

zoltanmucsi_305_24



MISKOLCI
E G Y E T E M
UNIVERSITY OF MISKOLC

MISKOLCI EGYETEM

KÉMIA INTÉZET

***SZERVES ÉS FOTOKÉMIAI
REAKCIÓMECHANIZMUSOK KÍSÉRLETI
ÉS ELMÉLETI VIZSGÁLATA***

TÉZISFÜZET

***MUCSI ZOLTÁN
EGYETEMI TANÁR***

2024

1. BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK

Kutatómunkám során gyakran szembesültem azzal a tapasztalattal, hogy egy reakció pusztán kísérleti úton mért kinetikai vagy elméleti úton meghatározott energetikai jellemzése még nem eredményez mélyebb értelmezést a lejárló folyamatokról. Elemzőbb magyarázatok csak a reaktív funkcionális csoportok alaptulajdonságaiban és kölcsönhatásaiban fedezhetők fel. A komplex, több funkcionális csoportból felépített szerves molekulák reaktivitásának becslése nehéz és időigényes folyamat, különösen a nagy biomolekulák világában.

Az egyes funkciós csoportok alapos reaktivitásvizsgálata igényli a feltételezett reakció részletes mechanizmus vizsgálatát és csak ezek összehasonlítását követően lehet megjósolni a vizsgált molekula átalakulását, figyelembe véve az oldószerhatást. Egy ilyen komplex vizsgálat igen nagy számítógépes kapacitást és sok munkát feltételez. Meggyőződésem, hogy a mai elméleti kémiai eszköztár a szerves kémiai reakciók jelentős részét képes helyesen és megfelelő pontossággal leírni, ugyanakkor ehhez szükséges a közeg akkurátus modellezése is. Munkám első részében a reakcióközeg modellezésére fókuszáltam, melyet több példán keresztül muttok be elsősorban a megfelelő oldószerhatás illetve a katalizátor figyelembevételével.

Kutatásim elvezettek a „*Systems Chemistry*” koncepciójához, ami a szerves és biomolekulák funkcionális csoportjainak együttműködését összegzi és értelmezi. Ez az új megközelítés, energetikai alapon analizálja az egyes telítetlen funkciós csoportokat, egy egyszerű és gyors szabályrendszert alkotva. A módszer figyelembe veszi a funkciós csoportok térbeli beágyazottságát, kémiai kapcsolatait és térbeli környezetét. A különböző tulajdonságú telítetlen funkciós csoportokat úgynevezett konjugativitás-paraméterekkel jellemeztem, mint például aromaticitás, karbonilitás, olefinicitás, tiokarbonilitás, iminicitás, foszforicitás, stb, amelyek változása egyértelműen jelezheti egy reakció lefolyásának irányát. Egyszerűbb esetekben, egyetlen „*icitás*” paraméter is elegendő a reaktivitás megértéséhez, míg összetettebb rendszerekben több paraméter együttes hatása szükséges. Ezek a könnyen számítható, kvantummechanikai alapon definiált mérőszámok általában helyesebben és kvantitatíven jósolják meg a reagensek stabilitását és reaktivitását. Dolgozatomban egyszerűbb és közismert példákra mutatom be az egyparaméteres megközelítést, mint például a transzamidálás és aciltranszfer reakciók. Az elemzőbb és komplex vizsgálatokat a NAD, FAD és a penicillin molekulákon alkalmazom, melyek sokkal mélyebb magyarázatot adnak, mint egy egyszerű mechanizmus.

2. KÍSÉRLETI ÉS SZÁMÍTÁSOS MÓDSZEREK

A reakciók lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával és HPLC-MS mérésekkel vizsgáltam [gázkromatográfia (GC): *Shimadzu* QP2020(EI) és *Shimadzu* MS. Vivőgáz N_2 . 1–5 ml/perc; nagynyomású folyadékkromatográfia (HPLC): *Agilent 1200 Series*, ACQUITY UPLC® BEH C18 1,7 μ m 2,1 x 30mm; eluens: víz és trifluorecetsav (0.1%) és acetonitril – Tömegspektrometria: (HPLC-MS): *Agilent Technologies 1200 Series* /*Agilent Technologies 6140* Quadrupole Gemini-NX3u C18.110 A 50 x 3.00 mm; Eluens: víz + NH_4HCO_3 (04g/l) és acetonitril. Az IR méréseket *Bruker Tensor 27* FT-IR készülékkel végezték, ATR feltétellel. Számos reakciót *Reakt-IR* készülékkel követtem az idő függvényében. Az UV-látható spektrumokat *Thermo Evolution 220* kétfényutas spektrofotométerrel, az emissziós spektrumokat *Hitachi F 4500* típusú fluoriméterrel készítettem.

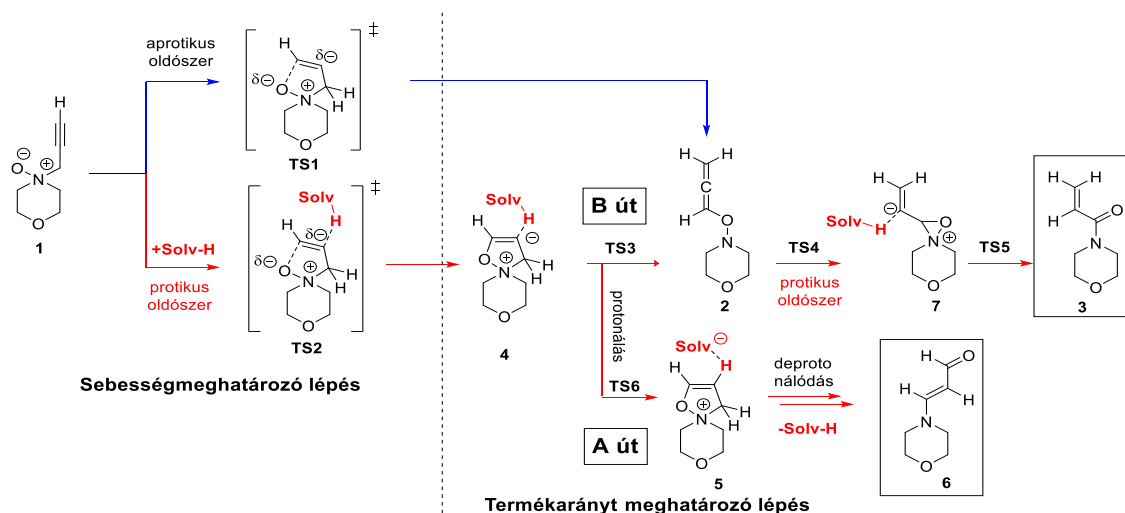
A reakcióelegyek tisztítására flash-kromatográfiát (*Isco CombiFlash Rf*) és átkristályosítást alkalmaztam. A termékeket 1H és ^{13}C NMR, szükség esetén kétdimenziós NMR (*Bruker Avance III*. 400, és 500 MHz; a mintákat $CDCl_3$, d_4 -MeOH, D_2O , d_6 -DMSO és egyéb deuterált oldószerben mértem; COSY, HSQC, HMQC, HMBC), IR és HRMS mérésekkel azonosítottam, illetve jellemeztem. A pontos térszerkezetet egyes esetekben egykristály röntgendiffrakciós méréssel igazoltam. A mikrohullámú körülmények között végrehajtott reakciók egy nyomásszabályozóval ellátott *CEM Discover* mikrohullámú reaktorban készültek 25-150 W besugárzással.

