

A molekulaméret szerepe egyszerű szerves folyadékok leírásában

The Role of Molecular Size in the Description of Simple Organic Liquids

Buchwald Péter

IVAX Research, Inc.,
4400 Biscayne Blvd, Miami, FL 33137, USA

Abstract

Molecular size has a fundamental role in determining the properties of liquids and solutions. Here, a recently developed, simplified, molecular size-based model for liquids is briefly reviewed and a number of illustrative applications are presented. Within the context of the World Year of Physics, it is also recalled that one of Einstein's famous five articles from his 1905 annus mirabilis (miraculous year) was on the determination of molecular dimensions in liquids.

Összefoglaló

A molekulák térbeli mérete alapvető szerepet játszik a folyadékok és oldatok tulajdonságainak meghatározásában. A jelen cikk egy nemrégiben kidolgozott molekuláris térfogatra épülő egyszerűsített folyadékmodell lényegét foglalja össze, és számos alkalmazását szemlélteti. A Fizika Világéve jegyében egyúttal azt is felidézi, hogy Einstein 1905-ös annus mirabilis-e (csodás éve) híres öt cikkének egyike éppen a molekuláris méret folyadékokban történő meghatározásáról szólt.

Kulcsszavak: molekuláris méret (dimenzió), folyadék, víz, ciklodextrin komplex, biológiai hatás

1. Bevezetés

1.1. Anni mirabilis

A tudományok területén kétségkívül kevés olyan megemlékezésre érdemesebb év van, mint az 1905-ös, Einstein *annus mirabilis*-e (csodás éve). Ez volt az az év, amelyben az akkor 26 éves Einstein a berni Szabadalmi Hivatal alkalmazottjaként gyors egymásutánban közölt öt, egyszerűs és jóformán irodalmi hivatkozás nélküli cikket az *Annalen der Physik*-ben, melyek a kvantumfizika hullám-részecske kettőségének kezdetét (fényelektromos hatás) [1], az atomelmélet végleges bizonyítását (Brown-mozgás [2], molekuláris méret folyadékokban [3]), valamint a (speciális) relativitáselmélet alapjait [4, 5] jelentették [6, 7]. A szellemi teljesítmény szempontjából, ez az év csak a tudomány által jegyzett egyetlen másik *annus mirabilis*-hez, Newton 1665–66-ös évéhez hasonlítható. Ekkor ugyanis Newton talán nagyobb áttörést jelentő felfedezéseket tett a differenciál- és integrálszámítás, az optika, a tömegvonzás (gravitáció), valamint a mechanika alaptörvényeinek lefektetésével, igazából mintegy 18 hónap alatt, amikor a cambridge-i pestisjárvány elől szülőfalujába, Woolsthorpe-ba menekült [8]. Viszont Einsteinnel ellentétben, aki gyakorlatilag azonnal leköszölte eredményeit, Newton, aki közismerten nehéz természetű és a titoktartás, meg az aprólékos részletek megszállottja volt, sok felismerésén évekig rágódott, mielőtt nyilvánosságra hozta volna őket. Így például főművét, a *Philosophiae Naturalis Principia Mathematica*-t csak 1687-ben közölte, és akkor is csak Halley nógatasának és pénzügyi segítségének köszönhetően. Newton azonban nem teljesen alaptalanul volt óvatos közléseiben. Amint ez utólag, a huszadik század közepén újból felbukkant jegyzeteiből kiderült, a fizikánál jóval többet – több mint egymillió és teljesen értéktelen szót – írt alkímiáról és valószínűleg ennél is többet az anglikán egyházzal szakító, eretneknek minősülő teológiai fejtegetéseiről [8].

1.2. Molekulák folyadékban

A kvantumfizika és a relativitáselmélet térhódításával mára már kevésbé köztudott, hogy az 1905-ös cikkek egyike [3], amely 1906 januárjában jelent meg és egyben Einstein doktorátusi tézise, valamint hosszú időn keresztül legidézettebb (!) cikke is volt [7], a kinetikus molekula-elmélet folyadékokban való alkalmazásáról szól a molekuláris méret meghatározásának céljával. Az ott bevezetett, mára általánosítottabb alakban Stokes-Einstein egyenletként [9] ismert összefüggés (Einstein eredeti jelölésében [3])

$$D = \frac{RT}{6\pi\eta} \frac{1}{NP} \quad (1)$$

segítségével és a cukor vízben való oldódási adatainak felhasználásával Einstein a cukor-molekula becslött effektív hidrodinamikai sugaraként annak idején 4,9 Å-t ($4,9 \times 10^{-10}$ m-t) kapott, N -nek pedig, elfogadható becslésként $6,56 \times 10^{23}$ mol⁻¹-t. A fenti egyenletben D a diffúziós együttható, η a viszkozitás (szokásos mai jelöléssel általában η), N az Avogadro szám (N_A), R az egyetemes gázállandó, T az abszolút hőmérséklet, és P az effektív hidrodinamikai sugár (r_e , a).

