

NYOMELEMEK

1. rész. Elemek keletkezése

NEMECZ Ernő**

Pannon Egyetem, 8002 Veszprém, Pfiók 158

Az általunk érzékelhető anyagi világot kémiai elemek építik fel. A nyomelemek az összes elem egy csoportját alkotják azokat, melyek Földünkön kis mennyiségben –nyomokban– fordulnak elő. Miből állnak és honnan származnak ezek, a tudomány régi kérdései, melynek megválaszolására, Thales óta, beláthatatlanul sok erőfeszítés irányult az ember történelme során. Tegyük egy rövid kitérőt az emberi gondolkodás zezugos fejlődésének jellemzésére. A „kémia” elnevezés valószínűleg az óegyiptomi khem szóból származik, ami a Nilus által öntözött parti területek termékenységevel összefüggő kifejezés volt. Az ide eljutott görögök a khemia-ra változtatott névvel magát egyiptomot jelölték. Majd az arabok érkezésével a kifejezés alkémiává alakult és általában fekete földet jelentett. Az arab közvetítéssel Európába jutott diszciplina szerteágazott a filozófia, asztrológia és számos más irányba, de különösen a XVI.sz.-tól kezdve főleg az anyagátalakítás problémája foglalkoztatta. Egyesek új anyagokat (mai fogalommal vegyületeket) állítottak elő, másokat misztikus energiák bevonásával („bölcsök köve”) az ismert fémek arannyá vagy ezüstté „transzmutálása” foglalkoztatta.

A XVIII sz.-tól Lavoisier nyomán a mérésre alapozott tudomány megvetette a mai kémia alapját. Számos elemet fedeztek fel, a lényeg azonban az felfogás volt, hogy a vegyületeket meghatározott arányban kapcsolódva tovább nem osztható és nem változtatható elemek (atomjai) hozzák létre. A lenézett transzmutációs felfogás addig maradt érvényben, míg 1896-ban Becquerel felfedezi a radioaktivitást vagyis, hogy maga természet mutat példát elemek átalakulására. Ezt követően a fizikusok vonták vizsgálódásuk körébe az anyag szerkezetének kutatását kimutatva, hogy az atom nem végső eleme az anyagnak, az atommag nagy energia felhasználásával maga is sokféle részecskére bontható ill. azokból felépíthető. Kuriózusképpen platinából, igaz nagyon rövid felezési idejű, arany izotópot is előállítottak.

Az elemek származását, tulajdonságaikat, szerkezetüket keletkezésük ma érvényes történetével együtt célszerű tárgyalni, hogy a sokféleséget az eredet körülményeiből tudjuk levezetni. Az elemek származása természetesen az Univerzum eredetével van részben szoros összefüggésben. E tekintetben a kozmológusok többsége az ősrobbanás (Big Bang) elmélet valamely változatának híve. A tágulásnak (inflációnak) is nevezett elmélet kidolgozó *Friedmann-Lemaître-Robertson-Walker* voltak s az elmélet döntő igazolása volt *Edwin Hubble* által a távoli galaxisok spektrumaiban észlelt vörös eltolódási jelenség. E szerint a világegyetem alkotórészei (galaxisok stb.) egy kezdeti pontból kiindulva (1.ábra) a távolsággal növekvő sebességgel távolodnak és a spektrum vörös eltolódása

a Doppler effektus következménye. Ha ezt a folyamatot időben visszafelé gondoljuk el, végül adott pillanatban egyetlen pontba¹ érkezőnk, amely az egész világegyetemet magában foglalta (szingularitás). Az ősrobbanás kezdete, a számításoktól függően (Hubble-állandó, U/H arány, a legnagyobb csillagok tömege) 12-15 milliárd év közé tehető². A Planck időt (10^{-44} s) extrém gyors kiterjedés, *Alan Guth* (1979) által *kozmosz inflációnak* nevezett szakasz követi 10^{-33} -ig és ez alatt a világegyetem eredeti méretének 10^{48} -szorosára növekedett. A következő háromszázezer évet a kozmológusok tovább részletezik. Összefoglalóan felsorolva az eseményeket: az egyesített szupererők felbomlanak, a gravitáció elkülönül, gyenge, erős és elektromágneses erők lépnek föl, a szuperszimmetria felbomlik, a kvark/hadron átmenet, könnyű elemek (D, He, Li) 3000 K-en végbemenő szintézise (primordiális elemek), az anyag felülmúlja az antianyagot. Az univerzum a kezdeti nagy hőmérsékletről kis hőmérsékletre hűl és a távolodási sebesség (a Hubble állandó) a jelenlegire mérséklődik (Mpc-ként 70 km s^{-1}). Fontos volt, hogy *Penzias és Wilson* 1964-ben felismerték és megmérték az univerzum minden irányából csekély ingadozással érkező háttér sugárzását. Értéke : 2,725 K hőmérsékletű fekete test 1,9 mm hullámhosszúságú sugárzása s minthogy eredete csaknem a kozmosz keletkezéséig (300 ezer év) megy vissza, ezért „maradványsugárzásnak” is hívják és az ősrobbanási elmélet megerősítésének tekintik. A Big Bang elmélet a foton/barion arányból jól jelezte a ${}^4\text{He}$, ${}^3\text{He}$ D és ${}^7\text{Li}$ közönséges hidrogénhez viszonyított arányát is. Ezek: ${}^4\text{He}/\text{H}=0,25$, ${}^3\text{H}/\text{H} = 10^{-3}$, ${}^3\text{He}/\text{H}=10^{-4}$ és ${}^7\text{Li}/\text{H}=10^{-9}$ ami jól egyezik a megfigyelésekkel.

Az Univerzum történetének mai, a részecske fizika eredményeivel összhangban levő elméletének adatait, az ún. *standard kozmológiai* elmélet szerinti folyamatok összességét a 2. ábra segítségével tanulmányozhatjuk.

Az első elemek megjelenése

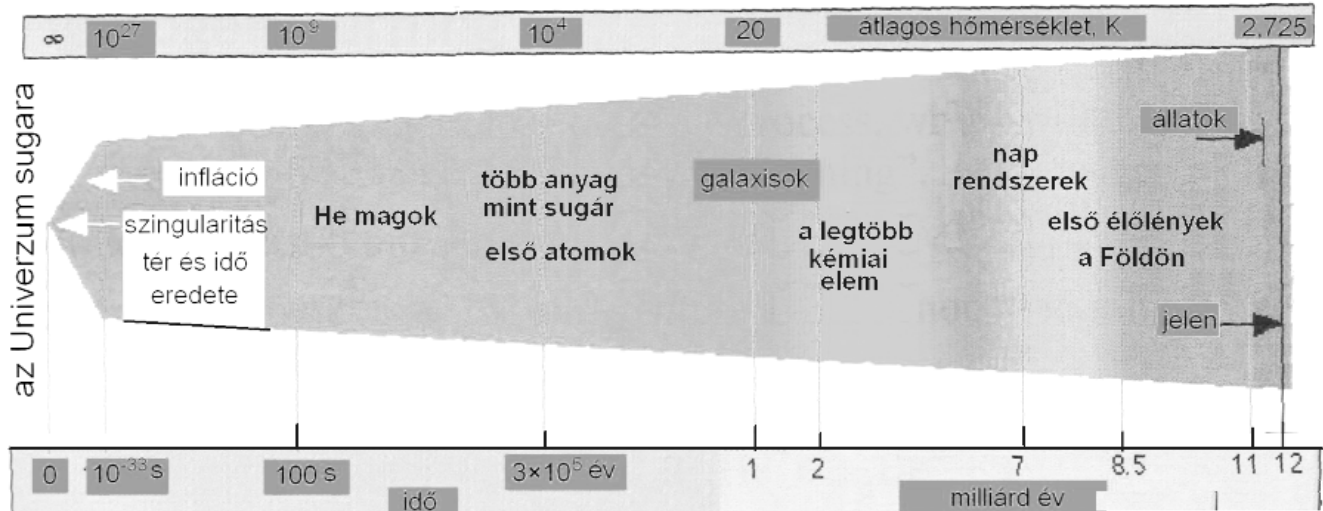
A megfigyelhető fényes Univerzum a spektroszkópiai vizsgálatok szerint ~ 98%-ban hidrogénből és héliumból áll, de a nehezebb elemek aránya tekintetében bizonyos különbség van az idősebb és a fiatalabb csillagok között. Felmerül a kérdés, hogy ez az ősi anyag, a hidrogén hogyan jött létre az ősrobbanás után. Kezdetben csak sugárzási energia létezett. Felteszik, hogy a sugár→anyag átalakulás³ során túlnyomóan neutronok jöttek létre, de ezek csak az atommagon belül stabilisak azon kívül, nem túl nagy nyomás estén, 10 min felezési idővel elbomlanak:



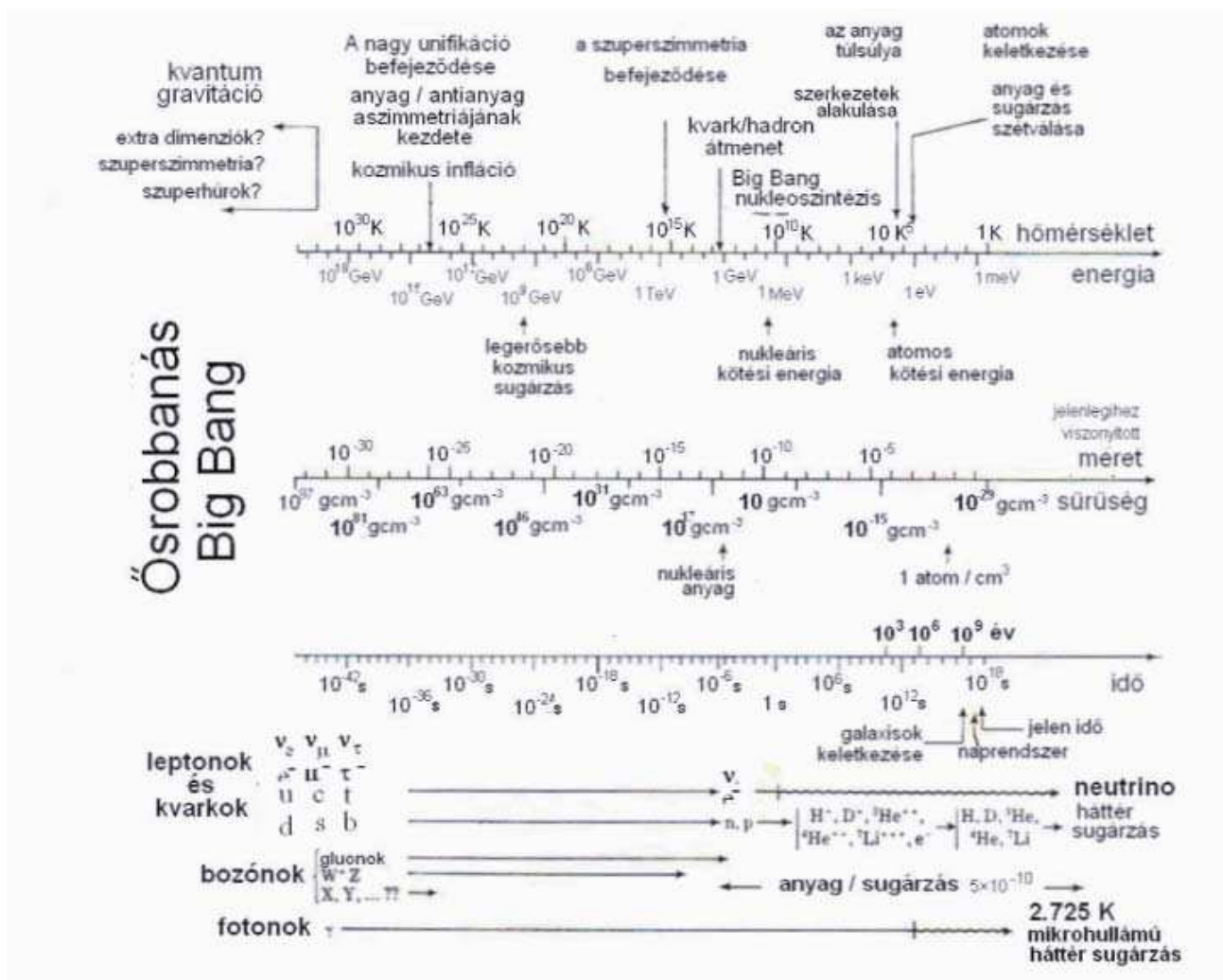
¹ A.Guth számításai szerint a kiindulási gömb átmérője 10 cm, Barrow szerint 3 mm lehetett.

² Gyakran $13,7 \pm 0,2$ milliárd évvel számolnak.

* Email: nemeceze@enternet.hu

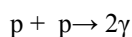


1. Ábra. Az Univerzum kezdetétől lejátszódott folyamatok és az elemek keletkezése.



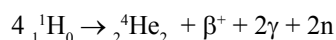
2.Ábra. Az Univerzum keletkezésének története a standard kozmológiai elmélet szerint.

Kezdetben a szimmetria elvnek megfelelően egyenlő számú proton és antiproton keletkezett, melyek kölcsönösen megsemmisítették egymást:



Kérdés hogyan vált uralkodóvá az Univerzumban az anyag, az antianyaggal szemben. Egyik elmélet szerint egy hipergyenge erő okozta az antianyag megsemmisülését. Ugyanez az elmélet a proton felezési idejére 10^{32} évet ad meg.

Amikor az Univerzum kora 300 ezer év és a tágulás következtében hőmérséklete 3000 K-re csökken, néhány könnyű elem, deutérium, hélium és lítium keletkezik (*primordiális* elemek) proton-proton (PP) fúziós reakció megindulásával:



A keletkezett He tömege kisebb mint a kiindulási 4 hidrogén összes tömege s így a folyamat erősen exoterm és az $E = mc^2$ egyenletnek megfelelően sok hőt fejleszt, amit „hidrogén égetésnek” neveznek.

A nehezebb elemek a H és a kialakult elemek egymással különféle kombinációban, nagy nyomáson és hőmérsékleten bekövetkező nukleáris reakciói nyomán keletkeztek. Ezek nem tetszőlegesen, hanem bizonyos megmaradási törvényeknek engedelmességgel mennek végbe. Pl. a reakció során a teljes elektromos töltésnek (elektron-egységben mérve), a nukleonok teljes számának változatlanok kell maradnia, valamint a magból a pozitron emisszió során neutrínó is mindig távozik. Az emittált fotonra ilyen szabály nem vonatkozik.

Az elemek szerkezeti felépítése, az izotópok

Amikor nyomelemekről van szó különleges figyelmet kell fordítanunk az elemek izotópjaira is. A kémiai elemek egymástól a 10^{-13} cm sugarú atommagban levő pozitív töltésű *protonok* és ezt semlegesítő $\sim 10^{-8}$ cm távolságban elhelyezkedő *negatív* töltésű elektronok számában különböznek. Az atommaghoz ugyanakkor *neutronok* is tartoznak, de ezek semlegesek lévén a töltést nem befolyásolják. Ha a töltések nincsenek kiegyenlítve és a semleges állapothoz képest több, vagy kevesebb elektron van jelen, akkor ionokról van szó. A fizikusok, sok tovább felbontott komponens, szubatomi részecskét (leptonok, kvarkok, stb.) ismertek fel, de e finom szerkezetek tárgyalása a továbbiak szempontjából nem szükséges.

A legegyszerűbb, 1 protont tartalmazó hidrogén és a 116 protont tartalmazó névtelen mesterséges ununhexium elem között, mindegyikre jellemző protonszámmal (rendszámmal) rendelkező, egymástól különböző kémiai elem foglal helyet. A neutronok számában azonban ingadozás lehetséges s így ugyanazon protonszámú elemekben eltérő számú neutron fordulhat elő, amikor a rendszám (Z) nem, de az atomtömeg (A) megváltozik. Ugyanazon elemnek a neutronok száma szerinti különböző variációit az elem *izotópjainak* nevezzük, mert a periódusos tábla azonos helyén foglalnak helyet (Sody). A stabilis nuklidokban közelítőleg $N=Z$, de az izotópok jelentős része nem stabilis, hanem különböző felezési idejű radioaktív elem.

Földi körülmények között 85 stabilis és 10 radioaktív természetes elem fordul elő. Megemlítjük, hogy a 43. rendszámú *technécium* (^{99}Tc) atom erőművekben keletkező bomlás termék, a 61. rendszámú *prométium*

(Pm) laboratóriumi instabilis hasadási termék. Jelenleg 24 laboratóriumban előállított mesterséges transzurán instabilis elemet is ismerünk, de felezési idejük rövidege miatt a természetben nem fordulhatnak elő.

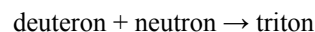
A 116 természetes és mesterséges elem csaknem mindegyike a bennük található neutronok száma szerint különböző számú izotópot alkot, amelyek gyakoriságuk szerint súlyozott átlaga adja valamely elem atomtömegét a ^{12}C -re vonatkoztatva.⁵ A természetben 300 stabilis és kb. 70 radioaktív izotóp fordul elő. Mintegy 1500 mesterséges nuklid van, úgyhogy az összes ismert izotóp száma csaknem a 2000-t éri el.

A hélium (He) keletkezése és szerkezete

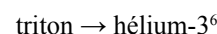
Az első nuklidok keletkezésekor a hőmérséklet még túl nagy ahhoz, hogy elektronok csatlakozhassanak az atommagokhoz, ezért egyelőre és sematikusan csak a magok (nuklidok) reakcióiról van szó:



majd



reakció indult be. De e szabad részecskék instabilisak lévén, a triton felbomlik:

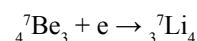
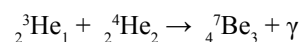
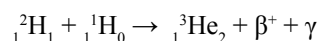
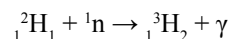
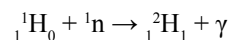


és az utóbbi:



szerint He-4 stabilis maggá alakul. Szerkezetét és minden izotóp esetében az index számok jelentését a 3. ábrán látjuk. Teljes jelölés esetében az elem jele mellett, balra fent: nukleonok száma, balra lent: protonok száma (rendszám), jobbra lent: neutronok száma. Pl. $^{235}_{92}\text{U}_{143}$ és $^{238}_{92}\text{U}_{146}$; vagy $^1_1\text{H}_0$, $^2_1\text{H}_1$, $^3_1\text{H}_2$.

Az ősrobbanást követő infláció következménye gyors hűlés volt s így az elektronok egy bizonyos hőmérsékleti szakaszban, töltés kiegyenlítéssel csatlakoztak a kialakult atommagokhoz. Létrejöttek az első elemek:



a $^1_1\text{H}_0$, $^2_1\text{H}_1$ (D, deutérium), $^3_1\text{H}_2$ (T, tritium), a $^3_2\text{He}_1$ és $^4_2\text{He}_2$, ezek a H és He izotópjai. Az elemek képződése során a növekvő proton tartalom miatt növekszik a magok elektromágneses töltése, vagyis a további fúzió már csak egyre nagyobb hőmérséklet és nyomás (erő) esetén következhetett volna be, viszont az Univerzum ekkor

⁵ A ^{12}C atom magja 6 protonból és 6 neutronból áll, melyek szabad tömege 12,0961, tehát nem pontosan 12. A különbség („tömeg defektus”) egyenlő az atommag kötés energiájával, amely MeV nagyságrendű szemben az elektronokhoz kötődő kémiai kötőerők keV nagyságrendjével

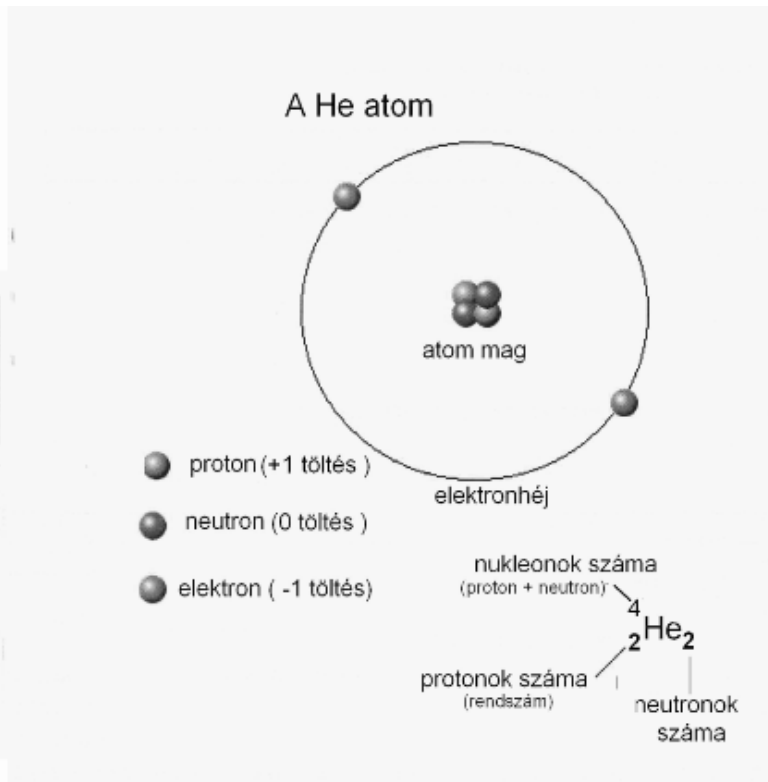
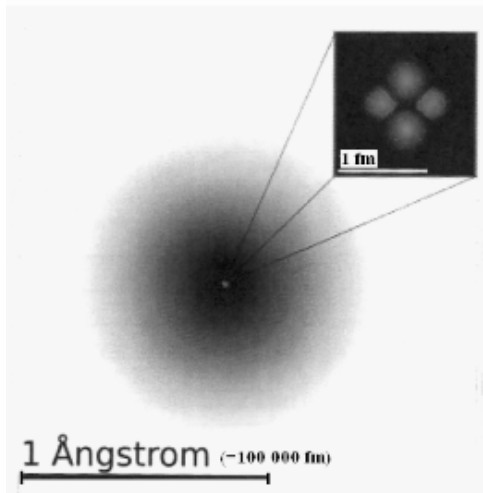
⁶ A IUPAC a ^3He mellett a He-3 jelölést is megengedi

³ Az átalakulás kapcsolatban van a fizikai finom szerkezeti állandó értékével ($\alpha=1/137,035999$), melytől csekély eltérés pozitív-negatív irányban vagy az anyag, vagy az elektromágneses sugárzás létezését zárná ki

⁴ v a neutrino jele

éppen ellenkezőleg, a gyors tágulás következtében erősen hűlőben volt. Ezért a még idevehető Li elemén kívül továbbiak képződéséhez a feltételek az ősrobbanást követő

mintegy 300 ezer év után már nem voltak megfelelőek. Az elemek képződésének első szakasza a primordiális elemek képződésével lezárult.

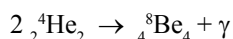


3. Ábra. ${}^4_2\text{He}$ mag (= α -részecske) és atom szerkezete.

Nehezebb elemek keletkezése

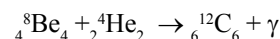
Láttuk, hogy a H, He és kevés Li az ősrobbanás utáni 3. percben keletkezett, míg a Be és B csillagközi térben kozmikus sugárzás és gázok ütközése során. Az összes többi előbbieknél nehezebb elem a csillagok belsejében nagy nyomás és hőmérséklet mellett jön létre. Ilyen szintézis a napok tömegétől, hőmérsékletétől és a bennük végbemenő folyamatoktól függően további szakaszokban játszódik le. A gravitációs potenciál kb. 1200 Jg^{-1} hőt fejlesztve a hőmérsékletet mintegy $15 \times 10^6 \text{ K}$ -re emeli. Ez a H számára már elegendő az elektrosztatikus tasztítás legyőzésére. Miután az elektronok már leszakadtak lényegében proton-proton (PP) reakcióval⁷ kezdődik az elemek képződése. A nukleosintézis következő szakasza a gravitációs összehúzódás miatti nagy hőmérsékleten ($>15 \times 10^6 \text{ K}$) a C, N, O képződésével a „CNO ciklusban” folytatódik a csillagok belsejében. A mi Napunkban és általában a csillagokban azonban jelenleg az energia 99%-át még a PP reakció szolgáltatja.

A hidrogén nagyobb részének elfogyása után a hélium a magban gyűlik össze, s ekkor a sűrűség 10^8 gcm^{-3} , a hőmérséklet pedig 10^8 K -t ér el. Ilyen körülmények között két hélium atom fúzió révén berilliummá alakul:

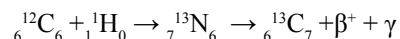


⁷ A PP reakció során két H deutériummá alakul s ez lassú folyamat, mivel a ${}_1^1\text{H}_0 + {}_1^1\text{H}_0 \rightarrow {}_1^2\text{H}_1 + e^+ + \nu_e + 0,32 \text{ MeV}$ reakció bekövetkezéséhez (10^9 év) a protonnak nagy energia abszorbeálására van szüksége ahhoz, hogy neutronná alakuljon.