A modellezési számítások a *Gaussian 03*, G09, majd *Gaussian 16* (G16) programcsomaggal készültek. A számításokat elektronsűrűség-funkcionál (DFT) szinten végeztem, azonban többször magasabb elméleti szinten is ellenőriztem az eredményeket. Az átmeneti állapotokat QST3 módszerrel kerestem és PCM implicit oldószermodellt alkalmaztam. A rezgési frekvenciák is a geometriaoptimaláshoz alkalmazott számítási szinten készültek annak igazolására, hogy a megfelelő szerkezetek a potenciális energiafelület egy minimumában találhatók.

3. EREDMÉNYEK ÉS TÉZISEK

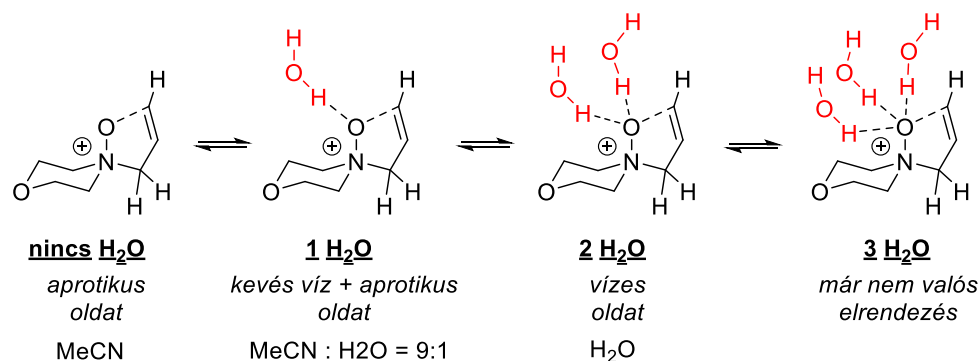
1. Tézis: Meisenheimer-átrendeződés mechanizmusának felderítése [ref: i–iii]

Munkám során kísérleti és elméleti eszközökkel kimutattam, hogy az *N*-propargil-morfolin-*N*-oxidok Meisenheimer átrendeződése során az alkalmazott oldószer minősége (polaritása) és tulajdonságai döntő mértékben meghatározzák, hogy a lehetséges mechanizmusok közül végül melyik mechanizmus válik dominánssá. Kimutattam, hogy az *N*-propargil-morfolin-*N*-oxid Meisenheimer átrendeződése oldószerfüggő módon két mechanizmuson mehet keresztül és ennek következtében több termék keletkezhet. Aprotikus oldószerben a morfolin *O*-allenil származéka, illetve ebből származtatható morfolino-akrilamid keletkezik. Hidrogénhid kialakítására alkalmas protikus oldószerben termékelegyhez jutottam, ahol a főtermék a morfolin enamino-aldehid származék mellett minor termékként megjelenik a morfolin *O*-allenil származéka is. A két termék aránya kiválóan értelmezhető az oldószer protonátadási, más néven anionszolvatációs (α) képességével.



2. Tézis: Szerver funkcióscsoportok szolvatációjának molekuladinamikai modellezése: Explicit-implicit oldószermodellek alkalmazása [ref: i]

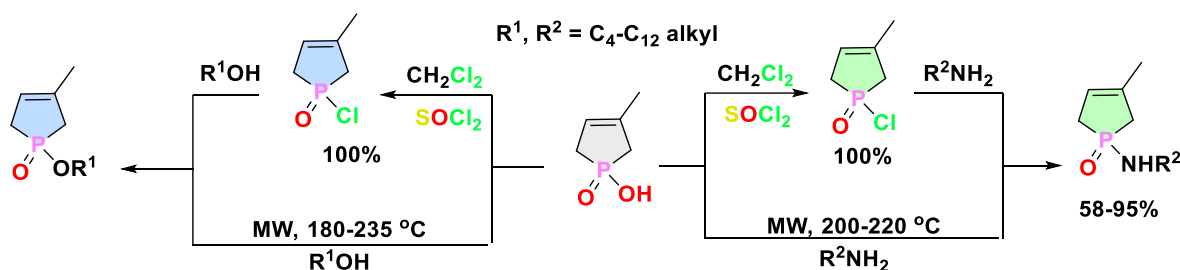
Kidolgoztam egy általános módszert annak megállapításának érdekében, hogy a reagáló molekulák egyes funkcióscsoportjai átlagosan hány oldószermolekulához kötődnek az első szolvatációs héjon. Hidrogén donor oldószermolekulák esetében első lépéségből a reaktánsmolekula szolvatációját egy periodikus határu dobozban (PBC) molekuladinamikai módszerrel modelleztem, állandó hőmérsékleten, illetve nyomáson „szolvatálva”. A funkcióscsoportot körülvevő oldószermolekulák számát statisztikai módszerrel vizsgáltam, amit a kvantumkémiai számításnál, az explicit-implicit oldószermodellhez inputként használtam.



Elméleti munkámmal felhívtam a figyelmet arra, hogy a kvantumkémiai számítások során a megfelelő oldószermodell kiválasztása és alkalmazása fontosabb, mint akár egy nagyobb pontosságú de oldószermentes elméleti szint bevezetése. Kimutattam, hogy a hidrogén-kötést létesítő oldószermolekulák esetében az implicit-explicit oldószermodellek alkalmazása nemcsak szükséges a korrekt energiák eléréséhez, hanem magához a korrekt mechanizmus megértéséhez is. Ezen eredmények nemcsak a mechanizmus pontos értelmezésére adnak eszközt a kutatónak, hanem a kísérleti munka során nagy segítséget jelent a megfelelő oldószer kiválasztására.

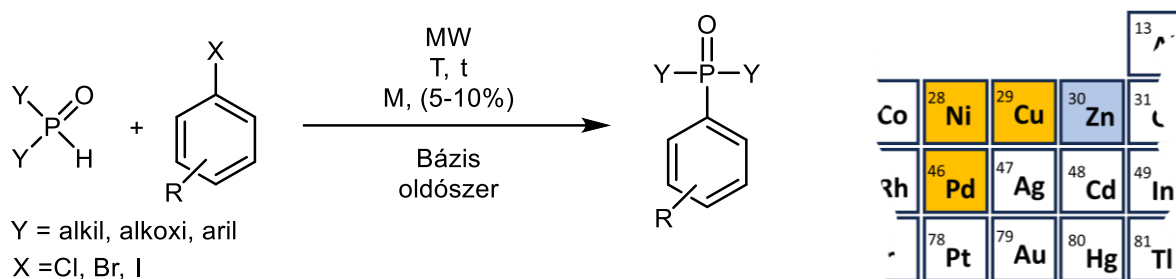
3. Tézis: Foszfólen oxidok észterezési és amidálási mechanizmusának felderítése [ref: iv–vi]

Az előzőekben megalapozott implicit -explicit oldószermodellt kiválóan alkalmaztam foszforsav-származékok észterezése, illetve amidálási reakciója során. Megállapítottam, hogy a tanulmányozott, a reakció lefolyását döntően az oldószer hidrogénhíd kötő képessége befolyásolja és a mechanizmus során a reagenssav maga játssza a katalizátor szerepét is.



