

SZERVES ÉS FOTOKÉMIAI REAKCIÓMECHANIZMUSOK KÍSÉRLETI ÉS ELMÉLETI VIZSGÁLATA

MTA DOKTORI DOLGOZAT

***MUCSI ZOLTÁN
EGYETEMI TANÁR***



MISKOLCI
EGYETEM
UNIVERSITY OF MISKOLC

MISKOLCI EGYETEM

KÉMIA INTÉZET

2024

***CSIZMADIA IMRE EMLÉKÉRE
IN MEMORY OF IMRE G. CSIZMADIA***

Tartalom

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	4
ELŐSZÓ.....	4
ELŐZMÉNY	6
1. TUDOMÁNYTÖRTÉNETI HÁTTÉR ÉS VÍZIÓ.....	7
2. VIZSGÁLATI MÓDSZEREK.....	13
2.1 Kvantumkémiai számítások.....	15
3. REAKCIÓKINETIKAI MÉRÉSEK ÉS REAKCIÓMECHANIZMUSOK KÍSÉRLETI ÉS ELMÉLETI TANULMÁNYOZÁSA	28
3.1 Az <i>N</i> -propargilmorfolin- <i>N</i> -oxid átalakulásának kísérleti és elméleti vizsgálata.....	28
3.2 Foszforsavszármazékok észterezési illetve amidálási reakciói mikrohullámú körülmények között. 32	
3.2.1. A MW reaktor speciális hatásának vizsgálata	32
3.2.2. Foszforvegyületek észterezésének mechanizmusa és az oldószer szerepe	36
3.3 Hiaro reakció átmenetifém katalizált mechanizmusának felderítése és modellezése	38
4. REAKTIVITÁSI PARAMÉTEREK ÉS DEFINÍCIÓJUK.....	46
4.1 Az aromás funkcionális csoportok reaktivitásparaméterei és alkalmazása (Aromaticitás, AR%).....	51
4.1.1. HOMA és BIRD indexek	54
4.1.2. Magfüggetlen kémiai eltolódás „Nucleus Independent Chemical Shift” (NICS).....	55
4.1.3. Kvantitatív aromaticitás skála (saját eredmény).....	56
4.1.4. A foszfol-oxid aromaticitás és reaktivitás vizsgálata.....	59
4.1.5. A heterofoszfét aromaticitás és reaktivitás vizsgálata.....	61
4.2 A karbonil funkcionális csoportok reaktivitásparaméterei és alkalmazása (karbonilitás, CA%)	62
4.2.1. Transzacilezési reakciók és a karbonilitás kapcsolata	64
4.2.2. Amidkötés kialakítása aciltranszfer reakciókkal	66
4.3 Az amid funkcionális csoportok reaktivitásparaméterei és alkalmazása (amidicitás, AM%) [xii].....	72
4.3.1. Transzamidációs reakciók értelmezése amidicitás segítségével	73
5. ÖSSZETETT FOLYAMATOK REAKCIÓMECHANIZMUSAI	82
5.1 Elektronikusan gerjesztett állapotú folyamatok mechanizmusa.....	82
5.1.1 Elektronikusan gerjesztett állapotú reakciók photolízisével járó mechanizmusai [xxi].....	82
5.1.2 Elektronikusan gerjesztett állapotú szenzormolekulát és kioltással járó mechanizmusai	93
5.1.3. BAPTA-analógok fluoreszcens módosítása és kalciumkötő képességének vizsgálata szerkezet–hatás összefüggések és számításos modellezés alapján.....	99

5.2. Biokémiai szempontból fontos reakciók és ezek működési mechanizmusai	101
5.2.1 A $\text{NAD}^+ \leftrightarrow \text{NADH}$ redox rendszer működése a „Systems Chemistry” alapján.....	106
5.2.2 A $\text{FAD} \leftrightarrow \text{FADH}_2$ redox rendszer működése a „Systems Chemistry” alapján	111
5.2.3 A penicillin működésének felderítése [xxv]	114
6. ZÁRÓSZÓ	126
7. IRODALOMJEGYZÉK.....	127
7.1. A dolgozat tárgyát képező saját publikációk:.....	127
7.2. A dolgozatban idézett és felhasznált további irodalmak	129
8. NYILATKOZAT	137

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Elsők között köszönöm tanítóimnak és mentoraimnak, *Csizmadia G. Imrének* és *Kucsman Árpádnak* a sok szakmai ismeretet és a tudománnyal nem közvetlenül kapcsolódó gondolatokat, melyek jelentősen alakították világnézetemet. Köszönöm *Perczel Andrásnak*, *Hudecz Ferencnek* és *Orosz Györgynek*, hogy a kezdeti lépéseimet igazgatták. *Viskolcz Bélának* az inspirációt és infrastrukturális háttérrel. Külön köszönöm *Hermecz Istvánnak* és *Keglevich Györgynek* a kutatómunkához biztosított motivációt és a kellemes, nyugodt légkört.

E kutatások nem valósulhattak volna meg mindazoknak a kiváló vegyészeknek a munkái nélkül, akik az együttműködés kiváltságával tiszteltek meg az elmúlt évek során, beleértve társszerzőimet és diákjaimat, akikkel sok izgalmas időt töltöttem együtt.

Köszönetet mondok tovább a családomnak, Édesanyámnak és Édesapának, feleségemnek és gyermekeimnek a sok támogatásért, hogy megértéssel fogadták távolléteimet.

ELŐSZÓ

A Ph.D fokozat elnyerését követően nem volt lehetőségem főállású szabad, akadémiai kutatócsoportok keretein belül dolgozni, így a preparatív szintetikus munkám igen jelentős része szigorú ipari titoktartási kötelezettség alá esik. E hosszú ipari időszak (6 + 8 + 9 év) alatt főként kísérleti, szintetikus vegyészként tevékenykedtem és dolgozom jelenleg is. Az alábbi kutatóhelyeken eltöltött idő alatt számtalan preparatív (100 mg-os mérettől a kg-os méretig), gyógyszerkémiai (gyógyszerfejlesztés és kutatás; összesen kb. 20 projekt), analitikai és elméleti eredményem született. Ezek az eredmények a munkahelyi kötelezettségeim és előírások folytán nem képezhették saját és önálló publikációs tevékenységem alapját. Ezek a munkák a SANOFI-ban (korábban CHINOIN, 2002–2008), a SERVIER-ben (2008–2015) és a jelenlegi munkahelyemen, a FEMTONICS Kft-ben (2016–jelenleg) zajlottak és zajlanak jelenleg is. Kiemelném, hogy a SANOFI-ban folytatott két, kémiai oldalról általam is koordinált projekt (S127622, A003351034) sikeresen fázis I-be, majd fázis II-be jutott.

Kucsman Árpád, *Csizmadia G. Imre*, illetve *Hermecz István* mentoraim sugallatára korán felismertem azonban, hogy van élet az ipari titkok világa mellett is. Felismertem, hogy szabadidőmben és külső kooperációkban szerepet vállalva teljesen más, független területet

helyezek a kutatásom fókuszába. Kutatómunkámra igen nagy hatással van *Keglevich Györggyel* folytatott intenzív és gyümölcsöző együttműködésem. Ekkor esett a választásom az alkalmazott kvantumkémiára, ahol mindig az elméleti és a kísérleti eredmények között fennálló összefüggéseket és magyarázatokat kerestem. Sosem elégedtem meg a kísérletek azon interpretálásával, hogy ha egy reakció kísérletileg lezajlik, akkor az már megfelelő tudományos eredményt vagy értéket képviselhet, ezért mindig a „MIÉRT”-ekre és a „HOGYAN”-okra is megfelelő mélységű és minőségű válaszokat kerestem. Munkám során megtapasztaltam a csupán kísérleti eredményeket preferáló kollégák ellenérzését is, azonban sok általam oktatott diák esetében sikeresen ültettem el a komplex, elméleti és kísérleti alapokon nyugvó gondolkodás magját.

Vallom, hogy ma a számításhoz kémiailag megfelelő pontossággal képes megbecsülni a legtöbb szerves kémiai reakció energiaviszonyát, azonban egy reakció pusztán energetikai jellemzése csupán egy mozaikdarab a lezajló folyamatokról. Tudományos munkám során a mélyebb magyarázatokat a szerves vegyületek reaktív funkcionális csoportok alaptulajdonságaiban kerestem, ami idővel elvezetett a „Rendszerek kémiája” koncepcióhoz.

Jelen dolgozatom elkészítéséhez a tudományos munkásságom alatt született cikkek közül többnyire azokat választottam ki, melyekben első, második vagy utolsó (levelező) szerzőként szerepeltem. A szokásoknak megfelelően első szerző voltam, amikor a kísérletek és a kiértékelés döntő részét én végeztem. Második (esetleg harmadik) szerzőként akkor szerepeltem legtöbbször, mikor az általam témavezetett diákok kerültek az első helyre. Utolsó szerző voltam, amikor a kutatás szakmai irányítása volt a feladatom.

A dolgozat bevezetésében a teljesség igénye nélkül, röviden bemutatom a munkám motivációját. Kutatómunkám során számos témában tevékenykedtem a preparatív, szintetikus tevékenységtől (peptidkémia, katalitikus kémia, gyógyszerkémiailag fejlesztés és kutatás) kezdve az analitikai kémiai alkalmazásokon át (pl. HPLC-HPLC-MS-MS berendezés elkészítése) a számításhoz kémiáig, melyekből több mint száz tudományos publikáció született, azonban a jelen dolgozatom számára összesen csak 35 releváns cikket választottam ki és a többit számomra fájdalmas módon ignoráltam. A tárgyalásában törekedtem a kiválasztott eredményeim igen tömör bemutatására, melynek során sokszor elhanyagoltam a kutatások egyéb, akár fontos célkitűzéseit. A dolgozatban a témát bemutató saját referenciákat kis római számokkal [i-xxv], míg más szerzők illetve egyéb saját publikációkat arab számokkal jelöltem.

ELŐZMÉNY

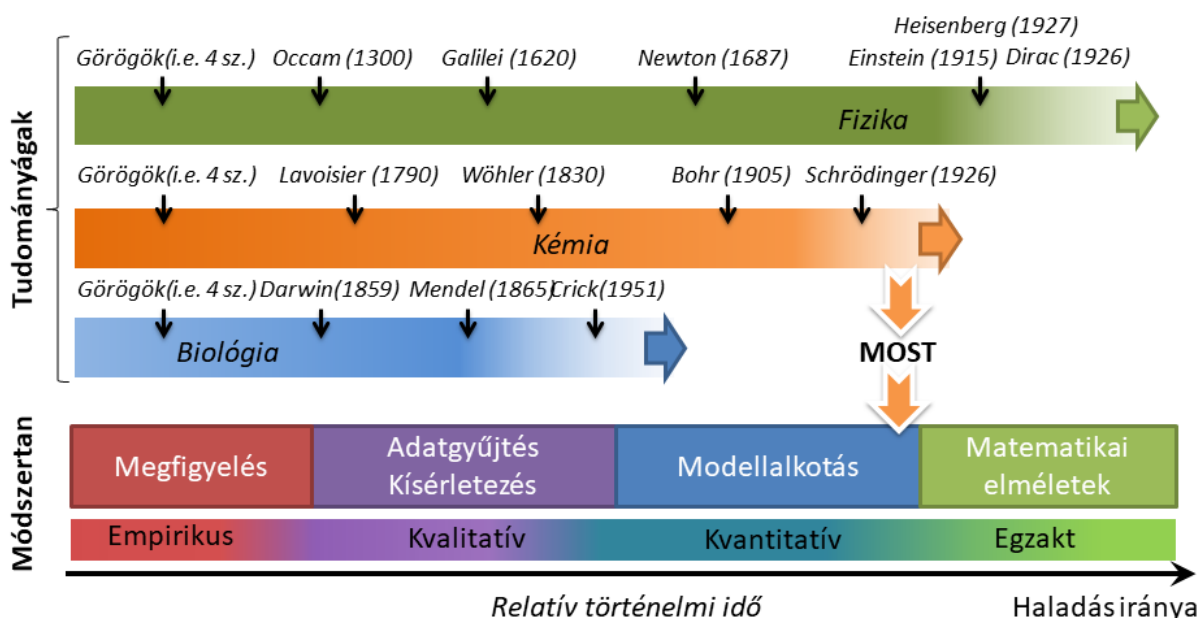
Jelen dolgozatom a pályázatommal együtt először 2018 év végén nyújtottam be, és 2019-ben kaptam meg két bírálóm megjegyzéseit, azonban az újbóli benyújtásra éveket kellett várnom. Időközben, 2021-ben elnyertem a Bolyai János Kutatási Ösztöndíjat, amelyet 2024-ben kiemelkedő" minősítéssel zártam, ugyanakkor ez időszak alatt nem folytathattam az eljárást.

A lényegi bírálatokat a jelen dolgozatban feldolgoztam és a fontos kritikai észrevételeket gyakorlatilag teljes mértékben figyelembe vettem. A bírálatok olvasása alapján bennem az az érzet alakult ki, hogy a dolgozatom kapcsán alapvető szakmai kritika nem történt, a munka tudományos eredményei pozitívan lettek értékelve és a kevés sajtóhiba mellett komoly formai kifogás csupán a hivatkozásjegyzéket érte. Többek között, hogy a szabadalmak és a szakcikkek szerzői esetében nem azonos struktúrát követtem. A szabadalmak hivatkozását elhagyva, ez a hiba is javítva lett.

A fejezetek, illetve a tézisek átszerkesztésére történt javaslatok akár racionálisak is lehettek, de véleményem szerint, egy ilyen átfogó mű megírása során a szerzőnek talán joga és lehetősége van egy saját, szubjektív sorrendet is követni. Amennyiben ezeken a formai kifogásokon túllépünk, feltételezem, hogy lehetőség nyílhatna egy nyilvános szakmai vitára is. Meg kell jegyezni, hogy a dolgozatot jelentős mértékben bővítettem az új eredményeimmel, így bírálók által javasolt fejezeteket érintő változtatások már eltűnnek az új struktúrában.

1. TUDOMÁNYTÖRTÉNETI HÁTTÉR ÉS VÍZIO

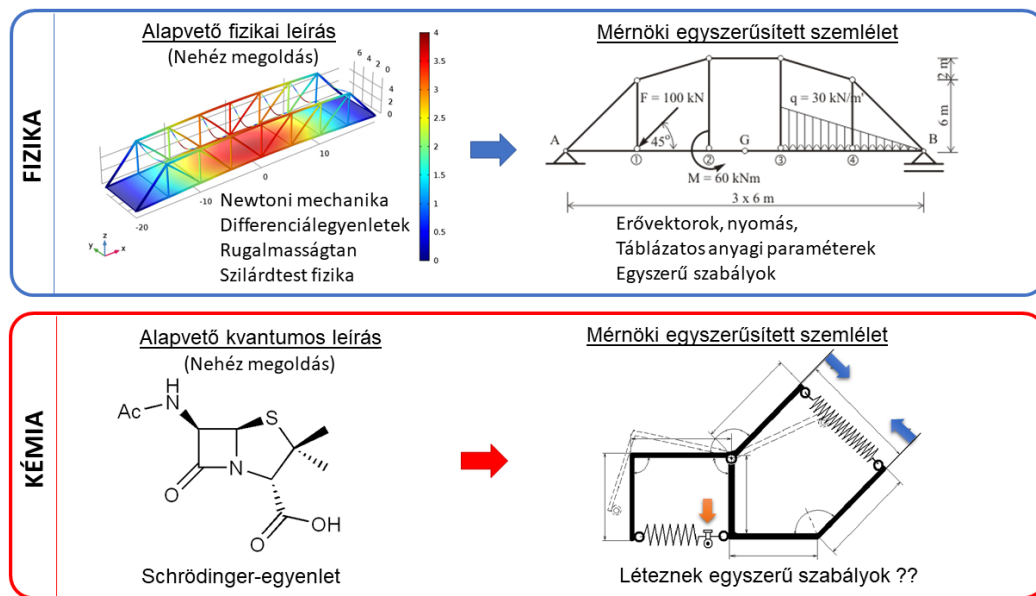
A különböző természettudományok fejlődése során négy fő szakasz azonosítható, az empirikus megfigyelési szakasztól kezdve (I.) a tervezett adatgyűjtésen és kísérletezésen (II.) és a matematikai modellalkotáson (III.) át a precíz matematikai elméletekig (IV.; **1.1. ábra**). Jelen korunkig a tudományok közül a fizika területe ment át a legintenzívebb fejlődésen, nagyrészt átvesztve már a kísérleti és a modellalkotási szakaszokon és jelenleg már a legmagasabb szintű matematikai elméletek állnak a kutatás középpontjában, „letaszítva a trónról” és második helyre szorítva ezzel a kísérleti kutatások princípiumát (**1.1. ábra, zöld vonal**). Hasonlóképpen a biológia, a hihetetlen fejlődése során az elmúlt évszázadban lépett be az egyedi és véletlenszerű megfigyeléseken alapuló szakaszból a tervezhető és megismételhető, kísérleteket alkalmazó szakaszába. Jelenleg már léteznek komoly matematikai modellek (bioinformatika, bionika) a biológusok szolgálatában (**1.1. ábra, kék vonal**). A tudományágak közül elsőként a kémia kezdett kibontakozni még a középkor delején, amikor az alkímisták már tervezett és megismételhető kísérleteket végeztek, azonban a matematikai modellalkotással egészen az 1850-es évekig várni kellett, amikor az anyagot felépítő atomokról és ezek átalakulásairól bár sajátos, de valóságghű kép kezdett kirajzolódni (**1.1. ábra, narancssárga vonal**).



1.1. ábra. A tudománytörténet négy fokozatú fejlődése az egyes tudományágak szerint (fizika, kémia, biológia).

Az újabb áttörés azonban mégis a fizika területéről érkezett, amikor nagyívű matematikai alapokon először a statisztikus termodinamika (*Boltzmann, 1880*), majd később az elektron hullámtermészetén alapuló pontos atomos és molekuláris leírásmód (*Schrödinger, 1926*) lehetővé tették a kémia kvantitatív tudománnyá alakulását. Egy kiragadott példával szeretném illusztrálni a tudomány orientációjának változását. A fizika történeti fejlődése során, az 1860-as években a kísérleti atomspektroszkópiai adatokat szorgosan vaskos könyvekben gyűjtötték össze és a színekponalakat mélyebb elméleti értelmezés nélkül oktatták az egyetemeken, mint aktuális tudásanyagot. Az atomelmélet megszületésével azonban ezen adathalmazok tárgyi ismeretének jelentősége számottevően csökkent, mivel az új modellek és ezek matematikai egyenletei által a színekponalak nemcsak értelmezhetővé, de egyszerűen kiszámíthatóvá is váltak. Analóg módon, manapság a szerves kémia oktatása során több száz, névvel ellátott, illetve név nélküli reakciót ismertetnek a diákokkal. Véleményem szerint a számítástechnika előretörésével 20–50 év múlva a helyzet gyökeresen meg fog változni, a szerves kémiai reakciók kimenetele előre jelezhető lesz predikciók által különösebb lexikális tudás nélkül is.

Saját tudományos kutatásaimat elsősorban az a belső cél motiválta, hogy együttesen alkalmazzam a fejlett szintetikus, a modern analitikai (NMR, MS, HPLC) és a számítástechnikai módszereket (*ab-initio*, DFT, molekuladinamika) a célból, hogy jobban megértsem a kémiai folyamatok sokszor ma is rejtélyes világát. Itt meg szeretném említeni, hogy ezt a szemléletet egyes céges munkaadóim nem mindig támogatták őszinte lelkesedéssel és ezen törekvéseimet leállították. Saját munkám során magam nem az elméleti kémiai módszereket fejlesztettem, hanem ezek teljesítőképességét elfogadva csupán alkalmaztam őket. Hasonlóképpen egy hídépítő mérnökhöz, aki egy híd tervezése során a fizika tudományának mechanika eredményeit egyszerűsített módon használja fel. Az analógiánál maradva, a mérnöki módszerek a newtoni mechanika és a szilárdtest fizika eredményein alapulnak, de a mérnöki munka során általában nem nyúlnak vissza a fizika alapegyenleteihez. A mérnöki tudomány a fizikából származtatott és nagymértékben ezek egyszerűsített egyenleteit és módszereit alkalmazzák (**1.2. ábra**, felül). Munkám során az a cél vezérelt, hogy ezzel analóg módon, a sokszor igen szofisztikált kvantummechanikai analízisek helyett egy egyszerűbb, prediktív erővel bíró, de elméleti alapokon fekvő metodikát fejlesszek ki, amely képes egyszerű paraméterek segítségével helyes és megfelelően pontos választ adni a kísérletek eredményeire, illetve reakciók megjóslására. Ilyen területek például az aromaticitás, amidicitás és a többi icításparaméter (**5. fejezet**).



1.2. ábra. Illusztráció az alapvető tudományos elméleteken alapuló és egyszerűsített mérnöki módszerek alkalmazása például hidak tervezésénél vagy szerves molekulák (pl. penicillin) reaktivitásának elemzésénél.

A kémiára úgy tekintünk, mint az anyag tudománya, melyben az anyagok molekuláris összetételének és szerkezetének meghatározását végezzük. Azonban a kémia inkább tekinthető a változás tudományának, amelyben az anyag szerkezetét és összetételét alakítjuk át, változtatjuk meg úgy, hogy az anyagban lévő kötéseket átrendezzük. Az elemek molekulákat, a molekulák meg az élettelen és élő anyagokat hozzák létre, és az egész mögött ott a ciklikusság és a változás. A molekulák szerkezetének relatív stabilitását az energetikai különbségek határozzák meg, ugyanakkor a molekulák lehetséges átalakulásához energetikai hajtóerőre is szükség van. A reakciók gátmagassága a legtöbb esetben megakadályozza a reakciók spontán, akadály nélküli lezajlását, legalábbis a szobahőmérséklet környékén. Amennyiben a molekula rendelkezik a megfelelő energiával, azaz hajtóerővel, az átalakulás spontán végbe mehet. Megfelelő hajtóerő hiányában olyan reagenseket kell alkalmazni, amelyek képesek csökkenteni a gátmagasságot, vagy melyekbe a szükséges energia már be van építve a molekuláris szerkezetébe. Az első esetben a katalizátorok a kémiai átalakulást képesek olyan többlépéses mechanizmussá átalakítani, amelyek esetén összeségében ugyanaz a folyamat alacsonyabb gátmagassággal valósul meg. Az utóbbi esetben a reagáló molekula a reagenssel együtt már birtokolja a szükséges energetikai háttérrel, magában foglalva az úgynevezett energetikai gátmagasságot is. Ebben a szemléletben a kémia

tudománya tulajdonképpen nem más, mint molekuláris energiamenedzsment, miközben anyagokat meghatározott módon alakítjuk át egymásba.