Ez a Be ugyan nagyon rövid élettartamú (felezési idő = 10^{-16} s), de szerepe van a szén atom kialakulásában, mert ehhez 3 He egyidejű alkalmas találkozására volna szükség s mivel ez rendkívül valószínűtlen, ezért a folyamat főleg a Be-8 közbeiktatásával játszódik le. Ha a Be-8 még bomlatlan állapotban ütközik He maggal:



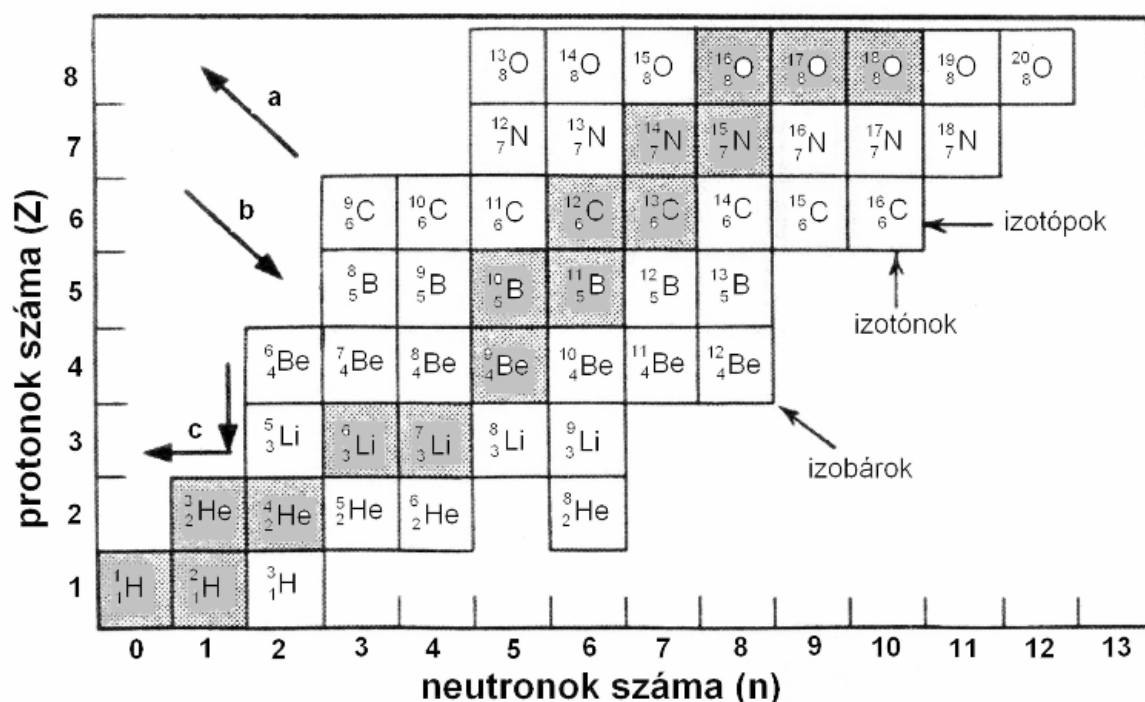
stabilis C mag keletkezik, utóbbi H-nal fúzionálva:



N és egy másik szén izotóp keletkezése mellett sugárzást bocsát ki. Itt megfigyelhetjük, hogy kétféle szénatom keletkezett, amelyek azonos protonszám ($Z=6$) mellett különböző számú neutron ($n = 6$ vagy 7) tartalmaznak s így természetesen eltérő tömegszámot (A) képviselnek. Az izotópok fontosságára tekintettel a különböző nuklidok egymáshoz viszonyított jellemzőit a 4.ábrán részletesebben tanulmányozhatjuk.

Csaknem minden elem esetében fennáll az a lehetőség, hogy azonos protonszám mellett a neutronok száma bizonyos határok között ingadozhat. Mivel az izotópokban az elektronok szerkezete azonos, az ettől függő kémiai sajátságok első megközelítésben nem különböznek egymástól. Ezért a kémikusok kezdetben kevés figyelmet szentelnek az elemek izotópjainak.

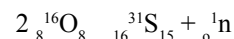
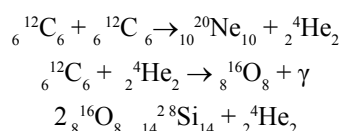
Mégis hamarosan kitűnt, hogy főleg geokémiai, biológiai szempontból és sok más gyakorlati szempontból rendkívüli



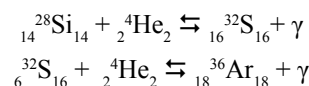
4.Ábra. A nuklidok egy részlete a periódusos rendszer elejéről. A srafozott sárga négyzetekben levő nuklidok stabilisak, az azon kívüliek instabilisak, radioaktívak. Az *izotóp* nuklidok azonos számú *protonnal*, az *izotónok* azonos számú *neutronnal* és az *izobárok* azonos számú *nukleonnal* rendelkeznek. A baloldali nyilak a különböző bomlási mechanizmusok során a protonok és neutronok számának eltolódását mutatja. **a:** β bomlás, **b:** pozitron bomlás, β^- befogás, **c:** α -bomlás.

jelentősége van az izotópok közötti tömeg különbségeknek a kinetikai és vibrációs effektusok szempontjából. Az atommagban a protonokat és neutronokat az erős (10^{-15}m távolságig ható) magerők tartják össze. A protonok erős tasztítóhatását viszont a közbeékelődő neutronok csökkentik és stabilizálják a magot. Ha túl sok vagy túl kevés a neutronok száma az izotóp instabilis (4.ábra). Kétségtelen azonban, hogy a rendszám növekedésével a kémiai különbségek (pl. diffúziós sebességtől függő reakciók) elmosódnak, mert a relatív tömeghányad, az atomtömeg növekedésével erősen csökken.

Az elemek további képződése a csillagokban (napokban) a csillag tömegének függvénye. A csillagok óriási kiterjedésű ködök gravitációs összehúzódása révén keletkeznek, s belsejükben az elemek képződéséhez szükséges rendkívüli, a gravitációs összeomlást ellensúlyozó hőmérsékletek jöhetnek létre. A mi Napunk és a hozzá mérhető csillagok fehér törpe, majd kihűlve, mint sötét sűrű tömeg fejezik be életüket. De az ennél nagyobb csillagok belsejében a folyamatok ettől eltérőek, mert a gravitációs erő elég nagy ahhoz, hogy megakadályozza az atomok nagy hőmérséklet miatti kitérését és az összehúzódás (kollapszus) tovább folytatódik. Az ennek következtében növekvő hőmérséklet, amely a 6×10^8 K-t is eléri, az elemek sorának képződését teszi lehetővé. Néhány példa:



Ehhez hasonló folyamatok sokfélesége játszódik le annak megfelelően, hogy a csillagok belső hőmérséklete, többnyire hélium befogás következtében állandóan növekszik és legyőzi az egyre több protont tartalmazó magok növekvő kölcsönös tasztító hatását, újabb és újabb magok képződésére adva lehetőséget. Ezek közül kiemelkednek a He-befogással, vagyis 4-gyel osztható tömegszámú elemek (C,O,N,Mg,Si). Ha a hőmérséklet 10^9 K-t ér el a Si leépülő (He magokra bomló) vagy He-t éppenséggel befogó versengő folyamatai alakulnak ki (Si égetés). Például egyensúlyi folyamatban:



Utóbbi esetben, Cl,Ca,Ti,Cr is keletkezik, szintén 4-gyel osztható atomtömeget képviselve. Ez a folyamat azonban csak a ${}^{56}_{26}\text{Fe}$ képződéséig tart, mivel a vas magjában a nukleononkénti kötési energia a legnagyobb⁸ és további exoterm fúziós reakciók héliummal vagy más magokkal már nem jönnek létre.

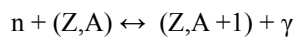
Ennek megfelelően a nagyobb csillagokban, a vas felé haladva, a magok képződése során egyre kevesebb hő szabadul fel és az elemek sűrűségük szerinti héjakban rendeződnek. Ez már a szupernóva kitérése előtti állapot. A

⁸ Az asztrofizikusok inkább a „vas csoport”-ról beszélnek mert a ${}^{62}\text{Ni}$ kötési energiája a vasénál is kissé nagyobb, de a ${}^{62}\text{Ni}$ nagy fotodezintegrációja miatt inkább a vasat, mint gyakoribb elemet jelölik meg a könnyebb elemek képződési határául.

vas a csillag magjában helyezkedik el és óriási gravitációs nyomás alá kerül s miután energia termelés már nincs, a külső részek 70000 km s^{-1} sebességgel zuhannak a csillag belsejébe.

A gyorsan zsugorodó mintegy 10 km átmérőjű mag hőmérséklete ennek következtében $8 \times 10^9 \text{ K}$ -ig növekedhet, sűrűsége pedig $10^{14} \text{ g cm}^{-3}$ -t éri el, és ez lehetővé teszi, hogy az elektronok és protonok egy inverz folyamattal neutronná és neutrinná egyesüljenek. Ez az elektron befogási folyamat a gravitáció potenciális energiáját hővé alakítja, és hatására 1046 J hő termelődik néhány másodperc alatt. Ekkor következhet be a mag feletti öv szétrobbanása, amit a csillag *szupernóva robbanásának hívnak* (5. ábra). Ekkor rövid idő alatt óriási mennyiségű energia szabadul fel⁹, a csillag fényereje az egész galaxisét felülmúlhatja és ilyen viszonyok között, amikor az atommagok képződéséhez már energia bevonásra van szükség, megindul neutron befogással a vasnál nehezebb atommagok, (izotópok) kialakulása. Az előzőekben tárgyalt nukleoszintézisek során ugyanis melléktermékként sok és különféle energiával rendelkező neutron keletkezik és a már kialakult elemekkel ütközve nehezebb atommagok képződését indítják meg.

Attól függően, hogy a neutron-befogáshoz, és az ezt követő β -bomlás idejéhez (τ_β) képest mennyi időre (τ_n) van szükség, megkülönböztetjük a lassú (s) és gyors (r) n-befogású folyamatokat. Egy versengő folyamatról van szó, amelyben a τ_β kizárólag az elem fajtájától, a τ_n pedig szigorúan az adott neutron fluxustól függ. A lassú folyamatban a τ_n sokkal hosszabb, mint a τ_β . A neutron-befogással ellentétes folyamat a γ -sugárzás hatására bekövetkező neutron-vesztés. A szupernóvákban a nagyon erős γ -sugárzás hatására egyensúly állhat be:

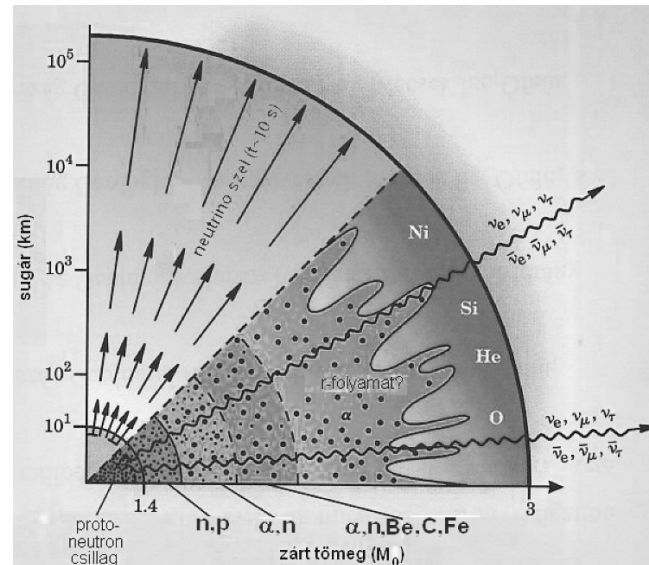


Ezért az intenzív neutron sugárzás megszűnésével a túl sok neutron tartalmazó izotópok β -bomlással (hasadással) visszatérnek a gyors folyamatok által létrehozott stabilis izotóp változatba.

Trace elements (Part I). Formation of elements

The study addresses the significance of trace elements. From the 90 stable elements of Earth, the abundance of 8 elements is 98.4%, the remaining 82 elements together make 1.6%. In the chemical analytics elements thinner than 100 ppm, while in geochemistry elements thinner than 1000 ppm are called trace elements, which are present in the crust of Earth in <0,1 and 1 billionth g/g%. Talking about trace elements, we have to extend our attention also to the elements with different neutron count, i.e. the isotopes. There are 300 stable and 70 radioactive isotopes in nature; together with the artificial ones, their number is close to 2000. This diversity can be best understood through the history of their production, which started together with the creation of the Universe and has still been in progress. The simplest elements, H and He were produced for 300 thousand years after the Big Bang, and 98% of the visible Universe comprises these two elements. The most frequent elements of Earth's composition – down to iron – were produced at

⁹ A SN1987A szupernóva robbanásakor (távolsága 160000 fényév) az első 10 s alatt százszor annyi energia szabadult fel, mint a mi Napunk teljes élettartama (10×10^9 év) alatt összesen



5.Ábra. Szupernóva robbanás elképzelt folyamata és az elemek keletkezése (r gyors folyamat lefolyásának helyszíne).

További folyamat neutron befogással:

^{60}Co (bomlás) \rightarrow ^{60}Ni (neutron befogás) ... ^{99}Tc ... ^{108}Ag ...
 ^{122}Sn ... ^{197}Au ... ^{209}Bi , mely utóbbi a legnehezebb stabilis elem.
 Az elemek 50-50%-ban keletkezhetnek egyik vagy másik folyamattal, de vannak, amelyek csak gyors folyamattal képződnek (pl. Au, Pt, Os). Ugyancsak szupernóva kitérés során képződik a Th, U és Pu is.

A szupernóva robbanása utáni maradék, ha a csillag mérete a mi Napunkéhoz hasonló, mintegy 15 km sugarú tömegeből áll. Ha $M_\odot > 4$, akkor a csillag minden anyaga neutronná préselődik össze. Ha pedig a Napnál 8-szor nagyobb a csillag, akkor szingularitás áll elő, vagyis (elméletileg) végtelen sűrűség és egy 3 km -es tömeget fekete lyuk vesz körül. Bár e folyamat kevésbé járul hozzá a nehéz elemek képzéséhez némely izotóp pl. ^{190}Pt , ^{168}Yb mai ismereteink szerint csakis p-befogással keletkezik, de a szomszédos elemekhez képest kis mennyiségben.

high temperature and pressure caused by the heat energy produced by the gravitational collapse of the stars. The process leading here is the nuclear fusion, when in the first step, a He atom is produced by the fusion of four H atoms (proton-proton reaction).

This is an exothermic process, and with the increase of the temperature and the fusion of more and more He atoms heavier nucleons are produced, the fusion of which in turn result in the production of various elements. This process terminates with the production of iron, which does not generate heat. Elements and their isotopes heavier than this – down to uranium – can only be produced by capturing neutrons at the exceptionally high temperature generated by supernovas. Since a significant amount of nuclear energy is accumulated in them, the instable nucleons split into two nuclids of smaller energy or the chain thereof. While the elements before the iron produce heat by fusion, elements between iron and uranium do the same by splitting. Since extraordinary temperatures (several billion K) are rare phenomena in the universe, elements produced under such conditions are also extremely rare. Despite to this fact, due to their origin and creation, Earth and

the inner planets have an unusual composition. From Earth's atmosphere created during the shrinking of the gaseous nebula, the solar wind removed significant part of the light elements, and as a result, the relative concentration of the elements with higher melting point increased. The compositional difference of the

crust of Earth serving as location for life was further increased by the fractioned crystallization of the surface of Earth's mantle. The sequence of the four most frequent elements in the sun are: H,He,O,Ne, in the entire Earth: Fe,O,Si,Mg, while in the crust of Earth: O,Si,Al,Fe. Naturally similar changes have also taken place in the rate of occurrence of the trace elements.

NYOMELEMEK

2. rész. Nyomelemek jelentősége és felhasználása

NEMECZ Ernő

Pannon Egyetem, 8002 Veszprém, Pfiók 158

A Föld kémiai összetétele.

Naprendszerünk s benne a Föld mintegy 30-40 fényév átmérőjű gázköd gravitációs összehúzódása révén keletkezett és örökölte annak kémiai összetételét, amely H, He és kevés csillagokban és szupernóva kitörés során keletkezett nehéz elemekből állott. A Föld összetétele mégis jelentősen különbözik a szoláris összetételtől, mert keletkezése során a napszél a könnyű elemek nagy részét eltávolította. A földköpenyben megmaradó elemek aránya azonban megegyezik a naprendszer összetételét képviselő kondritokéval. Míg a Nap s vele a naprendszer 98%-ka H-ből és He-ből áll (1a.ábra) a teljes Föld összetételét 1% feletti gyakorisággal sorrendben a Fe, O, Si, Mg, Ni és S alkotja. Az összes többi elem nagyon eltérő gyakorisággal a nyomelemek körébe tartozik.

Nyomelemeknek a 0,1%-nál kisebb gyakoriságú elemeket nevezik, amelyek a következő tulajdonságokkal rendelkeznek. Nem sztöchiometrikus alkatrészei valamely rendszer fázisainak. A rendszer fizikai és kémiai tulajdonságát érzékelhető mértékben nem befolyásolják.¹ Ideális oldat módjára viselkednek, engedelmessé válnak Henry törvénynek. További jelenség, hogy a földkéreg kémiaja is jelentősen különbözik a teljes Földétől, mert a köpeny anyagából különböző differenciálódási folyamatok révén jött létre és benne a 3 leggyakoribb elem sorrendben az O, Si és Al (1. ábra).

Izotópok eloszlása

A természetben stabilis és radioaktív izotópok egyaránt előfordulnak. Ahhoz, hogy az izotóp szerepét egy képződményben megbecsülhessük a mért értéket a meghatározás során először is valamely nemzetközi standardhez viszonyítva adjuk meg:

$$\delta = (R_{\text{minta}} / R_{\text{standard}} - 1) 1000$$

R = az izotóp mennyisége a mintában és standardban. Az eredmény ezrelékben van megadva a könnyebb kezelhetőség céljából. Ha a δ értéke pozitív akkor több van belőle mint a standardban, negatív érték esetén az eset fordított. A viszonyítás H esetében a SMOWhoz (Standard Mean Ocean Water) történik:

$$\delta = \frac{({}^{18}\text{O}/{}^{16}\text{O})_{\text{MINTA}} - ({}^{18}\text{O}/{}^{16}\text{O})_{\text{SMOW}}}{({}^{18}\text{O}/{}^{16}\text{O})_{\text{SMOW}}} \times 1000$$

¹ Ez alól van néhány kivétel. Pl az atmoszféra csekély CO₂ (360 ppm) tartalma nagy mértékben kiváltója az üvegházhatásnak. Ide sorolhatunk néhány nehéz elemet is, melyek szupernóvákban nélkülözhetetlenek bizonyos enzimek képződéséhez

* Email: nemeceze@internet.hu

Kérdés milyen folyamatok befolyásolják az izotópok egymáshoz viszonyított mennyiségi változását, miután láttuk, hogy kémiaiilag nem különböznek egymástól. Ebből a szempontból az izotópok közötti tömeg különbségek aránya, emelendő ki, különösen a kis rendszámú elemek körében. Ezekben a vibrációs energia eltérése jelentős befolyást gyakorol a fizikai, kémiai és biológiai folyamatokra és frakcionálódáshoz, az eredeti arányok megváltozásához vezet. E folyamatok lehetnek egyensúlyiak vagy kinetikaik.

Az *egyensúlyi folyamat* elosztja az izotópot a vegyületek között és az oda-vissza tartó reakciók egyenlősége miatt az izotóp mennyiségi aránya a vegyületekben változatlan. Ez nem jelenti azonban azt, hogy az izotóp a különböző vegyületekben azonos mennyiségben van, csak az arányok változatlanok. Általánosságban mondható, hogy egyensúlyi reakciók esetében a nehezebb izotóp a nagyobb energia állapotú (adott esetben oxidáltabb) vegyületben dúsul. Az a szabály is érvényesül, hogy ugyanazon vegyület nagyobb sűrűségű fázisaiban vagy fajtáiban több a nehéz izotóp. Pl. a szulfát a ³⁴S-ben gazdagabb, mint a szulfid. Hasonlóképpen a nehézvíz a vízgőz egyensúlyi kondenzációjakor a [(²H)₂¹⁸O] a folyadékban, a könnyű víz [(¹H)₂¹⁶O] a gőz fázisban gyülekezik. Általában két anyag (A és B) közötti *izotóp frakcionálási tényező* (α):

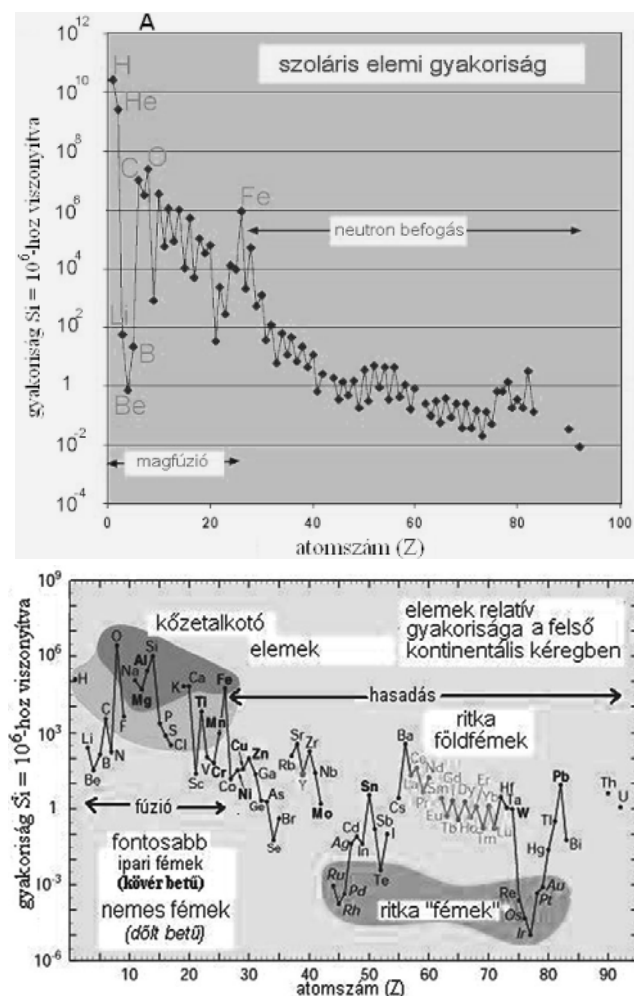
$$\alpha_{A-B} = R_A / R_B$$

amelyben R a nehezebb és könnyebb izotóp aránya. Az α értéke több tényezőtől, (kémiai összetétel, kristályszerkezet, nyomás) de különösen a hőmérséklettől függ. Víz $\alpha_{\text{f.g}}$ értéke egyensúlyi átmenet esetében 20°C-on ¹⁸O-ra 10098, ²H-ra 1,084, 0°C-on ¹⁸O-ra 1,084 és ²H-re 1,111. Mivel a H₂O minden fázisában $\alpha_{\text{sz-g}} > 1$ felírható a következő eloszlás: $\delta^{18}\text{O}_{\text{sz}} > \delta^{18}\text{O}_{\text{f}} > \delta^{18}\text{O}_{\text{g}}$. Hasonlóképpen a következő vegyületekben a $\delta^{18}\text{O}$ értéke: $\text{CO}_2 < \text{HCO}_3 < \text{CaCO}_3$.

Ha a reakció termékei a reagáló anyagoktól fizikailag elszigetelődnek akkor az izotóp reakciók oda-vissza folyamatai már nem valósulnak meg, hanem egy irányban zajlanak és sebességük a tömegek függvénye. Ilyen esetekben az izotópok *kinetikai frakcionálódása* következik be. Általános szabály, hogy a könnyű izotópok kémiai kötése könnyebben szakadnak fel, mint a nehezebbeké s így a könnyű izotópok gyorsabban reagálnak, aminek következtében az új termékben koncentrálnak, a maradék viszont a nehezebb elemekben lesz gazdagabb. Példa erre a felhőből gyakran nem 100%-os nedvesség esetében történő csapadék kiválás.

Az izotóp kinetikai frakcionálódási tényező (α_{kin})

$$\alpha_{\text{kin}} = R_p / R_s$$



1 AB.ábra. A: Elemek gyakorisága a naprendszerben B: Elemek eloszlása a földkéregben. Mindkét ábrán 10⁶ Si-hez viszonyítva

ahol R_p és R_s a termékben (produktum) és szubsztrátumban a nehéz és könnyű izotópok aránya az izotóp dúsulási faktor (ϵ) pedig

$$\epsilon_{p-s} = (\alpha_{kin} - 1) \times 1000$$

Mivel a GMWL (Global Meteoric Water Line) egyenlet szerint a kicsapódás a felhő átlagosan 85%-os nedvesség tartalma mellett következik be, a csapadékban mintegy 10‰-es ²H dúsulás áll elő.

Számos biológiai folyamat is jó példája az izotópok kinetikai differenciálódásának. Az élő szervezetek, a kisebb energia befektetés miatt, a könnyebb izotópokat kedvelik s így a szubsztrátumokban a nehezebb és a biológiai képződményekben a könnyebb izotópok koncentrálnak. A folyamat annál kifejezettebb, minél lassúbb: a kisebb sebességű reakciók több lehetőséget adnak a szelekcióra, vagyis a biológiai folyamatok jelentősen módosíthatják az izotópok eloszlását.

Nyomelemek és izotópok gyakorlati szerepe

Az analitikai és dúsítási folyamatok fejlődésével² a nyomelemek, a stabilis és radioaktív izotópok szerepének tisztázása a körülöttünk levő világban és különféle gyakorlati

célokból való felhasználása oly kiterjedté vált, hogy ezek áttekintése is csaknem megoldhatatlan feladat. Ezért csak néhány alkalmazást említünk.

Geo-kozmozkémiai kutatás. Elsőként a geo-és kozmozkémiai kutatást kell említenem, amely elképzelhetetlen az izotóp vizsgálatok eredményei nélkül s amely az általunk elérhető környezetben a nyomelemek előfordulásáról is tájékoztat. A geokémiában a köpeny anyagának frakcionálódása révén keletkező földkéreg kémiai összetételének alakulása csakis a nyomelemek eloszlásából érthető meg. Egy kristályos szilárd és olvadék komponensekből álló rendszerben, aminő a földköpeny anyaga is, az elemek egy része a kristályos fázisba lép (kompatibilis elemek) más része a nagyobb ionsugár és töltés miatt az olvadékban gyűlik fel (inkompatibilis elemek). Utóbbiak kerülnek felszínre, felszín közelbe és a kontinentális kéreg alakítva abban jelentősen dúsulnak. Ilyenek a nagy litofil elemek (LILE) (K, Rb, Cs, Sr, Ba, Rb, Th, U) és a nagy töltésű (HFSE) elemek (Zr, Nb, Hf, Ta). A K, U, Th radioaktív izotópjainak egyik jelentős szerepe, hogy a szilárd kéregből az űrbe sugárzott hőenergia 80%-át termelik.