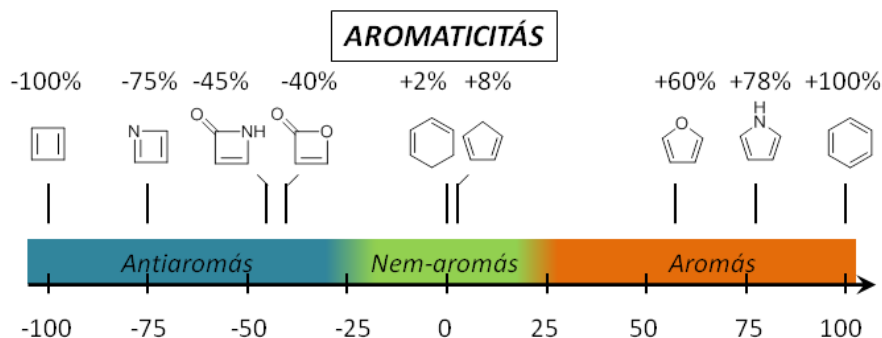
4. Tézis: A Hiaro reakció mechanizmusának felderítése és értelmezése [ref: vii-viii]

A Hiaro reakciót kísérletesen számos átmenetifém katalizátorral valósítottuk meg, azonban az eredmény kimenetele és a reakció mechanizmusa számos esetben nem volt egyértelmű. Elméleti módszerekkel többféle Hiaro reakció mechanizmusát derítettem fel és magyarázatot találtam az ún. „*ligand-free*” körülmények között kísérletileg is tapasztalt kedvező konverzióra. Kimutattam, hogy a Pd katalizátor esetében a katalitikusan aktív Pd(0) a kiindulási anyagként adagolt Pd(II)(OAc)₂-ből redukálódik a reaktánsként alkalmazott foszfit redukáló képessége folytán. A Ni katalizált esetben a Ni(II) forma, míg a Cu katalizált esetben a Cu(I) a valódi katalizátor. A reakciómechanizmus további részében a foszfit maga látja el a fém ligandumának szerepét is.



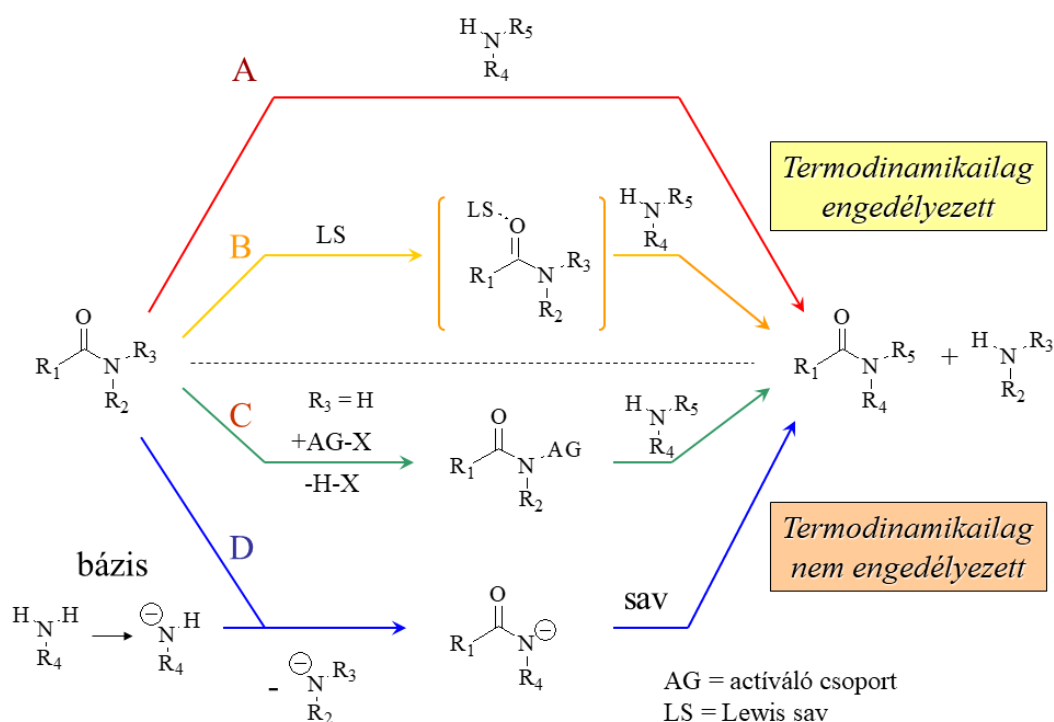
5. Tézis: Telítetlen funkcionális csoportok reaktivitásának definiálása [ref: ix–xv]

Egy új szemléletmódot vezettem be, melyben a szerves kémiai vegyületeket a funkcionális csoportok rendszereként vizsgálom, következtetve a stabilitásukra és reaktivitásukra. A konjugált telítetlen funkcionális csoportok reaktivitását és konjugációját az úgynevezett „icitás” értékkel értelmeztem és mértem. Az egyes telítetlen funkcionális csoport esetében egy nem (vagy minimálisan) konjugálódó (0%) és egy teljesen konjugálódó (100%) referenciavegyületet kerestem a skála két végpontjára. Az így definiált icitási skálák, mint pl. az aromaticitás, olefinicitás, karbonilitás, amidicitás és iminicitás az összes ilyen csoporttal rendelkező vegyületet egy kvantitatív skálába szervezi, amely tulajdonságaik alapján sorrendbe állítja és csoportosítja. Kimutattam, hogy az icitásparaméterek kvázi módszerfüggetlenek.



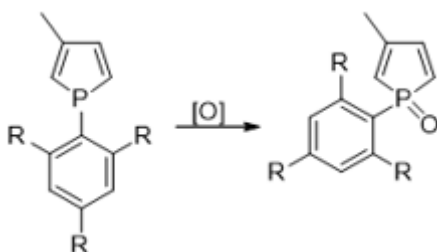
6. Tézis: Transzamidációs reakciók karakterizálása és csoportosítása [ref: xii, xvii, xix]

Munkám során bemutattam, hogy az amidicitási paraméter alkalmasnak bizonyultak a kutatásban és iparban is fontos szerepet játszó, un. transzamidációs reakciók csoportosítására és karakterizálására. Egy amid és aminovegyület között lejátszódó transzamidációs reakciókat (acilcsoport vándorlás) elsőként négy csoportra tudtam osztani. Az első csoportba (**A csoport**) soroltam a reaktív amidkötéssel rendelkező amidokat, melyek reakciója során az amidicitás változása határozatlan pozitív ($\Delta AM\% > 0$). Itt a transzamidációs reakció spontán, külső behatás nélkül is lezajlik. A második csoportban (**B csoport**) az amidicitásváltozás enyhén pozitív ($\Delta AM\% > 0$), ezért bár a reakció kedvezményezett, de releváns sebesség eléréséhez katalizátor jelenléte kell. A harmadik csoportot (**C csoport**) az amidicitás által nem engedélyezett reakciók képezik, ahol az amidicitás változása már negatív lenne ($\Delta AM\% < 0$) így egy aktiváló csoporttal kell csökkenteni a kiindulási amid amidicitásértékét (reagensoldali aktiválás). A legkevésbé reaktív, amid típusú kiindulási anyagokat a **D csoport**ba gyűjtöttem, melyeknél a globális változás szintén negatív ($\Delta AM\% < 0$), de a reagensoldal aktiválása helyett a termék amidcsoportját kerül stabilizálásra az anionja formájában.



