a vízmolekula síkja merőleges a határfelület makroszkopikus síkjára, de míg az A régióban preferált II orientációban az egyik O-H kötés a makroszkopikus felületre merőlegesen az apoláros fázis felé mutat, addig e kötés iránya a C régióban preferált III orientációban ezzel éppen ellentétes, azaz a vizes tömbfázis belseje felé mutat. A III orientáció preferenciájának fizikai háttere az, hogy a felület lokálisan konkáv részein a vízmolekula három lehetséges hidrogénkötéses iránya ilyenkor laposan elmutat a görbült felület mentén, és így az ilyen állású vízmolekula mind a négy lehetséges irányban találhat hozzá hidrogénkötéssel kapcsolódó víz szomszédokat. Meg kell jegyezni, hogy ezen orientáció preferáltságát korábban, a felületet a komponensek átlagos sűrűsége alapján definiáló vizsgálatok során soha nem észlelték. Ennek oka természetesen az, hogy az ilyenkor fellépő rendszeres hiba részben éppen a saját fázis belsejéhez a felület makroszkopikus normálisá mentén közel eső C régió molekuláinak tévesen tömbfázisuként való azonosításából ered. Hasonló orientációs preferenciát tapasztaltunk viszont korábbi munkánk során kis gömbszerű apoláros oldott részecskék felszíne közelében, ahol a vizes fázis felülete szintén lokálisan konkáv görbületű.<sup>24</sup> A fentieket és a vízmolekulák apoláros határfelületek közelében tapasztalt orientációs preferenciáit a 9. ábra szemlélteti.



8. **Ábra.** A valóban határfelületi molekulák rétegének felosztása A, B és C régióra.



**9. Ábra.** Víz-molekulák preferált orientációi apoláros fázissal alkotott határfelületük különböző lokális görbületű részei mentén. Az ábra betétje a lokálisan konkáv görbületű részekben tapasztalt orientációs preferenciák analogiáját szemlélteti a kis gömbszerű apoláros oldott részecskék felszíne közelében preferált orientációkkal.

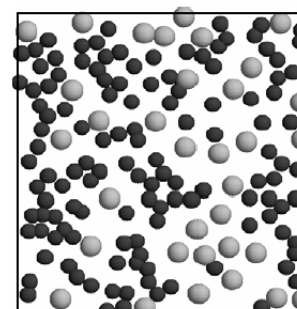
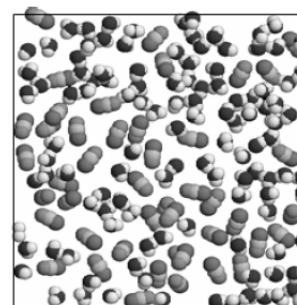
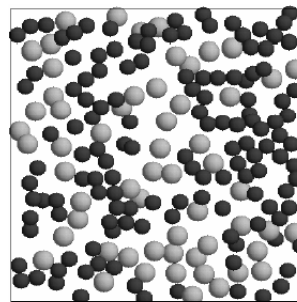
### 3.5. Aggregáció a felületen

Az elegyek molekuláris tulajdonságainak vizsgálata során felmerülő egyik alapvető kérdés az egyes komponensek lehetséges mikroszkopikus aggregációja, vagyis az a kérdés, hogy az elegyben az egyes komponensek egyenletesen oszlanak el, vagy az azonos molekulák inkább egymás körül csoportosulnak. A kérdést azonban mostanáig többnyire csak tömbfázisú rendszerek belsejében vizsgálták, míg határfelületeken nem. Az egyes komponensek határfelületi mikroszkopikus szintű aggregációjának vizsgálata ismét csak a valóban határfelületi molekulák teljes listájának pontos ismeretét igényli, így az ITIM módszer alkalmazása e kérdés vizsgálata előtt is megnyitja az utat.

Ismeretes, hogy egykomponensű rendszerek esetén ha a részecskék egyenletesen oszlanak el, akkor Voronj celláik területének (három dimenzióban térfogatának) eloszlása Gauss eloszlást követ, míg lokális sűrűségkülönbségek (aggregáció) fellépése esetén ez az eloszlás a nagy értékek felőli oldalán elnyúlik és exponenciális lecsengésűvé válik.<sup>25</sup> Ezt a tényt felhasználva nemrégiben a következő módszert javasoltuk az egyes komponensek elegyekben fellépő aggregációjának felismerésére.<sup>26</sup>

Tekintsük először a rendszerben lévő összes részecskét azok fajtájára való tekintet nélkül, és határozzuk meg Voronj celláik területének (térfogatának) eloszlását. E lépés annak ellenőrzésére szolgál, hogy a részecskék együttesen nagyjából egyenletesen töltik-e ki a rendelkezésükre álló teret. Ez után számítsuk ki az eloszlást úgy is, hogy az egyik (célszerűen a többségi) komponens részecskéit figyelmen kívül hagyjuk. Ha most exponenciális lecsengésű, elnyúlt eloszlást kapunk, az annak a jele, hogy a vizsgált komponens részecskéi aggregációra hajlamosak, míg egy esetleges Gauss-szerű eloszlás az ilyen hajlam hiányát jelzi.

Módszerünket alkalmaztuk metanol,<sup>11</sup> acetonitril<sup>14</sup> és dimetil szulfoxid<sup>15</sup> vizes oldatainak felületi rétegére is. Eredményeink minden esetben az oldott molekulák erős felületi aggregációs hajlamát igazolták. Ezt az aggregációs hajlamot illusztrálja a 10. ábra, mely e három rendszer 1.5-3 mol %-os tömbfázisbeli koncentrációjú oldatának felületi rétegről készült egy-egy pillanatfelvételt mutat. (Meg kell jegyezni, hogy az oldott molekulák koncentrációja e rendszerek felületi rétegében adszorpciójuk miatt már 25-40 mol %).



**10. Ábra.** Szimulációs pillanatfelvétel metanol (fent), acetonitril (középen) illetve dimetil szulfoxid (lent) 1.5-3 mol %-os vizes oldatának határ-felületi rétegről. Az oldott molekulák adszorpciója miatt koncentrációjuk e rétegben 25-40 mol %. Jól látható az oldott molekulák felületi rétegbeli laterális aggregációja.

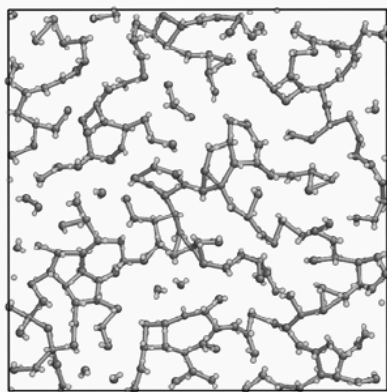
### 3.6. Laterális kölcsönhatások

A valóban határfelületi molekulák teljes listájának pontos ismerete azt is lehetővé teszi, hogy megvizsgáljuk a határfelületi molekulák egymás közötti kölcsönhatásainak erősségét, és összevessük mindezt a tömbfázisbeli molekulák közötti kölcsönhatások erősségével. Mivel a felületi feszültség jelenségének molekuláris szintű oka a határfelületi részecskék erős vonzó kölcsönhatásainak hiánya a felület irányában, így a határfelületi részecskék között esetlegesen fellépő, a tömbfázisbelieknél erősebb laterális kölcsönhatások a felületi feszültséget hatékonyan csökkenthetik.

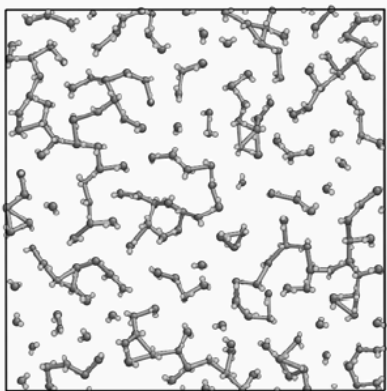
Eredményeink azt mutatták,<sup>18</sup> hogy víz-apoláros határfelületeken egy valóban határfelületi vízmolekula a saját rétegbeli vizekkel átlagosan 55-65%-kal erősebben hat kölcsön, mint a második vagy harmadik rétegbeli vízmolekulák. Apoláros folyadékok felületén nem tapasztaltunk hasonló jelenséget,<sup>18</sup> itt az első réteg molekuláinak rétegen belüli kölcsönhatása csak alig, átlagosan 1-3%-kal bizonyult erősebbnek, mint a következő rétegekben.

A vízmolekulák határfelületi rétegében tapasztalt erős laterális kölcsönhatások oka a felületi vízmolekulák orientációs preferenciáiban keresendő, hiszen ezek a molekulák igyekeznek úgy orientálódni, hogy a felület közelségéből eredő kölcsönhatási energia hiányukat minél hatékonyabban csökkenthessék. Ezért várható, hogy a felületi rétegben fellépő laterális hidrogénkötések száma is meghaladja a következő rétegekben lévő értéket. Eredményeink azt mutatták, hogy ez a különbség elég nagy a két dimenziós perkoláció küszöbének átlépéséhez is: míg a felületi rétegben az esetek több mint 95 %-ában találtunk a szimulációs cella teljes felületére kiterjedő, azaz perkoláló laterális hidrogénkötéses hálót, addig a második rétegben ilyet soha nem tapasztaltunk.<sup>10</sup> Az első és második rétegbeli vízmolekulák laterális hidrogénkötéses hálója közötti különbséget a 11. ábra szemlélteti.

### FELÜLETI RÉTEG



### MÁSODIK RÉTEG



**11. Ábra.** Szimulációs pillanatfelvétel víz folyadék-gőz határfelületén a valóban határfelületi molekulák rétegeről (fent), illetve a felület alatti második molekuláris rétegről (lent). Az ábra a molekulák közötti laterális hidrogénkötéseket is mutatja (vonalak). Látható, hogy míg a molekulák laterális hidrogénkötéses hálója a felületi rétegben perkolál, addig a második rétegben perkoláció nem tapasztalható.

### Köszönetnyilvánítás

A munka az OTKA támogatásával készült (projektszám: 75328). A szerző az MTA Bolyai János kutatási ösztöndíjasa,

amiért szintén köszönetet mond. Köszönöm Darvas Máriának a kézirat gondos és alapos átolvasását és kritikai észrevételeit.

### Hivatkozások

1. Linse, P. *J. Chem. Phys.* **1987**, *86*, 4177-4187.
2. Benjamin, I. *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 1432-1445.
3. Pandit, A. S.; Bostick, D.; Berkowitz, M. L. *J. Chem. Phys.* **2003**, *119*, 2199-2205.
4. Jorge, M.; Cordeiro, M. N. D. S. *J. Phys. Chem. C* **2007**, *111*, 17612-17626.
5. Chowdhary, J.; Ladanyi, B. M. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 15442-15453.
6. Jorge, M.; Jedlovsky, P.; Cordeiro, M. N. D. S. *J. Phys. Chem.*, nyomdában.
7. Chacón, E.; Tarazona, P. *Phys. Rev. Lett.* **2003**, *91*, 166103.
8. Chacón, E.; Tarazona, P. *J. Phys.: Condens. Matter* **2005**, *17*, S3493-S3498.
9. Willard, A. P.; Chandler, D. *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114*, 1954-1958.
10. Pártay, L. B.; Hantal, Gy.; Jedlovsky, P.; Vincze, Á.; Horvai, G. *J. Comp. Chem.* **2008**, *29*, 945-956.
11. Pártay, L. B.; Jedlovsky, P.; Vincze, Á.; Horvai, G., *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 5428-5438.
12. Darvas, M.; Pojják, K.; Horvai, G.; Jedlovsky, P. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 134701.
13. Darvas, M.; Pártay, L. B.; Jedlovsky, P.; Horvai, G., *J. Mol. Liq.* **2010**, *153*, 88-93.
14. Pártay, L. B.; Jedlovsky, P.; Horvai, G., *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113*, 18173-18183.
15. Pojják, K.; Darvas, M.; Pojják, K.; Horvai, G.; Jedlovsky, P. *J. Phys. Chem. C*, közlésre beküldve.
16. Pártay, L. B.; Horvai, G.; Jedlovsky, P. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 4754-4764.
17. Hantal, Gy.; Terleczy, P.; Horvai, G.; Nyulászi, L.; Jedlovsky, P. *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113*, 19263-19276.
18. Hantal, Gy.; Darvas, M.; Pártay, L. B.; Horvai, G.; Jedlovsky, P. *J. Phys.: Cond. Matter*, nyomdában.
19. Hore, D. K.; Walker, D. S.; Richmond, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1800-1801.
20. Chen, H.; Gan, W.; Lu, R.; Guo, Y.; Wang, H. F. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 8064-8075.
21. Wang, H. F., személyes közlés.
22. Jedlovsky, P.; Vincze, Á.; Horvai, G. *J. Chem. Phys.* **2002**, *117*, 2271-2280.
23. Jedlovsky, P.; Vincze, Á.; Horvai, G. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, *6*, 1874-1879.
24. Jedlovsky, P.; Předota, M.; Nezbeda, I. *Mol. Phys.* **2006**, *104*, 2465-2476.
25. Zaninetti, L.; *Phys. Lett. A* **1992**, *165*, 143-147.
26. Idrissi, A.; Damay, P.; Yukichi, K.; Jedlovsky, P. *J. Chem. Phys.* **2008**, *129*, 164512.

### Computer simulation modeling of fluid interfaces

The development of various experimental techniques that can selectively probe molecules located right at the boundary of two phases as well as the rapid spreading of high performance computers led to an intensive investigation of the molecular level structure of fluid interfaces in the past two decades. However, any meaningful comparison of the simulated results with experimental data requires that the same, truly interfacial molecules are taken into account in the evaluation of the simulation results than what contribute to the experimental signal. Further, any meaningful analysis of the interfacial properties in a computer simulation naturally requires the knowledge which molecules are actually right at the boundary of the two phases.

The commonly used practice of defining the interface as the region characterized by intermediate densities of the components between the values characteristic of the two bulk phases can easily lead to the misidentification of some bulk phase like molecules as interfacial, and conversely, some truly interfacial molecules as bulk phase ones, resulting in a systematic error of the results of unknown magnitude. To avoid this problem several methods were proposed to determine the intrinsic interface between the two phases and to identify the molecules that are located right at the boundary of the two phases. Recently our research group has also developed such a method, called Identification of the Truly Interfacial Molecules (ITIM), which compares favorably with the other existing intrinsic methods both in terms of precision and computational efficiency. The ITIM method is based on moving probe spheres of a given radius along a set of test lines perpendicular to the macroscopic plane of the interface, starting from the bulk of the opposite phase. Once the probe sphere touches a molecule of the phase of interest it is stopped, and the molecule touched is marked as interfacial. Once the probe sphere is moved along all the test lines the full list of the truly interfacial molecules is identified. Besides the list of the truly interfacial molecules the method also results in a list of points approximating the geometric covering surface of the phase of interest. Further, disregarding the already identified molecules and repeating the entire procedure the list of the molecules constituting the subsequent molecular layers can also be determined.

The ITIM method provides a unique opportunity of characterizing the roughness of the surface of the phase of interest. However,

such a characterization obviously requires the use of at least two independent parameters, i.e., a frequency-like and an amplitude-like one. To determine these parameters we proposed the following method. The average normal distance of two surface points (i.e., their distance within the macroscopic plane of the surface) rises linearly at small distances as a function of their normal distance (i.e., their distance along the macroscopic surface normal), but gradually turns to a constant plateau at larger distances. The slope of the linearly rising part can serve as the frequency-like parameter, whilst the constant value of the plateau can characterize the amplitude of the wavy surface.

Having the full list of the truly interfacial molecules identified the properties of the interfacial layer can be meaningfully characterized in various respects. Thus, the density profile of the molecules constituting the subsequent molecular layers beneath the surface can provide information on the thickness of these layers as well as on their average distance, and hence on the packing of the molecules at the surface. In particular, the distance of the density peaks of the truly surface layers at liquid-liquid interfaces can provide information on the interfacial thickness. The surface orientation of the molecules and, in particular, the dependence of the orientational preferences on the local curvature of the surface can also be analyzed in detail. Further, the use of the ITIM method provides a simple and unique way of characterizing surface adsorption of the components in mixtures, and opens the way of investigating lateral intermolecular interactions as well as lateral self-aggregation of the components at the surface of mixtures.

# Evolúciós módszerek ultragyors kinetikai eredmények hatékony kiértékelésére

KESZEI Ernő\* és KOVÁCS Balázs

ELTE Kémiai Intézet Fizikai Kémiai Tanszék és Reakciókinetikai Laboratórium, 1518 Budapest 112, Pf. 32, Magyarország

## Prológus

Evolúciós módszerek gyűjtőnéven több olyan heurisztikus alapon működő optimalizációs eljárás ismeretes, amelyeknek segítségével analitikusan nem megoldható bonyolult feladatok lehetséges megoldásainak adaptív szaporításával juthatunk el egy „jó” megoldáshoz. A minta a természetben lejátszódó folyamatokból eredeztethető, amelyek a fajok kialakulásához vezettek.<sup>1</sup> Kezdetben a számítások célja a természetes evolúció számítógépes vizsgálata volt, de hamar kiderült, hogy a számítógépes modellekben szereplő „gén” képesek nehezen vagy nem egyértelműen megoldható feladatok megoldásait is kódolni, így a genetikus evolúció során a megoldások sokasága oly módon alakítható, hogy azok egyre közelebb jutnak az optimális megoldáshoz.<sup>2</sup>

Jelen cikkben először felvázoljuk az ultragyors kinetikai méréseknek azt a jellegzetességét, ami az eredmények konvolúció általi torzításához vezet, majd bemutatjuk ezen a konkrét példán egy genetikus algoritmus részletes működését, amely igen hatékony dekonvolúciót tesz lehetővé.

## 1. Bevezetés

Az ultragyors reakciókinetikai mérések célja elemi reakciók molekuláris történéseinek kísérleti nyomkövetése. Elemi reakciók során a molekulák kémiai kötése a rezgések periódusidejének nagyságrendjében szakadnak fel, és új kötések is ebben az időtartományban alakulnak ki. Az elemi reakciókat kondenzált fázisokban kísérő szolvatáció karakterisztikus ideje szintén ebbe a nagyságrendbe esik. E folyamatok legfeljebb néhány pikoszekundum alatt lejátszódnak, ezért azok kellő időfelbontású megfigyeléséhez szubpikoszekundumos időfelbontásra van szükség. Ezt a felbontást az 1980-as években kifejlesztett erősített impulzuslézerekkel sikerült elérni. A kémiai alkalmazások kifejlesztéséért<sup>3-5</sup> Zewail 1999-ben Nobel-díjat kapott. Az általa „femtokémia” néven elterjesztett módszerekről 1999-ben magyarul is megjelent egy összefoglaló munka.<sup>6</sup> A következőkben röviden vázoljuk annak a lehetőségét, hogyan lehet szubpikoszekundumos időskálán reakciókat elindítani, majd azokat ugyanezen az időskálán mérésrel nyomkövetni.

### 1.1. Elemi reakciók kísérleti nyomkövetése

Szubpikoszekundumos időskálán –  $10^{-14}$  másodperc körüli időfelbontással – nem lehet időt mérni semmilyen elektronikus berendezéssel, hiszen a leggyorsabb processzorok kb. 100 GHz frekvenciájának is mintegy

10 ps órajel-hosszúság felel meg. A megoldás a fény véges terjedési sebességének kihasználásával lehetséges. A reakciót indító és a reakció közbeni változásokat mérő lézerimpulzusok között beállított 0,3  $\mu\text{m}$  fényúthossz-különbség kb 1 fs (1 femtoszekundum =  $1 \times 10^{-15}$  s) időkülönbséget jelent. A femtokémiai kísérletekben egy igen intenzív ultragyors lézerimpulzust félig áteresztő tükörrel kettéválasztanak. A nagyobb fényerősségű résszel (ennek teljesítménye  $10^{12}$  W/cm<sup>2</sup> nagyságrendű) elindítják a reakciót. A kis fényerősségű részt egy elektronikusan vezérelhető helyzetű tükör mozgatásával késleltetik, majd segítségével detektálják a reakció közben bekövetkező fotofizikai és fotokémiai változásokat. Ennek egyik alapvető módja a reakció során kibocsátott fluoreszcencia-foton detektálása. A fluoreszcencia lehet spontán (pl. gerjesztett állapot dezaktiválódásakor kibocsátott), vagy a késleltetett impulzus gerjesztésének hatására keletkező állapot bocsáthatja ki azt. A másik alapvető mód a reagáló rendszer abszorpciójának mérése. A gerjesztő és mérő impulzusok kibocsátását követően a detektálásra hagynak annyi időt (tipikusan néhány mikroszekundumot), amíg a detektáló elektronikus berendezések elvégezhetik a mérést, és visszaállnak a következő mérésre alkalmas állapotba. Ezután indul az újabb impulzuspár, és az azt követő mérés. A 2000-es évek elején használatos ultragyors lézerberendezések ismétlési frekvenciája kHz nagyságrendű, így a mérés másodpercenként kb. ezerszer elvégezhető, ami javítja a jel/zaj viszonyt. Előre rögzített számú mérés elvégzése után a késleltetést megváltoztatják, és indulhat az új méréssorozat. A méréssorozatok befejezésekor a késleltetési idő függvényében mért abszorpciát, illetve fluoreszcencia-intenzitást jegyzik fel mérési eredményként.

A reakcióelgyben lévő prekursor molekulák hatékony gerjesztésére általában csak egy szűk energia-intervallumon belüli fotonok alkalmasak, ezért a gerjesztő impulzus spektrális szélessége nem lehet túlzottan nagy. Az impulzus időbeli és spektrális szélességére érvényes határozatlansági reláció<sup>7</sup> következtében annak időbeli kiterjedése alulról korlátos. Látható fény esetében a lézerimpulzus 5 nm-es spektrális félérték-szélessége kb. 100 fs alsó határt jelent az időbeli félérték-szélességére nézve. Mivel az elemi reakciók karakterisztikus ideje – az unimolekulás sebességi együtthatók reciprok értéke, illetve a fluoreszcencia-élettartamok – a néhányszor tíz fs-tól a néhány száz fs-ig terjed, ezért a 100 fs nagyságrendű impulzusszélesség a mért kinetikai jeleket eltorzítja. A torzítás geometriailag egy „simító hatásként”, matematikailag konvolúcióként értelmezhető.<sup>6</sup>

\*Főszerző. Tel.: 1-372-2500/1904; fax: 1-372-2592; e-mail: keszei@chem.elte.hu

A mérések során mindig fellépő konvolúció értelmezése során alkalmazzuk a képfeldolgozásban használatos elnevezéseket. Eszerint a mérendő kinetikai válaszfüggvényünk az *objektum*, azt a *torzító függvény* változtatja meg, a mért jel pedig a *képfüggvény*. Ezeket a megfelelő angol szavak (*object*, *spread* és *image*) kezdőbetűi alapján jelöljük rendre  $o$ ,  $s$  és  $i$  betűkkel. Az  $o(t)$  függvény természetesen tartalmazza a koncentrációk időbeli változása mellett a (specifikus) abszorptivitásokat, illetve fluoreszcencia-detektálás esetén az emittanciákat is. Az  $s(t)$  függvény a részletes számítások alapján<sup>6</sup> kezelhető úgy, mint a gerjesztő és mérő impulzusok *korrelációja*. (Ennek gyakorlati következménye az  $s(t)$  függvény további kiszélesedése az egyes impulzusokhoz képest.) Ezeknek a jelöléseknek a felhasználásával a mért képfüggvényt a következőképpen írhatjuk fel:

$$i(\tau) \approx \int_{-\infty}^{\infty} o(t) s(\tau - t) dt \quad (1)$$

A  $\approx$  jel arra utal, hogy a fenti kifejezés csak kis abszorbancia-változások esetén megfelelő pontosságú. Tekintettel azonban arra, hogy az igen rövid ideig tartó gerjesztés nem hoz létre túl sok reaktánsmolekulát, ez általában nagyon jó közelítéssel teljesül. Az (1) integrálegyenlet éppen az  $o$  és  $s$  függvények *konvolúcióját* írja le. Szokás ezt a matematikában használatos egyszerűbb jelöléssel az alábbi alakban is felírni:

$$i = o \otimes s \quad (2)$$

A kémikus az elemi reakció részleteit természetesen nem a torzított képfüggvény, hanem az eredeti objektumfüggvény alapján tudja pontosan felderíteni, ezért a femtokémiai mérési eredmények értelmezésének elengedhetetlen velejárója a fenti integrálegyenlet megoldása (vagy azzal egyenértékű eljárás), amit *dekonvolúciónak* nevezünk.

## 2. Dekonvolúciós módszerek

Amint azt az (1) egyenletből láthatjuk, a konvolúciós művelet során az objektumfüggvénynek az  $s$  függvénnyel számított mozgó átlagát kapjuk. Ennek a műveletnek nem létezik egyszerű inverz művelete, ezért van szükség az integrálegyenlet megoldására. Erre több módszer ismeretes.

A femtokémiai mérések során legelterjedtebben az ún. *rekonvolúciós* módszer használatos. Eszerint a vizsgált reakcióról gondosan megtervezett kísérletekkel kiderítjük, mi lehet annak a mechanizmusa. Az adott mechanizmushoz tartozó differenciálegyenletek megoldásával kapjuk a kinetikai válaszfüggvényt (az objektum) konkrét kifejezését, amiben csak a függvény paramétereit kell meghatározni. Ezt úgy végezzük el, hogy az objektumot konvolváljuk a torzító  $s$  függvénnyel, majd az így kapott *rekonvolvált* függvény paramétereit becsüljük oly módon, hogy azt illesztjük a képfüggvény mért adataihoz.<sup>8</sup>

Ezzel az eljárással két probléma van. Egyrészt igen gyakran nem ismerjük a reakció mechanizmusát annak bonyolultsága miatt. (Ez az eset pl. fehérje- vagy DNS-molekulák vizsgálata esetén.) Másrészt a konvolúció következményeképpen a kinetikai és fotofizikai paraméterek általában korreláltak a rekonvolúció elvégzésekor mindig felmerülő „zérus időpont” paraméterrel. Ez utóbbi azt az

időpontot jelenti, amikor a mérő impulzus maximálisan átfed a gerjesztő impulzussal, amit a mozgó átlag számításánál kell figyelembe venni. Az említett korreláció következménye általában a kinetikai és fotofizikai paraméterek torzítása.