Kormeghatározás. A radioaktív izotópok egy –a világnézetünket is befolyásoló– alkalmazása a geológiai képződmények és archeológiai tárgyak korának meghatározása. A kormeghatározás azon az egyszerű, de rendkívül nagy körültekintéssel kivitelezendő elven alapszik, hogy a keletkezése óta a környezettől elzárt tárgyban levő radioaktív izotóp mennyisége az ismert bomlási sebességgel csökken s ebből az eredeti viszonyok ismeretében (esetleg stabilis izotóphoz viszonyítva) az eltelt időtartam kiszámítható. A geológiai képződmények korának vizsgálatában e feladatra a nagy felezési idejű izotópok alkalmasak. Néhány erre gyakrabban használt izotóp, a felezési idővel és mérendő izotóp aránnyal: ²³⁸U $t_{1/2} = 4,47 \times 10^9$ év, ²⁰⁶Pb/²⁰⁴Pb, e módszer pontossága 3 milliárd év esetében ± 1 millió év eltérés; ²³⁵U $t_{1/2} = 7,07 \times 10^8$ év, ²⁰⁷Pb/²⁰⁴Pb; ⁴⁰K $t_{1/2} = 1,28 \times 10^9$ év, ⁴⁰Ar/³⁹Ar; ⁸⁷Rb $t_{1/2} = 4,8 \times 10^{10}$ év, ⁸⁷Sr/⁸⁶Sr; ¹⁴⁷Sm $t_{1/2} = 1,06 \times 10^{11}$ év ¹⁴³Nd/¹⁴⁴Nd; ¹⁸⁷Re $t_{1/2} = 1,64 \times 10^{11}$ év, ¹⁸⁷Os/¹⁸⁸Os.

Némely esetben más izotóp arányok engednek a képződéstől eltelt időre következtetni. Kimberliti gyémántokban mért ³He/⁴He = $3,2 \times 10^{-4}$ igen közel van a Napban mérhetőhöz ($\sim 4 \times 10^{-4}$), sőt egy Ausztráliában talált cirkon (ZrSiO₄) kristályban csaknem szoláris ³He/⁴He arányt mértek³, ami azt a következtetést engedi levonni, hogy a földkéreg képződése a Föld keletkezése után hamarosan megindult. Némely a Földön már nem létező relatív rövid felezési idejű radionuklidok (²⁶Al, ⁶⁰Fe, ⁵³Mn, ¹²⁹I) észlelése egyes csillagokban azok fiatal korát jelzik.

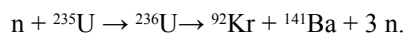
Archeológiai kor meghatározásokban, amikor szerves anyagokban sokkal kisebb időtartamokat kell meghatározni, rövidebb felezési idejű izotópok jönnek számításba. Erre a célra legmegfelelőbb a ¹⁴C izotóp, melynek felezési ideje 5730 év. Ily rövid élettartamú izotópok nem léteznének, ha folyamatosan nem képződnének. A ¹⁴C radioizotóp azonban állandóan keletkezik a felső atmoszférában a

² Jelenleg az izotópok (nyomelemek) esetében <1 fg (10⁻¹⁵g) anyagmennyiség pontos mérése lehetséges és szükséges

³ Ebben az esetben a ³He primordiális elemek tekinthető

kozmosz sugarak nitrogénnel bekövetkező ütközése során, és oxidálódva az atmoszféra CO₂ tartalmának nyomnyi alkotórészét teszi ki. Az élőlények anyagának C tartalma az életfolyamat során egyensúlyba kerül az aktuális radioaktív ¹⁴C-vel, de pusztulásuk után a légzés megszűntével a ¹⁴C mennyisége folyamatosan csökken, amiből a bomlási sebesség és eredeti arány ismeretében az időtartam kiszámítható. E módszer visszamenőleg legfeljebb 60000 évig használható. További rövid felezési idejű izotópok: ²³⁸U/²³⁰Th (80 ezer év), ²³⁵U/²³¹Pa (34300 év).

Energia termelés. Az atomenergia előállítását az urán elem lassú neutron besugárzása során bekövetkező maghasadását kísérő energia felszabadulása és további neutronok termelése révén valósul meg. Az urán maga is nyomelem, és bár a földkéregben 35-ször gyakoribb az ezüsthöz, ismert 27 izotópja közül a természetben csak 3 fordul elő a következő gyakorisággal: a földkéregben 4 mg/kg gyakoriságú urán izotópjainak megoszlása: ²³⁸U 99,2745%, ²³⁵U 0,7200% és ²³⁴U 0,0055%. Sajnos nukleáris láncreakció fenntartására csak az 1% alatti ²³⁵U (esetleg a ²³⁹Pu) izotóp alkalmas. A láncreakciót a hasadáskor keletkező neutronok tartják fenn. Az egyszerűsített reakció:



A két utódizotóp együttes tömege kisebb, mint a kiinduló uráné és a tömegkülönbség hasznosítható kinetikai és γ -sugárzási energiává alakul. Hasadási eseményenként 100 millió eV⁴ energia szabadul fel s ez 10 milliószor több mint az olaj vagy TNT oxidációja során felszabaduló energia. Atomreaktorok működéséhez a ²³⁵U tartalmat 3-4 %-ra kell dúsítani, míg atombombát minimálisan 80%-ra dúsított anyagból lehet előállítani.

Nyomelemek talajokban. A bioszféra nyomelemekkel a talaj, vagy tengervíz útján lép kapcsolatba. A talajok anyagokozetük nyomelem tartalmát öröklik s belőlük a növénytakaró által megszűrt módon kerülnek nagyjából a fiziológiás határok közötti arányban a táplálék láncba. Az intenzív földművelés

Trace elements (Part II). Importance and applications of trace elements

Our days, trace elements play an increasingly important role in a number of fields of technology and biology. In addition to the trace elements, the significance of the isotopes has also increased, and since the only difference between them is the number of the neutrons contained, but their electron shell structure determining their chemical characteristics is identical, chemists paid less attention to the isotopes. The accelerated technical development included also the isotopes into the scope of applications. In the beginning, trace elements and isotopes were important tools of scientific research, then their use expanded to the various areas of practical application. In geochemistry and biological sciences their tracing and radiometric roles have to be emphasized. In the beginning, radioactive isotopes were used in the diagnostics, currently there are approximately 200 isotopes in use, and the application of radio isotopes in the whole of diagnostics reached 10 percent. Isotopes also play important role in power generation,

⁴ 1 eV = 1,60217646 × 10⁻¹⁹ J

⁵ Az USA-ban 50 év alatti a zöldségáru ásványi (nyomelem) tartalma 70%-kal csökkent.

egyre több nyomelemet távolít el talajból⁵ melyek pótlásáról mesterségesen kell gondoskodni. A nélkülözhetetlen fontosabb nyomelemekből (Fe,Co,Cr,Cu,I,Mn,Se,Zn,Mo), naponta összesen kevesebb, mint 100 mg-ra van szüksége az emberi szervezetnek. Újabban a B,Ni,Sn,V,As,Li,Al,Sr,Cs és Si elemeknek is tulajdonítanak szerepet. Megfelelő arányban az egészséges talajon növekedő növényi tápszer szolgáltatja a nyomelemeket és a mesterséges pótlás nagy körültekintéssel végzendő, mert e nyomelemek némelyike árnyaltnyival nagyobb adagban toxikus hatást fejt ki.

A tanulmány csak pillantást vehetett a nyomelemek mibenlétére és jelentőségére. Ez is kidomborította azonban az univerzum összetartozásának érzetét az által, hogy a csillagok belsejében, sőt szupernóváknál több száz vagy milliárd K hőmérsékleten képződött elemek, ha roppant kis mennyiségben is, a megismerés és alkotóképesség révén mily széleskörű szerepet töltenek be az élet működésében és az emberi kultúrában.

Hivatkozások

- Dickin, A.P. *Radiogenic Isotope Geology*, Cambridge Univ. Press, **1995**.
- Wood, B.J.; Blundy, J.D. *Geochim. et Cosmochim. Acta* **2002**, *66*, 3647.
- Green, T.H. *Chem. Geol.* **1994**, *177*, 1.
- Barrow, J.D. *A Világegyetem születése*, Budapest, **1997**.
- Barrow, J.D. *The Anthropropic Cosmological Principle*, Oxford Univ. Press., **1986**.
- Nemecz, E. *Fizikai Szemle* **2007**, *1*, 6.
- Anderson, Don.L. *Geophys. Res.* **1982**, *8*, B41-B52.
- Abedon, S.T. *History of Earth*, Ohio State Univ., **2007**.
- Kendall, C.; Caldwell, E.A. *Fundamentals of isotope geochemistry*, Elsevier Science: Amsterdam, **1998**.
- Kabata, A.; Pendias, H. *Trace elements in soils and plants*, CRC Press: London, New York, Washington, **2000**.
- Fairbridge, R.W. (edit) *The Encyclopedia of Geochemistry and Environmental Sciences*, VNB Press: New York, Toronto, London, Melbourne, Kaye G.C.W., Laby T.H. Tables of physical and chemical constants, Longman, London, UK, 15th edition, **1993**. , Gopal B. Saha

due to their exceptionally high nuclear energy. Here, the initial condition is the enrichment of the uranium 235 isotope to 3-4%. Projected for the same mass, the current nuclear energy based on nuclear splitting generates 10 million times more energy, than the oxidation of oil or TNT. And if we think about the future fusion power generation, we have to consider that the energy that can be gained by fusion from 10-15 kg ³He would be sufficient to supply energy for 107 million households of the USA for an entire year.

The research of trace elements also plays an increasingly important role with respect to the soils. Plants satisfy their needs from here and allow access for the entire living world, which uses approximately 72 elements for its functioning. There are 29 elements in the human organism: besides the 6 main elements and the 6 minor elements, the remaining elements are milli or micro trace elements. It was found that the latter also play important role in the normal functioning of the living processes.

The study also addresses the sophisticated harmony established and functioning between the elements produced in the extreme workplaces of the universe and their conscious application by the man.

A normál alkánok elúciós viselkedésén alapuló retenciós index rendszerek egy lehetséges elméleti leírása

KORÁNY Kornél^{a,*}, AMTMANN Mária^a

^aBudapesti Corvinus Egyetem, Élelmiszertudományi Kar, Élelmiszerkémiai és Táplálkozástudományi Tanszék, Somlói u. 14-16., 1118 Budapest, Hungary

1. Elméleti rész

Kováts Ervin¹ 1958-ban felfedezte, hogy állandó hőmérsékletű gázkromatográfiás elválasztás esetén a homológ sorok tagjainak elúciója matematikailag hatvány függvényként viselkedik. Következésképpen a retenciós adat, egészen pontosan a redukált retenciós térfogat vagy red. ret. idő logaritmus (lgV'_R; lgt'_R) a molekula szénatomszámának lineáris függvénye. E logaritmálással végrehajtott linearizálás vezet a "lgt'_R" vs. C_{szám} x 100 koordinátákat alkalmazó Kováts féle (a továbbiakban Kováts f.) Index rendszerhez, amelyben bármely nem homológ tag minta-molekula relatív helyzete interpolálással definiálható. Az összefüggés korlátozott érvényű. Más meredekség és tengelymetszet jellemzi a normál alkánok C₆-C₁₀ és C₁₁-C₂₂ tartományában.

A fenti jelenség értelmezése érdekében egy korábbi munkánkban² feltételeztük, hogy a homológ sor tagok bármelyikének párolgáshője felírható oly módon, hogy az érvényességi C_{szám} tartomány első tagjának párolgáshőjéhez (ΔH_{vap,k}) egy „nh” mennyiséget adunk. Ezt az első alkotót (n-C₆ vagy n-C₁₁) a "k" szénatomszámú alap-komponensnek neveztük. A természetes egész "n", a szénatomszám-különbség az alapkomponens és a szóban forgó homológ tag között. A (h) inkrementum (≈4.94 kJ/m) gyakorlatilag állandó és az egy -CH₂- csoport többlet által okozott párolgáshő-különbség fedezésére szolgált.

A vázolt feltételezéssel nyert eredmény kívánni valóként azt az érzést hagyja maga után, hogy a levezetett egyenlet a szóban forgó „k+n” szénatomszámú homológ sor tag lgt'_R értékének csak a "k" feletti, "n" C-többlettől való lineáris függését mondja ki, jöllehet a valóságban az összefüggés a „k + n = m” értékre, a molekula teljes szénatomszámára igaz. Nyilvánvaló, hogy az említett (de bármely) függvénynek egy konstans értékkel (6 vagy 11) történő eltolása a vízszintes tengely mentén nem változtatja meg az összefüggés matematikai szerkezetét, mégis megmutatjuk, hogy a Kováts f. index rendszerben megfogalmazott tapasztalati igazság könnyen belátható a teljes „k + n = m” összes szénatomszámra is az alábbiak szerint:

Az 1. táblázat 5., "H" oszlopa az egyes szénhidrogének párolgási entalpiáinak és szénatomszámának hányadosát tartalmazza, mondhatnánk azt is, hogy az "egy C-atomra eső párolgási entalpia" mennyiségét. Az átlagos érték (5.14 kJ/m) nagyon közel áll az egy -CH₂- csoport által okozott növekményhez (4.94 kJ/m) és szórása is sokkal kisebb (0.07 kontra 0.17). Nem követünk hát el nagy hibát, ha a homológ sor bármelyik, az érvényességi tartományba tartozó tagjának

(szénatomszám = k + n = m) párolgási entalpiáját a

$$\Delta H_{\text{vap},m} = H \cdot m \quad (1)$$

1.Táblázat.³ A normál szénhidrogének fázisváltozásának adatai

C _{szám}	T _{boil} (K)	t _{boil} (°C)	ΔT	H= ΔH _{vap} /C _{num}	ΔH _{vap} (kJ/m)	h (kJ/m)
6	341.9	68.9	29.6	5.29	31.73	4.93
7	371.5	98.5	27.2	5.24	36.66	4.94
8	398.7	125.7	25.1	5.20	41.6	4.83
9	423.8	150.8	23.4	5.16	46.43	4.93
10	447.2	174.2	20.8	5.14	51.36	4.94
11	468	195	21	5.12	56.3	5
12	489	216	18	5.11	61.3	5.13
13	507	234	16	5.11	66.43	4.87
14	523	250	17	5.09	71.3	4.81
15	540	267	14	5.07	76.11	5.27
16	554	281	21	5.09	81.38	4.64
17	575	302		5.06	86.02	
Átlag				5.14		4.94
Szórás				0.07		0.17

összefüggéssel adjuk meg. Ennek segítségével a tiszta normál szénhidrogének telített gőznyomását (p_{0,m}) leíró Clausius-Clapeyron egyenletre az alábbi kifejezést nyerjük:

$$p_{0,m} = C \cdot e^{-\frac{H \cdot m}{RT}} \quad (2)$$

ahol, C a komponensre jellemző anyagi állandó, R az egyetemes gázállandó, "H" az "egy C-atomra eső párolgási entalpia", T az izoterm mérés abszolút hőmérséklete, "m" a normál-szénhidrogén szénatomszáma. Behelyettesítve ezt a kifejezést a fajlagos retenciós térfogat (V_{g,m}) termodinamikai oldalról felírt, általánosan elfogadott (3.) egyenletébe:⁴

$$V_{g,m} = \frac{T \cdot R}{m P_{0,m} M_L} \quad (3)$$

a következő relációhoz jutunk:

* Főszerző. Tel.: 482-6204; fax: 482-6015; e-mail: kornel.korany@uni-corvinus.hu

$$V_{g,m} = \frac{T \cdot R}{(m)C \cdot e^{\frac{H \cdot m}{RT}} \cdot M_L} \quad (4)$$

ahol, $V_{g,(k+n=m)}$ a $(k+n=m)$ szénatomszámú komponensnek a mérés izoterm "T" hőmérsékletén mért fajlagos retenciós térfogata, $\gamma_{(m)}$ az aktivitási koefficiense és M_L a megosztó (stacionárius) fázis molekulatömege.

Másrészt, kromatográfiás oldalról megfogalmazva, a $V_{g,m}$ arányos a redukált retenciós idővel, $t'_{R,m}$ -el, tehát felírhatjuk az alábbi összefüggést:

$$V_{g,m} = K' \cdot t'_{R,m}$$

azaz

$$t'_{R,m} = \frac{V_{g,m}}{K'} \quad (5)$$

A 4. egyenletet az 5.-be helyettesítve:

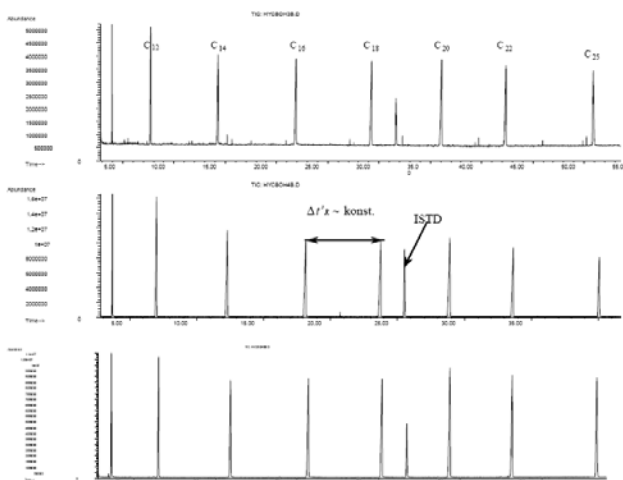
$$t'_{R,m} = \frac{T \cdot R}{M_L \cdot K' \cdot \gamma_{(m)} \cdot C \cdot e^{\frac{H \cdot m}{RT}}} = \frac{K_1}{C \cdot e^{\frac{H \cdot m}{RT}}}$$

a hatványozás azonosságait felhasználva,

$$t'_{R,(m)} = K \cdot \left(e^{\frac{H}{RT}} \right)^m = K \cdot b^m \quad (6)$$

Nyilvánvaló, hogy a (6) egyenlet fizikai tartalma azonos a Kováts által a gyakorlatban bevezetett index rendszerével, mert az összefüggés logaritmálása $\lg t'_{R,m}$ -nek a molekula teljes "m" szénatomszámától való lineáris függését írja le.

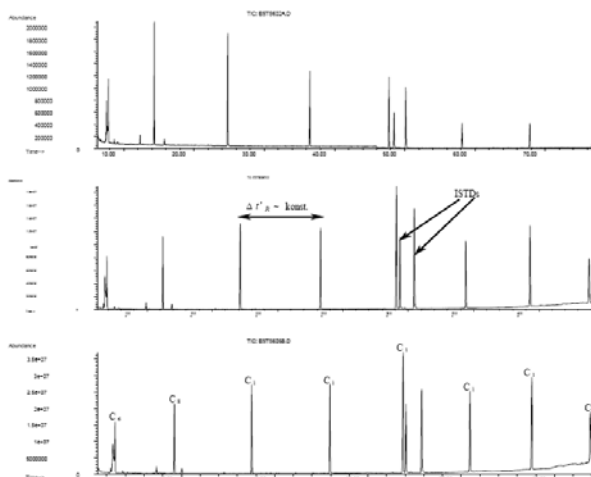
A 6. egyenlet fontos következményként magában foglalja a homológ tagok (e.g. n-szénhidrogének, zsírsavtelítészterek



1. Ábra. Ugyanazon n-szénhidrogén elegy elválasztása (metilbenzol belső standard) 3, 4 és 5 °C/min fűtési sebesség mellett: Az első ($n=C_{10}$) és utolsó komponens ($n=C_{25}$) kivéve, melyeket kihagytunk az értékelésből, a csúcsok csaknem ekvidiszztáns módon eluálódnak.

etc.) állandó fűtési sebességű hőmérséklet-programozott elválasztás során mutatott ekvidiszztáns (a $t'_{R,m}$ lineáris C-szám függése) elúciós viselkedését. Ezen állítás n-szénhidrogénekre vonatkozó kísérleti bizonyítékát az 1. ábra mutatja be.

A zsírsavtelítészterek azonos elúciós tulajdonságait a 2. ábra mutatja be.



2. Ábra. Ugyanazon zsírsavtelítészter elegy kromatogramjai (undekanol & 2-fenil-etanol, belsőstandardok) 2, 4 and 6 °C/min fűtési sebesség mellett: Az első (etilbutirát) kivételével melyet kihagytunk, a csúcsok csaknem ekvidiszztáns módon eluálódnak.

A tapasztalati tényt elfogadva (1. táblázat "H" oszlop), mely szerint az egymással szomszédos homológ tagok (amelyek tehát csak egy C-atommal különböznek egymástól) párolgáshője egy csaknem konstans mennyiséggel (megközelítőleg 5.14 kJ/m) különbözik egymástól, a közvetlenül szomszédos tagok tiszta gőznyomása és annak a hőmérséklet-programozás okozta megváltozása a következőképpen fejezhető ki:

$$p_{0,k} = C \cdot e^{-\frac{H \cdot k}{R(T_0 + t_k \cdot v)}} \quad \text{és} \quad p_{0,k+1} = C \cdot e^{-\frac{H \cdot (k+1)}{R(T_0 + t_{k+1} \cdot v)}}$$

ahol T_0 a mérés kezdő hőmérséklete (Kelvin), " t_k " és " t_{k+1} " az alapkompone ns és az azt egy C-atommal követő n-alkán retenciós idői, valamint "v" a fűtés állandó sebessége (K/min). A többi paramétert már definiáltuk. Az első és második tag tiszta gőznyomására felírt kifejezéseket a 4. egyenletbe helyettesítve az összefüggést a (redukált) retenciós idők különbségére ($\Delta t'_{R,m} = t'_{R,m+1} - t'_{R,m}$) kell rendezni.

A levezetésnek ezen a pontján az előző munkánkban² bemutatottnál egy pontosabb és a valós viszonyoknak jobban megfelelő közelítést alkalmazunk. Abban a dolgozatban a 273.16 K-re (0 °C) felírt fajlagos retenciós térfogat ($V_{273,g,k}$ és $V_{273,g,k+1}$) kifejezéseket használtuk a helyettesítés során. Így a lineáris hőmérséklet programozás redukált retenciós időre gyakorolt hatása csak a tiszta gőznyomások kitevőiben jelent meg és nem az egész összefüggésben (azaz nem szerepelt a törtek számlálójában). Jelen cikkünk megmutatja, hogy a helyes behelyettesítés az előző cikkben közölt megoldással teljesen azonos matematikai szerkezetű eredményre vezet, csak a konstansok "tartalma" különbözik kissé. Ez a magyarázata a kísérleti eredmények és az elméleti következtetések korábbi munkánkban tapasztalt

szoros egyezésének. Nos, fejezzük ki a (red.) retenciós idők különbségét ($\Delta t'_R$). A korrekt behelyettesítés után a $\gamma_{k+1} \sim \gamma_k = \gamma$ aktivitási koefficienseket és az M_L -t a nevezőkből, valamint az egyetemes gázállandót (R) a számlálókából kiemelve és K_2 konstanssá összevonva:

$$\Delta t'_R = K_2 \left(\frac{T_0 + t_{k+1} \cdot v}{C \cdot e^{\frac{H(k+1)}{R(T_0+t_{k+1}v)}}} - \frac{T_0 + t_k \cdot v}{C \cdot e^{\frac{Hk}{R(T_0+t_kv)}}} \right) \quad (7)$$

Vezessük be az elúciós hőmérsékleteket, a következő egyenletekkel definiálva őket; $T_{k+1} = (T_0 + vt_{k+1}) = (T_k + \Delta T)$ valamint T_k -t a $(T_0 + vt_k)$ kifejezésre. Felhasználva ezeket, a (7) egyenlet az alábbiak szerint módosul:

$$\Delta t'_R = K_2 \left(\frac{T_k + \Delta T}{C \cdot e^{\frac{H(k+1)}{R(T_k+\Delta T)}}} - \frac{T_k}{C \cdot e^{\frac{Hk}{RT_k}}} \right)$$

Kiemelve T_k -t és C anyagi állandót a zárójelből és összevonva a K_2 állandóval, valamint a zárójel első törtjét a számláló összegére bontva adódik:

$$\Delta t'_R = K_3 \left(\frac{1}{e^{\frac{H(k+1)}{R(T_k+\Delta T)}}} + \frac{\Delta T}{T_k} \cdot \frac{1}{e^{\frac{H(k+1)}{R(T_k+\Delta T)}}} - \frac{1}{e^{\frac{Hk}{RT_k}}} \right)$$

almalmazva az algebrai $(1/a)^x = a^x$ azonosságot:

$$\Delta t'_R = K_3 \left(e^{\frac{H(k+1)}{R(T_k+\Delta T)}} + \frac{\Delta T}{T_k} \cdot e^{\frac{H(k+1)}{R(T_k+\Delta T)}} - e^{\frac{Hk}{RT_k}} \right)$$

kiemelve a zárójel második és első tagjából az exponenciális tényezőt:

$$\Delta t'_R = K_3 \left(e^{\frac{H(k+1)}{R(T_k+\Delta T)}} \cdot \left(1 + \frac{\Delta T}{T_k} \right) - e^{\frac{Hk}{RT_k}} \right)$$

Ezen a ponton a következő megfontolást alkalmazzuk. Méréseink szerint a $\Delta T/T_k$ tört soha nem haladja meg a 0.032-es értéket, ezért "1"-hez viszonyítva elhanyagolható. Az elhanyagolást alkalmazva a kifejezés a következőképpen egyszerűsödik:

$$\Delta t'_R = K_3 \left(e^{\frac{H(k+1)}{R(T_k+\Delta T)}} - e^{\frac{Hk}{RT_k}} \right) \quad (8)$$

A (8) egyenlet az alábbiak szerint rendezhető. Emeljük ki a zárójel teljes második tagját és vonjuk össze K_3 -mal, hiszen adott lineáris hőmérsékleti program esetén a benne szereplő értékek állandók. Így a következő kifejezést nyerjük:

$$\Delta t'_R = K_3 \cdot e^{\frac{Hk}{RT_k}} \cdot \left(e^{\frac{H(k+1)}{R(T_k+\Delta T)}} - 1 \right) = K_4 \cdot \left(e^{\frac{H(k+1)}{R(T_k+\Delta T)}} - 1 \right)$$

Az "e" kitevőjének rendezése és a lehetséges összevonások elvégzése után, valamint T_{k+1} -et helyettesítve $(T_k + \Delta T)$

helyébe a kitevő nevezőjében, a következő kifejezéshez jutunk:

$$\Delta t'_R = K_4 \cdot \left(e^{\frac{T_k \cdot H - H \cdot k \cdot \Delta T}{R \cdot T_{k+1} \cdot T_k}} - 1 \right)$$

A zárójelben lévő kifejezésre az alábbi egyszerűsítés alkalmazható: Ha

$$\frac{T_k \cdot H - H \cdot k \cdot \Delta T}{R \cdot T_{k+1} \cdot T_k} < 0.05 \quad (9)$$

akkor

$$\Delta t'_R = K_4 \cdot \left(1 + \frac{T_k \cdot H - H \cdot k \cdot \Delta T}{R \cdot T_{k+1} \cdot T_k} - 1 \right) \quad (10)$$

az, "y = e^{±x} = 1 ± x", ha x < 0.05 összefüggéssel teljesen analóg módon, az „e^x” függvény sorbafejtésének eredményeként.