7. Tézis: *Aromaticitások alkalmazása telítettlen négy- és ötagú gyűrűs foszforvegyületek tulajdonságainak értelmezésére. [ref: ix, xiii-xv]*

Bemutattam, hogy az általam bevezetett aromaticitás paraméter segítségével könnyen értelmezhetővé vált a foszfol-oxid váratlan reaktivitása és bomlékonysága. Az aromaticitás skála felhasználásával szemléltettem, hogy az enyhén aromás foszfol az oxidáció során antiaromás foszfol-oxidot eredményez, amely már jelentős instabilitással rendelkezik. Megmutattam, hogy a foszforatomon megtalálható fenilcsoport térállása befolyásolja a foszfol-oxid aromaticitását.



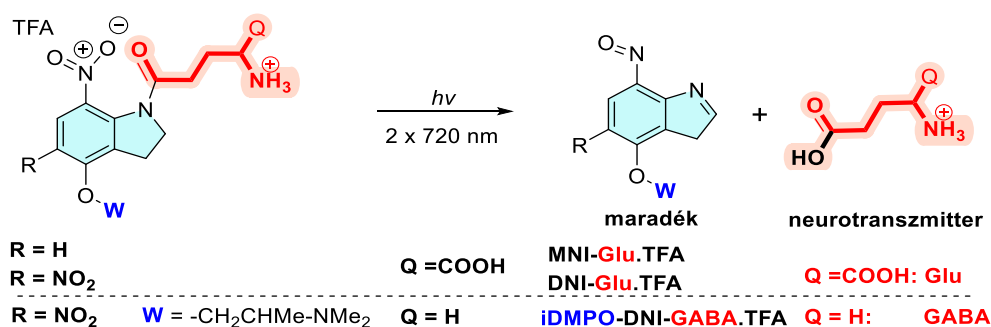
Kimutattam, hogy a négytagú gyűrűs szerkezetű heterofoszfétek szintén, a foszforatom funkciós csoportjaitól és ezek konformációjától függő antiaromaticitást mutatnak, melyek meghatározzák ezen speciesek stabilitását. A javasolt mechanizmussal értelmezhetővé vált az alkin és a foszfin oxid között lejátszódó reakció mechanizmusa.

8. Tézis: *„System Chemistry” koncepció alkalmazása komplex molekulák esetében [ref: xvi-xviii]*

Bemutattam, hogy a konjugativitás paramétereken alapuló „Systems Chemistry” koncepció mind az alaptudományokban, mind az alkalmazott kutatásban jól alkalmazható. Ez az új szemlélet a szerves és biomolekulák funkcionális csoportjainak együttműködését összegzi, illetve elemzi és energetikai alapon analizálja az egyes telítettlen funkciós csoportokat egy egyszerű szabályrendszer segítségével. Figyelembe veszi a funkciós csoportok térbeli beágyazottságát, környezetét és kémiai kapcsolatait.

9. Tézis: Egy új kalitkázott ingerületátvivő anyagok szintetikus fejlesztése és elméleti tanulmányozása [ref: xxi]

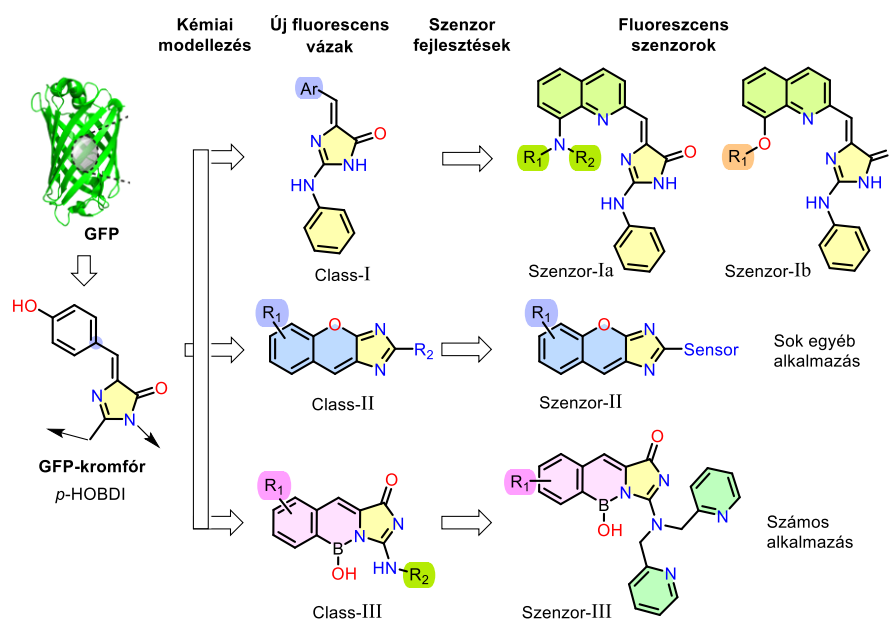
A fénygerjesztést követő **uncaging** folyamat során egy védett ingerületátvivő anyag vagy más biológiailag aktív molekula szabadul fel, amely célzottan váltja ki a megfelelő biológiai választ. Ez a technika lehetőséget biztosít a sejtszintű események időbeli és térbeli precíz kontrolljára, különösen idegi ingerületátvitel, jelátvitel vagy gyógyszerhatások vizsgálata során. Munkám során továbbfejlesztettük az irodalomban korábban közölt 4-metoxi-5-mononitroindolin-glutamátot (MNI-Glu) és előállítottuk a 4-metoxi-5,7-dinitroindolin-glutamát (DNI-Glu) származékát, amely új termék jelentősen hétszer hatékonyabbnak bizonyult két-foton mikroszkópiás alkalmazásokon. Ezt a hatékonyságnövekedést mind elméleti és kísérleti módszerekkel is igazoltuk.



Elméleti számításokkal feltérképeztem és összehasonlítottam az MNI-Glu és a DNI-Glu illetve az iDMPO-DNI-GABA fotokémiai reakció mechanizmusát. A fotokémiai bomlást összevettem az elektronikusan alapállapotú hidrolízissel is. A mechanizmus több elemi lépésből áll, melyek végig haladnak az elektronikusan alapállapottól (S_0) az elektronikusan gerjesztett (S_1), majd a triplet (T) állapoton. A részletes elemzés során megmutattam, hogy a DNI-Glu magasabb hatékonysága annak a ténynek köszönhető, hogy az átrendeződött triplet állapotú dinitro intermedier stabilitása kisebb és így könnyebben hasad az N–O kötés, felszabadítva várt glutamátot. Az MNI-Glu esetében az átrendeződött triplet állapot lényegesen stabilabb, így ez nagyobb valószínűséggel képes a szinglet állapotba visszatérni.