A *direkt dekonvolúciós* módszerek alkalmazásához nincs szükség konkrét modellfüggvényre, és nincs szükség a „zérus időpont” meghatározására sem. Sok változatuk van, de alapvetően két csoportba oszthatók.

Az egyik csoport azon alapszik, hogy az  $o$  és  $s$  függvények Fourier-transzformáltjainak *szorzata* éppen a konvolváltjuk Fourier-transzformáltja. Mivel a szorzásnak létezik egyszerű inverz művelete, ezért a (konvolvált)  $i$  függvény Fourier-transzformáltját elosztva az  $s$  függvény Fourier-transzformáltjával, éppen a keresett  $o$  függvény Fourier-transzformáltját kapjuk eredményül – *elméletben*. A gyakorlatban azért nem, mert minden adatsor mindig tartalmaz hibákat. Ha mást nem, akkor digitalizációs csonkítási vagy kerekítési hibákat. A hibák pedig végső soron azt eredményezik, hogy az (1) integrálegyenletnek *végtelen sok* megoldása lesz, amikből a számbázis pontosságától és az  $i$  valamint  $s$  függvények hibatartalmától függően a fenti eljárásban kapott becslött  $o$  függvény Fourier-transzformáltjában a nagy frekvenciáknál hatalmas amplitúdókat találunk.<sup>6</sup> Az inverz Fourier-transzformáció emiatt egy nagy amplitúdóval igen gyorsan oszcilláló eredményt ad, ami természetesen nem a keresett kinetikai függvény, hiába megoldása az (1) egyenletnek. (Az eredmény persze érthető; az  $s$  függvény a gyorsan oszcilláló zajkomponenst mozgó átlagolással közel zérusra „simítja ki”.)

A fenti dekonvolúciós eljárást *inverz szűrésnek* nevezzük.<sup>9</sup> A digitális jelfeldolgozás során a szűrés a jel Fourier-transzformáltjának *szorzását* jelenti egy alkalmas függvénnyel, ezért annak *osztását* valamely függvénnyel illelhetjük ezzel a névvel. Ennek a kihasználásával lehet az amúgy használhatatlan módszert használhatóvá tenni; további szűréssel el lehet tüntetni a nagyfrekvenciás komponenseket, minekutána az inverz Fourier-transzformáció már jobbára zajmentes eredményt ad. Ennek azonban ára van; a nagy frekvenciák kiszűrésével a dekonvolvált elveszíti képességét a gyors változásra. Emiatt egyrészt valamennyire „simított” lesz az eredeti  $o$  függvényhez képest, másrészt megjelennek benne nagy hullámhosszú, lassú oszcillációk. Ez a két hiba mindig fellép valamilyen mértékben, így az inverz szűréssel kapott dekonvolvált a zaj csökkenése és a lassú hullámzások erősödése közötti optimum kialakításával egy kompromisszumos megoldás.

A direkt dekonvolúciós módszerek egy másik nagy csoportja az *iteratív dekonvolúció*.<sup>10, 11</sup> Ennek lényege az, hogy az  $i$  képfüggvényből, mint az  $o$  objektumfüggvény nulladik közelítéséből kiindulva (jelölje ezt  $\hat{o}_0$ ) kiszámítjuk az  $\hat{o}_0 \otimes s$  rekonvolváltat, és megvizsgáljuk, mennyire tér az el az  $i$  képfüggvénytől. Az eltérést valamilyen algoritmus szerint korrekcióként alkalmazzuk az  $\hat{o}_0$  közelítésre, így kapjuk az  $\hat{o}_1$  közelítést. Az eljárást az így kapott következő közelítéssel is megismételjük, majd addig folytatjuk, amíg a rekonvolvált eltérése az  $i$  képfüggvénytől kisebb lesz, mint az előre megadott konvergenciakritérium. A konvergencia gyorsítására, illetve a zaj és a lassú

hullámzások csökkentésére sok különböző eljárás ismeretes, amelyek változó minőségű dekonvolvált eredményeznek. Matematikai megfontolások alapján arra a következtetésre juthatunk, hogy az iteratív módszerek is ugyanazon problémákkal küzdenek, mint az inverz szűrés. Kis zajtartalmú megoldás általában lassú hullámzással jár együtt, és csak a két „mellékhatás” optimuma alakítható ki, a kétféle hibaforrás pedig csak arányaiban változtatható.

A dekonvolúciós irodalom<sup>10</sup> és korábbi kutatásaink<sup>11</sup> alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy mind a lassú hullámzás, mind a nagyfrekvenciás zaj akkor csökkenthető hatékonyan, ha a várt megoldásfüggvény alakjára vonatkozó ismereteinket minél jobban beépítjük a dekonvolúciós eljárásba. Ez pl. iterációs módszereknél az iteráció során kialakuló becslt objektumfüggvényre vonatkozó kényszerfeltételek formájában adható meg<sup>10,11</sup> többnyire heurisztikus alapon. Ez vezetett minket arra, hogy egy közismerten heurisztikus módszer, a genetikus algoritmusok, illetve tágabb értelemben az evolúciós módszerek alkalmazására terelődött a figyelmünk. Ezek a módszerek „ki tudják kerülni” a determinisztikus módszerek esetén nehezen kikerülhető lassú hullámzást, és lehetőséget nyitnak az elvárt függvényalak kellő mértékű figyelembevételére is. Emellett hatékonyabbak az egyszerű iterációs módszereknél, mivel a megoldáshoz vezető iterációk során egyszerre több megoldásfüggvény közelítését teszik lehetővé. Az irodalomban eddig nem sok előfordulását találtuk az evolúciós algoritmusok dekonvolúcióra történő alkalmazásának, de azok nagyon perspektivikus megoldásnak tűnnek, így várhatóan terjed majd az alkalmazásuk.

### 3. Evolúciós módszerek optimalizációs alkalmazása, különös tekintettel a genetikus algoritmusokra

Numerikus feladatok megoldására alkalmazott evolúciós módszerek (szokásos angol nyelvű elnevezéssel *evolution computing*) történeti kialakulásuk során különböző neven váltak ismertté. Mindegyikük az 1960-as évek elején-közepén fejlődött ki, és egyaránt a fajok kialakulásának természetes kiválasztódásra alapozott stratégiáját követték módszereikben. A máig fennmaradó irányzatok közül az *evolúciós stratégiák*,<sup>12</sup> az *evolúciós programozás*,<sup>13</sup> valamint a genetikus *algoritmusok*<sup>2</sup> váltak maradandó alkotórészeivé az optimalizációs módszerek arzenáljának. Ezek közül a genetikus algoritmusok Holland és tanítványai által történt megfogalmazása kiemelkedik egyrészt az alkalmazott operátoroknak a természetes kiválasztódás során is előforduló legteljesebb köre, másrészt az elméleti megalapozottság szempontjából. Az említett módszerek kezdetben nagymértékben „kanonizáltak” voltak, az utóbbi 20-30 év során viszont eléggé szabadon értelmezve kerültek alkalmazásra. Amint a cikk további részében látni fogjuk, munkánk során mi is ennek a szabad értelmezésnek a jegyében alkalmaztuk a klasszikus módszereket.

Az általános genetikus algoritmus a következőképpen foglalható össze.

Az adott probléma – esetünkben a dekonvolúció – megoldását

mint egy *populáció* egy *egyedét* jelenítjük meg. Az egyed egy lehetséges megoldás, a populáció pedig együtt számontartott megoldások összessége. A megoldások (egyedek) *értékelése* során kiszámítjuk azok *rátermettségét* (angolul: *fitness*), ami a megoldástól elvárható tulajdonságok teljesítésének mértéke. A nagy rátermettséggel rendelkező egyedeket nagyobb valószínűséggel *választjuk ki* a szaporításra, ami általában két szülő *keresztezésével* történik. (A keresztezést szokás *rekombinációnak* is nevezni, két haploid kromoszóma diploiddá egyesülésére utalva.) A keresztezéssel létrejött új egyed-jelöltet először *mutációnak* vetjük alá, ezt követően válhat *utóddá*, egy lehetséges új egyedde. Elegendő számú utód létrehozása után a következő generáció *kiválasztása* történik. Ez vagy csak az utódgenerációból, vagy a szülők és utódok együtteséből történhet, de van olyan eljárás is, ahol a szülők generációjából csak a legrátermettebb(ek) kerül(nek) be az új generációba, egyébként az az utódokból áll. (Ezt nevezik *elitizmusnak*, ami garantálja, hogy az új generáció legrátermettebb egyede soha ne legyen kevésbé rátermett, mint a megelőző generációé.)

Az eljárás mindig a *kezdeti populáció* előállításával indul, majd a generációk fentebb vázolt megújításával folytatódik. Minden egyes generáció egy új iterációs lépésként értelmezhető. Az iterációt addig folytatjuk, amíg elérünk egy megfelelő konvergencia-kritériumot a legrátermettebb egyed esetében, vagy meghaladjuk a generációk számának felső korlátját. Az eljárás mindkét esetben befejeződik, és megoldásként az aktuális generáció legrátermettebb egyede – a *nyertes* – lesz az eljárás eredménye.

A „kanonikus” genetikus algoritmusban a *genotípust* egy *bináris jelsorozat* (angolul: *string*) kódolja, amit *kromoszómának* szokás nevezni. Ebből számítható ki a konkrét megoldás, a *fenotípus*. A kezdeti populáció egyedeit általában ennek a jelsorozatnak teljesen véletlen generálásával alakítják ki. A genetikus operátorok a bináris jelsorozatnak megfelelően bináris műveleteket végeznek; aminek hatására a 0-ból és 1-ből álló jelsorozat megváltozik.

Az optimalizálási feladatok sokrétűsége miatt a klasszikus algoritmus hamar szűk keretnek bizonyult. Az egyik legkézenfekvőbb változtatás a bináris jelsorozat helyett valós számokból álló vektorok alkalmazása, amelynek elemei pl. lehetnek egy optimális megoldás paraméterei, de a vektor lehet maga a megoldás is. (Utóbbi esetben természetesen nincs szükség fenotípusra.) Valós jelsorozat esetén a genetikus operátorok nem bináris műveleteket végeznek, hanem *aritmetikai* műveleteket. Gyakran célszerű a kezdeti populációt oly módon előállítani, hogy egyedei ne teljesen véletlenszerűek legyenek, hanem eleve rendelkezzenek jelentős mértékű rátermettséggel. Az algoritmusok még abban is különbözhetnek, hogy a számítás során egy egyed kódolásához két kromoszómát alkalmaznak-e (*diploid* szaporodás), vagy csak egyet (*haploid* szaporodás). A genetikus algoritmusok sajátja, hogy több egyedből áll a populáció, ebből választanak ki alkalmanként két szülőt a keresztezéshez, és a kiválasztáson és a keresztezésen túlmenően mutációt is alkalmaznak. A tágabb értelemben vett evolúciós módszerek esetében ezek nem mindegyikét alkalmazzák a megoldás keresése során.



#### 4. Ultragyors fluoreszcencia-lecsengés dekonvolúciója

A második fejezetben említettük, hogy az elfogadhatóan kis zajtartalmú dekonvolvált adatsorokban mindig megjelenik egy lassú „hullámmás”, ami eltorzítja azokat a valódi, torzítatlan jelhez képest. Ez a maradék torzítás a legnagyobb mértékben olyan jelek esetén lép fel, amelyeknek szakadása is van. Ilyen az 1. ábrán látható reaktáns jellegű jelsorozat is, amely a gerjesztés hatására pillanatszerűen keletkezett reaktáns átalakulását mutatja. A femtokémiai gyakorlatban ilyen pl. a gyakran előforduló fluoreszcencia-lecsengés; a gerjesztett állapot egy fluoreszcens foton leadásával elveszíti gerjesztettségét (és esetleg ezt követően tovább reagál). Kondenzált közegben a folyamat nem egyszerűen exponenciális függvények összegeként jelenik meg, ezért általában nem alkalmazható az egyszerű vagy kettős exponenciális fluoreszcencia-lecsengés mint modellfüggvény. Ennek megfelelően a rekonvolúciós eljárás sem alkalmazható, így szükség van a direkt dekonvolúcióra. A dekonvolúció során a legnagyobb kihívás a gerjesztéskor lépcsőszerűen felugró jel éles maximumának torzításmentes helyreállítása. A kevésbé „hegyes” időfüggvények ennél könnyebben dekonvolválhatók, ezért a dekonvolúció hatékonyságának vizsgálatára egy ilyen jellegű függvényt választottunk.

A dekonvolúciót először szintetikus adatokkal végeztük, mely esetben ismerjük az eredeti, konvolváltatlan jelet is. Ez lehetőséget kínál a dekonvolúciós eljárás sikerességének pontos megítélésére. A szintetikus adatokat egy fluoreszcencia-lecsengésről beszámoló részletes közlemény<sup>14</sup> alapján a következőképpen állítottuk elő. A torzítatlan  $o(t)$  jelet az

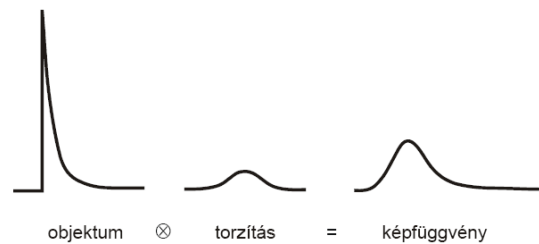
$$I_f = 0,9e^{-\frac{30\text{fs}}{t}} + 0,1e^{-\frac{150\text{fs}}{t}} \quad (3)$$

összefüggés szerint számítottuk. Ez megfelel egy 30 fs és egy 150 fs élettartamú gerjesztett állapot lecsengésének. Ezt a jelet konvolváltuk egy 330 fs félértékű  $s(t)$  műszer-válaszfüggvénnyel, majd a konvolvált jelből 11 fs időközönként mintát vettünk. Végezetül az így keletkezett jelsorozat minden eleméhez a maximális intenzitású érték 0,5 százaléknak megfelelő szórású, zérus várható értékű normális eloszlású zajt adtunk. Az így kapott jelsorozat jól megfelel a jelenlegi tipikus mérési körülményeknek.

##### 4.1. A kezdeti populáció előállítás

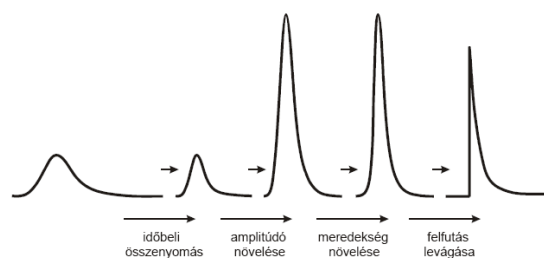
Korábbi tapasztalataink alapján<sup>15</sup> a teljesen véletlenül előállított kezdeti populáció evolúciója olyan mértékű zajt „örökölt” a kiindulási generációtól, amelyet semmilyen módszerrel nem lehetett kiküszöbölni az evolúció során. Ezért már első próbálkozásaink is arra irányultak, hogy egy jelentős rátermettségű kezdeti populációt állítsunk elő. Eleinte interaktív módon, a felhasználó próbálgatásaival hoztuk létre a kezdeti populációt a mért (konvolvált) jelsorozat alakításával, majd később ezt egyszerű evolúciós módszerek alkalmazásával automatikus eljárássá fejlesztettük.

Ehhez az alábbi megfontolások vezettek minket. A konvolúció hatására az eredeti, konvolváltatlan jel a következő átalakulásokat „szenved el” (1. ábra). Amint az ábrán látható, a konvolúció a torzítatlan jelet *időben kiszélesíti*, annak *amplitúdóját csökkenti*, a változások *meredekségét csökkenti*, valamint *eltünteti a szakadást*.



1. Ábra. A kinetikai jel torzulása a gerjesztő és mérő impulzusok (torzítás) hatására.

Ennek megfelelően, ha az eredeti, konvolváltatlan jelet helyre akarjuk állítani, ezeket a hatásokat kell „megfordítani”, azaz a jelet *időben összenyomni*, az *amplitúdóját növelni*, a változások *meredekségét is növelni*, valamint a szükséges *szakadást kialakítani*. Erre szolgálnak a megfelelő műveleteket végző *teremtési operátorok* (2. ábra).



2. Ábra. A teremtési operátorok hatása a mért (torzított) jelle.

Tapasztalataink alapján az amplitúdó növelése és a szakadás helye nagymértékben befolyásolták az adott kezdeti populációval a generációk változása során elérhető legjobb megoldás minőségét. Rosszul elhelyezett szakadás esetén semmiképpen nem sikerült helyreállítani az objektum hirtelen felfutását, kicsire választott amplitúdót sem lehetett érdemben megnövelni. (Ez utóbbit az átlagolás miatt semmiképpen sem lehet keresztezésekkel növelni, csak mutációval.) Ezt a két műveletet ezért a következő algoritmus segítségével „kísérletezi ki” az automatizált eljárás.

Először inverz szűréssel közelíti a dekonvolváltat. Az így kapott jel maximuma és az első nemzérus érték között közepesen elhelyezkedő mérési adat elég széles környezetében egyenletes eloszlással kijelölt szakadási pontokkal generál kezdeti populációkat, a felhasználó által megadott egyéb teremtési paramétereknek ugyancsak egyenletes eloszlásból történő véletlen választásával. Az így előállt nagyszámú kezdeti populáció mindegyikét szaporítja 50 generáción keresztül, és megvizsgálja, melyik közülük a legrátermettebb. Az ehhez tartozó szakadási hely lesz a következő fázis kiindulási paramétere, ami körül szűkebb környezetben jelöl ki szakadási pontokat. Ebben a fázisban a többi teremtési paraméter (összenyomás, amplitúdónövelés, meredekség-növelés) már normális eloszlásból kerül kiválasztásra, amikkel ismét nagyszámú kezdeti populációt hozunk létre, és mindegyiknek eltárolódnak a teremtési paraméterei. Minden populáció ismét 50 generáción keresztül szaporodhat. A szaporítás azonban ebben a fázisban 20-szor egymás után ismétlődik, a véletlen generátor különböző sorozatai mellett. A 20 szaporítás mindegyikében feljegyezzük, melyik tartalmazta a legrátermettebb egyedet. Amelyik populáció a legtöbbször érte el a legjobb eredményt, azt tekintjük a teremtés „nyertesének”, és annak szakadási hely és



amplitúdónövelés értékeivel végezzük el a végső genetikus algoritmus kezdeti populációjának kialakítását.

#### 4.2. A nyertes kezdeti populáció adaptív szaporítása

A tulajdonképpeni genetikus algoritmus az előzőekben leírt módszerrel kikísérletezett optimális teremtési paraméterekkel indul, és ezek alapján hozza létre az immár nagyfokú rátermettséget mutató kezdeti populációt. Ennek minden egyede egy valós vektor (haploid kromoszóma), ami a megoldást reprezentálja, fenotípus képzése nem szükséges. (Ez a valós vektor a megoldás során keresett konvolválatlan jelsorozat egy  $\hat{o}$  közelítése.) A keresztezéshez a szülőket módosított *rulett-kerék* módszerrel<sup>16-17</sup> választjuk ki, rátermettségükkel arányos valószínűséggel. A rátermettséget dinamikusán skálázzuk, aminek eredménye az adaptáció során a mért jel és a rekonvolvált közötti egyre csökkenő eltérések mellett is egy kiegyensúlyozottan széthúzott rátermettség-eloszlás. Maga a keresztezés a szülők egyszerű átlagolása; az átlag lesz a leendő utód. Mielőtt azonban belép a következő generációba, egy *mutáción* esik át.

A mutáció ennek a genetikus algoritmusnak nagyon meghatározó lépése. Bármely két szülő átlaga ugyanis nem vihet ki a két szülő egyes adatai által kijelölt intervallumból, ezért ezt a mutációnak kell megtenni. Kezdeti próbálkozásaink azt mutatták, hogy az ún. *pontmutáció*, azaz a megoldásvektor egy elemének véletlenszerű megváltoztatása nagy mértékben erősíti a zajt, ezért alkalmazása nem célszerű. Legjobb mutációnak az bizonyult, ha egy több pontot átfogó véges intervallumon egy „sima” függvénnyel módosítottuk a vektor elemeit. Ehhez egy véletlenül választott intervallumon egy véletlen amplitúdójú Gauss-függvényt generálunk, amit hozzáadunk az intervallumba eső megfelelő vektorelemekhez. Az amplitúdó lehet pozitív is és negatív is, így a jelsorozat az adott intervallumban a mutáció során kissé „kipúposodhat”, vagy éppen „belapulhat”. Ennek hatására néhány szomszédos vektorelem hatékonyan növekszik, illetve csökken, miközben az adaptív szaporítás során a populáció egyedei egyre jobban megközelítik az optimális megoldást.

A mutáció során arra is kell ügyelni, hogy hogyan alakul a mutáció valószínűsége és a Gauss-függvény amplitúdója az iteráció – a generációváltások – során. Amíg a rátermettség nem túl nagy, érdemes nagy amplitúdójú mutációkat végezni, nem túl nagy valószínűséggel, hogy a keresztezések hatása is jól érvényesülhessen. Ahogy a populáció az adaptáció során egyre rátermettebb lesz, a mutációk egyre nagyobb jelentőségűek. A mutáció amplitúdójának viszont ekkor nem szabad nagynak lenni, mivel ilyenkor már csak kissé különböznek a jó egyedek az optimális megoldástól. Ennek megfelelően a mutáció valószínűségét a generációk előrehaladásával növelni, a módosító Gauss-függvény amplitúdóját viszont csökkenteni érdemes. Az általunk kifejlesztett eljárás során opcionálisan beállítható a mutáció valószínűségének lineáris növelése az elvégzendő iterációk számának fele után az eredetileg megadott értékről az iteráció végéig, 0,9 maximális értékig. A módosító Gauss-függvény amplitúdója a legrátermettebb és a legkevésbé rátermett egyed rekonvolváltjának a mért adatsortól való eltérése függvényében változik. A Gauss-korrekció amplitúdója úgy tart zérushoz, ahogy ez az eltérés

közelíti a kísérleti hibát (amit pl. a jelsorozat elején, a zérus körül ingadozó értékekből lehet könnyen számítani).

A mutáció fent leírt módja hatékonyan tereli a populáció egyedeit az optimális megoldás felé, miközben a zajt csökkenti, és nem idéz elő lassú hullámmásokat sem. Az adaptív szaporítás eredménye ezért olyan jó minőségű dekonvolvált „kitenyészése”, amilyent más módszerekkel eddig még nem sikerült elérni. Ezzel kapcsolatos eredményeinket a (3) egyenlet alapján a Bevezetésben leírtak szerint előállított szintetikus adatsor dekonvolvációjának példáján mutatjuk be.

#### 4.3. A dekonvolúciós eljárás implementációja

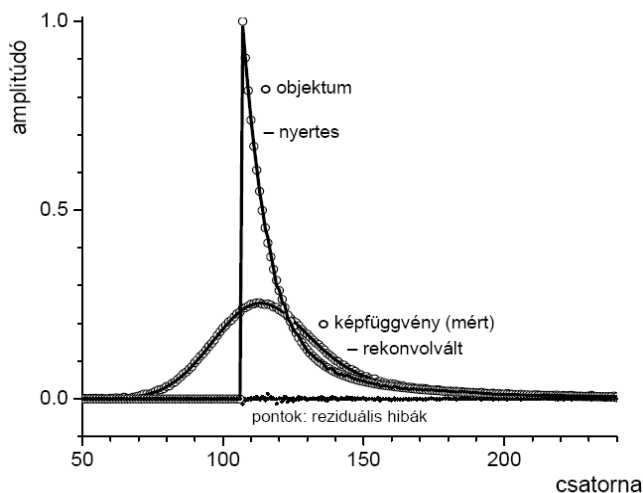
A kezdeti populáció előállítását és az azt követő adaptív szaporítást végző genetikus algoritmus Matlab kódban készült, felhasználói függvények és szkriptek formájában. A program kezelőfelülete egy interaktív grafikus ablak, amelyben megadhatók a bemenő adatok (az adatokat tartalmazó állományok nevei és a teremtési, valamint a genetikus operátorok értékei). Az adatok egy ún. projekt-deszkriptor file-ba íródnak, a program a továbbiakban ebből olvas. (Lehetőség van arra is, hogy a deszkriptor file-t egy szövegszerkesztővel töltsük ki; a grafikus felületen ennek nevét beírva az adatok betöltődnek.) A kimenő adatok egyrészt változatlan formátumban tartalmazzák a projekt-deszkriptor file-t, másrészt részletes statisztikai elemzéseket, és természetesen a nyertes megoldásfüggvényt is. Emellett a képernyőn megjelenik egy négy ablakból álló ábraegyüttes, amely tartalmazza a legfontosabb eredményeket, és lehetővé teszi azok vizuális értékelését.