Ahhoz képest, hogy az elmúlt száz évben mi minden történt a többi területen, a közönséges folyadékok molekuláris elmélete terén nem került sor igazi áttörésre [10]. A mai napig az egyik legtöbb gondot okozó probléma éppen az, hogy e fázist még mindig nem sikerült molekuláris szinten igazából jól leírni, annak ellenére, hogy a kémiai és biokémiai folyamatok legnagyobb része éppen folyadékokban vagy azok határfelületén játszódik le. Ez már csak azért is különösen frusztráló, mert a gáz és a kristályos szilárd halmazállapotok ugyanezen a szinten meglehetősen jól leírhatóak és a folyadékok nyilvánvalóan valahol e két fázis „között” találhatóak. Ráadásul, mivel a földi élet bensőségesen folyadékokon alapul és a kémia / biokémia / gyógyszerészet területein a mai napig nagyon sok szempontból érvényes az annak idején az alkímikusok által megfogalmazott tapasztalat, hogy az anyagok hatásaikat csak oldatban fejtik ki (*corpora non agunt nisi soluta*), így az oldatok és folyadékok használható leírása igencsak fontos lenne nemcsak a fizika, de egyéb területek számára is. Az már csak apró gond, hogy az élet (legalábbis az általunk ismert formájában) és mindennapi folyadék-tapasztalataink vízre épültek, márpedig a víz meglehetősen egyedi és sajátos folyadék. A legutóbbi évek számítógépes / molekuláris dinamikai szimulációi ugyan ígéretes fejlődést jentettek, de ezek csak számítástechnikai modellekkel szolgálhatnak és nem olyan áttörő fizikai-kémiai elméletekkel, amelyek elegáns kapcsolatot teremthetnének a folyadékok intermolekuláris kölcsönhatásai és megfigyelhető makroszkopikus tulajdonságai között. Márpedig valamilyen ilyen kapcsolatnak léteznie kellene, ha másképp nem, hát Einstein világméretű szellemében mindenképpen, hisz ő volt az, aki még a kvantummechanikával való szakítás árán is ragaszkodott azon elvéhez, hogy *Raffiniert ist der Herr Gott, aber boshaft ist Er nicht* (Az Úr körmönfont, de nem kaján). Saját bevallása szerint értve ez alatt azt, hogy a Természet fenséges és elrejti titkait, de nem rosszindulatú fortélyból – tehát jól feltett kérdésekre igenis van válasza [6, 7].

2. Molekulaméreten alapuló folyadék modell

Az elmúlt évek során a dolgok úgy alakultak, hogy több területen dolgozva is vissza-visszatérő módon nyilvánvalóvá vált számomra a molekuláris méret lényeges szerepe folyadékok és oldatok fizikai-kémiai tulajdonságainak, sőt biológiai hatásának meghatározásában is. Ezen indíttatásból sikerült kidolgozni előbb egy, a molekulák háromdimenziós méretét (felületét és térfogatát) kiszámoló számítógépes programot, majd egy statisztikus mechanikán alapuló megközelítés segítségével egy molekuláris méreten alapuló egyszerűsített modellt, amely olyan szerves folyadékok esetén, amelyek nem tartalmaznak sem hidrogénkötésre-alkalmas, sem erősen poláris szubsztituenseket, képes a fizikai-kémiai tulajdonságok széles skálájának egységesített leírására (párolgáshő, forráspont, Ostwald abszorpciós együttható, felületi feszültség, megoszlási hányadosok, vízdoldhatóság, zárványkomplexek stabilitása).

2.1. Térfogat- és felület-számítási algoritmus

A van der Waals sugár fogalmának gyakorlati sikere jó kiindulási alapot szolgáltat a molekuláris felület és térfogat egyszerű számítógépes megbecslésére annak ellenére, hogy egy egzakt kvantumfizikai leírásban az elektronfelhőnek nincs jól meghatározott határfelülete. Ebben a megközelítésben a molekula valamennyi atomját egy-egy olyan gömb jelképezi, melynek középpontja az atommag egyensúlyi helyzetének felel meg és melynek sugara a megfelelő atom van der Waals sugarával egyenlő (mint ezt a 3. ábra is szemlélteti). A gömbök külső felülete határozza meg a van der Waals felületet és ez határolja az úgynevezett van der Waals térfogatot. Az itt leírt modellek mindegyike ezen v van der Waals térfogatra épült. Más méretjellemzők is használatosak (például az oldószer által hozzáférhető- vagy az érintkezési felületet), de ezek általában elég szorosan