A modern szerves és gyógyszerkémia célkeresztjében lévő tipikus szerves molekulák számos, különböző tulajdonságokkal rendelkező telítetlen funkcionális csoportokat tartalmaznak, amelyek eltérő módon reagálnak az alkalmazott reagensekkel. Ezen funkciós csoportok reaktivitásának gyors és hatékony számítási módszerekkel történő mérése vagy becslése nagymértékben megkönnyítené a szerves vegyületek szintézisének tervezését. A reakciók mechanizmusának elméleti módszerekkel történő tanulmányozása és a funkciós csoportok reaktivitásának becslése még egy egyszerűbb reakció esetében is rendkívül nehézkes és komplex lehet, mivel elkerülhetetlen, hogy minden egyes elemi lépésnél számos egyéb reakció komponens figyelembe vegyünk. Ilyenek a reagensek, többek között a katalizátorok, savak, illetve bázisok mint segéd reagensek és az explicit oldószer molekulák. Ezen komponensek még részleges elhanyagolása vagy egyszerűsítése is nagymértékben befolyásolhatja a kapott eredményeket, módosíthatja a reakció energiaprofilját és még magát a mechanizmust is.

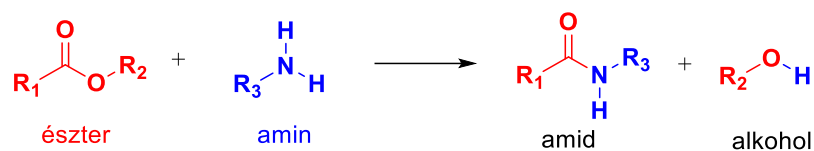
Kutatásaim során fontosnak tartottam a reakciók részletes interpretálását, azaz hogyan és miért éppen az adott módon, az adott mechanizmussal mennek végbe a folyamatok. Számomra egy tudományos eredmény csak akkor lehet teljes, ha a „miért” és „hogyan” kérdésekre is válaszokat kapunk. Munkám során ezért nem csupán a kívánt anyag adott mennyiségben történő előállítására törekedtem, hanem a megértésre is. Kísérleti módszerekkel csak a reakció kinetikáját lehet meghatározni, de magát a pontos mechanizmust nem. Validált reakciómechanizmust csak kinetikai mérések és számítási kémia együttes alkalmazása után lehet javasolni, így mindig a kísérleti és elméleti módszerek közötti szinergiát kerestem.

Egy reakció pusztán energetikai jellemzése azonban még nem adhat mélyebb értelmezést a lezajló folyamatokról. Elemzőbb magyarázatokat a reaktív funkcionális csoportok alaptulajdonságaiban és kölcsönhatásaiban lehet találni, ami idővel elvezetett a „*Systems Chemistry*”, azaz a „Rendszerek kémiája” koncepciójához. Ebben a koncepcióban a szerves kémia és biokémia értelmezhető a funkcionális csoportok kémiai tulajdonságainak eredőjeként. A komplex és több funkcionális csoporttal felépített molekulák reaktivitásának becslése egy nehéz és időigényes folyamat. Az egyes funkciós csoportok alapos reaktivitásvizsgálata igényli a feltételezett reakció részletes mechanizmus vizsgálatát, csak ezek összehasonlítását követően lehet megjósolni a vizsgált molekula átalakulását. Egy komplex vizsgálat igen nagy számítógépes

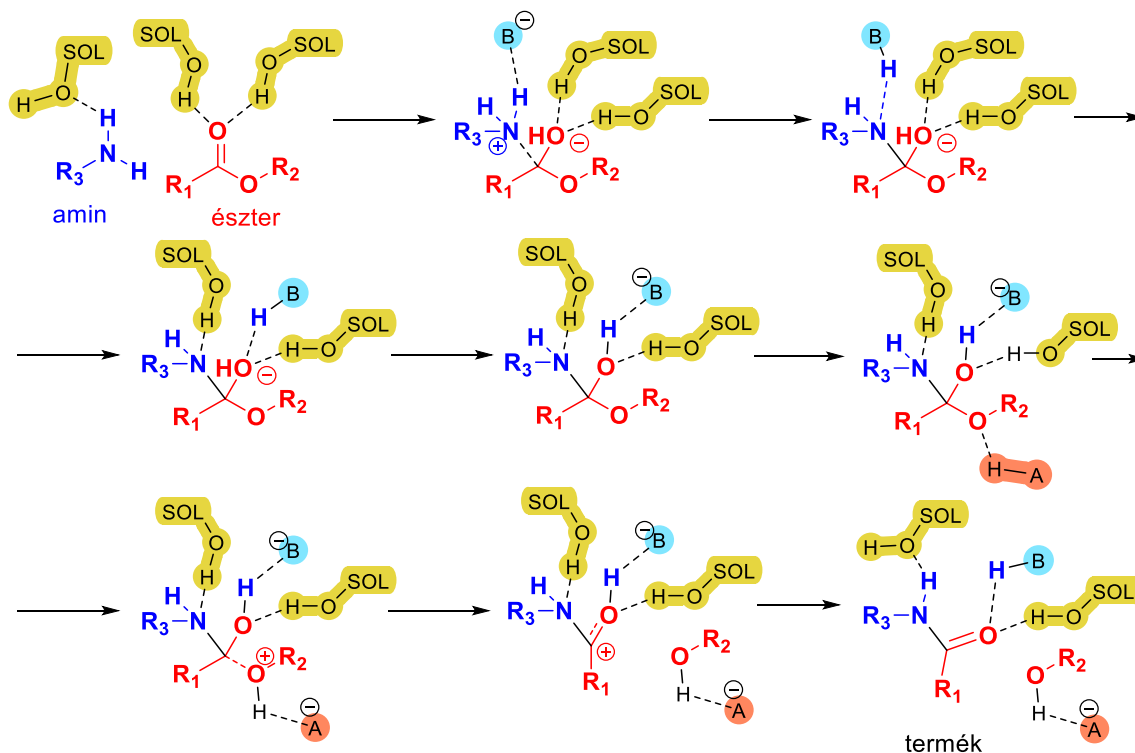
kapacitást és sok munkát vesz igénybe. Különösen igaz ez a sok funkciós csoportot tartalmazó nagy biomolekulák világára. Az alkalmazott módszer [Referenciák i–xxv] energetikai alapon analizálja az egyes telítetlen funkciós csoportokat, ezek egymásra hatását. Figyelembe veszi a funkciós csoportok térbeli beágyazottságát, kémiai kapcsolatait és a térbeli környezetét. Ezen túlmenően az oldószer hatását is képes vizsgálni. A módszer a különböző minőségű telítetlen funkciós csoportokat úgynevezett konjugativitás paraméterekkel jellemezi, mint például aromaticitás, karbonilitás, olefinicitás, tiokarbonilitás, iminicitás, foszforicitás, amelyek változása egyértelműen jelezheti egy reakció lefolyásának irányát. Egyszerűbb esetekben, egy ilyen „*icitás*” paraméter is elegendő, míg általános esetben több „*icitás*” paraméter együttes hatása jellemezhet egy reakciót. Ezek az egyszerű, könnyen számítható, kvantummechanikai alapon definiált mérőszámok általában helyesen és kvantitatíven megjósolják az egyes reagenssek stabilitását és reaktivitását.

Annak érdekében, hogy pontos és részletes képet alkossunk egy reakció mechanizmusáról, a reakcióközeg megfelelő modellezése is elengedhetetlen. Természetesen, egy valós kondenzált reakcióközeget számításmódszerekkel a mai technikai színvonalon lehetetlen figyelembe venni. Egy tipikus reakcióelegyben az oldószer 10–100-szoros moláris feleslegben van a reagenshez és a reaktánshoz képest, ezek milliószor millió elrendezése alkot egy dinamikus egyensúlyt (**1.3. ábra**). A megfelelő minimális kémiai modell kiválasztása, mint például a szükséges explicit oldószermolekula meghatározása, nagyon nehéz és időigényes. Továbbá, egy inkorrekt kémiai modell nem csak pontatlan energiaértékeket, de gyakran teljesen rossz, esetleg ellentétes eredményt ad, sokszor jogosan megkérdőjelezve az elméleti módszerek kompetenciáját a kísérleti kutatók oldaláról. Az oldószerben végbemenő reakciókat az oldószeren kívül gyakran egyéb speciosek is befolyásolják, mint például katalizátorok, adduktumok, melyeket szintén a megfelelő 3D elrendezésben is figyelembe kell venni. Az összes ilyen faktor figyelembevétele már-már szinte lehetetlen még egy egyszerű acilezési reakció modellezése esetén is. Csupán az illusztráció kedvéért a **1.3 ábrán** egy egyszerű amidvegyület képződését mutatja be egy kiindulási aminból és észterből. Ennek az egyszerű kémiai reakciónak a részletes mechanizmusa is igen komplex lépéssorozatból áll és ha figyelembe vesszünk egy egyszerűbb explicit oldószermodellt a modellezés még összetettebb lesz.

Megfigyelt reakció:



Részletes reakciómechanizmus protikus oldószerben:



1.3 ábra. Egy egyszerű amidvegyület képződése egy kiindulási aminből és észterből, bemutatva ennek az egyszerű kémiai reakció részletes, de még mindig nem teljes mechanizmusát explicit oldószerek figyelembevételével. (SOL = oldószermolekula, AH = sav, B = bázis)

2. VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

Egy kémiai folyamatot csak akkor értünk meg igazán, ha értjük és ismerjük a reakció mechanizmusát és a funkciós csoportok közötti kölcsönhatásokat. Egy adott reakcióhoz általában több mechanizmust lehet javasolni, több intermedierral és több átmeneti állapottal, azonban előre nem lehet tudni, hogy melyik lesz a domináns folyamat. Elméletileg a mechanizmus elemi lépések sorozata, melyeket definíció szerint reverzibiliseknek tekinthetünk. A valódi, mechanizmus voltát egyértelműen bizonyítani nem lehet, csak a kevésbé valószínű feltevéseket tudjuk kizárni, azaz mely folyamatok nem játszanak jelentős szerepet. Végül a kritériumok alapján az a mechanizmus(ok) kerül(nek) kiválasztásra, amelyik nem került megcáfolásra mindaddig, amíg be nem bizonyul, hogy a korábbi kiindulási feltevés téves.

A reakciókinetika egy kísérleti tudományág, amely a kémiai reakció sebességének mérésével és az egyedi lépések elemzésével vizsgálja a lehetséges reakciómechanizmust. Manapság azonban a kvantummechanikai számítások és a reakciók modellezése a mechanizmuskutatás esszenciális részét adják. Az elméleti számítások eredményei a reakciósorozatban szereplő intermedierek meglétét támasztják alá vagy zárják ki. Megbízható eredmény, akár kísérleti, akár elméleti módszerrel, azonban csak akkor érhető el, ha kezdetben reális mechanizmusokat tételezünk fel. Tapasztalatom szerint egy tudományosan megalapozott eredményt a számításos és kísérleti módszerek együttes, kombinált alkalmazásával érhetjük el.

A kinetikai egyenleteket, ezek rendűségét és egyéb tulajdonságát nem részletezem, mivel erre kiváló könyvek töltenek meg polcokat [például referencia 1] és manapság már hozzátartozik a kémiai tudomány alapjaihoz.

Kísérleti munka során alkalmazott eszközök:

A reakciók követésére és a kinetika mérésére több módszert alkalmaztam, melyeket az alábbi listában mutatok be. A reakciók lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával és HPLC-MS mérésekkel vizsgáltam. A termékeket ^1H és ^{13}C NMR, szükség esetén kétdimenziós NMR (COSY, HSQC, HMQC, HMBC), IR és HRMS mérésekkel azonosítottam, illetve jellemeztem. A pontos térszerkezetet egyes esetekben egykristály röntgendiffrakciós méréssel igazoltam.

1. Gázkromatográfia (GC): Shimadzu QP2020(EI) és Shimadzu MS. Vivőgáz N_2 . 1–5 ml/perc

2. Nagynyomású folyadékkromatográfia (HPLC): Agilent 1200 Series, ACQUITY UPLC[®] BEH C18 1,7 μm 2,1 x 30mm; Eluens: víz + trifluorecetsav (0,1%) és acetonitril

3. Nagynyomású folyadékkromatográfia – 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 (04 g/l) és acetonitril

4. Magmágneses rezonancia spektroszkópia (NMR): Az ^1H -, ^{13}C DEPTQ, HSQC, HMBC és NOE NMR, méréseket Bruker Avance III. 400, és 500 MHz-es készülékeken hajtották végre. A mintákat CDCl_3 , $\text{d}_4\text{-MeOH}$, D_2O , $\text{d}_6\text{-DMSO}$ és egyéb deuterált oldószerben mértem. A kémiai eltolódásokat ppm-ben, a csatolási állandókat Hz-ben adtam meg.

5. Az infravörös spektroszkópia (IR) méréseket Bruker Tensor 27 FT-IR készülékkel végezték, ATR feltétellel. Számos reakciót Reakt-IR készülékkel követtem az idő függvényében.

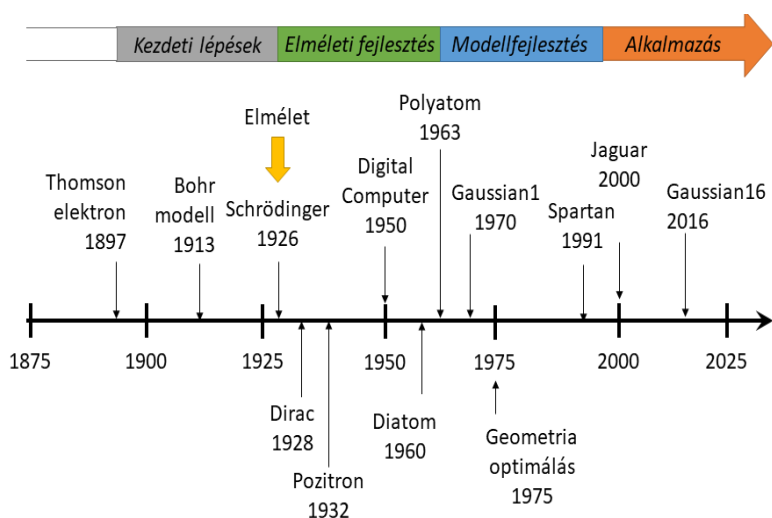
6. Az UV-látható spektrumokat Thermo Evolution 220 kétfényutas **spektrofotométerrel**, az emissziós spektrumokat Hitachi F 4500 típusú **fluoriméterrel** készítettem.

7. A mikrohullámú körülmények között végrehajtott reakciók egy nyomásszabályozóval ellátott **CEM Discover mikrohullámú reaktorban** készültek 25-150 W besugárzással.

8. A reakcióelegyek tisztítására **flash-kromatográfiát (Isco CombiFlash Rf)** és átkristályosítást alkalmaztam.

2.1 Kvantumkémiai számítások

Az 1800-as évek végén, az 1900-as évek elején több fizikai jelenséget figyeltek meg, melyekre a klasszikus (newtoni) fizika, illetve az akkor még fiatal elektromágnesesség módszertanával nem tudtak magyarázatot adni, mint például a Michelson–Morley-kísérlet (1887), a fekete test sugárzás, a fényelektromos jelenség, illetve az elektron viselkedése (Thomson 1897). A klasszikus fizika ezekben az időkben ünnepelte diadalát, világképe egy kiismerhető és determinisztikus univerzumot mutatott be. Ezzel ellentétben a kvantumjelenségek egy kaotikus, sztoasztikus és kiismerhetetlen világgal szembesítette a kutatókat, amivel egy korabeli fizikus nem is akarna foglalkozni. Max Planck (1902) egy új fizikai szemléletet vezetett be (melyet ő maga később szintén kritizált), amikor a feketetest sugárzás jellemzésére egy levezetés során az elektromágneses energiát kvantálta [12] ($E = h\nu$), megalapozva ezzel a kvantumfizika szemléletmódját. Az 1900-as évek elején ezzel kapcsolatban elsősorban elméleti munkák jelentek meg, amelyek az atom mibenlétére, felépítésére és tulajdonságára próbáltak magyarázatot adni. Az első, legegyszerűbb, de már a valós képhez közelítő modellt Bohr publikálta 1913-ban, melyben jelezte, hogy a kvantumvilág nagy számokon értelmezett statisztikus leírásmódja már prediktálható mérési eredményeket adhat. Ezt később Schrödinger munkássága során egy szofisztikáltabb és teljesebb matematikai leírásmóddal javította 1926-ban, mely a nem relativisztikus Schrödinger-egyenletként ismert (lásd később) [13]. Már Schrödinger maga is törekedett a relativisztikus leírásmód figyelembevételére, azonban a kvantumfizika és a relativisztikus fizika egyesítésére végül Dirac levezetése vezetett (1928), megalapozva ezzel nemcsak a relativisztikus



kvantumfizikát, hanem elméleti úton megjósolta az antirészecskék létezését is. Ezeket pár évvel később, 1932-ben a pozitron felfedezésével bizonyították, ezzel a fizika ezen ágán is rekordidő alatt az elmélet megelőzte a kísérleti szemléletet (2.1. ábra).

2.1. ábra. A kvantumfizika és a kvantumkémia fejlődése a 20. században.

A Schrödinger-egyenlet évtizedekkel megelőzte korát, mivel ennek akár egyszerű vagy közelítő megoldásához is komoly numerikus számítási teljesítményre lett volna szükség. Az 1950-es évektől kezdődően a digitális számítógépek megjelenése és gyors fejlődése az elméleti fizikusok és kémikusok már kétatomos molekulákat képesek voltak modellezni (DIATOM, 1960). Később, a Gauss-típusú közelítéssel (lásd később) már többatomos szerves molekulák energiáját is meg tudták határozni (POLYATOM, 1963 [14]), mellyel *Csizmadia* és munkatársai kiszámolták az első többatomos rendszer energiáját [15,16]. A számítási kémia az 1970-es évektől kezdődően tudott szélesebb körben elterjedni, amikor a számítástechnika folyamatos fejlődése mellett megjelentek a különböző kvantumfizikai elméleteket is implementáló számítógépes programok (GAUSSIAN 1970, SPARTAN 1991, JAGUAR 2000).

Egy kvantummechanikai rendszer állapotát legteljesebben a Dirac-egyenlettel tudjuk leírni [17], mely magába foglalja a relativisztikus hatásokat is. Ezt az egyenletet még kis molekulák esetén is szinte lehetetlen megoldani nemcsak egzakt módon, de akár közelítő módon is. A legelső közelítésnél a relativisztikus hatások elhanyagolhatók, amely a periódusos rendszer első három sorában lévő atomok esetében megengedhető. A higany szobahőmérsékleten tapasztalt folyékony halmazállapotára, illetve az arany sárga színére azonban a relativisztikus leírásmód nélkül már nem kapunk magyarázatot. Mint említettem, a kvantumjelenségeket leíró a nem-relativisztikus kvantummechanika alapegyenletét 1926-ban írta le *Schrödinger* (eq. 4). Kvantumkémiai módszerek tulajdonképpen egy adott, vizsgált molekuláris rendszert leíró Schrödinger-egyenlet megoldásait keresik [13].

$$\hat{H}\Psi + \frac{\hbar}{i2\pi} \frac{\delta\Psi}{\delta t} = 0 \quad (\text{eq. 4})$$

ahol $\hat{H}$ a rendszer úgynevezett Hamilton-operátora, általában konzervatív erőterben és a Ψ a rendszer állapotfüggvénye, ami a fizikai rendszer állapotát jellemezi. A Ψ állapotfüggvény az x , y , z térbeli koordináták, valamint az időnek (t) függvénye és stacionárius esetben a tér- illetve időfüggő forma egymástól függetlenül felírható (eq. 5) [13].

$$\Psi(x, y, z, t) = \Psi(x, y, z) e^{-i\left(\frac{2\pi}{h}\right)Et} \quad (\text{eq. 5})$$

Az időfüggő egyenlet megoldása (eq. 6) azonban kémiai, szerves kémiai rendszerek leírására esetén szükségtelen és egy újabb egyszerűsítést alkalmazva az időfüggetlen, azaz a stacionárius formának a megoldásával egy egyszerűbb formához jutunk.

$$\hat{H}\Psi = [\hat{V} + \hat{T}]\Psi = E\Psi \quad (\text{eq. 6})$$

Időfüggetlen Schrödinger-egyenletben az E a molekula teljes energiája, míg a $\hat{H}$ Hamilton-operátor, ami a kölcsönhatásokat írja le. A V a potenciális, míg a T a kinetikus operátort szimbolizálja. A Ψ reprezentálja az elektron hullámfüggvényét, azonban ennek megoldását egynél több elektront tartalmazó rendszerre csak közelítően lehet előállítani. Ezt az egyenletet önmagában nem lehet megoldani, mivel a három paraméter közül két ismeretlen is van benne a Ψ és az E . A megoldáshoz a variációs elv segít, amely szerint számtalan paraméter segítségével konstruált hullámfüggvények közül az lesz a legelfogadhatóbb megoldás, ami a legalacsonyabb energiaértéket adja. Ennek érdekében a számolás kezdetén fel kell tételeznünk a hullámfüggvény valamilyen formáját, amelyben több paraméter lehetséges és ezeket a paramétereket optimalva jutunk el a legalacsonyabb energiaértékig. A legegyszerűbb a molekulát felépítő atomok atompályáiból kiindulni azonban később több más megoldási mód is született (pl. plane waves).

A kvantumkémiai módszerekben a következő és talán legfontosabb egyszerűsítés a Born-Oppenheimer közelítés [13]. Ennek során az atommagok mozgását, a többbezerszeres tömegüket figyelembe véve elhanyagoljuk az elektronok mozgásához viszonyítva, azaz a magok koordinátáit rögzítjük. Ez azt is jelenti egyben, hogy az elektronok hullámfüggvénye függetleníthető a mag hullámfüggvényétől. Így, a Schrödinger-egyenlet szétbontható egy elektronikus- (az elektronokat leíró; eq. 7) és egy potenciálisenergia-tagot (az atommagokat leíró; eq 8) tartalmazó részre, ezzel egyszerűbben számíthatóvá téve az egyenletet. A két egyenlet segítségével különböző magkoordináták mellett meghatározhatjuk a rendszer potenciális energiáját. Ez a módszer alkalmas a molekuláris rendszer potenciálisenergia felületét feltérképezni. Ezen a felületen a stacionárius pontokhoz kémiai tartalmat is rendelhetünk, a minimumok a rendszer stabil szerkezeteit, az elsőrendű nyeregponatok pedig két stabil pont közötti átmeneti állapotokat reprezentálják [13].

elektronmozgás Schrödinger-egyenlet

$$\hat{H}_e \Psi_e = [\hat{V}_{e-n} + \hat{V}_{e-e} + \hat{T}_e] \Psi_e = E_e \Psi_e \quad (\text{eq. 7})$$

magmozgás Schrödinger-egyenlet

$$\hat{H}_n \Psi_n = [\hat{V}_n + \hat{T}_n] \Psi_n = E_n \Psi_n \quad (\text{eq. 8})$$

A továbbiakban a többelektronos rendszerek számításához további elhanyagolásokkal is élni kell, a közelítések vagy elhanyagolások mértéke arányos lesz az eredmények megbízhatóságával. A legegyszerűbb *ab-initio* számítási módszer a Hartree-Fock (HF) módszer egy egyszerűsített és megoldható egyelektron-közelítést alkalmaz, melynek iterálása során közelítjük a többelektronos hullámfüggvényeket [13]. Kezdetben feltételezhető volt, hogy az egyelektron közelítéssel a matematikai problémát jelentősen leegyszerűsíthetjük, ugyanis a közelítés során az elektronok hullámfüggvényét szétválasztjuk az egyes elektronok hullámfüggvényeinek megfelelő szorzatára, melyek csak az adott elektron koordinátáitól függenek. Az elektronokra vonatkozó hullámfüggvény szétválasztható egyelektronos hullámfüggvények szorzatára, ahol $\Psi_e(i)$ az egyelektronos hullámfüggvény (eq. 9).

$$\Psi_e = \Psi_{e1}(1) \cdot \Psi_{e2}(2) \cdot \Psi_{e3}(3) \dots \Psi_{en}(n) \quad (\text{eq. 9})$$

Ez az egyenlet azonban önmagában nem helyes, mert a szorzat formájában felírt hullámfüggvény nem tesz eleget a Pauli-elvnek, mivel ebben az esetben megszabjuk az egyes elektronok pályáját. Ezért az elektronok számának és a pályák számának permutálhatónak kell lenni. Később Slater javasolta a hullámfüggvény determináns alakban való kifejezését (Slater-determináns; eq. 10), mivel a determinánsok használatával biztosítva van, hogy az elektronok és a pályák teljesen permutálva legyenek, ahol α vagy β az egyelektronos spinfüggvény (eq. 11 és eq. 12). Ebben a leírásmódban az elektron térbeli hullámfüggvénye (φ) egy négydimenziós objektum, mivel a Ψ hullámfüggvény három x, y és z térbeli koordináta mellett bevezettünk egy negyedik dimenziót is, a spin koordinátát.