10. Tézis: Elektronikusan gerjesztett állapotú szenzormolekulát és kioltással járó mechanizmusai [ref: xxii, xxiii]

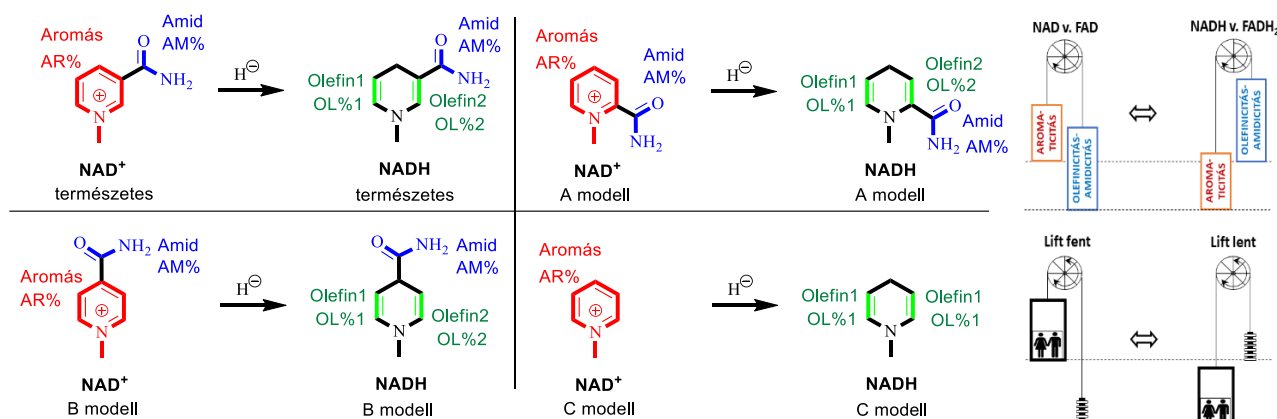
Kutatómunkám során szisztematikusan foglalkoztam biológiailag alkalmazható ionszenzorok fejlesztésén. Több újonnan fejlesztett fluorofort és azokból származtatott turn-on szenzormolekulát terveztem és sikerrel publikáltam. Szerkezeti tényezők alapos vizsgálata során számításhoz kémiai eszközökkel feltártam a fluoreszcencia kioltásának mechanizmusait. A kutatás célja olyan érzékeny és szelektív Zn^{2+} -ion szenzorok kifejlesztése volt, amelyek a GFP-kromofór analógiájára stabil szerkezeti rögzítéssel aktiválódnak. A három új szenzorcsalád (Type-I, II és III) szerkezeti jellemzőinek és fotofizikai viselkedésének részletes kísérleti és elméleti vizsgálata feltárta, hogy a fluoreszcencia változása nemcsak a TICT, hanem a PET mechanizmus révén is meghatározott. A legígéretesebb vegyületek sikeresen alkalmazhatók kétfotonos mikroszkópiás Zn^{2+} -detektálásra biológiai rendszerekben, bővítve az élő sejt képképzési lehetőségeket.



11. Tézis: A NAD koenzim működésének komplex értelmezése [ref: xxiv]

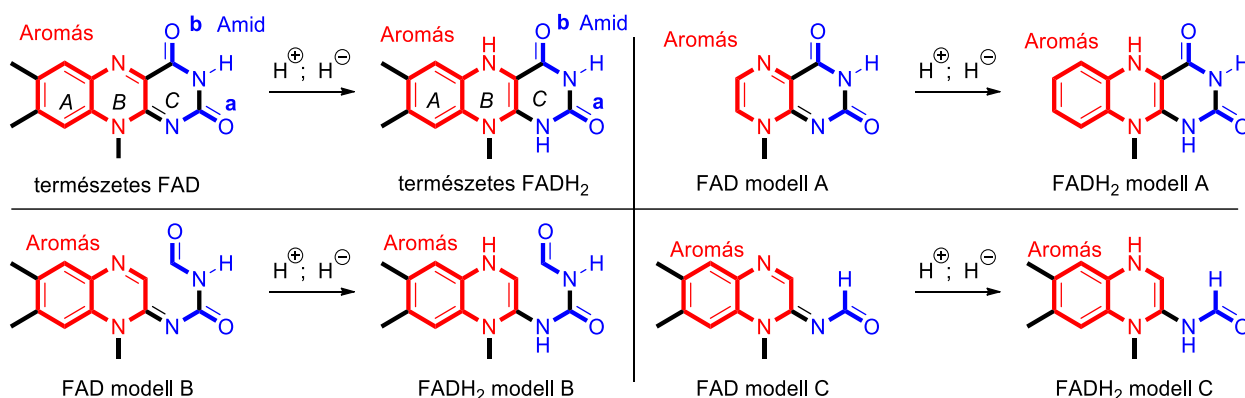
Egyes biokémiai reakciók tanulmányozása során a konjugativitási paraméter vagy több paraméter együttesen alkalmazása képes feltárni ezen reagensek belső, finoman hangolt működési elvét. A NAD, mint reagens esetében vizsgáltam a funkciós csoportok energiaviszonyait és a „System Chemistry” koncepciót alkalmazva értelmezni tudtam a molekula működése során tapasztalt igen kedvező energiamérleg okait. A NAD egyéb, nem természetes, de első látásra logikus változatainak vizsgálatával bemutattam a „természet”

kiválasztási szabályait és értelmeztem, hogy miért a *meta*-nikotinsav alkotja a redox reagens funkciós csoportját és miért nem az orto (A), para (B) illetve a nem szubsztituált változat került a bioreagens funkciójába. Bemutattam, hogy a molekula reakciója során megváltozó aromaticitás–olefinicitás–amidicitás paraméterek energetikai viszonyait jól lehet szemléltetni egy felvonónak és ellensúlyának viszonyával.



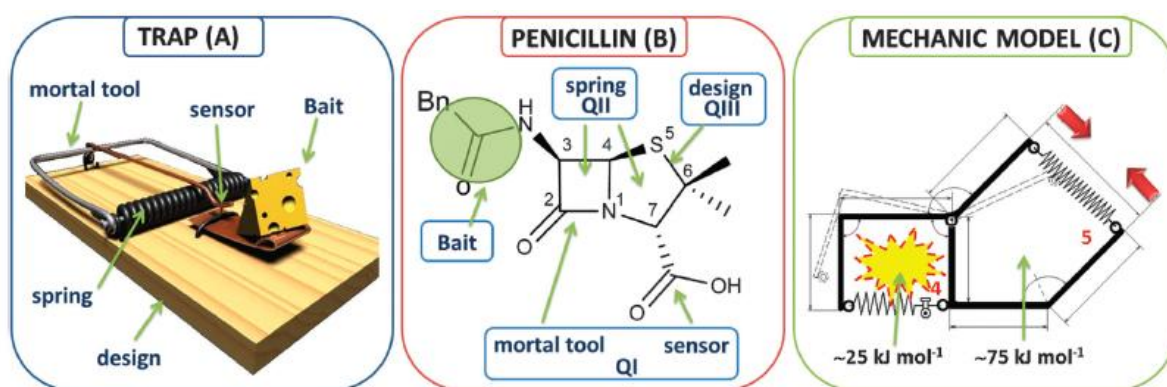
12. Tétel: A FAD koenzim működésének komplex értelmezése [ref: xxiv]

A munkát a FAD molekula egyszerűsített modelljének vizsgálatával folytattam, ahol a NAD molekulával analóg módon vizsgáltam, hogy a biokémiai redox reakció során hogyan változnak az egyes konjugativitási paraméterek. Ebben az esetben szintén több lehetséges, nem természetes változatot vizsgáltam, ami szintén megmagyarázta, hogy a „természet” szelekciója során miért pont a jól ismert változat terjedt el a biokémiában. Ebben az esetben a felvonó és ellensúly rendszer szintén jól szemlélteti a folyamatot.