A felhasználó két lépcsőben tud beavatkozni a program futásába. A korábban említett második fázist, a szakadási hely és a maximális amplitúdó pontos meghatározását követően dönthet, hogy engedje tovább futni a programot, vagy változtatni kíván a bemenő paramétereken. (A felhasználó ekkor arról dönt, hogy elégedett-e a kapott kezdeti populációval.) Amennyiben igen, akkor megadhat egy maximális generációs számot, és indíthatja az adaptív szaporítást végző harmadik fázist. Ha mégsem elégedett az eredménnyel, újra indíthatja a kezdeti populáció kiválasztását más paraméterekkel. A harmadik beavatkozásra a kívánt iterációs szám (generáció) elérése után nyílik lehetőség. A grafikus eredménykijelzés alapján a felhasználó dönthet arról, hogy folytatja-e tovább az iterációt, vagy elégedett az eredményekkel és leállítja a programot.

A végeredmény a grafikus kijelzés mellett egy adatállomány, amely az összes fontos statisztikát, a nyertes megoldásfüggvényt és annak néhány transzformáltját, valamint a bemenő adatsorokat is tartalmazza, így később grafikusán is feldolgozható.

#### 5. Eredmények

A szintetikus adatok dekonvolúciója – mivel ismerjük az eredeti, konvolválatlan és zajmentes függvényt – lehetőséget nyújt a dekonvolúciós eljárás minőségének pontos megítélésére. Bemutatjuk ezért először a (3) egyenlet alapján a Bevezetésben leírtak szerint előállított szintetikus adatsor dekonvolúciójának eredményét.



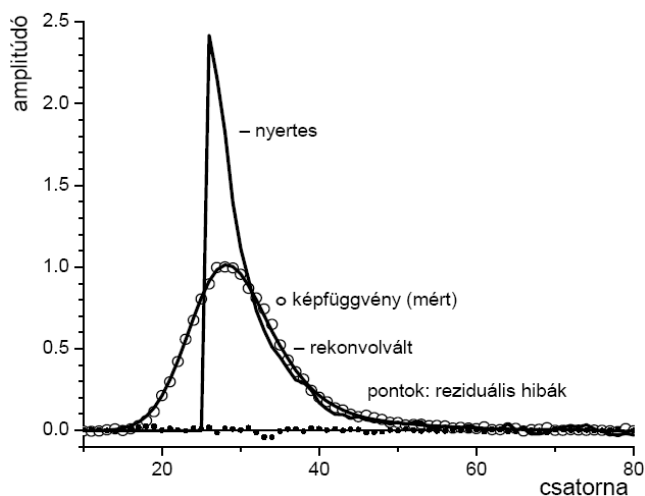
**3. Ábra.** Szintetikus fluoreszcencia-lecsengési adatok dekonvolúciója. A kis körök az eredeti (torzítatlan) függvényt, illetve az abból számított és zajjal kiegészített konvolváltat mutatják. A folytonos vonalak a dekonvolváltat, illetve a rekonvolváltat, a pontok a reziduális hibákat jelölik.

A 3. ábrán a szintetikus adatok számításához használt torzítatlan adatsort (objektum; hegyes) kis körök jelölik. Az ebből számított „mért” függvényt (képfüggvény; gömbölyded) ugyancsak kis körök, míg a dekonvolváltat, illetve az abból számítható rekonvolváltat folytonos vonalak jelenítik meg. Az objektum és a konvolvált, valamint a képfüggvény és a rekonvolvált eltérései (a reziduális hibák) kis pontokként látszanak a zérus amplitúdót jelentő vízszintes egyenes körül. Amint látható, a szakadás teljes mértékben helyreállítható, a pillanatszerűen megjelenő fluoreszcencia-intenzitás maximumának hibája is összemérhető a kísérleti zajjal. A reziduális szórások szisztematikus hibát sehol nem jeleznek, amit az erre vonatkozó kvantitatív statisztikai vizsgálatok is alátámasztanak. Feltűnő még a rekonvolvált függvénynek (a dekonvolvált konvolúciója a torzító  $s(t)$  függvényrel) a képfüggvényhez képest simább lefutása, amit a szintetikus előállítás során bevitt „kísérleti hibáknál” kisebb reziduális hibák is alátámasztanak.

Összességében elmondhatjuk, hogy a szintetikus adator dekonvolúciójának eredményei azt bizonyítják, hogy a fent vázolt összetett genetikai algoritmus képes nagy szakadással és éles maximummal rendelkező eredeti (konvolvátlan) függvény szakadásának pontos reprodukálására és az éles maximum pontos helyreállítására. Az eljárás mentes mind a nagyfrekvenciás zaj erősítésétől (inkább simítja a kísérleti hibákat), mind a kisfrekvenciás hullámzástól. Ennek eredményeként az eredeti, zajmentes és torzítatlan függvényt képes szisztematikus hibáktól mentesen előállítani. Hasonló lefutású függvények ilyen mértékű helyreállításáról eddig még nem tudósítottak a szakirodalomban.

Természetesen szükség van az eljárás „éles” tesztelésére is, amit valódi kísérleti adatsor dekonvolúciójával végeztünk. Az adatsor még publikálatlan kísérletekből származik<sup>18</sup>, ami lehetőséget biztosít arra is, hogy egy valóban ismeretlen mechanizmusú fluoreszcencia-lecsengést vizsgáljunk, mentesen minden előzetes specifikus információtól. Mindössze annyit tudhatunk a dezoxi-adenozin-foszfát fluoreszcencia-lecsengéséről, hogy hirtelen felfutással kezdődik, és monoton lecsengése várható.

A mért adatok csatornánként 33,33 fs késleltetési idővel kerültek rögzítésre. A torzító függvény szélessége a maximum felénél 270 fs, azaz mindössze 8 csatorna. A kísérleti zaj is valamivel nagyobb, mint a szintetikus adatok esetében.



**4. Ábra.** Kísérleti fluoreszcencia-lecsengési adatok dekonvolúciója. A kis körök a mért adatokat mutatják, a folytonos vonalak a dekonvolváltat, illetve a rekonvolváltat. A pontok ez utóbbi kettő különbségéből adódó reziduális hibákat jelölik.

A kísérleti adatok esetében nem ismerjük az objektumfüggvényt, ezért a reziduális hibák csak a rekonvolvált és a mért adatok közötti eltérést mérik. Ezek mértéke nem haladja meg a kísérleti hibákat, így ebben az esetben is sikeresnek nyilváníthatjuk a dekonvolúciót. A rekonvolvált illeszkedése a mért adatokhoz szisztematikus hiba nélküli, annak lefutása is simább, mint a mért adatoké. Emiatt elmondhatjuk, hogy a dekonvolúció ebben az esetben is simító hatású volt, és jó minőségű dekonvolválthoz vezetett. Enyhe szisztematikus különbség tapasztalható a 16–20 és a 32–35 csatornánál. Ezek lehetnek a mérés hibái, de elképzelhető az is, hogy szolvatációs vagy energiaátadási folyamatok hatása látszik bennük. Ennek eldöntése nagyobb időfelbontással, vagy külön erre a célra tervezett kísérletekkel lehetséges.

## 6. Összefoglalás és kitekintés

Jelen dolgozatban leírt munkánk célja az volt, hogy kifejlesszünk egy olyan dekonvolúciós eljárást, amely mentes a széles körben alkalmazott módszerek tipikus hibáitól; a szakadások kisimításától, illetve a zajesökkenés hatására fellépő kisfrekvenciás hullámzás megjelenésétől. Erre a célra egy módosított genetikai algoritmust alkalmaztunk, amely a dekonvolváltat egy lebegő pontos géneket tartalmazó kromoszóma (egy valós elemű vektor) formájában kezeli. Az általunk kidolgozott „teremtési operátorok” segítségével előállított kezdeti populáció legfontosabb jellegzetessége a lépcsőszerű szakadás megjelenése. A genetikai algoritmus során a szakadás helyét le lehet rögzíteni, így sem a keresztezés, sem a mutáció azt nem változathatja meg.

A „próbatenyésztéssel” kikísérletezett, meglehetősen nagy rátermettségű kezdeti populációt speciális mutáció segítségével sikerült zaj- és hullámzásmentes egydek

kifejlődésére készíteni. Ez a mutáció a kromoszóma szomszédos géneket egy véletlen intervallumon előállított véletlen Gauss-függvény hozzáadásával módosítja. Szintetikus adatok dekonvolúciójával kimutattuk, hogy a mutáció rendkívül hatékonyan, szisztematikus hibák fellépése nélkül helyreállítja az eredeti, konvolúciótalan függvényt.

Vizsgáltuk egy DNS-monomer fluorszcencia-lecsengésének kísérleti ultragyors spektroszkópiai eredményeit is. A kísérleti eredmények dekonvolúciója bizonyítja, hogy az eljárás valódi mérési adatok esetén is az elvárásoknak megfelelően működik.

Az eljárás Matlab környezetben megvalósított implementációja a felhasználótól nem vár el túl sok beavatkozást. A bemenő adatok grafikus felületen megadhatók, az automatikusan kikísérletezett kezdeti populációról a felhasználó eldöntheti, hogy megfelelőnek találja-e, vagy új kísérleteket kér megváltozott paraméterekkel. Konvergencia hiányában arról is dönthet a felhasználó, hogy kér-e további iterációkat. Az eredmények részletesen kiíródnak egy adatállományba, de a képernyőn grafikus is megjelennek.

Az itt leírt evolúciós eljárás alkalmazhatósága nem korlátozódik ultragyors lézerspektroszkópiai eredmények dekonvolúciójára. Minden olyan esetben alkalmazható, ahol valamely tranziens jel mérése során jelentős konvolúciós torzítás (a jel kiszélesedése) lép fel. Példaként említhetjük a femtoszekundum alatti attoszekundum felbontású, vagy az afölötti piko- és nanoszekundumos felbontású méréseket, ha kikerülhetetlen a konvolúció fellépése a detektálás során. Hasonlóképpen jól alkalmazható lehet az eljárás a tipikusan mikroszekundumtól milliszekundum tartományba eső tranziens elektromos jelek dekonvolúciójára. Kémiai példák közül megemlíthető még spektrumvonalak és kromatográfiai csúcsok dekonvolúciója, amennyiben nem ismert a jelalakok leírására alkalmas analitikus függvény, valamint farmakokinetikai vizsgálatok eredményei, amelyeket az élő szervezetekben történő szétterjedés és a metabolikus folyamatok lassúsága torzít ugyancsak konvolúcióval.

### Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki a genetikai algoritmus motorjának körültekintő kódolásáért Pataki Péter alkalmazott matematikus hallgatónak. Köszönjük Thomas Gustavsson és Bányász Ákos (CNRS Saclay) értő és segítő közreműködését a megfelelő szintetikus adatok és a kísérleti adatok kiválasztásában.

Az anyagi támogatást az OTKA T 048725 pályázat, valamint a Tét F-38/05, illetve a Balaton csereprogram (szerződésszám 11038YM) biztosította, amit ezúton köszönünk.

### Kiegészítő anyag

A közleményben leírt dekonvolúciós eljárás forráskódja hozzáférhető. Igény esetén a szerzők rendelkezésre bocsátják a szükséges Matlab kódot, valamint az itt

bemutatott dekonvolúciós eredmények számításához használt adatállományokat is.

### Hivatkozások

1. Darwin, C. *On the Origin of Species*, John Murray: London, **1859**.
2. Holland, J. H. *Adaptation in Natural and Artificial Systems*, University of Michigan Press: Ann Arbor, **1975**.
3. Dantus, M.; Rosker M. J.; Zewail, A. H. *J. Chem. Phys.* **1987**, *87*, 2395–2397.
4. Zewail, A. H. *Science* **1988**, *242*, 1643–1658.
5. Zewail, A. H. *Femtochemistry: ultrafast dynamics of the chemical bond*, World Scientific Publishing: Singapore, **1994**.
6. Keszei, E. *Femtokémia: a pikoszekundumnál rövidebb reakciók kinetikája*, A kémia újabb eredményei, 86. kötet, Akadémiai Kiadó: Budapest, **1999**.
7. Donoho, D. L.; Stark P. B. *SIAM J. Appl. Math.* **1989**, *49*, 906–931.
8. Keszei, E.; Murphrey, T. H.; Rossky, P. J. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 22–28.
9. Bányász, Á.; Mátyus, E.; Keszei, E. *Radiat. Phys. Chem.* **2005**, *72*, 235–242.
10. Jansson, P. A., Ed. *Deconvolution of Images and Spectra*, 2nd ed., Academic Press: San Diego, **1997**.
11. Bányász, Á.; Keszei, E. *J. Phys. Chem. A*, **2006**, *110*, 6192–6207.
12. Rechenberg, I. *Evolutionsstrategie: Optimierung Technischer Systeme nach Prinzipien der Biologischen Evolution*, Frommann-Holzboog: Stuttgart, **1973**.
13. Fogel, L. J.; Owens, A. J.; Walsh, M. J. *Artificial Intelligence Through Simulated Evolution*, John Wiley & Sons, Inc.: New York, **1966**.
14. Gustavsson T., Bányász Á., Lazzarotto E., Markovitsi D., Scalmani G., Frisch M. J., Barone V., Improta R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 607–619.
15. Keszei, E. *J. Chemometrics* **2009**, *23*, 188–196.
16. Michalewicz Z. *Genetic Algorithms + Data Structures = Evolution Programs*, Springer: Berlin, **1992**.
17. Mitchell M. *An Introduction to Genetic Algorithms*, MIT Press: Cambridge, Mass, **1996**.
18. Gustavsson T. és Bányász Á. *személyes adatközlése*.

### Evolution algorithms to evaluate ultrafast kinetic data with unprecedented precision

Evolutionary computing is a generate-and-test style problem solving method which is inspired by natural processes controlling the evolution of species.<sup>1</sup> Among its different methods, it is the field of *genetic algorithms*<sup>2</sup> which applies most of the *genetic operators* to find an optimal solution. In this paper we describe the use of combined evolutionary algorithms to successfully deconvolve the results of ultrafast kinetic measurements without the knowledge of an underlying photophysical and photochemical mechanism.

Ultrafast kinetic measurements<sup>3–5</sup> (also called femtochemical measurements) are typically made using two ultrashort laser pulses; one to initiate a reaction and another to detect spectral changes. Detection can be done by measuring either time-dependent fluorescence intensity or transient absorption. Time at the femtosecond timescale is coded in the delay between the two pulses; 0.3  $\mu\text{m}$  delay is equivalent to about 1 fs ( $10^{-15}$  s). As a high selectivity in energy is needed for the excitation initiating the reaction as well as detecting ultrafast changes, the spectral width of the laser pulses usually does not exceed 5 nm in the visible range. As a result of the uncertainty relation<sup>7</sup> concerning time and energy, the temporal width of the pulses is about 100 fs.

Characteristic times of reaction events at molecular level are in the

range of 10 fs to a few thousand fs, which is comparable to the pulse width used. As a consequence, the detected signal is always distorted by the convolution of the effective pulse (the correlation of the two pulses) with the true kinetic signal.<sup>11</sup> In image processing terms, we call the measured (convolved) data set as *image*, the effective pulse as *spread* and the true kinetic function as *object*, denoted by *i*, *s*, and *o*, respectively. The convolution can then be written according to equations (1), or in the alternative form (2).

Deconvolution of this signal is usually performed indirectly; a kinetic function derived from a suggested mechanism is convolved with the effective pulse, and the parameters of this convolved function are determined by fitting it to the experimental data.<sup>8,11</sup> However, this method results in biased kinetic and photophysical parameters, and there is a need for an *a priori* known mechanism. In most of the interesting cases, there is no possibility to know the mechanism of the reaction and related photophysical parameters, so there is a need for a model-free (or nonparametric) direct deconvolution. To do this, we should solve the integral equation (1), or perform an equivalent operation. Unfortunately, equation (1) has an infinite number of solutions if the measured image contains experimental noise – even if the noise is only the result of digital truncation after 5-6 decimal digits.

Direct (nonparametric) deconvolution methods<sup>10-11</sup> always suffer from this ambiguity of solutions. If we want to avoid high frequency, high amplitude spurious solutions, we have to filter out higher frequencies. The best results obtained this way exhibit a trade-off between low noise and a distortion due to the smoothing effect of filtering.<sup>11</sup>

The only way to circumvent this distortion is to use as much constraint on the solution as can be deduced from the knowledge of the expected solution, even if we do not know its functional form. An excellent candidate to include heuristic conditions which specify these constraints is evolutionary computing. This was the reason to implement a genetic algorithm (GA) to iteratively search for an undistorted optimal solution of the convolution equation (1). While testing the GA, we have found that a good quality solution can only be achieved if the initial population of the algorithm is carefully chosen, so we also implemented an evolutionary algorithm for the “creation” of the initial population. As the most challenging deconvolution task is to reconstruct a sudden jump and a sharp peak, we decided to test the method using a model function shown in Fig. 1 and described by Eq. (3).

The solution is represented as a measured data set in a real array. Individuals of the initial population are created by inverting the effects of convolution (see Fig. 2). This includes temporal compression, amplitude enhancement, increasing of the steepness of rise and decay, and cutting initial data to zero to reproduce the sudden jump. (These are called *creation operators*.) The smaller the difference of the estimate  $\hat{o}$  convolved with *s* from the measured *i* dataset, the greater the fitness of an individual.

Deconvolution starts with the computation by inverse filtering<sup>9,11</sup> of an approximate solution, resulting in a first approximation of the time of the jump. A preliminary experiment follows where a large population with different jump-times is created, and the jump-time of the best fit individual is saved. A large number of initial populations is created by randomly varying jump-time, compression, amplitude enhancement and steepness increase. Each population is “bred” up to 50 generations in 20 different runs using different random number series. A statistics of the best performing population is computed, and the “winner” of this competition is the one which contains the fittest individual most frequently out of the 20 runs. This population’s jump-time and amplitude-enhancement parameters will then be used to create the initial population to enter the “final” GA to breed the optimal deconvolved. In this algorithm, two parents are selected to mate using a roulette-wheel method,<sup>16-17</sup> their crossing being simply an arithmetic mean of the two arrays. To become a new individual, this offspring will suffer mutation. Selection of the new generation is done by simply checking if there is an individual more fit than in the previous generation. If not, the best individual from the parent generation replaces the worst of the offsprings. (This is called *simple elitism*, which maintains a monotonical improvement of the generations.)

The crucial point of getting an undistorted solution is the choice of mutation. Point-mutation (of a single element of the array) leads to a noisy deconvolved if the mutation amplitude is large, and to a “wavy” result if the amplitude is small. We implemented a Gaussian of random amplitude (which can be positive or negative) in a randomly chosen interval of the array to add to the data set as mutation. The amplitude was scaled to decrease with increasing fitness thus allowing mutation changes to improve the fitness even at only small differences from the optimal solution. This resulted in a smooth undistorted deconvolved data set after a few thousands of generations.

The procedure is implemented as Matlab functions and scripts. There is an interactive graphical interface to enter file names, creation- and genetic operators. At the end of the procedure, a four-panel graphical window and a detailed digital output is created. The source code is available from the authors.

Test results with synthetic data according to Eq. (3) are shown in Fig. 3. In this case, we also know the undistorted “true” object (small circles), so we can see that its reconstruction is perfect without any distortion and a noise inferior to the “experimental noise” added to the synthetic results. It represents an unprecedented quality of deconvolution of this type of transient data.

Fig. 4 shows the deconvolution results of measured ultrafast fluorescence decay of a DNA monomer. The quality of deconvolution is basically the same as for the synthetic results, and residual errors do not exceed the level of the experimental error.

# Humán és elektronikus érzékszervek integrációja élelmiszeripari kutatásokban

KÓKAI Zoltán<sup>a,\*</sup>, KOVÁCS Zoltán<sup>b</sup>, DALMADI István<sup>c</sup>, SIPOS László<sup>a</sup> HESZBERGER JÁNOS<sup>d</sup> és KOLLÁRNÉ HUNEK Klára<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Budapesti Corvinus Egyetem, Élelmiszertudományi Kar, Érzékszervi Laboratórium, Villányi út 29-35. 1118. Budapest, Magyarország

<sup>b</sup>Budapesti Corvinus Egyetem, Élelmiszertudományi Kar, Fizika-Automatika Tanszék, Somlói út 14-16. 1118. Budapest, Magyarország

<sup>c</sup>Budapesti Corvinus Egyetem, Élelmiszertudományi Kar, Hűtő- és Állatitermék Technológia Tanszék, Ménesi út 45. 1118. Budapest, Magyarország

<sup>d</sup>Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék, Kémiai Informatika Csoport, Szent Gellért tér 4. 1111 Budapest, Magyarország

## 1. Bevezetés

Az érzékszervi vizsgálatok a kémiai tudományok egy sajátos oldalágát képezik. A hazai felsőfokú képzésben és kutatásban általában az élelmiszertudomány területéhez kapcsolódik, s jellemzően inkább alkalmazott kutatásokban van hangsúlyos szerepe. A nemzetközi szakirodalomban, az utóbbi évtizedekben érzékszervi tudományként (sensory science) jelenik meg, s megköveteli művelőitől az analitikus szemléletet a kísérletek tervezése, megvalósítása és értékelése során. A szakterületen irányadónak számító ISO szabványok a következő definíciót adják: "Egy termék vagy vizsgálati minta érzékszervekkel észlelhető jellemzőinek vizsgálatával foglalkozó tudomány."<sup>1</sup> A szakterület fejlődését jelzi, hogy számos nemzetközi konferencia (pl. Pangborn Symposium, Sensometrics Conference) és közel 40 ISO szabvány foglalkozik az érzékszervi vizsgálatokkal. A tudomány és technika előrehaladása természetesen itt is megmutatkozik, a korszerű érzékszervi laboratórium speciális célszoftverrel van felszerelve, mely többek között képes arra, hogy a vizsgálati eredményeket az alapvető statisztikai értékelésen túl matematikai modellekkel is elemezze.<sup>2</sup> Egy másik jelentős fejlődési irány a mesterséges érzékszervek megjelenése, mely leginkább a kémiai érzékelés (a szaglás és ízlelés) területéhez kapcsolódik. Az elektronikus érzékszervek sikeres integrálásához azonban szükséges az, hogy a humán érzékszervi vizsgálatokat megfelelő módon értelmezzük és valósítsuk meg.

## 2. Analitikai megközelítés az érzékszervi vizsgálatokban

Mint a természettudományokra általában jellemző, az érzékszervi vizsgálatok is megkövetelik művelőjüktől az analitikai szemléletet. Ennek alapja az, hogy bár a műszereket ez esetben az emberi érzékszervek helyettesítik, az elsődleges feladat mégis a mérhető (érzékelhető) ingerek küszöbértékének, különbözőségének vagy intenzitásának megállapítása. A cél tehát elsősorban nem az, hogy megállapítsuk egy adott mintáról annak jóságát vagy rosszását (kivéve a fogyasztói teszteket). Ahogyan Bertrand Russell rámutatott „annak a kérdésnek az

eldöntése, hogy valamely dolog önmagában jó vagy rossz-e ... kívül esik a tudomány hatáskörén.”<sup>3</sup>

Amennyiben egy érzékszervi kutató magévá teszi ezt az elemző típusú szemléletet, azt fogja tapasztalni hogy kísérleti eredményei alkalmasak lesznek párhuzamosan elvégzett műszeres analízisek adataival való közös elemzésre, így az érzékszervi tudomány előrehaladását fogják szolgálni.<sup>4</sup>

## 3. Érzékszervi bírálók képzése és validálása

Minden mérés vagy kutatás sikerét alapvetően befolyásolja az alkalmazott mérőeszközök pontossága és megbízhatósága. A kémiai tudományokhoz viszonyítva ez az a pont ahol talán a legnagyobb a különbség. Sok esetben az emberi érzékszervek felveszik a versenyt a műszerek érzékenységével, azonban azok reprodukálhatóságát nem, vagy csak részben képes megközelíteni egy érzékszervi bíráló. A nemzetközi gyakorlat alapján három típusú bírálót különítünk el: laikus, kiválasztott és szakértő. A kutatási gyakorlatban mindegyik típus alkalmazásának helye van a kísérlet céljának figyelembe vétele alapján. A helyes megközelítés ez esetben is az, hogy ezek a bíráló típusok nem jobbak vagy rosszabbak egymásnál, hanem különbözőek. Az általuk szolgáltatott adatok olyan módon egészítik ki egymást, mint a műszeres mérések esetében három eltérő alapelvű módszer adatai.

A kiválasztott és szakértő bírálókra jellemző, hogy ismerjük érzékszerveik pontosságát az által, hogy bizonyos ingeranyagok segítségével megmérjük azokat. Különösen a kiválasztott bírálók esetében igaz, hogy nem egyedül, hanem bíráló csoport (panel) tagjaként dolgozik. Egy bírálócsoport eredményességét a mindennapos munkájuk során többféle módon lehet mérni és elemezni. Ezek közül néhány jellemző módszer:

- A bírálók eredményeinek normalitásvizsgálata. Célunk annak vizsgálata, hogy a panel átlaga megfelelően jellemzi-e a panel tagjai által adott értékeket?

