

A SZERVES KÉMIA DIGITALIZÁCIÓJA

MTA DOKTORI DOLGOZAT

CSIZMADIA G. IMRE

PROFESSZOR EMERITUS

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA KÜLSŐ TAGJA

TÉZISES DOLGOZAT

UNIVERSITY OF TORONTO

KÉMIA TANSZÉK

2018

TARTALOMJEGYZÉK

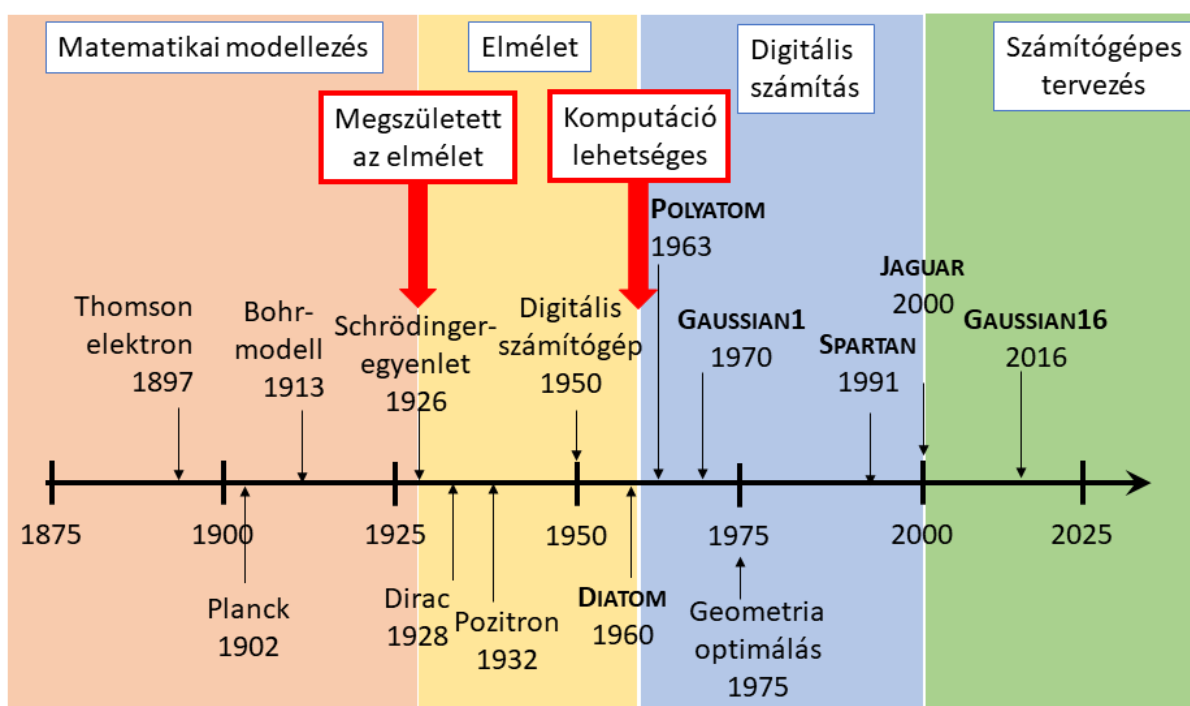
ÉLETÚT ÉS MOTIVÁCIÓK.....	3
DEKLARÁCIÓ.....	6
1. BEVEZETÉS.....	7
2. ALKALMAZOTT MÓDSZEREK.....	10
3. EREDMÉNYEK ÉS TÉZISEK.....	11
4. EREDMÉNYEIM ALKALMAZÁSI LEHETŐSÉGEI ÉS JÖVŐBELI TERVEIM.....	22
SAJÁT REFERENCIÁK.....	31

ÉLETÚT ÉS MOTÍVÁCIÓK

Mintegy negyed évszázaddal a Schrödinger-egyenlet megszületése után, a BME harmadéves hallgatójaként, önszorgalomból kezdtem jární *Gombás Pál* fizikaprofesszor kvantumkémiai előadásaira, aki már akkor az atom statisztikus elméletével foglalkozott. Abban az időben még nem tudhattam, hogy az akkor hallottak előfutárai lesznek a későbbi sűrűségfüggő elméletnek (DFT). Mintegy fél évtizeddel később, mint a *University of British Columbia* Ph.D. hallgatója, azon töprengtem, hogy hogyan lehetne új kémiai szerkezeteket vagy ismeretlen kémiai reakciókat kísérleti adatok felhasználása nélkül csupán kvantumkémiai számításokkal megjósolni. Ebben az időben szintén önszorgalomból eljártam az elektromérnökök számítógépes kurzusaira. Itt megtanultam, hogy kétféle számítógép létezik, az analóg és a digitális, melyek képesek akár differenciálegyenleteket is megoldani. Számomra az analóg számítógépek működése érthetőbb és vonzóbb volt, mivel egyszerű elektronikai alkatrészekből is össze lehetett állítani ezeket. Érdeklődésemnek megfelelően egy kutatási javaslatot is készítettem az analóg számítógépek kémiai célú alkalmazásáról. A javaslatom a tanszékvezetőnél pozitív fogadtatásra talált, azzal a nem lényegtelen megjegyzéssel, hogy a jövő nem az analóg, hanem a digitális számítógépeké lesz. Egyúttal figyelmembe ajánlotta, hogy korábbi évfolyamtársa az MIT-n dolgozik és a világ első egyetemi számítógépének az igazgatója. Javasolta továbbá, hogy a Ph.D. időszakom után pályázzak az MIT-n egy a „*National Research Council*” által támogatott poszt-doktori pozícióra, mely pályázatomból végül 1962-ben sikerrel járt. Az új intézmény nemzetközi kutatócsoportjában rajtam kívül több angol származású post-doc kutató is dolgozott, akik FORTRAN nyelven programoztak. A velük megvalósult sikeres együttműködés nyomán 1963-ban született meg a POLYATOM programunk, amely már képes volt többatomos molekulákon is alapvető *ab-initio* számítások elvégzésére. Az első számolásaink még a HCOF molekulán történtek, amelyek az MIT fizika tanszékének „*Progress Report*” kiadványában jelentek meg [1,2]. A módszer és eredményeink nyilvános publikációja azonban csak jóval később, 1966-ban készült el, mivel az ebben publikált nagy bázisú számításokhoz már *Dr. Clementi* közreműködésével az IBM kaliforniai kutatóintézetében lévő számítógépre is szükség volt. Akkoriban 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, azonban ez csupán kétatomos molekulákra volt képes számításokat végezni. A munkánk gyümölcséből született POLYATOM program néhány évvel később *Pople* professzor által vezetett magánvállalkozás keretében 1970-ben a jól ismert GAUSSIAN programként született újjá.

A kémia tudományának története az ókori időkre nyúlik vissza és sok változáson, reformon ment keresztül, mielőtt elérte volna a mai tudományos szintjét. Kezdetekben az alkímisták évszázadokig tartó tevékenysége alapozta meg a kísérleti kémia eszköztárát és metodikáját. Wöhler munkáságából már 1828 óta tudjuk, hogy a korábbi elméletekkel ellentétben a szerves vegyületek emberek által is előállíthatók.

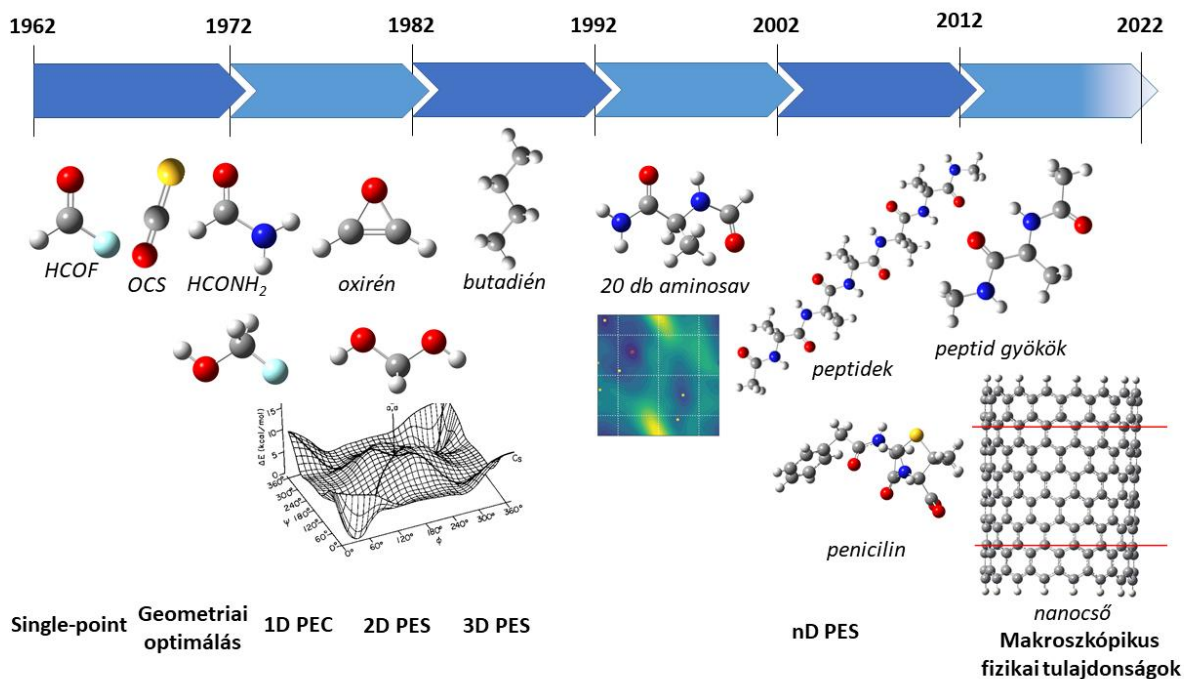
Az igazít tudományos forradalmat, illetve áttörést jelentő eredmények a XIX. század végén születtek, a fizikusok felfedezték az elektront (1897) és a XX. század elején (1902) Planck már bevezetett minket (bár még csak elméleti konstrukcióként) a kvantumjelenségek világába. Túljutva Bohr egyszerűsített atomelméletén (1913) Schrödinger 1926-ban publikálta az elektroneloszlás hullámeqyenletét, melynek megoldása abban a korban - a H atomon kívül - még lehetetlen volt.



1. ábra A kvantumkémia vázlatos fejlődése a mérföldkövek szerint

Az első többelektronos számítások csak akkor váltak lehetségessé, amikor az 1950-es években megjelent az első digitális számítógép. Ettől az időponttól kezdve beszélhetünk a számításos kémiáról, melyben volt szerencsém úttörőként részt vennem. Mint említettem, 1963-ban kollégáimmal közösen megalkottuk a POLYATOM-ot [3], mely már többatomos rendszerek számolását is el tudta végezni. Ez a program inspirálta a GAUSSIAN indulását 1970-ben, mely a mai napig egy sikertörténet és a világon szinte mindenhol használják.

A következő ábrán vázlatosan, néhány önkényesen kiemelt molekulával illusztrálom az 55 éves életutam alatt tanulmányozott molekuláris rendszereket, ezek méretét és az ezeken elvégzett számításaimat. Szándékom szerint ezzel érzékeltetni kívánom, hogy a számított molekulák mérete milyen drámai módon növekedett meg az évtizedek alatt, meddig jutott az emberiség a molekuláris rendszerek kvantumszintű megismerésében.



2. *ábra* Az 55 éves életutam egyes állomásainak bemutatása, néhány kiválasztott molekulán keresztül.

DEKLARÁCIÓ

Régmúlttól napjainkig

A szerves kémia digitalizációja 1963-ban kezdődött.

A jelen dolgozat ezen digitális fejlődésnek több mint
fél évszázadnyi történetét foglalja össze.

Éppen ezért, a tradícióktól eltérően, a jelen disszertáció
történeti elbeszélés stílusában íródott.