13. Tézis: *A penicillin farmakológiai működésének részletes elméleti, funkciócsoportokon alapuló vizsgálata: [ref: xxv]*

A penicillin részletes működésére egy új, kibővített magyarázatot találtam, ami a molekula energiatárolása, reaktivitása mellett egy szenzoregységet is feltételez, ami megmagyarázza a penicillin változatos reaktivitását. A penicillin szenzoregységeként a molekula karbonsav funkcióját azonosítottam. Az elméleti számítások és az amidicitásskála alkalmazása rámutatott arra a tényre, hogy a penicillin karbonsav funkciója és az aktív amidkötése között távolható kölcsönhatás áll fenn. Az anionos formában ez az új kölcsönhatás jelentősen növeli a molekula amidicitásértékét, így csökkenti az amidkötés reaktivitását, ami egy relatíve inaktív molekulát eredményez. Ha a savfunkció protonálódik, azaz a penicillin neutrális formába kerül, akkor az amidkötés aktiválódik, amelyet az alacsonyabb amidicitásértéke jelez. Találtam egy harmadik lehetséges konfigurációt is, melyben a karbonsav OH-egysége az amidkötéssel erős hidrogénhidat képez. Ez tovább csökkenti az amidicitást és növeli a reaktivitást. Kombinált QM/MM számításokkal megmutattam, hogy a penicillin finomhangolt farmakológiai működése és aktiválódása során ez az ún. „háromállású kapcsoló” (inaktív–aktív–szuperaktív) játszik szerepet. Előállítottam a penicillin-G egy olyan új, dietilamid származékát, ahol a szenzorként működő karbonsav csoport kikapcsolt állapotba kerül, így ez a penicillinszármazék mindig aktív állapotban van. A molekula ilyen fokú instabilitását ^{13}C -, ^{15}N -NMR és kinetikai mérésekkel igazoltam. Igazolódott, hogy a penicillin laktámgyűrűje így mindig aktív formában található, ami analóg a penicillin-G savformájával. Ez alátámasztotta az elméleti úton nyert hipotézist.

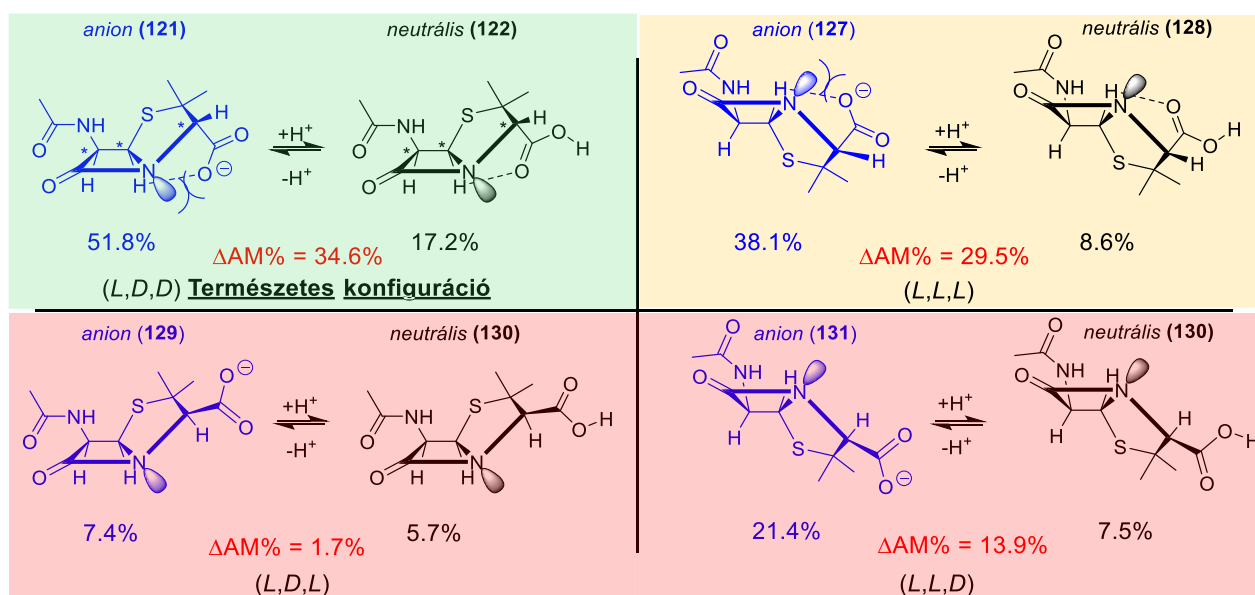


14. Tézis: A penicillin-G farmakológiai működésének kísérleti értelmezése [ref: xxv]

Kísérleti úton, kinetikai módszerekkel tíz eltérő pH-n vizsgáltam a penicillin-G-nek, ennek dietilamid származékának és több egyszerűbb amidnak (dimetilacetamid, azetidion és penicillin-) hidrolízissebességét. A vizsgált amidvegyületek hidrolízissebességének összehasonlítás során egyértelműen kimutattam, hogy a penicillin módosult, pH függő hidrolízisgörbéje alátámasztja az elméleti úton feltételezett többfokozatú aktiválódását. A mindig aktív penicillin-dietilamid származék a pH-tól függetlenül erős hidrolízist mutatott, szignifikánsan eltérve a penicillin-G hidrolízisgörbéjétől.

15. Tézis: A penicillin molekula természetes konfigurációjának és a 3D szerkezetének vizsgálata [ref: xxv]

A természetes penicillin-G molekula térbeli konfigurációja a bioszintézise során alakul ki, amikor a valin oldalláncának *i*-Pr csoportja egy speciális enzim hatására epimerizálódik. Ennek a lépésnek a szükségessége csak akkor érthető meg igazán, ha megvizsgálom minden egyes penicillin-konfiguráció amidicitását. Az analízis során kiderült, hogy epimerizáció nélkül egy nem működő, gyorsan hidrolizáló penicillin-analóghoz jutnánk, így kinetikus esetben a magyarázhatóvá válik, hogy miért a penicillin *D* konfigurációja szelektálódott ki a természetes *L* konfigurációval szemben.



4. ALKALMAZÁSI LEHETŐSÉG ÉS JÖVŐBELI TERVEK

Kutatói munkásságom során mindig ipari környezetben dolgoztam, így a gondolkodásmódom egybeforrt egy alkalmazásközpontú szemlélettel. Preparatív vegyészként gyakran tapasztaltam, hogy az elterjedt szintetikus gondolkodás hasonlít a meteorológusok gyakorlatához: ha az időjós a következő napra ugyanazt az időjárást jósolja, mint az előző napon tapasztalták, akkor jó eséllyel (akár 70%-ban) eltalálja a következő nap eseményeit is, különösebb számítási modellek nélkül. Hasonló megközelítést alkalmaznak sokan a szintetikus kémiában is: ha egy adott reakció több esetben sikeres volt, jó eséllyel az új kísérletnél is végbemegy, függetlenül a molekula egyéb részleteitől. Ha a reakció mégsem sikerül, az esetek többségében nem követi mélyebb elméleti elemzés, hanem a módszer módosítása, új kísérletek végzése. Ezzel szemben én azt a célt tűztem ki, hogy az egyes reakciók kimenetelét gyors és egyszerű elméleti módszerekkel is előre meg tudjam jósolni. Ennek érdekében ki dolgoztam az „icitásparaméterek” (aromaticitás, amidicitás, stb.) fogalmát, amelyek lehetővé teszik az energetikai tulajdonságok kvantitatív értékelését, függetlenül az alkalmazott elméleti szinttől.