korreláltak egymással ahhoz, hogy megfelelő konvertálás után egymással helyettesíthetők legyenek. A van der Waals felületről kimutatták, hogy jól képviseli azon állandó elektronsűrűségű ($0,001-0,002$ elektron/ a_0^3) felületeket, melyek a teljes elektromos töltés több mint 96%-át tartalmazzák [11], így használatukkal fizikailag is helyes képet kapunk. Mivel e méretjellemzők háromdimenziós paraméterek, pontosabban jellemzik a molekula méretét vagy alakját, mint olyan egyszerű, ám a kémiában sűrűn használatos paraméterek, mint például a szénatomok száma vagy a molekulatömeg.

A számolás egy olyan algoritmus segítségével történik, amely analitikus és numerikus módszereket kombinálva gyorsítja fel a térfogat és felület kiszámítását [12]. Például az individuális atomok hozzájárulásának összegezése után, a szomszédos atom-gömbök felületi átfedését a differenciális geometria Gauss-Bonnet képletével számolják ki, kihasználva azt a tényt, hogy a gömbfelületek Gauss-görcülete és a gömbfelületen levő metszési körök geodéziai görbülete (κ_g) állandó:

$$S = r_k^2 (2\pi - \sum_e \kappa_g^e l_e - \sum_v \beta_v) \quad (2)$$

Itt r_k azon gömb sugara, melyen a megfelelő felület fekszik, az első összegezés a felületet határoló éleken, a második pedig ezen élek metszéspontjain történik; l_e az e él ívhosszúsága, β_v pedig a külső metszésszög a v metszéspontban. A megfelelő térfogat számítása egy, a hármas átfedés térfogatának kiszámítására Rowlinson által leírt képlet felhasználásával történik az egyenlőtlen sugarak esetére való általánosítás után. Szerkezetileg távol eső atomok között aránylag ritkán fordul elő átfedés, de amennyiben az algoritmus egy ilyen átfedést észlel – ahol a többszörös átfedés miatt ezen analitikus képletek nem használhatóak, a megfelelő felületkorrekciót egy gyors, szférikus koordinátákon alapuló numerikus módszer segítségével számolja ki.

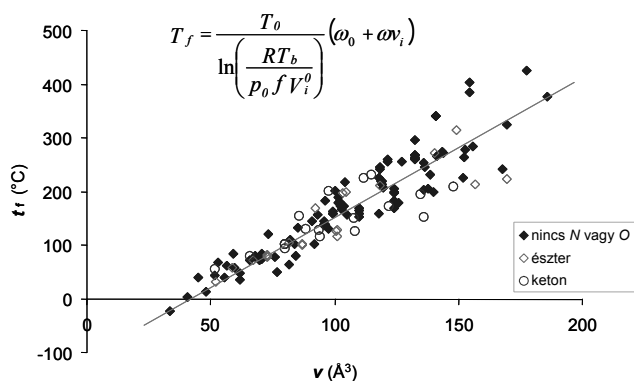
2.2. Egyszerűsített, molekulaméretre alapuló folyadék-modell

A modell részletes leírása megtalálható a szakirodalomban [13-15]. A megfelelő kémiai potenciált egy nagyrészt Ben-Naim által bevezetett [16] statisztikus mechanikai formalizmusban [17] vezették le. Röviden összefoglalva, a három alapvető egyszerűsítő feltevés a következő: (1) A folyadék-fázis teljes térfogata a jelen levő molekulák számának (N_i) és molekuláris térfogatának (v_i) egyszerű lineáris függvénye, tehát például két komponens esetén: $V = a(N_i v_i + N_j v_j)$. (2) A molekulák szabad (transzlációs) mozgásának rendelkezésére álló térfogat a folyadék teljes térfogatának csak egy aránylag kis töredéke: $V^{\text{szabad}} = fV$ ($f < 1$ és számításaink alapján f értéke 2–3% körülire becsülhető a jelen modell alapján). E két feltételezés gyakorlatilag megegyezik Hildebrand-éval [18]. (3) Azon egyszerű szerves folyadékok esetén, amelyek nem tartalmaznak sem hidrogénkötésre alkalmas, sem erősen poláris szubsztituenseket, és amelyekben tehát a nem specifikus van der Waals kölcsönhatásoknak van meghatározó szerepük, a kötődési energia és egyúttal egy rögzített helyzetben levő molekula környezetéhez való kapcsolódási munkája a molekuláris térfogattal lineárisan változnak tekinthető: $W = -w_0 - wv$. Ez utóbbi a jelen modell leglényegesebb egyedi sajátossága.