BEVEZETÉS

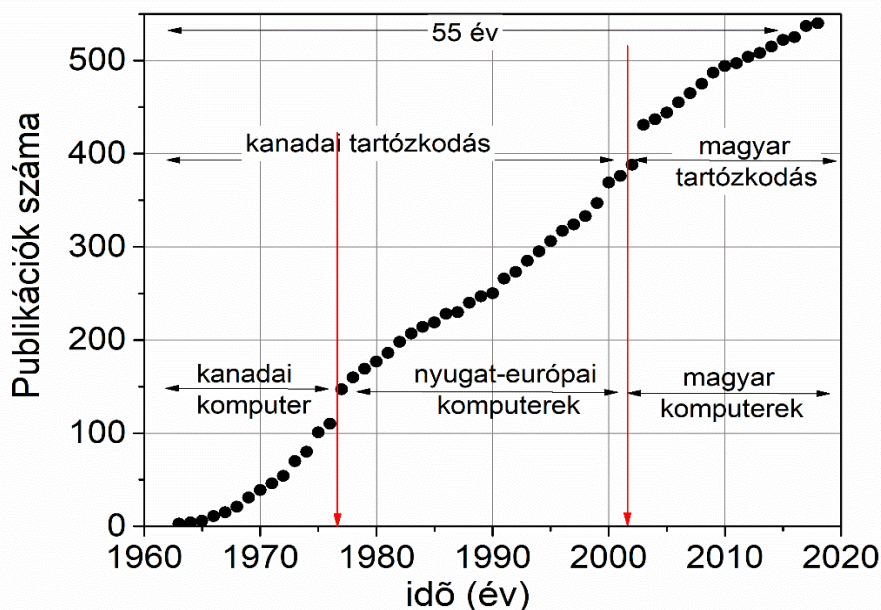
Az az ifjúkori reményem, miszerint munkásságom eredményeként rövidesen eljutunk abba a történelmi korba, amikor a fizikusokhoz hasonlóan a szerves kémikusok is rutinszerűen végeznek kvantumos és molekuláris számításokat, mára valósággá vált. A mai tudományos életben a kutatók a kísérleteik tervezése során már rendszeresen használják fel a kvantumkémiai számítások eredményeit, mellyel a szerves kémia digitalizációja pár éven belül teljessé válhat.

Az 55 éves oktatói tevékenységem során, hallgatóimat – legnagyobb örömömmre többekből később professzor lett – folyamatosan arra motiváltam, hogy az elméleti számításos módszerek mindig ott legyen a kezük ügyében. Az általam kinevelt professzorok számával kívánom szemléltetni munkásságom iskolateremtő erőfeszítéseit.

1. táblázat Professzorrá lett tanítványaim. PhD fokozat, PDF – „Post doctoral fellowship”.

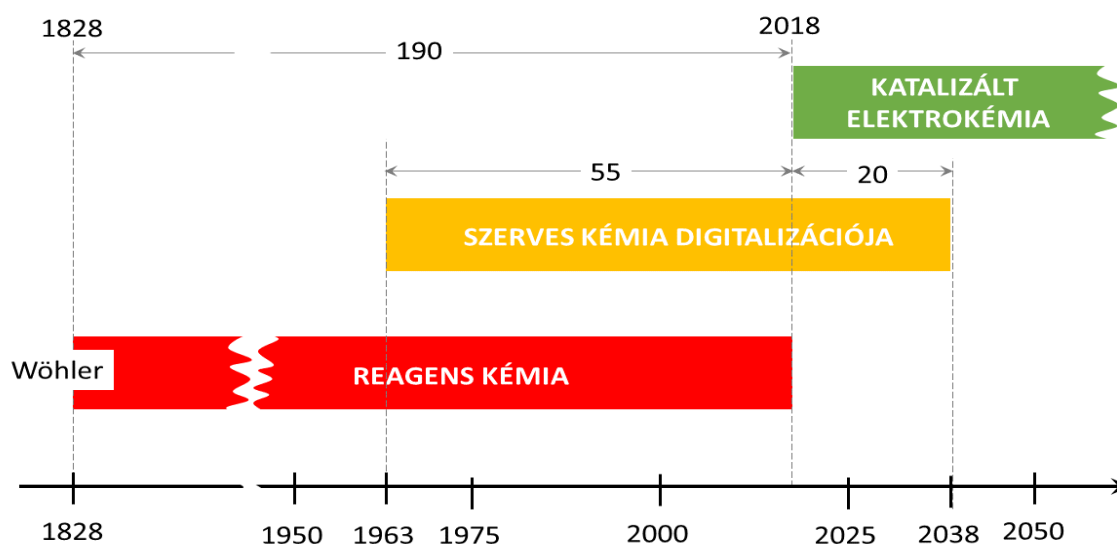
A.C.Hopkinson	PDF	York University, Canada
L.M. Tel	PDF	Universidad de Valladolid, Spain
A.Rauk	PhD	University of Calgary, Canada
M.A. Robb	PhD	University of London, England
R.E. Kari	PhD	Laurentian University, Canada
P.G. Mezey	PDF	University of Saskatchewan, Canada
M.H. Lien	PDF	University of Taiwan, Taiwan
G.Theodorakopoulos	PDF	National Hellenic University, Greece
J.D. Goddard	PhD	University of Guelph, Canada
R.A. Poirier	PhD	Memorial Univ. of Newfoundland, Canada
A. Perczel	PDF	Eötvös Lóránd University, Hungary
Ö. Farkas	PhD	Eötvös Lóránd University, Hungary
M. Loos	PDF	Université Henri Poincaré France
W. Viviani	PDF	Universidade de Sao Palo (Brazil)
A.M.Rodriguez	PDF	National University of San Luis, Argentina
H.A. Baldoni	PhD	National University of San Luis, Argentina
D.C. Fang	PDF	Beijing Normal University, China
M.A. Zamora	PhD	National University of San Luis, Argentina
G.N. Zamarbide	PhD	National University of San Luis, Argentina
G.A.Chasse	PDF	Queen Mary College, Univ. of London/UK

A kutatási tevékenységem teljesítményét és időbeli intenzitását a **3. ábrával** igyekszem illusztrálni, melyen a teljes 55 évem alatt publikált mintegy 540 publikációt ábrázoltam az évek függvényében. Az ábrán látható piros nyilak által jelzett úgynevezett „törések” a karrierem során történt változásokat vagy eseményeket mutatják, melyek munkám folytonosságát ugyan megváltoztatták, de életpasztalatomat és világlátásomat nagyban gazdagították. Az egyik ilyen esemény, melyet példaként említek még Kanadában történt. A 70-es évek végéig a torontói egyetem saját számítóközpontot tartott fenn kutatói számára, hogy számításaikat elvégezhessék, ezekhez mi kutatók szabadon hozzáférhettünk. A 70-es évek vége felé azonban takarékosági okokból ezt a központot bezárták, mivel az USA sikeres Holdra lépése után, valamint az USA és a Szovjetunió között fennálló politikai feszültség enyhülésének következtében az észak-amerikai egyetemek egyre kevesebb állami támogatást kaptak. Felismertem, hogy a kutatás és az élet nem állhat meg és új kapcsolatok keresésébe fogtam. Ettől kezdve, újonnan kiépített kooperációk keretében már a nyugat-európai egyetemeken számoltunk (Párizs, Bologna és Erlangen). Egy másik ilyen „törés” a karrieremben a nyugdíjazáskor történt, mikor a számítási lehetőségeim újra korlátozódtak. Ebben az időszakban is drasztikus váltásra kényszerültem: 2002-ben végleg hazatértem hazámba. Magyarországra és több mint 10 évig Szegeden, majd később Miskolcon volt szerencsém tovább dolgozni és diákokat mentorálni.



3. ábra A karrierem során publikált tudományos dolgozataim összegzett száma az évek függvényében.

Az életem és karrierem során szerzett több évtizedes tapasztalat lehetővé tette, hogy messzebb lássak el a jövőbe, mint egy átlagember. Számomra nyilvánvaló, hogy a jelenleg is pazarló módon folyó ipari termelés nem tartható fenn, még az úgynevezett fenntartható fejlődés koncepciójával sem. A számításhoz kémiával való segítségemmel rájöttem, hogy az elektrokémia képes lenne szinte az össze szerves kémiai reakcióhoz szükséges kémiai hajtóerőt biztosítani és megvalósítani ezen reakciókat. Életem további részét arra szánom, hogy a következő 20 évben sikerüljön a mai pazarló, reagenseken alapuló kémiai technológiát elektrokémiai, katalitikus kémiára átállítani. Ezzel az új technológiával véleményem szerint elérhetjük a hulladékmentes anyagtermelésen alapuló ipari termelést. Az elmúlt 55 és a hátralevő 20 évvel együtt tehát összesen kb. 75 év lenne szükséges ahhoz, hogy a szerves kémia digitalizációja befejeződjön, mely változást a következő ábrán illusztráltam.



4. ábra A szerves kémia digitalizációjának történelmi pozíciója

Talán nem szükséges hangsúlyoznom, hogy az elkövetkező 20 éves befejező szakaszban még sok minden kell, hogy történjen. Sajnálatos módon manapság az egyetemi hallgatók általában nem tanulják meg a kvantumkémiai modellezést és az újszerű gondolkodást, így jelentős hátrányba kerülünk a világ élvonalához képest.