A (9) egyenletben megfogalmazott feltétel a 6-22 szénatom tartományban teljesül, amint azt az 1. táblázat adatai és mérési eredményeink bizonyítják. A (10) kifejezés könnyen rendezhető és új konstansok kialakításával az alábbi formát nyeri:

$$\Delta t'_R = K_5 - K_6 \Delta T \quad (11)$$

ahol

$$K_5 = \frac{K_4 \cdot H}{R \cdot T_{k+1}} \quad \text{és} \quad K_6 = \frac{K_4 \cdot H \cdot k}{R \cdot T_{k+1} \cdot T_k}$$

A bizonyítás az érvényeségi $C_{szám}$ tartomány első és második tagjára adja meg az eredményt, de teljes indukcióval levezethető bármelyik kettő, következésképpen az összes tagra. A (11) egyenlet nyilvánvaló következménye, hogy a homológ sorok tagjainak retenciós idő különbsége állandó abban a szénatomszám tartományban, amelyben elúciós hőmérséklet különbségük (ΔT) állandó. Minthogy ΔT kifejezhető a következőképpen:

$$\Delta T = T_{k+1} - T_k = T_0 + t_{k+1} \cdot v - T_0 - t_k \cdot v = (t_{k+1} - t_k) \cdot v = \Delta t'_R \cdot v \quad (12)$$

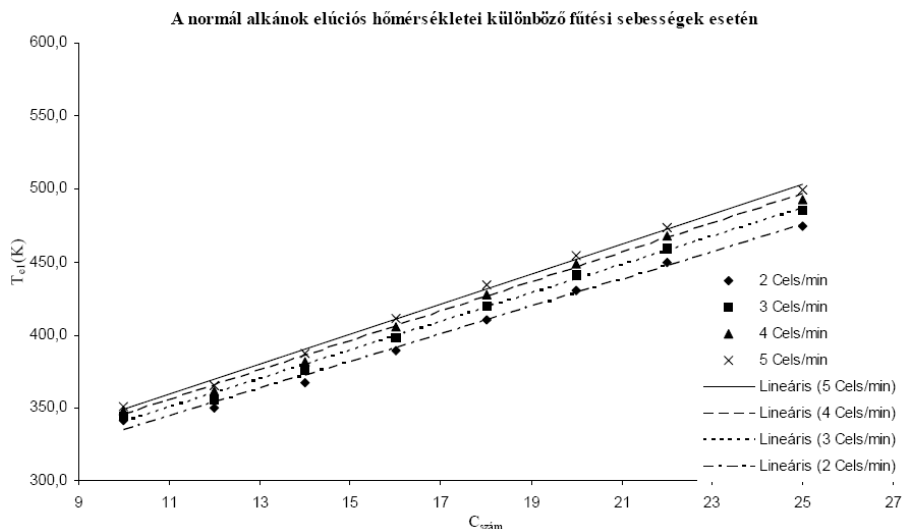
a (12) egyenletet (11)-be helyettesítve és újrendezve az alábbi összefüggéshez jutunk:

$$\Delta t'_R = \frac{K_5}{1 + K_6 \cdot v} = konst. \quad (13)$$

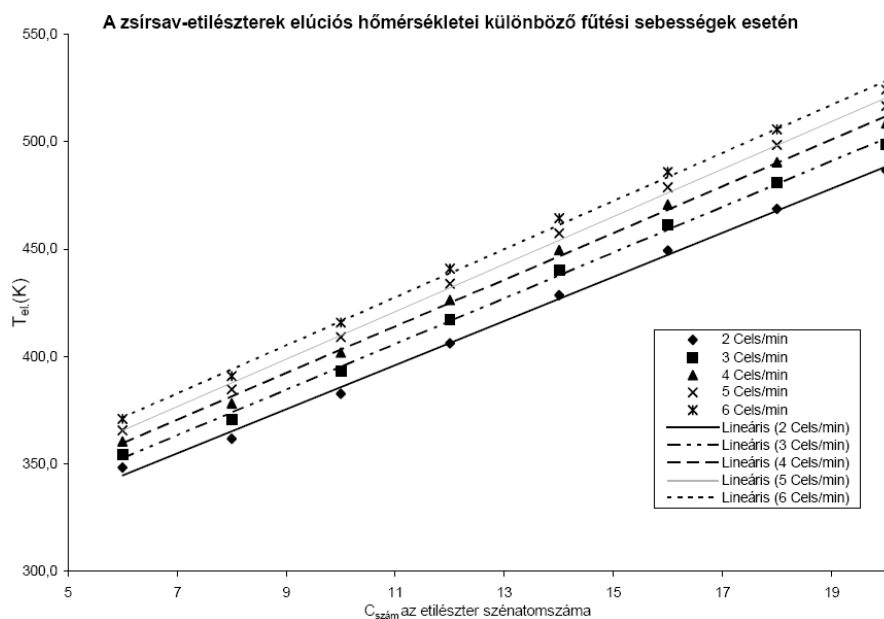
A (11) és (13) kifejezések pontos jelentése a következő: lineáris azaz állandó fűtési sebességű, izoterm szakaszt nem tartalmazó gázkromatográfiás elválasztás során a homológ tagok retenciós időinek különbsége állandó abban a szénatomszám tartományban, amelyben elúciós hőmérsékleteik különbsége (ΔT) állandó. A normál alkánokra a C_{12} - C_{22} szénatomszám tartományban a 3. ábra, a zsírsavetilészterekre vonatkozóan pedig a C_6 - C_{20} intervallumban a 4. ábra bizonyítja a fenti állítás igazságát. Minthogy a homológ tagok elúciója csaknem ekvidisztáns, alkalmasak arra, hogy a szeparáció során egy flexibilis "mérőföldkő" rendszer szerepét eljátszák, mert hozzájuk viszonyítva a minta-molekulák relatív helyzete nem változik. Ha ugyanis az egymást követő mérések során bármilyen okból a kromatográfiás rendszer felgyorsul a homológok

retenciós idői rövidebbé válnak, de különbségeik továbbra is gyakorlatilag egyenlők maradnak. Ha az elválásztás lelassul a retenciós idők megnövekednek, de ekvidisztánsak maradnak, így a mintamolekulák rájuk vonatkoztatott relatív helyzete nem változik. Ez a kijelentés feltételezi, hogy az elválásztás

sebességét befolyásoló hatás a homológok elúcióját a nem homológ tagok visszatartásával azonos módon befolyásolja, mely feltételezés nem feltétlenül igaz, ám az esetek döntő többségében teljesül.



3. Ábra. A n-szénhidrogének elúciós hőmérsékletei 2, 3, 4 and 5 °C/min fűtési sebesség mellett: A n-dekánt és a n-pentakozánt kivéve (és kihagyva az értékelésből) a ΔT értékek állandóak és kielégítik az ekvidisztáns elúció feltételeit lineáris hőmérséklet programozás esetén.



4. Ábra. A zsírsavetilészterek elúciós hőmérsékletei 2, 3, 4, 5, és 6 °C/min fűtési sebességnél: Az etilbutirátot kivéve a ΔT értékek állandóak és kielégítik az ekvidisztáns elúció feltételeit lineáris hőmérséklet programozás esetén.

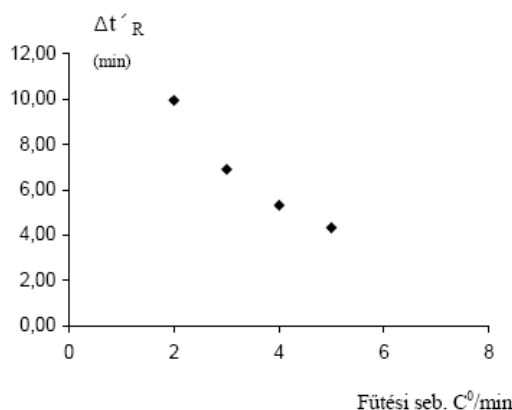
A (13) egyenlet logikai diskussziója további fontos következményeket tár fel. A kifejezés megjósolja, hogy a $\Delta t'_R$ a fűtési sebességnek hiperbolikus függvénye, mely állítás igaz voltát a normál szénhidrogénekre és zsírsavetilészterekre vonatkozóan az 5. ábra mutatja be. Mi több, az egyenlet helyesen interpretálja a retenciós idő különbségek alakulását extrém fűtési sebességek esetén. Zérus fűtési sebességnél ($v = 0$) a függvény ($\Delta t'_R$) nem száguld a végtelenbe mint a hiperbolikus függvények általában, hanem konstans (K_s) értéket vesz fel, annak megfelelően, hogy a homológok izoterm körülmények között is elválásztathatók. „Végtelen” fűtési sebesség esetén pedig a

$\Delta t'_R$ nullává válik, vagyis a homológ tagok nem válnak el egymástól (valójában egyetlen komponens sem), amint az elméletileg is várható és a gyakorlatban is megfigyelhetjük.

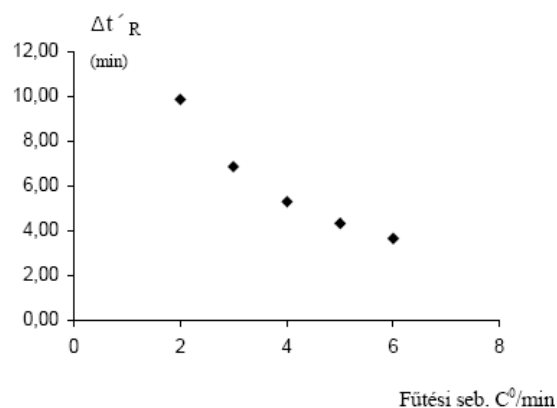
2. Következtetések

A termodinamikai levezetés és bizonyítás eredményeit összefoglalva leszögezhetjük, hogy sikerült a homológ sorozatok tagjainak elúciós viselkedését elméletileg értelmezni és megmagyarázni. A bizonyítás egyidejűleg a következő öt elvárást teljesíti:

A szomszédos normál alkánok retenciós idő különbségei a fűtési sebesség függvényében



A szomszédos zsírsav-etilészterek retenciós idő különbségei a fűtési sebesség függvényében



5. Ábra. A (13) egyenlet kísérleti bizonyítéka.

- elméleti és matematikai szempontból tiszta, egyszerű és koherens,

- összhangja a tapasztalatokkal elsőrangú, melyet a Kováts f. Retenciós Index rendszer és a Van den Dool & Kratz f. Programozott Hőmérsékleti Retenciós Index (PTRI) rendszer, valamint saját, az élelmiszer specialitások felismerése területén végzett kutatásaink igazolnak,

- a levezetés bebizonyítja, hogy az izoterm (Kováts f.) és a Van den Dool & Kratz f. programozott retenciós index rendszerek a homológ sorok tagjainak ugyanazon tulajdonságán alapulnak, egymással kauzális kapcsolatban állnak és fizikai-molekulaszerkezeti információ tartalmuk azonos,

- a tapasztalatokkal összhangban lévő és a logikai elvárásoknak megfelelő, helyes jóslatot ad a retenciós időkülönbség ($\Delta t'_R$) fűtési sebesség függésére szokványos és extrém értékek esetén is.

- A (13) relációt a $v = 0$ (izoterm mérés) esetére megoldva (ld. a következő, **Bizonyítás c.** fejezetet), az összefüggés a Kováts f. retenciós indexet leíró egyenletbe megy át, kétséget kizáróan bizonyítva a levezetés és az eredmény helytálló voltát.

Következésképpen, mélyen meg vagyunk győződve és szilárdan hisszük, hogy az elméleti bizonyítás és a tapasztalati megfigyelések véletlen egybeesése kizárható. Egyidejűleg hangsúlyozzuk azonban, hogy a fellelt összefüggések igen jó közelítésnek tekinthetők csupán. Érvényességük csak a vizsgált szénatom szám tartományokra terjed ki és a felhasznált termodinamikai függvények pontos értelmezése (pl. párolgási entalpia) is további megfontolásokat igényel. Elképzelhető, hogy a levezetett egyenletek nem tekinthetők szigorúan a homológ tagok elúciójára egyedül érvényes fizikai törvényeknek, egyszerűen csak jól leírják a jelenséget amire vonatkoznak.

1. Bizonyítás

A. Kiindulva a (13) egyenletből, izoterm körülmények

között ($v = 0$) az összefüggés a következő formára egyszerűsödik:

$$\Delta t'_R = K_5 = konst.$$

A korábbiak szerint:

$$K_5 = \frac{K_4 \cdot H}{R \cdot T_{k+1}},$$

de az izoterm körülmények miatt $T_{k+1} = T_k$, azaz

$$\Delta t'_R = K_5 = \frac{K_4 \cdot H}{R \cdot T_k}$$

Továbbmenve:

$$\Delta t'_R = K_5 = \frac{K_4 \cdot H}{R \cdot T_k} = K_3 \cdot e^{\frac{H \cdot k}{RT_k}} \cdot \frac{H}{R \cdot T_k}$$

Behelyettesítve K3-ba:

$$\Delta t'_R = K_5 = \frac{K_4 \cdot H}{R \cdot T_k} = K_3 \cdot e^{\frac{H \cdot k}{RT_k}} \cdot \frac{H}{R \cdot T_k} = \frac{R \cdot T_k}{M_L \cdot K' \cdot C} \cdot e^{\frac{H \cdot k}{RT_k}} \cdot \frac{H}{R \cdot T_k}$$

Az egyszerűsítések elvégzése után az eredmény:

$$\Delta t'_R = \frac{H}{M_L \cdot K' \cdot C} \cdot e^{\frac{H \cdot k}{RT_k}} \quad (14)$$

B. A Kováts indexet kifejező (6) egyenletből kiindulva a homológ sor első és második tagjára az alábbi levezetés adódik:

$$\Delta t'_R = K \cdot b^{k+1} - K \cdot b^k = K \cdot b^k (b - 1) = K \cdot b^k \left[\left(e^{\frac{H}{RT_k}} \right)^1 - 1 \right]$$

miután $H/RT_k < 0.05$ a zárójelben az exponenciális tag helyett az alábbi kifejezést írhatjuk:

$$\left(e^{\frac{H}{RT_k}} \right)^1 = 1 + \frac{H}{RT_k}$$

azaz az egész kifejezés helyett a következőt:

$$\Delta t'_R = K \cdot b^k \left(1 + \frac{H}{RT_k} - 1 \right) = K \cdot b^k \cdot \frac{H}{RT_k}$$

“K” és “b” helyére behelyettesítve:

$$\Delta t'_R = \frac{R \cdot T_k}{M_L \cdot K' \cdot C} \cdot e^{\frac{H \cdot k}{RT_k}} \cdot \frac{H}{RT_k}$$

ahol az egyszerűsítések elvégzése után az eredmény:

$$\Delta t'_R = \frac{H}{M_L \cdot K' \cdot C} \cdot e^{\frac{H \cdot k}{RT_k}} \quad (15)$$

Mint látható a (14) és (15) kifejezés tökéletesen megegyezik. A Kováts f. izoterm, valamint az állandó fűtési sebességgel

A Possible Theoretical Description of the Index Systems Based on the Elution Behaviour of the n-Alkanes

By substituting the saturated vapor phase tension of the pure normal hydrocarbons described by the Clausius-Clapeyron law into the accepted expression of the specific retention volume ($V_{g,T}$), a theoretically coherent and relatively simple mathematical evidence of the elution behaviour of the homologous members has been deduced. It gives exponential retention time dependence on carbon number for isothermal, and nearly equidistant (*i.e.* approximately linear retention time dependence on carbon number) elution for linear temperature programmed gas chromatographic runs.

The logical analysis of the deduced equations leads to consequences of importance:

- Relations (6) and (13) of the isotherm and linear temperature programmed cases enlighten and explain the theoretical background of the exponential and equidistant elution behaviour of the members of homologous series.

- The deduction clearly proves, that the Kováts and Van den Dool & Kratz indices are based on the same features of the homologous series members' molecules. They are in causal relationship with each other and their physico-chemical *i.e.* molecule-structural information is identical,

- The expression of the linear temperature programming case predicts, that $\Delta t'_R$ depends on the speed of heating in accord with a

programozott elválasztást leíró egyenlet a $v=0$ határesetben, a homológ sor egymást követő tagjainak redukált retenciósidő ($\Delta t'_R$) különbségére ugyanazt az eredményt szolgáltatja. Következésképpen a két egyenlet azonos fizikai tartalmat fejez ki, az első az izoterm, a második pedig az izoterm szakaszt nem tartalmazó, állandó fűtési sebességű lineáris hőmérséklet programozású mérés estére vonatkozóan.

Hivatkozások

1. Kováts, E. *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 1915-1932.
2. Korány, K., Amtman, M. *J. Food Comp. Anal.* **2005**, *18*, 345-357.
3. NIST Chemistry WebBook **2005**:<http://webbook.nist.gov>
4. Van den Dool, H., Kratz, P. D. *J. Chromatogr.* **1963**, *11*, 463-471.

hyperbolic function. The truth of this statement for hydrocarbons and fatty acid ethyl esters is proved by measurements. Furthermore, the relation correctly interprets the retention time difference of the subsequent members under extreme programming conditions. At zero rate heating (*i.e.* $v = 0$) $\Delta t'_R$ remains a finite value (of a constant) and does not run into infinity (the constituents can be separated under isothermal conditions, as well). At “infinite” high rates of heating, $\Delta t'_R$ turns zero and the homologous members (all compounds in fact) elute together without separation as it is expected and observed experimentally.

- If the second relation is solved at $v = 0$ (isotherm run) condition, it converts to the form of the Kováts Index isotherm case equation, undoubtedly proving the truth of the expressions deduced and that of the whole evidence process.

The final expressions are in close correlation with the experimental results. At the same time, it must be emphasized that the equations deduced apply certain negligence. Their validity is limited to the carbon number intervals (C_{12} - C_{22} for n-alkanes and for C_6 - C_{16} acid carbon range of fatty acid ethyl esters) discussed above in the article. The precise interpretation of the thermodynamic functions (*e.g.* vaporization enthalpy) used in the deduction needs further considerations. A special emphasis is placed on the fact that only good approximations have been found not strict physical laws. They merely describe the investigated phenomenon sufficiently.

A számításhoz kémia alkalmazása az ipari fejlesztésben

MUCSI Zoltán,^{a,b,*} KEGLEVICH György,^a HERMECZ István,^{a,b*}

^aBudapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémiai és Technológia Tanszék, 1521 Budapest

^bSanofi Aventis, CHINOIN ZRT, 1045 Budapest, Tó utca 1-5

1. Bevezetés

A szerves vegyipar gyógyszeripari és finomkémiai ágazata viszonylag kis mennyiségű, de nagy értékű anyagokat állít elő. Napjainkban a gyógyszeripart újabb és újabb kihívások érik. A 20. század végére az originális gyógyszerkutatás a világ egyik legköltségesebb kutatási és fejlesztési tevékenységévé vált. Egy originális gyógyszer átlagos kifejlesztési költsége mára meghaladja az egy milliárd dollárt. A korszerű gyógyszerkutatás és kémiai fejlesztés a legtöbb természettudományos terület együttes alkalmazását igényli. A számítógépek teljesítménynövekedésének köszönhetően, az elméleti kémia egyre inkább teret nyer ebben a folyamatban. A felfedező kutatás a 90-es évek elején kezdte alkalmazni az elméleti módszereket „virtuális screening”-re és QSAR feladatok megoldására, kiegészítve a kísérleti munkát, a hatékony gyógyszermolekula megtalálását. A gyógyszerkutatás gyógyszerfejlesztés ága (ezen belül a kémiai fejlesztés) azonban még ma sem használja az elméleti módszereket kellőképpen. Különösen áll ez a kis molekulákkal kapcsolatos fejlesztésekre.

Felmerül a kérdés, hogy a kis molekulákkal foglalkozó kémiai fejlesztés miért alkalmazza alig az elméleti módszereket. A kérdésre a lehetséges válaszok:

1. A kísérleti kémia hatalmas adathalmazal és egyszerűen alkalmazható szabályokkal rendelkezik és a felhalmozódott ismeretanyag könnyen és logikusan kereshető.

2. A kísérleti munka és ennek analízise általában gyorsan elvégezhető, ami egyértelmű és pontos eredményt szolgáltat.

Nem mindig áll fenn azonban ez a helyzet, és ilyenkor az elméleti kémia hatékonyan segíthet a probléma gyors megoldásában. Az elméleti kémia akkor jelenthet komoly vagy nélkülözhetetlen segítséget, ha

1. Nem áll rendelkezésre megfelelő irodalmi háttér vagy túl komplex a probléma, vagy

2. A kísérleti megvalósítás hosszadalmas, bonyolult vagy lehetetlen.

Az alkalmazásokat tekintve három fő csoportot különböztethetünk meg:

1. A mért spektroszkópiás adatok (IR, NMR, UV) értelmezése.

2. Mechanizmusok felderítése (melléktermékek keletkezésének az értelmezése).

3. Oldószerhatás becslése.

A továbbiakban ezekre mutatunk be ipari példákat ahol, egyszerű feladatok gyors megoldásában aknáltuk ki az elméleti kémia lehetőségeit.

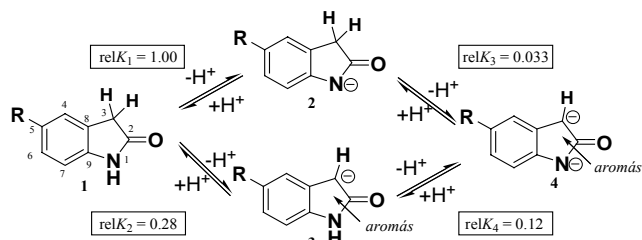
2. A mért spektroszkópiai adatok értelmezése

Az első és legegyszerűbb alkalmazás a mért spektroszkópiai adatok értelmezése számolt spektroszkópiai értékek alapján.

2.1. Indolinon deprotonálása

A ReactIR készüléket gyakran alkalmazzák adatgyűjtésre reakciók mechanizmusának a felderítésénél,¹⁻⁶ azonban a reakció egyes nem izolált intermediereinek IR spektruma többnyire nem ismert az irodalomban. Így, a reakció követése során jelentkező egyes sávok asszignálása kísérleti analógiák hiányában nehézségbe ütközhet. Egyszerűbb molekulák IR spektruma viszont megfelelő oldószermodell segítségével igen pontosan és gyorsan jósolható már akár DFT számolással 6-31++G(d,p) is. Ezen számolások birtokában már a kísérletileg kapott *in situ* IR spektrumok könnyen asszignálhatóak. Az első példában az indolinon deprotonálódását vizsgáltuk katalitikus mennyiségű erős bázis jelenlétében.⁷ A kialakult indolinon aniont a továbbiakban metil-akriláttal reagáltatva N¹-en illetve C³-on alkilezett származékhoz jutunk. A kérdés az volt, hogy melyik helyen következik be először a reakció. Az indolinon két helyen, az N¹-es és a C³-as helyzetekben deprotonálódhat, de ezen deprotonált származékok mellett a kétszeresen deprotonált származék megjelenése is elképzelhető. Az elméleti számolások⁸ során [B3LYP/6-311++G(2d,2p)⁹/PCM¹⁰ (Polarizable Continuum Model) (Me₂SO)] minden esetben úgynevezett explicit-implicit oldószermodell alkalmaztunk, ami figyelembe veszi az indolinonmolekula NH csoportja és a Me₂SO oxigénje közötti erős hidrogénkötést.⁷ Az elméleti számolások alapján a két deprotonálási állandó egy nagyságrenden belül van, azaz az N¹ deprotonálódás csak ötször kedvezőbb, mint a C³ deprotonálódás (1. ábra). Az első olvasásra talán szokatlanak tűnő eredmény annak tudható be, hogy a C³ deprotonálódás során kialakuló indolinon C³-anion egy 10π elektronos aromás rendszer, amelynek stabilitása vetekszik az indolinon N¹-anionéval. Az indolinon Me₂SO-ban mért IR spektruma egy jól definiált karbonilsávot mutat (1707 cm⁻¹, 1. táblázat). Ez az érték igen jó egyezésben van a karbonil IR-rezgés számolt frekvenciájával (1717 cm⁻¹). Egy ekvivalens t-BuOK bázis hozzáadásakor a mért spektrumban a karbonilsáv jól definiált marad és a kisebb értékek felé, 1521 cm⁻¹ értékre tolódik el, ami valamelyik anion karbonilsávjának felel meg. De melyiknek? A számolt karbonilrezgés az N¹-anion esetében 1544 cm⁻¹, míg a C³-anion esetében 1562 cm⁻¹ értéknél található. A

mért karbonilrezgés értékéhez az N¹-anion számolt értéke áll közelebb, tehát az indolinon Me₂SO-ban bázis hatására főleg az N¹ helyzetben deprotonálódik. A továbbiakban ez az anion reagál a metil-akriláttal. Az indolinon Me₂SO-os oldatához adott további t-BuOK bázis jelenlétében (10 ekv.) a karbonilsáv tovább tolódik az alacsonyabb értékek felé (1440 cm⁻¹), ami kiváló egyezést mutat a dianion karbonilrezgésének számolt értékével (1448 cm⁻¹).