Összefoglalva tehát a folyadék-fázisban levő molekulákat úgy tekintjük, mintha a teljes folyadék-térfogat saját méretük által ki nem zárt részében szabadon mozoghatnának, egy, a körülöttük levő molekulák által létrehozott átlagolt erőter vonzó hatása alatt, és az egyes molekulák potenciálja a molekuláris térfogattal lineárisan változnak feltételezhető. E feltevések alapján az alábbi $\mu_i^{\text{sol},j}$ kémiai potenciált lehetett bevezetni a j oldószerben levő i oldatmolekula leírására [13]:

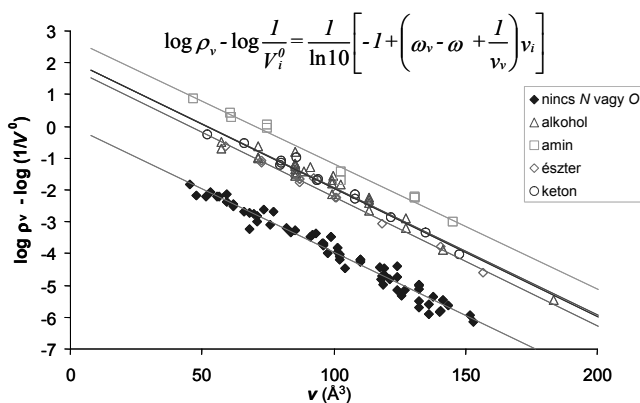
$$\mu_i^{\text{sol},j} = kT \ln \left(\frac{\rho_i}{f} \Lambda_i^3 \right) - \left(w_{ij} + \frac{kT}{v_j} \right) v_i - w_0 + kT \quad (3)$$

A fenti egyenletben k a Boltzmann állandó, T az abszolút hőmérséklet, ρ a részecskesűrűség, Λ a termikus de Broglie hullámhossz, míg w -k a kölcsönhatások leírására használt állandók, melyek hasonló folyadékok esetén feltételezhetően azonos értékűek. Az itt leírt egyszerűsített molekulaméretre alapuló modell $\omega_0 = 5,39$ és $\omega = 0,082$ értékeket használva ($w = \omega kT_0$, $T_0 = 298,15$ K), a variáció mintegy 80–90%-át képes megmagyarázni olyan különböző tulajdonságok esetén mint pld. párolgáshő, forráspont, Ostwald abszorpciós együttható, megoszlási hányadosok és vízdoldhatóság [15]. Szemléltetésképpen a forráspont és a vízdoldhatóság adatait a megfelelő képletekkel együtt az 1. és 2. ábrán mutatjuk be. A perspektíva kedvéért érdemes megemlíteni, hogy ez az egyenlet magába foglalja az ideális gáz esetét is [$\mu^{\text{id.gáz}} = kT \ln(\rho \Lambda^3)$], amennyiben feltételezzük, hogy $w = w_0 = 0$ (nincs kölcsönhatás) és $f = 1$ (a teljes térfogat hozzáférhető/szabad). A van der Waals reális gázmodell pedig $V^{\text{szabad}} = V - Nb$ és $W = -aN/V$ -nek felelne meg, az itt használt $V^{\text{szabad}} = fV$ és $W = -w_0 - wv$ helyett.



1. ábra

A forráspont a molekuláris térfogat függvényeként.
A vonal a modell által számolt értéket jelöli

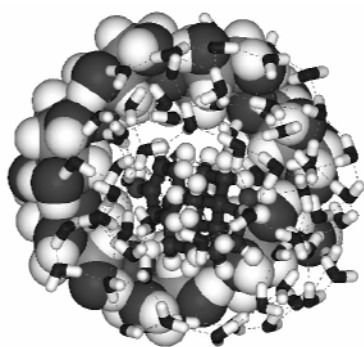


2. ábra

Vízoldhatóság a molekuláris térfogat függvényeként.
A méretfüggés valamennyi csoportban
gyakorlatilag azonos

