

# A SZERVES KÉMIA DIGITALIZÁCIÓJA

*MTA DOKTORI DOLGOZAT*

*CSIZMADIA G. IMRE*

*PROFESSZOR EMERITUS*

*A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA KÜLSŐ TAGJA*

## TÉZISFÜZET

*UNIVERSITY OF TORONTO*

*KÉMIA TANSZÉK*

*2018*

## 1. BEVEZETÉS

Mintegy negyed évszázaddal a Schrödinger-egyenlet megszületése után, karrierem kezdetén, a BME harmadéves hallgatójaként önszorgalomból *Gombás Pál* fizikus professzor kvantumkémiai előadásaira jártam, aki már akkor az atom statisztikus elméletével foglalkozott. Abban az időben még nem tudhattuk, hogy ez az elmélet az előfutára lesz a későbbi sűrűségfüggvény elméletnek (DFT). Mintegy fél évtizeddel később, a *University of British Columbia*-n, mint Ph.D. hallgató azon töprengtem, hogyan lehetne új szerkezeteket vagy új reakciókat megjósolni kvantumkémiai számításokkal. Ebben az időben szintén önszorgalomból eljártam az elektromérnökök számítógépes kurzusaira, ahol megtanultam, hogy kétféle, analóg és digitális számítógép létezik, melyek képesek differenciálegyenleteket is megoldani. Számomra az analóg számítógépek érthetőbbek és vonzóbbak voltak, mivel egyszerű elektronikai alkatrészekből is össze lehetett állítani. Az analóg számítógépek kémiai célú alkalmazásáról ezért egy kutatási javaslatot is készítettem. A javaslatom a tanszékvezetőnél pozitív fogadtatásra talált azzal a nem lényegtelen megjegyzéssel, hogy a jövő a digitális számítógépeké lesz. Egyben felhívta a figyelmemet, hogy a világ első egyetemi számítógépének az igazgatója az MIT-n dolgozott, aki korábban az ő évfolyamtársa volt. Javasolta, hogy a Ph.D időszak után pályázzak egy „*National Research Council*” által támogatott post doktori pozícióra az MIT-n, ami 1962-ben sikerült. Az új intézményben bekerültem egy olyan nemzetközi kutatócsoportba, ahol több olyan angliai PDF is dolgozott, akik FORTRAN nyelven tudtak programozni. A velük való sikeres együttműködésben született meg a POLYATOM program 1963-ban. Az első számolás a HCOF molekulán történt, ami az MIT fizika tanszékén megjelenő „*Progress Report*”-jában jelent meg. A végső publikáció azonban csak jóval később, 1966-ban jelent meg, mivel a nagy bázisú számolásokhoz már az IBM kaliforniai kutatóintézetében lévő számítógépére is szükség volt, ami *Dr. Clementi* segítségével valósítottunk meg. Ez volt a világon

az első többatomos, szerves molekulára végzett *ab-initio* HF számolás. Ebben az időben a chicagói egyetemen már létezett a DIATOM program, ami csupán két atomos molekulára volt képes számításokat végezni. A POLYATOM program végül egy magánvállalkozás keretében *Pople* professzor által vezetve, GAUSSIAN-ként született újjá.

Az a reményem, hogy munkásságom következményeként rövidesen eljutunk abba a történelmi korba, amikor a fizikusokhoz hasonlóan a szerves kémikusok is rutinszerűen végeznek molekuláris számításokat, melyek eredményét felhasználják a kísérletek tervezése során. Ezzel a szerves kémia digitalizációja teljessé válhat.

55 éves oktatói tevékenységem során, hallgatóimat, akikből később professzorok lettek, mindig arra motiváltam, hogy az elméleti számításos módszerek mindig a kezük ügyében legyen.

## 2. ALKALMAZOTT MÓDSZEREK

A modellezési számítások legtöbbször a *Gaussian* programcsomaggal készültek. A számításokat a kornak megfelelően legtöbbször magas elméleti szinten végeztem (HF, MP2, MP4, CCSD), de előszeretettel alkalmaztam az elektronsűrűség-funkcionál (DFT) módszereket (B3LYP, M06, stb). Az átmeneti állapotokat QST3 módszerrel kerestem és többször PCM implicit oldószermodellt is alkalmaztam. Amikor már lehetőség adódott, a rezgési frekvenciákat is meghatároztam annak igazolására, hogy a megfelelő szerkezetek a potenciális energiafelület egy minimumában illetve átmeneti állapotában találhatók.

### 3. EREDMÉNYEK ÉS TÉZISEK

#### 1. Tézis (A szerves kémia digitalizációjának kezdete)

Sikerült 1963-ban az első szerves molekulát (HCOF) Gauss függvényekkel *ab initio* Hartree Fock módszerrel kiszámolni. Ezzel elkezdődött a szerves kémia digitalizációja.