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \varphi_1(1) & \dots & \varphi_1(n) \\ \dots & \dots & \dots \\ \varphi_n(1) & \dots & \varphi_n(n) \end{vmatrix} \quad (\text{eq. 10})$$

$$\varphi_1(1) = \Psi_1(1) * \alpha(1) \quad (\text{eq. 11})$$

$$\varphi_1(2) = \Psi_1(2) * \beta(2) \quad (\text{eq. 12})$$

A szétválasztott hullámfüggvényhez a Hamilton-operátort is fel kell bontani egyelektronos operátorok összegeként (eq. 13), amely elhanyagolásokkal jár, mivel a Hamilton-operátorban van olyan tag, ami két elektron koordinátájától függ. Így a rendszer energiáját igen nagy hibával tudjuk csak kiszámolni, mivel azt feltételeztük, hogy egy adott orbitálon az α és β elektronok között nincs kölcsönhatás. Ezért ezt a kölcsönhatást egy effektív potenciállal vesszük figyelembe – mely effektív potenciál tulajdonképpen a többi elektron átlagos potenciálja – és a potenciális energia operátort korrigáljuk vele. Az így létrejövő Hartree-Fock- (HF) módszer segítségével a sokelektronos Hamilton-operátort felbonthatjuk egyelektronos operátorok összegére, továbbá a Schrödinger-egyenletet fel lehet írni az elektronok számával megegyező Hartree-Fock-egyenletre. Alább látható a Hamilton-operátor felbontása egyelektronos operátorok, azaz Fock-operátorok ($F(i)$) összegére, ahol $\hat{h}_i(i)$ az egyelektronos Hamilton-operátor, V_i^{eff} effektív potenciál, a φ_i az egyelektronos hullámfüggvény (spinnel), ε_i a pályaaenergia (eq. 14).

$$\hat{H} = \sum_{i=1}^n [\hat{h}_i(i) + V_i^{\text{eff}}(i)] = \sum_{i=1}^n [\hat{F}(i)] \quad (\text{eq. 13})$$

$$\hat{F}(i)\varphi_i = \varepsilon_i\varphi_i \quad (\text{eq. 14})$$

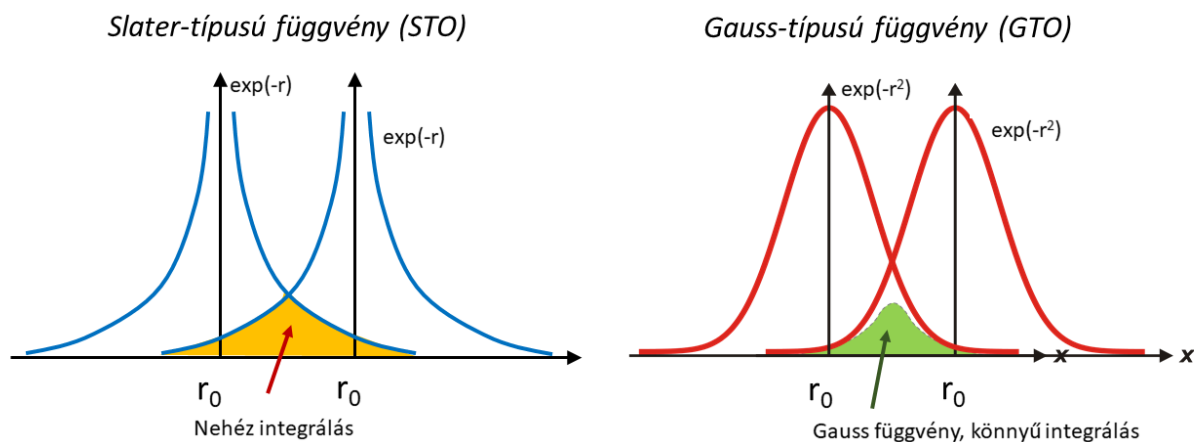
Az egyenletek megoldásakor a variációs elvet alkalmazzák és egy iterációs folyamat során addig folytatunk, míg sem a hullámfüggvény, sem az energia nem változik egy előre meghatározott hibahatáron belül (self consistent field, SCF). Az úgynevezett Hartree-Fock-Roothaan- (HF) módszerben a keresett hullámfüggvényeket atompályaszerű bázisfüggvények lineáris kombinációjával közelítik. A módszer pontossága a bázisfüggvények nagyságától jelentősen függ; minél több bázisfüggvényt használunk, annál pontosabb eredményt kaphatunk, ami viszont megnöveli a számítási időt.

Az atomi pályák exponenciális függvényekkel jellemezhetők, azonban ezek integrálása analitikusan nehezen megoldható. Kezdetben ilyen, Slater típusú bázisokat [18] használtak (STO, *Slater-type-orbital*), ahol az $\exp(-\zeta r)$ bázisfüggvények a hidrogén atompályák analógjai voltak. A két atomnál nagyobb rendszerekre nem is tudták hatékonyan alkalmazni (2.2. ábra bal oldal). A legelső számításokat a DIATOM programmal hajtották végre (1960, 2.1. ábra). Manapság igen

elterjedt Gauss-típusú függvények [$\exp(-\alpha r^2)$; GTO, *Gauss-type-orbital*] használata, amit az STO függvényeket közelítik. Ebben az esetben a függvényekkel a számolás jelentősen leegyszerűsödik, mivel két GTO függvény szorzata is egy Gauss-függvény, melyek integrálása analitikusan nem kivitelezhető, azonban numerikusan egy táblázatkezeléssé (integráltáblázatok) egyszerűsödik (**2.2. ábra** jobb oldal) [19]. Ezt a forradalmi módszert S.F. Boys vetette fel még 1950-ben, ami később elvezetett a többatomos rendszerek kezeléséhez (POLYATOM 1963, **2.1. ábra**). Egy Gauss-típusú függvény viszont pontatlanul írja le ugyan az atompálya alakját, viszont több Gauss-függvény lineáris kombinációja már jól közelíti az exponenciális lecsengést. Annál jobb a közelítés, minél több Gauss-függvényt alkalmazunk egy atompálya leírására. A legelső elméleti számítást, amit szerves HCOF molekulán végeztek, 1963-ban publikálták Csizmadia és kollégái az MIT-n [15,16]. Ebből a munkából nőtt ki a manapság legnépszerűbb kvantumkémiai program, a GAUSSIAN programcsalád (1970, **2.1. ábra**) [20, 21].

A modern kvantumkémiai módszerek számításaik során három fő paraméterre támaszkodnak, a bázisfüggvények kiválasztására, az alkalmazott kvantumkémiai módszerre és a közeg figyelembevételére.

A Gauss-függvények lineáris kombinációját bázisfüggvényeknek, röviden bázisoknak nevezik (**2.2. ábra**). A kvantumkémiai számításokban alkalmazott bázisok az elektronikus hullámfüggvények közelítésére szolgálnak, és alapvető fontosságúak a pontos számításokhoz. A számítások növekvő bázisokkal történő ismétlése (pl. extrapoláció a végtelen bázisra) lehetővé teszi a kvantumkémiai eredmények megbízhatóságának és pontosságának javítását.



2.2. ábra. A Slater-típusú pálya (STO) és Gauss-típusú pálya (GTO) függvények integrálása kétcentrumos esetben.

A bázisok csoportosítása és jellemzése a következők szerint történik:

1. Atomi típusú bázisok: Az atomi orbitálok analógjait használják. Ezek az egyszerű bázisok az atomok körüli valódi elektroneloszlást modellezik. Pl: Slater-típusú orbitálok (STO) és Gauss-függvények.
2. Gauss-típusú bázisok (GTO): Gyakoriak a kvantumkémiai számításokban, mivel egyszerűbb a numerikus integrálásuk. A kezdetben alkalmazott minimális bázisokat az atom alapállapotát modellezik (STO-3G) hamar felváltották az ún split-valence bázisok. Az elektronokat ebben az esetben különböző közelítésekkel írják le, például a maghoz közelebb eső és távolabbi elektronokat (6-31G). Továbbiakban nagyobb kiterjedésű függvényeket adnak a bázis készletéhez úgy mint polarizált (d,p) és diffúz bázisokkal (+) kombinálva. Ezek lehetővé teszik az elektroneloszlás irányított torzulását [6-31++G(d,p)], amelyek fontosak gyengén kötött rendszerek, például anionok vagy gerjesztett állapotok modellezéséhez elengedhetetlenek. A leggyakrabban használt bázisok a 3-21G [kis bázis], 6-31G(d), 6-311G(d,p) [közepes bázisok] és 6-311+G(3df,2p) [nagy bázis] [19].
3. Korrelációs-konzisztens bázisok (cc, correlation-consistent basis sets vagy Dunning-féle korrelációs báziskészlet) [22,23] a korrelációs energia pontos leírására optimalizált bázisok, mint például a cc-pVDZ, cc-pVTZ. A korrelációs-konzisztens bázisok olyan speciális báziskészletek, amelyeket kifejezetten az elektronok közötti korreláció pontos leírására fejlesztettek ki. Ezek a bázisok különösen hasznosak abban az esetben, amikor a korrelációs energia számítása kulcsfontosságú, például az elektronpályák közötti kölcsönhatások pontos meghatározásakor. A korrelációs-konzisztens bázisokat általában egy hierarchikus struktúrában adják meg, amely lehetővé teszi a pontosság fokozatos növelését. Az alapfokú változat a cc-pVDZ (correlation-consistent polarized valence double-zeta), amely két zéta szinten írja le a vegyértékelektronok pályáit. A magasabb szintű bázisok, például a cc-pVTZ (triple-zeta) vagy a cc-pVQZ (quadruple-zeta), további függvényeket adnak a rendszerhez, amelyek lehetővé teszik az elektronpályák pontosabb leírását. A magasabb rendű bázisok a valenciaselektronokon túlmenően a belsőbb rétegek korrelációjára is kiterjeszthetők, például a cc-pCVXZ (core-valence correlation-consistent) bázisokkal, ahol X a zéta szintet jelöli. Ezek a bázisok különösen fontosak abban az esetben, ha pontos korrelációs energiára van szükség, például molekulák kölcsönhatásainak vagy kémiai reakcióútvonalak energetikájának számításakor. Példák ilyen bázisok használatára a

kvantumkémiai módszerek között: molekulák disszociációs energiájának számítása, spektroszkópiai jellemzők meghatározása, vagy nemkötő kölcsönhatások (pl. van der Waals erők) vizsgálata. A cc-bázisok rugalmasak és széles körben alkalmazhatók, különösen a Coupled-Cluster (CC) módszerek vagy a Møller-Plesset perturbációs elmélet (MP2) keretében.

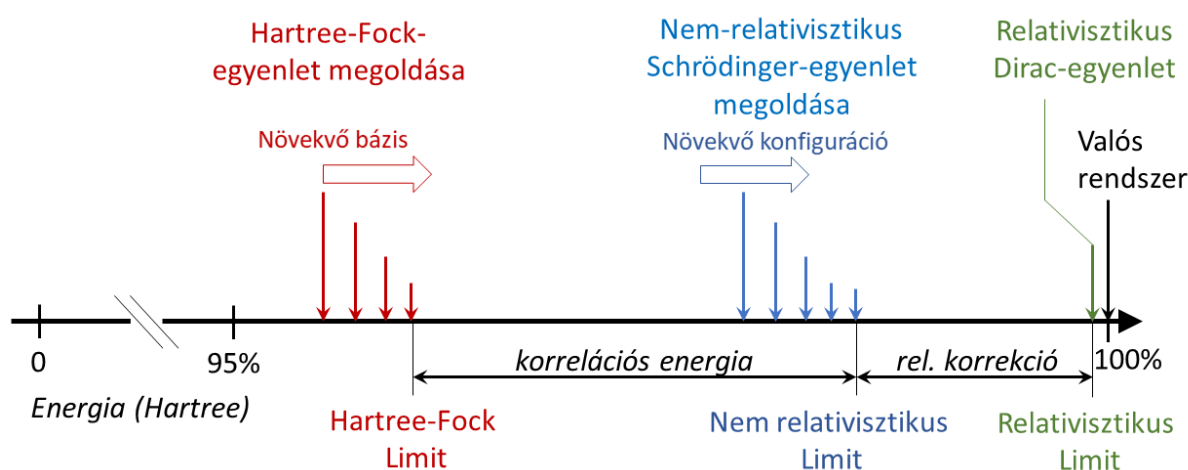
4. Kompozit bázisok alkalmazása során különböző típusú függvényeket kombinálnak az energiahatékonyság és a pontosság maximalizálása érdekében. A kompozit bázisok olyan báziskészletek, amelyek különböző típusú atomi vagy molekuláris függvényeket kombinálnak egyetlen bázisban. Ezek célja, hogy a kvantumkémiai számítások során egyszerre ériék el a pontosságot és a számítási hatékonyságot. A kompozit bázisok különösen hasznosak olyan rendszerek modellezésénél, ahol az atomok vagy molekulák különböző részei eltérő jellemzőket mutatnak, például egy aktív régió pontosabb leírására van szükség, míg a perifériás részek egyszerűsített közelítése elegendő. Ezek a bázisok lehetővé teszik, hogy a rendszer egyes részeire nagyobb báziskészleteket alkalmazzanak (pl. egy katalizátor aktív helyére vagy egy reakcióközpont körüli molekularészre), miközben a többi részhez kisebb bázist rendelnek a számítási költségek csökkentése érdekében. Az ilyen bázisok használata egyensúlyt teremt a számítási idő és a pontosság között. A kompozit bázisokat gyakran alkalmazzák nagy molekuláris rendszerek, például fehérjék vagy polimerek vizsgálatakor, valamint reakciómechanizmusok elemzésénél. Ezek példája a mix-bázis megközelítés, ahol különböző típusú bázisokat használnak ugyanazon rendszer különböző atomjaira. Ez a megközelítés lehetővé teszi, hogy a kvantumkémiai számítások az adott probléma specifikus igényeihez igazodjanak. A kompozit bázisok használatára számos példa található a kvantumkémiai irodalomban, ahol az adott problémától függően eltérő típusú bázisokat kombinálnak. Példaként említhető egy katalizátor aktív helyének pontos vizsgálatához nagyobb báziskészletet használnak (pl. cc-pVTZ), míg a távolabbi, kevésbé releváns részeket kisebb báziskészletekkel modellezzik (pl. 6-31G), vagy enzimreakciók kvantummechanikai/molekulamechanikai (QM/MM) modellezésénél. Ide sorolhatók a nagyobb, többelektronos atomok, mint például a fématomok (pl. palládium) vagy a jód az effektív magpotenciált is magában foglaló függvényekhez rendelt speciális bázisok, például LANL2DZ (*Effective Core Potential*, ECP), amelyek a fém atomok mag-elektronjait implicit módon kezelik, míg a szerves ligandumok esetén egy szokásos bázist alkalmaznak. Ilyenek többek között a Los Alamos (LanL2) [24], a Stuttgart/Dresden (SDD) [25] vagy a Stevens/Basch/Krauss (CEP) [26]. Számos további bázis is létezik az irodalomban, mint explicit, adaptív és hibrid bázisok.

A bázis kiválasztása a probléma jellegétől függ. Például egyszerű molekulák esetén elegendő lehet egy minimalista bázis, míg komplex rendszerekhez nagyobb és polarizált bázisok szükségesek. A számítási költségek növekednek a bázis méretével, de a pontosság is javul, ami kritikus egyensúly a kvantumkémiai modellezés során. Minél több bázis alkalmazása megbízhatóbb eredményhez vezet, azonban a bázisok száma hatvány szerint növeli meg a számítási időt. Ennek értelmében valóban létezhet optimális bázisméret vagy a bázisok gaussian függvényekkel való sorbafejtésére a megbízhatóság és a ráfordított idő függvényében.

Az alkalmazott kvantumkémiai módszerek szintén több csoportba sorolhatók. A leggyorsabb és legegyszerűbb számítási módszer az úgynevezett Hartree-Fock módszer (HF), amely elsősorban elsősorrendű erős kötések leírására alkalmas, így molekulák pontos szerkezetét hatékonyan reprezentálja, azonban a gyenge kölcsönhatások leírására nem alkalmas [27]. Sajnos a HF módszer akár végtelen nagy bázis esetén is jelentős hibát vét, mivel az elektronok közötti korrelációs kölcsönhatásokat nem veszi figyelembe. Mivel a kémiában használt pályák kettős betöltöttségének koncepciója a hullámfüggvény konstrukciójában úgy jelentkezik, hogy két ellenkező spinű elektront helyezünk ugyanarra az atompályára anélkül, hogy figyelembe vennénk a „távolságukat” és az ebből adódó elektrosztatikus taszítást. Az úgynevezett korrelációs energiát elméletileg a nemrelativisztikus Schrödinger-egyenlet pontos (FCI, *full configurational interaction*) és a HF egyenlet megoldásából kapott energiák különbségeként kapjuk, azonban az FCI módszer rendkívül drága. Az egyszerűsített úgynevezett post HF módszerek célja pont ennek a korrelációs energiának a minél pontosabb és hatékony meghatározása, viszont ezek a módszerek már korrekttől leírják a molekulán belüli, illetve molekulák között gyenge kölcsönhatásokat. A magasabb rendű, post-HF módszerek [28], mint például az MP2 [29], CI, CCSD [30], QCISD [31], illetve kombinált módszerek, mint pl G3MP2B3 [32], kidolgozott matematikai algoritmusok segítségével figyelembe veszik azokat a kölcsönhatásokat, mint például az elektronkorreláció. Az elektronkorreláció az elektronpár koncepció következménye, amelyeket a HF módszer egyszerűsített megközelítése elhanyagol. Ezek a bonyolultabb és időigényesebb számítási módszerek ugyan nagyobb erőforrásigénnyel járnak, de cserébe pontosabb energiákat és részletesebb fizikai-kémiai leírást biztosítanak a vizsgált rendszerekről.

A csatolt klaszter (*coupled clusters*, CC) módszer alapját az képezi, hogy a Hartree-Fock (HF) módszerben alkalmazott egyetlen determinánsú hullámfüggvény helyett több determinánsból álló kombinációt használ. Ezeket a determinánsokat az elektronok virtuális pályákra történő

áthelyezésével kapjuk, a módszer különböző szintjei (pl. CCS, CCSD, CCSDT) szerint [30]. A többtest perturbációs módszer [29] (*Many-Body Perturbation Theory*, MBPT; vagy más néven *Møller-Plesset*, MP) perturbációs elven alapuló matematikai megközelítés. A módszer alapját itt is a HF metodika adja, amit egy perturbációs paraméterrel és egy perturbációs operátorral módosítja a megoldás menetét. A gyakorlat azonban megmutatta, hogy az igen pontatlan és sok elhanyagolással operáló HF módszerrel számolt energiakülönbség sokszor mégis igen jó eredményeket ad, mivel ezek a hibák a számolási folyamat során többségében kiejtik egymást (2.3. ábra).



2.3. ábra. A különböző *ab-initio* módszerek konvergálása a valós rendszer energiájához.

Manapság a hullámfüggvényen alapuló módszerek helyett az elektronsűrűségeen alapuló sűrűségfunkcionál-elmélet (*density functional theory*, DFT) igen nagy népszerűsége tett szert [33,34] és ehhez a trendhez én is csatlakoztam. Ezen módszerek mérsékelt számítási igényükhöz képest meglehetősen pontos eredményt adnak akár nagyobb rendszerek esetén is, azonban ezek a módszerek már nem tekinthetők szigorúan vett *ab-initio* számításoknak. A DFT módszer modern *semi*-empirikus alapokon nyugszik, amely az elektronok sűrűségét használja a molekulák energiájának és tulajdonságainak meghatározására. A DFT-t számos funkcionállal lehet alkalmazni, amelyek különböző rendszerek és kölcsönhatások leírására alkalmasak.

A módszer azon alapul (*Hohenberg-Kohn-tétel*) [35], hogy a molekuláris rendszer tulajdonságai, mint a molekula energiája, felírható az alapállapotú elektronsűrűség funkcionáljaként (eq. 18). Az alapállapotú elektronsűrűséget egymástól független egyelektronos

függvényekkel írjuk le egyszerű HF módszerrel. A rendszer energiáját az elektronsűrűségből megadó funkcionált a következő formában szokás felírni (eq. 15):

$$E_{DFT}(\rho) = T(\rho) + J(\rho) + V_{ne}(\rho) + E_x(\rho) + E_c(\rho) \quad (\text{eq. 15})$$

ahol $T(\rho)$: kinetikus energia-funkcionál, $J(\rho)$: elektrontaszítási funkcionál, $V_{ne}(\rho)$: külső potenciál, $E_x(\rho)$: kicserélődési funkcionál, $E_c(\rho)$: korrelációs funkcionál.

Ebből a kicserélődési és korrelációs tagot nem ismerjük, de a leírására több matematikai közelítés is létezik. Legtöbbször az úgynevezett hibrid módszereket használjuk, ahol a kicserélődési-korrelációs tag tiszta DFT funkcionálok és HF kicserélődési funkcionál lineáris kombinációja. Ilyen például az általános célokra és általam is igen gyakran alkalmazott és általam is kedvelt B3LYP [36], amiben a kicserélődési tagra a Becke-féle három paraméteres funkcionált használjuk, míg a korrelációs rész a Lee, Yang és Parr által kidolgozott funkcionált használja. A DFT módszerek különböző empirikus paramétereket alkalmaznak, ezeket magasabb szintű számítások eredményeihez optimálják, így ezek a módszerek már nem tekinthetők szigorúan *ab initio* módszereknek. Ennek ellenére, az évek során igen közkedvelt DFT módszer számos (száznál is több) formáját dolgozták ki, ami évente bővül [pár releváns példa itt található 37]. A legjelentősebbek módszereknek az alábbiak tekinthetők.