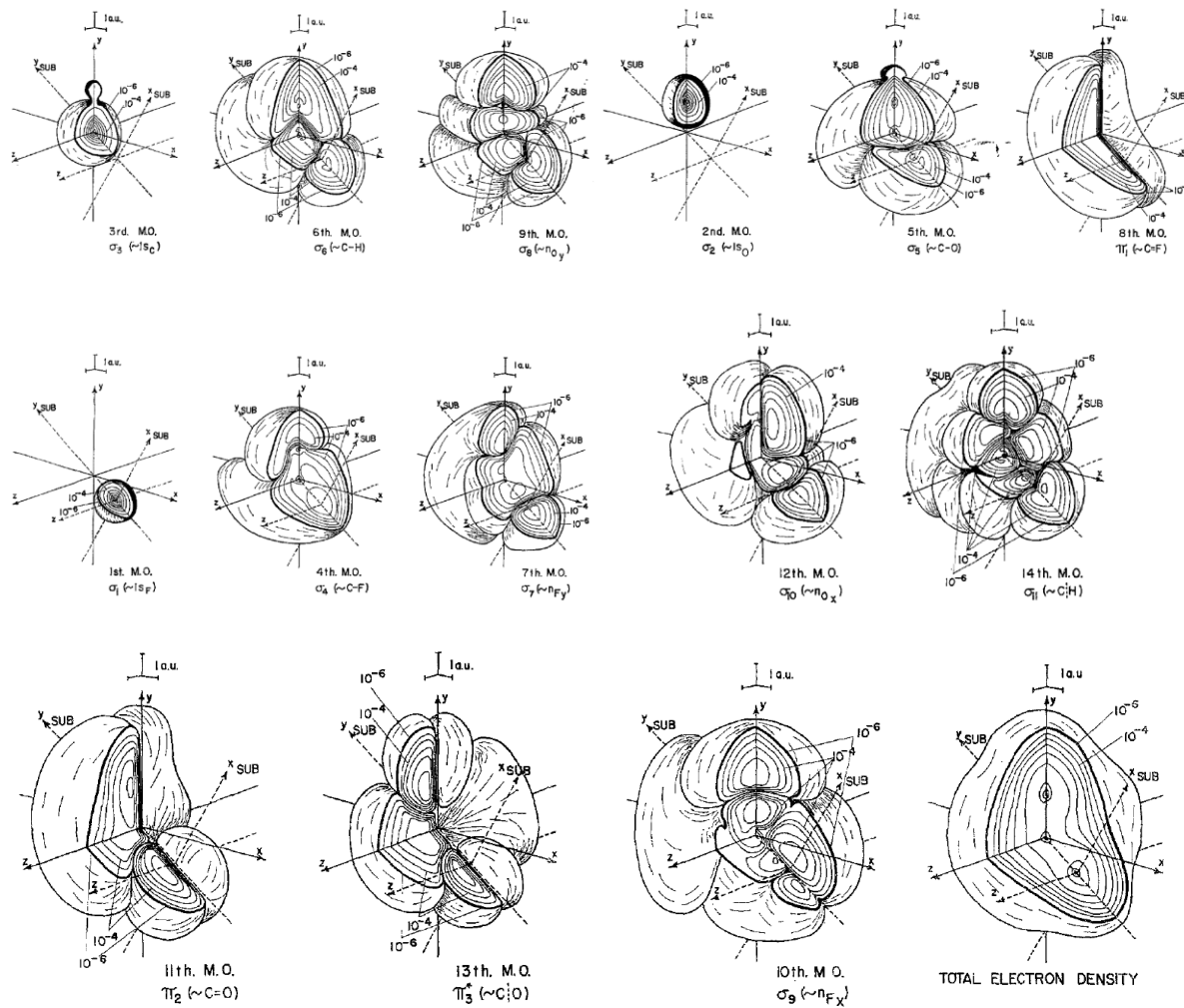
2. ALKALMAZOTT MÓDSZEREK

Életutam során számos programmal és számtalan számítógépen végeztem a számításaimat, ezek részletes és pontos felsorolásától eltekintenek. A modellezési számítások legtöbbször a *Gaussian* programcsomaggal készültek (G86-G16). A számításaimat a kornak megfelelően legtöbbször magas elméleti szinten végeztem (HF, MP2, MP4, CCSD), de előszeretettel alkalmaztam az elektronsűrűség-funkcionál (DFT) módszereket is (B3LYP, M06-2X, 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 potenciálisenergia-felület egy minimumában illetve átmeneti állapotában találhatóak.

3. EREDMÉNYEK ÉS TÉZISEK

1. Tézis: A legelső lépések, a szerves kémia digitalizációjának kezdete

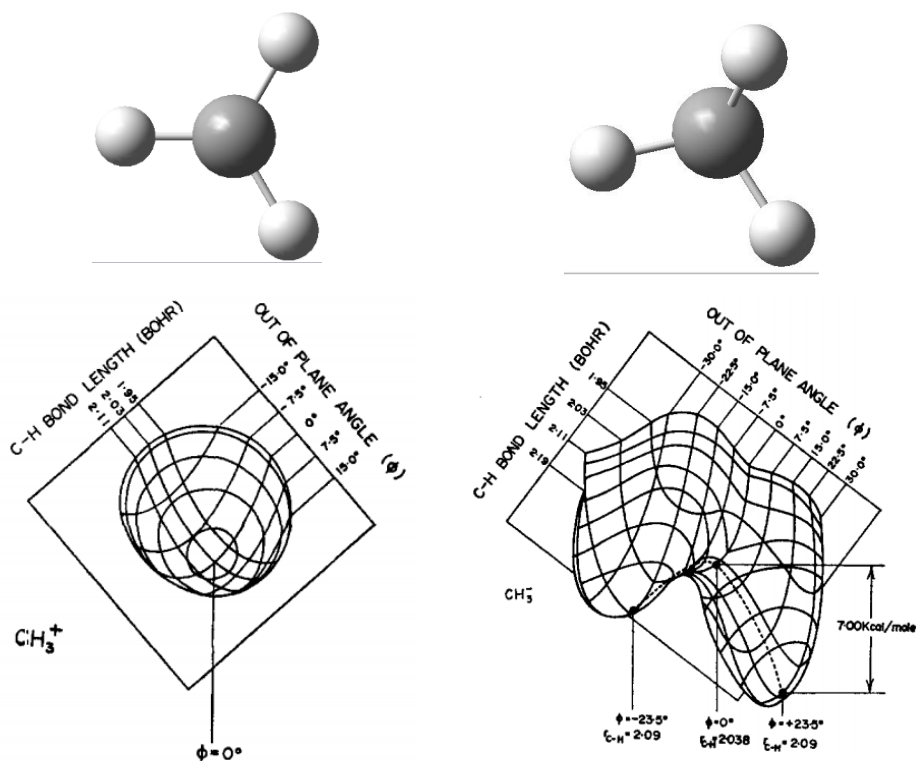
A világon elsőként, 1963-ban sikerült az első többatomos szerves molekulának, a formil-fluoridnak (HCOF) számításokkal meghatározni az energiáját és a hozzá tartozó molekulapályákat, melyeket az 5. ábra segítségével mutatok be. A számításokat a világon elsőként Gauss függvényekkel [3] és *ab initio* Hartree Fock módszerrel (**5. ábra**)[4,5] végeztük az MIT-n, a világ első egyetemi számítógépén. Ekkoriban nem létezett olyan program, mely több mint két atomból álló rendszerre *ab-initio* számításokat végezzen, így az MIT nemzetközi kutatócsoportjában FORTRAN nyelven írtuk meg 1963-ban az első ilyen programot, melyet POLYATOM-nak nevezünk. Az eredményeinket az MIT fizika tanszékén megjelenő „*Progress Report*”-ban közzétettük [1,2], a végső publikáció azonban csak jóval később, 1966-ban jelent meg. A nagy bázisú számításokat már az IBM kaliforniai kutatóintézetében lévő számítógépen végeztük. Akkoriban ez volt a világon az első többatomos szerves molekulára végzett *ab-initio* HF számítás. A munkánk gyümölcséből született POLYATOM program végül 7 évvel később, 1970-ben egy magánvállalkozás keretében, *Pople* professzor vezetésével a jól ismert GAUSSIAN programként született újjá. Véleményem szerint ezzel a lépéssel kezdtük meg a szerves kémia digitalizációját.



5. ábra A HCOF molekula 3D kanonikus molekulapályák kontúr reprezentációs modelljei és teljes elektronsűrűség bemutatása (jobb alsó).

2. Tézis: Első lépések és első eredmények, molekulák szerkezete és tulajdonságaik

Kutatómunkám kezdeti éveiben a kísérleti kutatók már rendszeresen kerestek meg együttműködés keretében kisebb szerves molekulák vizsgálatára, azonban ekkoriban csupán egyszerű molekulák geometriájának, töltéseloszlásának vizsgálatára volt lehetőségem, és számos kismolekula kvantumkémiai számolását oldottam meg. Csupán néhányat emelve ki ezek közül, kérdés volt például, hogy a két heteroatom töltése az $O=C=S$ molekulában mennyire különbözik egymástól [6], illetve szintén kísérleti indítatásból vizsgáltam, mennyire különböznek a hidrogén atomok töltései a $CH_3^{(+)}$ és a $CH_3^{(-)}$ ionokban [7,8,9], melyek számos szerves kémiai reakció fontos intermedierei.

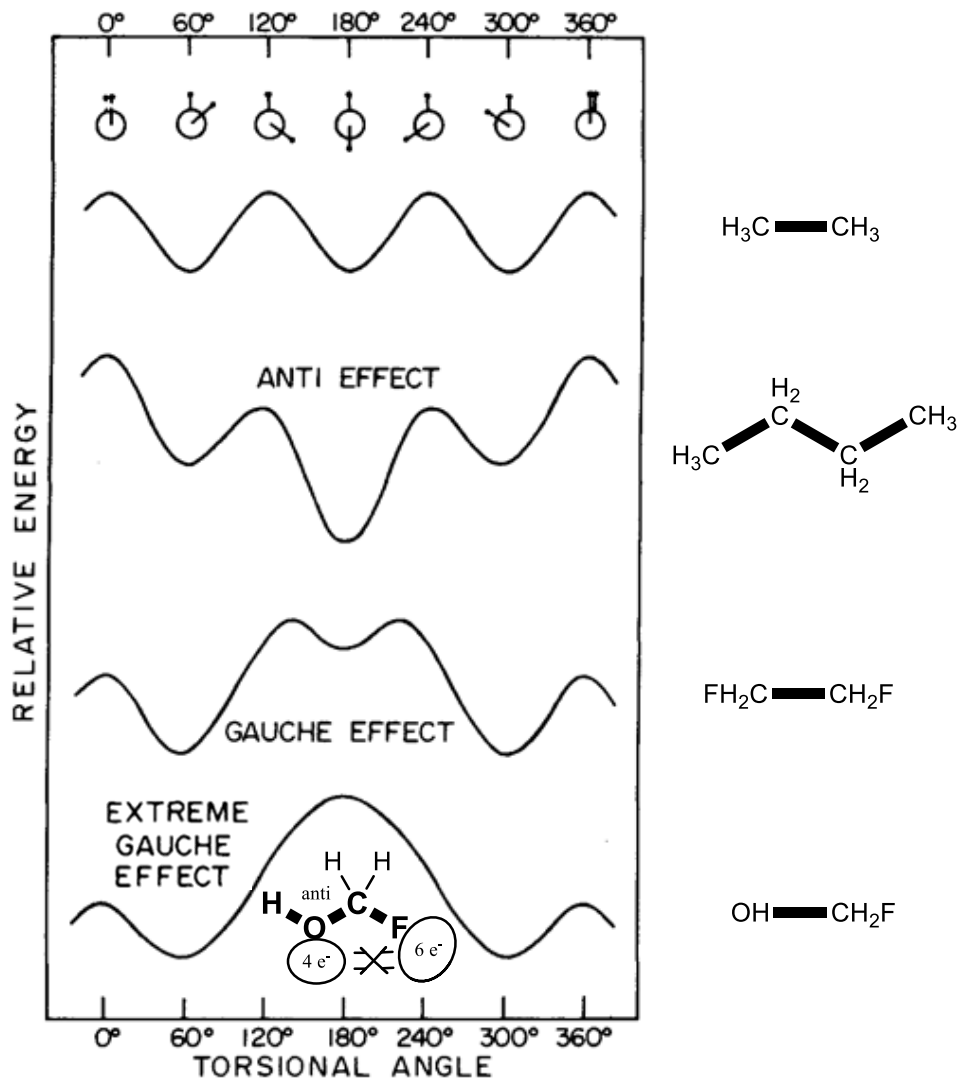


6. ábra Metil-kation és metil-anion potenciál hiperfelszíne. (*J. Chem. Phys.* 50, 1969, 1443.)

Ebben a korszakban az önálló kutatásaim során (1968) az a kérdés merült fel bennem, hogy egy nagy gyűrűfeszültségű oxirén-vázás molekula lehet-e intermediere a Wolff átrendeződésnek [10, 11, 12]. Munkám során vizsgáltam, hogy ez a 3-tagú oxirán molekula létezik-e egyáltalán, lehet-e közbenső terméke egy reakciónak.

Ezen korszak legfontosabb eredményének azonban mégis a két közeli atomon levő magányos elektronpár-taszítások vizsgálatát tartom, ami az úgynevezett anomer effektushoz kapcsolódik [13]. Ez volt az első lépés a kémiai hiperfelszín kiszámításához és megalkotásához. Ennek során elsőként mutattuk ki, hogy a fluorometanol (F-CH₂-OH) esetében az oxigén négy magányos elektronnal taszítja a fluoratom hat magányos elektronját [14, 15, 16]. Ezen az alapon érthetővé vált, hogy ez az erős taszítás a molekula konformációs viselkedését szokatlanná tette és igazoltuk, hogy az *anti* konformáció maximum lett a várt globális minimum helyett, ahogy a **7. ábrán** be is mutatom. Ebben az időben a pontosság növelése érdekében új Gauss bázisokat is optimáltunk [17].