Az icitásparaméterek kombinációja és továbbfejlesztése végül elvezetett a „Systems Chemistry” koncepciójához, amely a szerves molekulák funkcionális csoportjainak együttműködését, azok térbeli beágyazottságát és kémiai környezetét egy energetikai szabályrendszer keretében értelmezi. Ezek a módszerek nemcsak a szintetikus munka gyorsabb és megbízhatóbb tervezését tették lehetővé, hanem az oktatásban is sikerrel alkalmaztam őket. Az aromaticitás, amidicitás és karbonilitás skálák szemléltetésével a hallgatók számára érthetőbbé és átláthatóbbá váltak a szerves molekulák reaktivitási viszonyai, például a karbonsavszármazékok sorrendje vagy a gyűrűs vegyületek stabilitása.

Kutatásaim során az elméleti módszerek alkalmazását tovább bővítettem a fluoreszcens szenzorok fejlesztése terén is. Új típusú, 2P-aktiválható fluorofór alapú Zn^{2+} - turn-on szenzormolekulákat terveztem és állítottam elő a GFP-kromofór stabilizációs elvét. A szenzorok tervezésénél a kioltás mechanizmusait (PET) is figyelembe vettem, így sikerült olyan molekulákat előállítani, amelyek magas fényességgel és kiváló szelektivitással működnek élő sejtben Zn^{2+} -detektálás során is 2P mikroszkópiában.

A jövőben célom a „Systems Chemistry” koncepció további bővítése, elsősorban a biomolekulák – például a proteinszintézis, a Coenzim-A vagy a DNS bázispárok – vizsgálata terén, valamint a fluoreszcens szenzorfejlesztés irányának folytatása, különösen az élő szervezetekben való alkalmazhatóságra optimalizált molekulák tervezésével.

5. A DOKTORI ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT KÉPZŐ TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK

- [i] **Z. Mucsi**, A. Szabo, I. Hermecz, A. Kucsman, I.G. Csizmadia, „Modeling rate-controlling solvent effects. The pericyclic meisenheimer rearrangement of N-propargylmorpholine N-oxide.” *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7615.
- [ii] A. Szabo, A. Galambos-Farago, **Z. Mucsi**, G. Timari, L. Vasvari-Debreczy, I. Hermecz, „Solvent-dependent competitive rearrangements of cyclic tertiary propargylamine N-oxides”; *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, (4), 687.
- [iii] **Z. Mucsi**, A. Szabo, I. Hermecz, „Ab-initio study on the competitive rearrangements of tertiary N-propargylamine-N-oxides”. *J. Mol. Str.: THEOCHEM* **2003**, 666-667, 547.
- [iv] G. Keglevich, N.Z. Kiss, **Z. Mucsi**, T. Kortvelyesi, „Insights into a surprising reaction: the microwave-assisted direct esterification of phosphinic acids.” *Org. & biomol. chem.* **2012**, 10, 2011.
- [v] G. Keglevich, N.Z. Kiss, **Z. Mucsi**, „A Comparative Study on the Thermal and Microwave-assisted Direct Esterification of Phenyl-H-phosphinic Acid - Modeling the Rate Enhancing Effect of MWs.” *Current Physical Chemistry* **2016**, 6, 307.
- [vi-a] G. Keglevich, N.Z. Kiss, **Z. Mucsi**, „Milestones in microwave-assisted organophosphorus chemistry.” *Pure and Applied Chemistry* **2016**, 88, 931.
- [vi-b] **Z. Mucsi**, N.Z. Kiss, G. Keglevich, „A quantum chemical study on the mechanism and energetics of the direct esterification, thioesterification and amidation of 1-hydroxy-3-methyl-3-phospholene 1-oxide.” *RSC Advances* **2014**, 4, 11948.
- [vii] B Huszár, **Z Mucsi**, G Keglevich, A chlorine-free microwave-assisted, ionic liquid-catalyzed esterification of arylsulfonic acids with alcohols: an experimental and theoretical study. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2024**, 22 (47), 9249-9258.
- [viii-a] G. Keglevich, R. Henyecz, **Z. Mucsi**, N.Z. Kiss, „The palladium acetate-catalyzed microwave-assisted Hirao reaction without an added phosphorus ligand as a "green" protocol: a quantum chemical study on the mechanism,” *Advanced Synthesis & Catalysis* **2017**, 359, 4322.
- [viii-b] G Keglevich, NZ Kiss, R Henyecz, **Z Mucsi**, “Microwave irradiation and catalysis in organophosphorus reactions” *Pure and Applied Chemistry* **2019**, 91 (1), 145-157.
- [viii-c] R Henyecz, **Z Mucsi**, G Keglevich, “Palladium-catalyzed microwave-assisted Hirao reaction utilizing the excess of the diarylphosphine oxide reagent as the P-ligand; a study on the activity and formation of the “PdP₂” catalyst” *Pure and Applied Chemistry* **2019**, 91 (1), 121-134.
- [viii-d] B Huszár, **Z Mucsi**, G Keglevich, „Microwave-Assisted Palladium Acetate-Catalyzed C–P Cross-Coupling of Arylboronic Acids and > P (O) H Reagents in the Absence of the Usual Mono- and Bidentate P-Ligands”, *The J. Org. Chem.* **2023**, 88 (16), 11980-11991 IF: 4.2
- [viii-e] B Huszár, **Z Mucsi**, G Keglevich, “Microwave-Assisted Synthesis of Aryl Phosphonates and Tertiary Phosphine Oxides by the Hirao Reaction”, *Chemistry Proceedings* **2021**, 8 (1), 79.
- [viii-f] B Huszár, **Z Mucsi**, G Keglevich, “Transition Metal-Catalyzed, “Ligand Free” P–C Coupling Reactions under MW Conditions”, *Chemistry Proceedings* **2022**, 12, 72.
- [viii-g] R Henyecz, **Z Mucsi**, G Keglevich, “A surprising mechanism lacking the Ni (0) state during the Ni (II)-catalyzed P–C cross-coupling reaction performed in the absence of a reducing agent—An experimental and a theoretical study”, *Pure and Applied Chemistry* **2020**, 92 (3), 493-503.
- [viii-h] G Keglevich, R Henyecz, **Z Mucsi**, “Focusing on the catalysts of the Pd- and Ni-catalyzed Hirao reactions” *Molecules* **2020**, 25, 3897.
- [viii-i] B Huszár, R Henyecz, **Z Mucsi**, G Keglevich, “MW-promoted Cu (I)-catalyzed P–C coupling reactions without the addition of conventional ligands; an experimental and a theoretical study” *Catalysts* **2021**, 11, 933.
- [viii-j] B Huszár, **Z Mucsi**, R Szolga, G Keglevich, “New data on the Hirao reaction; The use of Cu (II) salts as the catalyst precursor under microwave irradiation in the absence of added P-ligands”, *J. Organometallic Chemistry* **2022**, 982, 122526.
- [ix] **Z. Mucsi**, B. Viskolcz, I.G. Csizmadia, „A quantitative scale for the degree of aromaticity and antiaromaticity: a comparison of theoretical and experimental enthalpies of hydrogenation.” *J. Phys. Chem. A* **2007**, 111, 1123.
- [x] **Z. Mucsi**, G.A. Chass, B. Viskolcz, I.G. Csizmadia, „A quantitative scale for the extent of conjugation of substituted olefines.” *J. Phys. Chem. A* **2009**, 113, 7953.
- [xi] **Z. Mucsi**, G.A. Chass, B. Viskolcz, I.G. Csizmadia, „Quantitative Scale for the Extent of Conjugation of Carbonyl Groups: "Carbonylicity" Percentage as a Chemical Driving Force”; *J. Phys. Chem. A* **2008**, 112, 9153.