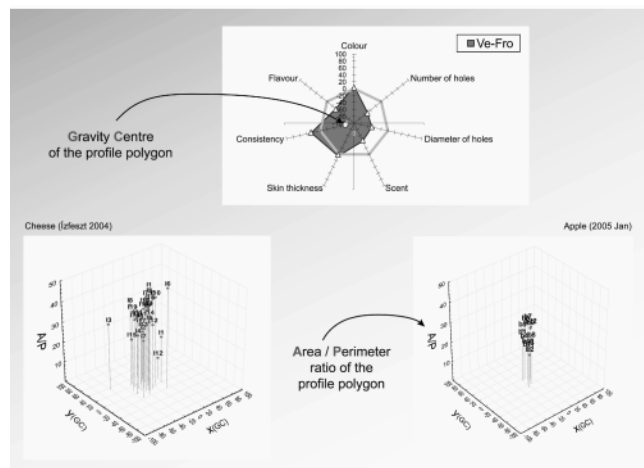
\*Főszerző. Tel.: +36-1-482-6351 ; fax: +36-1-482-6326 ; e-mail: zoltan.kokai@uni-corvinus.hu

- A bírálói panel ismétlődőképessége: Ugyanazon bírálók ugyanazon mintát ugyanúgy értékelik-e két egymást követő bírálat során?
- Homogenitás vizsgálat: A csoportot alkotó bírálók a mintákat ugyanolyan módon értékelik-e?
- A vizsgált tulajdonságok megfelelő mértékben diszkriminálják-e a vizsgálati mintákat? (Newman-Keuls próba)

#### 4. Bírálók és bírálói panel teljesítményének vizsgálata

Az érzékszervi bírálók által szolgáltatott adatok megbízhatósága bár mindig fontos vonatkozása volt az ilyen jellegű kutatásoknak, azonban az ezzel kapcsolatos célszoftverek csak az utóbbi évtizedben jelentek meg. Az egyik leggyakrabban hivatkozott program a norvég fejlesztésű, ingyenesen letölthető PanelCheck,<sup>5</sup> amely az egyéni bírálói adatokat ún. eshell diagramokon ábrázolja.

A BME és a BCE kutatócsoportja egy eltérő megközelítést alkalmazó módszert dolgozott ki, s bár ez is grafikus módon jeleníti meg az egyes bírálók teljesítményét, alapelveiben eltérő a fent említett rendszertől. A kutatócsoportunk által fejlesztett vizsgálati módszerrel a profilanalízisből származó bírálói eredményeket tudjuk vizsgálni. A profilanalízis a leíró vizsgálatok közé tartozik. A 'leíró' megnevezés itt nem arra utal, hogy a bírálók a mintákat csupán szöveges módon jellemzik. Azért kapta az eljárás ezt a megnevezést mivel olyan részletes adatmátrixot szolgáltat a vizsgálati mintákról, amelyek mintegy leírják, részletesen jellemzik azokat. A profilanalízis egyik fontos eredménye a profildíagram. Ez tekinthető a vizsgált termék érzékszervi fényképének. Ennek a profil poligonnak a geometriai tulajdonságainak vizsgálatán alapul az új eljárás: annak terület/kerület arányát és geometriai súlypontját vizsgálja. Innen is származik elnevezése: az angol Gravity Centre és Area/Perimeter szavak kezdőbetűiből kapta elnevezését.<sup>6</sup> A módszer logikai felépítését az 1. ábra mutatja be.



1. Ábra. Profilanalízis eredményét bemutató poligon elemzése a GCAP módszerrel.

A GCAP módszer egyik előnye az, hogy az eredményeket egy könnyen értelmezhető háromdimenziós ábrán mutatja be. A statisztika területén kevésbé járatos érzékszervi bírálóknak is érthető és informatív módon mutatja meg az egyének és a csoport teljesítményét. Fontos figyelembe

venni azt is, hogy az egyes bírálók érzékszervi teljesítménye és érzékenysége egyéni adottság, amely bizonyos határok között gyakorlással fejleszthető. Akár az egyén, akár a csoport teljesítményének vizsgálata a cél, semmiképpen sem a hibákat vagy az alkalmatlanságokat keressük, hanem a meglévő képességüket mérjük fel, vagy az esetleges gyengeségeket korrigáljuk.

Alkalmazható a bírálócsoporthoz tagjainak minősítésére a klaszter-analízis is, ez esetben a választott algoritmus jellegétől függően kisebb-nagyobb mértékben eltérő eredményeket kaphatunk. Ez a vizsgálat a bírálócsoporthoz tagjainak eredményei között keresi a hasonlóságokat és a különbözőségeket, s természetesen a grafikus megjelenítés itt is megoldható (például a dendrogram bemutatásával). Kutatócsoportunk egy további, a bírálói teljesítmény mérésére is alkalmazható módszer tesztelését is elkezdte.<sup>7</sup>

#### 5. Elektronikus érzékszervek

A technológia fejlődésével mindig együtt járt az a jelenség, hogy a kutatók folyamatosan keresték és fejlesztették az emberi érzékszervek leképezésén alapuló olyan műszeres módszereket, amelyekkel az érzékszervi vizsgálatok kiválthatóak, vagy legalább párhuzamba hozhatóak. Az emberi érzékszervek kiváltását nem csupán az érzékelés folyamatának összetett rendszere nehezítette meg, hanem az arra alapuló észlelés folyamata, amely nem vagy csak részben váltható ki a matematikai és statisztikai adatfeldolgozással. Ezen nehézségek ellenére az elektronikus érzékszervek a kémiai tudományok egyik dinamikusan fejlődő területe, s bár alkalmazási köre ma még korlátozott, a jövőben egyre nagyobb területen találkozhatunk majd felhasználásukkal.

##### 5.1. Elektronikus orr

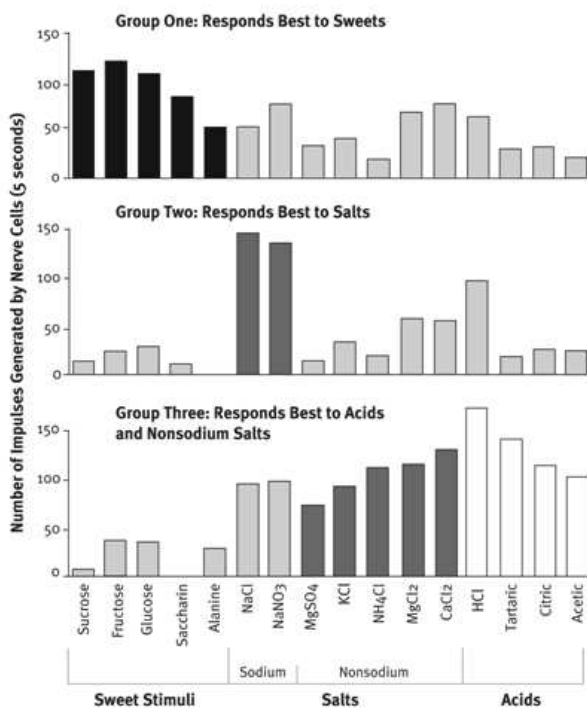
Az elektronikus orr technológiát a szakirodalom szenzoros érzékelésnek is nevezi (sensor array measurement). Alapelveit tekintve az emberi szaglás struktúráját követi. Ahogyan az emberi orrban eltérő érzékenyséű és szelektivitású receptorsejtek találhatók, úgy az elektronikus orrban alkalmazott érzékelősorok tagjain is más-más vegyületsoporra vannak hangolva. Az alkalmazott technológia szerint megkülönböztethetünk kvarckristály alapú, fémoxid félvezetőkön alapuló és katalitikus fémérzékelőkből álló rendszereket. Mindegyik esetben az emberi szagérzékeléshez hasonló jellegű adatot kapunk. Ahogyan egy képzetlen bíráló csupán arra képes, hogy az érzékelt illatot saját szavaival jellemezze és leírja az elektronikus orr önmagában csupán a szenzorjeleket regisztrálja. Ahhoz hogy a mért jelek mátrixát, az illat 'ujjlenyomatát' értelmezni tudjuk szükséges az elektronikus orr tréningezése. Ez a folyamat általában abból áll, hogy ún. referencia mintákat vizsgálunk a berendezéssel. Egy kávépörköltő üzemi esetében például a megfelelő módon megpörkölt kávé illata képviseli a célértéket. Emellett a különböző mértékben alulpörkölt illetve túlpörkölt minták mérése alapján a műszer már képes lesz arra, hogy egy adott vizsgálati minta pörköltiségi fokát megállapítsa, s így akár folyamatirányítási döntések is automatizálhatóak az elektronikus orr alkalmazásával. A technológia egyik kritikus pontja a magas víztartalmú termékek vizsgálata, mivel irodalmi adatok alapján ez a tényező nehezíti a minták

közötti különbségtételt vagy azonosítást. Szintén egyéni módszerfejlést tesz szükségessé annak meghatározása, hogy a zárt mintatartó edényeket milyen hőfokon és mennyi ideig temperáljuk a gőztérből történő mintavétel előtt. Az elektronikus orr élelmiszeripari alkalmazásai között a legismertebb a visszaváltható palackok illatának minőségvizsgálata, amely alapján eldönthető, hogy egy palack milyen mértékben szennyezett és hogy a szennyeződés eltávolítható-e. Vegyipari területen robbanásveszélyes gázok monitorozására is alkalmazható a technológia, de hatékonyan alkalmazható tűzvédelmi szenzorként is.

## 5.2. Elektronikus nyelv

Az elektronikus érzékszervek közül a másodikként kifejlesztett mérőműszer. Az emberi nyelv felületén található ízlelőbimbókat a különböző érzékenyséű és felépítésű szenzorok reprezentálják.

### Measuring the Preferences of Taste Neurons



2. Ábra. Ízérzékelő sejtek szelektív érzékenységi mintázata (Smith, Margolskee, 2001).

Érdeemes megemlíteni, hogy a humán ízérzékeléssel kapcsolatban gyakran említett alapíz érzékelési régiók nem azon alapulnak hogy a nyelv egyes területein kizárólag egy ízre érzékeny receptorsejtek találhatóak. Többek között Smith és Margolskee<sup>8</sup> utal arra, hogy a nyelv egyes területein található ízérzékelő sejtek szinte minden esetben több alapízre érzékenyek. Az azonban megfigyelhető, hogy valamelyik ízre a többinél magasabb érzékenységet mutatnak.

Az elektronikus nyelv működésében is hasonló alapelveket fedezhetünk fel. Az egyes szenzorok érzékenysége részben átfedik egymást, s az ezekről kapott jelválasz egy ujjlenyomat jellegű mintázatot ad a vizsgált mintákról. Az

e-nyelv kutatási vagy ipari alkalmazása is főként abban az esetben lesz hatékony, ha a kérdéses tartományban preparált mintákkal tréningezzük a készüléket. Tea minták vizsgálata esetében például a különböző termőhelyről származó alapanyagok arányát változtatva megállapítható egy adott tételről, hogy az valóban a feltüntetett ültetvényről származik-e.

## 6. Elektronikus és humán érzékszervek integrálása

Az elektronikus érzékszervek fejlesztése rövidtávon semmiképpen sem célozza a humán bírálatok teljes kiváltását. Ez többek között azért sem lehetséges, mivel az emberi érzékelést az észlelés követi. Ennek struktúráját bizonyos mértékig képesek egyes statisztikai eljárások másolni (például a mesterséges ideghálózatok, Artificial Neural Network, ANN), azonban az észlelés összetett, multimodális, több érzékszervre kiterjedő jellege minőségben más adathalmazt közvetít, mint a sokszoros e-érzékszervek. Az emberi észlelés objektív leképezése pontosan e miatt az összetett jelleg miatt meglehetősen nehéz folyamat, s számos esetben csak azzal a paradoxonnal oldható fel, hogy a komplex benyomást komponensekre bontjuk fel (például a profilanalitikus vizsgálatok során) és azokat egymástól függetlenül elemezzük.

A humán és e-érzékszervek által szolgáltatott adatok közös elemzése ad igazi továbblépést mindkét terület művelői számára. Akár alap kutatásokban szeretnénk megérteni egy-egy ingeranyag pontos érzékelésének mechanizmusát, akár gyakorlati alkalmazásokat fejlesztünk egy íz- vagy illathiba nyomkövetésére e két típusú adat közös elemzése adhat támpontot. A megfelelően felépített modellek alkalmazásával előrejelezhető, becsülhető egy érzékszervi tulajdonság jelenléte vagy akár intenzitása is. Ehhez azonban az szükséges, hogy az érzékszervi tesztek eredményei hasonló természetűek legyenek, mint az e-szenzor jelek.

### 6.1. Profilanalitikus érzékszervi vizsgálatok

A profilanalitikus vizsgálatok ideálisan alkalmazhatóak az elektronikus érzékszervekkel közösen elvégzett elemzésekre. A módszer alapelve az, hogy olyan egydimenziós komponensekre (tulajdonságokra) bontja fel a vizsgált terméket, melyeket két szélsőérték között objektív módon értékelhetők. Mivel ugyanazon tulajdonsághoz eltérő bírálók eltérő értelmezést kapcsolhatnak, így szükséges hogy a minősítés során alkalmazott tulajdonságok összességét a bírálók csoportja közösen fogalmazzza meg. Ennek megvalósításához az alábbi 3 fő lépést szükséges alkalmazni:

- A mintákat minden bíráló egyénileg vizsgálja és minden olyan tulajdonságot feljegyez, melyet érzékel bennük. Minden olyan kifejezés használható, amelyet a bíráló az adott értehez kapcsol. Cél minél több leíró kifejezés (deskriptor) összegyűjtése
- A bírálócsoport a minták és az előző lépésben készített tulajdonságlisták alapján közösen, nyílt vitában meghatározza azokat a tulajdonságokat, melyek a végleges minősítési rendszerbe kerülnek. Fontos, hogy csak olyan tulajdonságot szabad felvenni, melyet minden bíráló ért

és érzékel. Minden egyes tulajdonsághoz két szélsőértéket definiálunk (pl. Savas íz intenzitása, két szélsőérték 0: nem érzékelhető, 100: intenzív).

- Annak elkerülése céljából, hogy a szélsőértékeket a bírálók eltérő módon alkalmazzák (pl. mit jelent az intenzív savas íz) referencia mintákra vagy referencia anyagokra van szükség. A savas íz esetében például készíthetünk egy 0,1%-os vizes oldatot citromsavból, s az ez által keltett savas ízérzet intenzitását a skála egy adott pontjához társítjuk. E referencia anyagok alkalmazásával a bírálók egymással összehangolhatóak, a rendszer kalibrálható, az adatok belső szórása csökken.

A profilanalitikus minősítési eljárások a módszer fejlesztésének fázisában időigényes, közös munkát és konszenzust feltételező eljárás. Amikor azonban egy adott termékre vagy termékcsoporthoz kialakítottunk egy bírálati rendszert, az már kisebb időráfordítással alkalmazható a további minősítések során.

Különösen akkor lesz hatékony egy érzékszervi laboratórium működése, ha olyan szoftvert alkalmazunk, mely a minősítés teljes folyamatát támogatja a bírálati lap kialakításától az adatok statisztikai értékeléséig. A nemzetközi gyakorlatban több ilyen rendszer ismert (pl. Compusense, FIZZ, Senstools). Kutatócsoportunk az érzékszervi tesztekhez a Budapesti Corvinus Egyetem és a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem által közösen fejlesztett ProfiSens szoftvert alkalmazta.

Az elektronikus érzékszervekkel való közös elemzések során a profilanalízis tulajdonságai állíthatóak párhuzamba az e-érzékszervek szenzorainak adataival.

## 6.2. Modellezési módszerek

Az elektronikus érzékszervek adatai természetesen nem minden esetben kapcsolhatóak kizárólagos módon egy-egy illat vagy íz tulajdonsághoz és fordítva. Sokkal inkább jellemző az, hogy egy tulajdonság intenzitásának változása akár az összes szenzorjel megfelelő modellbe illesztésével írható le. A szakirodalmi közlések alapján kísérleteinkben az alábbi eljárások közül válogathattunk:

- főkomponens analízis (Principal Component Analysis, PCA)
- mesterséges ideghálózat (Artificial Neural Network, ANN)
- lineáris diszkriminancia analízis (Linear Discriminant Analysis, LDA)
- keresztvalidálás (többek között a leave-one-out módszer)
- legkisebb részleges négyzetek (Partial Least Squares, PLS)
- Support Vector Machine (SVM)

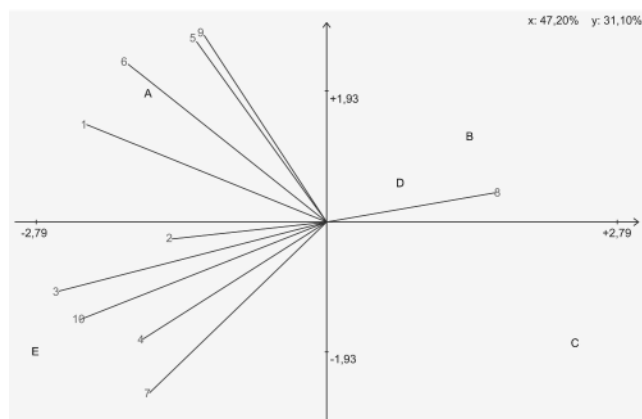
Érdemes megjegyezni, hogy az profilanalitikus érzékszervi adatok önálló alkalmazása esetében is egyre tágul azon eljárások köre, melyek alkalmasak a kísérleti eredmények értékelésére:

- varianciaanalízisek (ANOVA)
- főkomponens analízis (Principal Component Analysis, PCA)

- általánosított Prokrüsztesz analízis (Generalized Procrustes Analysis, GPA)
- többdimenziós skálázás (Multidimensional Scaling, MDS)
- legkisebb részleges négyzetek (Partial Least Squares, PLS)
- mesterséges ideghálózat (Artificial Neural Network, ANN)
- Fuzzy Logic

Még az elektronikus érzékszervek megjelenése előtt jellemző volt a profilanalitikus érzékszervi adatok és különböző kémiai analízisek közötti összefüggések keresése. A főkomponens értékek és súlyok meghatározásával (3. ábra) lehetőség volt a kombinált adatmátrixok olyan jellegű vetítésére, amikor a két főkomponens által meghatározott síkba vetítettük a vizsgált paraméterek vektorait. Amennyiben két vagy több tulajdonság illetve műszeres paraméter átfedésben volt vagy közel helyezkedett el egymáshoz, úgy következtetni lehetett az ezek között található összefüggésekre. Természetesen ezeket az összefüggéseket szakmailag és statisztikailag is meg kellett részletesebben vizsgálni, azonban elsődleges kiindulópontként igen hasznosak voltak, különösen olyan kutatások esetében ahol akár több tucatnyi érzékszervi tulajdonság és műszaki paraméter alkotta a kiinduló mátrixot.

Bizonyos esetekben a kidolgozott minősítési eljárás pontosítására, javítására is alkalmazható a PCA. Amennyiben két vagy több vizsgált tulajdonság vektora következetesen együtt mozog, fedésben van, úgy az arra utal, hogy azok egymástól bizonyos mértékig függő viszonyban vannak. A bírálatvezető feladata ilyen esetekben annak eldöntése, hogy e tulajdonságok mindegyikét megtartja-e a további vizsgálatban, vagy elhagy ezek közül bizonyos jellemzőket. Ilyen módon csökkenthető a bírálócsoport terhelése és javulhat a minták közötti különbségtétel hatékonysága.

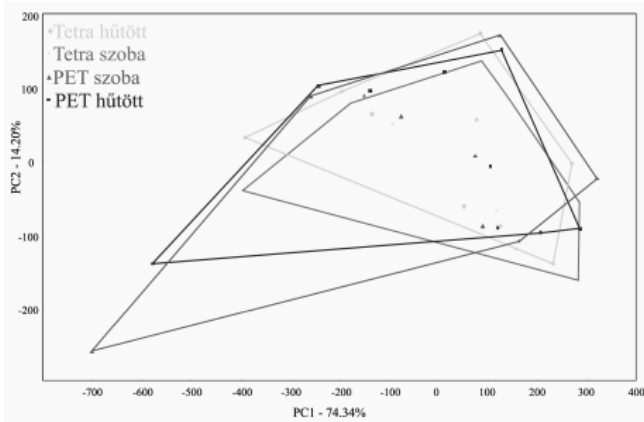


3. Ábra. Fekete teák érzékszervi mátrixán alapuló PCA elemzés ábrája (A-Kandy, B-Uva, C-Nuwara Eliya, D-Dimbula, E-Ruhuna).

Az érzékszervi adatok esetében tapasztalt nagyobb mértékű szórás ellenére célszerű meg határozni egy olyan intervallumot, amelyen kívül eső adatokat kilógóként kezelünk. Fontos alapelv, hogy minden ilyen adatsimítási szabály dokumentált és konzekvens legyen. A kilógónak ítélt adatokat a leggyakrabban a nélkülük kapott átlagértékkel helyettesítjük. A PCA elemzés is jelentősen eltérő képet

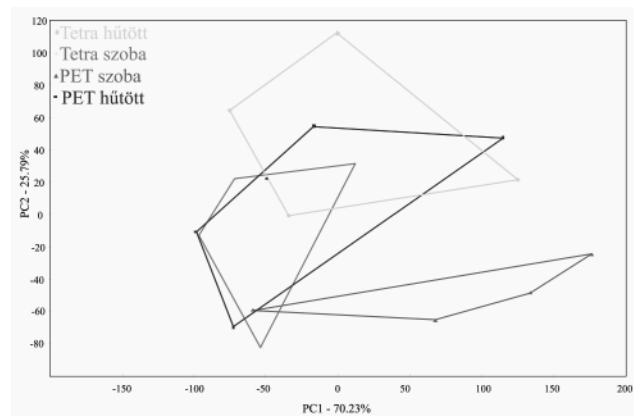


adhat ugyanarról az adatmátrixról a kilógó adatok kezelését megelőzően valamint azt követően. A 4-6. ábrák egy olyan kísérletünk adatait mutatják be, amikor ásványvízmintákat tároltunk polietilén-tereftalát (PET) palackokban valamint többrétegű Tetra csomagolóanyagokban.

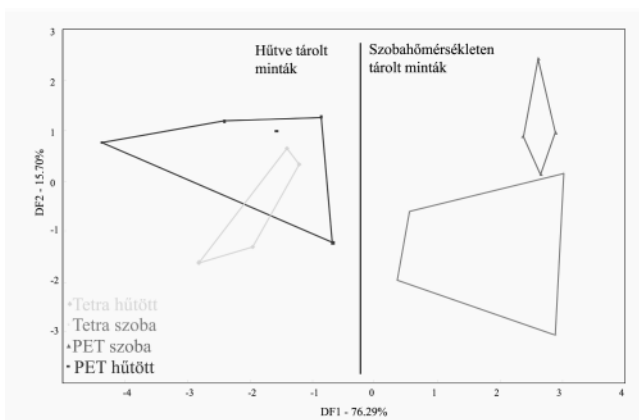


4. Ábra. PCA kiugró érték kezelés előtt elektronikus nyelv mérési adatain (ásványvíz csomagolás teszt).

A simított adatokon elvégzett diszkriminancia analízissel már el tudtuk különíteni a különböző tárolási hőmérsékletű mintát érzékszervi ujjlenyomatát.



5. Ábra. PCA kiugró érték kezelés után elektronikus nyelv mérési adatain (ásványvíz csomagolás teszt).

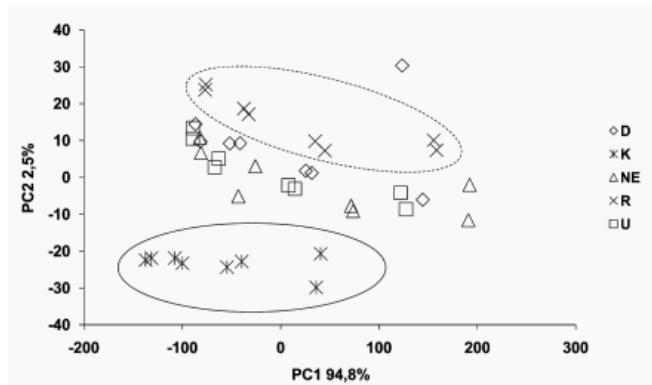


6. Ábra. Diszkriminancia analízis az ásványvíz csoportok szétválasztására.

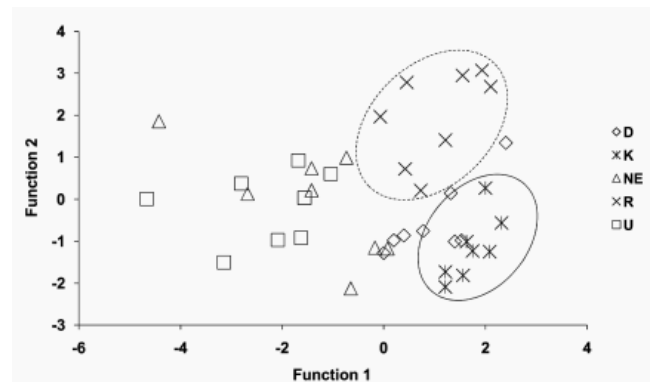
Szakmai szempontból természetesen egy kilógó adat a kísérlet vezetőjét arra indítja, hogy keresse meg annak

okát. Érzékszervi tesztek esetében a lehetséges okok között ott lehet a bíráló megváltozott érzékenysége (akár ideiglenes akár tartós jelleggel), egy nem megfelelően definiált, tévesen értelmezhető tulajdonság, valamint bizonyos élelmiszerminták természetéből fakadó heterogén mintaeloszlás.

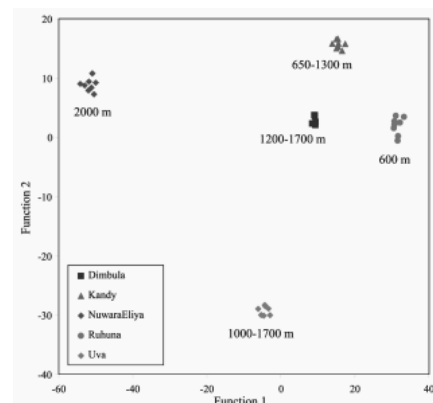
A PCA alkalmazható az elektronikus érzékszervek mérési rutinjának kidolgozására egy adott mintatípusra. Az elektronikus orr mérési paraméterei között kiemelt helyen szerepel a minta felfűtésének hőmérséklete, valamint az adott hőmérsékleten való tartás ideje is, hiszen ezek alapvetően meghatározzák a headspace összetételét. A kanonikus diszkriminancia analízissel közösen vizsgáltuk teaminták egymástól való elválasztásának hatékonyságát 55 °C hőmérsékleten



7. Ábra. Teaital minták illatterképe 55°C-on PCA alapján (e-nose) (D: Dimbula, K: Kandy, NE: Nuwara Eliya, R: Ruhuna, U: Uva).