Ezekből a kezdeti tanulmányokból kiderült, hogy a molekulák szerkezete nem a véletlen műve, hanem a kvantumkémiai energetika következménye. Ilyen értelemben bizonyítottam, hogy csupán számításokkal is előre meg tudjuk jósolni egyes, akár ismeretlen molekulák stabilitását és viselkedését, mielőtt megpróbálnánk őket a laboratóriumban előállítani.

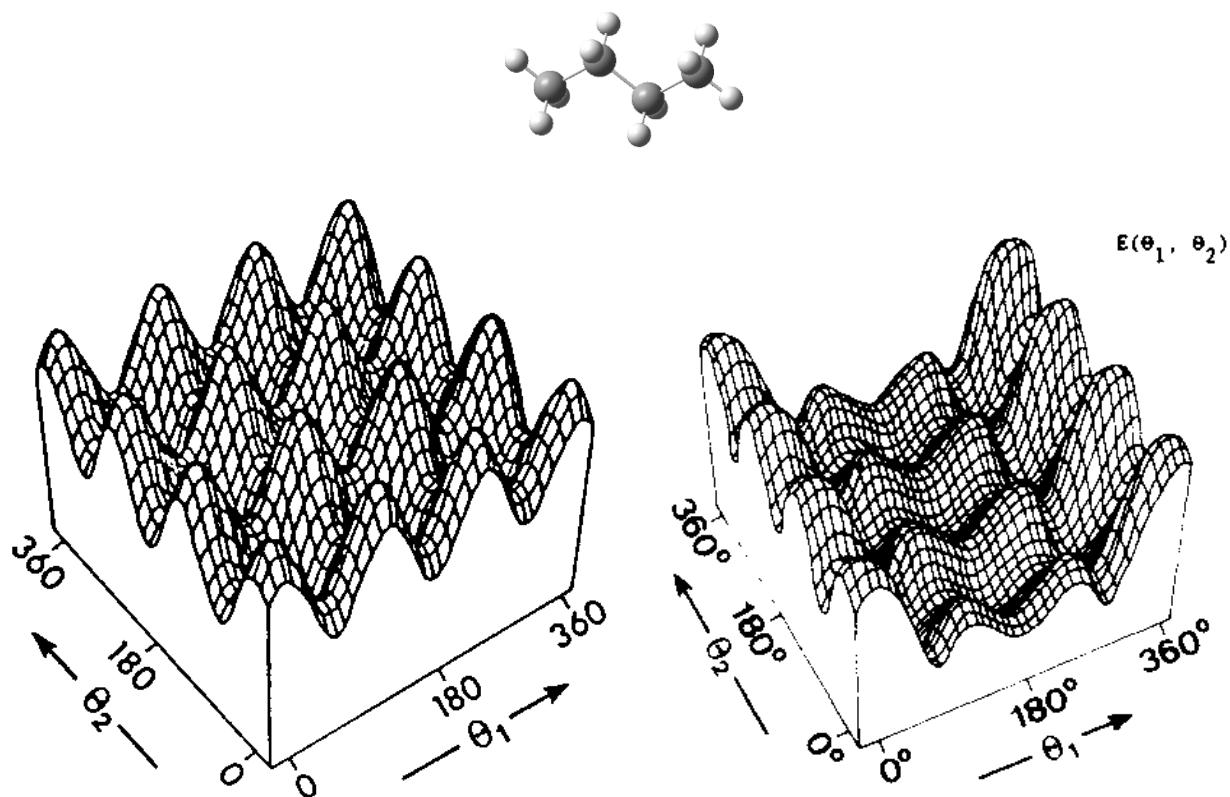


7. *ábra* Az etán, a bután és a fluoro-metanol tipikus konformációs potenciálisenergia-görbéi. A fluoro-metanol ($\text{F}-\text{CH}_2-\text{OH}$) konformációs energia változását a legalsó görbe írja le.

3. **Tézis:** Félúton a valós alkalmazások irányába, potenciális energia- és hiperfelületek

Az előző időszak első komolyabb eredményeit követően szisztematikusan és tudatosan kezdtük el vizsgálni néhány tipikus és egyes nem tipikus molekulák konformációs potenciális felületeit. Az első időszakban a viszonylag egyszerűnek tűnő formaldehid-hidrát molekula került a fókuszba [$\text{CH}_2(\text{OH})_2$]. Mivel ebben a molekulában a két C–OH egymással kölcsönhatásban lévő rotációja fordul elő, ezért a potenciálisenergia-felület itt is szokatlan alakú a két oxigén nemkötő elektronpár taszítása miatt. A másik általam vizsgált molekula a *n*-bután volt [$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$], amiben már három C–C rotáció is található, így ez a rendszer három független változós potenciális energia hiperfelületet eredményez. Az általunk bevezetett matematikai függvények illesztésével és topológiai analízissel érthetőbbé váltak az energia hiperfelületek tulajdonságai.

A **8. ábra** a *n*-bután három független változós potenciálisenergia-hiperfelületének két független változó mentén meghatározott potenciálfelület keresztmetszeteit mutatja be [18]. Ezek mellett számos egyéb konformációs potenciálisenergia-felületeket is tanulmányoztunk [19, 20]. Kis molekulák (mint pl *n*-bután) konformációs problémái még viszonylag egyszerűek. Azonban háromváltozós függvényeket, mint pl. ($E = f(\phi_1, \phi_2, \phi_3)$) nem volt triviális alkalmazni, mivel a háromdimenziós térben több száz optimált energiapontra volt szükség. A bután molekulához $3 \times 4^3 = 3 \times 64$ pontban számoltuk ki a konformerek energiáját, ami ebben a korban teljesen egyedülálló volt. Ezzel a munkával történelmi áttörést értem el, mivel bizonyítottam, hogy a konformációs energia változását számítások segítségével, csak potenciálisenergia-görbével, $E = f(\phi_1)$, vagy esetleg potenciálisenergia-felülettel, $E = f(\phi_1, \phi_2)$ is lehet tanulmányozni.



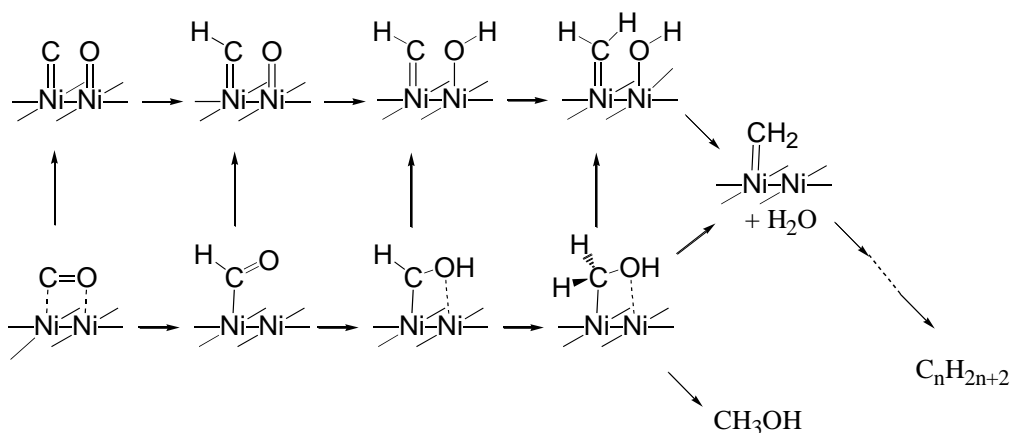
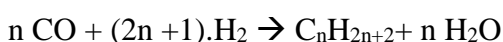
8. ábra A *n*-bután három független változós potenciálisenergia-hiperfelületének két különböző 2 független változós potenciálfelület-keresztmetszetét mutatja be.

Bal: Energiaváltozás két terminális metil-csoport forgatásával.

Jobb: Energiaváltozás egy terminális metil-csoport és a középső C-C kötés forgatásával.

4. Tézis: Az első valós, ipari alkalmazások és reakciómechanizmusok

A korai 1980-as években a korlátolt számolási lehetőségek következtében még nem volt lehetséges olyan részletes mechanizmus-tanulmányok elvégzése, mint manapság. Azonban az iparban felmerülő sürgős problémák már akkor is megoldásra vártak a kutatók fiókjaiban. Az olajválság miatt ebben az időben az ipari energiatermelés vált a mindennapi élet központi kérdésévé, ezért kutatásunk során a Fischer-Tropsch-féle redukív benzinszintézisre fókuszáltunk [21]:



9. ábra A Fischer-Tropsch szintézis egy általunk kvantumkémiai alapokon javasolt, részletesebb mechanisztikus sémája.

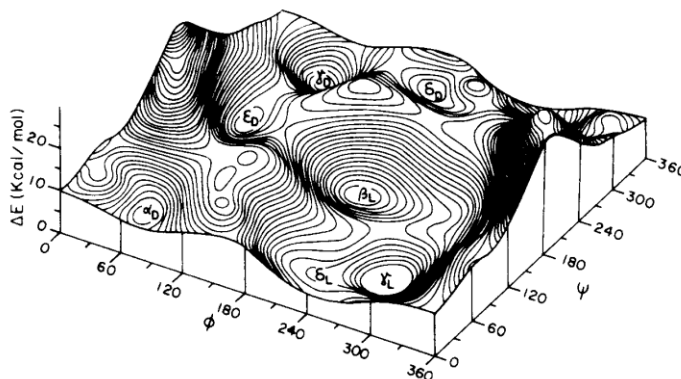
Ekkortájt az ipar által is javasolt di-atomos Ni=C molekularészlet még ismeretlen volt a kutatók előtt. Japánban való tartózkodásom során 1982-ben kooperációban számoltuk ki a Ni=C molekularész optimált geometriáját és elektronszerkezetét [22], melynek segítségével módosítani tudtuk az eredeti *Fischer-Tropsch* szintézis reakciómechanizmusát.

Ez a munka arra engedett következtetni, hogy ha a belső égésű motorok számára kőolaj nélkül is lehet üzemanyagot előállítani, akkor meg kell lennie a kémiai lehetőségnek arra is, hogy bármilyen anyagot (pl. polimereket is) elő lehessen állítani valamilyen új típusú kémiai reakcióval kőolaj felhasználása nélkül. Persze ez az ötlet akkor még teljesen alap nélkülinek tűnt, de irányt mutatott az anyagtermelés új korszaka felé.