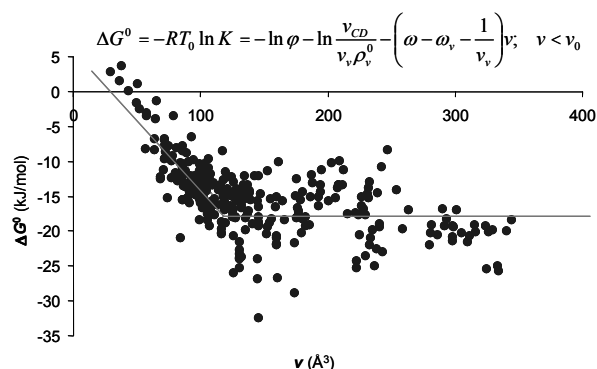
Érdekes módon a víz, annak ellenére, hogy erősen hidrogén-kötött és így igencsak szokatlan folyadék, meglehetősen jól beilleszthető e modell keretei közé mindössze egy megváltoztatott kölcsönhatási állandó segítségével ($\omega_v = -0,070$) [14]. Ez nemcsak jól illeszkedő vízoldhatóságokat (2. ábra) illetve megoszlási hányadosokat ($\log P$) eredményez, hanem jól egyeztethető Muller módosított hidratációs-burok hidrogénkötéses vízmodelljével is [19]. Ez azért is érdekes, mert a víz számos egyedi tulajdonsággal rendelkezik, elsősorban abból adódóan, hogy minden vízmolekula 4–4 hidrogénkötésre képes (2 donor, 2 akceptor) és ezek folyadék fázisban is nagyrészt jelen vannak. A víz olvadás és forráspontja jóval magasabb (t_0 0°C, t_f 100°C), mint az a mérete alapján következne: a hasonló H_2Te (t_0 -49 °C, t_f -2 °C), H_2Se (t_0 -65,7 °C, t_f -41,3 °C) és H_2S (t_0 -85,5 °C, t_f -59,6 °C) sorozatból extrapolálva a H_2O víznek (t_0 -91°C, t_f -73°C) következne, így, hidrogénkötések nélkül, Földi körülmények között nem is kéne folyadékként léteznie. A legtöbb folyadékkal ellentétben a víz fagyáskor kitágul (normál nyomáson és 0°C-on 18,02 cm³/mol-ról 19,66 cm³/mol-ra); ez csak néhány szerkezetileg hasonló anyag esetében van még így, pld. gyémánt, szilícium, germánium. A víz hőkapacitása (C_p 75,32 J/mol·K, 25°C), valamint olvadás- (6,01 kJ/mol, 0°C) és párolgáshője (40,66 kJ/mol, 100°C) szintén szokatlanul nagy. A víz szobahőmérsékleten is még nagyrészt tetrahedrálisan hidrogén-kötött szerkezetét a 3. ábrán található néhány vízmolekula (sötétebb színben jelölve) is jól szemlélteti (hidrogénkötések: vékony, szaggatott vonalak).

Legújabbban a ciklodextrin zárványkomplexek stabilitását is sikerült ezen egyszerűsített modell keretei közé beilleszteni [20]. A ciklodextrinek (CD) különböző számú α -1,4-kapcsolódó glükóz egységekből felépülő tórusz-alakú oligoszacharidok (6, 7 illetve 8 egység α -, β - illetve γ -ciklodextrinnek felel meg). Az egységek száma határozza meg azon kúpszelet alakú üreg méretét, melynek szélesebb pereme mentén a szekunder, keskenyebb pereme mentén pedig az elsődleges hidroxilcsoportok helyezkednek el (3. ábra). Ezen üregben különböző anyagok illeszkedhetnek be, stabil zárványkomplexeket alkotva. A gazda-vendég zárványkomplex kialakulása általában kovalens kötések kialakulása nélkül, a vendégmolekula egyszerű térbeli zárványképzésével történik. Az elmúlt években a CD-ek széles körben használták fel például az oldhatóság javítása, a hidrolízisre vagy más lebomlásra érzékeny molekulák stabilizálása, a gyógyszerek biológiai elérhetőségének javítása, folyadékok porrá való átalakítása, avagy szag-, illetve íz-jellemzők javítása céljából. A vendégmolekula méretének növekedésével a zárványkomplex stabilitása ($\log K$, K asszociációs konstans) nagyjából lineárisan növekedik egy, a CD-re jellemző felső mérethatár eléréséig, majd innen nagyjából stagnál, egyéb, specifikusabb kölcsönhatások függvényében (4. ábra). Mind az iránytangens, mind a tengelymetszet jól egyezik a modelltől számolt értékekkel, és a komplex képződése által okozott hőkapacitásváltozás is egyezik a modell alapján jósolható értékekkel [20].



3. ábra

Egy β -ciklodextrin–ösztadiol zárványkomplex illusztratív szerkezete néhány körülvevő vízmolekulával együtt