A Becke (BLYP) egy- illetve háromparaméteres (B3LYP) funkcionálja a Lee-Yang-Parr korrekcióval az egyik legismertebb hibrid DFT funkcionál. Széles körben alkalmazzák és alkalmaztam magam is szerkezeti, energetikai és spektroszkópiai vizsgálatokra. Fő hátránya, hogy a diszperziós kölcsönhatásokat és nagyobb rendszereket nem mindig írja le pontosan. Erre dolgozták ki az empirikus diszperziós korrekciós módszer (GD2 és GD3), amelyeket én is alkalmaztam.

A CAM-B3LYP a B3LYP egy módosított változata, amely hosszú hatótávolságú korrekcióval van ellátva (Coulomb-attenuated model). Ezt gyakran használják gerjesztett állapotok és spektroszkópiai tulajdonságok, például UV–VIS abszorpció számítására.

Az M06 és a M06-2X egy modern, hibrid meta-GGA funkcionál, amely kiválóan alkalmazható és alkalmaztam nem-kovalens kölcsönhatások, átmeneti állapotok, valamint átmenetifém-komplexek tanulmányozására. Magasabb pontosságot nyújt a hosszú távú kölcsönhatások modellezésében, mint például a katalitikus reakciómechanizmusoknál.

A PBE (Perdew-Burke-Ernzerhof) és annak hibrid változata, a PBE0, egyszerűbb GGA funkcionálok, amelyeket főként sűrűségfüggő rendszerek, például szilárdtestek és felületek vizsgálatára használnak. A PBE0 hibrid változata Hartree–Fock cserével egészül ki, így pontosabb eredményeket nyújt.

A ω B97X-D szintén egy hibrid funkcionál, amely explicit diszperziós korrekciót (D) tartalmaz. Jól teljesít gyenge kölcsönhatások, például halmazállapotok, nem-kovalens komplexek és Van der Waals-interakciók modellezésében. Nagy rendszereknél is hasznos a hosszú hatótávolságú korrekciója miatt.

A TPSSh egy hibrid meta-GGA funkcionál, amelyet gyakran alkalmaznak szerves és átmenetifém-komplexek szerkezeti és energetikai vizsgálatára. Pontosabb lehet az ilyen rendszerekre, mint az egyszerűbb GGA funkcionálok.

A HSE (Heyd-Scuseria-Ernzerhof) funkcionált széles körben használják szilárdtestfizikai számításokban. Rövid hatótávolságú csere-korrekciója miatt különösen hasznos félvezetők és fémek elektronikus tulajdonságainak vizsgálatára.

A DFT módszerek sokfélesége lehetővé teszi a kémiai és fizikai rendszerek széles skálájának vizsgálatát. Míg a B3LYP és az M06-2X általánosan alkalmazott módszerek, más funkcionálok, például a PBE, ω B97X-D vagy CAM-B3LYP, különböző specializált rendszerek leírására nyújtanak pontos megoldásokat. A megfelelő funkcionál kiválasztása mindig a vizsgált rendszer típusától és az elérni kívánt pontosságtól függ.

A Born-Oppenheimer-közelítés következtében minden egyes atommag koordinátakombinációhoz számítható egy energiaérték [38]. A geometriaoptimalások során a hiperszín minimumpontjait GDIIS és RFO, az átmeneti állapotokat (TS) a QST3 matematikai módszerrel lehet megtalálni. Az optimalást követően, minden esetben frekvenciaszámolással kell ellenőrizni, hogy a talált stacionárius pont minimum vagy átmeneti állapot, azonban az átmeneti állapottal kapcsolatban több esetben IRC (*Intrinsic Reaction Coordinate*) módszerrel további ellenőrzést javasolt végezni. Több esetben a reakcióközeget implicit illetve implicit-explicit oldószermodellel [39,40] lehet modellezni. Implicit oldószermodellként IEF-PCM (*Integral Equation Formalism Polarizable Continuum Model*) módszer széleskörben elfogadott, ahol az oldószer relatív permittivitása (ϵ) és az oldószer átmérője a bemeneti paraméter. A módszer az oldószer egy, a molekula külső határfelületét körülvevő, polarizálható dielektrikummal írja le.

A kutatásaim során számos elméleti módszer és ezek különféle bázisokkal való kombinációját alkalmaztam, amelyet a **2.1. táblázat**ban vázoltam fel. Az elméleti számításokat eredetileg a Gaussian program különböző változataival (G03, G09, G16) végeztem a szegedi egyetem szerverén. A számítások során többféle elméleti módszert és bázis kombinációját alkalmaztam, legtöbbször a klasszikus atomi bázisokat preferáltam, mint például a 6-31G, 6-311G.

2.1. táblázat. Az általam alkalmazott elméleti módszerek és a bázisfüggvények kombinációi

Bázisfüggvény → Módszer↓	3-21	6-31G(d)	6-31G(d,p)	6-311++ G(d,p)	6-311++G (2d,2p)	VDZ VTZ VQZ ^a	SDD ^b
HF	✓	✓	✓	✓	✓		
B3LYP		✓	✓	✓	✓	✓	✓
M06-2X		✓	✓	✓	✓		✓
MP2(full)		✓	✓	✓	✓		
CCSD			✓				
CCSD(T)					✓ ^c		
QCISD		✓	✓				
G3MP2B3				✓			

^aDunning-korrelációs konzisztens bázisfüggvények; ^bStuttgart-potenciál alapú bázis függvények az átmeneti fémekre; ^cSingle point” számolás.

3. REAKCIÓKINETIKAI MÉRÉSEK ÉS REAKCIÓMECHANIZMUSOK KÍSÉRLETI ÉS ELMÉLETI TANULMÁNYOZÁSA

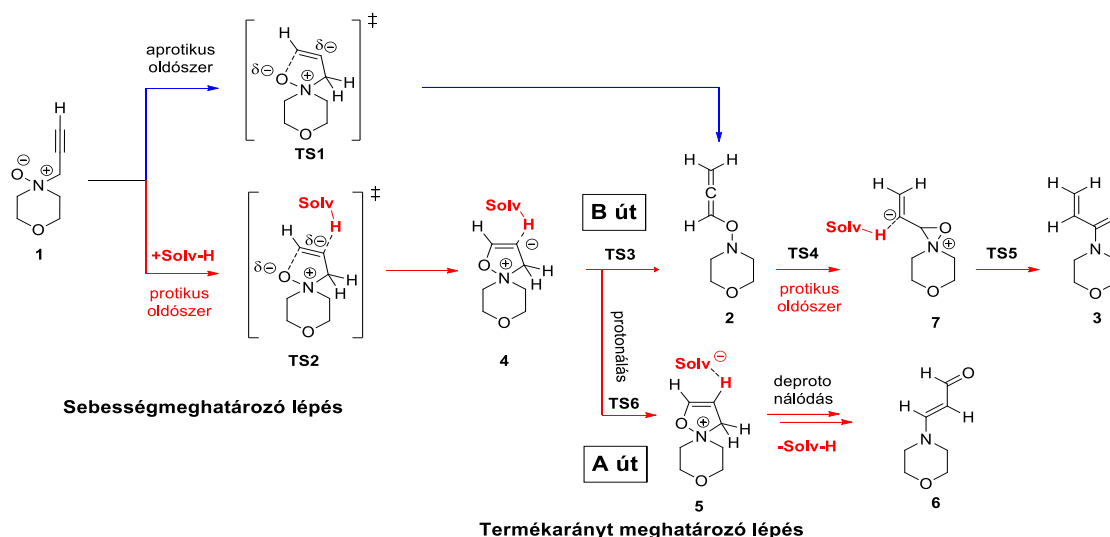
Ebben a fejezetben azon a kutatási eredményeimet választottam ki és foglaltam össze röviden, melyek során a számításos kémia mellett a reakciók kísérleti megvalósítása és ezek kinetikai mérései fontos szerepet játszottak. Ezekben a munkáimban elsősorban azt tanulmányoztam, hogy a reagenst és reaktáns körbevevő „molekuláris” közeg – ide sorolom az oldószert, az adduktumokat (pl. fémionok) és a katalizátorokat (pl. Pd komplexek) – hogyan befolyásolják reakció mechanizmusát, miközben törekedtem a közeghatás minél pontosabb és explicit figyelembevételére. A következőkben egy SELEGILINE-analóg oldószert- és közegfüggő átalakulását, illetve néhány szerves foszforvegyület észterezését, illetve foszforvegyület Pd-katalizált Hiaro reakció mechanizmusát mutatom be.

3.1 Az *N*-propargilmorfolin-*N*-oxid átalakulásának kísérleti és elméleti vizsgálata

Számos tercier propargil-amin irreverzibilis monoamin oxidáz inhibitorként (MAO) ismertek a gyógyszerkémiaiában, mint például a SELEGILINE (SANOFI) [41]. Ezen típusú molekulák egyik fő metabolizmus iránya a nitrogénatom oxidációja *N*-oxid intermedierré, melyet további kémiai vagy enzimatisz átalakulások követhetnek. Korábban, a tercier propargil-amin-*N*-oxidok kémiáját néhány gyűrűs amino modellvegyületen [42–44], például morfolin gyűrűn (**1**) tanulmányozták aprotikus közegben. Jellemző reakciójuként a Meisenheimer-átrendeződést írták le, melynek igen instabil *O*-allenil-hidroxil-amin (**2**) terméke újabb átrendeződés kiindulási vegyületeként is szerepel, így végül több terméket eredményez [43–45].

A CHINOINBAN folyó, *Hermecz István* és *Szabó Anna* által elkezdett kutatáshoz kapcsolódva, az *N*-propargilmorfolin-*N*-oxid (**1**) molekula átalakulásait aprotikus (DCM, DMF stb) és protikus közegben (alkohol, víz) is vizsgáltuk, melynek során két új átrendeződési reakciót ismertünk fel [i–iii]. Kísérleteim és számításaim során megállapítottam, hogy aprotikus oldószerekben (DCM, THF, DMF, DMSO stb.) a kiindulási *N*-oxid vegyület (**1**) csak az *O*-allenil-hidroxil-amin elsődleges terméket (**2**) eredményezi egy korábban már feltételezett Meisenheimer-típusú átmeneti állapoton keresztül (**TS1**). Protikus oldószerekben (víz, MeOH, EtOH és egyéb alkoholok) azonban új akrilamid (**3**) és enamino-aldehid típusú termékek (**6**) is megjelennek,

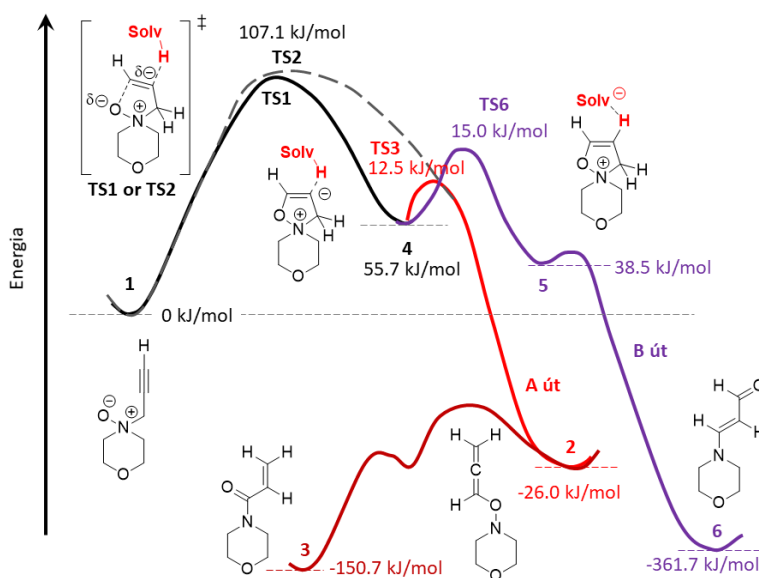
azonban ezek aránya az alkalmazott oldószertől és a vizes közeg pH-jától is erős függést mutatott. A **6**-os termék 3-as és 12-es pH tartomány között jelenik meg és leginkább a semleges tartományban képződik, míg a **3**-as termék kizárólag minor komponensként, lúgos közegben mutatható ki a reakcióelegyből. Megállapítottam, hogy A és B átrendeződési utak közös köztiterméke a **4** ikerionos izoxazolinium vegyület lehet, melyet a protikus oldószer egy erős hidrogén-híd kötésekkel stabilizál, és amelyhez vezető gyűrűzáródási lépés a többlépéses átalakulási reakció közös sebességmeghatározó lépése (**3.1. és 3.2. ábra**). E közös intermedierből a következő, termékarányt meghatározó lépésben protonálódással az enamino-aldehid funkció (**6**), protonálódás nélkül pedig az *O*-allenil-hidroxil-amin (**2**), az un. „Meisenheimer termék” alakul ki.



3.1. ábra. A) Az *N*-propargilmorfolin-*N*-oxid (**1**) átalakulása különféle termékekké aprotikus (kék; **2** és **3**) és protikus (piros; **6** – enaminoaldehid) oldószerekben.

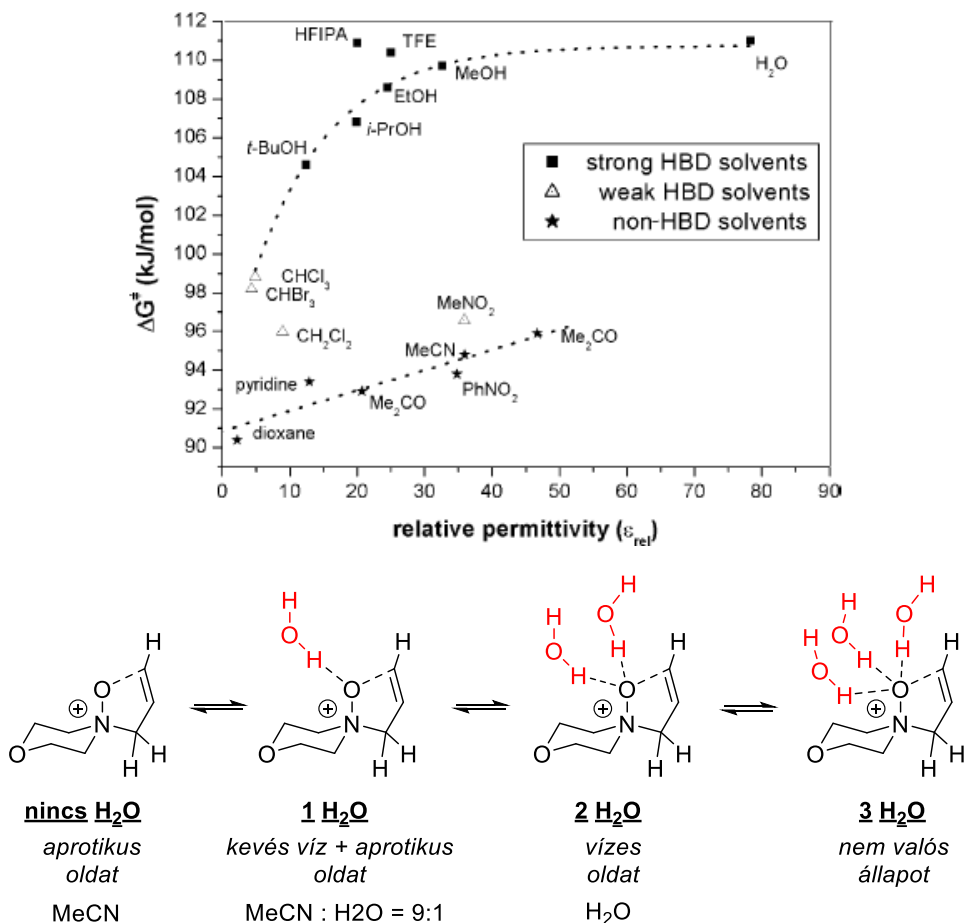
A kvantumkémiai számításaim [pl. B3LYP/6-31++G(d,p)] rámutattak arra a tényre, hogy az enamino-aldehid (**6**) termékhez vezető átrendeződés során, hasonlóan az aprotikus mechanizmushoz, az *N*-oxid nukleofil oxigénje támadást intéz a propargil szénatomján. Ebben az esetben, azonban egy explicit protikus oldószermolekula stabilizálja mind az átmeneti állapotot (**TS2**), mind a gyűrűs terméket (**4**), ami itt valós intermedierként jelenik meg. A gyűrűzáródással kialakuló izoxazolinium ikerionos intermedierből (**4**) az oldószer által történő összetett protonfelvétel majd protonleadás után (**5**), a N–O kötés hasadásával alakul ki az enamino-aldehid funkció (**6**, **3.2. ábra**). Az akrilamid típusú minor termékhez (**3**) vezető reakciósor mechanizmus javaslatunk szerint az *N*-oxid vegyület (**1**) Meisenheimer átrendeződésével indul (**TS2**) és a közös, stabilizált **4**-es intermedieren ágazik el az *O*-allenil-hidroxil-amin (**2**) irányába. Protikus közegben,

az *O*-allenil-hidroxil-amin köztitermék (2) instabil és nitrogénje az allén pillératomján támad (TS4), oxaziridin gyűrűt kialakítva (7), amely a **3.1. ábrán** és a **3.2. ábrán** szemléltetett gyűrűfelnnyílással (TS5) adja a 3 akrilamid terméket. Molekuladinamikai (MD, Amber FF, HYPERCHEM program) és DFT számítások segítségével kidolgoztam egy komplex, implicit-explicit oldószermodell, ahol az MD és QM együttes alkalmazása jól, 2–3 kJ/mol pontossággal reprodukálta az általam mért kísérleti adatokat. Ebben egy, két, illetve három alkohol, illetve egyéb oldószermolekula figyelembevételével még precízebben meghatároztam a két fő átrendeződési úthoz tartozó átmeneti állapotokat és intermedierek szerkezetét [i–iii], azonban ennek részletes kifejtésére a dolgozat keretei között nincs lehetőség. Ennek eredményeképpen egy új, általánosságban is használható, pontos oldószerhatást modellező folyamatot is javasoltam. Az oldószermodellel szimulálni tudtam az egy, a kettő és a három hidrogénkötés hatását a vízmolekulák esetében (**3.3 ábra alsó sor**), melyek kiváló egyezést mutattak számított eredmények és a különböző oldószerösszetételű reakcióközegben általam mért reakciósebességekkel. Az akrilamid minor termék képződésére tett mechanizmusjavaslatom egyes elemi lépéseire nemcsak elméleti, de kísérleti alátámasztást is adtam.



3.2. ábra. B) Az *N*-propargilmorfolin-*N*-oxid (1) Meisenheimer átrendeződésének és egyéb átalakulásainak számított energiadiagramja protikus oldószerben.

Preparatív úton bizonyítottam, hogy az aprotikus közegből izolált *O*-allenil-hidroxil-amin vegyület (2) protikus közegben, bázis jelenlétében akrilamiddá (3) rendeződik át. A preparatív kísérletek és elméleti módszerekkel kimutattam, hogy a már ismert Meisenheimer átrendeződést követően (TS2) egy stabilizált közös intermediere keresztül (4) ágazik el az általunk felismert új, enamino-aldehid irányú átrendeződés (A út) és a korábban már az irodalomban ismert B út.



3.3. ábra. Az *N*-propargilmorfolin-*N*-oxid (1) átalakulásának sebességmeghatározó lépésének mért $\Delta G^\ddagger_{OBS}$ értékei különböző oldószerekben.

A morfolin-*N*-oxid (1) két fő átrendeződési út arányára ható termodinamikai és kinetikai paramétereket (reakciósebesség és termékarány) nemcsak elméleti, hanem szisztematikus reakciókinetikai mérésekkel is tanulmányoztuk [i] aprotikus, illetve protikus oldószerekben. Az aprotikus oldószerekben, a mért teljes reakciósebességből számolt szabadentalpiaérték ($\Delta G^\ddagger_{OBS}$) erősen függ az oldószer relatív permittivitásától (ϵ_{rel} , **3.3. ábra**). Protikus oldószerekben a reakciósebességet és a termékarányt (3/6) az alkalmazott oldószer anion szolvatáló képessége

befolyásolja. A reakciósebességet nem elsősorban az oldószer relatív permittivitása (ϵ_{rel}), hanem a kialakuló H-híd erőssége határozza meg, azaz a víz, MeOH, EtOH, iPrOH és tBuOH irányban nő a sebesség, és csökken az aktiválási paraméter értéke ($\Delta G^{\ddagger}_{\text{OBS}}$; **3.3. ábra**) [i].

Vizsgáltam a kinetikus izotópeffektust is deuterált oldószerek jelenlétében, ami számos ponton tovább bizonyította a feltételezett mechanizmus. A reakciókinetikai mérések eredménye kiváló összhangban van az elméleti módszerek alapján javasolt végső energiaprofíllal. Elméleti és kísérleti eredményeim a tercier propargilamin-*N*-oxidok körére nagyobb általánosságban is kiterjeszhetőnek bizonyultak, és hozzájárulnak a hatóanyag metabolizmusának teljesebb felderítéséhez [i], illetve az ehhez köthető gyógyszerengedélyeztetéshez.

3.2 Foszforsavszármazékok észterezési illetve amidálási reakciói mikrohullámú körülmények között

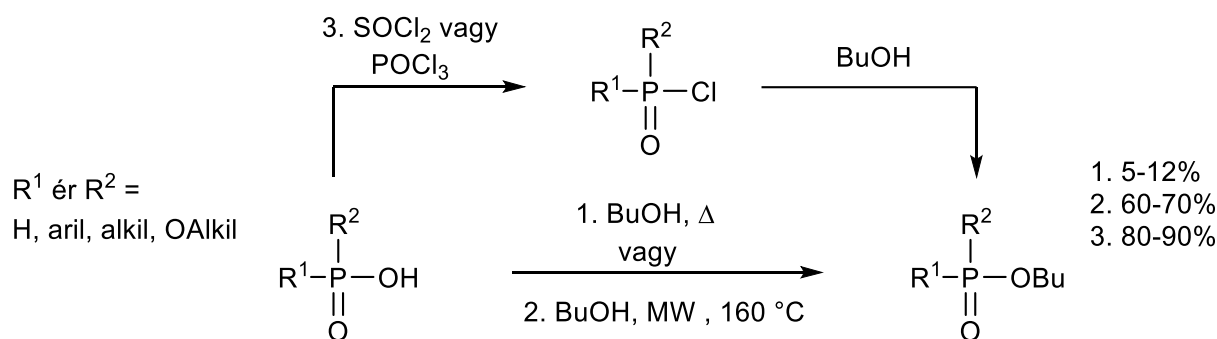
A mikrohullámú (MW) technika előnyei magában foglalják a jóval rövidebb reakcióidőt és a magasabb termelést vagy konverziót, melyek hatékonyabbá teszik a preparatív tevékenységet akár oldószерmentes körülmények között, mint például nehéz acilezési, észterezési és amidálási folyamatokat [47,48] (**3.4. ábra**). Az irodalomban korábban széleskörű vita folyt arról, hogy milyen effektusok okozzák a MW körülmények, úgymond „mágikus” hatását. A legújabb irodalmi és saját eredmények alapján, azonban bátran kijelenthetjük, hogy a MW hullámok által keltett sugárzás, a beállított hőmérséklethez képest kis (pár μm^3) térfogatú helyi túlmelegedéseket okoz, amelyek akár +60 °C-kal is túllépheti (**3.5. ábra**) a beállított értéket. Ezekben a kis térfogatelemekben a reakció sebessége lényegesen megnövekedhet, amely a globálisan megfigyelhető reakciósebességet számottevően megnöveli [49]. Ezt a hatást a foszforvegyületek esetében tanulmányoztuk és használtuk fel szintetikus célokra.