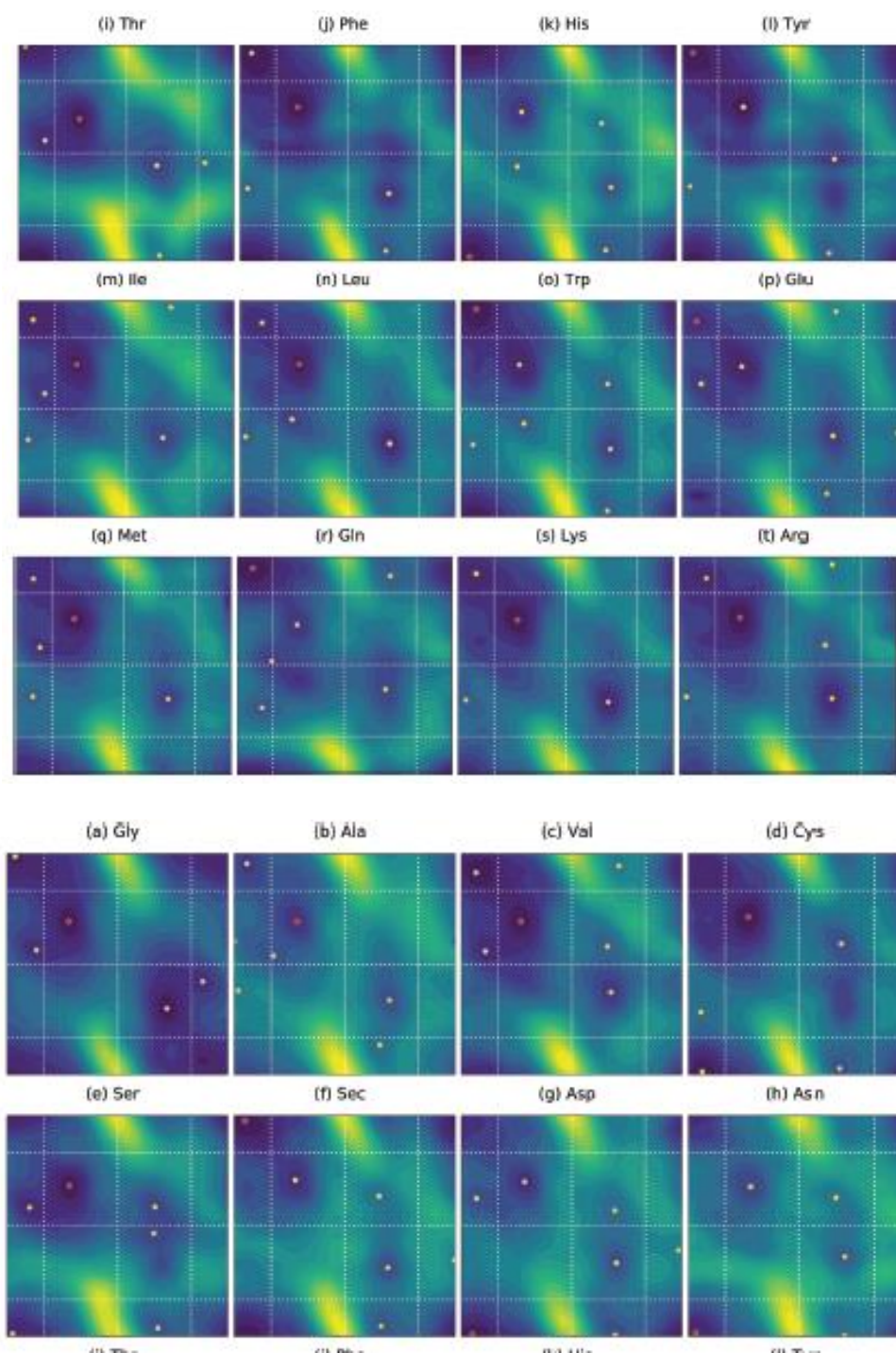
Ehhez kapcsolódóan indult el a H_2/O_2 üzemanyag cella és lehetséges intermediereinek korai tanulmányozása is még Kanadában [23, 24, 25, 26]. Ezek az eredmények inspiráltak arra a későbbiekben, hogy fontos lesz majd zöld technológiával is foglalkoznom. Ezek után számos egyéb reakció mechanizmusát is tanulmányoztunk, melyre csak egy referenciát említenék meg.[27].

5. **Tézis:** Irány a biokémia, peptidek szerkezetvizsgálata kvantumkémiai módszerrel

A világon elsőként jutottam arra a megállapításra, hogy a kvantumkémia egyre növekvő erejét a peptidek és proteinek szerkezetének megértésére irányítsam. Gaussian programmal végzett számolással, *ab initio* módszer segítségével elsőként térképeztük fel az alanin-diamid [28] Ramachandran potenciálisenergia-felületét (**10a. ábra**) és több konformert azonosítottunk. Ezeket a görög abc betűiről α , β , γ , δ , ϵ konformereknek neveztem. Az általunk alkalmazott és bevezetett technikával rutinszerűvé vált a peptidek konformációs változásainak megértése (“foldamers”) és ezek karakterizálása [28, 29, 30, 31, 32]. A diszkrét pontokból álló potenciálfelületre matematikai függvényeket is illesztettünk (**10b. ábra**), melyet mind a 20 természetes aminosav diamid származékára elvégeztünk. Ezekkel kellő pontossággal meg tudták jósolni a minimumok diéderes szögeit, valamint a konformációs változások relatív energiáit [33, 34, 35, 36, 37]. A számított potenciálisenergia-felületek a legtöbb aminosav esetében nagyon hasonló lefutást mutattak, minden esetben az α , β és γ szerkezeti elemek képezték a legstabilabb elrendezést. A 20 éves munka során felhalmozódott adatok alapján arra következtettem, hogy az oldalláncok csak másodlagos szerepet játszanak a peptid foldamerek kialakításában, például belső hidrogén-hidak által. A későbbiekben a módszert kiterjesztettem peptid-gyökök konformációs változásainak vizsgálatára is [28, 39, 40], melyek feltehetően fontos szerepet játszanak az „oxidációs-stressz” biokémiai folyamatában.



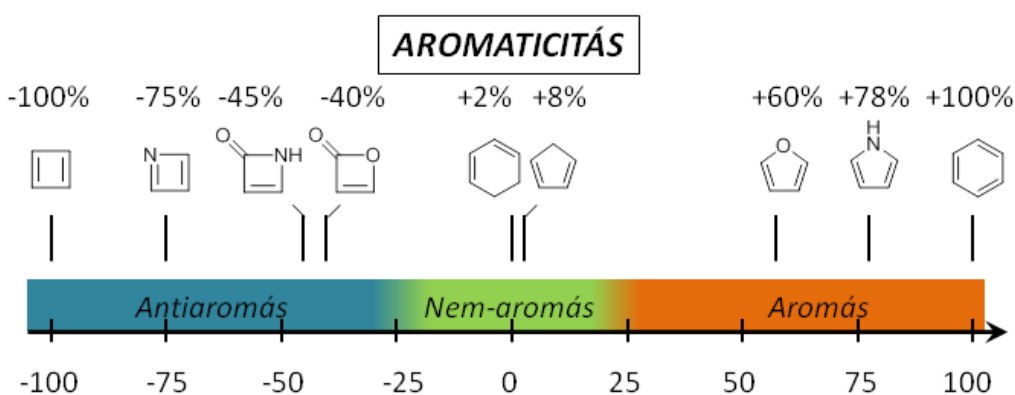
10a. ábra Az *N*-formil-alaninamid Ramachandran potenciálisenergia-felület perspektivikus képe.



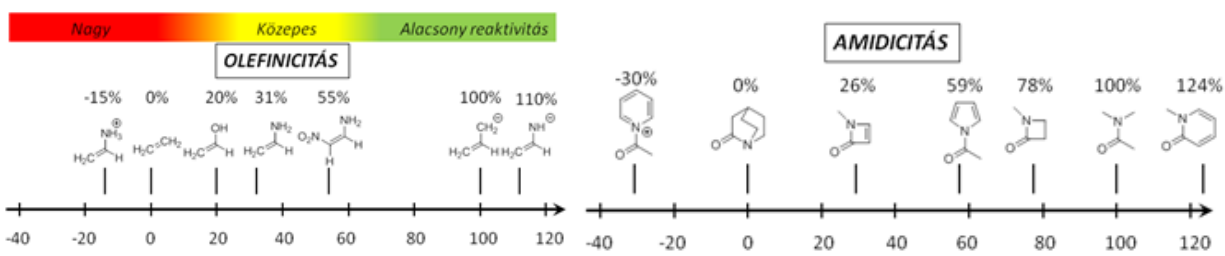
10b. ábra A 20 természetes aminosav matematikailag illesztett Ramachandran potenciálisenergia-felületeinek felülnézeti képe.

6. **Tézis:** Fizikai szerves kémiai koncepciók

Telítetlen funkciós csoportok termodinamikai stabilitását a telítetlen funkciós csoportok hidrogénezéseinek entalpiájából, egy lineáris skálán összehasonlítható módon meghatároztuk. Ilyen értelemben többek között kialakítottuk a kvantitatív aromacitási (AR%), olefinicitási (OL%), karbonilitási (CA%) és amidicitási skálákat (AM%). Ezek az értékek nem csak a stabilitást, de a reaktivitást is mérték. Ezek az „icitás” paraméterek segítenek a reakciómechanizmusokban működő hajtóerők interpretálásában is [42, 43, 44, 45]. Az aromacitási skála -100%-tól (antiaromás) egészen +100%-ig (aromás) a következő ábrán látható:



11. ábra Az aromacitási skála karakterisztikus aromás, nem aromás és antiaromás vegyületekkel illusztrálva



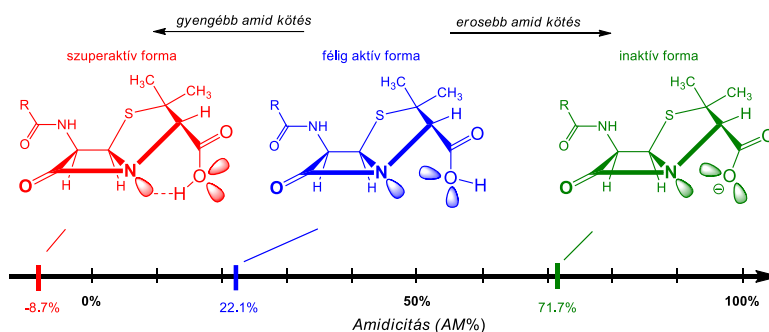
12. ábra A legfontosabb konjugativitási skálák (olefinicitás, amidicitás) a megfelelő karakterisztikus vegyületekkel illusztrálva.

7. Tézis: Gyógyszeripari alkalmazások, a penicillin hatásmechanizmusának vizsgálata

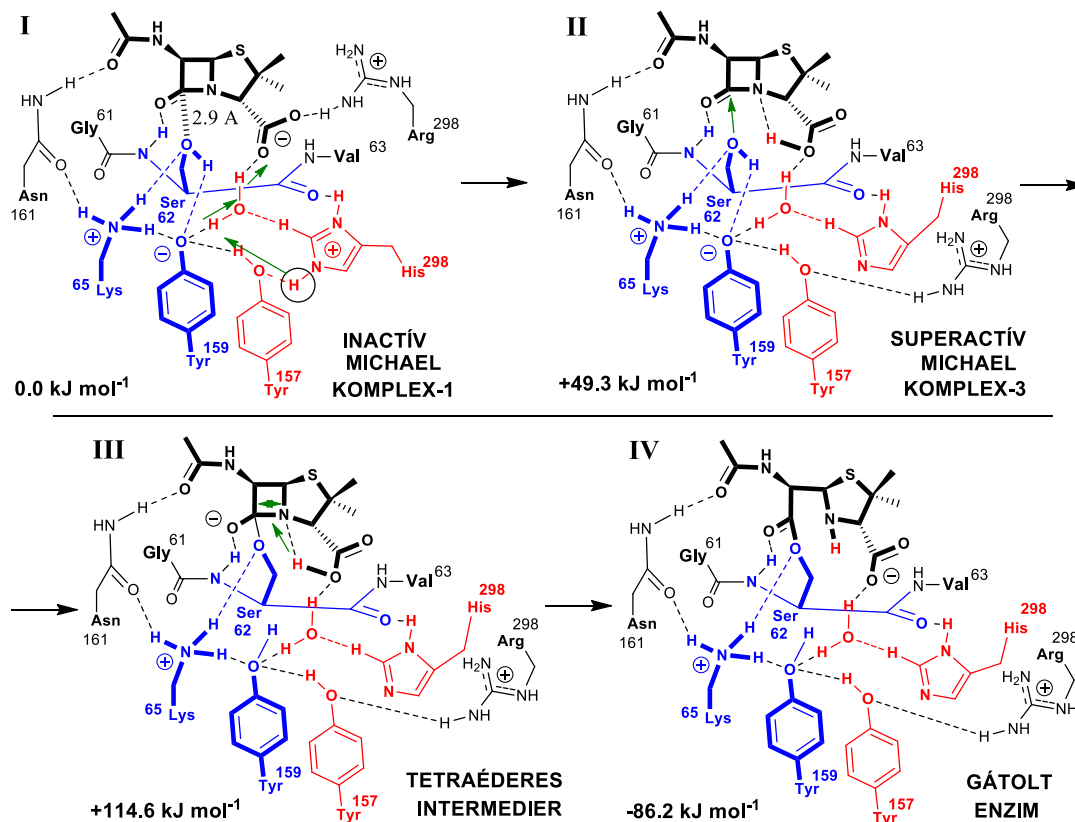
A penicillin immár 90 éve ismert hatóanyag, de hatásmechanizmusának részletei még a XXI. század elején sem voltak teljesen tisztázottak. Kutatásaink során felfedeztük, hogy a penicillinnek három különböző aktivitású formája létezik:

- 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 a hatás helyére eljut az emberi szervezetben, nem reagál semmivel sem, mivel inaktív, deprotonált formában van. Amikor megérkezik a célnzimhez, akkor mérsékelt reaktivitásúvá válik. Ezt követően átalakul az aktív formává és az acilcsoport átadásával megakadályozza a baktérium szaporodásához és növekedéséhez szükséges enzim működését [46].