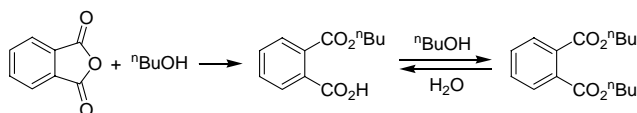
1. Ábra. Az indolinon (1) deprotonálódási egyensúlya és a számolt relatív egyensúlyi állandók (relK).

1. Táblázat. Az indolinon (1) és a deprotonálódáskor létrejövő anionok (2-4) IR karbonilsávjának mért és számolt hullámhosszadatai (cm⁻¹).

	1	2	3	4
Mért	1707	1521		1440
Számolt	1717	1544	1562	1448

2.2. Ftálsavanhidrid észteresítése butanollal

A ftálsavanhidrid → dibutil-ftalát átalakulást szintén ReactIR készülékkel tanulmányoztuk.² A gyakorlati szempontból is fontos reakció első lépése egy alkoholmolekula addíciója, míg a második lépés egy egyensúlyi észteresítés (2. ábra).

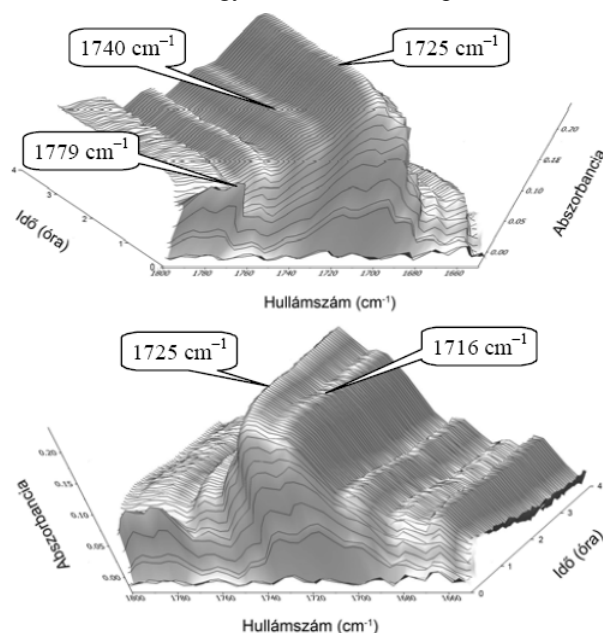


2. Ábra. A ftálsavanhidrid kétféle lépésű reakciója butanollal.

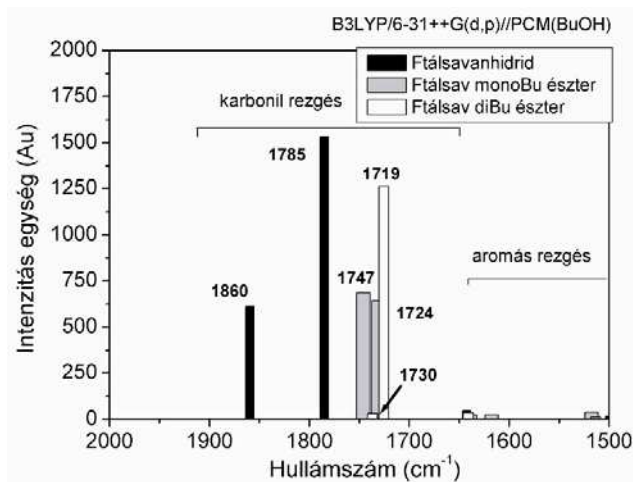
A reakciót katalizátor nélkül 20-szoros mennyiségű butanolban végeztük. A vízleválasztáshoz Marcusson-feltétet alkalmaztunk. A 3-dimenziós IR spektrum jellegzetes szegmensének két különböző nézetét a 3. ábra mutatja.

A reakcióelegy 3-dimenziós IR spektrumát tanulmányozva megállapítható, hogy a kezdetben 1779 és 1860 cm⁻¹-nél jelentkező anhidrid karbonilsávok viszonylag gyorsan eltűnnek, míg 1725 cm⁻¹-nél a diészter karboniljele fokozatosan jelenik meg (3. ábra). Két további elnyelés 1740 ill. 1716 cm⁻¹-nél a ftálsav-félészter intermedierhez rendelhető, amelyek a reakció előrehaladtával a dibutil-ftalát 1725 cm⁻¹-nél jelentkező intenzívebb, egyre növekvő és szélesedő sávjára szuperponálódnak. A harmonikus oszcillátor modell alkalmazás elméleti számolások [B3LYP/6-31++G(d,p)⁸/PCM⁹ (BuOH)] azt jósolták, hogy a ftálsavanhidrid karbonilrezgései 1785 cm⁻¹-nél, a diészteré 1719 cm⁻¹-nél, míg az intermedieré 1747 és 1724 cm⁻¹-nél jelennek meg. A számítások szerint ez utóbbi rezgések közel fele olyan intenzitásúak, mint a diészter karbonilrezgései, ezért a kísérleti spektrumban nem tudnak önállóan érvényesülni. A ftálsavanhidrid, az intermedier és a diészter

1:1:1 arányú keverékének számított IR spektrumrészletét a 4. ábrán láthatjuk. Ez a vizsgálat jó példa arra, hogy a kísérletileg kapott spektrumokat számítások segítségével akkor is értékelni tudjuk, ha az egyes komponensek IR sávjai nem azonosíthatóak egyértelműen a mért spektrumban.



3. Ábra. A ftálsavanhidrid és butanol egy lépésben megvalósított észteresítési reakciójának követése FTIR spektroszkópiával.

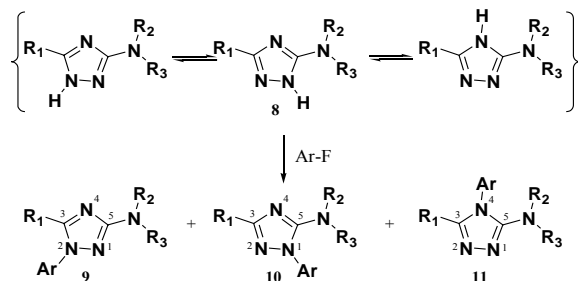


4. Ábra. A ftálsav-észteresítés komponenseinek számított IR spektruma (Au: arbitrary unit)

2.3. 1,2,4-Triazolok NMR asszignációja

Az NMR spektroszkópia az egyik leghatékonyabb szerkezetvizsgáló, és szerkezet-meghatározó módszer amivel gyakorlatilag minden kémiai szerkezeti problémára válaszolni lehet. Számos esetben, azonban a rutin NMR spektroszkópiai módszerek nem alkalmazhatóak és csak igen szofisztikált és időigényes NMR módszerekkel lehetne esetleg eredményeket elérni. Az 5. ábrán látható, aromás elektrofil szubsztitúció egyetlen terméként izolált 1,2,4-triazolszármazék pontos kémiai szerkezete rutin 1D és 2D, ¹H, ¹³C, ¹⁵N spektrumok alapján nem azonosítható egyértelműen. Ebben az esetben rendelkezésre álltak a nitrogénatomok pontos ¹⁵N eltolódásai, azonban megfelelő

irodalmi analógiák hiányában ezen eltolódások sem voltak segítségünkre. Az NMR spektrumok rutin számolása mára már megoldott, és mind a három lehetséges termékre (**9**, **10**, **11**) a számolásokat elvégeztük {GIAO módszer B3LYP/6-31+G(d)[PCM(Me₂SO)] szinten optimált geometriákon}⁷⁻⁹ (2. táblázat). Hasonlóságot csak a **9**-es triazolszármazékokra számolt ¹⁵N kémiai eltolódásoknál látunk, ezért kijelenthetjük, hogy az arilcsoport az N²-re támadt.



5. Ábra. A triazol (**8**) lehetséges tautomerei és az aromás nukleofil szubsztitúció lehetséges termékei (**9**, **10**, **11**).

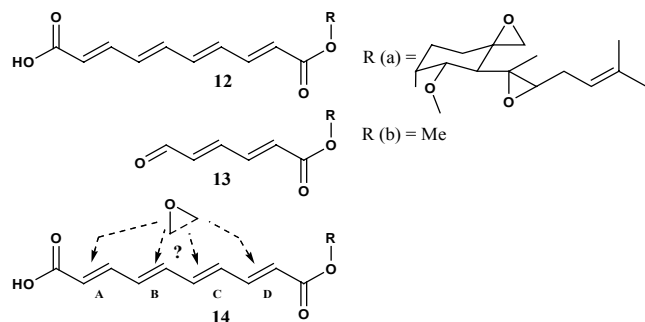
2. Táblázat. Az egyetlen, izolált termék (**X**) mért és a lehetséges termékek (**9-11**) számolt ¹⁵N kémiai eltolódásai (ppm).

N atom	Mért	Számolt		
	X	9	10	11
N ¹	254	246	120	128
N ²	89	78	76	201
N ⁴	46	34	212	41

Később, röntgendiffrakciós vizsgálatokkal egyértelműen igazolni tudtuk, hogy a kapott termék tényleg a **9**-es vegyület, megerősítve az elméleti számolások eredményeit. Végül érdemes megemlíteni, hogy a számolások egy napig tartottak, míg a röntgenvizsgálatok csak fél év múlva szolgáltatták az eredményt, így a gyors elméleti számolásoknak köszönhetően a preparatív vegyész már másnap folytathatta munkáját.¹¹

2.4. Szennyezők azonosítása számolt UV spektrumok alapján

A reneszánszát élő fumagillin gyógyszerhatóanyag (**12a**) kémiai szerkezetéből kifolyólag igen bomlékony molekula és 26 különböző ismert szennyezője van, mint például a **13**-as számmal jelölt szennyező (**6. ábra**).



6. Ábra. A fumagillin (**12**) és az egyszerűsített modellként használt Me-származék (**12b**), illetve a **13**-as és **14**-es szennyezők kémiai szerkezete.

A **14a** szennyező tömegspektrometriás analízise során a

fumagillin molekulatömegénél 16 tömegegységgel nagyobb molekulatömeget mértek. A DAD (diode array detector) detektorral kapott UV spektrum alapján egyértelmű volt, hogy a tetraén-oldalláncon történt valahol az oxidáció és egy epoxides csoport képződött (**6. ábra**). Ennek pontos helyére azonban nem lehet következtetni. Ezért elméleti módszerrel [ZINDO módszer alkalmazása B3LYP/6-31G(d) szinten optimált geometriákon] számoltuk a négy lehetséges **14**-es szennyező egyszerűsített modelljén {**6. ábra**; R = Me; **14b[A]**, **14b[B]**, **14b[C]**, **14b[D]**} azok UV spektrumának első 10 sávját (**3. táblázat**). A módszer megbízhatóságának igazolására a **12b** és a régebben azonosított **13a** szennyező egyszerűsített modelljének (**13b**) UV spektrumát is kiszámoltuk (**3. táblázat**). A **12b** és **13b** szerkezetre számolt UV sávok kiválóan egyeznek a mért értékekkel, így bizthatunk abban, hogy a **14b[A]**–**14b[D]** szerkezetekre is megbízható eredményeket kapunk. A számolt értékek a **14b[B]** és **14b[C]** szerkezetekkel egyezik meg, így e szerkezeteket valószínűsíthetjük, ami arra utal hogy a **14a** számú szennyező szerkezete ezekkel analóg.¹¹ Mivel ezen szennyező mennyisége 0.5 % körüli, ezért kísérleti módszerekkel csak igen körülményes és hosszadalmas lehetett volna azonosítani. Megjegyezzük, hogy a gyógyszerhatóság az engedélyezési eljárás során a **14a** számú szennyező szerkezetének bizonyítását elfogadta.

3. Táblázat.

	Mért molekulatömeg (au)	Mért UV sáv (nm)	Számolt legintenzívebb UV sáv (nm)
12a	458.2	340-350	12b 342.6
13a	390.1	271	13b 270.4 14b[A] 302.6
14a	474.1	270	14b[B] 264.9 14b[C] 263.4 14b[D] 300.1

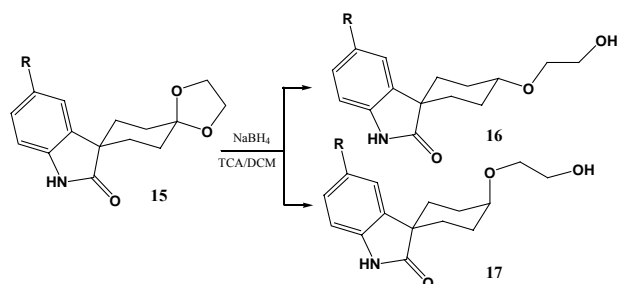
3. Reakció mechanizmus értelmezés

A kémiai fejlesztés célja, hogy a hatóanyagot minél tisztábban, hatékonyabban és reprodukálhatóan állítsuk elő. A végtermék tisztasága függ a melléktermékek mennyiségétől, ezért a mellékreakciók háttérbe szorítása fontos. A fő- és a mellékreakciók mechanizmusának részletes felderítése és megértése nagymértékben megkönnyítheti a fejlesztő munkáját. Sokszor azonban a melléktermékek keletkezésének mechanizmusa nem ismert, így nem lehet a képződésüket hatékonyan visszaszorítani.

3.1. Dioxolángyűrű redukív felnyitása

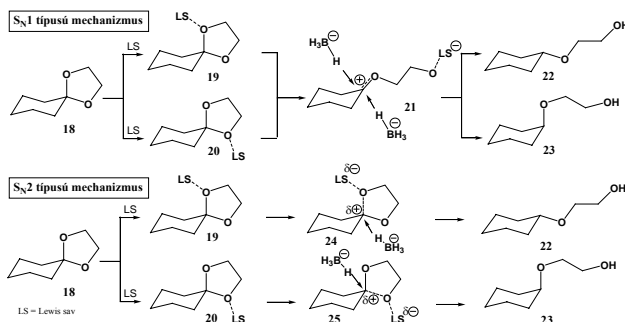
A dioxolángyűrű redukív felnyitása során keletkező –O–CH₂–CH₂–X– (X = O, NR, S ...) csoportot előszeretettel alkalmazzák két farmakofor csoport összekapcsolására. Az alkohol típusú átalakulási termék (X = OH) előállítására igen egyszerű. A megfelelő ketonból készített dioxolán gyűrűt Lewis sav jelenlétében NaBH₄-del fel lehet nyitni, és így a várt kiindulási alkoholhoz jutunk. Bizonyos esetekben, mint például az általunk tanulmányozott spiro-indolinon

származék (7. ábra, 15) átalakulásakor, a keletkező termék két sztereoizomer, egy *cisz* (**16**) és egy *transz* izomer (**17**) formában keletkezik, ahol csak az egyik, a **16**-os termék rendelkezik a kívánt térszerkezettel. A *cisz* és *transz* termékek arányát a Lewis sav minősége erősen befolyásolja, a termékarány (**16** : **17**) az 1:1 és a 6,69:1 között változott a Lewis sav minőségétől függően. Bár a 6,69:1-es termékarány már alkalmas volt a fejlesztésre, jogos kérdésként felmerült, hogy nem lehetne-e tovább növelni a kívánt termék mennyiségét, így növelve a termelést és a kémiai tisztaságot.



7. Ábra. Az tanulmányozott dioxolán (15) redukív gyűrűfelynyitása.

Ennek érdekében egy egyszerűbb modellvegyületen (8. ábra; **18**) elméleti módszerekkel valószínűsítettük a gyűrűfelynyitási reakció mechanizmusát. A bevezető lépés a Lewis sav komplexálódása a dioxolángyűrű valamelyik oxigénjén (**19**, **20**). A *cisz* terméket (**22**) az axiális (**19**), míg a *transz* terméket (**23**) az ekvatoriális oxigéneken komplexált dioxolángyűrűből (**20**) vezethetjük le. A reakció kétféle, egy S_N1 típusú és egy S_N2 -típusú mechanizmuson keresztül játszódhat le (8. ábra). Az S_N1 mechanizmus során, az erős Lewis sav felnyitja a dioxolángyűrűt (**21**), majd ezt követően, a BH_4^- anion gyors reakcióval redukálja a pozitívvá vált szénatomot. A másodrendű kinetikát követő S_N2 mechanizmus érvényesülésekor viszont a Lewis sav csak egy erős komplexet képez a dioxolángyűrű egyik oxigénjével, majd a BH_4^- anion egy lassú lépésben gyűrűfelynyitással egybekötve redukálja a spiroszénatomot (**24** és **25**). Míg az S_N1 mechanizmusnál nincs, addig az S_N2 mechanizmusnál erős sztereoselektivitás van, így akár 99:1-es termékarányt is el lehetne érni. Érdekes tehát a reakciót S_N2 mechanizmussal vezetni. Az elméleti számítások szerint az S_N2 mechanizmus aránya annál nagyobb, minél gyengébb az alkalmazott Lewis sav. A gyenge Lewis sav azonban nagymértékben lecsökkenti a reakció sebességét, ezért meg kell találni az optimumot.

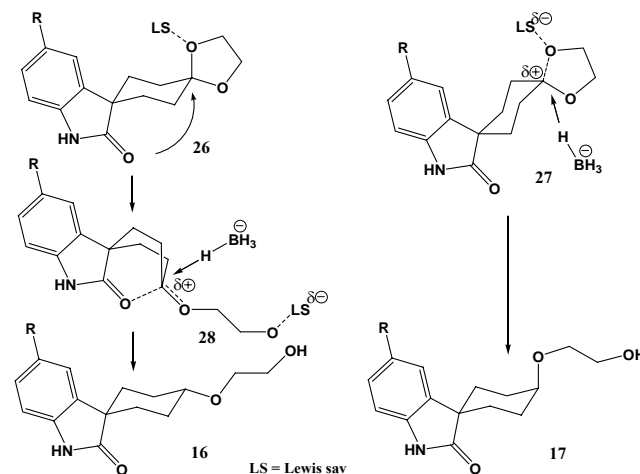


8. Ábra. Az elméleti modellezés során használt egyszerűsített modell (**18**) dioxolángyűrűjének felnyitása a S_N1 és S_N2 mechanizmusok szerint.

4. Táblázat.

Lewis sav	Mechanizmus	Termékarány (22 : 23)
CCl_3CO_2H	S_N2	99 : 1
BF_3	S_N2	89 : 1
$AlCl_3$	kevert S_N1 és S_N2	1.5 : 1
H^+ (super sav)	S_N1	1 : 1

A kísérletek szerint a triklórecetsav az optimális Lewis sav katalizátor, mert alkalmazásával a **15** dioxolánszármazékon kiváltott reakció még nem túl lassú (pár óra) és jelentős sztereoselektivitást (6.69:1) mutat. Az egyszerűsített modell (**18**) elméleti vizsgálatával kapott eredmény ezzel összhangban áll, viszont sokkal kedvezőbb termékarányt (99:1) jelez. Erre az ellentmondásra akkor találunk magyarázatot, ha a fentebb vázolt gondolatmenetnél figyelembe vesszük a **15** molekula teljes szerkezetét. Lewis sav hatására ebből két komplex képződik (9. ábra, **26** és **27**).



9. Ábra. A 15-ös molekula feltételezett redukív gyűrűfelynyitási mechanizmusa.

A komplexált **26** molekula dioxolángyűrűjének felnyitása viszonylag szelektíven játszódik le, mert miközben a 2-es helyzetű karbonilcsoport oxigénatomja stabilizálja a kialakuló karbokation centrumot, egyúttal meggátolja a BH_4^- támadását erről az oldalról (9. ábra). Így egy viszonylag stabilis intermedier alakul ki (**26** → **28**), és ezen keresztül játszódik le a redukció (**28** → **16**).¹¹ Ugyanakkor a BH_4^- anion támadása a **27** intermedier dioxolángyűrűjén karbonilcsoport árnyékoló hatása nélkül közvetlenül éri (**27** → **16**). A **15** molekula gyűrűjének felnyitásával képződő sztereoizomer termékek arányát a **28** és **27** intermedierek relatív energiájából számolhatjuk. Az kapott kb. 20 : 1 termékarány jó egyezésben van a kísérleti értékkel.

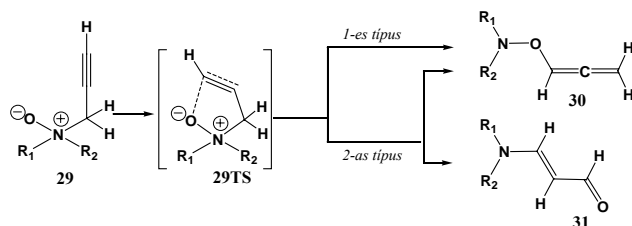
A fent bemutatott példa esetében, a kísérleti és elméleti módszerek kombinálása lecsökkentette a kísérleti munka idejét, mert a fejlesztőnek nem kellett a reakció optimalizálásával hónapokat eltöltenie. Az elméleti modellezés rávilágított arra, hogy a kísérletesen kapott termelés közel van az elméleti maximumhoz, és ezért nem érdemes tovább kísérletezni.

4. Oldószerszámítás becslése

Az alkalmas oldószer kiválasztása nemcsak a megfelelő szerkezetű, minőségű és mennyiségű termék előállításának nélkülözhetetlen feltétele, de az oldószer a reakciók sebességére is jelentős hatással van. Az oldószerszámítás egy komplex fizikai-kémiai jelenség, amelynek helyes modellezése igen nehezen valósítható meg, mivel több ezer molekula bonyolult dinamikai hatását kellene egyszerre figyelembe venni.

4.1. Tercier amin-*N*-oxidok átrendeződése

A selegilin gyógyszerhatóanyag egyik metabolitja az *N*-oxid származéka. Ez az *N*-propargil-*N*-oxid vegyület azonban könnyen tovább alakul más vegyületekké, amelyek mint további metabolitok jelennek meg, ezért a reakció kinetikai vizsgálata fontos információkat ad. Az ismert Meisenheimer átrendeződésen kívül (**29** → **30**), az *N*-oxid egy másik, addig ismeretlen átrendeződésben is részt vesz (**29** → **31**). A két reakció sebessége, valamint a két termék aránya (**30** : **31**) erősen függ az oldószertől.¹²⁻¹⁵ Bár a munkának fontos gyógyszerfejlesztési konzekvenciái is voltak, ez a tanulmány már túlmutat az egyszerű ipari alkalmazáson és alaptudományos kérdéseket is feszeget. A reakciót különböző oldószerekben tanulmányoztuk (5. táblázat) annak érdekében, hogy egy általános szabályt fogalmazhassunk meg az oldószer modellezésére.



10. Ábra. A selegilin (29) átalakulási útjai különböző oldószerekben.

5. Táblázat. A selegilin átalakulása különböző oldószerekben.

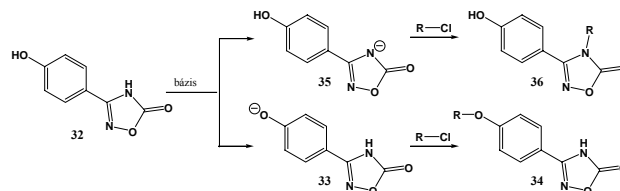
Reakció-sebesség	Aktiválási szabadentalpia		Termékarány 30 : 31	
	kísérleti k_{rel}	kísérleti ΔG_{TS}	elméleti ΔG_{TS}	kísérleti / elméleti
dioxán	0.11	89.0	86.69	1 : 0 / 1 : 0
MeCN	1.00	94.8	92.47	1 : 0 / 1 : 0
Me ₂ SO	0.67	95.9	92.64	1 : 0 / 1 : 0
CH ₂ Cl ₂	0.67	96.0	95.39	1 : 0 / 1 : 0
CHCl ₃	0.22	98.8	98.02	1 : 0 / 1 : 0
MeNO ₂	0.52	96.6	95.34	1 : 0 / 1 : 0
HOH	1.98x10 ⁻³	111.0	111.45	- / -
MeOH	3.26x10 ⁻³	109.7	110.86	1 : 0.4 / 1 : 0.2
tBuOH	0.0231	104.6	97.08	1 : 3.2 / 1 : 8.1

Megállapítottuk, hogy a vizsgált reakció szempontjából az oldószerek két csoportba oszthatók: aprotikus (1-es típusú) és protikus (2-es típusú) oldószerekre. Az 1-es típusú oldószerekben, gyors reakcióban kizárólag a **30** termék

keletkezik, míg a 2-es típusú oldószerekben két terméket (**30** és **31**) képződik (5. táblázat). Az **30** : **31** termékarányt az oldószer relatív permittivitása is befolyásolja.

4.2. (4-hidroxifenil)oxadiazolon alkilezése bázis jelenlétében

A (4-hidroxifenil)oxadiazolon (**32**) alkilezése bázis jelenlétében deprotonálódás után két helyen, egyrészt fenolos hidroxilcsoporton (**32** → **33** → **34**), másrészt az amid-nitrogén (**32** → **35** → **36**) történhet meg. A kívánt termék az *O*-alkilezett származék (**34**), míg az *N*-alkilezett molekula (**36**) melléktermék. A deprotonálódási lépés az *O*- (**33**) és az *N*-deprotonált intermediert (**35**) szolgáltathatja. Viszonylag gyors és egyszerű számításokkal előre jelezhetjük, hogy a kívánt reakció (**32** → **33** → **34**) inkább nagy relatív permittivitási állandójú (apoláros) oldószerekben domináns, míg kisebb relatív permittivitási állandójú oldószerekben a kétféle deprotonálódás közel azonos mértékben valósulhat meg, így termékegy jönné létre. A reakciót CH₂Cl₂-ban végezve valóban termékegyet kaptunk, míg *N*-metilpirolidinonban az *N*-alkilezett termék (**36**) már csak szennyezőként jelent meg.¹¹



11. Ábra.