3.2.1. A MW reaktor speciális hatásának vizsgálata

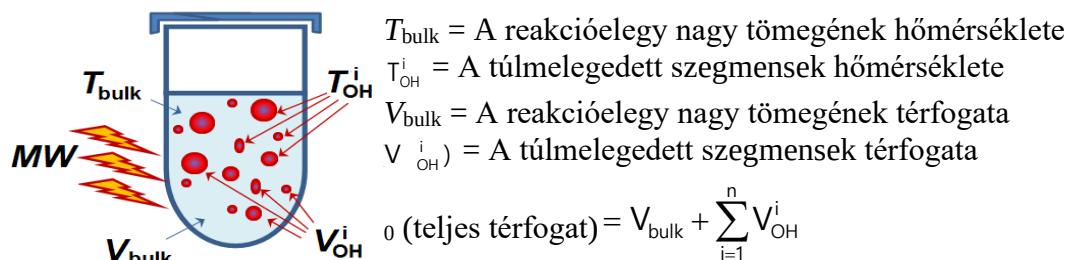
Egyes foszforvegyületek, mint például a foszfinsavak észterezése alkoholban hagyományos melegítés mellett nem, vagy csak nyomokban vezet termékhez (5–12%; **3.4. ábra**) és hatékonyabban csak aktív reagensekkel, például savklorid-származékokkal állíthatók elő. *Keglevich* és munkatársai, a mikrohullámú (MW) reaktort alkalmazták foszfinsavak és más foszforvegyületek észterezése [50 és ennek referenciái], melynek során zárt reakcióterben, igen

magas hőmérsékleten sikerült a reakciót megvalósítani [iv,v,vi]. Elméleti modellezés segítségével igyekeztem megérteni az észterezés folyamatát [50] és a MW kedvező hatását és ehhez kinetikai méréseket és kvantumkémiai módszereket alkalmaztam [iv–vi].

Röviden összegezve, a MW reaktorban kivitelezett reakciók kísérletileg megfigyelt reakciósebessége általában gyorsabbnak bizonyulnak, mint az azonos hőmérsékleten megvalósított termikus változata [51], mely számos esetben gyakorlati előnyt jelenthet a magas aktiválási energiájú reakciók esetében [iv, v]. Azért, hogy felderítsük a folyamatok részleteit, egy kinetikai modellt állítottam fel egy kiválasztott, a **3.4. ábrán** látható, magas aktiválási energiával rendelkező reakcióra, a fenil-H-foszfinsav butanollal ($R^2 = H$) lejátszódó észterezésére. A kinetikai modellhez (eq. 19) az **3.6. ábrán** összefoglalt külső paramétereket definiáltam.



3.4. ábra. A kinetikai mérésekhez kiválasztott fenil-H-foszfinsav butanollal történő észterezése



3.5. ábra. A túlmelegedési térfogatok (V_{OH}^i) és hőmérsékletek (T_{OH}^i) definíciója mikrohullámú reakciókörülmények modellezésére.

$$k = A e^{-\frac{\Delta H^\ddagger}{RT}} \quad (\text{eq. 19})$$

ahol $\Delta H^\ddagger$ az aktivációs entalpia (kJ/mol), T a reakció hőmérséklete (T_{bulk} or $T_{\text{OH}} [T_{\text{OH}}^i]$ C°-ban), R az univerzális gázkonstans és A a preexponenciális állandó. Modellem szerint az adott térfogatban

(V_0) a teljes reakciósebesség (k_{overall}) a reakcióelegy nagy tömegének reakciósebessége (k_{bulk}) súlyozva a térfogattal (V_{bulk}) és az egyes kis túlmelegedett térfogatelemekben lévő reakciósebességgel (k_{OH}^i), súlyozva a kis térfogatelekkel (V_{OH}^i), amint a 20. egyenletben lett összefoglalva.

$$k_{\text{overall}} = \frac{V_{\text{bulk}}}{V_0} k_{\text{bulk}} + \sum_{i=1}^n \frac{V_{\text{OH}}^i}{V_0} k_{\text{OH}}^i \quad (\text{eq. 20})$$

ahol a k_{bulk} and k_{OH}^i a 21-es és a 22-es egyenlet által definiáltak.

$$k_{\text{bulk}} = A \cdot e^{-\frac{\Delta H}{RT_{\text{bulk}}}} \quad (\text{eq. 21})$$

$$k_{\text{OH}}^i = A \cdot e^{-\frac{\Delta H}{RT_{\text{OH}}^i}} \quad (\text{eq. 22})$$

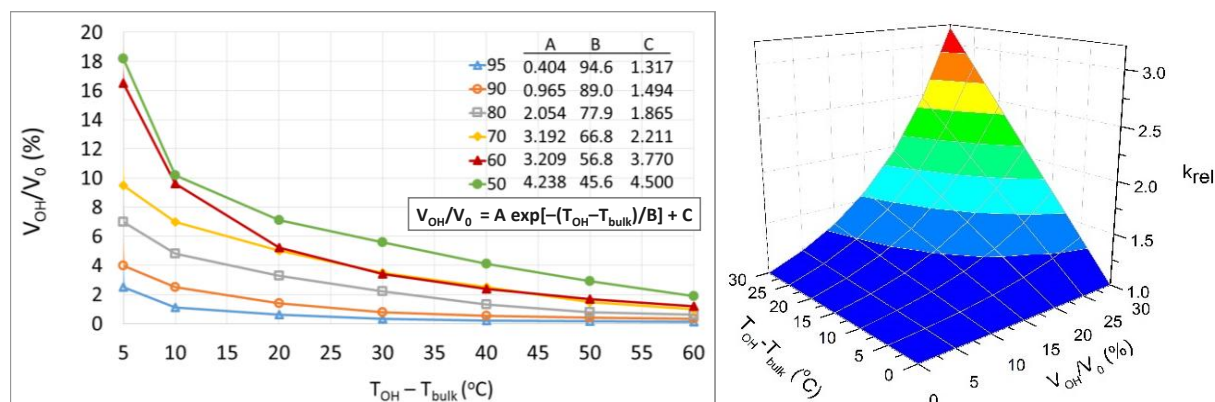
A túlhevített szegmensek a reakciósebesség növekedésére vonatkozó hatását a 23-as egyenlettel kapjuk.

$$k_{\text{rel}} = \frac{k_{\text{overall}}}{k_{\text{bulk}}} \quad (\text{eq. 23})$$

A modelltanulmányban a reakciót egy komplexebb módon írtam le. A túlmelegedést hat hőmérsékleti szegmensben modelleztem, melyben az egyes, magasabb hőmérsékletű szegmensek térfogatarányát egy exponenciális lecsengéssel illesztettem diszkrét hőmérsékleteket vizsgálva (5, 10, 20, 30, 40, 50 és 60 °C). A függvény, azonban nem megy el a végtelenig, hanem +60 °C-nál maximáltam $\{V_{\text{OH}}/V_0 = A \exp[-(T_{\text{OH}} - T_{\text{bulk}})/B] + C\}$. A teljes túlmelegedési térfogat arányát hat esetre (I–VI) vizsgáltam: 5, 10, 20, 30, 40 and 50% (**3.2. táblázat; 3.6. ábra**) értékeken és kiszámoltam az individuális sebességi állandókat (k_{rel}).

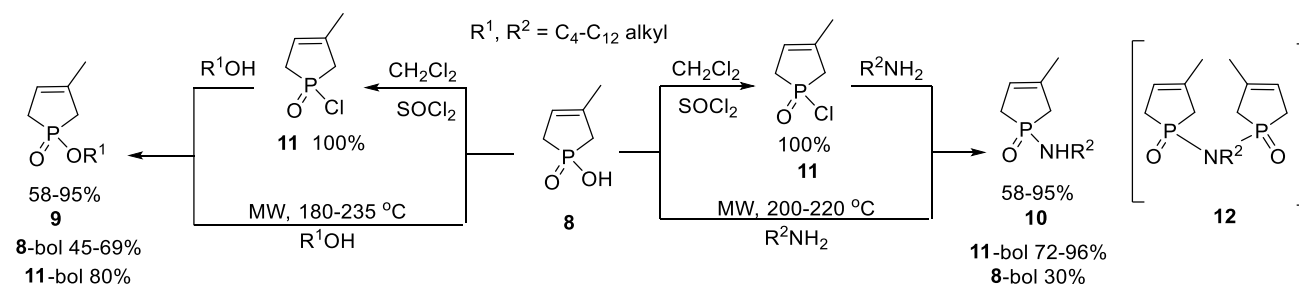
3.2. táblázat. A reakciósebesség relatív növekedése a túlmelegedési térfogat (V_{OH}/V_0) és túlmelegedési hőmérséklet ($T_{\text{OH}} - T_{\text{bulk}}$) függvényében.

$T_{\text{OH}} - T_{\text{bulk}}$ (°C)	V_{OH}/V_0 (%)					
	0	5	10	15	20	30
0	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
5	1.00	1.02	1.04	1.05	1.06	1.11
10	1.00	1.04	1.8	1.13	1.17	1.25
15	1.00	1.07	1.15	1.22	1.30	1.45
20	1.00	1.12	1.23	1.35	1.47	1.70
25	1.00	1.17	1.34	1.51	1.69	2.03
30	1.00	1.24	1.48	1.73	1.97	2.45



3.6. ábra. Bal: Az exponenciális lecsengés a túlmelegített térfogat aránya (V_{OH}/V_0) és a túlmelegítési hőmérséklet ($T_{OH} - T_{bulk}$) között 5–50%-os túlmelegedett hőmérsékletet feltételezve. **Jobb:** A reakciósebesség relatív növekedésének vizuális bemutatása a túlmelegedési térfogat (V_{OH}/V_0) és túlmelegedési hőmérséklet ($T_{OH} - T_{bulk}$) függvényében.

A foszfinsavak észterezése és amidálása szintén magas aktiválási energiát igényel és inkább endoterm színezetű a reakció, ezért a MW körülmények jelentős előnyt biztosítanak az ilyen típusú reakciók megvalósítása során [52]. Az egyik kiragadott és itt ismertetni kívánt példa az 1-hidroxi-3-metil-3-foszfolén oxid (**8**) direkt észterezése (**9**) és amidálása (**10**; 3.7. ábra). Korábbi irodalmi adatok alapján a **8**-as és **10**-es vegyület közvetlen észteresítésére nem volt példa, ezért több publikációban a szerzők két lépésben állítottak elő ilyen származékokat, első lépésben savkloriddá alakították (**8**→**11**), majd aminokkal reagáltatták. Az utóbbi reakció során, azonban elkerülhetetlenül jelentős mennyiségben keletkezik a kétszeresen foszforilezett amid (**12**), mint melléktermék [53]. Mikrohullámú körülmények között (MW, 180–235 °C) sikerült megvalósítani a **8** észteresítését a közepestől a kiváló termelésekig mellékreakciók nélkül, az eredmény azonban nagymértékben függenek az alkalmazott alkohol alkillánc hosszától. Minél hosszabb az alkohol alkillánca, azaz minél magasabb a forráspontja, annál jobbnak bizonyult a termelés [vi-a].



3.7. ábra. Az 1-hidroxi-3-metil-3-foszfolén oxid (**8**) direkt észterezése (**9**) és amidálása (**10**).

Mint ahogy a későbbiekben tárgyalom, számítások ebben az esetben kimutatták [B3LYP/6-31G(d,p)], hogy az észter képződése mindig enyhén endoterm (+4–5 kJ/mol), és az aktiválási entalpia meglehetősen magasnak adódott (165–170 kJ/mol). Az enyhe endotermicitás következtében ezekben az esetekben a reakció egyensúlyinak tekinthető, így a reakciót akkor lehet a termékirányba eltolni, ha a víz eltávolítható a rendszerből. Ez megmagyarázza a nagyobb forráspontú alkoholokban tapasztalt jobb konverziót, mivel a magasabb forráspont következtében az oldatban lévő víz a gázfázisba távozik, ami kedvez a termékképződés irányának (9).

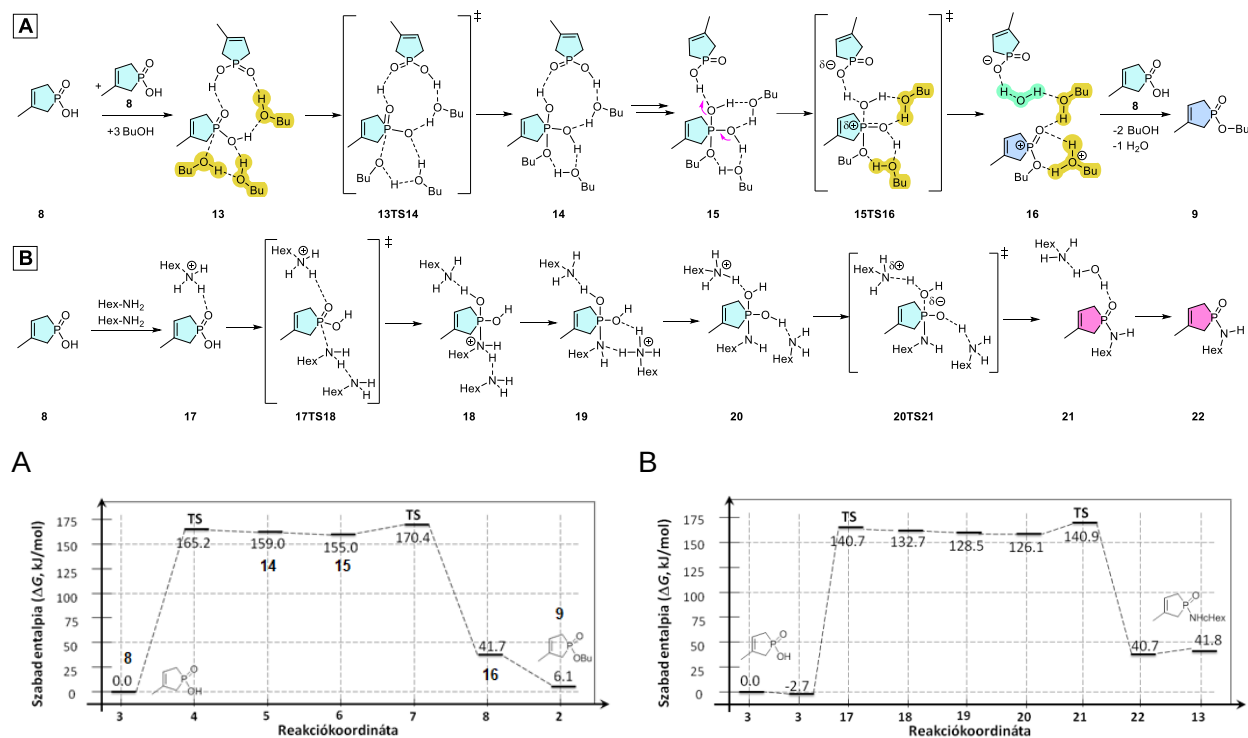
További kísérletek alapján találtunk olyan MW körülményt is, hogy 1-alkilamino-3-foszfórolén oxidot (10) közepes termeléssel (kb. 30%), de kiváló szelektivitással állítsuk elő a 8-es vegyületből, azaz a nem kívánt 12-es melléktermék nem képződött. Ebben az esetben az amidálás általam számított reakcióentalpiája határozottan endotermnek (+10 kJ/mol) és az aktiválási entalpia is meglehetősen magasnak adódtak (kb. 140 kJ/mol; 10).

3.2.2. Foszforvegyületek észteresítésének mechanizmusa és az oldószer szerepe

A kísérleti eredményeket és kinetikai méréseket követően fel kívántam deríteni az egyes foszfortartalmú savak észteresítésének mechanizmusát [vi-a,b,vii]. Mivel a reakciók főleg protikus oldószerben, pl. alkoholban mennek jól, így az oldószerhatás modellezése igen körülményes volt. A modellezést az 1-hidroxi-3-metil-3-foszfórolén oxid (8) butanolos oldatában végeztem és többféle összetételt, illetve számos oldószerelrendezést vettem figyelembe. A jelen dolgozatban az általam legvalószínűbbnek tartott komplex elrendezést a 3.8. ábrán mutatom be (13), ahol három butanol molekula és két foszfórolén oxid (8) szerepel. A reakciómechanizmusban a reagenssav (8)-as mellett a második savmolekulát savkatalizátorként veszem figyelembe, míg a minimálisan szükséges három oldószermolekula pedig a protontranszfer közegeként szerepel. Az első lépésben a kiindulási savmolekula (8) protonálódik a katalizátorként szereplő második sav által (165.2 kJ/mol; 13→13TS14→14). A képződő pentavalens intermedier (14) átrendeződik (15) és egy újabb magasabb TS után (170.4 kJ/mol; 15TS16) kialakul a termékkomplex, ami egy egyensúlyt követően átalakul a terméké (16). A teljes reakció enyhén endoterm (+6.1 kJ/mol), ami megmagyarázza az egyensúlyi reakciót és a korlátozott termelést. Véleményem szerint a MW közegben a második terméként képződő víz a magas hőmérsékleten a gázfázisba távozik és ezzel a termékirányba tolva a reakciót.

A részletek kifejtésére jelen dolgozatban nincs hely, de analóg módon a szulfonsav észterezésére is sikerült egy reális explicit-implicit oldószermódszert kidolgozni.[vii]

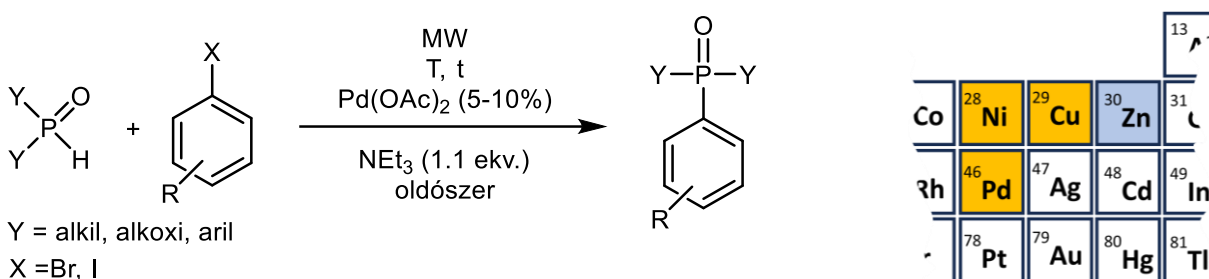
Sikerült egy többlépcsős mechanizmust javasolni a foszfinsavak amidálási reakcióira is (**8**→**22**, **3.8. ábra alul**), ahol a kísérleti megvalósítás az **8**-as sav az alkalmazott aminban történő oldását és hevítését követően történik. Ebben az esetben a sav, eltérő módon az észterestéstől, egy protonált hexil-amin, amit egy **8**-as savval történő előegyensúlyban képződik [vi]. A reakció ebben az esetben is erősen endotermnek adódott, ami alátámasztja az általában gyenge kísérleti termelést, amit a magas aktiválási entalpia tovább ront. Analóg módon a **8**-as sav tioészterezését is tanulmányoztam, azonban ezt már a jelen munka keretében nincs módomban bemutatni [vi-a,b].



3.8. ábra. Bal: Az 1-hidroxi-3-metil-3-foszfolén oxid (**8**) direkt észterezésnek (**9**) autokatalitikus reakciómechanizmusa és a szabadentalpia profilja butanolban. **Jobb:** Az 1-hidroxi-3-metil-3-foszfolén oxid (**7**) direkt amidálásának katalitikus reakciómechanizmusa és az energiaprofilja ciklohexilamin jelenlétében.

3.3 Hiaro reakció átmenetifém katalizált mechanizmusának felderítése és modellezése

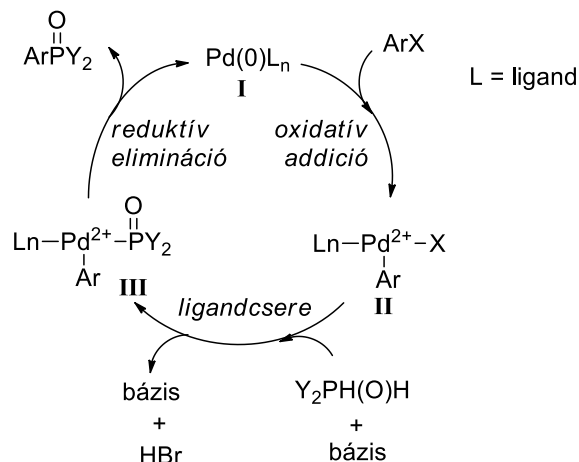
Hiaro-keresztkepcsolási reakció (**3.9. ábra**) az egyik leghatékonyabb szintetikus módszer változatos módon szubsztituált arilfoszfonátok előállítására új P-C kötés létrehozása által egy átmeneti fém katalizátor jelenlétében, amely általában Pd, Ni, Cu, esetleg Zn.[54, 55] A BME Szerves kémia tanszékével együtt folytatott kutatásunk során ezzel a módszerrel több különböző szubsztituenst és átmenetifém katalizátort is alkalmaztunk a foszforatomot tartalmazó reaktánsokkal.[viii-a-k]



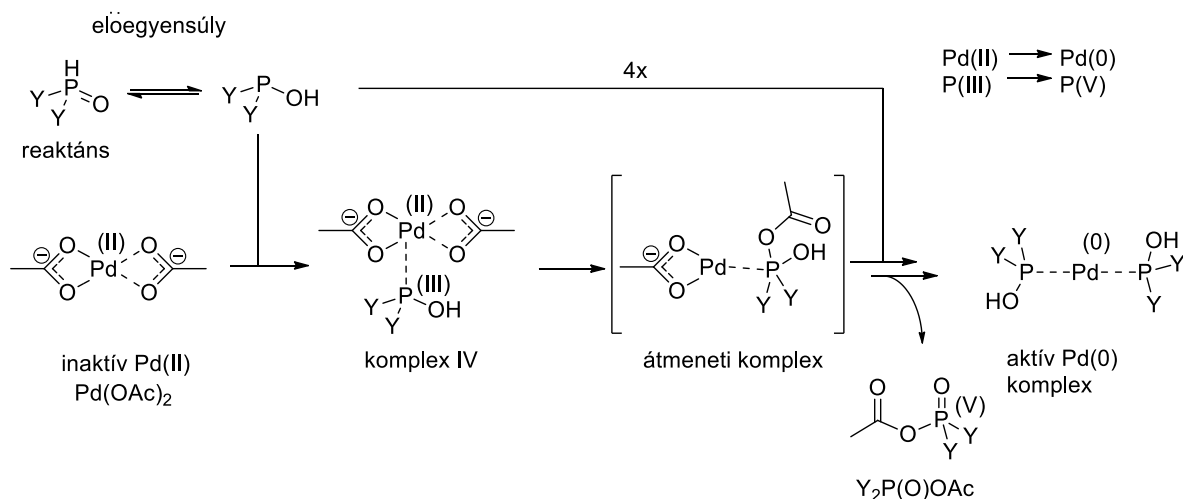
3.9. ábra. A Hiaro-keresztkepcsolási reakció általános reakcióegyenlete és a katalízishez alkalmazott átmeneti fémek.