#### 2. Tézis.( Molekulák szerkezete és tulajdonságaik)

Kezdetben egyszerű molekulák geometriáját, töltés eloszlását vizsgáltuk. Például kérdés volt, hogy az O=C=S molekulában mennyire különböző a két heteroatom töltése. Ugyancsak kérdésként merült fel, mennyire különböznek a hidrogén atomok töltései a CH<sub>3</sub><sup>(+)</sup> és a CH<sub>3</sub><sup>(-)</sup> ionokban.

Abban az időben (1968) olyan kérdések is felmerültek bennem, hogy egy nagy gyűrűfeszültségű oxirén-vázás molekula lehet-e egy intermediere a Wolff átrendeződésének. Munkám során vizsgáltuk, hogy ez a lehetséges molekula lehet-e közbenső termék.

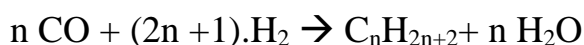
Ugyancsak ebben az időben a két közeli atomon levő magányos elektronpár taszítások kérdése is felmerült az anomer effektus kapcsán. Kimutattuk hogy a fluorometanol (F-CH<sub>2</sub>-OH) esetében az oxigén négy magányos elektronnal taszítja a fluoratom hat magányos elektronját. Ezen az alapon érthetővé vált, hogy ez az erős taszítás a molekula konformációs viselkedését szokatlaná tette és igazoltuk, hogy az *anti* konformáció maximuma lett a várt globális minimum helyett.

### 3. Tézis.(Potenciális energia- és hiperfelületek)

Tipikus és nem tipikus molekulák konformációs potenciális felületeit vizsgáltuk. Ilyen voltak például a viszonylag egyszerűnek tűnő formaldehid hidrát [CH<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>] amiben két C–OH rotáció is megtalálható, ezért a potenciális energiafelület itt is szokatlan trendet eredményezett a két oxigén nemkötő elektronpár taszítása miatt. A másik molekula a n-bután volt [H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>], amiben három C–C rotáció is volt és ezért három független változós potenciális energia hiperfelületet eredményezett. A matematikai függvények illesztésével és topológiai analízissel érthetőbbé váltak az energia hiperfelületek tulajdonságai.

### 4. Tézis.(Reakció mechanizmusok)

A korai 1980-as években, a korlátolt számolási lehetőségek következtében még nem volt lehetséges olyan részletes mechanizmustanulmányok elvégzése, mint manapság. Azonban, sürgős, megoldásra váró problémák már akkor is ott álltak felsorakozva. Az olajválság miatt, ebben az időben az ipari energiatermelés vált a mindennapi élet központi kérdésévé, ezért a Fischer-Tropsch redukív benzin szintézisre fókuszáltunk:



Ezzel kapcsolatban elindult a H<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> üzemanyag cella és lehetséges intermedierjeinek korai tanulmányozása. Ezek arra inspiráltak, hogy alkalom adtán, fontos lesz majd zöld technológiával foglalkoznom.

### 5. Tézis.(Peptidek)

Gaussian számolással, ab initio módszerrel feltérképeztük az alanin-diamid Ramachandran potenciális energiafelületét és a minimális energiájú konformereket azonosítottuk. Ezzel rutin módszerré vált a peptid konformációs változásait (“foldamers”) karakterizálni. Matematikai függvényeket is illesztettünk a 20 természetes aminosavak diamid származékainak felületeihez, melyek kellő pontossággal meg tudták jósolni a minimumok dehidrális szögeit, valamint a konformációs változások relatív energiáit.

### 6. Tézis.(Fizikai szerves kémiai koncepciók)

Telítetlen funkcionális csoportok termodinamikai stabilitását a telítettelen funkcionális csoportok hidrogénezéseinek entalpiájából, egy lineáris skálán összehasonlítható módon meghatároztuk. Ilyen értelemben többek között kialakítottuk a kvantitatív aromaticitási (AR%), olefinicitási (OL%) karbonilitási (CA%) és amidicitási skálákat (AM%). Ezek az értékek nem csak stabilitást, de ellenkezőleg a reaktivitást is mérték. Ezek az „icitás” paraméterek segítenek a reakciómechanizmusokban működő hajtóerőket is interpretálni.

### 7. Tézis.(Penicillin hatásmechanizmusa)

A penicillin immár 90 éve ismert, de hatásmechanizmusának részletei még a XXI. század elején se volt teljesen tisztázva. Felfedeztük, hogy a penicillin három különböző aktivitású formája létezik:

- a deprotonált anion (ami inaktív)
- a protonált semleges (ami félig aktív) és
- a protonált belső hidrogénhidas (ami szuperaktív)

Ebből nyilvánvalóvá vált, hogy míg a penicillin csak “utazik” az emberi szervezetben, nem reagál semmivel sem, mivel inaktív, deprotonált formában van.