6. Táblázat. A (4-hidroxifenil)oxadiazolon alkilezésekor képződő termékek megoszlási arányának (**34** : **36**) függése az oldószer permittivitásától, valamint az *O*- és *N*-deprotonált intermedierek ($X = 35$; $Y = 33$) szabadentalpia-különbségétől (ΔG_{X-Y}).

	ϵ_{rel}	ΔG_{X-Y} (kJ mol ⁻¹)	34 : 36
Vákuum	1	-56.51	0 : 100
CH ₂ Cl ₂	8.1	1.40	65 : 35
NMP	35.6	5.12	89 : 11
Me ₂ SO	46.0	5.65	91 : 9

5. Összefoglalás

Az elméleti kémiai számítások alkalmazása a tárgyalt hét ipari példában hozzájárult a gyakorlati megoldásokhoz. Az első példában egy indolszármazék alkilezését vizsgáltuk. A reakcióról készített kísérleti on-line IR spektrumban megjelenő elnyelési sávok asszignációját az elméleti módszerrel számolt IR spektrumok alapján tudtuk elvégezni. Számítások hiányában mind az asszignáció, mind a mechanizmus értelmezése nehézségekbe ütközött volna. Második esetként a dibutilftalát szintézisét tanulmányoztuk IR spektroszkópiás módszerrel, ahol a monobutilftalát intermedier IR sávjait sikerült azonosítani az elméleti úton számolt IR spektrumok alapján. Az elméleti módszerek az NMR eltolódások előrejelzését is lehetővé teszik. Az vizsgált triazol molekula arilezése során a három lehetséges termék közül csak egy keletkezett. A termék szerkezetét rutinszerű NMR mérésekkel nem lehetett

egyértelműen igazolni. A lehetséges termékek számított ^{15}N NMR spektrumai alapján azonban sikerült azonosítani a képződő termék szerkezetét. A negyedik példa szintén a spektroszkópia köréből való, ahol a fumagillin egyes szennyezőinek azonosítása a kísérletileg mért és az elméleti úton számolt spektrumok összehasonlítása alapján történt. A melléktermékek képződésének megértése igen fontos szerepet tölt be a gyógyszerfejlesztés során. A nem kívánt termékek keletkezésének visszaszorítása a legtöbb esetben intenzív kísérleti munkát igényel. Számítások alkalmazása lehetővé tette a bemutatott dioxolán-származék redukív gyűrűnyílásánál az előnyös reakciókörülmények beállítását. Végezetül két egyszerű példán keresztül bemutattuk, hogy lehet egy termékárány vagy reakciósebesség oldószerektől való függését számításokkal becsülni.

Hivatkozások

- Jenkins, F. A.; White, H. E. *Fundamentals of Optics*, McGraw-Hill, New York, **1976**, 4th Ed.
- Keglevich, G.; Csontos, I.; Novák, T.; Mucsi, Z.; Marosi, Gy.; Greiner, I. *Magyar Kémiai Folyóirat*, **2006**, *112*, 114–116.
- Sheridan, R.; Rein, A. *Research & Development*, **1991**, *33*, 100.
- Pintar, A.; Batista, J.; Levec, J. *The Analyst*, **2002**, *127*, 1535.

The Utilization of Computational Chemistry in the Industrial Development

The theoretical chemistry that may be considered as a relatively new discipline, has already been applied intensively in the discovery research, but is used rarely in the development phase of the industrial drug research. In this paper, some recent examples are provided demonstrating the possibilities for the application in the development phase, where the theoretical tools may provide the data faster than experiments or in a more accurate way. Moreover, the theoretical data give a good opportunity to look behind the scientific background of the chemical processes and promote the work of the preparative and the analytical chemists in industry. The seven industrial examples present a wide spectrum of applications covering the fields of structure determination, evaluation of mechanisms and syntheses. In the first example, a protonation-deprotonation equilibrium of an indolinone derivative followed by an alkylation step is discussed. The deprotonation may take place either on the NH, or on the CH₂ moiety, the driving force of which is aromatization. Using only experimentally obtained IR spectra, it is difficult to assign which group is deprotonated under basic conditions. By means of theoretical calculation of the IR absorptions, one can undoubtedly identify the measured IR bands. The second example is on the esterification of phthalic anhydride with butanol, where the assignment of the measured IR spectral data was again promoted by the theoretically predicted IR bands. The arylation of a triazole derivative served as the third case that may lead to three different products as a consequence of the presence of three N-atoms. The NMR identification of the single

- Rein, A. *SPIE – Optically Based Methods for Process Analysis*, Vol. 1681, **1992**, p. 49.
- Ende, D. J.; Preigh, M. J. *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, **2000**, *3*, 699.
- Leung, M.; Fréchet, J. M. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1993**, 2329.
- Sánta-Csutor, A.; Mucsi, Z.; Finta, Z.; Gönczi, Cs.; Halász, J.; Csikós, É.; Hermece I. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1769–1778.
- Minden elméleti számoláshoz a Gaussian 03 programot használtuk. Frisch M. J., at al. *Gaussian 03 6.0*, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003.
- a) Beke A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.; b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.; c) Mieliich, B.; Savin, A.; Stoll, H.; Preuss, H. *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *157*, 200.
- Foresman, J. B.; Keith, T. A.; Wiberg, K. B.; Snoonian, J.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 16098.
- Nem publikált eredmény.
- Szabó, A.; Hermece, I. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7219–7222.
- Mucsi, Z.; Szabó, A.; Hermece, I. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **2003**, *666–667*, 547–556.
- Szabó, A.; Galambos-Faragó, Á.; Mucsi, Z.; Timári, G.; Vasvári-Debreczy, L.; Hermece, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 687–694.
- Mucsi, Z.; Szabó, A.; Hermece, I.; Kucsman, Á.; Csizmadia, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7615–7631.

product formed proved to be too complicated as 1D and 2D NMR spectra and more sophisticated and longer methods should be applied to solve the problem. It is, however, possible to estimate the NMR chemical shifts of the different N-atoms of triazole easily by molecular computation, which made the assignment of the triazole compound unambiguous. Going to the fourth case, fumagillin that is a known pharmaceutical agent has 26 different impurities; most of them were determined, but “impurity 14” could not be identified undoubtedly by the MS and UV spectra registered. Computing the UV spectra of this impurity, one could choose the most probable chemical structure for “impurity 14”. Elimination of the formation of by-products is essential to obtain proper drug products. However, the optimization usually requires an intensive experimental work, that may be shortened by modelling and understanding the formation of the by-products by theoretical methods. An example is presented, where the reductive ringopening of a dioxolane ring gives two products and only one of them possesses the appropriate biological effect, while the other one appears as an impurity. The whole reaction was modelled by computation and the formation of the by-product was minimized. Finally, two reactions are presented, where the ratio of the products formed depends significantly on the solvent applied. In the first example, the solvent dependence of the *N*-propargyl-tertiary amine was modelled and understood theoretically. In the other example, the ratio of the two products formed in the alkylation of the oxadiazolone derivative was optimized to obtain the *O*-alkylated product exclusively.

Játék kismolekulákkal: telített heterociklusoktól a foldamerekig*

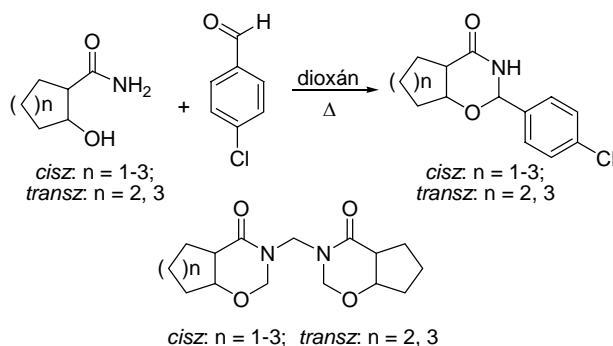
FÜLÖP Ferenc,** a Magyar Tudományos Akadémia levelező tagja

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerkémiai Intézet, Eötvös utca 6, 6720 Szeged

Amikor 1973-ban III éves hallgatóként elkezdtem ismerkedni a szintetikus szerves kémia csodálatos világával nem gondoltam, hogy ez a tudományterület ennyire rabul ejtő lesz. Az akadémiai székfoglaló előadásom során, és e helyen is megpróbálok impressziót adni az egyes állomásokról. Az előadást három fő fejezetre osztottam. A bemutatott példákban a legjellemzőbb szintéziseket és eredményeket próbálok ismertetni, természetesen csak kedvesnáló gyanánt. Az eredeti közleményekben a mélyebb részletek is megtalálhatóak. Bár e helyen elsősorban a szintetikus érdekességeket emeltem ki, munkám során a gyógyszerkutatói irány is mindig meghatározó volt, talán annak is köszönhetően, hogy a diplomám megszerzése után öt évig a Chinoin doktoránsa voltam.

1. Telített heterociklusok

A szintetikus szerves kémiával való ismerkedésem a telített gyűrűs 1,3-oxazin-4-on származékok szintézisével kezdődött. Tudományos diákköri munkám során a *cis*- és *transz*-2-hidroxi-cikloalkánkarboxamidokat aromás aldehidekkel reagáltatva a megfelelő tetrahydro-1,3-oxazin-4-onok állítottam elő¹ (1. ábra).

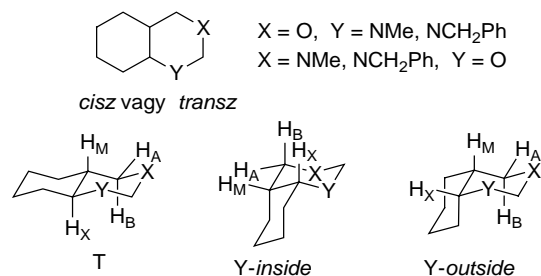


1. Ábra. Az első 1,3-oxazin-4-onok szintézise.

Az újonnan kialakuló C-2 aszimmetriacentrum konfigurációja olyan, hogy a heterogyűrű oxigénatomja melletti szénatomokon a hidrogének mindig azonos térállásúak.² Később igazoltuk, hogy a kialakuló aszimmetriacentrum konfigurációját mindig a domináns konformáció határozza meg. Amikor a fenti hidroxisavamidokat formaldehiddel reagáltattuk, akkor az ábrázolt metilénáthidalt oxazinok képződtek. A szintetizált vegyületek közül több jelentős gyulladáscsökkentő hatásának bizonyult.

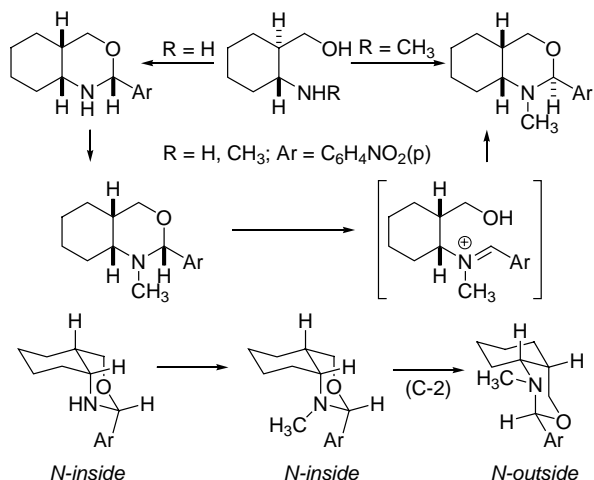
A ciklohexánnal kondenzált telített 1,3- és 3,1-oxazinok konformációit részletesen vizsgáltuk az alapgyűrűs molekuláknál, azaz a 2-helyzetben szubsztituens nem tartalmazó származékoknál. A szintézisekhez *cis*- és

transz, megfelelően szubsztituált 1,3-aminoalkoholokat használtunk, ezeket formaldehiddel reagáltatva alakítottuk ki az *N*-szubsztituált oxazingyűrűt. Sohár professzor úrral történő kooperáció keretében megállapítottuk, hogy az 1,3-oxazinok esetén az *Y-inside* konformáció a domináns, ugyanakkor a 3,1-izomerek esetén, amikor a ciklohexángyűrűhöz a nagyobb térkitöltésű *N*-metil vagy *N*-benzil szubsztituens kapcsolódik az *Y-outside* konformáció válik dominánsá, jelezve az *Y*-szubsztituens nagyobb térigényét (2. ábra). Amennyiben a gyűrűanelláció *transz*, enyhén torzult szék-szék konformáció jelenléte igazolható.³⁻⁶



2. Ábra. Alapgyűrű konformációk 1,3-oxazinoknál.

Ez a munka vezetett a későbbiekben ahhoz a felismeréshez, amelyben a diasztereoselektivitás és a domináns konformáció között egyértelmű összefüggést találtunk. Megállapítottuk, hogy az 1,3-aminoalkoholok gyűrűzárása során az *N-inside* konformáció dominanciája esetén a *cis* vegyületeknél mindig az azonos térállású hidrogének tartalmazó diasztereomer képződik szelektíven. *N*-metilszubsztituáció esetén ugyanakkor a C-2 hidrogén ellentétes térállással (fordított szelektivitással) alakul ki. Amikor az *N*-szubsztituálatlan 3,1-oxazinszármazékot metileztük sikerült egyetlen jól definiált terméket kapni, mely az NMR próbacsőben az enyhén savas deuterochloroformban gyűrűfelnilyást követően epimerizálódott, és a kedvezőtlen



3. Ábra. Diasztereoselektivitás és domináns konformáció.

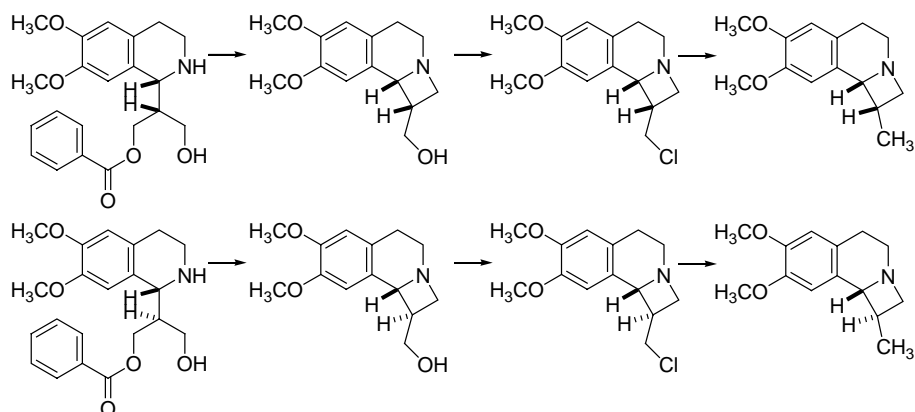
* A 2007 szeptember 18-án elhangzott székfoglaló előadás nyomán.

**Tel +36 62 545564, fax: +36 62 545705, e-mail: fulop@pharm.u-szeged.hu

N-inside konformációjú vegyület a termodinamikailag kedvezőbb *N*-outside formává alakult úgy, hogy a C-2 aszimmetriacentrum konfigurációja megváltozott (3. ábra). Az inverziót NMR vizsgálatok mellett röntgendiffrakciós vizsgálatokkal is alátámasztottuk.⁵

Komplikáltabb többgyűrűs heterociklusok szelektív szintézise mindig kihívás lehet a szintetikus szerves kémikus számára. Az 4. ábra egy ilyen gyors, egyszerű szintézist mutat be, ahol egy 3 aszimmetriacentrumos, két heteroatomot tartalmazó szteroidszarmazék szintézisét mutatom be. A szintézist mindösszesen három lépésben szelektív módon sikerült megvalósítani úgy, hogy homoveratrilaminból cikloalkénoxidokkal a megfelelő *transz*-szubsztituált 1,2-aminoalkoholokat készítettük el, majd klóracetilkloriddal alakítottuk ki a morfolingyűrűt. Ezután foszforoxikloriddal zártuk az izokinolingyűrűt. A redukciót két úton is megvalósítottuk, de mindig kizárólag egyetlen, az ábrán megjelölt diasztereomer képződését tapasztaltuk: a redukció során a termodinamikailag stabilabb diasztereomer képződik.⁶

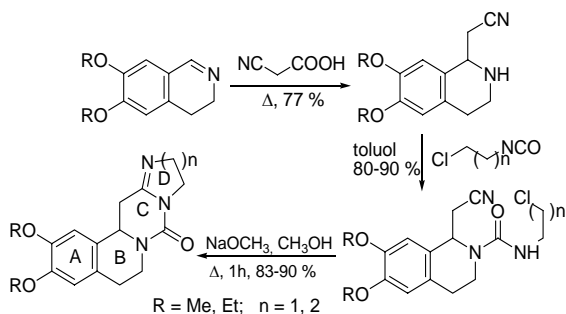
A tetrahydroizokinolinvázas vegyületek körében végzett munkáink közül két reakciósort szeretnék megmutatni.⁸⁻¹⁰



5. Ábra. Diasztereomer 1-szubsztituált azetizokolinolins szintézise.

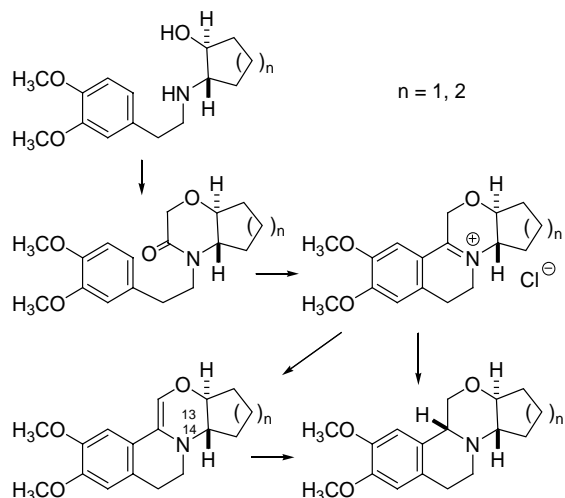
Ez tette lehetővé, hogy ezekből diasztereomer azeto[2,1-*a*]izokinolinokat állítsunk elő. Az első lépésben bázis jelenlétében zártuk az azetidinyűrűket. A képződött a hidroximetil-szubsztituált azetidinből halogénserét végeztünk, ezután pedig redukzív körülmények között alakítottuk ki az alapgyűrűs *cisz*- és *transz*-metilszubsztituált azetizokolinolinkat.^{9,10}

Egy másik, egyszerű négygyűrűs izokinolinvázas heterociklus szintézisét mutatja be a 6. ábra.



6. Ábra. Új gyűrűrendszerű tetracyklusok szintézise Bonnban.

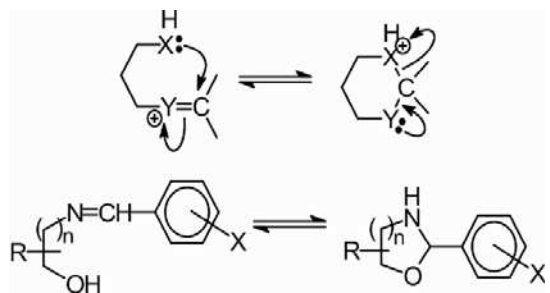
Az 1-metil-3,4-dihydroizokinolin metilcsoportjának reaktivitását kihasználva kétszeres formaldehid addíciót végeztünk,⁸ majd ezt követő *N*-acilezéssel és *N,O*-acilvándorlási reakcióval izoláltuk az ábrázolt diasztereomer *O*-acil származékokat (5. ábra).



4. Ábra. Az első heterosteroid szintézisünk.

A cyanometil-szubsztituált tetrahydroizokinolint a megfelelő dihydroizokinolinból malonsavfélnitrilrel állítottunk elő, melyet klór-alkil-izocianátokkal reagáltattunk, majd a képződő karbamid-származékból lúgos körülmények között domino gyűrűzárással alakítottuk ki a négytagú heterociklusokat, melyek a gyűrűrendszer első képviselői voltak.¹¹

2. Gyűrű-lánc tautóméria vizsgálatok

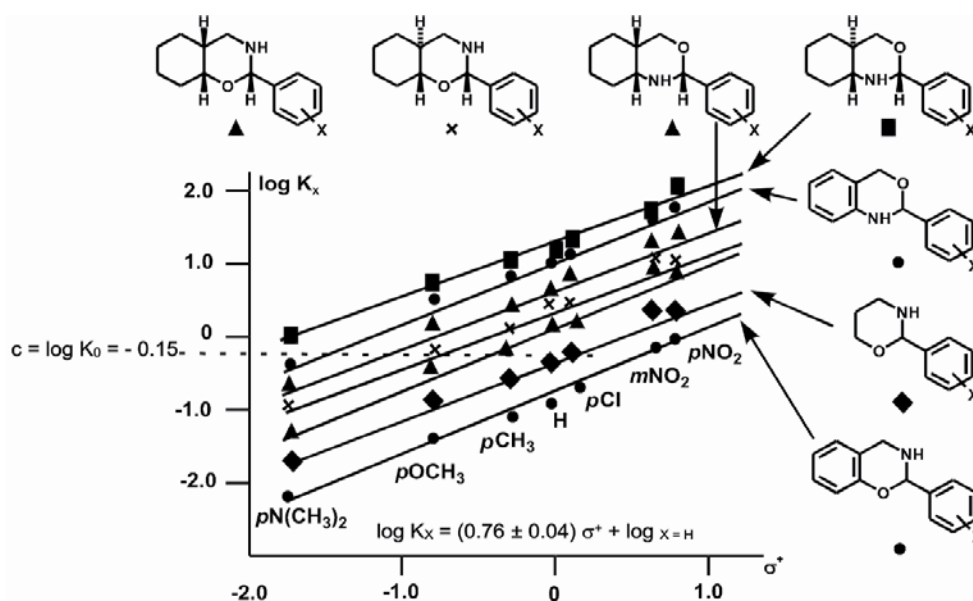


7. Ábra. Gyűrű-lánc tautóméria.

A telített 1,3-heterociklusok gyűrű-lánc tautomeriája, mely egy heteroatom heteropoláros kettős kötésre történő reverzibilis addíciója, részletesen tanulmányozott jelenség^{12,13} (7. ábra). Kvantitatív vizsgálatára az NMR spektroszkópia egyszerű módszer és igen pontos adatokat szolgáltat. E témával 1986-tól, első turkui tanulmányutamtól kezdve foglalkoztam és a területre jelenleg is vissza-visszatérünk. Annak ellenére, hogy a gyűrű-lánc tautomeria jól ismert folyamat, ma is találkozhatunk olyan közleményekkel, melyben a jelenséget nem ismerik fel, illetve nem pontosan értelmezik.

Az első vizsgált modellvegyületek Turkuban a ciklohexánvázis 1,3-aminoalkoholok voltak.¹⁴ Ezeket aromás aldehidekkel reagáltatva jól definiált, többségében kristályos termékek képződtek, melyeket NMR próbacsőben deuterokloroformos oldatban vizsgálva valamennyi

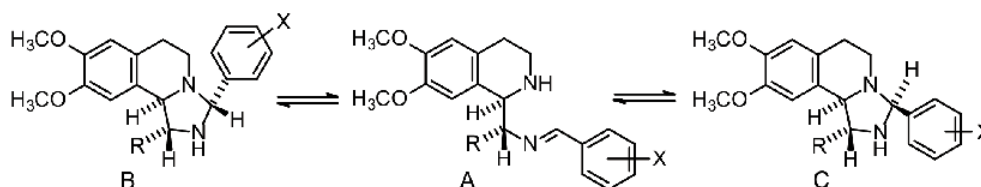
esetben gyűrű-lánc tautomer elegyeknek bizonyultak. Az első időszakban és a későbbiekben is vizsgáltuk a 2-es szubsztituens hatását a tautomeriára és megállapítottuk, hogy az egyensúly valamennyi esetben leírható a $\log K_x = (0,76 \pm 0,04) \sigma^+ + \log K_{x=H}$, ahol a K_x a gyűrű és a lánc formák arányát jelzi¹⁴ (8. ábra). Később a vizsgálatokat kiterjesztettük a megfelelő aromás analógokra és nagyszámú egyéb 1,3-aminoalkoholra is. Az előbbi egyenlet minden esetben érvényesnek bizonyult.¹⁵ A későbbiekben oxazolidinek tautomeriáját tanulmányoztuk,^{16,17} többek között a norefedrinből és norpszeudofedrinből származtatott vegyületeken keresztül.¹⁷ Itt háromkomponensű tautomer elegy (C-2 epimer gyűrűs formák és nyitott forma) jelenlétét tapasztaltuk és hasonló egyenlettel tudtuk leírni a szubsztituens-függést. A görbe meredeksége oxazolidinek esetén jóval kisebbnek bizonyult.^{18,19}



8. Ábra. Az 1,3-oxazinok tautomeriája.