Az egyszerű kiindulási diszubsztituált foszfitok és aril-bromidok reakcióját korábban csak Pd(0)(PPh₃)₄ katalizátor mellett valósították meg, azonban az új eredményeink alapján az egyszerű és olcsó Pd(II)(OAc)₂ jelenlétében ligand nélkül is jó-kiváló termelés mellett keletkezik a várt termékeket [56,viii-a]. Többben kimutatták, hogy a MW körülmények [57] és fázistranszfer katalizátor alkalmazása szintén segítette a reakció lefutását [58]. A kutatócsoport ligandum mentes, azaz „*ligand-free*” és MW körülmények kombinációját kereste a sikeres reakció levezetésére [59], illetve a mechanizmus felderítését is kitűztük [viii-a]. A kutatócsoport változatos oldószerben, több hőmérsékleten, szisztematikusan többféle reaktánssal és reagenssel valósította meg a Hiaro-reakciót. A katalitikus ciklus mechanizmusa az általában elfogadott Pd(0)-katalizált folyamatokkal analógnak adódott (**3.10. ábra**). A folyamat fő lépései az aril-halogenid oxidatív addíciója a Pd(0)-komplexre (**I**), ami Pd(II)-vé alakul eredményez (**II**), majd a komplex átrendeződik, ami végül elvezet a termékhez (**III**) [viii-a–c és 60]. A **3.11. ábrán** feltüntetett Pd(0) katalizátor keletkezése korábban azonban kérdéses volt, mivel katalizátorként Pd(II)-acetátot adtunk a reakcióelegyhez. Felvázoltam egy lehetséges mechanizmust, ahol az inaktív Pd(II) forma aktív Pd(0) formává redukálódik a foszfit reaktáns feleslegének [P(III)] jelenlétében, miközben az oxidálódik [P(V)] (**3.11. ábra**). A reaktáns tautomerizációs előegyensúlyát követően képződik a **komplex IV**, majd az egyik acetát liganduma átvándorol a foszfitra, miközben a Pd redukálódik

(II→0) és a foszfit reaktáns acetyl-foszfátá oxidálódik [P(III)→P(V)]. Ez a folyamat igen valószínűnek és elfogadhatónak tűnik, bár egyes részletei még nem tisztázódtak, de kísérleti eredmények már alátámasztják.



3.10. ábra. Egy általános Pd katalizált Hiyaro reakció mechanizmusvázlata.



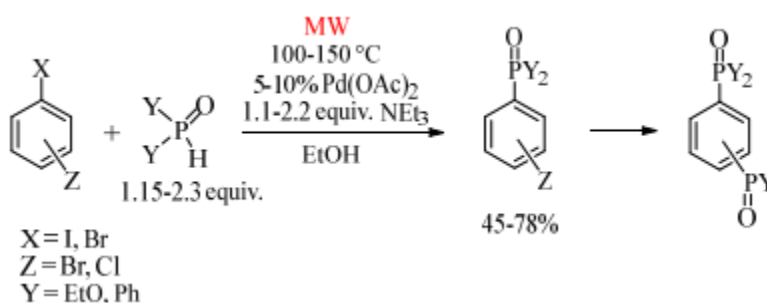
3.11. ábra. A Pd(0) forma keletkezésének feltételezett mechanizmusa Pd(II)(OAc)₂-ből.

Az *in situ* képződött Pd(0) katalizátor végül belép a katalitikus ciklusba (**3.12. ábra**). A számítás során reaktánsként kétféle Y szubsztituenst vettem figyelembe (Y = OEt és Ph). A ciklus során a Pd(0) komplex (I) a PhBr oxidatív addíció során kialakítja a Pd–C kötés. A Br anion helyét egy újabb reaktáns foglalja el (Y₂POH), létrehozva a reaktáns-reagens-komplexet (II), mely a bázis hatására deprotonálódik. Végül az utolsó átmeneti állapoton keresztül eljut a termék-komplexig (III), majd disszociálva a termékig. A mechanizmus entalpiaprofilját a **3.12A és B. ábra** foglalja össze. A sebességhatározó lépés a Pd–C kötés képződése, mely

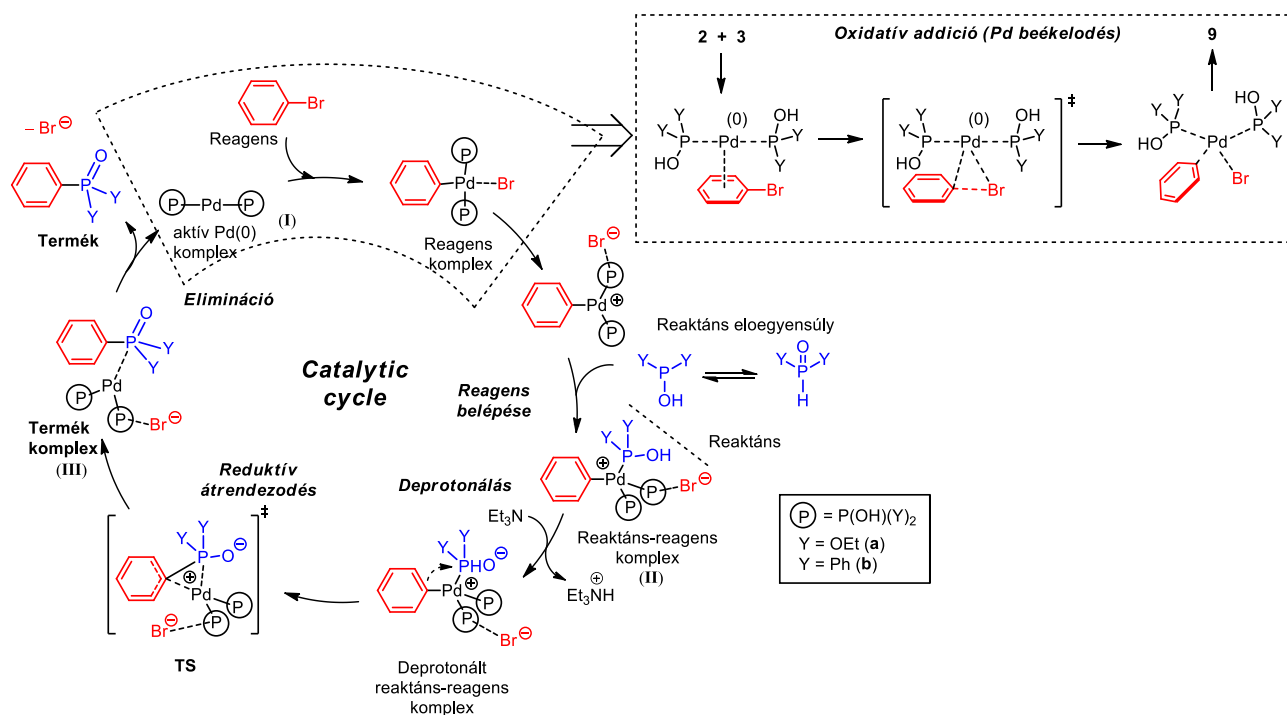
független az Y minőségétől. A mechanizmus későbbi részében az Y funkciós csoport minősége viszont szerepet játszik, ugyanis míg az $Y = \text{Ph}$ esetében a végső aktiválási gát elegendően alacsony, hogy a reakció megfelelő sebességgel lejátsszódjon. Ezzel ellentétben az $Y = \text{OEt}$ esetében ez az utolsó TS lényegesen magasabb, ami megerősíti a kísérletileg tapasztalt alacsony konverziót.[viii-d]

Összességképpen megállapítottuk és elméletileg is alátámasztottam, hogy a Hiaro-keresztkapcsolási reakció során nincs szükség külön extra ligandra, hanem a reaktáns ($Y_2\text{PHO}$) maga biztosítja mind a $\text{Pd(II)} \rightarrow \text{Pd(0)}$ redukciót és a ligand szerepét. Ennek alapján, kísérletileg 1,3 ekvivalensre megnövelve a reaktáns mennyiségét, MW körülmények között jó termeléseket értünk el a P–C kötés kialakításában, mind az $(\text{EtO})_2\text{P(O)H}$ és az $\text{Ph}_2\text{P(O)H}$ vizsgált esetben.

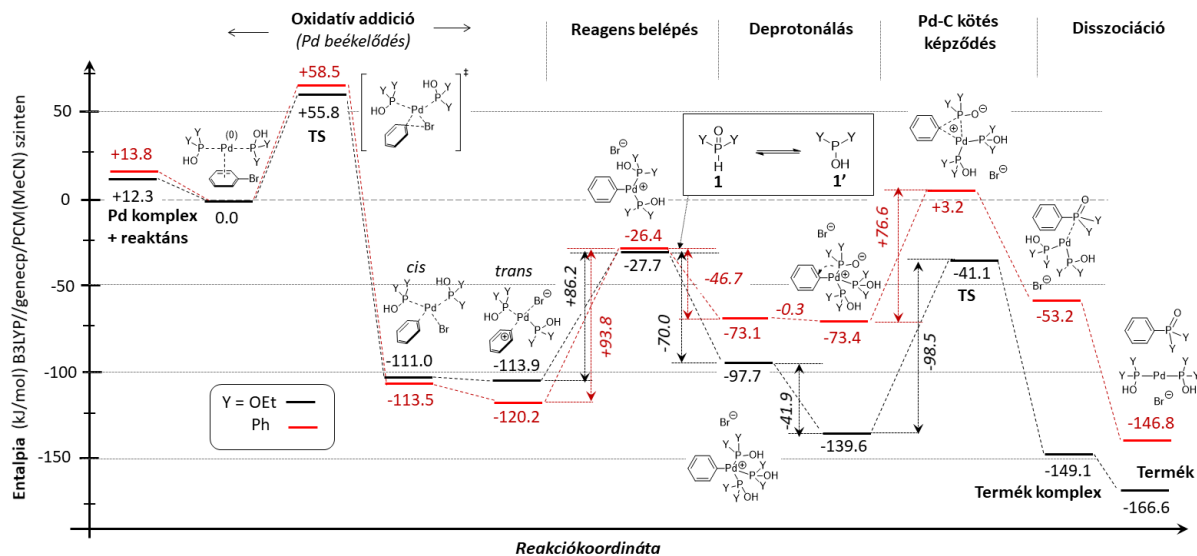
A korábbi eredmények után módszerünket kiterjesztettük ezt a Pd(OAc)_2 által katalizált, „P-ligandummentes”, mikrohullámú eljárást különböző bróm-halogenobenzolokra, nevezetesen 1,4-, 1,3-izomerekre. A „ligandummentes”, Pd(OAc)_2 által katalizált módszert sikeresen alkalmaztuk brómfenil-foszfín-oxidok és foszfonátok szintézisére igen jó szelektivitással és jó kitermeléssel jód-bróm-benzolból (3.13. ábra). Emellett 1,2-dibróm-benzolokat, valamint ezek analóg bróm-jód és bróm-klór származékait is reakcióba vittük [viii-e,f]. Megállapítottuk, hogy a legtöbb esetben a költséges bróm-jód-benzolok jól helyettesíthetők az olcsóbb dibrómszármazékokkal. A bis($>\text{P(O)}$ -benzol) vegyületeket közvetlenül, vagy az izolált mono ($>\text{P(O)}$ -brómfenil) származékokból állítottuk elő. A vizsgált reakciók akkor bizonyultak a leghatékonyabbnak, amikor a foszfor-reagenst és a NEt_3 -at 1:2 molarányban alkalmazták.



3.13. ábra. A különböző bróm-halogenobenzolok „ligandummentes” P–C kapcsolási reakciói.



3.12A. ábra. A Hiaro keresztkapcsolási reakció elméleti módszerrel feltárt katalitikus ciklusának részletes bemutatása (I $\rightarrow$ II $\rightarrow$ III).

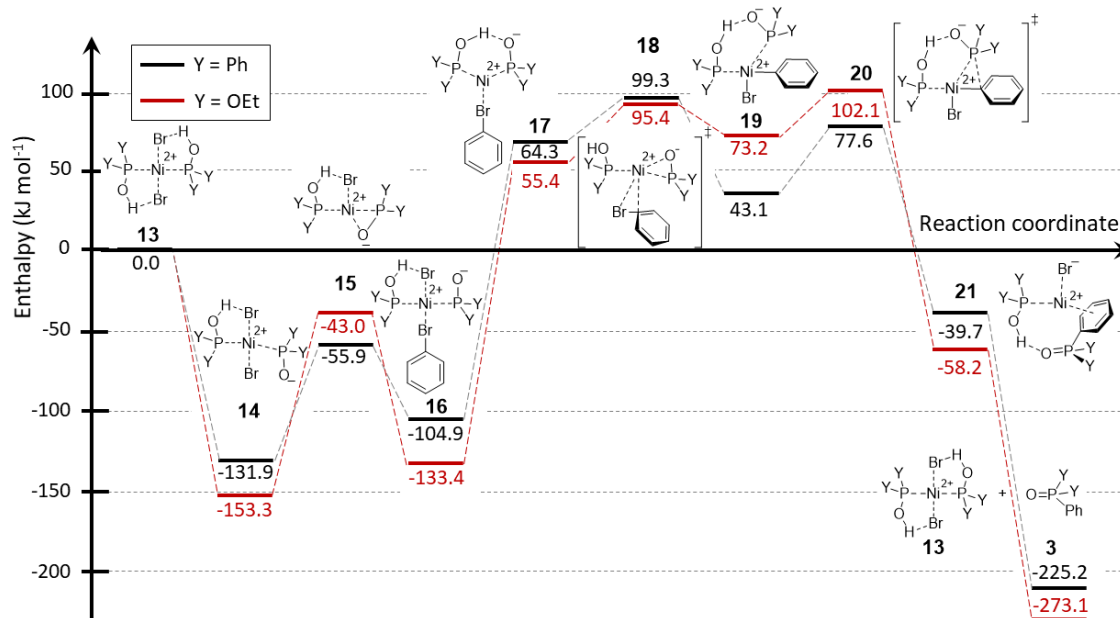


3.12B. ábra. A Pd(0) által katalizált Hiaro keresztkapcsolási reakció katalitikus ciklusának elméleti módszerrel számított entalpiagörbéje a **3.14A. ábra** alapján. Y = OEt (fekete) and Y = Ph (piros). Az entalpiaértékek B3LYP/genecp/PCM(MeCN) elméleti szinten számítottak. A CHOBBrP atomokra 6-31G(d,p) bázis, míg a Pd atomra SDD(MWB28) lett kiválasztva. A félkövér számok néhány számított átalakulás energiakülönbségét jelzik.

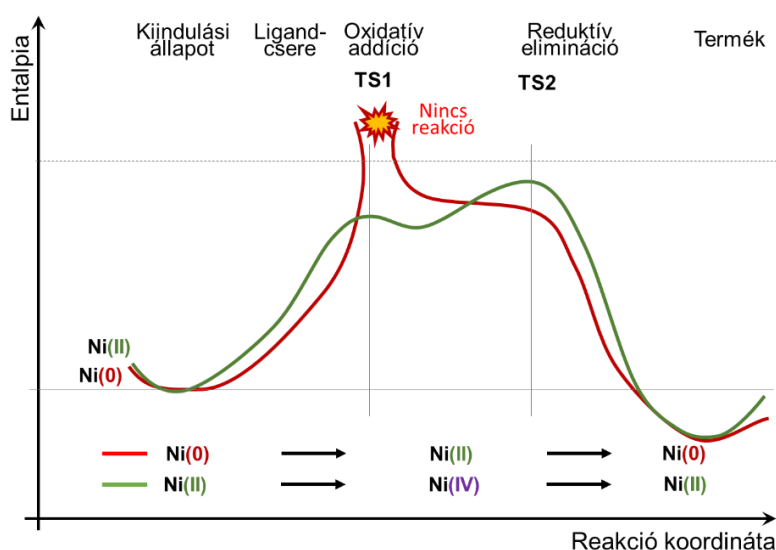
A későbbiekben más átmeneti fém hatását [Ni(II) és Cu(I)] és katalitikus mechanizmusát is intenzíven vizsgáltuk DFT módszerekkel [viii-g-j]. A nikkell-katalizált Hirao-reakciók kevésbé kutatott, de annál érdekesebb területet képviselnek. A P–C kapcsolások egy részét Ni(II)-sók és redukálószerként cink vagy magnézium együttes alkalmazásával hajtották végre, így képezve Ni(0)-t a katalitikus ciklushoz.[61a–h] Egyes esetekben foszforligandumokat,[61a,h] máskor nitrogénbázisú ligandumokat [61b–h] használtak a nikkellkomplexek előállításához. Zhao és munkatársainak elméleti számításai vinil-bromid származékkal [61g] vizsgálták, hogy a katalitikus ciklusban valóban részt vesz a Ni(0) és a Pd(0)-katalizált ciklussal analóg mechanizmust javasoltak.[viii-g,h] A reakciók során különféle aril- és vinilboronátokat, vagy nitrileket kapcsolnak össze szekunder foszfin-oxidokkal vagy dialkil-foszfítokkal Ni-származékok [Ni(acac)₂ vagy Ni(COD)₂] jelenlétében, mono- vagy bidentát N-ligandumokkal kombinálva.[62a–e] Szintén alkalmaztak mono- és bidentát P-ligandumokat, például PPh₃, PCy₃, valamint dppp, dppe, dppf, dppb, dcype és BINAP, NiCl₂ vagy Ni(COD)₂ prekursorokkal együtt.[63a–j] Amennyiben Ni(acac)₂ vagy Ni(COD)₂ prekuzort alkalmaztak, elsősorban a klasszikus mechanizmus[61b,g,h,63j,64a,b] érvényesülhetett, ugyanakkor Ni(II)-sók redukálószer nélküli működési módja nem egyértelmű az irodalomban. Az eredményeket röviden összefoglalva megvalósítottuk a bróm-benzol és a difenil-foszfin-oxid illetve a dietil-foszfít MW-asszisztált NiX₂-katalizált (X = Cl, Br) Hirao reakcióját is, amelyben a >P(O)H egyszerre reagensként és P-ligandumként működik.[64c]

Eredményeink szerint a reakció redukálószer hiányában is végbe ment. A Ni²⁺ ion mono-, bisz-, trisz- és tetraligációjának energetikai számításai azt jelezték, hogy a valódi katalizátor a [(HO)Y₂P]₂Ni(II)Br₂ komplex, azonban meglepő módon a NiCl₂ hatékonyabbnak bizonyult, mint a NiBr₂. Ezzel új kísérleti körülményeket és a részletes mechanizmust javasoltam a Hirao reakció új Ni(0)-mentes protokolljára (**3.14. ábra**). Az általunk bemutatott új körülmények között a Ni(II) nem redukálódott Ni(0)-vá, hanem a >POH reaktáns a Ni(II)-t komplexálja, majd az oxidatív addíció során Ni(IV) intermedier keletkezett. Ennek alapján a Ni(II) a katalitikus ciklusban a Ni(II) átmeneti oxidáción megy keresztül és Ni(IV) formává alakul, majd a redukatív elimináció során Ni(II)-vé alakul vissza (3.16. ábra). Megvizsgáltam a korábbi irodalmi mechanizmus javaslatot, amelyben a szerzők, Zhao és munkatársai Ni(0) komplex jelenlétében írták le a vinil kapcsolási folyamatot. Az általunk tanulmányozott fenil kapcsolás esetében azonban a számítások szerint a Ni(0) által leírt folyamat zsákutcába torkollik. Ennek oka az, hogy az oxidatív addíció során a

$\text{Ni(0)} \rightarrow \text{Ni(II)}$ nem alkalmas fenil gyűrű redukciójára. A $\text{Ni(II)} \rightarrow \text{Ni(IV)}$ folyamat ellenben sikerrel végrehajtja ezt a folyamatot (3.15. ábra).



3.14. ábra. Számított enthalpiadiagram a PhBr és $(\text{EtO})_2\text{P(O)H}$ vagy $\text{Ph}_2\text{P(O)H}$ közötti P–C kapcsolási reakcióhoz, NiBr_2 katalizátor-prekursor jelenlétében, a számításokat a B3LYP/6-31G(d,p)//PCM(MeCN) szinten végeztük.



3.15. ábra. A Ni(II) és a Ni(0) átmeneti fém által katalizált Hirao reakció sematikus energiaprofiljai

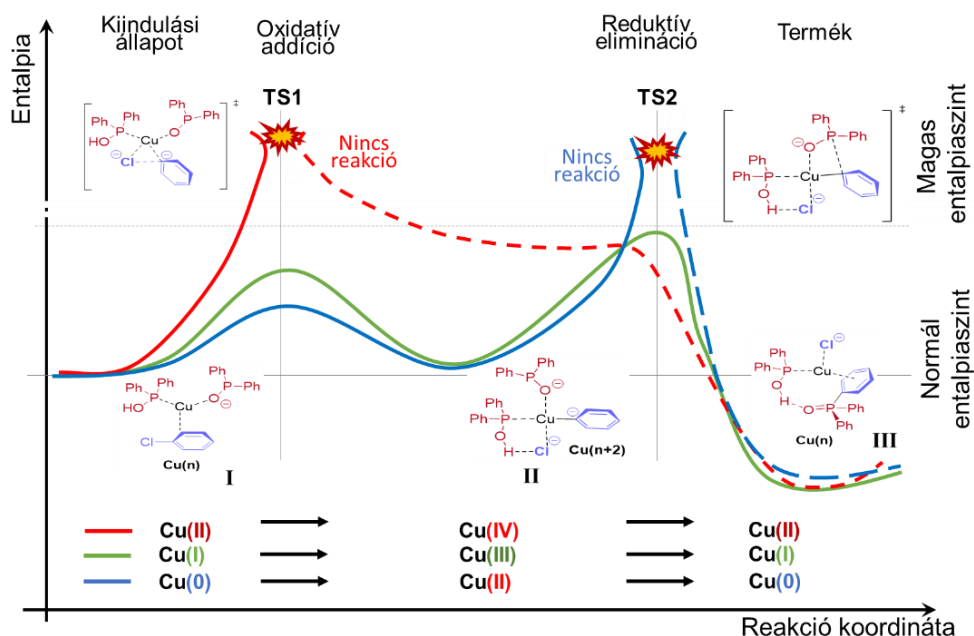
Az utolsó alfejezetben a Hirao reakció réz katalizált változata során elért kutatási eredményeket mutatom be. A réz-katalízis olcsóbb, és ezáltal gyakorlatiasabb megközelítést kínál a P–C kapcsolási reakciók megvalósítására a Pd- vagy Ni-katalizátorokhoz képest, azonban ez az irány eddig csak szórványosan került tanulmányozásra. Az első, aril-halogenidek és dibutil-foszfittal közötti, CuI-prekurzorral végzett réz-katalizált Hirao-reakciót Buchwald és munkatársai valósították meg [65a–g], DMEDA ligandummal. Látható volt, hogy az aril-bromidok reaktivitása jelentősen elmaradt a megfelelő jodidokétól, de kálium-jodid jelenlétében a termelékenység növelhető volt [66a,b]. Ligandummentes réz-katalizált P–C kapcsolási reakcióra csupán két speciális példa került leírásra [67a–c].