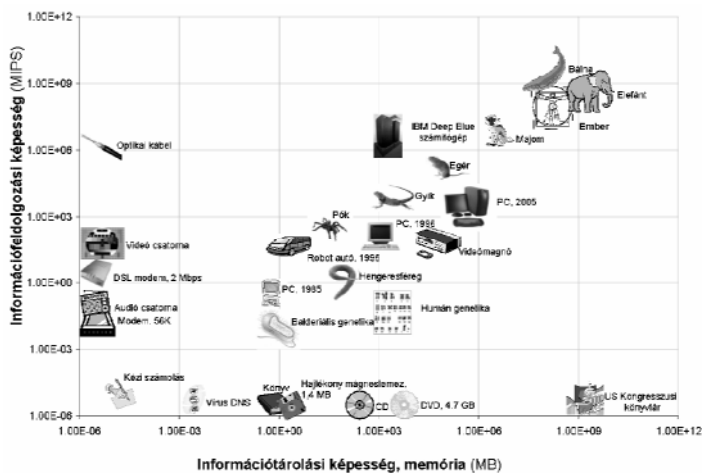
4. ábra

Az 1:1 komplexek standard Gibbs szabad-entalpiájának méretfüggése β -ciklodextrin esetén. A vonal a modellt képviseli

3. Molekulaméret és biológiai hatás

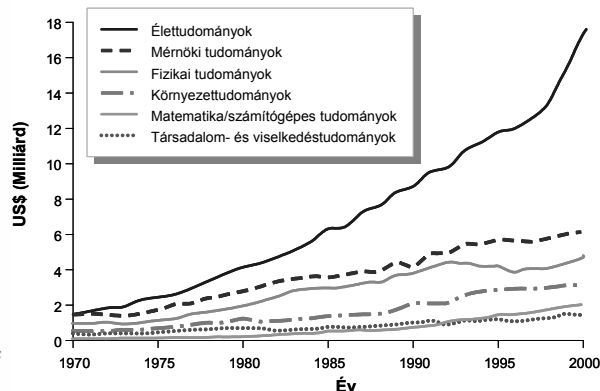
Míg a XX. század kétségkívül mindenekelőtt a fizika és a technika százada volt, a XXI. minden valószínűség szerint a számítógép és az élettudományok (biológia, élettan, genetika, gyógyszerkutatás, orvostudományok) százada lesz. Bár persze könnyű tévedni, hiszen 1905. előtt csupán pár évvel, nem kisebb fizikusok, mint Kelvin és Michelson jelentették ki határozottan, hogy a fizikában új felfedezések már nem várhatóak, csak egyre pontosabb mérések. A technika iszonyatos fejlődése következtében az élet működési mechanizmusai kezdenek egyre világosabbakká válni, és az elmúlt század során az információtárolási és -kezelési képességben elért haladásnak köszönhetően, immár kezdjük megközelíteni azt, amire a földi evolúciónak mintegy négy milliárd évre volt szüksége. Ezt jól szemlélteti a MIPS-ben (*millions of instructions per second*, másodpercenkénti egymillió művelet) mért információ-feldolgozási képesség, valamint a megabyte-okban (MB) mért információtárolási képesség (memória) alapján készült összehasonlítás (5. ábra), amely [21] után készült újabb adatok hozzáadásával. Az ábra mindkét tengelye logaritmikus beosztású, így egy-egy beosztás ezerszeres növekedésnek felel meg. Az élő szervezetekre vonatkozó értékek természetesen becsültek, de nagyjából reálisnak tekinthetők. Mindezek alapján várható, hogy ha lassan is, de az élettudományok is egyre zaktabbakká és így egyre sikeresebbekké válnak, hisz ahogy Wigner megállapította: „A természettudományok területén a matematika nyelvezete megmagyarázhatatlanul hatékonyan bizonyul... egy csodálatos ajándék, melyet se nem értünk, se nem érdeklünk”. Másrészt, lehetünk ugyan idealisták, de azt azért kár tagadni, hogy hosszú távon a tudósok és kutatók nagy része (és így a tudomány maga is) végül is a pénzt követi. Ez nem új jelenség. Az emberiség történelme során ez mindig is így volt [22]. Ilyen szempontból, a világ alighanem messze legnagyobb tudományos befektetőjének, az Egyesült Államok szövetségi kormányzatának civil szférára vonatkozó kutatási- és fejlesztési költségvetésének alakulása [23] meglehetősen egyértelmű irányt jelöl ki, egyre nagyobb hangsúlyt fektetve az élettudományokra (6. ábra).