Az *S,N*-heterociklusoknál a tautomer egyensúly csaknem minden esetben a gyűrűs forma irányába tolódik el. Néhány szélsőséges esetben, a 2-es szubsztituens megfelelő

kiválasztásával sikerült a gyűrű-lánc tautomeria egyértelmű bizonyítékait megtalálni. Az *S,N*-heterociklusok könnyű C-2 epimerizációja ugyanakkor mindig utal a tautomeriára.^{20,21}

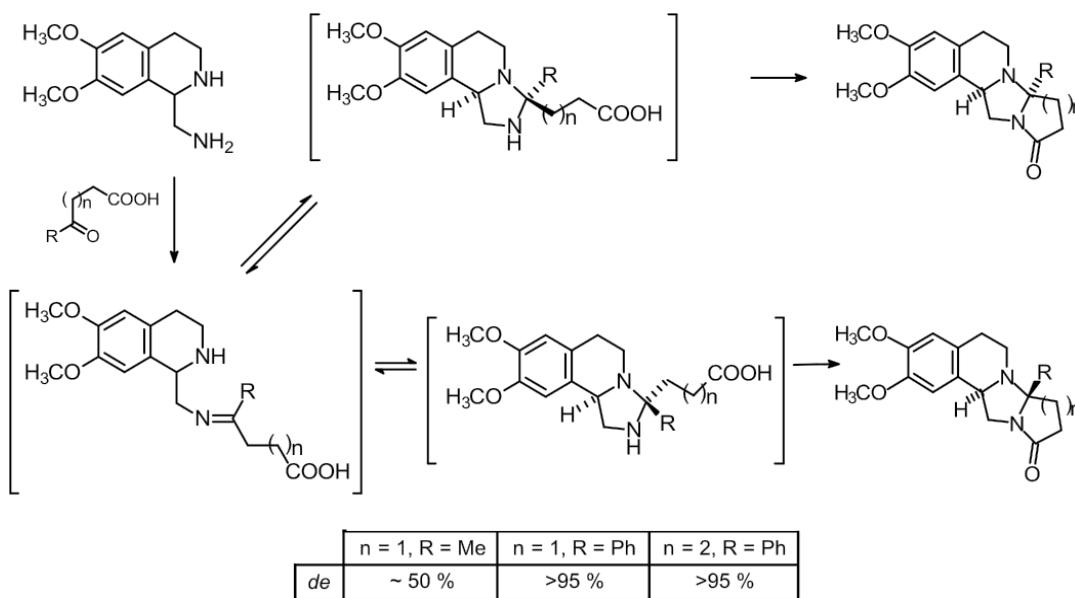


R	X	σ^+	A (%)	B (%)	C (%)
H	<i>p</i> NO ₂	0.79	4.0	70.3	25.7
H	<i>m</i> NO ₂	0.674	3.7	72.6	23.7
H	<i>p</i> Br	0.15	14.7	56.4	28.9
H	H	0	12.8	59.1	28.1
H	<i>p</i> OMe	-0.778	24.2	46.2	29.6
H	<i>p</i> NMe	-1.7	57.0	28.4	14.6
Me	<i>p</i> NO ₂	0.79	~ 0	87.2	13.8
Me	<i>p</i> OMe	-0.778	~ 0	85.9	14.1

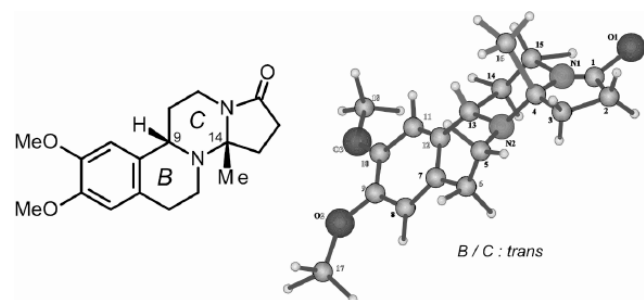
9. Ábra. A 3-aryl-imidazo[5,1-a]izokinolinok tautomerarányai (CDCl₃).

Az elmúlt években az *N,N*-heterociklusok tautomériája irányába fókuszáltunk.²²⁻²⁴ A 9. ábrán és a hozzá tartozó táblázatban az arilszubsztituált imidazoizokinolinok három komponensű tautomériájának arányait mutatjuk be. Az adatokból jól látható, hogy az *O,N*-heterociklusokhoz hasonlóan az aromás gyűrűn az elektronvonzó szubsztituensek a gyűrűs forma arányát, míg az elektronszívó szubsztituensek a nyitott forma arányát növelik. A metilcsoport jelenléte olyan mértékben növeli a gyűrűs formák stabilitását, hogy a nyitott forma nem detektálható. Az egyensúly itt is Hammett-típusú korrelációval írható le. Érdekes megfigyelni, hogy a két C-2 epimerre leírt egyenlet meredeksége különböző (10. ábra). Ezt a különbséget a két epimerben lévő eltérő anomer hatás eredményeként magyarázzuk.

Az *N,N*-heterociklusok gyűrű-lánc tautomériájának jelenléte többek között a 11. ábrán felírt dominó gyűrűzárások szelektivitását is magyarázza. Itt az aminometil-tetrahydroizokinolinból kiindulva keto-karbonsavakkal háromlépéses dominó reakció során diasztereomer tetraciklusok képződnek. A diasztereomer arányok jelentősen függenek az R szubsztituensről, ami az egyensúlyi reakciókban kialakuló gyűrűs formák relatív stabilitási különbségéből ered.^{25,26}



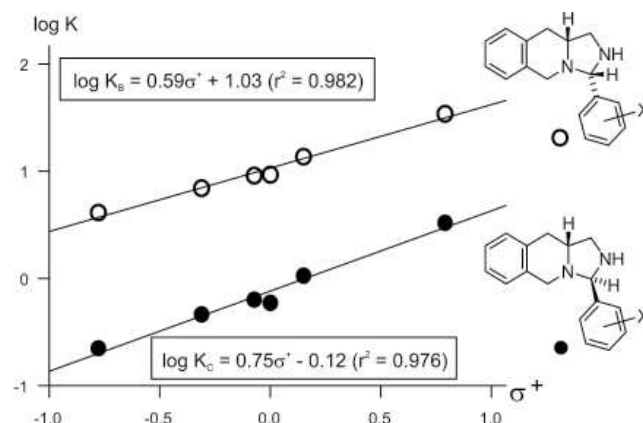
11. Ábra. Gyűrű-lánc tautomérián keresztül lejátszódó dominó gyűrűzárások.



12. Ábra. Egy újabb heteroszteroid.

Az utóbbi időben újabb modellvegyületeket vizsgáltunk az 1,3-oxazinok körében.²⁸⁻³² Itt a kiindulási anyagokat módosított Mannich reakcióval állítottuk elő, amikor

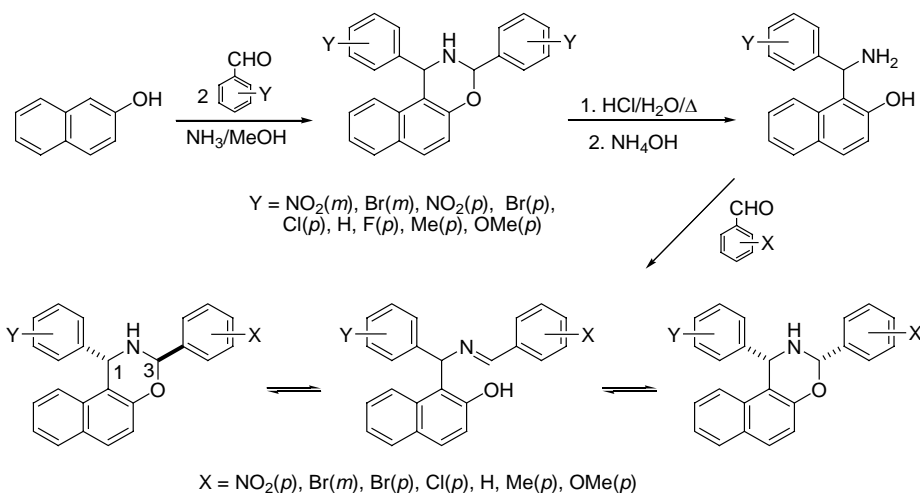
Hasonló dominó gyűrűzárással képződik a 12. ábrán bemutatott szerkezetű heteroszteroid aminoetil-tetrahydroizokinolin és levulinsav egy lépéses reakciójával. Fontos kiemelni, hogy ebben az esetben a gyűrűzárás végterméke kizárólagosan a feltüntetett szerkezetű diasztereomer.²⁷



10. Ábra. A 3-arylimidazo[1,5-b]izokinolinok Hammett korrelációi (CDCl₃).

2-naftol aromás aldehidek és ammónia reakciójakor naftoxazinok képződnek, mely savas körülmények között hidrolizálva adja az 1-aminometil-2-naftol származékokat (13. ábra). E vegyületek közül a fenilszubsztituált származék Betti bázisként ismert az irodalomban. Az aminometil naftolokból aromás aldehidekkel jól kristályosodó, határozott olvadáspontú anyagok képződtek, melyek deuterokloroformban háromkomponensű tautomer elegyként jellemezhetőek. Itt módunk volt két különböző aril-szubsztituens hatásának egyidejű vizsgálatára is.

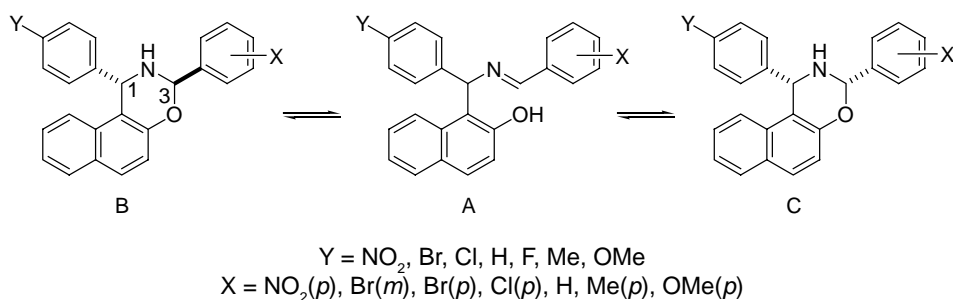
A két aromás szubsztituens egyidejű hatásának vizsgálatára Hansch analízist végeztünk, ahol vizsgáltuk az induktív és rezonancia hatásokat, továbbá az anomer hatást is. Mint a 14. ábrán bemutatott adatokból is jól látszik, a *transz* szubsztituált gyűrűs epimer és a nyitott



13. Ábra. Betti-bázisok és naftoxazinok.

forma közti egyensúlynál az induktív hatásnak és a Hammett-Brown konstansnak egyértelmű befolyása van

az egyensúlyra. A *cisz* epimer esetében csak utóbbinak van szignifikáns hatása. Mindez az aromás szubsztituensek eltérő térbeliség következménye.²⁸⁻³²



$$\log K = k + \rho_F^Y \sigma_F^Y + \rho_R^Y \sigma_R^Y + \rho^X \sigma^X$$

	k	ρ_F^Y	ρ_R^Y	ρ^X	r
A ⇌ B	0,32	0,33	- ^a	1,44	0,980
A ⇌ C	-0,53	- ^a	- ^a	1,30	0,971

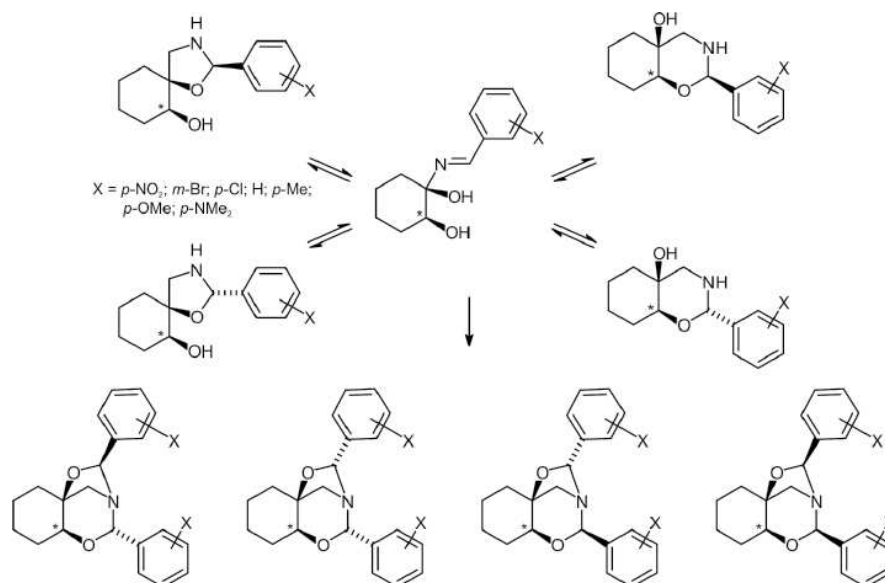
^a Nem szignifikáns

14. Ábra. Az egyensúlyok Hansch analízise (induktív és rezonancia hatás, anomer hatás).

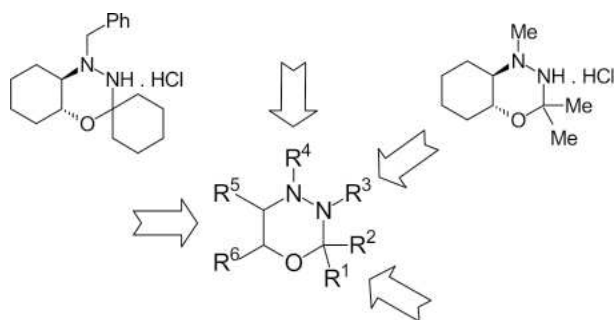
Egy igen komplikált egyensúlyi rendszert mutat be a 15. ábra. Az ábrán bemutatott amino-diolból kiindulva aromás aldehidekkel jól definiált kristályos termékeket nyertünk melyek oldatban ötkomponensű (két epimer oxazolidin, két epimer oxazin és egy nyitott forma) jellemezhetőek.³³ Ugyanakkor érdekes volt megfigyelni, hogy az NMR próbacsőben történő állás után újabb 4 termék azonosítható. Ezek mindegyike triciklusos oxazin-oxazolidin származék, melynek a képződése úgy magyarázható, hogy a nyitott gyűrűs Schiff bázisból az aldehid az enyhés savas oldatban történő állás során felszabadul, ez reagál a biciklusos gyűrűs vegyületekkel és adja a négy epimer triciklust³³ (15. ábra).

A gyűrű-lánc tautomeria vizsgálatainkat talán a véletlen szerencsének is köszönhetően a gyógyszerkutatói programban is használni tudjuk. A BioTie Therapies finnországi gyógyszerkutató vállalattal való együttműködésünk keretében VAP-1 (vaszkuláris

adhéziós protein) támadáspontú új gyulladásgátló szerek kifejlesztésén dolgoztunk 2000-2006. között.³⁴ Az első időszakban a Gyógyszerkémiai Intézetben az elmúlt évtizedekben előállított változatos szerkezetű, főleg telített heterociklusos származékokból álló vegyülettárak reprezentatív tagjai kerültek tesztelésre. Az első vizsgálatok során a legaktívabbnak a 16. ábrán bemutatott oxadiazin szerkezetek bizonyultak. E vegyületek közül a metilszubsztituált származékot a szerencsés véletlennek köszönhetően szintetizáltuk. A kiindulási hidrazinoalkohol tisztítása során oldószerként kevés acetont is használtunk: ekkor az oldószer ketonként reagálva adta a megfelelő oxadiazint. Az oxadiazinok az irodalomból ismertén szintén gyűrű-lánc tautomeriát mutató heterociklusok. Először a szerkezet optimalizálások során a bemutatott R¹-R⁶ szubsztituensek hatását, a relatív konfiguráció befolyását vizsgáltuk, továbbá konformációsán gátolt, ill. nitrogénhidfős analógokat is készítettünk.

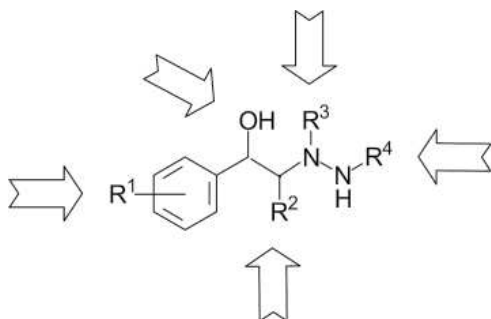


15. Ábra. Egy többkomponensű tautomer rendszer jellemzése.



16. Ábra. Szerkezet optimalizálások oxadiazinoknál

Mivel a molekula tautomer tulajdonsága révén prodrugként jöhet szóba, ezért a megfelelő nyitott hidrazinoalkohol szerkezetek optimalizálását is elvégeztük³⁵⁻³⁸ (17. ábra). Munkánk eredményeként egy vegyületen a BioTie Therapies a teljes preklinikai vizsgálatokat sikerrel befejezte és a kiválasztott gyógyszerjelöltből 3 kg szintézise az általunk megadott leírás szerint megtörtént. Sajnálatos, hogy a sikerek ellenére két évvel ezelőtti anyagi okok miatt a további fejlesztés leállt.

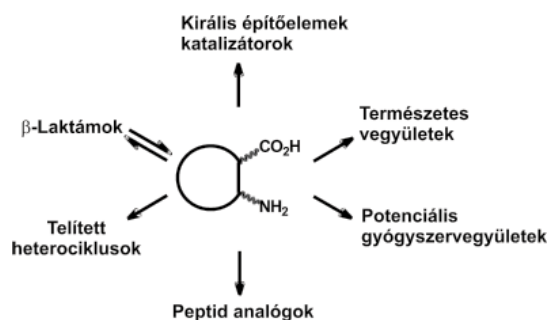


17. Ábra. Szerkezet optimalizálások hidrazinoalkoholoknál.

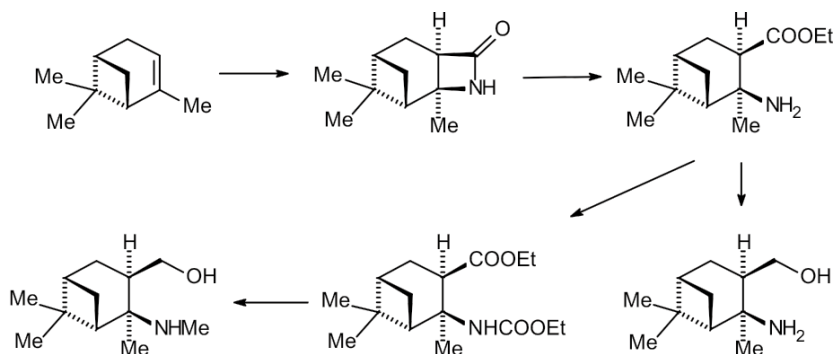
3. Ciklusos β -aminosavak

Racém ciklusos β -aminosavakkal, elsősorban mint telített heterociklusok kiindulási anyagával több évtizede foglalkoztunk.⁶ A ciklusos aminosavakat az utóbbi

évtizedben sokkal szélesebb körben is alkalmazzuk: így peptidanalógok, peptidomimetikumok szintézisére, természetes vegyületek, potenciális gyógyszervegyületek kiindulási anyagaiként és többek között királis katalizátorokként^{39,40} (18. ábra). Kiemelten fontos, hogy ez utóbbi esetekben enantiomertiszta kiindulási anyagokra van szükségünk. Az enantiomer β -aminosavak szintézisére két különböző típusú példát mutatok be. Az egyikben királis természetes anyagokat (monoterpéneket) használunk kiindulási anyagként, míg a másikban enzimkatalizálta kinetikus és dinamikus rezolválásokat alkalmaztunk enantiomer vegyületek előállítására.

18. Ábra. A karbociklusos β -aminosavak alkalmazási lehetőségei.

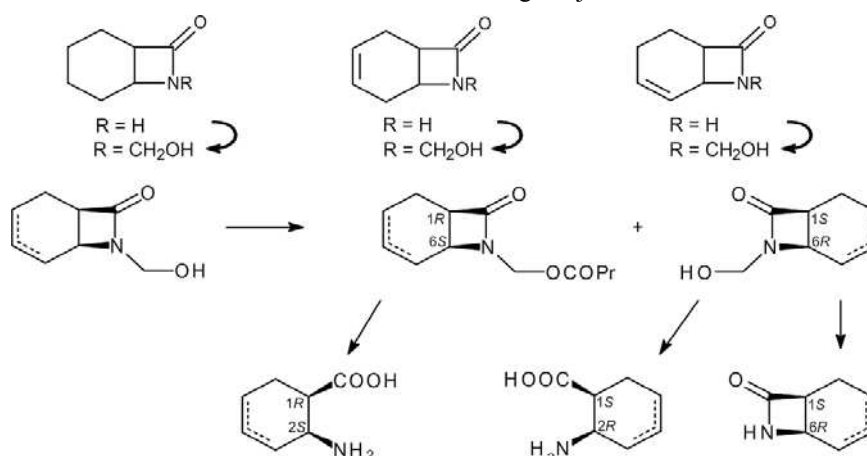
A 19. ábrán bemutatott reakcióban α -pinénből indultunk ki, klór-szulfonil-izocionáttal történő reakció során régió- és sztereospecifikus átalakulást tapasztaltunk⁴¹ és kizárólag a bemutatott szerkezetű β -laktám képződött, amelyből a megfelelő észtert, ill. egyéb 1,2-difunkciós 1,3-diszubsztitutált származékot készítettünk. Mivel az α -pinén mindkét enantiomerje kereskedelmi forgalomban elérhető, így mindkét enantiomerpárra elvégezhető a fenti reakciók. A karénból kiindulva hasonló szintézis végezhető el.⁴² Az így szintetizált β -aminosavaknál sajnos a zsúfolt környezet miatt az amino csoport jelentősen csökkent reaktivitását tapasztaltuk.⁴³ Nemrégiben megoldottuk a hasonló monoterpénekből kiinduló szelektív szintézist olyan esetekben is, amikor a nitrogén atom szekunder szénhez kapcsolódik és szokásos reaktivitással rendelkezik.⁴⁴ Az eljárásunkat szabadalmi bejelentéssel védjük.



19. Ábra. Ciklusos β -aminosav szintézisek monoterpénekből.

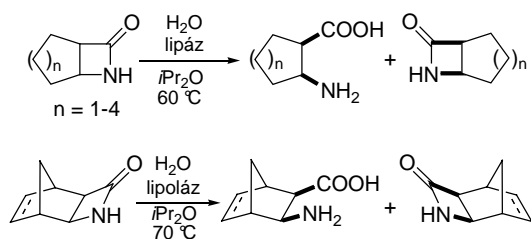
A ciklusos β -aminosavak szintézisének egyik jól járható módszere az enzimkatalizálta kinetikus rezolválás. A 20. ábra egy indirekt módszert mutat be, amikor a β -laktám nitrogénjét hidroximetileztük, majd a hidroxil-metil

csoporton szelektív acilezést hajtottunk végre.⁴⁵ A módszer hátránya, hogy túl sok lépést tartalmaz, ugyanakkor előnye, hogy mind a laktám, mind az aminosav enantiomereket szolgáltatja.



20. Ábra. β -Laktámok indirekt rezolválása lipáz-katalízissel.

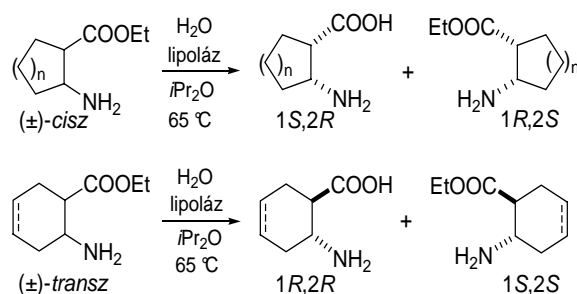
Az elmúlt években a ciklusos β -aminosav enantiomerek szintézisére direkt módszereket is kifejlesztettünk. Ezek közül az első a 21 ábrán bemutatott, β -laktámok gyűrűfelynitása lipáz-katalízissel diizopropil-éterben, 60-70 C-on. Igen jó hozamokkal és nagy szelektivitással ($E > 200$) nyertük az ábrán feltüntetett aminosav, ill. β -laktám enantiomereket.⁴⁶⁻⁴⁸ A módszer különös előnye, hogy az aminosavak és laktámok jelentősen eltérő oldhatóságuk miatt könnyen elválaszthatók. Ugyanezt az eljárást sikerrel alkalmaztuk a benzo-ciszpentacin enantiomerek és homológjaik szintézisére is.⁴⁹



21. Ábra. Lipáz-katalizált enantioszelektív gyűrűfelynitások szerves közegben.

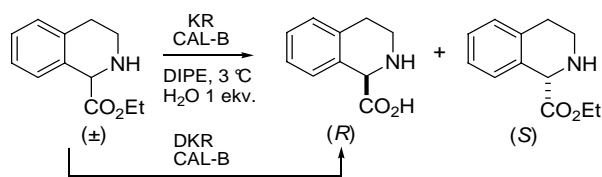
Egy másik direkt módszer, amit az elmúlt évben fejlesztettünk ki, a racém *cisz*- és *transz*- β -aminosav észterek hidrolízisének

alapul⁵⁰ (22. ábra). A reakció szintén lipáz katalízis mellett diizopropil-éterben játszódik le. Előnye az előzőekhez hasonlóan a könnyű szétválasztás és hogy e módszernél a *transz*-enantiomerek is könnyen előállíthatók. Ezt a módszert szabadalmi bejelentéssel is védjük.⁵¹



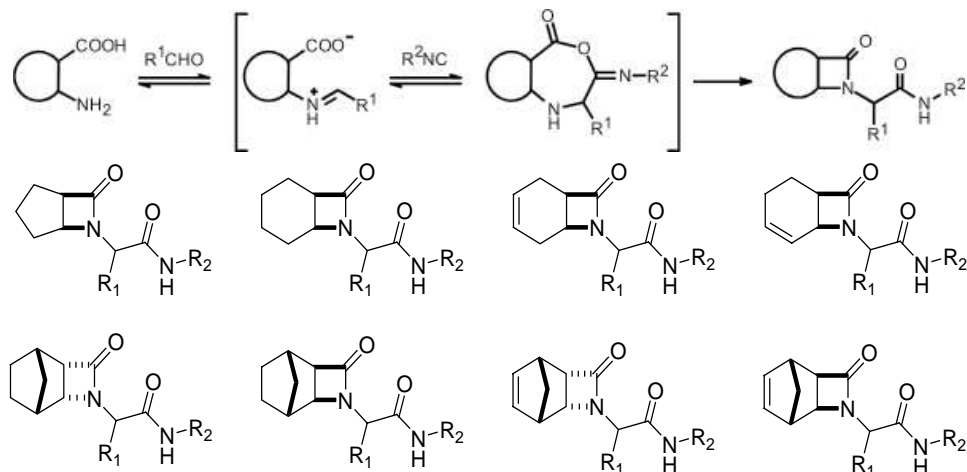
22. Ábra. Direkt szintézisek észterhidrolízissel.