Ennek során bróm- és jódbenzol és különböző foszfittal vagy foszfin származékok Cu-katalizált P–C kapcsolását vizsgáltuk, amelyeket az irodalom szerint különböző oxidációs állapotú Cu sók is katalizálhatnak. A Cu(I) és Cu(II)-sók egy elhanyagolt területnek számított a P–C kapcsolások esetében. A Cu(OAc)₂ megfelelő katalizátor-prekurzornak bizonyult, amely két ekvivalens trietil-aminnal vagy foszfittal komplexálódik. Elméleti számítások igazolták, hogy a kiindulási Cu(II) sóból képződő megfelelő Cu(I)-fajta foszfinos redukción keresztül vesznek részt a katalitikus ciklusban. A mechanizmus részletes vizsgálata feltárta, hogy valójában az in situ képződött Cu(I) forma az elsődleges katalizátor a P–C kapcsolás oxidatív addíciós lépésében.

Első körben hasonló, Cu(II) species által katalizált reakciómechanizmust feltételeztünk (X. ábra). Hipotetikusan a reakciósorozat kiindulási formája a Cu(II) komplex formája, amely könnyen deprotonálható a reakcióelegyben jelenlévő bázissal (NEt₃). A pi-komplexet a következő lépésben a C–Br kötés felhasadása és a kovalens Cu–C kötés keletkezése követi, miközben a Cu²⁺ formálisan Cu⁴⁺-ra oxidálódik (II). A gondos elméleti vizsgálat szerint azonban ez a lépés nem bizonyult kivitelezhetőnek, mivel a potenciális energiafelületen nincs volt valódi TS, amely az I-es és a II intermediert összekötné. A Cu(0) speciessel hasonlóan sikertelen reakciómechanizmust tudtunk felvázolni. A korábban mellőzött Cu(I)- és Cu(II)-sók katalizálták az iodobenzol és szekunder foszfin-oxidok (difenilfoszfin-oxidok) közötti P–C kapcsolási reakciót, amelyet mikrohullámú (MW) besugárzás alatt dolgoztak ki. A vizsgált reakciók akkor bizonyultak a leghatékonyabbnak, amikor a foszfor-reagenst és a NEt₃-at 1:2 molarányban alkalmaztuk.

Ahhoz, hogy megmagyarázzuk a és értelmezzük a Cu(II) és Cu(0) átmenetifém katalizátorok esetében számított mechanizmusok sikertelenségét, meghatároztam a Cu(I) átmenetifém katalizátorra is a reakció mechanizmusát [64] (3.16. ábra). Az összetett reakció leegyszerűsíthető két részfolyamatra, amelyet szintén a réz oxidációs állapotának változása ír le. Az oxidatív addíciós lépés során a réz oxidációs száma kettővel növekszik. A Cu(I) esetében az oxidáció formálisan Cu(III)-hoz vezet, amely lépés a fenilcsoport α szénatomjának redukciójával függ össze és kvázi egy fenil anion keletkezésével jár. Ennek a lépésnek az aktiválási entalpiája meglehetősen alacsonynak bizonyult (+45,7 kJ/mol).

Számításos kémiai eszközökkel nemcsak azt mutattam be, hogy a komplex reakciómechanizmusok értelmezhetőek, hanem demonstráltam, hogy prediktív erejük is van, amelyet a kísérleti reakciótervezésnél fel is használhatunk.



3.16. ábra. A valódi Cu(I) $\rightarrow$ Cu(III) [zöld] és a nem működő Cu(0) $\rightarrow$ Cu(II) [kék] illetve a Cu(II) $\rightarrow$ Cu(IV) [piros] mechanizmusok energetikai összehasonlítása.

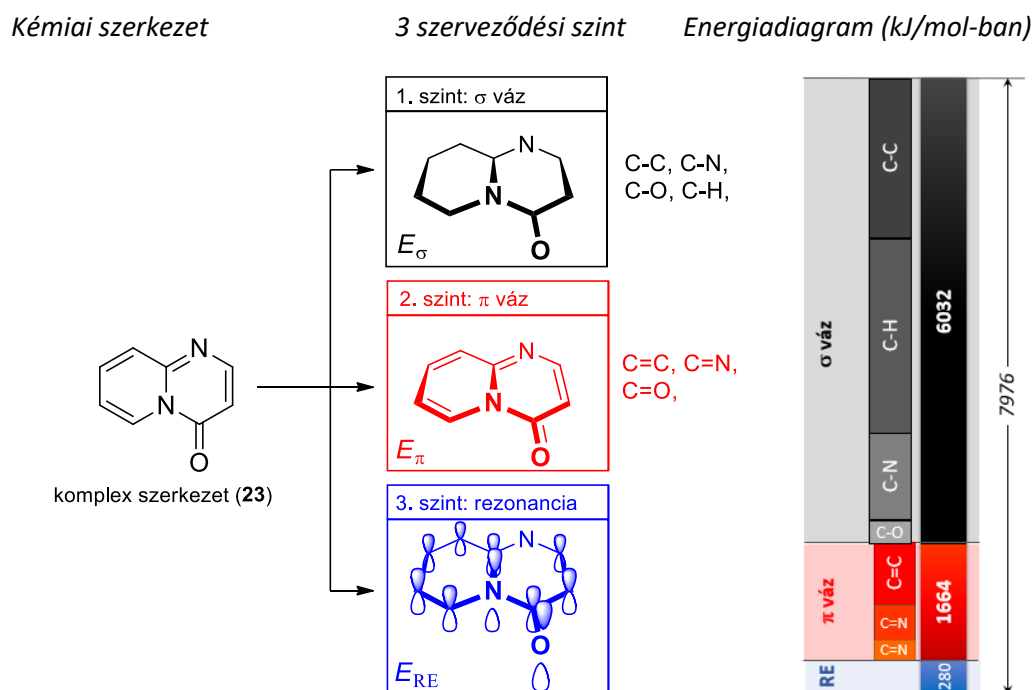
4. REAKTIVITÁSI PARAMÉTEREK ÉS DEFINÍCIÓJUK

Kutatói munkásságom során mindig ipari környezetben dolgoztam, így a gondolkodásmódom egybeforr egy alkalmazásközpontú szemlélettel. Tapasztalatom szerint, a preparatív vegyész a gyakorlatban elég repetitíven gondolkodik, azaz, ha például az aminocsoport acilezése savkloriddal száz különböző esetben ment, akkor egy **101**-ik kiindulási vegyület acilezése is ugyanolyan körülmények között fog menni, függetlenül a molekula szerkezetétől. Azonban a laborban, ha a reakció végül nem ment, akkor az az általános konklúzió, hogy ez a módszer most egyszerűen nem jött be és nem követi további elméleti analízis a miértek feltárása érdekében. Sajnos azonban, ha minden reakciót elméleti úton szeretnénk megvizsgálni és megtalálni az optimális utat, az akár hónapokig tartó számításokat is igényelhetne, így a pár napos kísérleti próbálkozás még mindig egyszerűbbnek és gyorsabbnak tűnik.

Minden molekuláris szerkezet magában hordoz egy adott mennyiségű energiát, melyet három szerveződési szinten értelmezhetünk. Egy tipikus, többfunkciós telítettlen szerves molekula, mint például az **4.1. ábrán** látható **23**-as vegyület, alapvetően több funkciócsoportból és egymással kapcsolatban lévő aromás gyűrűkből áll [68,69]. A példa molekula (**23**) elektronszerkezetileg három rétegre bontható, amit egy korábbi publikációmban elemeztem [69]. A molekula első rétegét a σ pályák alkotta vázzal jellemezhetjük. A szigmaváz energiáján (ΣE_{σ} ; fekete, **4.1. ábra**) az egyes szigma kötések átlagos energiájának (E_n) összegét értjük, az egy-egy szigma kötések energiáinak becslésre az irodalomban publikált átlag energiaértékek kiválóan alkalmazhatóak.

A szerkezet második rétege az úgynevezett π -váz, amiben a kettős kötések π -kötéseinek energiáját úgy tekintjük, mintha ők nem lennének kölcsönhatásban a szomszédokkal, azaz nem konjugálódnának. A π -váz teljes energiát megfelelő pontossággal szintén jól megbecsülhetjük korábbi irodalmi adatokból. A második szint, összeadja a π -váz, π -kötéseinek átlagos energiáját (ΣE_{π} ; piros, **4.1. ábra**). Ismert, hogy a kettős kötések, bizonyos térállásokban egymással kölcsönhatnak az őket felépítő atompályák átfedései miatt, ezzel egy harmadik, un konjugációs szintet alkotva (kék, **4.1. ábra**; **4.1. táblázat**), azonban az erre a szintre vonatkozó energiatartalmának becslése nem egyszerű. Annak érdekében, hogy az ehhez tartozó energiatartalmat megbecsüljük, egy új koncepció és egyben egy új mérési technikát dolgoztam ki, melyben a molekulát egy egymással kölcsönható funkciós csoportok molekuláris hálózataként

ábrázoljuk, mint egy egységes objektumot. Ez, az ún. 'Systems Chemistry' koncepció megmutatja, hogy egy molekula több mint az egyes funkciós csoportok egyszerű összege, halmaza [68].



4.1. ábra. Egy több, egymással kölcsönhatásban lévő funkciós csoporttal rendelkező szerves molekula (23) és a három értelmezési szintje és a hozzá tartozó energiaértékek [68, 69].

A molekuláris tulajdonságok, mint például a reaktivitás, stabilitás, spektroszkópiai tulajdonság az egymáshoz relatíve közel lévő és speciális elrendezésű csoportok és a környezet statisztikus átlagának (oldószerhatás, ligandumhatás) eredménye. Ahhoz, hogy a nagyobb molekuláris rendszereket, főleg az élet alapfunkcióit ellátó természetes molekulák hatékony működését megértsük, az egyes funkciós csoportokat szeparáltan, de mégis egészként mérő „Systems Chemistry” újszerű módszert és szemlélet alkalmaztam (4.2. ábra és 4.3 ábra). A 'Systems Chemistry' koncepció az egyes funkciós csoportokat nem egy redukcionista szemléletmódban, egymástól elkülönítve vizsgálja, hanem egy nagy egész integráns részeként. Az egymással kölcsönhatásban lévő, hagyományos szerves kémiai funkciócsoport szemléletet mégis megtartja. Az általam alkalmazott módszer egyszerre, kvantitatív módon térképezi fel az egyes funkciós csoportok kapcsolatait és az ő hatását a többi csoportra. A kémiai és biológiai fontos molekulák egyes alkotóelemei, mint pl. aromás gyűrű, amid-, olefin- és karbonil csoport és fémligandum közötti energetikai kapcsolatok, a kémiai hatékonyság

középpontjában vannak. Ezeknek a molekuláris építőelemek közötti kapcsolatok feltérképezésére és a kapcsolat mérésére több molekuláris tulajdonságot (konjugativitási paramétert) vezettem be, mint pl. aromaticitás, amidicitás, karbonilitás, olefinicitás, stb., amelyek mindegyike tulajdonképpen egy helyettesítő termodinamikai függvény (4.2. táblázat). Ezek együttes vizsgálata segít megérteni a molekuláris folyamatokat és főleg a nagyon finoman hangolt természetes molekulák hiperaktivitását és szelektivitását.

Az egyes icításparaméterek definícióit és számításait általánosságban a 4.1 és 4.2 táblázatokban, illetve a 25–31 egyenletekben foglaltam össze, azonban ezen definíciók részletes bemutatása és tárgyalása, bemutatása a következő fejezetekre várnak.

$$\Delta\Delta H^{AROM} = \Delta_r H_{ALAP}^{AROM} - \Delta_r H_{REF}^{AROM} \quad [\text{eq. 25}]$$

$$\Delta\Delta H^{LIN} = \Delta_r H_{ALAP}^{LIN} - \Delta_r H_{REF}^{LIN} \quad [\text{eq. 26}]$$

$$\Delta\Delta H^{CIK} = \Delta_r H_{ALAP}^{CIK} - \Delta_r H_{REF}^{CIK} \quad [\text{eq. 27}]$$

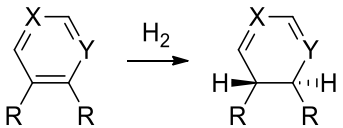
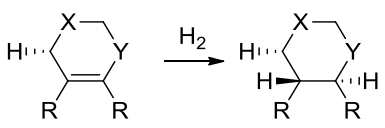
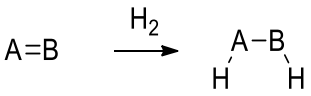
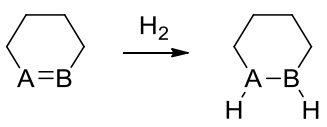
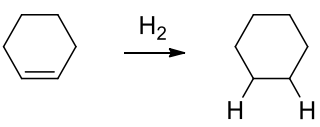
$$IC\% = m^{AROM} \Delta\Delta H^{AROM} + b^{AROM} \quad [\text{eq. 28}]$$

$$IC\% = m^{LIN} \Delta\Delta H^{LIN} + b^{LIN} \quad [\text{eq. 29}]$$

$$IC\% = m^{CIK} \Delta\Delta H^{CIK} + b^{CIK} \quad [\text{eq. 30}]$$

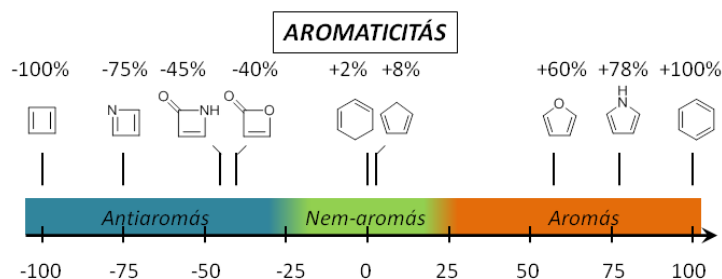
$$H_{RE} = \frac{IC\%}{m} \quad [\text{eq. 31}]$$

4.1. táblázat. Telítetlen funkciós csoportok reaktivitásparaméterei (konjugativitás)

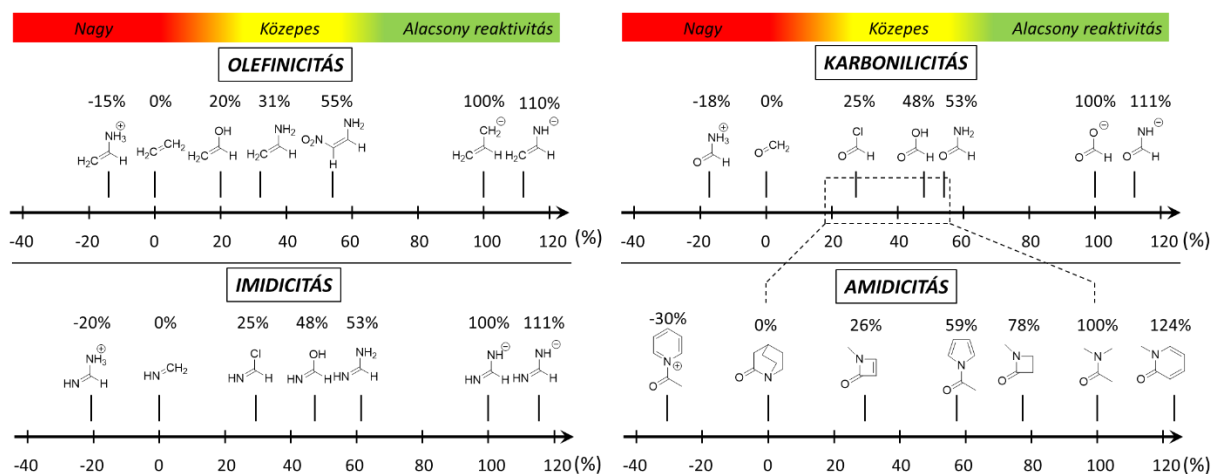
	Alapreakció		Referencia reakció	
Aromás vegyületek 1^a		$\Delta_r H_{ALAP}^{AROM}$		$\Delta_r H_{REF}^{AROM}$
Lineáris telítetlen csoportok 2		$\Delta_r H_{ALAP}^{LIN}$	<i>NINCS</i>	$\Delta_r H_{REF}^{LIN} \equiv 0$
Gyűrűs telítetlen csoportok 3^b		$\Delta_r H_{ALAP}^{CIKL}$		$\Delta_r H_{REF}^{CIKL}$

^aAz aromás vagy antiaromás gyűrű lehet 4, 5, 6, 7 vagy 8 tagú is. ^bA gyűrű mérete lehet 4, 5, 6, 7 vagy 8 tagú is.

A 4.2 és 4.3 ábrákon feltüntettem az eredményként létrejövő egyes icitásskálákat (aromaticitás, karbonilitás, amidicitás, olefinicitás, iminicitás) néhány releváns és ismert példavegyület bemutatásával.



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



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

4.2. táblázat. A telítetlen funkcionális csoportok reaktivitásparaméterek (konjugativitás) definiálása és összefoglalása

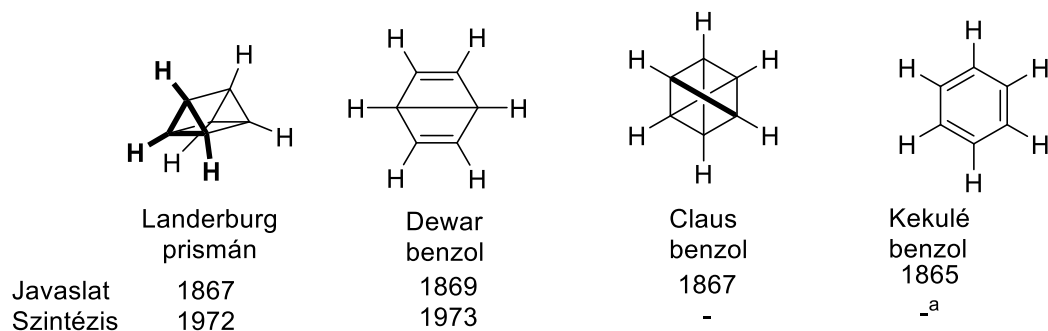
	Tanulmányozott szerkezet	Hidrogénezett szerkezet	Név	0% referencia	100% referencia
1	Aromás Antiaromás 		Aromaticitás skála		
2	Olefin 		Olefinicitás skála		
3	Karbonil 	X = N 	Amidicitás skála		
4	X = bármilyen 	X = bármilyen 	Karbonilitás skála		
5*	Tiokarbonil 		Tiokarbonilitás skála		
6	Imin 		Iminicitás skála		
7*	Szulfon 		Szulfonilitás skála		
8*	Foszfát Foszfát 		Foszforicitás skála		

*Ezek folyamatban lévő munkák, melyek a jelen dolgozatban nem kerülnek tárgyalásra

4.1 Az aromás funkcionális csoportok reaktivitásparaméterei és alkalmazása (Aromaticitás, AR%)

„Az aromaticitás olyan, mint a szépség, könnyű felismerni, de nehéz mérni.” (P.V.R.Schleyer)

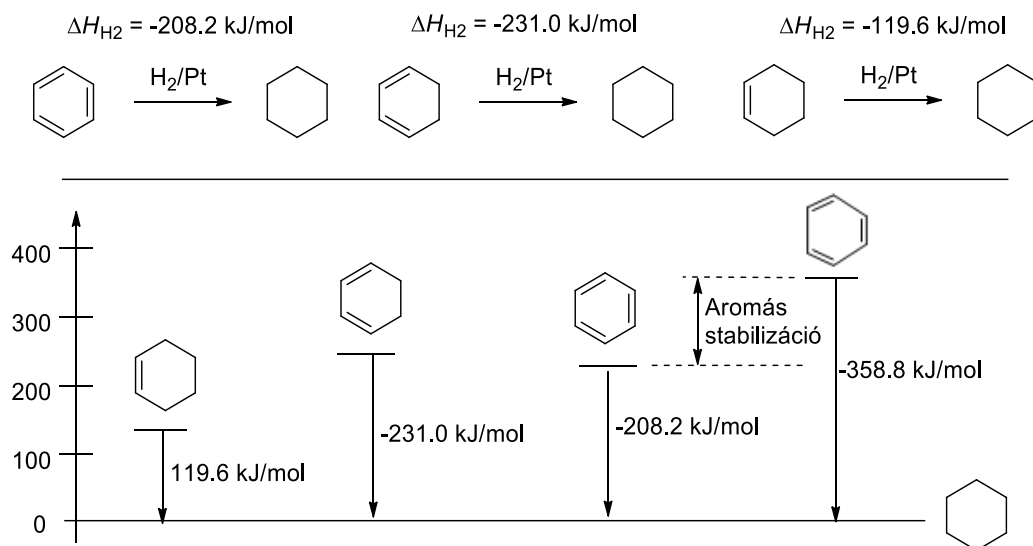
Kutatómunkám során számos esetben vizsgáltam a kutatásaimban résztvevő vegyületek aromaticitását és antiaromaticitását [pl. 69–73], azonban eredményeimet a keretek miatt csak két releváns példán keresztül mutatom be. Az aromaticitás fogalmának kialakulása összefonódik a benzol felfedezésével és szerkezetének megfejtésével. A benzol elemi összetétele C_6H_6 -nak adódott és szerkezetére számos javaslat született, melyeket az **4.4. ábrán** foglaltam össze. A már jól ismert hatos ciklohexatrién gyűrűt végül egymástól függetlenül két kutató, 1861-ben *Joseph Loschmidt* és 1866-ban *August Kekulé* javasolta, melynek helyességéről még évekkel később is viták folytak. Száz év múlva több korábban javasolt benzol izomert is előállítottak, amit a **4.4. ábrán** jelöltem.



4.4. ábra. A benzol, C_6H_6 javasolt szerkezetei történelmi sorrendben, illetve néhány megvalósított szerkezet.