13. ábra A három tanulmányozott penicillin forma 3D szerkezete és a karbonsav, illetve a hídító nitrogén nemkötő elektronpárjának kölcsönhatása (piros nyilak)



14. ábra A penicillin-G és a célenzim reakciójának elméleti modellezése. A kiindulási állapot (I) a penicillin-G anionos formáját tartalmazza, (inaktív komplex-1; amidicitás: +51.3%). A második állapotban a penicillin-G az enzim által protonálódik (II) és kialakítja a szuperaktív Michael komplex-3-t, miközben az amidicitás jelentősen lecsökken (amidicitás: -36.5%). A harmadik fázisban a penicillin-G reagál az enzim Ser62 oldallánccal, létrehozva a tetraéderes intermediert (III). Végül kialakul az inaktivált enzim-termék komplex (IV).

8. Tézis: Jövőképem

Az elmúlt több mint fél évszázados tapasztalat történelmi víziót adott számomra a szerves kémia jövőbeni fejlődéséről. Világossá vált előttem, hogy a jövő zöld technológián alapuló iparát nem alkothatjuk meg a múlt kémiájával. Ebből az következik, hogy nem kell többet a múlt kémiájával úgy foglalkozni, mint ahogy eddig tettünk, hanem egy erős paradigmaváltással meg kell alkotnunk a jövő kémiájának a koncepcióját. Más szóval, az iparban fokozatosan át kell állnunk a “reagenskémia”-ról a “katalitikus kémiára”.

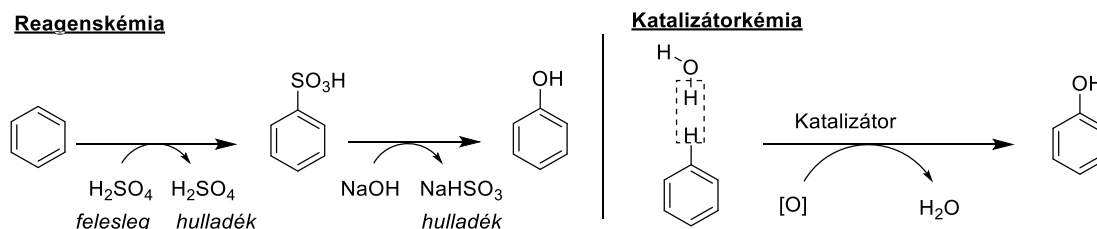
A tétel szerint a jövő kémiájában szinte minden lehetséges szerves vegyületet (a polimerekhez szükséges monomerektől a gyógyszermolekuláig) elő lehet állítani katalitikus elektrokémiai reakcióval, amennyiben a szintézist redoxireakcióvá lehet alakítani. Ennek a tézisnek a lehetőségét a hátralevő néhány oldalon mutatom be.

4. AZ EREDMÉNYEIM ALKALMAZÁSI LEHETŐSÉGEI ÉS JÖVŐBELI TERVEIM

Kutatói munkásságom mindig egyetemi és akadémiai környezetben zajlott, így a gondolkodásmódom egy erősen kutatóközpontú szemlélettel forrott egybe. Megtanultam, hogy új tudományos eredményt nemcsak kísérleti, hanem elméleti megfontolások alapján is el lehet érni. 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 kísérlet erőforrásigénye már-már magasabb, mint a számítós módszereké. Jó példa erre 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, szinte exponenciális növekedése forradalmi változásokat hozott a kémiai kutatásokban is. Egy új tudományos eredmény eléréséhez szükséges erőforrás ára egyre kisebb. Az újabb és újabb kísérleti kémiai eszközök árai idővel folyamatosan emelkednek, míg a számítások ára és ezek időigénye jelentősen csökken. A trendek lefutásából egyértelműen következik, hogy lesz egy olyan metszéspont a történelemben, ami reprezentálja azt a nagy pillanatot vagy intervallumot, amikor az új tudományos eredmény eléréséhez szükséges erőforrás olcsóbbá válik elméleti módszerek esetében, mint kísérleti eszközöket alkalmazva. Természetesen ez az időpont függ 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.

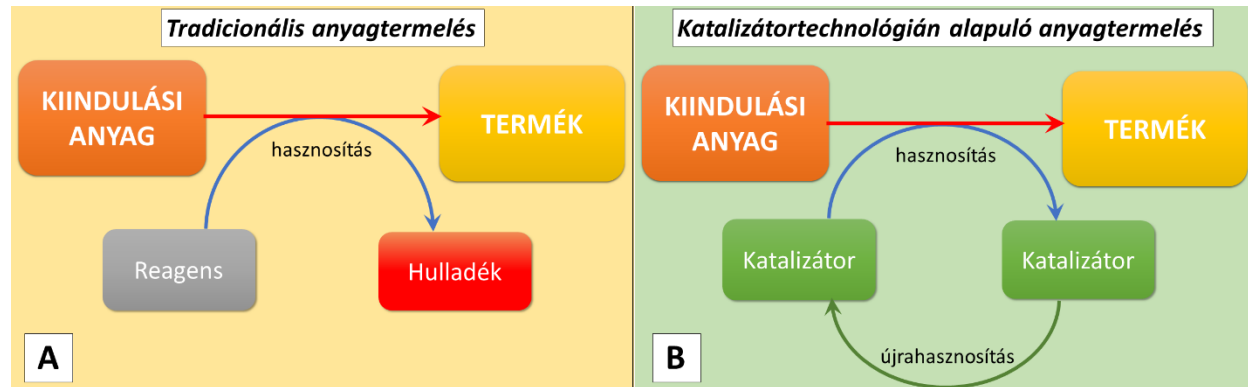


15. ábra A hulladéktermelő „reagenskémia” és a hulladékmentes „katalizátorkémia” összehasonlítása.

Ilyen értelemben az általam vízionált változás nemcsak egy „tudományos forradalom” lesz, hanem egy új „ipari forradalom” is. Ez igazolná azt a tézist, hogy alapkutatás nélkül nincs és nem is lehet forradalmi technológiai változást elérni.

4.1 Monomerek előállításának „sötétzöld” technológiája

Az elmúlt csaknem 200 év alatt során az anyagtermeléssel járó hulladéktermelés visszavezethető a szerves kémia kialakulására, ezt a „reagenskémia” címszóval is jellemezhetünk. A molekuláris átalakulás végen a reagensfelesleg, illetve annak átalakult formája hulladékká válik. A laboratóriumi kísérleteknél ez a mennyiség csak néhány gramm, de ipari méretekben évente több százmillió tonna is lehet globálisan, ezért a kifejlesztendő „sötétzöld” technológiáknak az lenne a célja, hogy eleve hulladékmentes legyen az egész anyagtermelésünk. Ahhoz, hogy ez megvalósuljon, tökéletesítenünk kellene az úgynevezett „katalizátorkémiát”. Ebben az értelmezésben a katalizátor beindítja a kémiai átalakulást, de a folyamat végén legyen újra felhasználható, azaz ne váljon hulladékká. Ezt a kémiai különbséget a következő ábra illusztrálja.



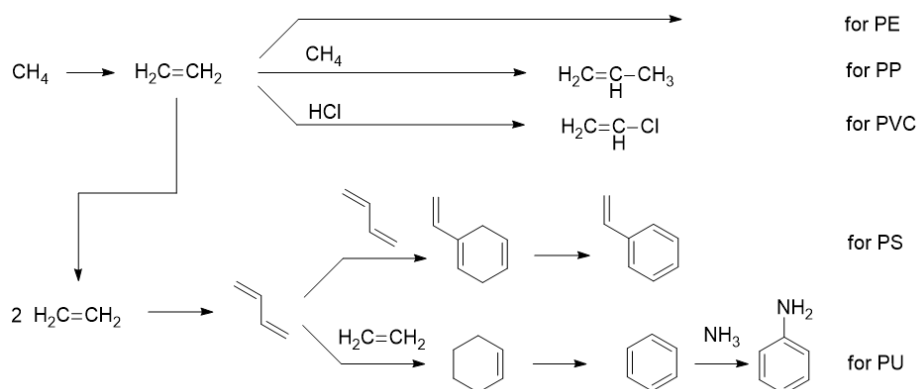
16. ábra Hulladéktermelő „reagenskémia” és hulladékmentes „katalizátorkémia” sematikus összehasonlítása.

A felvázolt koncepció talán leginkább a „katalizált elektrokémia” segítségével valósítható meg, ugyanis itt a katalizátor az elektródokhoz van kötve. Ekkor a katalizátor heterogén katalizátorként fog működni és így a kémiailag nem változó elektród folyamatosan újra felhasználható lesz. A következő táblázat foglalja össze az általam legfontosabbnak ítélt öt polimert és ezek monomerjeit.

2. Táblázat. Az 5 legfontosabb polimer és ezek megfelelő monomerjeit.

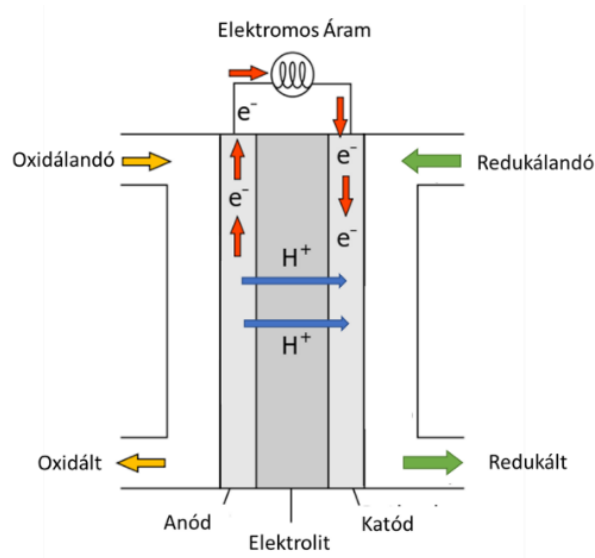
POLIMEREK	MONOMEREK	
Polietilén	Etilén ($\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$)	PE-re
Polipropilén (PP)	Propilén ($\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_3$)	PP-re
Polivinilklorid (PVC)	Vinil klorid ($\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{Cl}$)	PVC-re
Polisztirén (PS)	Sztirén ($\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$)	PS-re
Poliuretán (PU)	Anilin ($\text{C}_6\text{H}_5-\text{NH}_2$)	PU-re

Az alábbi ábrán összefoglaltam, hogy a katalitikus elektrokémiai oxidáció segítségével hogyan lehetne ezeket a monomereket metánból előállítani.



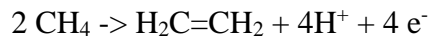
17. ábra Az 5 legfontosabb polimer monomerjeinek „katalitikus-elektrokémiai” előállítása metánból.