- [xii] **Z. Mucsi**, A. Tsai, M. Szori, G.A. Chass, B. Viskolcz, I.G. Csizmadia, A quantitative scale for the extent of conjugation of the amide bond. Amidity percentage as a chemical driving force; *J. Phys. Chem. A* **2007**, 111, 13245-54.
- [xiii] **Z. Mucsi**, G. Keglevich, „Why are phosphole oxides unstable? The phenomenon of antiaromaticity as a destabilizing factor.” *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 28, 4765.
- [xiv] **Z. Mucsi**, T. Kotvelyesi, B. Viskolcz, I.G. Csizmadia, T. Novak, G. Keglevich „Can four-membered heterophosphete structures exist? The contribution of phosphorus d orbitals to antiaromaticity.” *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 11, 1759.
- [xv] **Z. Mucsi**, I.G. Csizmadia, „Aromaticity and antiaromaticity of four-membered P-heterocycles.” *Curr. Org. Chem.* **2008**, 12, 83.
- [xvi] T. Novak, **Z. Mucsi**, B. Balazs, L. Keresztely, G. Blasko, M. Nyerges, „Synthesis of new 2-benzazepino[4,5-a]naphthalene derivatives via 1,7-electrocyclization of nonstabilized azomethine ylides.” *Synlett* **2010**, (16), 2411.
- [xvii] **Z. Mucsi**; M. Porcs-Makkay, Gy. Simig, I.G. Csizmadia, B. Volk, „Application of the Systems Chemistry Approach on the Ammonolysis of 1-Ethoxycarbonyl- and 1-Phenoxycarbonyl-3-(2-thienyl)oxindoles. A Method to Predict Reactivity.” *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 7282.
- [xviii] M. Milen, P. Abranyi-Balogh, **Z. Mucsi**, A. Dancso, D. Frigyes, L. Pongo, G. Keglevich, „Synthesis of New β -Carboline Derivatives Fused with β -Lactam Rings: An Experimental and Theoretical Study.” *Current Organic Chemistry*, **2013**, 17, 1894.
- [xix] **Z. Mucsi**, G.A. Chass, I.G. Csizmadia, „Amidicity change as a significant driving force and thermodynamic selection rule of transamidation reactions. A synergy between experiment and theory.” *J. Phys. Chem. B* **2008**, 112, 7885.
- [xx] L- A. Kondacs, M. Pilipecz, **Z. Mucsi**, B. Balazs, T. Gati, M. Nyerges, A. Dancso, P. Nemes, „Synthesis of Isoxazoline Derivatives Based on Nitrile Oxide Cycloaddition of Nitroso-Nitro-Enamine.” *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 31, 6872.
- [xxi-a] D. Pálfi, B. Chiovini, G. Szalay, A. Kaszás, G. Katona, P. Ábrányi-Balogh, M. Szőri, A. Potor, O. Frigyesi, Cs. Lukácsné Haveland, Z. Szadai, M. Madarász, A. Vasanits-Zsigrai, I. Molnár-Perl, B. Viskolcz, I. G. Csizmadia, **Z. Mucsi**, B. Rózsa; „High efficiency two-photon uncaging coupled by the correction of spontaneous hydrolysis.” *Organic & Biomolecular Chemistry* **2018**, 16, 1958.
- [xxi-b] B. Chiovini, D. Pálfi, M. Majoros, G. Juhász, G. Szalay, G. Katona, M. Szori, **Z. Mucsi**, „Theoretical design, synthesis, and in vitro neurobiological applications of a highly efficient two-photon caged GABA validated on an epileptic case.” *ACS omega* **2021**, 6, 15029-15045
- [xxi-c] L. Judák, B. Chiovini, G. Juhász, D. Pálfi, Z. Mezriczky, Z. Szadai, G. Katona, B. Szmola, K. Ócsai, B. Martinecz, A. Mihály, Á. Dénes, B. Kerekes, Á. Szepesi, G. Szalay, I. Ulbert, **Z. Mucsi**, B. Roska, B. Rózsa, „Sharp-wave ripple doublets induce complex dendritic spikes in parvalbumin interneurons in vivo”. *Nature Communications* **2023**, 13 (1), 6715.
- [xxii-a] A. Csomos, E. Kovács, M. Madarász, FZ. Fedor, A. Fülöp, G. Katona, B. Rózsa, **Z. Mucsi**. „Two-photon fluorescent chemosensors based on the GFP-chromophore for the detection of Zn²⁺ in biological samples—From design to application.” *Sensors and Actuators B: Chemical* **2024**, 398, 134753.
- [xxii-b] A. Csomos, M. Madarász, G. Turczel, L. Cseri, A. Bodor, A. Matuscsák, G. Katona, E. Kovács, B. Rózsa, **Z. Mucsi**, „A GFP Inspired 8-Methoxyquinoline-Derived Fluorescent Molecular Sensor for the Detection of Zn²⁺ by Two-Photon Microscopy.” *Chemistry–Eur. J.*, **2024**, 30 (31), e202400009
- [xxii-c] A. Csomos, B. Petrilla, L. Cseri, G. Turczel, A. Steckel, A. Matuscsák, G. Schlosser, B. J. Rózsa, E. Kovács, **Z. Mucsi**, „Introducing Rigidity into the GFP Chromophore via a Boron Bridge: Insights and Application in Two-Photon Imaging.” *Organic Letters*, **2025**, 27, 13, 3128–3133.
- [xxiii] A. Csomos, B. Kontra, A. Jancsó, G. Galbács, R. Deme, Z. Kele, B. J. Rózsa, E. Kovács, **Z. Mucsi**, A. „Comprehensive Study of the Ca²⁺ Ion Binding of Fluorescently Labelled BAPTA Analogues.” *European J. Org. Chem.* **2021** (37), 5248-5261.
- [xxiv] **Z. Mucsi**, G.A. Chass, I.G. Csizmadia, „Systemic energy management by strategically located functional components within molecular frameworks, determined by systems chemistry”; *J. Phys. Chem. B* **2009**, 113, 10308.
- [xxv] **Z. Mucsi**, G.A. Chass, P. Abranyi-Balogh, B. Jojart, F. De-Cai; A.J. Ramirez-Cuesta, B. Viskolcz, I.G. Csizmadia, „Penicillin's catalytic mechanism revealed by inelastic neutrons and quantum chemical theory.”; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, 15, 20447.