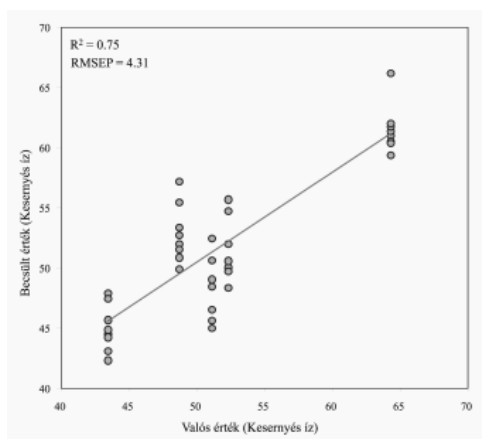
8. Ábra. 55°C-on mért teaital minták diszkriminancia térképe (e-nose).



9. Ábra. Teaital minták elektronikus nyelv vizsgálatának CDA-értékelése a különböző tengerszint feletti magasságú teaültetvények elkülönítésére

Természetesen a diszkriminancia analízis alkalmazható az elektronikus nyelv adataira. Ennél a mérési módnál nincs akkora jelentősége a hőmérsékleti paramétereknek, sokkal inkább az alkalmazott szenzorsoroknak. Egy adott terméktípusra optimalizált kutatóműszer fejlesztése esetében elengedhetetlen a szenzortípusok tesztelése és adaptálása a referenciaként használt kísérleti mintákon.

Az elektronikus és humán érzékszerveket integráló kutatások egyik kiemelt pontja a két típusú adat közötti összefüggések mintázata alapján predikciót végezni. A becslés pontosságát több tényező is befolyásolhatja. Meghatározó egyrészt az érzékszervi panel adatainak szórása, valamint az is, hogy a kérdéses íz vagy illat jelleg mennyire összetett kémiai ingeren alapul. Az elektronikus nyelvvel végzett kutatások során ezért első lépésben olyan tulajdonságokat érdemes kiemelni, amelyek az alapízekhez kapcsolódnak.



10. Ábra. A teital kesernyős ízének predikciója az e-nyelv mérés alapján PLS-módszerrel.

## 7. Összefoglalás

Az emberi és elektronikus érzékszervek integrációja mindenképpen multidiszciplináris megközelítést igényel. Szükség van egyrészt az emberi érzékelésen és észlelésen alapuló adatok objektív rendszerben való gyűjtésére. Másrészt az elektronikus érzékszervek által végzett méréseket is úgy kell optimalálni, hogy az adafelvételezések paraméterei (pl. minta hőmérséklete, mérés időtartama) közelítse az érzékszervi vizsgálatban alkalmazottakat. Végül fontos mindazon statisztikai eszközök adaptív módon történő használata, melyekkel a humán és e-érzékszervek közötti kapcsolatok feltárhatóak és elemezhetőek. Kutatócsoportunk a bemutatott területen a jövőben célul tűzte ki különböző típusú és összetételű szenzorsorok hatékonyságának vizsgálatát. Fontosnak tartjuk ezeknek a szenzoroknak az alkalmazását terméktípustól függően vizsgálni. A bevált értékelési és prediktív módszereken túl a szakirodalmi tapasztalatok alapján további módszereket szeretnénk alkalmazni (ANN, fuzzy logic, GPA). Végül kutatási és oktatási tevékenységünkkel párhuzamosan tovább végezzük a termékspecifikus illetve termékhiba-specifikus adatbázisok fejlesztését és elemzését az e-érzékszervek tréningezésére

## 8. Kísérleti rész

A bemutatott méréseket 23 szenzoros elektronikus orr alkalmazásával végeztük. A szenzorsor összetétele: 10 fémoxid félvezető (MOS) és 12 katalitikus fémérzékelő (MOS-FET). Referencia gáz: szűrt levegő. Az elektronikus nyelv paraméterei: Alpha MOS Astree 7 ISFET szenzorral (Ion-Selective Field Effect Transistors) és egy Ag/AgCl referencia elektródával. Az érzékszervi vizsgálatokat a ProfiSens érzékszervi célszoftverrel végeztük az ISO 8589 alapján kialakított Budapesti Corvinus Egyetem Érzékszervi Laboratóriumában.

## Hivatkozások

1. ISO 5492:2008 Sensory analysis – Vocabulary
2. Meullenet, J.-F., Xiong, R. and Findlay, C. J. (eds) Introduction, in *Multivariate and Probabilistic Analyses of Sensory Science Problems*, Blackwell Publishing, Ames, Iowa, USA., **2007**.
3. Russell, B. *Religion and Science*. Oxford University Press, London, **1935**.
4. Saenz-Navajas, M-P.; Ferreira, V.; Dizio, M.; Fernandez-Zurbano, P. *Analytica Chimica Acta*, **2010**, 673 (2) 151-159
5. <http://www.panelcheck.com/>
6. Kollár-Hunek, K.; Heszberger, J.; Kókai, Z.; Láng-Lázi, M.; Papp, E. *Journal of Chemometrics* **2008**, 22 (3-4) 218-226
7. Héberger, K.; Kollár-Hunek, K. *Journal of Chemometrics*, early view doi: 10.1002/cem.1320
8. Smith, D. V.; Margolskee, R. F.; *Scientific American Magazine* **2001**, 284 (3) 32-39

## Integration of human and electronic senses in food research

The application of e-senses in food science research is a challenging opportunity for sensory scientists to integrate the two fields. The most frequently applied electronic senses are the e-noses (or sensor array measurement) and electronic tongues. For the synergy of the two fields it is inevitable to collect such kind of sensory data which follows an analytical approach. Profile analysis is one of the most suitable methods, since the complex sensory profile of the test samples is built up from one dimensional attributes. From the statistical point of view the performance of the sensory panelists should be measured and analyzed to monitor their accuracy. One of the possible options is the use of eggshell plots (Panelcheck)<sup>5</sup> or the GCAP method<sup>6</sup> (Gravity Centre Area / Perimeter ratio, see Figure 1).

During the training and monitoring of the sensory panel it is essential to define the sensory attributes with the application of reference samples or materials. This is a rather time consuming method, but this is the only way to eliminate the subjective nature of sensory tests. When sensory data is analyzed statistically the use of principal component analysis (PCA) will provide a fuller understanding of our data matrix. From PCA result the panel leader will be able to fine tune the evaluation system, since the plot shows those attribute vectors which has a strong correlation among them. With the omitting of such attributes the efficiency of the testing improves with practically no information loss.

PCA is also the first step of building the bridge between the human and the e-senses. When we are looking for the possible correlations between the two types of data it is important to detect

and manage the outlier values. Usually the sensory matrix contains more variation due to its human source. Any kind of outlier data management shall be fully documented and the rules should be followed. Our practical experience with bottled water experiments (Figures 4 to 6) showed that the omission of outliers provided a better correlation with the e-senses and also a better distinction between the samples. Beside PCA we've applied discriminant analysis for the evaluation of black tea samples (Figures 3 and 7-9).

The prediction of the sensory data from e-nose measurements was performed by the means of Partial Least Squares (Figure 10).

Our future research involves the testing of several kinds of sensor arrays in relation to different food products. Among the statistical tools we would like to put more emphasis on artificial neural networks (ANN), fuzzy-logic and generalized procrustes analysis (GPA). During our future tests we plan to build product specific and product fault specific databases.

# Duzzadási kinetika a térhálós poliaszparaginsav gélek példáján

VARGA Zsófia<sup>a</sup>, MOLNÁR Kristóf<sup>a</sup>, JURIGA Dávid<sup>a</sup>, TORMA Viktória<sup>a</sup>, Ji-Heung Kim<sup>b</sup>  
és ZRÍNYI Miklós<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>*Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet, Nanokémiai Kutatócsoport, Budapest, Nagyvárad Tér 4., 1089, Budapest, Magyarország*

<sup>b</sup>*School of Chemical Engineering, Polymer Technology Institute, Sungkyunkwan University, Suwon, Korea 440-746*

## 1. Bevezetés

Polimergélek különleges tulajdonsága, hogy környezetükkel termodinamikai egyensúlyban lehetnek. Ennek következtében, ha változik valamely környezeti paraméter (pl. hőmérséklet, pH), akkor változik a gél egyensúlyi összetétele (duzzadásfoka) és vele együtt számos tulajdonsága (pl. mechanikai-, transzport-, optikai tulajdonsága). A gél vázát alkotó polimer kémiai szerkezetének (a monomer egységek hidrofíli/hidrofób arányának) megfelelő megválasztásával előidézhető a duzzadásfok elsőrendű fázisátalakulásokhoz hasonló, hirtelen történő nagymérvű (akár több százszoros) megváltozása is, a gélkollapszus. Számos szintetikus térhálós polimer gélje rendelkezik ezzel a tulajdonsággal. A térháló kémiai szerkezetével szabályozható a kollapszus bekövetkezésének hőmérséklete, nagysága és iránya (nagymérvű duzzadásfok-csökkenés vagy -növekedés). A gélkollapszus nemcsak a hőmérséklet megváltoztatásával, hanem a pH-val és a kémia környezet megváltoztatásával is előidézhető. A gélkollapszus jelensége lehetőséget teremt a gélbe zárt molekulák (hatóanyag) oldhatósági és transzport tulajdonságainak környezeti hatásokkal történő befolyásolására.<sup>1-6</sup> Az orvos-biológiai, gyógyszerészeti és kozmetikai alkalmazásoknak azonban határt szab, ha a gél a szerkezet nem képes lebontani vagy maga a polimer ártalmas, vagy ártalmas anyagokra bomlik.

Polimer gélek orvos-biológiai és gyógyszerészeti célú kutatása fontos területté vált az elmúlt évtizedekben.<sup>6,7,9,13,14</sup> Ha figyelembe vesszük, hogy az élő szervezet nagy része – a csontokat és a fogakat leszámítva – nagy folyadék tartalmú (50 - 80%), jelentős részben gél állapotú lágy anyag, akkor természetes igényként merül fel a szövetekkel és a testnedvekkel kompatibilis, ezekhez hasonló kémiai, mechanikai, reológiai és transzport tulajdonságú biokompatibilis gélek kifejlesztése.

Biokompatibilis és biodegradábilis polimergélek duzzadási tulajdonságairól kevés ismerettel rendelkezünk. Különösen igaz ez a térfogatváltozás kinetikájára. A poli-aszparaginsav (PASP) biokompatibilis polimer. A térhálót összetartó keresztkötések az élő szervezetben megtalálható molekulák, így pl. a putrescin. Előző közleményeinkben rámutattunk arra, hogy a biokompatibilis PASP gélek térfogata rendkívül érzékenyen reagál a környezet pH-jára.<sup>11,13</sup> Ebben a közleményben gömb alakú PASP gélek változásának kinetikájával foglalkozunk. Kémiai kötésekkel térhálósított PASP géleket poliszukcinimid (PSI) gélek hidrolízisével állítottuk elő. Tanulmányoztuk a kiszáritott PASP térháló duzzadását.

A szintetikus munka három lépésből állt. Először PSI láncokat állítottunk elő, majd a láncokat bifunkciós molekulákkal térhálósítottuk. A harmadik lépés a PSI térhálók hidrolízise volt.<sup>13</sup>

## 2. Elméleti alapok

A hazai és külföldi szakirodalomban igen elterjedten használják polimer gélek duzzadási kinetikájának leírására a diffúziós modellt.<sup>4,15</sup> Ennek a megközelítésnek az a lényege, hogy a duzzasztószer behatolása a térhálós polimerbe a diffúzió törvényszerűségei alapján történik. Ennek megfelelően a gél tömegének időbeli változása az alábbi hatvány függvényvel írható le:

$$\frac{M(t)}{M_{\infty}} = k \cdot t^n \quad (1)$$

ahol az  $M(t)$  jelöli a gél tömegét a duzzadás megindulását követő  $t$  időpontban,  $M_{\infty}$  a folyamat végén kialakuló, a közegével egyensúlyban lévő gél tömege,  $k$  a front faktor és  $n$  az un. duzzadási exponens. Tiszta diffúziós folyamat esetén  $n=1/2$ . A kísérleti tapasztalatok szerint  $n=1/2$  értéktől igen gyakran jelentős eltérés mutatkozik. Az esetek döntő többségében a duzzadási exponens értéke az  $0,1 \leq n \leq 0,5$  széles intervallumban változik. Az  $n \neq 1/2$  esetet a szakirodalomban gyakran nem Fick-i, vagy anomális diffúzióknak nevezik. A duzzadási exponens  $1/2$ -es értéktől való eltérésre vonatkozó kvalitatív érvelésben a polimer láncok relaxációja játszik szerepet. Ha ugyanis a diffúzió sebessége jelentősen lassúbb, mint a polimer láncok relaxációja, akkor  $n=1/2$ , más esetben pedig  $0,5 \leq n$ .

Előző közleményünkben megmutattuk azt, hogy kémiai kötésekkel térhálósított polimergélek duzzadási folyamatát nem a duzzasztószer diffúziós tulajdonságai határozzák meg.<sup>16</sup> A gél alakjának és a polimer láncok rugalmasságának meghatározó szerepe van. Ez a szerep abban nyilvánul meg, hogy a gél duzzadása során törekszik az alakhasonlóságát fenntartani. Jól ismert kísérleti tapasztalat, hogy gélek duzzadásának (vagy szinerézisének) eredményeképpen megváltozott térfogatú próbatest alakja hasonló a kiindulási alakhoz, azaz a térfogatváltozás háromdimenziós affín deformációnak tekinthető. A duzzadási folyamat mégsem írható le a duzzasztószer gélbeli diffúziójával. Ennek oka, hogy a termodinamikai egyensúly annak a következménye, hogy a térhálós vázba hatoló duzzasztószer egyfelől – az

\* Tel.: +36-20-414-41-24; e-mail: mikloszrinyi@gmail.com

elegyedés miatt – csökkenti a rendszer szabadenergiáját, másfelől – a hálóláncok térfogat növekedéssel előidézett deformációja miatt – növeli is azt. A termodinamikai egyensúly akkor áll be, ha a két ellentétes előjelű hatás éppen kiegyenlíti egymást. Diffúziós szempontból ez azt jelenti, hogy duzzadási egyensúlyban a gél és a duzzasztószer közötti jelentős koncentrációkülönbség ellenére sincs bruttó anyagtranszport.

A duzzadási folyamatkinetikájának meghatározó mennyisége a hálóláncok rugalmasságától és más termodinamikai tulajdonságoktól függő  $D_c$  kooperatív diffúziós együttható. A kooperatív diffúziós együttható egyaránt tartalmaz kinetikai és termodinamikai mennyiségeket. Kifejezhető a  $K_{os}$  ozmotikus moduluszal, a gél  $G$  rugalmassági moduluszával és a polimer és duzzasztószer közötti  $f$  súrlódási együtthatóval. Ezt a mennyiséget a hálóláncok gélbeli mozgásának leírására kidolgozott Tanaka-Hocker-Benedek (THB) féle összefüggéssel definiálhatjuk: <sup>17-22</sup>

$$D_c = \frac{K_{os} + 4/3G}{f} \quad (2)$$

Duzzadási folyamatnál a térháló egy tetszőleges  $r$  pontjához tartozó  $u(r, t)$  elmozdulás vektor függése a  $t$  időtől, a diffúziós egyenlettel írható le:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D_c \cdot \frac{\partial}{\partial r} \left( \frac{\partial u}{\partial r} + 2 \frac{u}{r} \right) \quad (3)$$

A fenti egyenlet megoldása gömb alakú gélek hosszabb idejű duzzadási folyamatára a következő:

$$-\ln \frac{r_\infty - r(t)}{r_\infty - r_0} = \frac{t}{\tau} - \ln \frac{6}{\pi^2} \quad (4)$$

ahol  $r_\infty$  és  $r_0$  a gél gömb sugarának végső egyensúlyi-, és kezdeti mérete,  $\tau$  a relaxációs idő, amely az alábbi módon függ a kooperatív diffúziós együtthatótól:

$$\tau(r_\infty) = \frac{r_\infty^2}{\pi^2 \cdot D_c} \quad (5)$$

A fenti két összefüggés alkalmazása lehetővé teszi a kooperatív diffúziós együttható meghatározását. Ha mérjük a gél sugarának  $r(t)$  időbeli változását, ebből a 4. egyenlet segítségével megkaphatjuk az  $r_\infty$ -hez tartozó relaxációs időt. Különböző méretű gélekhez tartozó relaxációs időkből az 5. egyenlet felhasználásával kiszámítható a kooperatív diffúziós együttható.

### 3. Kísérleti rész

#### 3.1. Felhasznált anyagok

A preparatív munka során Reanaltól származó L-aszparaginsavat (puriss. 99%), foszforsavat (a.r.85%), metanolt (p.a. 99,8 %) és nátrium-kloridot (p.a., 99,8%). Fluka-tól rendelt mezitilént (purum, 98,5%), dimetil-szulfoxidot (DMSO, purum, 99%), dimetilformamidot

(DMF, purum, 99%), diamino-butánt (DAB, puriss, 98%) valamint Sigma-Aldrich által forgalmazott szulfolánt (99%) és imidazolt (puriss,  $\geq 99,5\%$ ) használtunk.

#### 3.2. PSI előállítása termikus polikondenzációval.

A PSI-t L-aszparaginsav termikus polikondenzációjával állítottuk elő mezitilén és szulfolán oldószerek elegyében. A reakció katalizátoraként foszforsavat használtunk. A katalizátor optimális mennyisége 16 m/m%-a a felhasznált aszparaginsavnak. A PSI láncok átlagos molekulatömege GPC vizsgálatok alapján 53 000 g/mol volt. A reakció részletesebb leírása korábbi írásainkban található meg<sup>11-14</sup>.

#### 3.3. PSI térhálósítása diamino-butánnal

Gélképzéshez egy természetes alapú keresztkötőt, a putrescint (diamino-bután, DAB) használtuk. Első lépésben mind a PSI-t, mind pedig a DAB-ot DMSO-ban oldottuk. Előbbiből 25 m/m%-os, utóbbiból 1 M-os oldatot készítettünk. A PSI láncok gyűrűi aminokkal szobahőmérsékleten katalizátor hozzáadása nélkül reagálnak, így a reakció a két oldat összekeverésével szobahőmérsékleten megindul. Két sorozat gél gömböt készítettünk (PSI-1 és PSI-2) amelyek a keresztkötő molekulák mennyiségében, a térhálósítás fokában különböztek egymástól. A PSI-1 rendszerben a szukcinimid monomer egység és a keresztkötő aránya 15:1 míg a PSI-2 rendszerben 20:1. A gélek részletes összetételét az 1. táblázat tartalmazza. A kezdeti PSI koncentráció a gélben 20 m/m% volt.

1. Táblázat. PSI-1 és PSI-2 készítéséhez szükséges mennyiségek

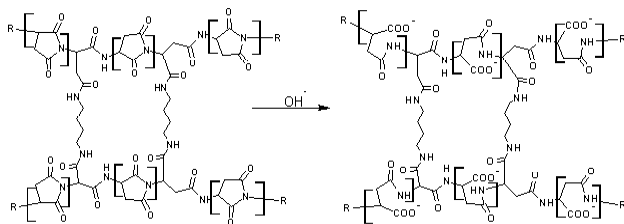
Minta	PSI oldat mennyisége / g	PSI mennyisége / mol	DAB oldat mennyisége / ml	DAB mennyisége / mol	DMSO mennyisége / ml
PSI-1	1,2	$3 \cdot 10^{-3}$	0,200	$2 \cdot 10^{-4}$	0,085
PSI-2	1,2	$3 \cdot 10^{-3}$	0,150	$1,5 \cdot 10^{-4}$	0,146

#### 3.4. Különböző méretű gél gömbök előállítása

Eltérő méretű gömböket nagy viszkozitású (1000 mPas) szilikon olajjal megtöltött oszlopban készítettük úgy, hogy a PSI és DAB oldatok elegyének különböző mennyiségeit a 1,5 méter hosszú, szilikon olajjal megtöltött cső tetejére vittük fel. Amint az elegy behatolt a vele nem elegyedő olajba, gömbformát vett fel. A gélesedés a lassú ülepedés alatt történt. Mivel a minták ülepedési sebessége (maximum  $2,5 \cdot 10^{-3} \text{ ms}^{-1}$ ) nem befolyásolta a gömb alakot, a gömbök nem torzultak. A kész géleket az oszlop alján elválasztottuk a szilikon olajtól, majd többször mostuk DMSO-val, az olaj maradékának eltávolítása érdekében. Ezzel a módszerrel 1 és 6 mm közötti átmérővel rendelkező gél gömböket készítettünk (lásd 2. ábra).

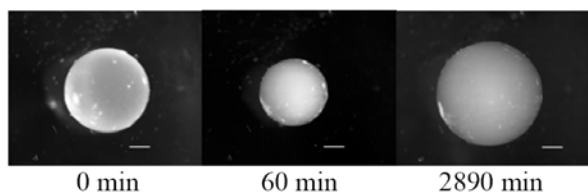
#### 3.5. A PSI gélgömbök hidrolízise

A hidrolízis pH=8-as imidazol pufferben történt állandó,  $I=0,25 \text{ M}$  ionerősségű közegben. A folyamat során a szukcinimid gyűrűk karboxil csoport keletkezése közben felnyílnak. A PSI PASP-á való átalakulását az 1. ábra mutatja.



1. Ábra. PSI gél hidrolízise.

A hidrolízis jelentős változást okoz a gél struktúrájában. Az apoláris PSI hálóláncokból PASP alapú polielektrolit gél lesz. A mikroszkóppal készített 2. ábra a hidrolízis folyamatában mutat egy gömb alakú gél.



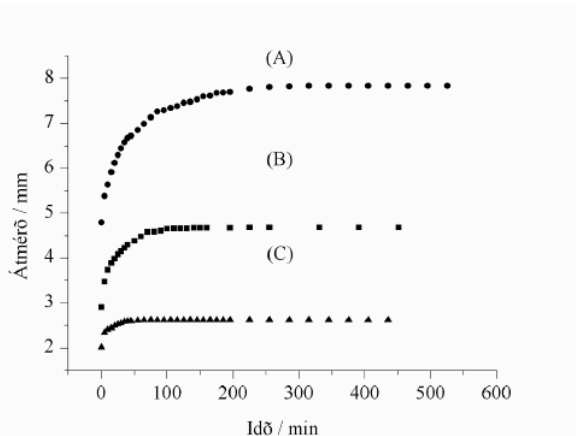
2. Ábra. A hidrolízis különböző időpontjaiban készített felvételek. A méretskála a képeken 1 mm-t jelöl.

### 3.6. A duzzadás kinetika meghatározása

Vizsgálatainkban különböző méretű gél gömbök hidrolízisét és duzzadási kinetikáját vizsgáltuk. A duzzadás megvalósítása érdekében a hidrolizált gömböket óvatosan (szárítószekrényben, 40 °C-on) kiszáritottuk, majd pH 8-as  $I=0,25$  M ionerősségű imidazol pufferbe helyeztük és mértük a méretváltozást az idő függvényében. A vizsgált géleket PASP-1 és PASP-2-vel jelöljük. A duzzadási folyamatot ALPHA STO-3 mikroszkóppal kísértük figyelemmel. A duzzadásról 10-60 percenként felvételeket készítettünk a mikroszkóphoz tartozó ScopeTek DCM 130 kamerával. A képek kiértékeléséhez a ScopePhoto programot használtuk.

## 4. Kísérleti eredmények

A vizsgált 12 PASP gél esetében megmértük az átmérő változását az idő függvényében. Illusztrációként a 3. ábrán látható 3 különböző PASP-1 gél méretének változása a duzzadás során. A többi gélgömbnél is ugyanilyen lefutású görbét kaptunk.



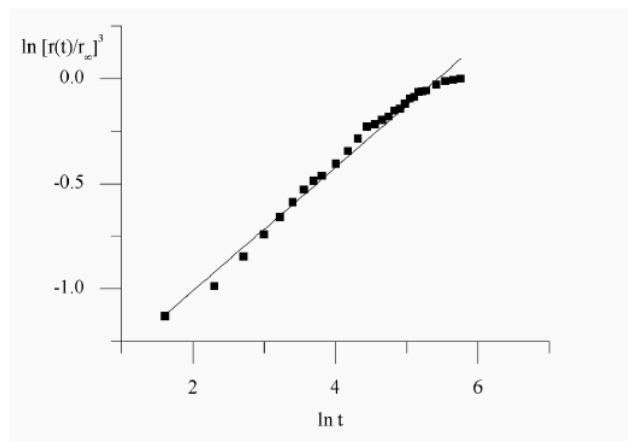
3. Ábra. PASP-1 rendszer duzzadása az idő függvényében. A kezdeti méretek (A)  $r_0=2,4$  mm, (B)  $r_0=1,45$  mm, (C)  $r_0=1,31$  mm.

Elvégeztük a kísérleti adatok kiértékelését a diffúziós valamint a THB elmélet alapján. Először vizsgáljuk meg a diffúziós elmélet alkalmazhatóságát. Ennek érdekében írjuk át az 1-es összefüggést, a tömeg helyett mérettel kifejezve:

$$\ln \frac{r^3(t)}{r_\infty^3} = \ln k + n \ln t \quad (6)$$

A fenti összefüggésben elhanyagoltuk a gél sűrűségének a változását a duzzadási folyamat során.