Talán érdemes hangsúlyozni, hogy a fenti oxidációs folyamatok – amelyeknek kezdő molekulája a metán (CH_4) – csatolva lennének egy redukciós folyamathoz, ahol oxigént (O_2) redukálnánk vízzé (H_2O). Ez a gyártási folyamat egyfelől analóg lenne az üzemanyagcella működésével, azonban itt hidrogén helyett szénhidrogéneket oxidálnánk. Másfelől azonban annyiban különbözne az üzemanyag cellától, hogy ezt a rendszert nem energiatermelésre, hanem anyagtermelésre használnánk. Egy ilyen, folyamatosan működő üzemanyagcella vázlatát a következő ábrán láthatjuk.

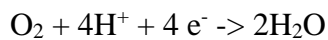


18. ábra Egy „katalitikus-elektrokémiai” reaktor

Egy ilyen reaktorban lehetne a metánt (CH_4) oxidálni etilénné ($\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$):



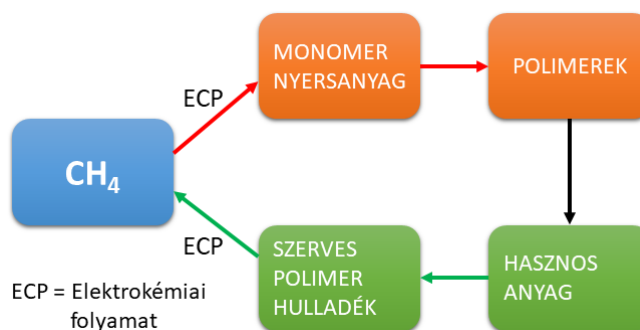
Ezt az anódos oxidációt kell csatolni egy katódos redukcióhoz:



Végül, engedtessek meg nekem, hogy vethessünk egy pillantást a múltba és egy pillantást a jövőbe. Ami a múltat illeti, megállapíthatjuk, hogy a “*reagenskémia*” kialakulása csaknem 200 évet vett igénybe. Ha viszont a jövőbe nézünk, akkor remélhetjük, hogy intenzív fejlesztéssel a “*katalitikus elektrokémia*” technológiáját kevesebb, mint 20 év alatt kifejleszthetjük.

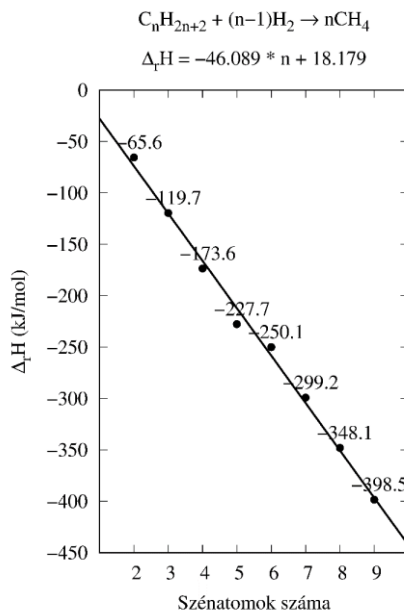
4.2 Elhasznált műanyagok “sötétzöld” visszaalakítása metánná

Már említettük korábban, hogy egy bizonyos idő után, minden használatban lévő műanyag (a cipőfűzőtől az ásványvizes palackon át egészen az autógumiig) hulladékká válik. Ezeknek a hulladék műanyagoknak a legjobb kezelési módja az lenne, ha a bennük lévő szénatomokat visszaalakítanánk a kiindulási anyaggá, nevezetesen metánná. Ezt a folyamatot “*destruktív elektrokémiai hidrogénezéssel*” tudnánk elérni. A műanyag metánból történő szintetikus előállításának és az elhasznált műanyag metánná való visszaalakításának körfolyamata a **19. ábrán** látható



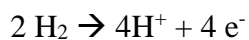
19. ábra A szintetikus műanyag metánból történő előállításának és az elhasznált műanyag metánná történő visszaalakításának sematikus körfolyamata.

A polietilén modellezése előtt termokémiai adatokból próbáltuk megbecsülni a folyamat energiaigényét és energiamérlegét. Próbavegyületeknek szénhidrogén molekulákat vettünk $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}$ molekula-képlettel $n=2$ és $n=9$ között. Ezek hidrogénezési entalpiája a következő **20. ábrán** azt mutatta, hogy energetikailag előnyben részesített a destruktív hidrogénezés.

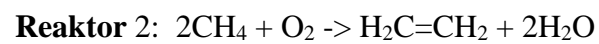
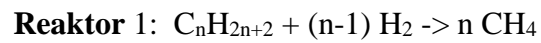
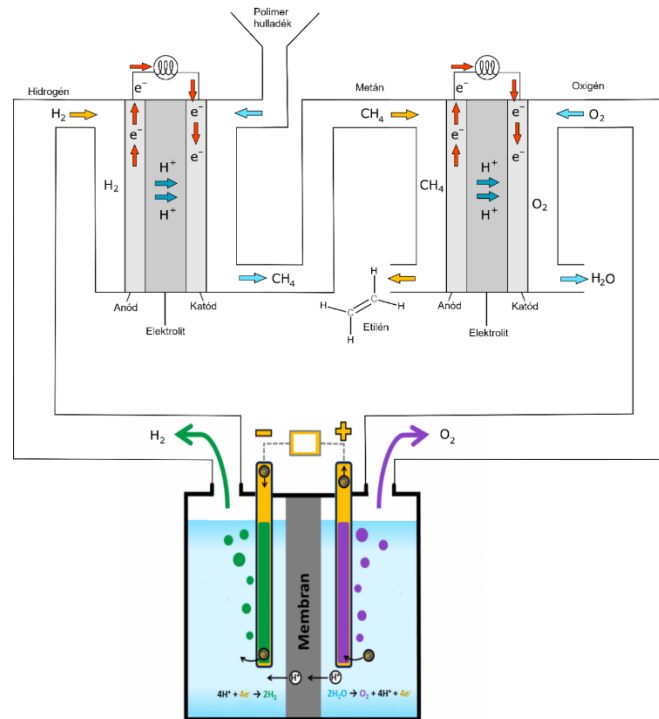


20. ábra A szénhidrogén molekulák [C_nH_{2n+2} molekula-képlettel $n=2$ és $n=9$ között] hidrogénezési entalpiája.

A kvantumkémiai számolással történő modellezés során a legegyszerűbb prototípust vettük figyelembe, ahol a propán elektrokémiai hidrogénezése [$H_3C-CH_2-CH_3 \rightarrow 3 CH_4$] lenne a katódos redukció, amit egy anódos oxidációval kapcsolhatunk [$H_2 \rightarrow 2H^{(+)}$].



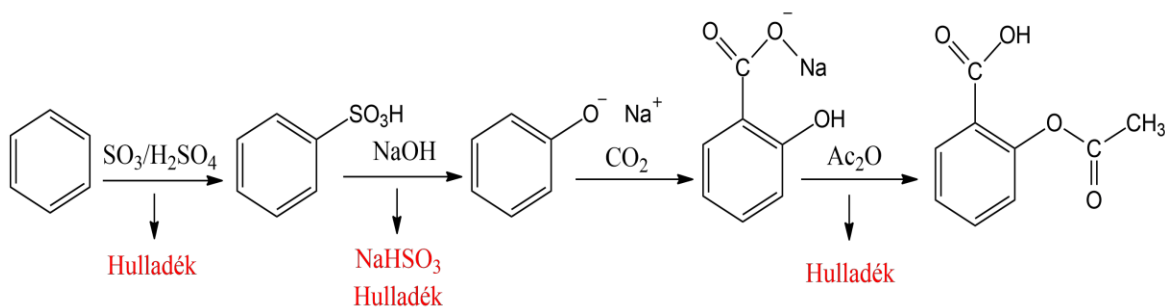
Az eddigi eredményeink alapján kombinálni tudnánk a polimert modellező propán katódos redukcióval végzett destruktív hidrogénezését metánná és a kapott metán anódos oxidációját etilénné. A következő ábra mutatja egy lehetséges ipari készüléket, amiben ez a kettős folyamat lejátszódhat.



21. ábra Egy sematikus ipari reaktor, ami kombinálja az hulladék polimer katódos destruktív hidrogénezését metánná és a kapott metán anódos oxidációját etilénné.

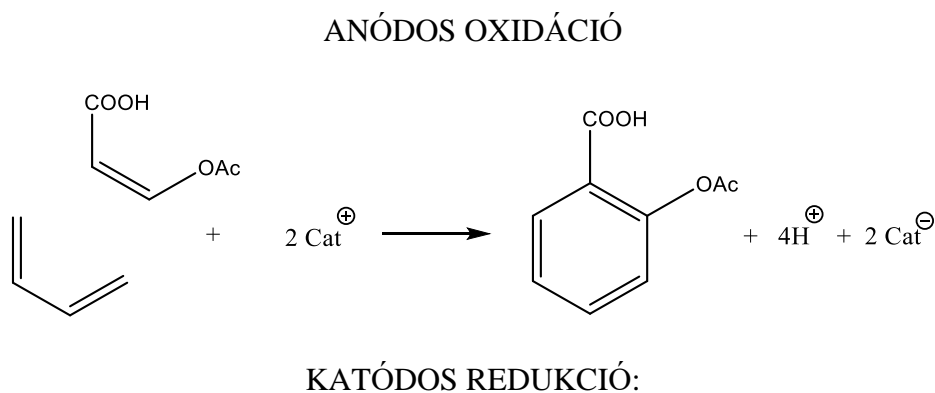
ÁLTALÁNOSÍTÁS

Nemcsak a polimerekhez szükséges monomereket tudnánk előállítani elektrokémiai úton, hanem más szerves vegyületeket is. Jó példa lehet erre az aszpirin vagy acetil-szalicilsav szintézise.

Aszpirin

22. ábra Aszpirin szintézis hulladéktermelő „reagenskémiai”

Viszont elektrokémiaiilag a következő egy lépéses csatolt redoxireakcióval állíthatnánk elő aszpirint ami nem termelne hulladékot:



23. ábra Az aszpirin hulladékmentes „katalitikus elektrokémiai” előállítása.

A két kiindulási anyagot, a butadiént és a 3-acetoxi-propénsavat szintén elő lehetne állítani metán (CH_4) megfelelő anódos oxidációjával.

Ezen az az alapon hosszú távon megtervezhetjük annak a több száz vegyületnek a hulladékmentes elektrokémiai előállítását, amit az ipar ma nagy mennyiségben gyárt “reagenskémiaiával”, rengeteg hulladékot is termelve. Ezek után eljön annak az ideje, hogy ezt a forradalmi új molekulaelőállítási tervet laboratóriumi módon valóban kivitelezzük és egy további fejlesztéssel ipari méretekben történő előállításra is alkalmassá tegyük..