Mikor megérkezik a célenzimhez, akkor mérsékelt reaktivitásúvá válik. Ezt követően átalakul az aktív formává és az acil csoport átadással megakadályozza a baktérium szaporodásához és növekedéséhez szükséges enzim működését.

#### 8. **Tézis.**(Jövőkép)

Az elmúlt több mint fél évszázados tapasztalat adott számomra egy történelmi víziót a szerves kémia jövőbeni fejlődéséről. Világossá vált előttem, hogy a jövő zöld technológiáját nem alkothatjuk meg a múlt kémiájával. Azaz nem kell többet a múlt kémiájával úgy foglalkozni, mint ahogy eddig tettünk, hanem egy erős paradigmaváltással újra meg kell alkotnunk a jövő kémiáját. Konkrétan szólva, az iparban fokozatosan át kell állnunk a “reagens kémiáról” a “katalitikus kémiára”.

#### 4. ALKALMAZÁSI LEHETŐSÉG ÉS JÖVŐBELI TERVEK

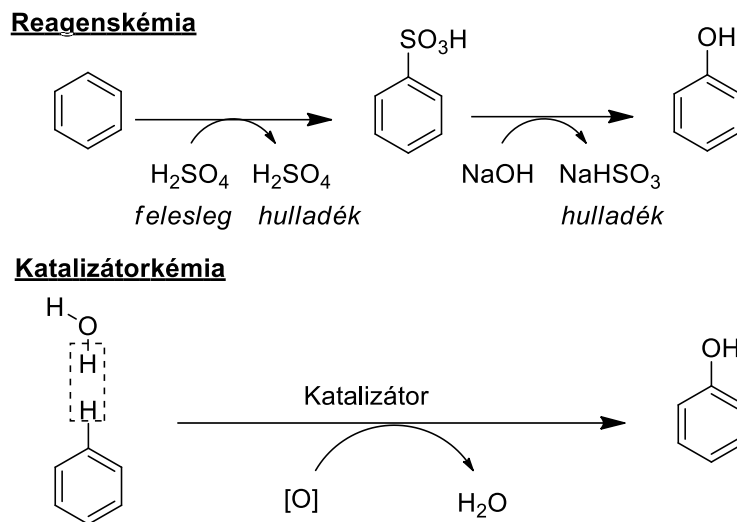
Kutatói munkásságom mindig egyetemi és akadémiai környezetben zajlott, így a gondolkodásmódom egybeforrott egy erősen kutatóközpontú szemlélettel. Megtanultam, hogy új tudományos eredményt el lehet érni nemcsak kísérleti, hanem elméleti megfontolások alapján is. Ezt jól példázza a fizika fejlődése, ahol ma már egyre inkább elméleti úton közelítenek meg egy-egy problémát, mivel az új tudományos eredmény eléréséhez szükséges erőforrás kísérleti oldalról már magasabb, mint a számítási módszereké. Ilyen például az elemi részecskék kutatásának világa is, ahol egy számításokra alkalmas szuperszámítógép olcsóbb, mint a CERN további bővítése, természetesen nem vitatva a kísérleti igazolások jelentőségét.

A számítási teljesítmény igen rohamos, exponenciális növekedése forradalmi változásokat hozott a kémiai kutatásokban is. Az új tudományos eredmény eléréséhez szükséges erőforrás egyre kisebb. Az újabb és újabb kísérleti kémiai eszközök árai folyamatosan emelkednek a történelmi idővel, míg a számítások ára és ezek sebessége jelentősen csökken. A trendek lefutásából egyértelműen következik, hogy lesz egy olyan metszéspont, ami reprezentálja azt a történelmi pillanatot vagy intervallumot, amikor az új tudományos eredmény eléréséhez szükséges erőforrás olcsóbbá válik elméleti módszerekkel, mint kísérleti eszközökkel. Természetesen, ez az intervallum elhúzódik a tanulmányozott molekuláris rendszerek méretétől és a makromolekulák esetében ez a váltás későbbre tehető.

Életem hátralevő részében számítógépen kvantumkémiai módszerrel próbálok olyan „katalizátorkémiát” kifejleszteni, ami helyettesítheti a hulladéktermelő



„reagenskémia” technológiáját egy abszolút, hulladékmentes zöld technológiával. A következő vázlatos egyenletekben a fenol szintézisét illusztrálom a hagyományos és egy javasolt, abszolút zöld technológia összehasonlításával.



Ilyen értelemben nem csak egy „tudományos forradalomról” van szó, hanem egy új „ipari forradalomról” is. Ez igazolná azt a tézist, hogy alapkutatás nélkül nincs és nem is lehet forradalmi technológiai változást elérni.