Az 4. ábra PASP gélek duzzadási kinetikáját mutatja be a 6-os összefüggés szerinti ábrázolásban. Megállapítható, hogy a kinetikai adatok a hibahatáron belül leírhatók az 1-es hatványfüggvénnyel. A mérési pontokra illesztett egyenes meredekségéből és tengelymetszetéből meghatározható a duzzadási exponens értéke, valamint a front faktor. Ezeket az értékeket a 2. táblázatban foglaljuk össze. A táblázat adatai azt mutatják, hogy jelentős ez az eltérést az  $n=1/2$ -es értéktől. Minden esetben  $1/2$ -nél kisebb értéket kaptunk a duzzadási exponensre. Nem találtunk egyértelmű összefüggést a duzzadási exponens és a gél mérete között.



4. Ábra. Duzzadó PASP gél kinetikai adatai a 6 összefüggés alapján.

### 2.1. Táblázat. PASP-1 gélek duzzadási kinetikáját jellemző mennyiségek.

Minta neve	$r_0$ [mm]	$r_\infty$ [mm]	duzzadási exponens	front faktor	$\tau$ [s]
PASP-1.1	0,98	1,22	0,160	0,589	400 ± 32
PASP-1.2	0,88	1,26	0,110	0,637	826 ± 82
PASP-1.3	1,01	1,31	0,144	0,560	852 ± 28
PASP-1.4	1,45	2,34	0,284	0,265	1755 ± 49
PASP-1.5	1,77	2,95	0,349	0,183	1998 ± 79
PASP-1.6	2,40	3,92	0,294	0,203	3750 ± 102

### 2.2. Táblázat. PASP-2 gélek duzzadási kinetikáját jellemző mennyiségek.

Minta neve	$r_0$ [mm]	$r_\infty$ [mm]	duzzadási exponens	Front faktor	$\tau$ [s]
PASP-2.1	1,06	1,61	0,189	0,440	1229 ± 82
PASP-2.2	1,60	1,80	0,204	0,447	725 ± 53
PASP-2.3	1,22	1,90	0,218	0,394	917 ± 82
PASP-2.4	1,39	2,28	0,251	0,303	1982 ± 69
PASP-2.5	1,73	3,27	0,257	0,241	4464 ± 164
PASP-2.6	2,05	3,36	0,160	0,423	3807 ± 230

A táblázat adatai alapján, azt a következtetés is levonhatjuk, hogy sem a duzzadási exponens, sem pedig a front faktor



nem lehet jellemzője a duzzadási kinetikának, mivel ezek a mennyiségek a gél méretétől is függenek.

A továbbiakban a THB elméleti leírással foglalkozunk. A duzzadási kinetika két jellemző mennyisége a relaxációs idő ( $\tau$ ) és a kooperatív diffúziós együttható ( $D_c$ ). A relaxációs időket a 3. egyenlet segítségével határozhatjuk meg. Jelöljük ennek az egyenletnek a bal oldalát  $y$ -nal:

$$y = -\ln \frac{r_\infty - r(t)}{r_\infty - r_0} \quad (7)$$

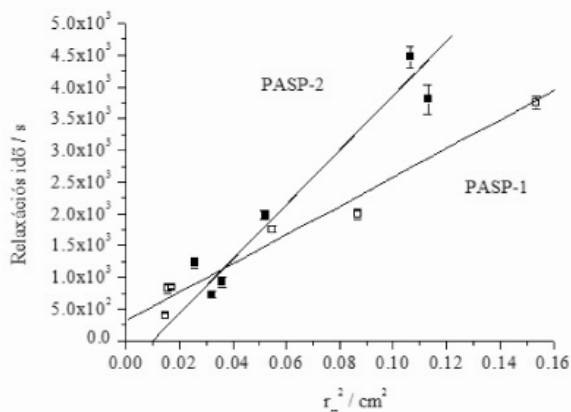
Ha  $y$ -t ábrázoljuk az idő függvényében, akkor a kapott egyenes meredeksége a relaxációs idő reciprokát adja meg.

### 5. A relaxációs idő függése a gömbök méretétől

A 3. ábra 3 különböző átmérőjű PASP-1 gél duzzadását mutatja az idő függvényében.

A 12 különböző méretű PASP gél gömb kezdeti és végső sugara, valamint a relaxációs idők a 2. táblázatban láthatók.

A kooperatív diffúziós koefficiens meghatározható a relaxációs időkből. A 4. egyenlet alapján a relaxációs időket ábrázoltuk a végső átmérők négyzetének függvényében. Ezt a függést az 5. ábra mutatja.



5. Ábra. A relaxációs idő ( $\tau$ ) függése a végső sugár négyzetétől ( $r_\infty^2$ ) PASP-1 és PASP-2 minták esetén.

Az egyenesek meredekségéből a kooperatív diffúziós együttható meghatározható. Az eredményeket a 3. táblázatban foglaltuk össze.

3. Táblázat. A kooperatív diffúziós állandó PASP rendszerek esetén.

Minta	kooperatív diffúziós állandó [ $\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$ ]
PASP-1	$(4,7 \pm 0,4) \cdot 10^6$
PASP-2	$(2,6 \pm 0,3) \cdot 10^6$

### 6. Összefoglalás

Poliaszparaginsav gélgömbök duzzadásának kinetikáját vizsgáltuk. Kétféle térhálósági fokú gélgömböket állítottunk elő, különböző méretben. Vizsgáltuk a kiszáritott PASP

térhálók duzzadásának kinetikáját pH=8-as imidazol pufferben. A kísérleti eredményeket a diffúziós modell és a termodinamikai és mechanikai tulajdonságokat figyelembe vevő elmélet alapján értékeltük ki. Megállapítottuk, hogy a PASP gélgömbök duzzadási kinetikájának leírására nem alkalmas a diffúziós modell, mivel, a duzzadási exponens értéke jelentős mértékben tér el  $\frac{1}{2}$ -től, valamint a diffúziós összefüggés paramétereitől függenek a gél méretétől. Megmutattuk, hogy térhálós poliaszparaginsav száraz állapotból való duzzasztásának kinetikájának leírására alkalmas a THB elmélet. Ennek felhasználásával meghatároztuk a vizsgált gélek kooperatív diffúziós együtthatóját. Ennek ismerete lehetővé teszi tetszőleges méretű gélgömbök duzzadási kinetikájának megjósolását.

### Köszönetnyilvánítás

A munka a Társadalmi Megújulás Operatív Program (TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KMR-2010-0001) és a Nemzeti Kutatási és Technológiai Hivatal magyar – dél - koreai TÉT Együttműködés (KR-3/2009) támogatásával készült.

### Hivatkozások

1. *Polymer Sensors and Actuators*, ed. Osada, Y.; De Rossi, D.; Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, **1999**.
2. *Polymer Gels: Fundamentals and Biomedical Applications*, ed. De Rossi, D.; Kawana, K.; Osada, Y.; Yamauchi, A.; Plenum Press: New York, **1991**.
3. *Biorelated Polymers and Gels*, ed. Okano, T.; Academic Press: Boston, San Diego, New York, London, Sydney, Tokyo and Toronto, **1998**.
4. *Hydrogels in Medicine and Pharmacy*, Ed.: Peppas, N.A.; CRC Press Inc., Boca Raton: Florida USA, **1987**.
5. Shalaby, S. W. *Biomedical Polymers*, Hanser Publishers: Munich, **1994**.
6. Tachibana, Y.; Kurisawa, M.; Uyama, H.; Kakuchi, T.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **2003**, 32, 374-375.
7. Park, T. G.; Hoffman, A. S. *J. Appl. Polym. Sci.* **2003**, 46, 659-671.
8. Andrade, J. D. *Hydrogels for Medical and Related Application*, ACS Symp. Ser. 631, ed. Andrade, J. D. American Chemical Society: Washington, D.C., **1996**.
9. Kost, J.; Langer, R. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2001**, 46, 125-148.
10. Brannon-Peppas, L. *Medical Plastics and Biomaterials* **1997**, 4, 34-44.
11. Gyenes, T.; Torma, V.; Zrínyi, M. *Colloids Surf., A* **2008**, 319, 154-158.
12. Varga, Zs.; Molnár, K.; Torma, V.; Zrínyi, M. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2010**, 12, 12670-12675.
13. Torma, V.; Gyenes, T.; Szakács, Z.; Zrínyi, M. *Acta Biomater* **2010**, 6, 1186-1190.
14. Torma, V.; Gyenes, T.; Szakács, Z.; Noszál, B.; Némethy, Á.; Zrínyi, M. *Polymer Bulletin* **2007**, 59, 311-318.
15. *Stimuli Responsive Drug Delivery Systems: From Introduction to Application* Bajpai, A.; Shukla, S.; Saini, R.; Tiwari, A.; iSmithers - A Smithers Group Company, Shawbury: Shropshire, United Kingdom, **2010**.
16. Csetneki, I.; Filipcsei, G.; Zrínyi, M. *Magyar Kémiai Folyóirat*, **2002**, 108. évfolyam, 3. szám, 115-121.
17. Tanaka, T.; Hocker, L.O.; Benedek, B. *J. Chem. Phys.*, **1973**, 59, 5151-5159.
18. Tanaka, T.; Fillmore, D. J. *J. Chem. Phys.* **1979**, 70, 1214-1218.
19. Li, Y.; Tanaka, T. *J. Chem. Phys.* **1990**, 92, 1365-1371.

20. Peters, A.; Candau, S.J. *Macromolecules* **1986**, *19*, 1952-1955.
21. Peters, A.; Candau, S.J. *Macromolecules* **1988**, *21*, 2278-2282.
22. Zrínyi, M.; Rosta, J.; Horkay, F. *Macromolecules* **1993**, *26*, 3097-3102.

### Swelling kinetics of cross-linked poly-aspartic acid networks

Novel polymer gels that are responsive to external stimuli have been extensively studied in recent years. The stimuli that have been investigated to induce abrupt volume change are diverse, and include temperature, pH, solvent and ionic composition, electric field, light intensity and the introduction of specific molecules. Most of these smart gels are not biocompatible and non-biodegradable which means limitation of their use in medical fields. The importance of biocompatible polymer gels is being recently recognized. The kinetics of gel swelling and shrinking has attracted considerable interest recently. Many applications e.g. controlled drug release, controlled uptake of heavy metal ions from waste water, response rate of gel actuators are directly related to the swelling kinetics. It is worth to mention that experimental data on kinetics of swelling of polyelectrolytes especially on poly(amino-acid)-based gels are sparse in the literature.

In order to prepare gels with biodegradable properties we have selected polysuccinimide (PSI). The five-member rings of polysuccinimide chains react with amines at room temperature without any catalyst. Consequently PSI chains can be cross-linked using any bi- or multifunctional amine molecules, like diamino-butane (DAB). First PSI was dissolved in DMSO and 25 m/m% solution was prepared. The cross-linker, (DAB) was also dissolved in DMSO the concentration of the DAB solution was 1 M. Two kinds of samples (PSI-1 and PSI-2) were prepared, differing in their cross-linking density. For PSI-1 gel systems the ratio of succinimide monomer units (SI) to diamino-butane cross-linker molecules is 15:1. For PSI-2 gel systems this ratio was 20:1. Table 1 includes the details of preparation. The PSI network can be converted to polyaspartic acid network by hydrolysis. The hydrolysis was conducted in mild alkali medium, in a water based imidazole buffer at pH 8 and ionic strength of  $I = 0.25$  M.

Hydrolysis causes a significant change in the structure of gels. During this chemical transformation, the volume of gels change abruptly at a well defined pH due to the chemical opening of succinimide rings, as shown in Figure 1.

The kinetics of swelling process of spherical gels of different initial size has been investigated. The gel beads were placed into pH 8 buffer solution under an ALPHA STO-3 microscope. Photos were taken in every 10 - 60 minutes by ScopeTek DCM 130 camera and the size evolution of the gel was finally assessed using the ScopePhoto program.

As an illustrative example Fig. 3 shows the diameter of three PASP-1 gels swelling in imidazole buffer. On the basis of these figures it can be seen that rate of swelling significantly depends on the gel size.

The interpretation of experimental data was based on two basically different models: pure diffusion model as well as model of cooperative diffusion of network chains (THB theory).

On the basis of experimental results it was established that the diffusion model can not be used for describing the swelling kinetics. The parameters of the kinetic equation were found to be strongly dependent on the gel size (table 2).

The kinetics of volume change can be characterized by the relaxation time and the cooperative diffusion coefficient. In order to determine the relaxation time of the gels we have plotted the data according to Eq.4. Straight lines have been found and the slope of these lines provides the reciprocal of relaxation time. The cooperative diffusion coefficient of the network chains can be determined from the size dependence of relaxation time. On the basis of Eq. 5 we have plotted the relaxation time as a function of the square of the final equilibrium gel size. From the slope of the straight lines the cooperative diffusion coefficient was obtained. These data are summarized in Tables 2 and 3.

On the basis of these results we have concluded that:

- swelling kinetics of PASP gels can not be predicted on the basis of pure diffusion model,
- the swelling kinetics can be unambiguously described by the cooperative diffusion coefficient.



# A Sonogashira-Hagihara keresztkapcsolási reakció

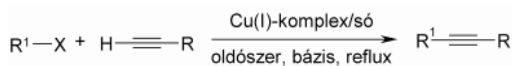
MOLNÁR Katalin\* és HERMECZ István

BME Kihelyezett Gyógyszeripari Tanszék, Sanofi-aventis/Chinoin K+F, Tó utca 1-5, 1045 Budapest.

A modern szintetikus szerves kémiai reakciók között kiemelkedő jelentőségük a C-C kötés kialakítására az átmenetifém katalizálta keresztkapcsolási reakciók.<sup>1</sup> Ipari alkalmazásuk többek között biológiailag fontos molekulák és funkcionizált polimerek monomerjeinek szintézisének igen gyakori.<sup>2</sup> Napjainkban a széles körben elterjedt Suzuki-Miyaura és Heck reakciók mellett egyre több figyelem irányul a C(sp<sup>2</sup>)-C(sp) kötés kialakítást megvalósító Sonogashira-Hagihara kapcsolásra<sup>3</sup> is, amelyről 3 kitűnő összefoglaló jelent meg a közelmúltban angol nyelven.<sup>4</sup> Gyógyszerjelöltek előállításánál a Sonogashira-Hagihara reakciót 18,4%-ban alkalmazzák a Suzuki-Miyaura reakció 40,2%-os felhasználása mellett a C-C kötések 11,5%-os kialakításán belül.<sup>5</sup> Magyar nyelven egy áttekintő közlemény enged némi bepillantást a Sonogashira-Hagihara reakció területére.<sup>6</sup> Közleményünkben e területen elért újabb eredményeket kívánjuk röviden áttekinteni.

## 1. Bevezetés

Stephens és Castro 1963-ban sikeresen reagáltattak aril-jodidokat fenil- és propil-acetilénnel CuI jelenlétében (1. ábra).<sup>7</sup> Eljárásukban az izolált 1-fenil- és 1-propilacetilén réz(I)-sójából 120 °C-on piridinben N<sub>2</sub> atmoszférában aril-jodidokkal jó termeléssel diszubsztituált (diaryl vagy arilal-kil) acetilénekhez jutottak 10 órás reakcióidővel. Ha az aril-jodid orto-helyzetben nukleofil szubsztituenst (hidroxil-, amino- vagy karboxilcsoportot) tartalmazott, akkor a kapcsolást követő gyűrűzárás eredményeként a megfelelő heterociklusos vegyületekhez jutottak.<sup>4c</sup> Eljárásuk szélesebb körű elterjedését nehezítette, hogy a reakció magas hőmérsékletet igényel és a legtöbb réz(I)-só oldhatatlan szerves oldószerekben, ezért a reakció gyakran heterogén. A reakcióban képződő réz(I)-acetilid instabil és gyakran robbanásveszélyes. Emellett a reakció érzékeny az aril-jodid funkciós csoportjaira, és a termelés gyakran reprodukálhatatlan.



1. Ábra. A Stephens-Castro keresztkapcsolási reakció.

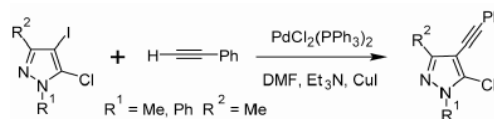
A reakció elterjedésében áttörést jelentettek Cassar<sup>8</sup>, továbbá Dieck és Heck<sup>9</sup> 1975-ben a *J. Organomet. Chem.* lapjain megjelent egymást követő cikkei, amelyben a fenti reakciót Pd katalizátor [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> komplex, illetve (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Pd(OAc)<sub>2</sub>] jelenlétében valósították meg. Még ugyanebben az évben Sonogashira, Tohda és Hagihara publikálták azokat az eredményeiket, amely szerint katalitikus mennyiségű CuI jelenlétében Et<sub>3</sub>NH oldatában a reakció már szobahőmérséklet körül is megvalósítható.<sup>10</sup>

A Sonogashira-Hagihara reakció főbb jellemzői:<sup>3</sup>

\* email: kati\_molnar\_88@yahoo.com

- 1) A kapcsolás jodidokkal általában szobahőmérséklet körül végrehajtható.
- 2) A robbanásveszélyes réz-acetilidek in situ előállíthatók katalitikus mennyiségben réz(I)-sókkal.
- 3) A halogenidhez és az alkinhez viszonyítva általában elegendő 0,5-5 mól% réz(I)-sót [CuI, CuBr] alkalmazni.
- 4) Legtöbbször 1-10 mól% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> és Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> katalizátorral végzik a reakciót.
- 5) Az oldószernek és a reagenseknek nem kell vízmentesnek lenniük, de deoxigenezésük sokszor nélkülözhetetlen a Pd-katalizátor aktivitásának fenntartásához.
- 6) Az acetilén oxidatív homokapcsolásának (Glaser reakció) háttérbe szorítására gyakran bázis szolgál oldószerként, de alkalmanként társoldószer is használják.
- 7) A reakció mérete könnyen növelhető (>100g).
- 8) A kapcsolás sztereoselektív, és a szubsztrát sztereokémiája megőrződik a termékben. (Számos közleményben található példát a kapcsolás ezen sajátosságára. Ezek közül néhányat sorolunk fel az irodalomjegyzékben.<sup>11</sup>)
- 9) A szubsztrátok általános reaktivitási sorrendje a következő: vinil-jodid ≥ vinil-triflát > vinil-bromid > vinil-klorid > aril-jodid > aril-triflát ≥ aril-bromid >> aril-klorid.<sup>4c</sup> A jodidok és bromidok reakciósebessége közti különbség lehetővé teszi a szelektív kapcsolást jodiddal bromid jelenlétében.
- 10) A reakció a funkciós csoportok széles körét elviseli az aromás- és vinil-halogenid szubsztráton. A kivételes funkciós csoport tolerancia megengedi e kapcsolás alkalmazását komplex molekulák totálszintézisének befejező fázisaiban is.
- 11) A kevésbé reaktív aril-halogenidek (bromidok, kloridok) és nagy térigényű szubsztrátok reakciója magasabb hőmérsékletet igényel.
- 12) Magas hőmérsékleten a terminális alkinnek melléreakciókban vehetnek részt.

A Sonogashira-Hagihara kapcsolás a drágább és instabil aril- és vinil-jodidokkal valósítható meg könnyedén. Ha a szerves halogén rendszer aktivált, azaz elektronszegény, akkor a helyzet kedvezőbb. Az előbbiekhöz képest deaktivált aril-bromidok nehezebben vihetők kapcsolási reakciókba, míg a legolcsóbb, könnyebben elérhető aril-kloridok igazi kihívást jelentenek bármely keresztkapcsolási technológiában.<sup>4c</sup> Az aril-kloridok kapcsolásának ezen kívül egy érdekes tulajdonsága, hogy a reakció során a réz inhibitorként viselkedik.



2. Ábra.

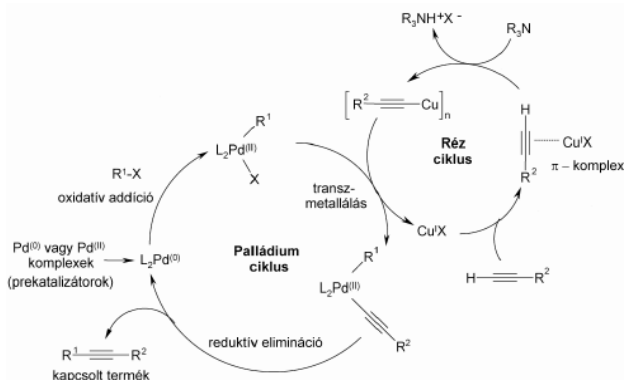
A halogének reaktivitási különbségét kihasználva szelektíven kapcsolunk 1,3-diszubsztituált-5-klor-4-jódirazolokat

fenil-acetilénnel a tipikus Sonogashira-Hagihara reakciókörülmények között (2. ábra).<sup>12</sup>

## 2. Reakciómechanizmus

A homogén réz katalizálta Sonogashira-Hagihara reakció pontos mechanizmusa nem ismert. Valószínű, hogy két független katalitikus körből, a palládium- és a réz-ciklusból áll (3. ábra).

A keresztkapcsolási reakciók palládium-ciklus működésének általánosan elfogadott mechanizmusa szerint az első lépésben a szubsztrát  $R^1-X$  ( $R^1 =$  (het)aril, vinil;  $X = I, Br, Cl, OTf$ ) rendszerint gyors oxidatív addíciója történik a koordinatívan telítetlen, 14-elektronos  $Pd^{(0)}L_2$  komplexre, amely az alkalmazott reakciókörülmények között keletkezik a kiindulási palládium forrásból. Jól ismert, hogy a ligandumként és oldószerként alkalmazott n-elektronodonorok mint a foszfánok, aminok és éterek redukálják a  $Pd^{(II)}$ -vegyületeket,  $\sigma$ -típusú komplexképzés – dehidropalladálás – redukatív elimináció útján a reakcióban résztvevő 0 oxidációs állapotú  $Pd^{(0)}L_2$  katalizátorra.<sup>4c</sup>



3. Ábra. A Sonogashira-Hagihara reakció mechanizmusa.

A rendszerint sebességhatározó oxidatív addíciós lépésben az  $R^1-X$  szubsztrát tulajdonságai döntőek: alacsony elektronsűrűségű C-X kötés [(C-I, C-OTs), pl. elektronszívó szubsztituens jelenléte] megkönnyíti a lépés lejátszódását.<sup>13</sup> A következő lépésben kapcsolódik össze a két katalitikus kör. Ennek során a réz(I)-acetilid és az  $RPdXL_2$  komplex transzmetallálásával kialakul a  $R^1Pd(C\equiv CR^2)L_2$  komplex, amelyből *trans/cis* izomerizáció (melyet a jobb áttekinthetőség érdekében a 3. ábrán nem tüntettünk fel), majd redukatív elimináció után keletkezik a helyettesített alkin. Ezzel egy időben regenerálódik a katalizátor.

Ugyan a homogén réz-kör pontos mechanizmusa nem ismert, nagy valószínűséggel első lépésben egy alkin –  $Cu(I)X$   $\pi$ -komplex jön létre, amelyben az alkin protonja savasabbá válik. Így az alkalmazott amin már könnyen deprotonálja, majd a képződött anion réz(I)-acetiliddé alakul, amely részt vesz a palládium-kör transzmetallálási lépésében.<sup>14a</sup> Azonban a keletkező réz(I)-acetilid polimer struktúrát is felvehet, amely jelentősen befolyásolhatja a reakciót.<sup>14b</sup>

## 3. Reakciókörülmények

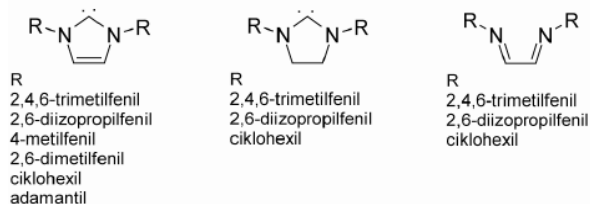
A leggyakrabban a  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  és  $Pd(PPh_3)_4$  katalizátorokat alkalmazzák. Ezekon kívül még a  $Pd(OAc)_2$ , a  $Pd(dba)_2$ ,

a  $Pd_2(dba)_3$ , a  $Pd(dppe)Cl_2$ , a  $Pd(dppp)Cl_2$ , és a  $Pd(dppf)Cl_2$  katalizátorok is sokszor előfordulnak. A  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  előnye a  $Pd(PPh_3)_4$  katalizátorral szemben, hogy stabilabb és jobban oldódódik. A katalizátort általában 5 mól%-ig alkalmazzák. A  $Pd^{(II)}$ -sók mint a  $Pd(OAc)_2$ , a  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  vagy a  $PdCl_2(PhCN)_2$  alternatív megoldások, amelyek előzetes aktiválást igényelnek, hogy aktív  $Pd^{(0)}$  vegyületté alakuljanak.<sup>15</sup> A redukáló ágens ebben az esetben amin vagy foszfán. Kapcsolásokat sikeresen végeztek egyéb Pd katalizátorokkal<sup>4b</sup> és hordozókra felvitt Pd részecskével is, amelyek egyes képviselőjét több ciklusban is alkalmazták.<sup>16</sup>

A  $PPh_3$  helyettesítése elektronban gazdagabb ligandummal [ $P(t-Bu)_3$ ,  $P(o-Tol)_3$  vagy  $P(Cy)_3$ ] megkönnyíti az aril-halogenidekre történő oxidatív beékelődést, és így a deaktivált aril-bromidok vagy kisebb reakciókészségű aril-kloridok is reakcióba vihetők. Ezen felül a nagyobb térigényű ligandum eltolja a  $Pd^{(0)}L_2$  disszociációját az oxidatív addícióban aktív  $Pd^{(0)}L$  komplex felé.