A már említett okokból kifolyólag a molekulaméret viszont az élettudományok területén is sok mindent döntő módon befolyásoló szerepet tölt be. A ma már egyre sűrűbben használt kvantitatív szerkezet-hatás összefüggések (QSAR) területén a molekuláris méret és a hidrogénkötési képesség az a két jellemző, amely a legnagyobb rendszerességgel felbukkan, mint a legkülönbözőbb tulajdonságok befolyásolója. Hely hiányában hadd említsek itt meg épp csak néhány olyan konkrét példát, amellyel saját munkám során találkoztam. Azt, hogy egy a bőr felületére alkalmazott (vagy került) anyag mennyire szívódik fel, a bőrön (vagy más biomembránon) való áthatoló-képessége határozza meg. Az ezen képességet jellemző permeabilitási együttható (φ_b), amely egyébként szorosan kapcsolódik a sokszor pontosan a Stokes-Einstein képlet (1. egyenlet) segítségével jellemezhető D diffúziós együtthatóhoz: $\varphi_b = D_b P_{b/v} / h$, hasonló szerkezetek esetén exponenciálisan növekszik a mérettel. Tehát például alkoholok esetén: $\log \varphi_b$ (cm/s) = $0,020v$ (Å^3) - 7,444 ($n = 12$; négyzetes korrelációs együttható: $r^2 = 0,957$). Egy a hidrogénkötési képességet jellemző paraméter (N) segítségével ezt sikerült általánosítani az anyagok széles körére: $\log \varphi_b$ (cm/s) + $0,723N = 0,0208v$ (Å^3) - 6,25 ($n = 98$; $r^2 = 0,913$) [24].



5. ábra

A számítási teljesítmény (MIPS) és a tárolási képesség (memória, MB) alapján készült összehasonlítás (nagyreszt [21] alapján)

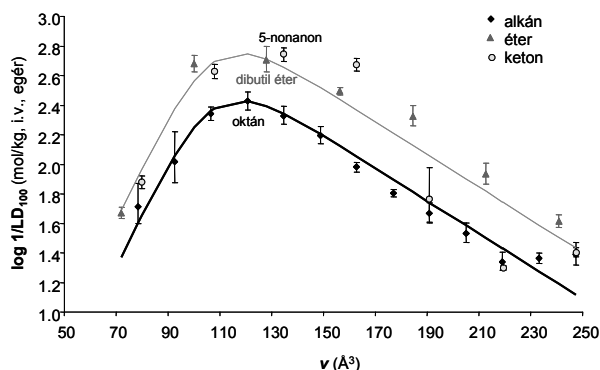


6. ábra

Az USA szövetségi kormányzatának civil szférára vonatkozó K&F költségvetésének alakulása ([23] alapján)

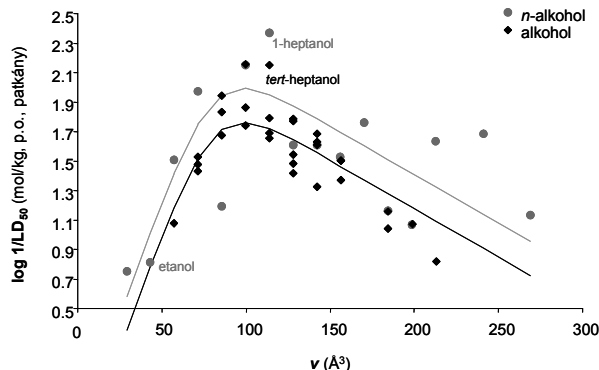
A biológiai hatások (aktivitás és/vagy toxicitás), amelyeket a legtöbbször az egyedek adott (pl. 50%) százalékában bizonyos hatást kifejtő koncentráció segítségével szoktak jellemezni (pl. az effektív vagy a toxikus dózis középértékei: ED_{50} , TD_{50}), szintén gyakran mutatnak (logaritmikus skálán) lineáris méretfüggést. Meglehetősen sűrűn fordul elő egy másik lehetőség is: úgynevezett bilineáris függés egy maximum (vagy minimum) két oldalán. Két ilyen esetet mutat be a 7. és 8. ábra: egyenes-láncú alkánok, ketonok és éterek intravénás toxicitása egerekben [25], illetve alkoholok szájon keresztüli toxicitása patkányokban (LD_{50} adatok a ChemIDplusAdvanced honlapjáról, <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidheavy.jsp>). Mindkét esetben nyilvánvaló a méret meghatározó szerepe, a bilineáris függés (különösen a 7. ábrán), valamint az, hogy maximális toxicitás egy aránylag jól behatárolt v_0 méret körül várható (kb. az oktán ill. heptanol körül). Az ilyen adatok leírására a QSAR területén sűrűn alkalmazott lineáris regresszió nem használható. A közelmúltban viszont sikerült egy igen általános fizikai-kémiai kereten belül kifejlesztett linearizált biexponenciális (LinBiExp) modellt bevezetni [26] (l. 4. egyenlet; a , b , c , ξ_0 illeszthető paraméterek, $\eta = 1/\ln 10$) amely képes az ilyen adatok megfelelő leírására tetszőleges ξ fizikai-kémiai tulajdonság függvényeként a bilineáris jelleg megőrzése mellett, amint azt a mellékelt 7. és 8. ábrák görbéi is illusztrálják.

$$f(\xi) = -\eta \ln \left[e^{-a(\xi-\xi_0)/\eta} + e^{b(\xi-\xi_0)/\eta} \right] + c \quad (4)$$