SAJÁT REFERENCIÁK

(a # jellel jelölt sorszámok a benyújtott publikációs listám szerinti sorrendre utal)

1. M.C. Harrison and I.G. Csizmadia, (1963) Gaussian Orbital Exponents, Quarterly Progress Report (MIT-SSMTG) 49, 78.
2. I.G. Csizmadia, M.C. Harrison and B.T. Sutcliffe, (1963) Non-Empirical LCAO-SCF Calculation of Formyl Fluoride with Gaussian Atomic Orbitals, Quarterly Progress Report (MIT-SSMTG) 50, 1.
3. I.G. Csizmadia, M.C. Harrison, J.W. Moskowicz and B.T. Sutcliffe, (1966) Non-Empirical LCAO-MO-SCF-CI Calculations on Organic Molecules with Gaussian Type Functions. Part I, *Theoretica Chimica Acta* 6, 191; 7, 156. 2
4. (# 11) I.G. Csizmadia, M.C. Harrison and B.T. Sutcliffe, (1966) Non-Empirical LCAO-MO-SCF-CI Calculations on Organic Molecules with Gaussian Type Functions. Part II, *Theoretica Chimica Acta* 6, 217.
5. (#12) S.S. Seung, M.C. Harrison and I.G. Csizmadia, (1967) Non-Empirical Calculations on Organic Molecules with Gaussian Type Functions, Part III, *Theoretical Chimica Acta* 8, 281.
6. (# 8) K.S. Sidhu, I.G. Csizmadia, O.P. Strausz and H.E. Gunning, (1966) The Reactions of Sulfur Atoms VII. The UV-Spectrum and Photolysis of Carbonyl Sulfide, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 2412.
7. (# 13) R.E. Kari and I.G. Csizmadia, (1967) Near Molecular Hartree-Fock Wavefunction for CH_3^+ , *J. Chem. Phys.* 46, 1817.
8. (# 14) R.E. Kari and I.G. Csizmadia, (1967) Near Molecular Hartree-Fock Wavefunction for CH_3^- , *J. Chem. Phys.* 46, 4585
9. (#25) R.E. Karl and I.G. Csizmadia, (1969) Potential Surfaces of CH_3^+ and CH_3^- , *J. Chem. Phys.* 50, 1443.
10. (# 21) J. Font, I.G. Csizmadia and O.P. Strausz, (1968) The Mechanism of the Wolff Rearrangement, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 7360.
11. (# 26) I.G. Csizmadia, S.A. Houlden, O. Meresz and P. Yates, (1969) Quantum Chemical Interpretation of the Rotational Isomerism and Electronic Spectra of α -Diazo Ketones, *Tetrahedron* 25, 2121
12. (# 58) I.G. Csizmadia, H.E. Gunning, R.K. Gosavi and O.P. Strausz, (1973) The Mechanism of the Wolff Rearrangement V. Semi-empirical Molecular Orbital Calculations α -Diazoketones, Oxirenes and Related Reaction Intermediates, *J. Amer. Chem. Soc.*, 95, 133.
13. (# 40) Effect (the Anomeric Effect). The Stereochemical Requirements of Adjacent Pairs and Polar Bonds, *J. Chem. Soc.* 8, 136. S. Wolfe, L.M. Tel and I.G. Csizmadia, (1971) A Theoretical Study of the Edward-Lemieux
14. (# 57) M.A. Robb, W.J. Haines and I.G. Csizmadia, (1973) A Theoretical Definition of the "Size" of Electron Pairs and its Stereochemical Implications, *J. Amer. Chem. Soc.* 95, 42.
15. (# 62) S. Wolfe, L.M. Tel, M.A. Robb and I.G. Csizmadia, (1973) The Gauche Effect. A Study of Localized Molecular Orbitals and Excited State Geometries in $\text{FCH}_2\text{-OH}$, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 4863-4870.
16. (# 65) S. Wolfe, L.M. Tel and I.G. Csizmadia, (1973) The Gauche Effect. A Theoretical Study of the Degenerate Racemization and Tautomerization of Methoxide Ion Tautomers, *Can. J. Chem.* 51, 2423-2432.
17. (# 90) R.E. Kari, P.G. Mezey and I.G. Csizmadia, (1975) The Quality of Gaussian Basis Sets; Direct Optimization of Orbital Exponents by the Method of Conjugate Gradient, *J. Chem. Phys.* 63, 581-585.
18. (# 160) M.R. Peterson and I.G. Csizmadia, (1978) An analysis of the topological features of the conformational hypersurface of n-butane, *J. Am. Chem. Soc.* 100, 6911-6916.
19. (# 163) M.R. Peterson and I.G. Csizmadia, (1979) Determination and analysis of the formic acid conformational hypersurface, *J. Amer. Chem. Soc.* 101, 1076-1079.
20. (# 201) M.R. Peterson, I.G. Csizmadia and R.W. Sharpe, (1983) Topological Properties of Conformational Potential Energy Surfaces, *J. Mol. Struct.* 94 (THEOCHEM 11), 127-135.
21. (# 193) I.G. Csizmadia, (1982) "Some Theoretical Questions Concerning the Mechanisms of Fischer-Tropsch Synthesis," in *Quantum Theory of Chemical Reactions*, R. Daudel, A. Pullman, L. Salem and A. Veillard (eds.), D. Reidel Publishing Co., 3, 77-84.
22. (# 190) K. Kitaura, K. Morokuma and I.G. Csizmadia, (1982) The Electronic Structure of Nickel Carbide, *J. Mol. Struct.* 88 (THEOCHEM 5), 119-125.
23. (# 208) L. Pataki, A. Mady, R.D. Venter, R.A. Poirier and I.G. Csizmadia, (1984) A Theoretical Model Investigation of the Hydrogen-Electrode Process of an Alkaline $\text{H}_2\text{-O}_2$ Fuel Cell, *J. Mol. Struct.* 110 (THEOCHEM 19), 229-240.
24. (# 214) L. Pataki, A. Mady, R.D. Venter, R.A. Poirier, M.R. Peterson and I.G. Csizmadia, (1984) A Theoretical Model Investigation of the Hydrogen-Electrode Processes of an Acidic $\text{H}_2\text{-O}_2$ Fuel Cell. *Chem. Phys. Letters* 109, 198-205.

25. (# 222) L. Pataki, M. Mady, R.D. Venter, R.A. Poirier, M. R. Peterson and I.G. Csizmadia, (1986) A Theoretical Model Investigation of the Oxygen-Electrode Processes of an Alkaline H₂-O₂ Fuel Cell, *J. Mol. Struct.* 135 (THEOCHEM), 189-208.
26. (#256) T.H. Tang, I.G. Csizmadia, L. Pataki, P.D. Venter and C.A. Ward, (1991) A refined theoretical investigation of the hydrogen electrode process of an acidic hydrogen-oxygen fuel cell, *J. Mol. Struct.* 230, 313-321.
27. (# 442) Z. Mucsi, A. Szabó, I. Hermecz, Á. Kucsman, I. G. Csizmadia. (2005) Modelling Rate-Controlling Solvent Effects. The Pericyclic Meisenheimer Rearrangement of N-propargylmorpholine N-oxide. *J. Am.Chem. Soc.* 127(20); 7615-7631.
28. (# 253) A. Perczel, J.G. Angyan, M. Kajtar, W. Viviani, J.L. Rivail, J.F. Marcoccia and I.G. Csizmadia (1991) Peptide models. 1. Topology of selected peptide conformational potential energy surfaces (glycine and alanine derivatives) *J. Am. Chem. Soc.* 113, 6256-6265.
29. (# 250) A. Perczel, R. Daudel, J.G. Angyan and I.G. Csizmadia, (1990) A Study on the back-bone side-chain interaction in N-formyl-(L)-serine amide, *Can. J. Chem.* 68, 1882-1888.
30. (# 267) A. Perczel, W. Viviani and I.G. Csizmadia, (1992) "Peptide conformational potential energy surfaces and their relevance to protein folding" in *Molecular Aspects of Biotechnology, Computational Models and Theories*, J. Bertran, ed., Kluwer Academic Publishers, 39-82.
31. (# 515) I. Jákli, A. Perczel, B. Viskolcz, and I.G. Csizmadia, (2014) Quantum Chemical Calculations on Small Protein Models, in *Protein Model*. Springer International Publishing ISBN: 978-3- 319-09976-7
32. (# 504) Jakli, S. J. K. Jensen, I.G. Csizmadia, A Perczel (2012) Variation of conformational properties at a glance. True graphical visualization at the Ramachandran surface topology as a periodic potential energy surface. *Chem. Phys. Letters* 547, 82-88
33. (# 513) Anita Rágyanszki, Attila Surányi, Imre G. Csizmadia, András Kelemen, Svend J. Knak Jensen, Selma Yarligan Uysal, Béla Viskolcz (2014) *Chem. Phys. Lett.* 599, 169–174.
34. (# 516) A. Rágyanszki, Klára Z. Gerlei, A. Surányi, I. G. Csizmadia, A. Kelemen, S. J. K. Jensen and B. Viskolcz. (2015) Big Data reduction by fitting mathematical functions A search for appropriate functions to fit Ramachandran surfaces. *Chem. Phys. Lett.* 625 91-97
35. (# 529) John Justine Villar; Adrian Roy Valdez, David Setiadi, Imre G. Csizmadia, Béla Fiser, Béla Viskolcz, Anita Rágyanszki. Dimension Reduction in Peptide Conformational Analysis: A Two-Rotor Mathematical Model of Amino Acid Diamide Conformational Potential Energy Surface. *Canadian Journal of Chemistry* Vol. 95 (2017) 830-836
36. (# 530) John Justine Villar; Adrian Roy Valdez, David Setiadi, Imre G. Csizmadia, Béla Viskolcz, Anita Rágyanszki. An Improved Two-Rotor Function for Conformational Potential Energy Surfaces of 20 Amino Acid Diamides. *Canadian Journal of Chemistry*, 96 (2017) 58-71 doi: 10.1139/cjc-2017-0571
37. (# 531) John Justine S. Villar, Anita Rágyanszki, David Setiadi, Béla Viskolcz, Imre G. Csizmadia, and Adrian Roy L. Valdez. A Mathematical Model for Analytical Fitting of Amino Acid Diamide Conformational Potential Energy Surfaces. *International Journal of Chemical Engineering and Applications*. Vol. 8. (2017) 87-91
38. (# 503) Michael C. Owen, L. Toth, István Komáromi, Balázs Jojárt, Imre G. Csizmadia and Béla Viskolcz. (2012). The development of alanyl radical parameters for the OPLS-AA/L force field. *J. Chem. Theor. Comp.* 8, 2569-2580
39. (# 514) D. Sheykhkarimil K.L. Choo, M. Owen, B. Fiser, B. Jojart, I.G. Csizmadia and B. Viskolcz (2014) Molecular Aging: Free radical initiated epimerization- A case study. *J.Chem. Phys.* 140, 205102-1
40. (# 508) K. Z. Gerlei, I. Jákli, M. Szőri, S. J. K. Jensen, B. Viskolcz, I. G. Csizmadia, A. Perczel.(2013) Atropisomerism of the Asn α -Radicals Revealed by Ramachandran Surface Topology. *J. Phys Chem. B*; 117, 12402-12409
41. (# 511). K. Z. Gerlei, L. Élő, B. Fiser, M. C. Owen, I. Jákli, S. J. K. Jensen, I. G. Csizmadia, A. Perczel, B. Viskolcz (2014). Impairment of a model peptide by oxidative stress. Side-chain induced chirality in achiral α -radical of asparagine diamide *Chem. Phys Lett.* 593. 104-108.
42. (# 456) Z. Mucsi, B. Viskolcz, I. G. Csizmadia (2007) A Quantitative Scale for the Degree of Aromaticity and Anti-aromaticity. A comparison of Theoretical and Experimental Enthalpies of Hydrogenation. *J. Phys. Chem. A*. 111, 1123-1132
43. (# 471). Z. Mucsi, G. A. Chass, I. G. Csizmadia (2008). Amidity change as a significant driving force and Thermodynamic Selection Rule for transamidation processes. A Synergy between Experiment and Theory. *J.Phys. Chem.-B* 112,7885-7893
44. (# 474). Z. Mucsi, Gregory A. Chass, B. Viskolcz, I. G.Csizmadia (2008). A quantitative scale for the extent of conjugation of carbonyl groups. "Carbonylicity" percentage as a chemical driving force. *J.Phys. Chem. A* 112,

9153-9165.

45. (# 477). Z. Mucsi, G. A. Chass, B. Viskolcz, I. G. Csizmadia (2009). A quantitative scale for the extent of conjugation of the olefin groups. Olefinitiy percentage as a chemical driving force J. Phys. Chem. A *113*, 7953-7962.

46. Z. Mucsi, G. A. Chass, P. Ábrányi-Balogh, B. Jójart, De-Cai Fang, T. Ramirez-Cuesta, B. Viskolcz and I. G. Csizmadia, (2013) Penicillin's Catalytic Mechanism Revealed by Inelastic Neutrons and Quantum Chemical Theory. Phys. Chem. Chem. Phys., *15*, 20381 - 20772.