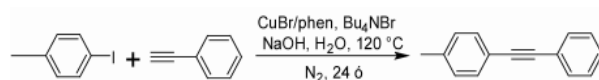
Kokatalizátorként 0,5-5 mól% réz(I)-sót [ $CuI$  vagy  $CuBr$ ] használnak a halogenidhez vagy az alkinhez képest. (A rézmentes keresztkapcsolást a 4. fejezet tárgyalja).

A fentiekben említett, oxidációra érzékeny foszfánok mellett a nukleofil karakterű, N-heterociklikus karbének (NHC) ugyancsak alkalmasak alternatív ligandumnak (4. ábra).<sup>17</sup>



4. Ábra. Nukleofil karbének, kapcsolódó diazabutadiének.

Oldószerként gyakran alkalmaznak amint egyedül (pl. dietilamin<sup>10</sup>) vagy más oldószerekkel (pl. MeOH,  $CH_2Cl_2$ , MeCN, THF, EtOAc, DMF, DMA, dioxán, PhMe) együtt. Újabban sikeresen alkalmaznak ionos oldószereket [ $bmim(PF_6)$ ,  $bmim(BF_4)$ ,  $emim(SO_4Et)$ ,  $C_4PyNO_3$ ] is.<sup>18</sup> Kapcsolási reakciókat megvalósítottak vízben is. A vízben történő szintézisnél figyelembe kell venni a katalizátor/ligandum rendszer víztoleranciáját és a szubsztrát oldhatóságát és reaktivitását. Yang és mtsai 1-jód-4-metilbenzol és fenilacetilén vízben történő kapcsolásakor a legjobb eredményt 10 mól%  $CuBr$ , 20 mól% phen, 20 mól%  $Bu_4NBr$  (mint PTC) és 2 ekv. NaOH alkalmazásakor érték el (5. ábra).<sup>19a</sup> Ismert vizes közegben végrehajtott rézmentes változat is.<sup>19b</sup>



5. Ábra.

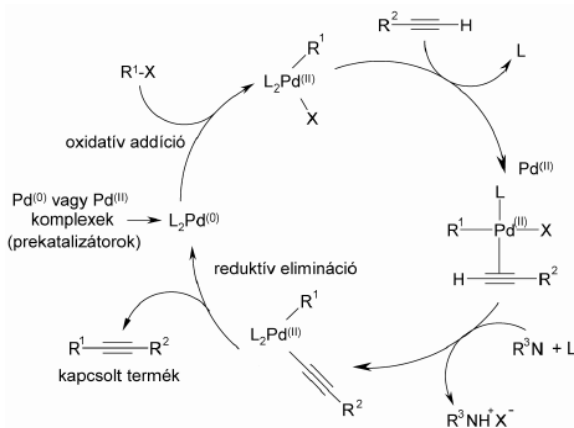
Mikrohullám<sup>20</sup> és ultrahang<sup>21</sup> besugárzással a kapcsolási reakciók gyorsíthatók.

Az acetilén komponens homokapcsolását redukatív körülmények kialakításával (kb. 2%  $H_2$  gázt tartalmazó  $N_2$  vagy Ar atmoszféra,<sup>22a</sup> vagy 2-6 mól% aszkorbinsav adagolása a reakcióelegybe<sup>22b</sup>) vissza lehet szorítani.

#### 4. Rézmentes Sonogashira-Hagihara kapcsolás (Heck-féle alkinilezési reakció)

A katalitikus rendszer reaktivitásának növelésével a Sonogashira-Hagihara keresztkapcsolási reakció végrehajtható rézmentes körülmények között is. A rézmentes körülmények között megvalósított eljárásokat a Sonogashira-Hagihara reakció Heck típusú változatának is nevezik.

Figyelembe kell venni azonban, hogy a kereskedelmi forgalomban kapható egyszerű palládium sók mint a  $\text{PdCl}_2$  vagy a  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , amelyek számos palládium komplex kiindulási anyagai, kis mennyiségű rezet is tartalmazhatnak. Ezen kívül réz és egyéb szennyezőket minden olyan eszköz és komponens is bevihet a rendszerbe, amely érintkezésbe kerül a reakcióeleggyel. Ez pedig kétségeket ébreszt néhány „rézmentes” Sonogashira-Hagihara reakcióval szemben.<sup>4b</sup>



6. Ábra. A rézmentes Sonogashira-Hagihara reakció mechanizmusa.

A rézmentes Sonogashira-Hagihara reakció mechanizmusa sem ismert pontosan (6. ábra).<sup>23</sup> Az első lépés az  $\text{R}^1\text{-X}$  oxidatív addíciója a  $\text{Pd}^0\text{L}_2$  komplexre. A második lépésről vita folyik. A reakcióban alkalmazott aminok általában nem elég bázikusak ahhoz, hogy deprotonálják az alkint a  $\text{transz-R}^1\text{PdXL}_2$  komplexszel való reakcióhoz. Az oxidatív addíció bekövetkezése előtt az alkin hármas kötése koordinálódhat a  $\text{Pd}^0$  komplexhez  $\eta^2\text{-R}^2\text{C}\equiv\text{CH}\text{PdXL}_2$  átmeneti komplexet képezve, amelyet az amin ezután már könnyen deprotonál. A kialakult új komplexből  $[\text{R}^1\text{Pd}(\text{C}\equiv\text{CR}^2)\text{L}_2]$  redukzív eliminációval képződik a kapcsoló termék, a  $\text{R}^1\text{-C}\equiv\text{C-R}^2$ .

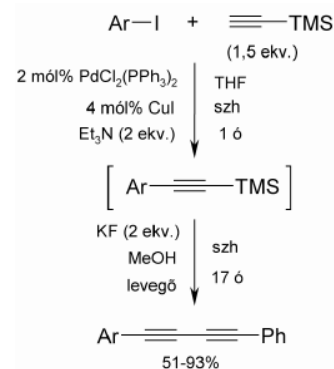
Ezen kapcsolási reakciókban a bázis szerepe kritikus. Az amint általában feleslegben adják a reakcióhoz, vagy mint oldószert alkalmazzák. Szekunder aminok mint piperidin, morfolin,  $(\text{iPr})_2\text{NH}$ , bizonyítottan hatásosak. Az amin a  $\text{transz-R}^1\text{-PdX}(\text{PPh}_3)_2$  komplex egyik  $\text{Ph}_3\text{P}$  ligandumát reverzibilisen helyettesítve alakítja ki a  $\text{R}^1\text{PdX}(\text{PPh}_3)(\text{amin})$  komplexet, melynek egyensúlyi állandója az  $\text{R}^1$ -től, X-től, a bázicitástól és az amin szterikus tulajdonságától függ. Az amin és az alkin versenyzik a  $\text{R}^1\text{-PdX}(\text{PPh}_3)_2$  komplex egyik foszfán ligandumjának szubsztitúciójáért. A gyakran nagy feleslegben vagy oldószerként használt amin elősegíti a foszfán szubsztitúcióját az aminnal. Ezek a komplexek jelentős hatással lehetnek a rézmentes Sonogashira-Hagihara reakciók reakciómechanizmusára.<sup>4c</sup>

Rézmentes Sonogashira-Hagihara kapcsolással jó hozammal sztereoselektíven, a konfiguráció megtartásával

állítottak elő alkinil-ciklopropánokat  $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ , Xphos ligandum és  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  bázis jelenlétében *cisz-2-jód-ciklopropán-metanolok* és *fenil-acetilén* reakciójával MeCN-ben.<sup>24</sup> Kevésbé poláris oldószerben, THF-ben és toluolban is jó termeléssel keletkeztek a várt termékek. Az aril-alkinek mellett triizopropil-szilil-acetilén és alifás csoportot tartalmazó alkinek is hasonlóan reagáltak. A *transz-2-jód-ciklopropán-metanol* is jó termelést lehetett elérni. 2-Jód-ciklopropán-karboxamidokat csak magasabb hőmérsékleten, toluolban sikerült reakcióba vinni.

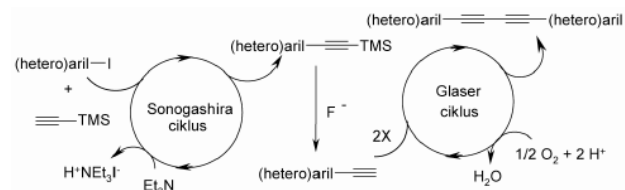
#### 5. Sonogashira – Glaser kapcsolás

Bár számos hatásos stratégiát alakítottak ki a Glaser-típusú acetilén dimerizációra, a fő kihívást a terminális alkinek polimerizációs hajlama, továbbá egyes alkinek instabilitása jelenti. Célszerű olyan reakciót kidolgozni, ahol a vegyületeket nem kell izolálni. Mind a Sonogashira-Hagihara, mind a Glaser kapcsolást a Pd-Cu komplex katalizálja, így a két reakció összekapcsolható egy konsekutív Pd/Cu katalizálta „egy üst” eljárásban. Merkul és mtsai egy pszeudo négy komponensű szintézist dolgoztak ki szimmetrikus 1,4-bisz(het)aril-1,3-butadiinek előállítására (7. ábra).<sup>25</sup> Először a jód vegyületet levegő (oxigén) kizárásával reagáltatják trimetil-szilil-acetilénnel standard Sonogashira-Hagihara reakciókörülmények között, majd KF hozzáadással in situ eltávolítják a TMS védőcsoportot, és a keletkezett trimetil(ariletinil)szilánt levegő oxigénjével oxidálva hajtják végre a Glaser-típusú kapcsolást.



7. Ábra. A Sonogashira-Glaser kapcsolás.

Figyelemreméltó a reakció funkciós csoport toleranciája, továbbá, hogy elektronhiányos és -dús hat- és öttagú heterociklusos jodidok is könnyen reakcióba vihetők. A reakciók előfeltétele a  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , CuI és  $\text{Et}_3\text{N}$  jelenléte, hiszen bármelyik komponens hiányakor a hozam drámaian csökkent. A prekursor (het)aril-jodid elektronban gazdag, szegény vagy akár semleges is lehet. A reakció tolerálja az *orto*, *para*, és *meta* helyzetű szubsztituenseket,



8. Ábra. A konsekutív, „egy üst” Sonogashira-Glaser kapcsolási reakció mechanizmusa.

megvalósítható nitro-, ciano-, észter-, amid-, karbamát-, karbamid-csoportot tartalmazó aril-jodidokkal, és nem szükséges a hidroxil- és az aminocsoport védelme sem.

A konszekutív Sonogashira-Glaser kapcsolás javasolt mechanizmusát a 8. ábra szemlélteti.

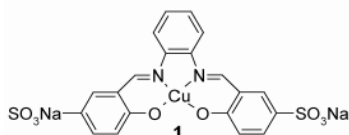
## 6. Kapcsolás egyéb fémekkel

A Sonogashira-Hagihara reakciót nemcsak Pd és Cu származékok, hanem egyéb fémkomplexek (Cu, Au, Fe, Ru, Co, Ni, In, Ag és Sm) is katalizálhatják megfelelő ligandumokkal kombinálva. E reakciókat is a Sonogashira-Hagihara reakció változatainak tekintik.<sup>26</sup> A kapott eredményeket azonban kellően körültekintően kell értékelni, mert Novák és mtsai, továbbá Buchwald és Bolm is felhívták a figyelmet arra, hogy az esetleg jelenlévő egyéb fémszennyezések, akár 10-100 ppb mennyiségben is (!) (pl. Pd), drámaian befolyásolhatják a keresztkecsolási reakciót.<sup>27</sup>

### 6.1. Réz katalizálta kapcsolás

Számos közlemény számol be csak rézion és bázis jelenlétében, Pd forrás nélkül megvalósított Sonogashira-Hagihara kapcsolásról. E megoldás előnye, hogy nem alkalmaz igen drága Pd forrást, és lényegesen magasabb rézszennyezés (250 ppm) engedhető meg orális gyógyszerkészítmények hatóanyagában, mint Pd esetén (10 ppm). Az eljárások hátránya, hogy jelentős mennyiségű (5-10%) katalizátort és ligandumot (15-20%), továbbá magas reakcióhőmérsékletet (90-145 °C) igényelnek.

Vízben valósították meg acetilének és aril-jodidok kapcsolását CuI és PPh<sub>3</sub> (15-20%) jelenlétében mikrohullám besugárzás mellett K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> és TBAB,<sup>28</sup> illetve nyomástartó edényben KOH alkalmazásával.<sup>29</sup> Újabban beszámoltak CuI használatáról DMF-ben 8-hidroxi-kinolin,<sup>30</sup> ismételtel felhasználható szilárd hordozóhoz rögzített prolin,<sup>31</sup> továbbá L-prolin és KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> alkalmazása mellett.<sup>32</sup> Wang és mtsai egy lépésben jutottak biciklusokhoz 2-jód-anilinekből és -fenolokból aril-acetilénekkel alkoholokban CuI katalizátor és DBU ligandum jelenlétében.<sup>33</sup> További vizsgálatokkal azonban kimutatták, hogy ezt a reakcióelegyben 100 ppb mennyiségben jelen levő Pd szennyezésnek köszönhetők. Sikeresen alkalmaztak CuBr-ot (20 mól%), DBU-t (20 mól%) és K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ot (3 ekv.) együtt DMF-ben.<sup>34</sup> Monnier és mtsai aril-jodidokat alkil- és arilacetilénekkel Cu(acac)<sub>2</sub> katalizátor, 1,2-difenil-1,3-di-oxopropán ligandum és K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> jelenlétében reagáltattak sikeresen DMF-ben 90-120 °C-on.<sup>35</sup> Ligandum alkalmazása nélkül fenil-acetilén Glaser-típusú homokapcsolása történt. Li és mtsai Cu(acac)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O katalizátor jelenlétében DMSO-ban, ligandum nélkül kaptak jó hozamokkal keresztkecsolt termékeket.<sup>36</sup> Yu és mtsai vizes közegben 1 Cu<sup>(II)</sup> komplex (9. ábra) és Bu<sub>4</sub>NBr jelenlétében hajtottak végre keresztkecsolási reakciókat.<sup>37</sup> 2-Jód-anilinnél és aril-acetilénékből 2-aril-indolokhoz jutottak.

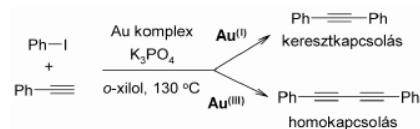


9. Ábra.

## 6.2. Arany katalizálta kapcsolás

Az Au<sup>(I)</sup>-ion, mint a Pd fém és Cu<sup>(I)</sup>-ion, 10d elektronkonfigurációval rendelkezik, ezért várhatóan helyettesítheti ezeket keresztkecsolási reakciókban.<sup>38</sup> Az izoelektronos fémcentrum azonban nem elegendő feltétel a hasonló reaktivitáshoz.<sup>39</sup> Az Au katalizálta Sonogashira-Hagihara reakciókkal kapcsolatban részben egymásnak ellentmondó közlemények is találhatók.

Corma és mtsai jód-benzol és fenil-acetilén reakciójában 9:1 arányban jutottak keresztkecsolt és homokapcsolt vegyületekhez nanokristályos CeO<sub>2</sub> hordozón rögzített Au jelenlétében (10. ábra).<sup>38</sup> Röntgendiffrakciós fotoelektron spektroszkópiával kimutatták, hogy Au<sup>(0)</sup>, Au<sup>(I)</sup> és Au<sup>(III)</sup> részecskék egyaránt találhatók a hordozó felületén. Véleményük szerint a keresztkecsolást az Au<sup>(I)</sup>, míg a fenil-acetilének homokapcsolását az Au<sup>(III)</sup> katalizálja. A megszerzett ismeretek birtokában Au<sup>(I)</sup> katalizátorokkal sikeresen hajtottak végre keresztkecsolásokat.



10. Ábra. Az Au<sup>(I)</sup> és Au<sup>(III)</sup> ionok által katalizált kapcsolások.

Lauterbach és mtsai szerint AuI és dppe ligandum csak Pd<sup>(0)</sup> komplex jelenlétében katalizálja a keresztkecsolási reakciókat.<sup>39</sup> Corma és mtsai szerint a fenil-acetilén és jód-benzol közötti keresztkecsolást Au nanorészecskék Pd szennyezés nélkül is katalizálják.<sup>40</sup> Újabban részletes vizsgálatokkal igazolták,<sup>41</sup> hogy Au nanorészecskéknel heterogén fázisban történik reakció, és a felületen lévő Au<sup>(0)</sup> az aktív forma, míg az Au<sup>(I)</sup> és Au<sup>(III)</sup> inaktívak. Oldatban lévő Au részecskék nem fejtenek ki katalitikus aktivitást.<sup>41c</sup>

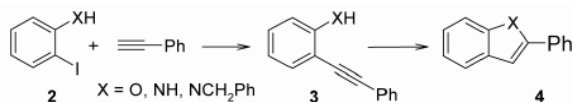
Szilíciumoxid nanorészecskékre vitt arannyal, mikrohullám besugárzás mellett de Silva és mtsai DMF-ben K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bázis jelenlétében közepes - jó hozamokkal reagáltattak aril-bromidokat és -jodidokat fenilacetilénnel és 1-oktinnal.<sup>42</sup> Li és mtsai aril-jodidok és -bromidok reakcióját vizsgálta terminális alkinekkal AuI és ddpf jelenlétében.<sup>43</sup> Az oldószer, a ligandumok, a bázisok és az aranyforrások hatását a *p*-jód-anizol és fenil-acetilén keresztkecsolási reakcióján tanulmányozták. Legjobb oldószernek a toluol és a xilol, ligandumnak 1, illetve 2 mól%-ban a dppf, bázisnak a K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, a Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> és a Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, aranyforrásoknak pedig 0,5, 1, illetve 2 mól%-ban az AuI, 1 mól%-ban pedig az AuCl bizonyult. Aril-jodidok és -bromidok reakcióját vizsgálva megállapították, hogy elektronsemleges, -dús és -szegény aril-jodidok kedvezően reagálnak fenil-acetilénnel. A reakció nem tolerálta az *orto*-helyettesítést, továbbá az elektronban gazdag aril-bromidokat. Pl. a *p*-bróm-anizol csak gyenge hozammal adta a kívánt termékeket.

## 6.3. Vas katalizálta kapcsolás

A vas-sók alkalmazását alacsony költségük és nem toxikus jellegük teszik vonzóvá.

Carril és mtsai FeCl<sub>3</sub>-ot megfelelő ligandumokkal kombinálva sikeresen vitték aril-jodidokat keresztkecsolási

reakciókba terminális acetilénekkel.<sup>44</sup> Fenil-acetilén és PhI kapcsolási reakciójában különféle Fe<sup>(III)</sup>-só, ligandum és bázis kombinációját tesztelték. A legjobb eredményt FeCl<sub>3</sub>-dmeda rendszerben Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> jelenlétében toluolban forralva 120 óra alatt érték el (95%). A reakcióidő csökkenésével a hozam drámaian csökkent. Míg aril-jodidokkal jó - kiváló eredményeket értek el, addig sem fenil-bromiddal, sem fenil-toziláttal nem sikerült nyomnyi terméknél többet izolálniuk. Aril-acetiléneket és trietil-szilil-acetiléneket is hatékonyan vittek arilezési reakcióba, ám az alkil-szubsztituált acetilének kevésbé voltak reaktívak. Érdekes, hogy alkin homokapcsolást a FeCl<sub>3</sub> oxidatív sajátsága ellenére sem detektáltak egyik reakciónál sem. Míg 2-jód-anilin és *N*-benzil származéka (**2**, X = NH, NCH<sub>2</sub>Ph) szelektíven, magas hozammal a **3** (X = NH, NCH<sub>2</sub>Ph) keresztkapcsolt termékeket adta, a 2-jód-fenolból kapott termék (**3**, X = O) továbbreagált, és intramolekuláris reakcióban 2-fenil-benzofurán képződött (**4**, X = O) (11. ábra).



11. Ábra.

Sawant és mtsai FeCl<sub>3</sub> (0,15 mól%) és PPh<sub>3</sub> (0,3 mól%) alkalmazásával K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2 mmól) bázis jelenlétében 48 órás reakcióidővel refluxáló toluolban sikeresen reagáltattak (het)aril-jodidokat terminális acetilénekkel.<sup>45</sup> Brómfenol, orto helyettesített fenil-jodidok, 4-nitrofenil-jodid, továbbá 2-piridil-, (1-metil-2-imidazolil)-, (3-metoxifenil), és (3-amino-fenil)-acetiléneket nem tudtak reakcióba vinni. Liu és mtsai (het)aril-jodidokat Fe(acac)<sub>3</sub> katalizátor és 2,2-bipiridin jelenlétében reagáltattak sikeresen aril-acetilénekkel toluolban forrásponton Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bázis jelenlétében 42 óra alatt.<sup>46</sup> Firouzabadi és mtsai paramágneses Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanorészecskéket alkalmaztak etilén-glikol oldószerben aril-jodidok és aktivált hetaril-bromidok és acetilének kapcsolásánál.<sup>47</sup> A katalizátor külső mágneses tér alkalmazásával könnyen eltávolítható a reakcióelegyből, és lényeges aktivitáscsökkenés nélkül többször visszaforgatható.

Többben Cu kokatalizátort is alkalmaztak egyidejűleg. Mao és mtsai<sup>48</sup>, továbbá Volla és Vogel<sup>49</sup> Fe(acac)<sub>3</sub> (20 mól%), CuI (20 mól%) katalizátorrendszer alkalmazott K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ill. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> jelenlétében 140 °C-on DMSO és NMP oldószerben. Mao és mtsai gyenge - közepes hozamokkal aril-bromidokat is reagáltatni tudtak 10 mól% jodid jelenlétében, de aril-kloridok ilyen körülmények között sem reagáltak. 2-Jód-anilinból 57%-os hozammal jutottak 2-fenil-indolhoz (**4**, X = NH).<sup>48</sup> A Volla és Vogel által alkalmazott reakciókörülmények között a PhBr és a PhCl nem reagált, a 4-nitrofenil-jodid pedig bomlott, többek között nitrobenzollá és anilinná.<sup>49</sup> Huang és mtsai<sup>50</sup> Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (0,1 ekv.), Cu(acac)<sub>2</sub> (0,1 ekv.), TMDA (0,1 ekv.); Tran és mtsai<sup>51</sup> vaspor (0,1 ekv.), CuI (0,1 ekv.), PPh<sub>3</sub> (0,1 ekv.) rendszereket alkalmaztak sikeresen Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bázis mellett DMF-ben 135 °C-on. Huang és mtsai 42%-os hozamot értek el bróm-fenol és fenil-acetilén reakciójában.<sup>50</sup>

#### 6.4. Ruténium katalizálta kapcsolás

Hordozóra vitt Ru rendszerek könnyen előállíthatók, de katalizátorként való alkalmazásukat kevésbé tanulmányozták.

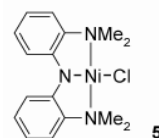
Park és mtsai 4-jódacetofenon és fenil-acetilén reakcióját különféle hordozóra vitt Ru katalizátorral vizsgálták.<sup>52</sup> Megfigyelték, hogy a hordozó és szerkezete döntő szerepet játszik a katalizátoraktivásban. A legjobbnak az Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> bizonyult 5%-os fémtartalommal, egyenletes Ru nanorészecske eloszlással a hordozón. A reakció még réz kokatalizátor jelenléte nélkül is jó termeléssel (95% helyett 85%) zajlott. Rézmentes körülmények között Ru/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> katalizátorral terminális alkineket aril-jodidokkal reagáltattak az optimált reakciókörülmények között. A terméket jó - kiváló hozamokkal kapták. A heterogén katalizátor visszanyerhető a kapcsolás után, és a katalitikus aktivitása sem romlik számottevően a következő reakciókörben.

#### 6.5. Kobalt katalizálta kapcsolás

A hatalmas felületű átmenetifém nanorészecskék igen aktív katalitikus rendszerek. Bao és mtsai üreges nanoméretű Co gömböcskéket használtak aril-jodidok és -bromidok butil- és fenil-acetilénnel megvalósított kapcsolásához PPh<sub>3</sub> (10 mól%), CuI (2 mól%) és K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bázis jelenlétében NMP-ben.<sup>53</sup> A katalizátor előnye, hogy olcsó, újrafelhasználható, és a reakció lényegében érzéketlen a szubsztituens elektronos sajátságára.

#### 6.6. Nikkel katalizálta kapcsolás

Olcsó alternatívát jelent a Pd katalizálta reakciókkal szemben a Wang és mtsai által alkalmazott ultrafinom nikkelport tartalmazó katalitikus rendszer.<sup>54</sup> Aromás és alifás terminális alkineket kapcsoltak aromás, heteroaromás és vinil-jodidokkal, illetve (het)aril-bromidokkal izopropanolban CuI, PPh<sub>3</sub> és KOH jelenlétében kiváló - megfelelő termeléssel. A nikkelpor szemcsemérete döntő. A reakció érzéketlen a szubsztituens helyzetére és elektronos sajátságára. A katalizátor több egymást követő felhasználás során sem veszít aktivitásából. Ni(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> katalizátor és CuI kokatalizátor alkalmazásával aril-jodidok és acetilének reakcióját Bakherad és mtsai vízben Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> és nátrium-laurilszulfát jelenlétében 60 °C-on,<sup>55</sup> Beletskaya pedig K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-tal vizes dioxánban 100 °C-on valósította meg.<sup>56</sup>



12. Ábra.