7. ábra

Egerekben mért legmagasabb tolerált dózis (LD_{100}) intravénás (i.v.) infúzió esetén, mint a molekuláris méret függvénye



8. ábra

Alkoholok 50%-ban halálos dózisa (LD_{50}) patkányokban szájon keresztüli (per os) adagolás esetén

Irodalom

- [1] Einstein, A. Über einen die Erzeugung und Verwandlung des Lichtes betreffenden heuristischen Gesichtspunkt. (On a heuristic point of view about the creation and conversion of light) *Ann. Phys. (Leipzig)*, **1905**, *17*, 132-148.
- [2] Einstein, A. Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen. (On the motion of small particles suspended in liquids at rest required by the molecular-kinetic theory of heat) *Ann. Phys. (Leipzig)*, **1905**, *17*, 549-560.
- [3] Einstein, A. Eine neue Bestimmung der Moleküldimensionen. (A new determination of molecular dimensions) *Ann. Phys. (Leipzig)*, **1906**, *19*, 289-306.
- [4] Einstein, A. Zur Elektrodynamik bewegter Körper. (On the electrodynamics of moving bodies) *Ann. Phys. (Leipzig)*, **1905**, *17*, 891-921.
- [5] Einstein, A. Ist die Trägheit eines Körpers von seinem Energieinhalt abhängig? (Does the inertia of a body depend upon its energy content?) *Ann. Phys. (Leipzig)*, **1905**, *18*, 639-641.
- [6] Clark, R. W. *Einstein: The Life and Times*, Avon: New York, **1972**.
- [7] Pais, A. *Subtle is the Lord: The Science and the Life of Albert Einstein*, Oxford University Press: New York, **1982**.
- [8] Gleick, J. *Isaac Newton*, Vintage: New York, **2004**.
- [9] Silbey, R. J.; Alberty, R. A.; Bawendi, M. G. *Physical Chemistry*, 4th ed., Wiley: New York, **2005**.
- [10] Hirschfelder, J. O.; Curtiss, C. F.; Bird, R. B. *Molecular Theory of Gases and Liquids*, Wiley: New York, **1964**.
- [11] Bader, R. F. W.; Carrol, M. T.; Cheeseman, J. R.; Chang, C. Properties of atoms in molecules: atomic volumes. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 7968-7979.
- [12] Bodor, N.; Buchwald, P. Molecular size based approach to estimate partition properties for organic solutes. *J. Phys. Chem. B*, **1997**, *101*, 3404-3412.
- [13] Buchwald, P.; Bodor, N. Molecular size-based model to describe simple organic liquids. *J. Phys. Chem. B*, **1998**, *102*, 5715-5726.
- [14] Buchwald, P. Modeling liquid properties, solvation, and hydrophobicity: a molecular size-based perspective. *Perspect. Drug Disc. Des.*, **2000**, *19*, 19-45.
- [15] Buchwald, P.; Bodor, N. Simple model for nonassociative organic liquids and water. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 10671-10679.
- [16] Ben-Naim, A. *Solvation Thermodynamics*, Plenum: New York, **1987**.
- [17] Hill, T. L. *An Introduction to Statistical Thermodynamics*, Dover: New York, **1986**.
- [18] Hildebrand, J. H. The entropy of solution of molecules of different size. *J. Chem. Phys.*, **1947**, *15*, 225-228.
- [19] Muller, N. Is there a region of highly structured water around a nonpolar solute molecule? *J. Solution Chem.*, **1988**, *17*, 661-672.
- [20] Buchwald, P. Complexation thermodynamics of cyclodextrins in the framework of a molecular size-based model for nonassociative organic liquids that includes a modified hydration-shell hydrogen-bond model for water. *J. Phys. Chem. B*, **2002**, *106*, 6864-6870.
- [21] Moravec, H. P. *Robot: Mere Machine to Transcendent Mind*, Oxford University Press: New York, **1999**.
- [22] Wilson, E. O. *Consilience: The Unity of Knowledge*, Knopf: New York, **1998**.
- [23] Malakoff, D. Balancing the science budget. *Science*, **2000**, *287*, 952-955.
- [24] Buchwald, P.; Bodor, N. A simple, predictive, structure-based skin permeability model. *J. Pharm. Pharmacol.*, **2001**, *53*, 1087-1098.
- [25] Jeppsson, R. Parabolic relationship between lipophilicity and biological activity of aliphatic hydrocarbons, ethers and ketones after intravenous injections of emulsion formulations into mice. *Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh.)*, **1975**, *37*, 56-64.
- [26] Buchwald, P. General linearized biexponential model for QSAR data showing bilinear-type distribution *J. Pharm. Sci.*, **2005**, *94*, in press.