Az 1,2,3,4-tetrahydrozokinin-1-karbonsav dinamikus kinetikus rezolválását is megvalósítottuk CAL-B katalízissel. A módszert először kinetikus rezolválásként fejlesztettük ki. Mivel a kiindulási racém észter szekunder amin jelenlétében könnyen racemizálódik, így az eljárást dinamikus módszeré tudtuk fejleszteni és a *R*-enantiomert 80 % feletti hozammal és igen jó enantiomer tisztasággal nyertük⁵² (23. ábra).



23. Ábra. Az 1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-karbonsav dinamikus kinetikus rezolválása.

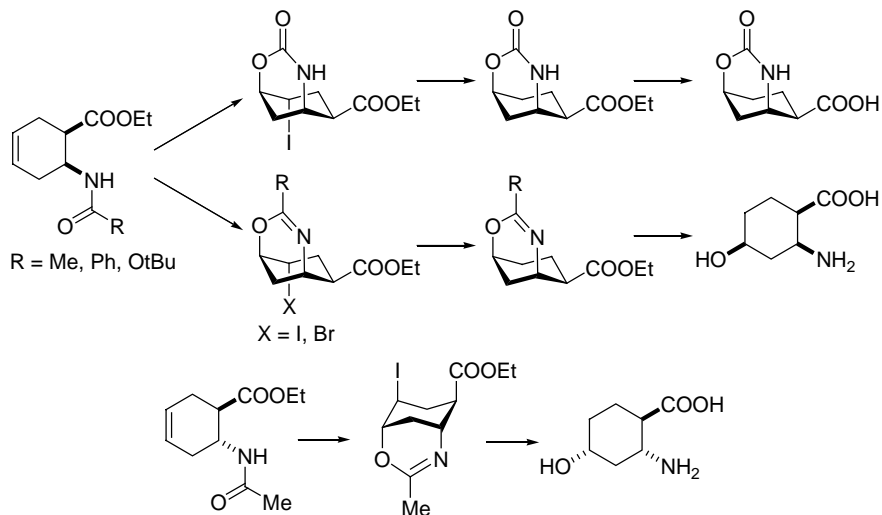
A ciklusos β -aminosavak továbbalakításait három példán mutatom be. Az elsőben Ugi négykomponensű reakcióban



24. Ábra. β -Laktám szintézisek Ugi reakcióval, vízben.

A cikloalkénvázis β -aminosavak kettős kötése komoly lehetőséget nyújt arra, hogy újabb funkciós csoportot vagy csoportokat építsünk be az aminosavba.⁵⁶⁻⁵⁸ A 25. ábra jód-oxazin intermedieren keresztül lezajló régió-

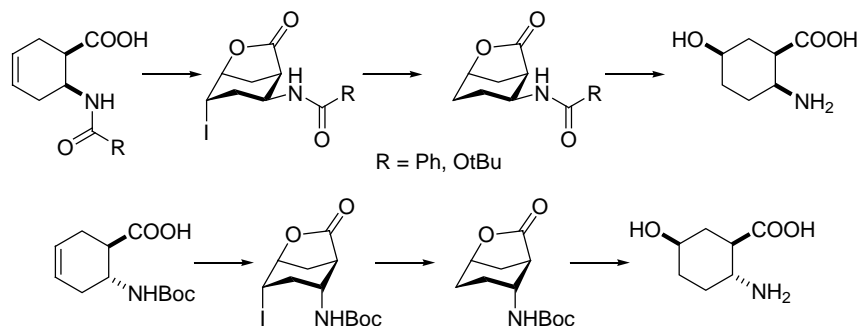
és sztereospecifikus hidroxilezést mutat be. A jód-oxazin *N*-jód-szukcinimiddal szelektíven képződik, amiből a jód redukciója és azt követő hidrolízis után kapjuk 4-hidroxi-subsztituált β -aminosavakat.⁵⁶



25. Ábra. Hidroxilezések 1,3-oxazinon keresztül.

A hidroxilezést 5-ös pozícióban történik akkor, ha a reakciót jód-laktonon intermedieren keresztül végezzük. A jód-laktonizáció nátrium-hidrogén-karbonát jelenlétében kálium-jodid és jód reagensekkel történik és régiószelktíven zajlódik le.⁵⁶ Redukció és hidrolízis után nyerjük az 5-hidroxi-subsztituált β -aminosavakat (26. ábra).

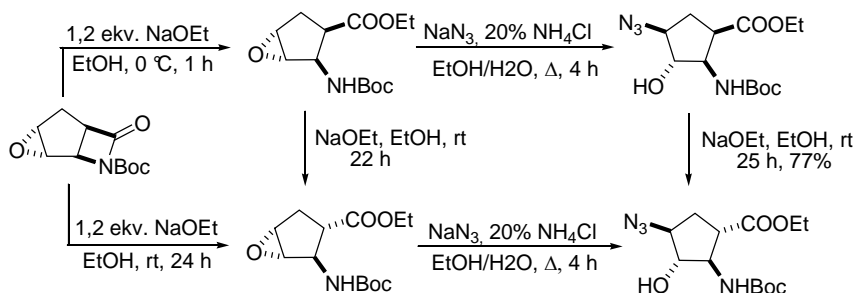
A *cis*-2-amino-3-ciklopentén-karbonsavból kiindulva *cis*z szelektív epoxidálás végezhető, melyből régiószelktív gyűrűfelynitással kapjuk a megfelelő azido-karbonsavakat, melyek ortogonálisan védett 2,4-diamino-ciklopentánkarbonsavaknak tekinthetők.⁵⁸ Mivel az epoxidálás a megfelelő β -laktámból kiindulva *transz*-szelektivitással zajlódik le,



26. Ábra. Hidroxilezések laktonon keresztül.

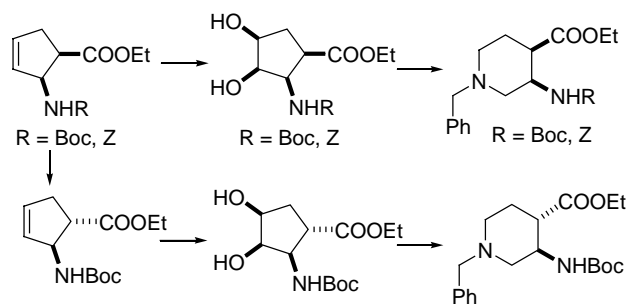
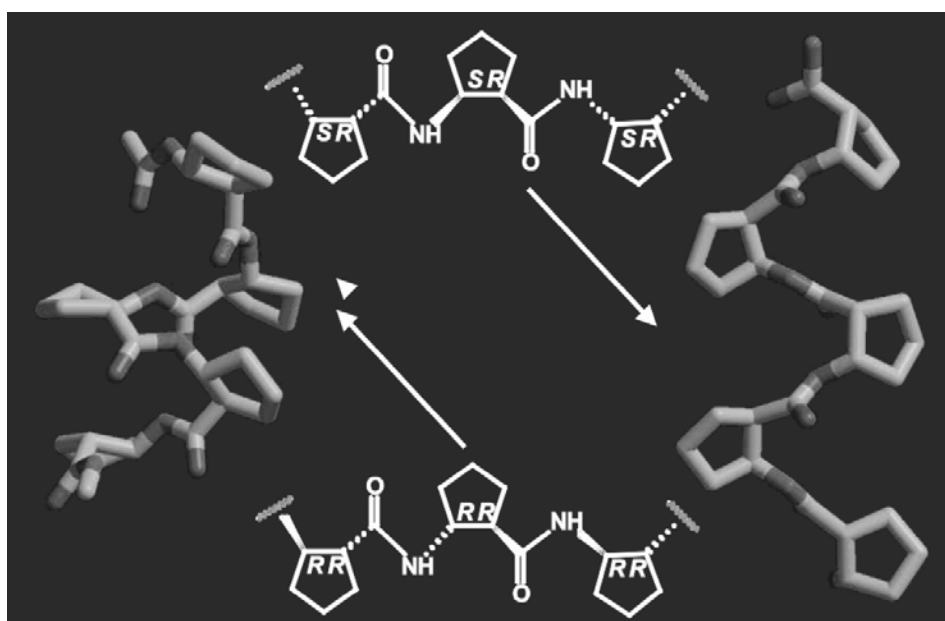
így a további izomer azido-karbonsavak voltak nyerhetők, ráadásul a β -aminosavakra jellemző könnyű nátrium-etilátos

izomerizáció az előállítható diasztereomerek számát tovább növeli (27. ábra).



27. Ábra. 4-Azido-2-aminokarbonsav szintézisek.

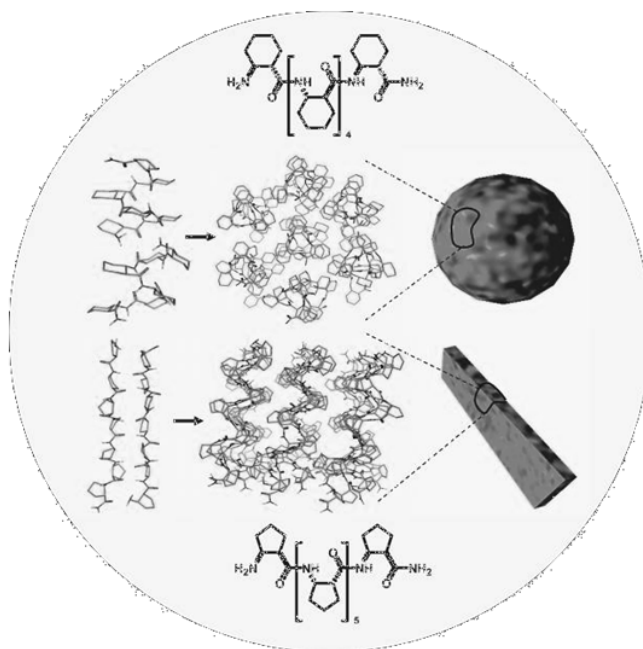
A heteroatomot tartalmazó ciklusos β -aminosavak szintézisére egy új stratégiát mutat be a 28. ábra. Ennek során a ciklopenténvázis védett aminosztert az első lépésben enyhe oxidációnak alávetve, kálium-permanganáttal dihidroxi vegyület képződik, amely perjodáttal továbbalakítva a nyitott dialdehidet adja. A dialdehid redukív aminálása eredményezi az ábrán bemutatott piperidinvázis β -aminosavak *cisz*- és *transz*-izomereit.⁵⁹ Mivel az enzim-katalizált kinetikus rezolválásokat 5-10 grammos mennyiségben is sikerült megoldanunk, ezért valamennyi korábbi átalakítást enantiomer aminosavakra, ill. laktámokra is sikeresen végre tudtuk hajtani.

28. Ábra. Új stratégia heterociklusos β -aminosavak szintézisére.29. Ábra. ACPC monoton β -oligopeptid szerkezetek.

Gellman és munkatársai mintegy 10 éve fedezték fel, hogy a *transz*-2-amino-ciklopentán- és ciklohexán-karbonsavból szintetizált monoton oligomerek stabil helikális szerkezettel rendelkeznek.^{60,61} Mi először a *cisz*-izomereket szintetizáltuk és vizsgáltuk.⁶² A szintéziseket szilárd hordozón, Boc védőcsoportokat alkalmazva végeztük el. Megállapítottuk, hogy a *cisz*-vegyületek stabil „szálas” szerkezetekkel rendelkeznek. A *transz*-enantiomerből általunk szintetizált monoton oligomerek a Gellman által vizsgáltakkal szemben

védőcsoportot nem tartalmaztak. Itt azt tapasztaltuk, hogy a hélix szerkezete függ az oligopeptid méretétől.⁶³

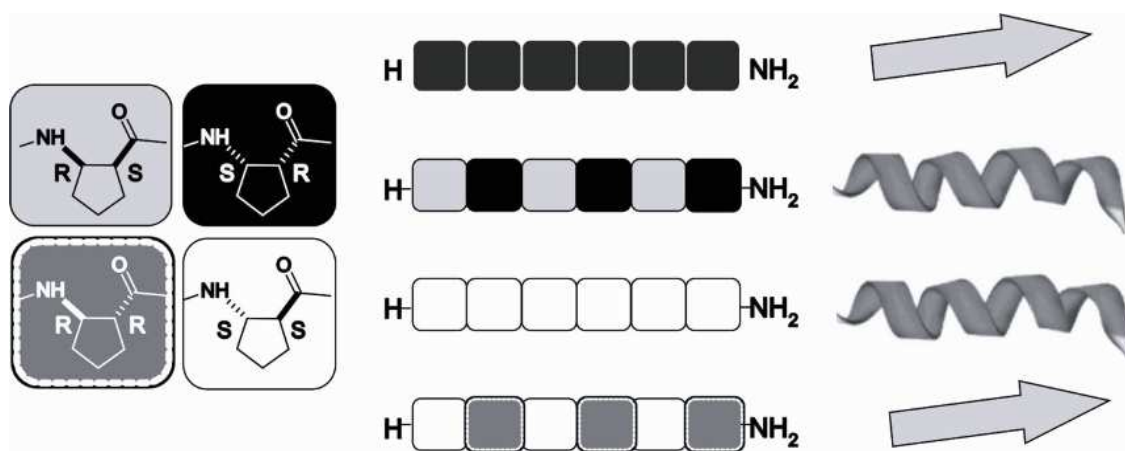
Igen figyelemre méltó volt, hogy a szintetizált oligopeptidok jelentős asszociációs készséggel rendelkeznek. Ezt transzmissziós elektromikroszkópiás módszerrel vizsgálva megállapítottuk, hogy a *cisz*-monomer egységeket tartalmazó asszociátumok szalagszerű, míg a *transz* monomereket tartalmazó asszociátumok gömbszerű nanostruktúrákat alkotnak.⁶⁴



30. Ábra.. Nanoméretű asszociátumokl.

Az utóbbi idők jelentős felfedezésének tartjuk, hogy amikor alternáló kiralitású monomerekből építettük fel a peptideket, az elemek konfigurációjától függően mind a „strand”, mind a helikális szerkezet könnyen kialakítható volt.⁶⁵ Vizsgálataink alapján kitűnik, hogy ciklusos aminosav enantiomerjeink lego építőelemként alkalmazva rendkívül

változatos, jól megtervezett szerkezeteket alkotnak. Könnyen kombinálhatók α -aminosavakkal úgy is, hogy a másodlagos szerkezeteket megtartják. Ez a tulajdonságuk a továbbiakban tervezett farmakológiai vizsgálatok során minden bizonnyal jól alkalmazható lesz.



31. Ábra. Alternáló szerkezetű β -peptidek (lego-játék).

4. Összefoglalás

A szerző az MTA levelező taggá választása alkalmából tartott székfoglaló előadásában legfontosabb kutatási eredményeit három fő fejezetben illusztrálta. Az első fejezetben a telített és részlegesen telített heterociklusok közül 1,3-oxazin származékok szintézisét, konformációit ismertette. Bemutatta továbbá három különböző típusú izokinolinvázas heterociklusos vegyület szintézisét. A második fejezetben a gyűrű-lánc tautomeria vizsgálatok területén elért legfontosabb eredményeit ismerteti röviden. Az 1,3-oxazinokra és oxazolidinokra megismert tautomeria vizsgálatokat kiterjesztette az *N,N*-heterociklusokra is. A naftoxazinok tautomeriája során kettős szubsztituenshatások vizsgálatára is lehetőség nyílt. A tautomeria jelenségének felismerése és tanulmányozása számos új szintézisre is lehetőséget adott. β -Aminosavak körében először a monoterpén kiindulási anyagokra alapozódó szelektív szintézisek, majd az enzim-katalizált kinetikus és dinamikus rezolválások kerültek ismertetésre. Ezután a ciklusos β -aminosavak további szelektív funkcionalizálása, majd a β -aminosavakból felépített oligomerek szintézise és változatos, foldamer szerkezete került röviden bemutatásra.

A székfoglaló előadás szerkezetének könnyebbé tételére az előadásban néhány általam készített fényképet mutattam be Szeged környéki és távolabbi gombagyűjtéseimről. Így többek között *Cantharellus cibarius*, *Boletus edulis*, *Macrolepiota procera*, *Macrolepiota rhacodes* fényképét. Az enantiomerek illusztrálására pedig a külföldi útjaim során gyűjtött (részben vásárolt) csigák közül mutattam be néhányat. Ezek képek a szerző honlapján (<http://www.pharm.u-szeged.hu/gyki>) elérhetőek, ahol az előadás teljes ábraanyaga is megtalálható.

Köszönetnyilvánítás

Hálás köszönetemet fejezem ki Bernáth Gábor professzor úrnak, aki 1973-ban laboratóriumába meghívott és velem kezdtem megismerni a szintetikus szerves kémia varázsát. Köszönetem fejezem ki valamennyi kollégámnak, munkatársamnak, kooperáló partneremnek, akikkel együttműködhettem, sokat tanulhattam tőlük. Együtt érdekes eredményeket értünk el és nagyszámú közös közleményt publikálhattunk.

Irodalomjegyzék

- Bernáth, G.; Fülöp, F.; Jerkovich, G.; Sohár, P. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1979**, *101*, 61.
- Fülöp, F.; Bernáth, G.; Sohár, P.; Pelczer, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2043-2048.
- Sohár, P.; Fülöp, F.; Bernáth, G. *Org. Magn. Reson.* **1984**, *22*, 527-530.
- Fülöp, F.; Bernáth, G.; Argay, G.; Kálmán, A.; Sohár, P. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2053-2060.
- Bernáth, G.; Fülöp, F.; Kálmán, A.; Argay, G.; Sohár, P.; Pelczer, I. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3587-3593.
- Fülöp, F.; Bernáth, G.; Pihlaja, K. *Adv. Heterocyclic Chem.* **1998**, *69*, 349-477.
- Bernáth, G.; Fülöp, F.; Argay, G.; Kálmán, A.; Sohár, P. *Tetrahedron Letters* **1981**, *22*, 3797-3800.
- Kóbor, J.; Fülöp, F.; Bernáth, G. *Heterocycles* **1986**, *24*, 2227-2231.
- Bernáth, G.; Kóbor, J.; Fülöp, F.; Sohár, P.; Argay, G.; Kálmán, A. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5139-5148.
- Kóbor, J.; Fülöp, F.; Bernáth, G.; Sohár, P. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1887-1894.
- Fülöp, F.; Wamhoff, H.; Sohár, P. *Synthesis-Stuttgart* **1995**, 863-867.
- Valters, R. E.; Fülöp, F.; Korbonits, D. *Adv. Heterocyclic Chem.* **1996**, *66*, 1-71.
- Lázár, L.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3025-3042.
- Fülöp, F.; Pihlaja, K.; Mattinen, J.; Bernáth, G. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3821-3825.
- Fülöp, F.; Pihlaja, K.; Mattinen, J.; Bernáth, G. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1863-1869.
- Fülöp, F.; Pihlaja, K.; Neuvonen, K.; Bernáth, G.; Argay, G.; Kálmán, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1967-1969.
- Fülöp, F.; Bernáth, G.; Mattinen, J.; Pihlaja, K. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4317-4324.
- Lázár, L.; Lakatos, A.; Fülöp, F.; Bernáth, G.; Riddell, F. G. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1081-1088.
- Martinek, T.; Lázár, L.; Fülöp, F.; Riddell, F. G. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12887-12896.
- Fülöp, F.; Mattinen, J.; Pihlaja, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5427-5428.
- Fülöp, F.; Mattinen, J.; Pihlaja, K. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6545-6552.
- Lázár, L.; Göblyös, A.; Martinek, T.; Fülöp, F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4734-4741.
- Hetényi, A.; Martinek, T.; Lázár, L.; Zalán, Z.; Fülöp, F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5705-5712.
- Zalán, Z.; Hetényi, A.; Lázár, L.; Fülöp, F. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 5287-5295.
- Fülöp, F.; Pihlaja, K. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6701-6706.
- Meyers, A. I.; Downing, S. W.; Weiser, M. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1413-1419.
- Lázár, L.; Kivelä, H.; Pihlaja, K.; Fülöp, F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6199-6201.
- Szatmári, I.; Martinek, T. A.; Lázár, L.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2877-2884.
- Szatmári, I.; Martinek, T. A.; Lázár, L.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 2231-2238.
- Szatmári, I.; Martinek, T. A.; Lázár, L.; Koch, A.; Kleinpeter, E.; Neuvonen, K.; Fülöp, F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3645-3653.
- Tóth, D.; Szatmári, I.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4664-4669.
- Szatmári, I.; Tóth, D.; Koch, A.; Heydenreich, M.; Kleinpeter, E.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4670-4675.
- Hetényi, A.; Szakonyi, Z.; Klika, K. D.; Pihlaja, K.; Fülöp, F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2175-2182.
- Fülöp, F.; Lázár, L.; Szakonyi, Z.; Pihlavisto, M.; Alaranta, S.; Vainio, P. J.; Juhakoski, A.; Marjamäki, A.; Smith, D. J. *Pure Appl. Chem.* **2004**, *108*, 965-972.
- Smith, D. J.; Jalkanen, M.; Fülöp, F.; Lázár, L.; Szakonyi, Z.; Bernáth, G. *Int. Pat. Appl.*, Publ. No.: WO 02/2541 A2, Publ. Date: 10 January 2002, *Chem. Abstr.* **2002**, *136*, 31431.
- Smith, D. J.; Jalkanen, M.; Fülöp, F.; Lázár, L.; Szakonyi, Z.; Bernáth, G. *Int. Pat. Appl.*, Publ. No.: WO 02/02090 A2, Publ. Date: 10 January 2002, *Chem. Abstr.* **2002**, *136*, 31231.
- Smith, D. J.; Fülöp, F.; Pihlavisto, M.; Lázár, L.; Alaranta, S.; Vainio, P.; Szakonyi, Z. *Int. Pat. Appl.*, Publ. No.: WO 03/006003 A1, Publ. Date: 23 January 2003, *Chem. Abstr.* **2003**, *138*, 57890.
- Fülöp, F.; Lázár, L.; Pihlavisto, M.; Palkó, M.; Juhakoski, A.; Marjamäki, A.; Smith, D. J. *PCT Int. Appl.* WO 2005080319, *Chem. Abstr.* **2005**, *140*, 962198.
- Fülöp, F. *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 2181-2204.

40. Fülöp, F.; Martinek, T. A.; Tóth, G. K. *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, *35*, 323-334.
41. Szakonyi, Z.; Martinek, T.; Hetényi, A.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4571-4579.
42. Gyónfalvi, S.; Szakonyi, Z.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3965-3972.
43. Szakonyi, Z.; Fülöp, F. *Arkivoc*, **2003**, *xiv*, 225-232.
44. Szakonyi, Z.; Martinek, T. A.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2442-2447.
45. Kámán, J.; Forró, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1593-1600.
46. Forró, E.; Fülöp, F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1209-1212.
47. Forró, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 573-575.
48. Forró, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2875-2880.
49. Forró, E.; Fülöp, F. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2587-2592.
50. Forró, E.; Fülöp, F. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6397-6401.
51. Forró, E.; Fülöp, F. PCT Int. Appl. WO 2007091110; *Chem. Abstr.* **2007**, *142*, 906125.
52. Paál, T. A.; Forró, E.; Liljebblad, A.; Kanerva, L. T.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1428-1433.
53. Gedey, S.; Van der Eycken, J.; Fülöp, F. *Org. Lett.* **2000**, *4*, 1967-1969.
54. Kanizsai, I.; Szakonyi, Z.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9113-9116.
55. Kanizsai, I.; Gyónfalvi, S.; Szakonyi, Z.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Green Chem.* **2007**, *9*, 357-360.
56. Fülöp, F.; Palkó, M.; Forró, E.; Dervarics, M.; Martinek, T. A.; Sillanpää, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3214-3220.
57. Kiss, L.; Forró, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2855-2858.
58. Kiss, L.; Forró, E.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8786-8790.
59. Kiss, L.; Kazi, B.; Forró, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 339-342.
60. Appella, D. H.; Christianson, L. A.; Klein, D. A.; Powell, D. R.; Huang, X.; Barchi, J. J.; Gellman, S. H. *Nature* **1997**, *387*, 381-384.
61. Appella, D. H.; Christianson, L. A.; Karle, I. L.; Powell, D. R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13071-13072.
62. Martinek, T. A.; Tóth, G. K.; Vass, E.; Hollósi, M.; Fülöp, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1718-1721.
63. Hetényi, A.; Mándity, I. M.; Martinek, T. A.; Tóth, G. K.; Fülöp, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 547-553.
64. Martinek, T. A.; Hetényi, A.; Fülöp, L.; Mándity, I. M.; Tóth, G. K.; Dékány, I.; Fülöp, F. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 2396-2400.
65. Martinek, T. A.; Mándity, I. M.; Fülöp, L.; Tóth, G. K.; Vass, E.; Hollósi, M.; Forró, E.; Fülöp, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13539-13544.

From saturated heterocycles to foldamers

In the inaugural lecture delivered on the occasion of his election as a corresponding Member of the Hungarian Academy of Sciences the author presented a short review of his research. In the first part, the synthesis and stereochemistry of 1,3-oxazines were discussed. The syntheses of three different polycyclic isoquinolines were also presented. The second part dealt with the ring-chain tautomerism of 1,3-heterocycles, such as 1,3-oxazines, oxazolidines and a number of N,N-heterocyclic analogues. The influence of the 2-aryl substituent was characterized by a Hammett-type equation.

Investigation of the tautomerism of naphthoxazines further allowed a description of the effects of double substituents. The characterizations and study of the ring-chain tautomeric systems led to a possibility for the development of new heterocyclic systems, involving multistep domino reactions. The third part of the lecture surveyed the results on cyclic β -amino acids. A discussion of selective transformations starting from non-racemic terpenes was followed by indirect and direct syntheses of alicyclic β -amino acids through the use of enzyme-catalysed kinetic and dynamic reactions. The lecture concluded with additional functionalizations and the application in peptide chemistry of cyclic amino acids, including special foldamer structures.