Hu és mtsai sikeresen vittek reakcióba alkil-halogenideket **5** nikkel tartalmú katalizátor (12. ábra) alkalmazásával dioxánban.<sup>57</sup> Alkil-jodidok acetilénekkel (1,3 ekv.) CuI (3 mól%) kokatalizátor és Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,4 ekv.) bázis jelenlétében forrásponton 16 óra alatt reagáltak. Alkil-bromidok 20 mól% NaI, míg alkil-kloridok 20 mól% Bu<sub>4</sub>NI jelenlétében reagáltak 140 °C-on.

#### 6.7. Indium katalizálta kapcsolás

Prajapati és mtsai 1 mól% InCl<sub>3</sub> katalizátorral Pd-, Cu- és foszfánligandummentes körülmények között kapcsoltak fenil-acetilént (het)aril-halogenidekkel (I, Br, Cl, F!) benzolban 3,5-4 óra alatt közel azonos termeléssel.<sup>58</sup> A reakciók tisztán és melléktermék keletkezése nélkül játszódtak

le, ahol az aril-halogenid szubsztituense sem befolyásolta a reakciót. Sakai és mtsai katalitikus mennyiségű  $\text{InBr}_3$  és  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  jelenlétében piperidinben kapcsoltak acetiléneket (het)aril-jodidokkal szobahőmérsékleten.<sup>59</sup> 2-Jód-anilinnél kapcsolattal termékhez jutottak.

### 6.8. Ezüst katalizálta kapcsolás<sup>60</sup>

Li és Wang *p*-jód-toluol és fenilacetilén közötti keresztkapcsolás körülményeit vizsgálták  $\text{AgI}$  katalizátorral.<sup>61</sup> Megfelelő bázisnak a  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , ligandumnak a  $\text{PPh}_3$  bizonyult. A közel azonos eredményt adó oldószerek közül (DMF, DMA, EtOH, *i*PrOH) a további vizsgálatokat DMF-ben 100 °C-on végezték. Az optimalizált körülmények között az aril-jodidok és az aktivált aril-bromidok aromás és alifás alkinekkel könnyen reagáltak, míg elektronban gazdag aril-bromidból csupán közepes eredményt sikerült elérniük.

Mori és mtsai aril-jodidokat  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  katalizátor és  $\text{Ag}_2\text{O}$  aktivátor alkalmazásával reagáltattak acetilénekkel THF-ben 60 °C-on.<sup>62</sup> Hasonló reakciókörülmények között 4-metoxifenil-bromid, és -tozilát nem reagált, de  $\beta$ -bróm-sztiroil sikeresen reagáltattak. Zhu és mtsai hipervalens jodónium sókat ( $\text{Ar}_2\text{I}^+\text{X}^-$ ) acetilénekkel 5 mól%  $\text{PdCl}_2$  katalizátor, 5,1 mól%  $\text{AgCl}$  kokatalizátor és  $\text{Et}_3\text{N}$  bázis jelenlétében szobahőmérsékleten MeCN oldószerben reagáltatva 15-40 perc alatt kaptak keresztkapcsolt termékeket.<sup>63</sup>

### 6.9. Szamárium, ródium és ruténium katalizálta kapcsolás

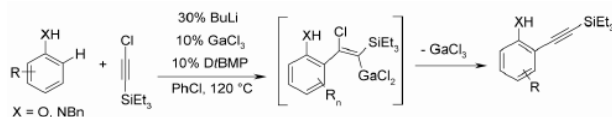
Mao, Ji és mtsai egy sor fém katalitikus aktivitását vizsgálták 130 °C-on PEG-600 oldószerben  $\text{K}_2\text{CO}_3$  jelenlétében 24 órás reakcióidő mellett 4-jód-anizol és fenil-acetilén reakciójában.<sup>64</sup> ICP-MS vizsgálattal bizonyították, hogy az összes alkalmazott anyagban az esetleges Pd szennyezés biztosan 10 ppb mennyiség alatt volt. A vizsgált fémporok (Sn 0%, Te ~4%, Mg ~6%, Cd és Al ~9%, Cu ~24%, In ~35%, Fe ~37%, Ni ~61%) közül a Sm por (cc. 350  $\mu\text{m}$ ) adta a legjobb eredményt (84%). Hasonló reakciókörülmények között aril-jodidokat reagáltattak aril-acetilénekkel. Aril-bromidok kisebb hozammal reagáltak. Lambert és mtsai<sup>65</sup> fenil-acetilént jód-benzollal heterogén fázisban Rh nanorészecskék, Park és mtsai<sup>66</sup> pedig acetiléneket aril-jodidokkal  $\text{Al}_2\text{O}_3$  felületére vitt Ru jelenlétében vittek keresztkapcsolási reakciókba.

## 7. Inverz Sonogashira kapcsolás

Újabb növekvő érdeklődés övezi a Sonogashira-Hagihara reakció komplementer változatát, az ún. "inverz" Sonogashira reakciót, amelyben egy C-H kötés direkt alkinilezése történik alkinil-halogeniddal.<sup>67</sup>

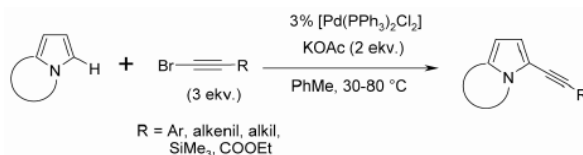
Az „inverz Sonogashira kapcsolás” kifejezés Trofimov és mtsaitól származik, akik pirrol származékokat kapcsoltak 1-bróm-alkinokkal  $\text{Al}_2\text{O}_3$  felületén oldószer alkalmazása nélkül.<sup>68</sup> Aromás vegyületek katalitikus, direkt alkinilezését Yamaguchi és mtsai vizsgálták először.<sup>69</sup> Fenolokat ( $\text{X}=\text{O}$ ) kapcsoltak klór-alkinnel katalitikus mennyiségű főcsoportbeli fémsó ( $\text{GaCl}_3$ ), illetve BuLi és DtBMP bázis jelenlétében (13. ábra).<sup>69a</sup> Különböző alkinil-fenolokat állítottak elő

kizárólagosan *orto* szelektivitással. Később így *N*-benzil-anilinek direkt alkinilezését is végrehajtották.<sup>69b</sup>



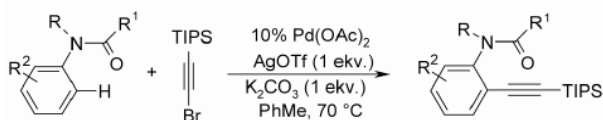
13. Ábra.

2007-ben Gevorgyan és mtsai az első átmenetifém katalizálta direkt alkinilezési reakciót publikálták elektronban gazdag, kondenzált *N*-heterociklusokon (14. ábra).<sup>70</sup> Pd katalizátor jelenlétében hatékonyan és regio szelektíven alkinileztek indolizin-, pirrolokinolin-, pirroloizokinolin- és pirrolooxazol-származékokat bróm-alkinnel. Felismerték, hogy az alkinil-palládium intermedier reaktivitása hasonló az aril-palládium vegyületére, amiről ismert, hogy elektrofil mechanizmussal vesz részt az indolizinek arilezésében.



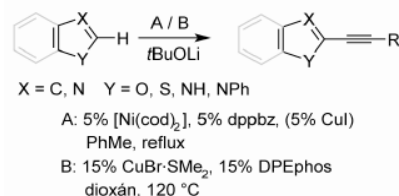
14. Ábra.

Chatani és mtsai ismerték fel az átmenetifémek használatának előnyeit az anilidek alkinilezésében.<sup>71</sup> Anilidekből aril-alkiniket képeztek  $\text{Pd}^{(II)}$  katalizálta direkt *orto* alkinilezéssel (15. ábra). A reakcióhoz Ag-sót használtak, és mivel  $\text{Pd}^{(0)}$ -vegyület nem vesz részt a katalitikus ciklusban, halogén szubsztituensek is jelen lehetnek.



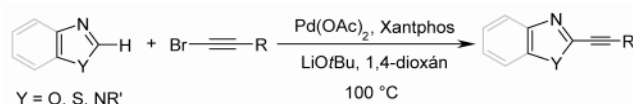
15. Ábra.

$\text{Ni}^{(0)}$  és  $\text{Cu}^{(I)}$  katalizálta inverz Sonogashira reakciókban Miura és mtsai,<sup>72</sup> illetve Besselièvre és Piguel<sup>73</sup> azolok reakcióját vizsgálták különféle alkinil-bromidokkal (16. ábra).



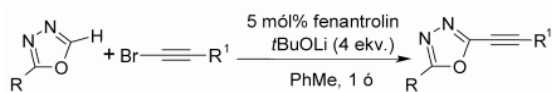
16. Ábra.

Kim és Chang vizsgálta azolok és azolinok reaktivitását fordított Sonogashira kapcsolási reakciókban 1-bróm-alkánokkal. A vizsgált bázisok ( $\text{CsOAc}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{LiOtBu}$ ) közül a  $\text{LiOtBu}$  biztosította a legjobb hozamot (17. ábra).<sup>74</sup>



17. Ábra.

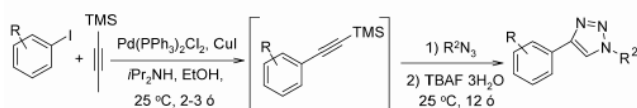
Miurák a közelmúltban számoltak be 1,3,4-oxadiazolok réz katalizálta direkt alkinilezéséről szobahőfokon. A reakcióhoz CuI/1,10-fenantrolin katalizátort és LiOtBu bázist használtak toluolban (18. ábra).<sup>75</sup>



18. Ábra.

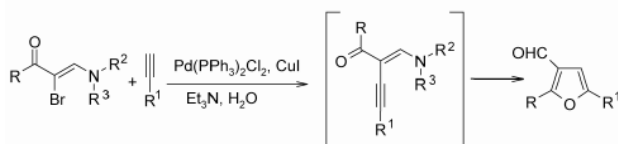
## 8. Sonogashira-Hagihara keresztkepcsoló termékek alkalmazása

A Sonogashira-Hagihara keresztkepcsolási reakció termékei új utakat nyitnak meg természetes<sup>76</sup> és heterociklusos vegyületek<sup>77</sup> szintézisére. Terjedelmi korlátok miatt a gyakorlati alkalmazások bemutatására nincs mód, de néhány idevágó közleményt felsorolunk az irodalomjegyzékben,<sup>78-82</sup> és két példát az alábbiakban mutatunk be röviden. Novák és mtsai jód-benzolokból a Sonogashira-Hagihara és a "Click"-reakciók kombinálásával "egy üst" eljárásban állítottak elő 1-szubsztituált-4-aryl-1,2,3-triazolokat (19. ábra).<sup>78</sup>



19. Ábra.

Legújabb Li és mtsai 3-formil-furán származékokhoz jutottak kaszkád reakcióban (20. ábra).<sup>79</sup>



20. Ábra.

## Alkalmazott rövidítések

acac	acetilaceton
bmim(PF <sub>4</sub> )	1- <i>n</i> -butil-3-metilimidazólium-tetrafluorofoszfát
bmim(PF <sub>6</sub> )	1- <i>n</i> -butil-3-metilimidazólium-hexafluorofoszfát
C <sub>4</sub> PyNO <sub>3</sub>	1-butil-piridinium-nitrát
cod	1,5-ciklooktadién
Cy	ciklohexil
dba	dibenzilidén-aceton
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamid
dmeda	<i>N,N'</i> -dimetiletiléndiamin
DPEphos	bis[2-(difenilfoszfano)fenil]éter
dppbz	1,2-bisz(difenilfoszfanil)benzol
dppe	1,2-bisz(difenilfoszfano)etán
dppf	1,1'-bisz(difenilfoszfanil)ferrocén
dppp	1,3-bisz(difenilfoszfano)propán
DiBMP	2,6-di( <i>terc</i> -butil)-4-metilpiridin
emim(SO <sub>4</sub> Et)	3-etil-1-metilimidazólium-etilsulfát
NMP	<i>N</i> -metil-pirrolidon
<i>o</i> -Tol	<i>orto</i> -Tolil
phen	1,10-fenantrolin
PTC	fázistranszfer körülmények

TBAF tetrabutylammónium-fluorid  
Xantphos 4,5-bis(difenilfoszfano)-9,9-dimetilxantén  
Xphos 2-diciklohexilfoszfano-2',4',6'-triizopropilbifenil

## Hivatkozások

1. a) Wu, X.-F.; Anbarasan, P.; Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9047-9050. b) Negishi, E.; de Meijere, A.; Eds. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons: New York, **2002**. c) de Meijere, A.; Diederich, F.; Eds. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH:Weinheim, **2004**.
2. a) Torborg, C.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3027-3043. b) Tucker, C.E.; de Vried, J.G. *Topics in Catalysis* **2002**, *19*, 111-118.
3. Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis – Background and Detailed Mechanisms*, Elsevier: New York, **2005**, pp 424-425 és 681-682.
4. a) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084-5121; DOI: 10.1039/c1cs15071e. b) Doucet, H.; Hierso, J.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 834-871. c) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874-922.
5. Roughley, S. D.; Jordan, A. M. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3451-3479.
6. Timári, G. *Magyar Kémiai Folyóirat* **2005**, *111*, 177-184.
7. Castro, C. E.; Stephens, R. D. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2163. és *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313-3315.
8. Cassar, L. J. *Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253-257.
9. Dieck, H. A.; Heck, F. R. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259-263.
10. Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *50*, 4467-4470.
11. a) Uenishi, J.; Matsui, K.; Ohmiya, H. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 141-149. b) Hao, W. Y.; Jiang, J. W.; Cai, M. *Z. Chin. Chem. Lett.* **2007**, *18*, 773-776. c) Ganesh, M.; Namboothiri, I. N. N. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11973-11983.
12. Eller, G. A.; Vilkauskaitė, G.; Arbačiauskienė, E.; Šačkus, A.; Holzer, W. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 541-547.
13. Gottardo, C.; Kraft, T. M.; Hossain, M. S.; Zawada, P. V.; Muchall, H. M. *Can. J. Chem.* **2008**, *86*, 410-415.
14. a) Bertus, P.; Fécourt, F.; Bauder, C.; Pale, P. *New J. Chem.* **2004**, *28*, 12-14. b) Zuidema, E.; Bolm, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4181-4185.
15. Bräse, S.; Kirchoff, J. H.; Köbberling, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 885-939.
16. Molnár, Á. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2251-2320.
17. a) Fortman, G. C.; Nolan, S. P. *Chem. Soc. Rev.* DOI: 10.1039/c1cs15088j. b) Dubbaka, S. R. *Synlett* **2005**, *4*, 709-710. c) Hillier, A. C.; Grasa, G. A.; Viciu, M. S.; Lee, H. M.; Yang, C.; Nolan, S. P. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 69-82.
18. a) Błaszczak, I.; Trzeciak, A. M.; Ziółkowski, J. *J. Catal. Lett.* **2009**, *133*, 262-266. b) Singh, R.; Sharma, M.; Mamgain, R.; Rawat, D. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 357-379. c) de Lima, P. G.; Antunes, O. A. C. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2506-2509.
19. a) Yang, D.; Li, B.; Yang, H.; Fu, H.; Hu, L. *Synlett* **2011**, *5*, 702-706. b) Liang, B.; Dai, M.; Chen, J.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 391-393.
20. a) Mehta, V. P.; Van der Eycken, E. *Chem. Soc. Rev.* DOI: 10.1039/c1cs15094d. b) Pitts, M. R. *Platinum Metals Rev.*, **2008**, *52*, 64-70. b) Dawood, K. M.; Solodenco, W.; Kirschning, A. *Arkivoc* **2007**, (v), 104-124.
21. Gholap, A. R.; Venkatesan, K.; Pasricha, R.; Daniel, T.; Lahoti, R. J.; Srinivasan K. V. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4869-4872.
22. a) Elangovan, A.; Wang, Y.-H.; Ho, T.-I. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1841-1844. b) Bag, S. S.; Kundu, R.; Das, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2332-2337.
23. a) Tougerti, A.; Negri, S.; Jutand, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*,

- 666-676. b) Jutand, A.; Negri, S.; Principaud, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 631-635. c) Ljungdahl, T.; Bennur, T.; Dallas, A.; Emtenas, H.; Martensson, J. *Organometallics* **2008**, *27*, 2490-2498. d) Ljungdahl, T.; Pettersson, K.; Albißson, B.; Martensson, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1677-1687.
24. de Carné-Carnalet, B.; Archambeau, A.; Meyer, C.; Cossy, J.; Folléas, B.; Brayer, J.-L.; Demoute, J.-P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 956-959.
25. Merkul, E.; Urselmann, D.; Müller, T. J. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 238-242.
26. Plenio, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6954-6956.
27. a) Gonda, Zs.; Tolnai, G. L.; Novák, Z. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11822-11826. b) Buchwald, S. L.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5586-5587.
28. Chen G.; Zhu, X.; Cai, J.; Wan, Y. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 1355-1361.
29. Guan, J. T.; Yu, G.-A.; Chen, L.; Weng, T. Q.; Yuan, J. J.; Liu, S. H. *Appl. Organometal. Chem.* **2009**, *23*, 75-77.
30. Wu, M.; Mao, J.; Guo, J.; Ji, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4050-4054.
31. Wang, Z.; Wang, L.; Li, P. *Synthesis* **2008**, 1367-1372.
32. Hosseinzadeh, R.; Mohadjerani, M.; Tavakoli, R.; Alikarami, M. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 282-288.
33. Wang, R.; Mo, S.; Lu, Y.; Shen, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 713-718.
34. Thakur, K. G.; Sekar, G. *Synthesis* **2009**, 2785-2789.
35. Monnier, F.; Turtaut, F.; Duroure, L.; Taillefer, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3203-3206.
36. Li, T.; Gu, X.; Xie, G.; Mao, J. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 1325-1330.
37. Yu, L.; Jiang, X.; Wang, L.; Li, Z.; Wu, D.; Zhou, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5560-5562.
38. González-Arellano, C.; Abad, A.; Corma, A.; García, H.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1536-1538.
39. Lauterbach, T.; Livendahl, M.; Rosellón, A.; Espinet, P.; Echavarren, A. M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3006-3009.
40. Corma, A.; Juárez, R.; Boronat, M.; Sánchez, F.; Iglesias, M.; García, H. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1446-1448.
41. a) Kanuru, V. K.; Kyriakou, G.; Beaumont, S. K.; Papageorgiou, A. C.; Watson, D. J.; Lambert, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8081-8086. b) Beaumont, S. K.; Kyriakou, G.; Lambert, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12246-12248. c) Kyriakou, G.; Beaumont, S. K.; Humphrey, S. M.; Antonetti, C.; Lambert, R. M. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 1444-1449.
42. de Souza, R. O. M. A.; Bittar, M. S.; Mendes, L. V. P.; da Silva, C. M. F.; da Silva, V. T.; Antunes, O. A. C. *Synlett* **2008**, 1777-1780.
43. Li, P.; Wang, L.; Wang, M.; You, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5946-5951.
44. Carril, M.; Correa, A.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4862-4865.
45. Sawant, D. N.; Tambade, P. J.; Wagh, Y. S.; Bhanage, B. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2758-2761.
46. Pan, C.; Luo, F.; Wang, W.; Ye, Z.; Liu, M. *J. Chem. Res.* **2008**, 478-481.
47. Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Gholinejad, M.; Hoseini, J. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 125-132.
48. Mao, J.; Xie, G.; Wu, M.; Guo, J.; Ji, S. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2477-2482.
49. Volla, C. M. R.; Vogel, P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5961-5964.
50. Huang, H.; Jiang, H.; Chen, K.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9061-9064.
51. Tran, N. T.; Cho, C. S.; Sohn, H.-S.; Shim, S. C. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 1080-1082.
52. Park, S.; Kim, M.; Koo, D. H.; Chang, S. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1638-1640.
53. Feng, L.; Liu, F.; Sun, P.; Bao, J. *Synlett* **2008**, *9*, 1415-1417.
54. Wang, L.; Li, P.; Zhang, Y. *Chem. Commun.* **2004**, 514-515.
55. Bakherad, M.; Keivanloo, A.; Mihanparast, S. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 179-185.
56. Beletskaya, I. P.; Latyshev, G. V.; Tsvetkov, A. V.; Lukashev, N. V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5011-5013.
57. Vechorkin, O.; Barmaz, D.; Proust, V.; Hu, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12078-12079.
58. Borah, H. N.; Prajapati, D.; Boruah, R. C. *Synlett* **2005**, *18*, 2823-2825.
59. Sakai, N.; Annaka, K.; Konakahara, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1527-1530.
60. Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3199-3222.
61. Li, P.; Wang, L. *Synlett* **2006**, *14*, 2261-2265.
62. a) Mori, A.; Kawashima, J.; Shimada, T.; Suguro, M.; Hirabayashi, K.; Nishihara, Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2935-2937. b) Ahmed, M. S. M.; Sekiguchi, A.; Shimada, T.; Kawashima, J.; Mori, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 327-330.
63. Zhu, M.; Zhou, Z.; Chen, R. *Synthesis* **2008**, 2680-2682.
64. Mao, J.; Wu, M.; Xie, G.; Ji, S. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2101-2106.
65. Kanuru, V. K.; Humphrey, S. M.; Kyffin, J. M. W.; Jefferson, D. A.; Burton, J. W.; Armbrüster, M.; Lambert, R. M. *Dalton Trans.* **2009**, 7602-7605.
66. Park, S.; Kim, M.; Koo, D. H.; Chang, S. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1638-1640.
67. a) Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2096-2098. b) Messaoudi, S.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6495-6516.
68. Trofimov, B. A.; Stepanova, Z. V.; Sobenina, L. N.; Mikhaleva, A. I.; Ushakov, I. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6513-6516.
69. a) Kobayashi, K.; Arisawa, M.; Yamaguchi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8528-8529. b) Amemiya, R.; Fujii, A.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4333-4335.
70. Seregin, I. V.; Ryabova, V.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7742-7743.
71. Tobisu, M.; Ano, Y.; Chatani, N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3250-3252.
72. Matsuyama, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4156-4159.
73. Besselièvre, F.; Piguel, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9553-9556.
74. Kim, S. H.; Chang, S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1868-1871.
75. Kawano, T.; Matsuyama, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1764-1766.
76. Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489.
77. a) Heravi, M. M.; Sadjadi, S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7761-7775. b) Majumdar, K. C.; Chattopadhyay, B.; Maji, P. K.; Chattopadhyay, K.; Samanta, S. *Heterocycles* **2010**, *81*, 517-584.
78. Lőrincz, K.; Kele, P.; Novák, Z. *Synthesis* **2009**, 3527-3532.
79. Yang, J.; Wang, C.; Xie, X.; Li, H.; Li, E.; Li, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1342-1346.
80. Jenny, N. M.; Mayor, M.; Eaton, T. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4965-4983.
81. Abe, N.; Harada, Y.; Imachi, Y.; Fujii, H.; Kakehi, A.; Shiro, M. *Heterocycles* **2007**, *72*, 459-468.
82. Ringenbach, C.; De Nicola, A.; Ziesel, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4708-4719.

### Sonogashira-Hagihara cross-coupling reaction

This short survey reviews the latest achievements in the field of Sonogashira-Hagihara cross-coupling reactions. Besides the general conditions and mechanism of Pd-Cu catalyzed reactions, the Cu free, Sonogashira-Glaser type coupling and other metal-catalyzed versions are also discussed. Finally some examples of the newly developed formal inverse Sonogashira reactions are presented.



## A 117. évfolyam szerzői

Abonyi János .....	157	Kovács Zoltán .....	182
Andrási Melinda .....	47	Kövér Katalin .....	133
Antus Sándor .....	142	Kuki Ákos .....	56, 63
Baán Zoltán .....	22	Kurtán Tibor .....	123
Bányai István .....	113, 133	Lente Gábor .....	96
Batta Gyula .....	51, 133	Lieve Naesens .....	51
Bényei Attila .....	129	M. Nagy Noémi .....	69
Bereczki Ilona .....	51	Mándi Attila .....	51
Brücher Ernő .....	74	Mizsey Péter .....	22
Dalmadi István .....	182	Molnár Katalin .....	194
Deák György .....	56, 63	Molnár Kristóf .....	189
Fábián István .....	96	Nagy Lajos .....	56, 63
Farkas Etelka .....	89	Nagy Miklós .....	56, 63
Finta Zoltán .....	22	Ostorházi Eszter .....	51
Gáspár Attila .....	47	Ötvös Réka .....	51
Gáspár Vilmos .....	147	Pintér Gábor .....	51
Gunda Tamás .....	44	Rábai Gyula .....	117
Hangos Katalin .....	157	Rácz Dávid .....	56
Herczegh Pál .....	51	Rozgonyi Ferenc .....	51
Hermez István .....	3, 22, 194	Róth Erzsébet .....	51
Heszberger János .....	182	Sipos László .....	182
Hevesi László .....	31	Sólyom Sándor .....	37
Jedlovsky Pál .....	166	Sóvágó Imre .....	89
Ji-Heung Kim .....	189	Szilágyi László .....	133
Joó Ferenc .....	105	Sztaricskai Ferenc .....	51
Juriga Dávid .....	189	Takács-Novák Krisztina .....	51
Kéki Sándor .....	51, 56, 63	Tircsó Gyula .....	74
Keszei Ernő .....	174	Torma Viktória .....	189
Kiss Loránd .....	17	Tóth Imre .....	74, 133
Kókai Zoltán .....	182	Tóth Marietta .....	83
Kollárné Hunek Klára .....	182	Varga Zsófia .....	189
Komáromi István .....	51	Vörös Attila .....	22
Kónya József .....	69	Zrínyi Miklós .....	189
Kovács Balázs .....	174	Zsuga Miklós .....	56, 63