A benzol és részben telített szénhidrogén-származékainak hidrogénezése és termodinamikai vizsgálata újabb érdekes adatokkal szolgált. A ciklohexén és ciklohexadién teljes hidrogénezése során mért entalpiaváltozás (ΔH_{H_2}) -119.6 kJ/mol, illetve -231.0 kJ/mol, melyek erősen exoterm jelleget mutatnak. Ha a benzol csupán három olefinkötést tartalmazna, akkor a szerkezet teljes hidrogénezése során a ciklohexén során kapott érték háromszorosát várnánk, azaz kb -350 – -360 kJ/mol, ezzel szemben a mért entalpiaérték csupán -208.2 kJ/mol. A nagyjából 140 kJ/mol entalpiakülönbség nem lehet a kettős kötések konjugációjával magyarázni, ez az érték

a szerkezet extra stabilitásával van összefüggésben, ami a három kettőskötések delokalizációjából ered. Ezt az energiamennyiséget rezonancia entalpiánk vagy aromás stabilizációs entalpiának neveznek, utalva arra, hogy ez a jelenség az összes aromás molekulára igaz [72,73].



4.5. ábra. A benzol illetve részben telített származékainak hidrogénezési hői.

Elektronszerkezeti magyarázatot *Erich Hückel* 1930-as években adott az akkoriban kidolgozott kvantummechanikai eszközökkel. A róla elnevezett modell alapján szétválasztotta a szerves molekulák σ - és π -szintjeit és ezzel eljutott a nyíltláncú konjugált és a gyűrűs aromás rendszerek alapvető szabályainak feltárásához.

A Hückel-szabály szerint az aromaticitásnak négy feltétele van [72]:

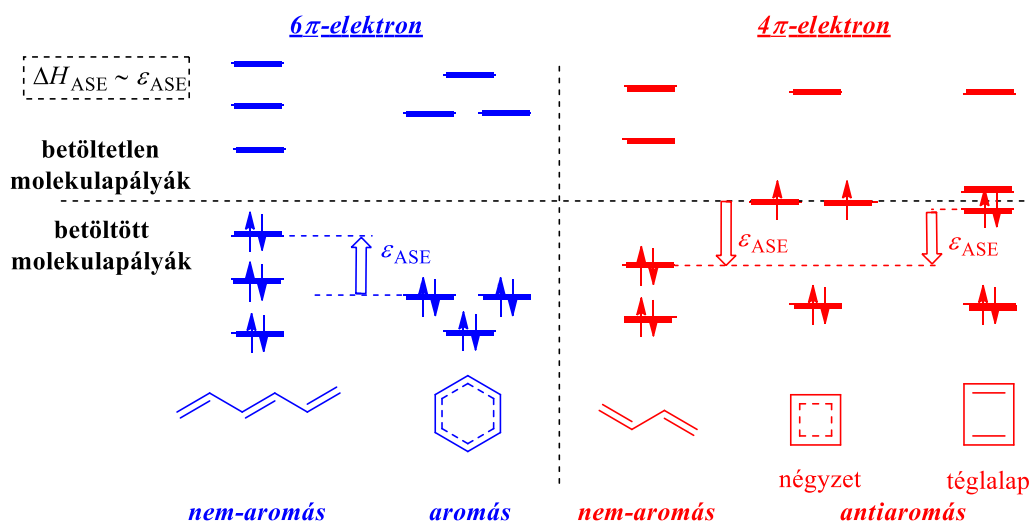
1. A molekula folytonos gyűrűs szerkezetét felépítő összes atomnak sp^2 -es hidridállapotban kell lennie úgy, hogy a p_z pályáknak a gyűrű síkjára merőlegesen helyezkedjenek el.
2. A gyűrűt felépítő atomoknak egy síkban kell elhelyezkednie, annak érdekében a megfelelő p_z pályák átfedése maximális legyen.
3. Az összes π kötésnek, ami az aromás gyűrűt felépíti a gyűrűben kell elhelyezkednie.
4. Az aromás szerkezetnek meg kell felelni a Hückel szabálynak, ami kimondja, hogy az aromás gyűrűnek $4n+2$ π elektront kell tartalmaznia (ahol $n = 0, 1, 2, 3, \dots$). Más szóval, az aromás rendszer „ π felhőjében” páratlan elektronpárnak kell lennie. Ezeket a szabályokat a **4.1 táblázat** foglalja össze.

4.1. táblázat. Az aromás, antiaromás és nem aromás rendszerek összehasonlítása.

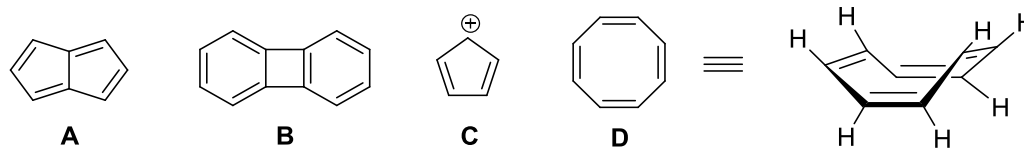
Kérdés	Aromás	Antiaromás	Nem aromás
Gyűrűs szerkezetű?	IGEN	IGEN	
A gyűrű teljesen konjugált p_z pályákból áll?	IGEN	IGEN	Legalább egy nem teljesül
A gyűrű szerkezete sík?	IGEN	IGEN	
Hány elektron van a konjugált rendszerben:	$4n+2$	$4n$	–

Az aromaticitás fogalmi tisztázásával az aromás vegyületek csoportja további nem klasszikus aromás vegyületekkel is kibővült, mint ciklopropén kation, ciklopentadién anion, ciklohexatrién kation, tropilium kation ciklooctatetraén dianion.

Az aromás rendszerek felfedezése mellett egy új kémiai tulajdonságra, az antiaromaticitásra is fény derült. Ez olyan ciklikusan konjugált rendszereknél áll fent, ahol a π elektronok száma $4n$ szabálynak megfelelően alakul. Ellentétben a rendkívül stabil aromás rendszerekkel, az antiaromás molekulák mindig instabilak és legtöbbször elő sem állíthatók. Létezésükre spektroszkópiai adatokból lehetett következtetni. A leghíresebb antiaromás molekulát, a ciklobutadiént nemrég sikerült mátrixizolációs technikával detektálni, és spektroszkópiailag tanulmányozni [74-os review és a benne lévő referenciák]. Indirekt módon átmenetifémek komplexeiben a ciklobutadiént többször, stabil formában előállították és még röntgen diffrakciós vizsgálatokkal is tanulmányozták, azonban ezekben az esetekben a fémmel való komplexképzés során a ciklobutadién antiaromás jellege megszűnt [xv-es review és a referenciái].

**4.6. ábra.** Az aromás, antiaromás és ezek lineáris analógjainak elektronszerkezete.

Más antiaromás karakterű vegyületeket, (4.6. ábra) mint például pentalén (A), bifenilén (B) és a ciklopentadienil kation (C) számos elméleti publikációban tanulmányozták. Az antiaromás szabálynak megfelelő, kísérletileg a legtöbbet vizsgált vegyület a ciklooktatetraén. Szintézisére számos módszert kidolgoztak, az elsőt már 1905-ben *Richard Willstätter* publikálta. Bár tiszta formában hajlamos levegő jelenlétében „peroxidosodni”, illetve dimerizálni, azonban a molekula várt, antiaromaticitásának tulajdonított nagy instabilitása elmaradt. A röntgendiffrakciós vizsgálatok később egyértelműen bizonyította, hogy a molekula szerkezete nem sík alakú és izolált kettőskötések és egyszereskötések váltják egymást. Ez a példa jól szemlélteti, hogy egy antiaromás jellegű szerkezet inkább megszünteti a saját szimmetriáját és/vagy torzítja a sík szerkezetét, így kerülve el a kötések delokalizációját és a síkszerkezetnek köszönhető antiaromaticitását [75]. Mivel az antiaromás vegyületek általában nehéz előállítani és rövid életűek ezért leggyakrabban elméleti és számításos módszerekkel tanulmányozzák őket [76].



4.1.1. HOMA és BIRD indexek

Az aromaticitás illetve az antiaromaticitás kvantitatív jellemzésére korábban több módszert is javasoltak, melyek közül csak a legfontosabbakat mutatom be a továbbiakban. Ezek többsége geometriai adatokon alapulnak, mint például a HOMA (*Harmonic Oscillatory Model of Aromaticity*) [77] vagy a BIRD (a szerző neve alapján) indexek [78]. Az előbbi a módszerek a röntgenszerkezetben vagy számításos kémiai módszerekkel kapott szerkezetekben meghatározott kötéshosszak súlyozva határoznak meg egy indexet, ami reprezentálja az aromaticitás fokát. A HOMA index például az egyenletnek megfelelően (eq. 32) a kötéshosszak négyzetes eltéréseinek a normalizált összege egy elméletileg optimális teljesen aromás rendszerben megtalálható kötéshossz értéktől [pl. $d_{\text{opt}}(\text{C}-\text{C}) = 1.388 \text{ \AA}$]. Egy optimálisam aromás rendszer esetében a kapott érték 1, míg egy teljesen nem aromás rendszernél kisebb értéket mutat.

$$HOMA = 1 - 257.7 / n \sum_i^n (d_{opt} - d_i)^2 \quad (\text{eq. 32})$$

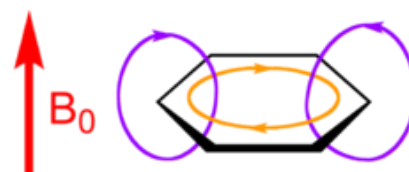
Ennek analógiájára a BIRD index egyenlete (eq. 33) is analóg, ami a szerzőjéről kapta a nevét.

$$BIRD = \frac{100}{N} \sqrt{\frac{\sum (N - \bar{N})^2}{n}} \quad (\text{eq. 33})$$

ahol $N = \frac{a}{R_2} - b$, $\bar{N}$ a kötésrendek mértani közepe és a és b a különböző kötéstípusokra alkalmazott állandók.

4.1.2. Magfüggetlen kémiai eltolódás „Nucleus Independent Chemical Shift” (NICS)

Az első irodalmi aromás jelleg meghatározás és kvantitatív aromaticitásmérés az úgynevezett „aromás gyűrűáram” mérésén alapul [79]. Egy zárt ciklikusan konjugált π -elektronrendszerben (**4.7. ábra**), vagyis az aromás molekulákban egy külső mágneses térnek hatására a gyűrű alakú „ π -elektronfelhőben” köráram indukálódik (a sárga nyíl a π -elektronok mozgásirányát jelöli). Ez a köráram a gyűrűhöz kívülről kapcsolódó protonokra ható mágneses tér erejét is növeli, amit az NMR spektrumban a H atomok magas eltolódását okozza. Ezzel szemben a gyűrű közepén a jelenség a mágneses teret csökkenti, azonban ezt kísérletileg mérni nehézkes. Számos olyan aromás molekulát szintetizáltak, melyekben H atomok közvetlenül a gyűrű felett helyezkednek el, és ezek eltolódása lényegesen alacsonyabb, mint egy nem aromás molekulában. Talán a legszebb példát a [18]annulén szolgáltatja, ahol az aromás protonok két csoportba tagolódnak, egyrészt a magas eltolódású külső (8.9 ppm), másrészt az alacsony eltolódású belső (−1.8 ppm) hidrogénekre.



4.7. ábra. Az aromás gyűrűáram (narancssárga nyíl). A vörös nyíl az alkalmazott külső mágneses mezőt (B_0), míg a lila nyíl az indukált mágneses mező irányát reprezentálja.

Erre az előzményre épül az egyik legelterjedtebb és legjobban használható „aromaticitás mérő” elméleti módszer a magfüggetlen kémiai eltolódás (NICS; *Nucleus Independent Chemical Shift*) [79], ahol a kvantumkémiai számolás során egy vagy több úgynevezett szellematomot (*ghost atom*) ültet be a gyűrű geometriai (néha a súlyozott) közepébe, majd kvantumkémiai módszerrel NMR eltolódást számít. Ennek során, a „szellematomra” is meghatározza az NMR eltolódást, ami

jellemző a gyűrű aromás jellegére. Definíció szerint a kapott értéket meg kell szorozni -1 -gyel és ha a kapott érték negatív, akkor a gyűrű aromás, ha pozitív, akkor antiaromás. A benzolra számított NICS értékek az alkalmazott módszertől függően tipikusan $(-10) - (-9)$ ppm között változik, míg egyanezek az értékek a ciklobutadiénre számítva $(+22) - (+24)$ ppm közé esnek. Azonban a NICS módszer nem egyenesen arányos az aromaticitás mértékével, mivel a kevésbé aromás ötagú aromás gyűrűknek, mint például pirrolnak a számított NICS értéke -12 ppm, azaz magasabb, mint a benzolé. Ráadásul, az antiaromaticitás és az aromás skála nem szimmetrikus, a ciklobutadiénre és a benzolra számított NICS abszolút értékei messze esnek egymástól. Későbbiekben több megoldást is kidolgoztak ezen aránytalanságok kompenzálására. Egyrészt elválasztották az aromás gyűrű σ és a π elektronszerkezetének a NICS hozzájárulását (NICS_σ , NICS_π). A másik módszer szerint a „szellematomot” $1 \text{ \AA}$ -mel a gyűrű síkja fölé helyezték [$\text{NICS}(1.0)$], ami a gyűrűs heteroatomok (pl. O, N és S) nem konzisztens hatását eliminálták, de ennek ellenére a mai napig nincs jó megoldás az arányosításra [79].

Az aromaticitás fogalmkörét a későbbiekben kiterjesztették a nem szénvázú szervesetlen molekulákra és fémklaszterekre. Az első bizonyítékot lítium, nátrium és réz alumíniumklaszterek lézeres párologtatás során találták. A tömeg- és fotoelektron-spektrométeres analízisek során Al_4^{2-} négyatomos négyzetes elrendeződésű molekulát találtak. A teljesen sík anion aromás jellegét számításos kémiával is megerősítették, mely teljesíti a Hückel szabályt. A háromatomos wolfram- (W_3O_9^-) és molibdén-oxid-klaszterek (Mo_3O_9^-) esetében úgynevezett d-atompályás aromaticitást mutattak ki [80]. Nem sík, hanem térbeli elrendezésű Al-klaszterek illetve fullerének esetében először elméletileg, majd kísérletileg is igazolták a háromdimenziós aromaticitás létezését, azonban erre a területre itt nem térnek ki részletesen [81]. Egyszerűsége és hatékonysága miatt jómagam is gyakran alkalmaztam ezt a módszert, azonban gerjesztett állapotban nem alkalmazható.

4.1.3. Kvantitatív aromaticitás skála (saját eredmény)

Az aromás stabilizáció és destabilizáció sok esetben jelentős hatással van a kémiai szerkezetek és a reakciók elemi lépésében fontos szerepet játszó átmeneti állapotok energiatartalmára és ezen keresztül a stabilitásra. Azonban az egyszerű szerkezeteken kívül, egy molekula aromaticitását vagy antiaromaticitását nem könnyű kvantitatívan mérni [ix].

Az aromaticitás mérésére egy új és egyszerű módszert dolgoztunk ki, ami egy lineáris százalékskálán tudja mérni az aromás és az antiaromás vegyületeket. Ez a módszer a kísérletileg

és elméletileg is meghatározható hidrogénezési hőn (ΔH_{H_2}) alapul, melynek során a vizsgát aromás vagy antiaromás molekula egyik kettős kötését hidrogénezzük, azaz telítjük. Mivel az aromás rendszerek igencsak különbözhetnek egymástól, ezért a közös skálázás miatt egy kellően megválasztott, szerkezetileg analóg, de nem aromás referenciamolekula hidrogénezésének a hidrogénezési hőjével korrigáljuk az aromás molekula hidrogénezési hőjét (ΔH_{H_2}). Az így kapott relatív hidrogénezési hő nagy részben képes korrigálni az eltérő gyűrűtagszámtól, a szubsztituensektől és a gyűrűt felépítő heteroatomoktól eredeztethető hidrogénezési hő különbségeket ($\Delta\Delta H_{H_2}$; eq. 34; **4.8. ábra**).

$$\Delta\Delta H_{H_2} = \Delta H_{H_2}(\text{alap}) - \Delta H_{H_2}(\text{ref}) \quad (\text{eq. 34})$$

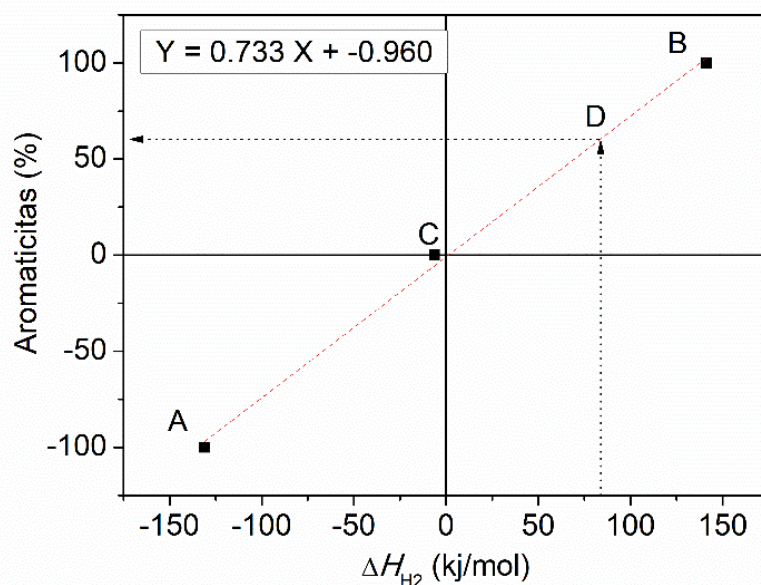
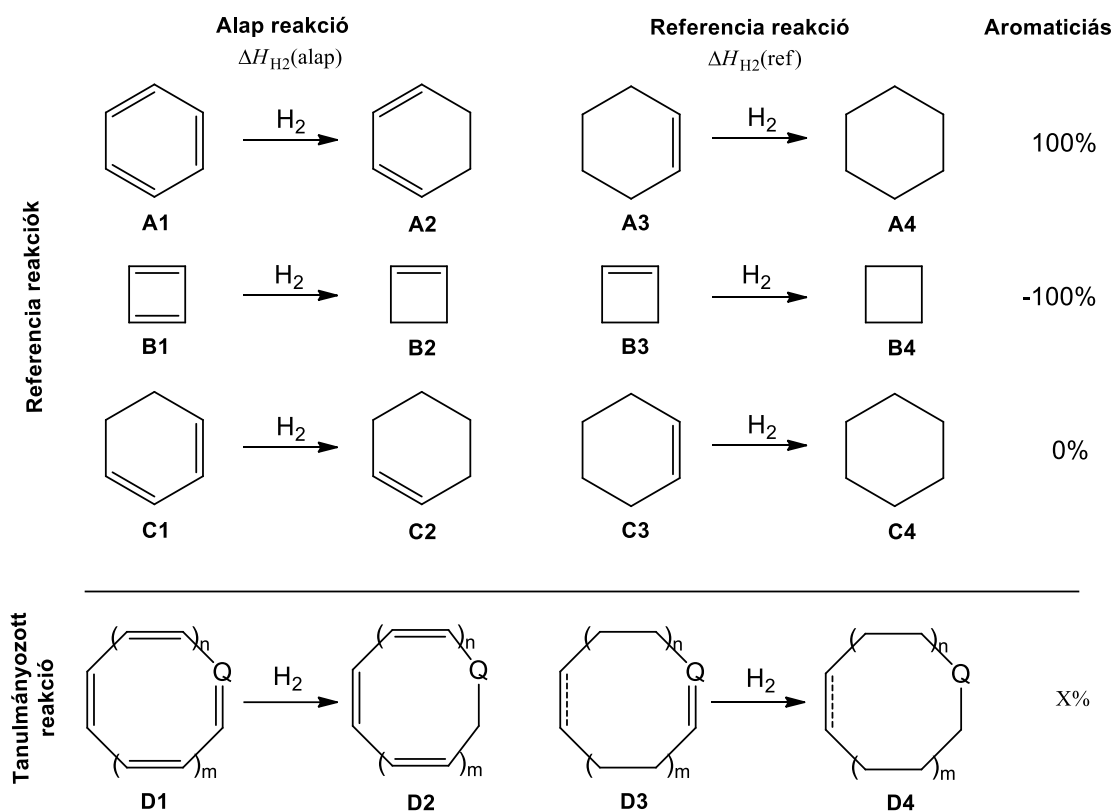
Az eddig, általam leírt módszer hasonlít a homodezmikus módszerre, a két módszerrel kapott adatok jól korrelálnak egymással. Azonban a jelenlegi koncepció célul tűzte ki, hogy egy kémiai jó érthető aromaticitás skálát definiáljunk, ami jól egyezik a kémiai képünkkel és egyszerű következtetésekre juthassunk. Ennek érdekében az összes aromás rendszert egy közös százalékos skálára akartam felfűzni, ahol a 100%-os aromaticitást a benzol (**A1**, **4.8. ábra**), míg a (–100%)-os aromaticitást az antiaromás ciklobutadién definiálja (**B1**, **4.8. ábra**). Egy harmadik pont is definiált ezen a skálán, mégpedig a 0%-os aromaticitás, amit ciklohexadién reprezentál (**C1**, **4.8. ábra**). Az eddig meghatározott három pontra egy egyszerű egyenesillesztéssel kapott elsőfokú egyenlet segítségével (eq. 35 és 36) bármely hidrogénezési hő átalakítható ($\Delta\Delta H_{H_2}[\mathbf{D}]$; eq. 37) egy százalékos egységre ($\text{AR}\%[\mathbf{D}]$), ami a különböző egyszerű, de akár egzotikus aromás rendszerek sorba állítását is lehetővé teszi (**4.8. ábra**). Ennek az univerzális aromaticitás skálának a jobb oldala (pozitív értékek) az aromás, a bal oldala (negatív számok) az antiaromás vegyületeket, míg a nulla körüli értékek a nem aromás gyűrűket reprezentálja.

Például a benzolra:

$$\Delta H_{H_2}(\text{alap}) = H[\mathbf{A2}] - \{H[\mathbf{A1}] + H(\text{H}_2)\} \quad (\text{eq. 35})$$

$$\Delta H_{H_2}(\text{ref}) = H[\mathbf{A4}] - \{H[\mathbf{A3}] + H(\text{H}_2)\} \quad (\text{eq. 36})$$

$$\Delta\Delta H_{H_2}(\text{AR})[\mathbf{A}] = \Delta H_{H_2}(\text{alap})[\mathbf{A}] - \Delta H_{H_2}(\text{ref})[\mathbf{A}] \quad (\text{eq. 37})$$



4.8. ábra. Az aromaticitás érték definiálása benzol (A1), ciklobutadién (B1) és ciklohexadién (C1) hidrogénezési (ΔH_{H_2}) értékek segítségével. Ezzel bármely konjugált gyűrűs rendszer (D1) számított ΔH_{H_2} értékével megadható az aromaticitás (AR%). Az illesztett egyenes B3LYP/6-31G(d,p) elméleti szinten számítódott.

Az aromaticitás skálához (AR%) szükség van a $\Delta\Delta H_{H_2}[\mathbf{A}]$, a $\Delta\Delta H_{H_2}[\mathbf{B}]$ és a $\Delta\Delta H_{H_2}[\mathbf{C}]$ értékre is, (eq. 38 és 39) egyenesillesztéssel meghatározható a meredekség (m_{AR}) és a tengelymetszet (b_{AR}).

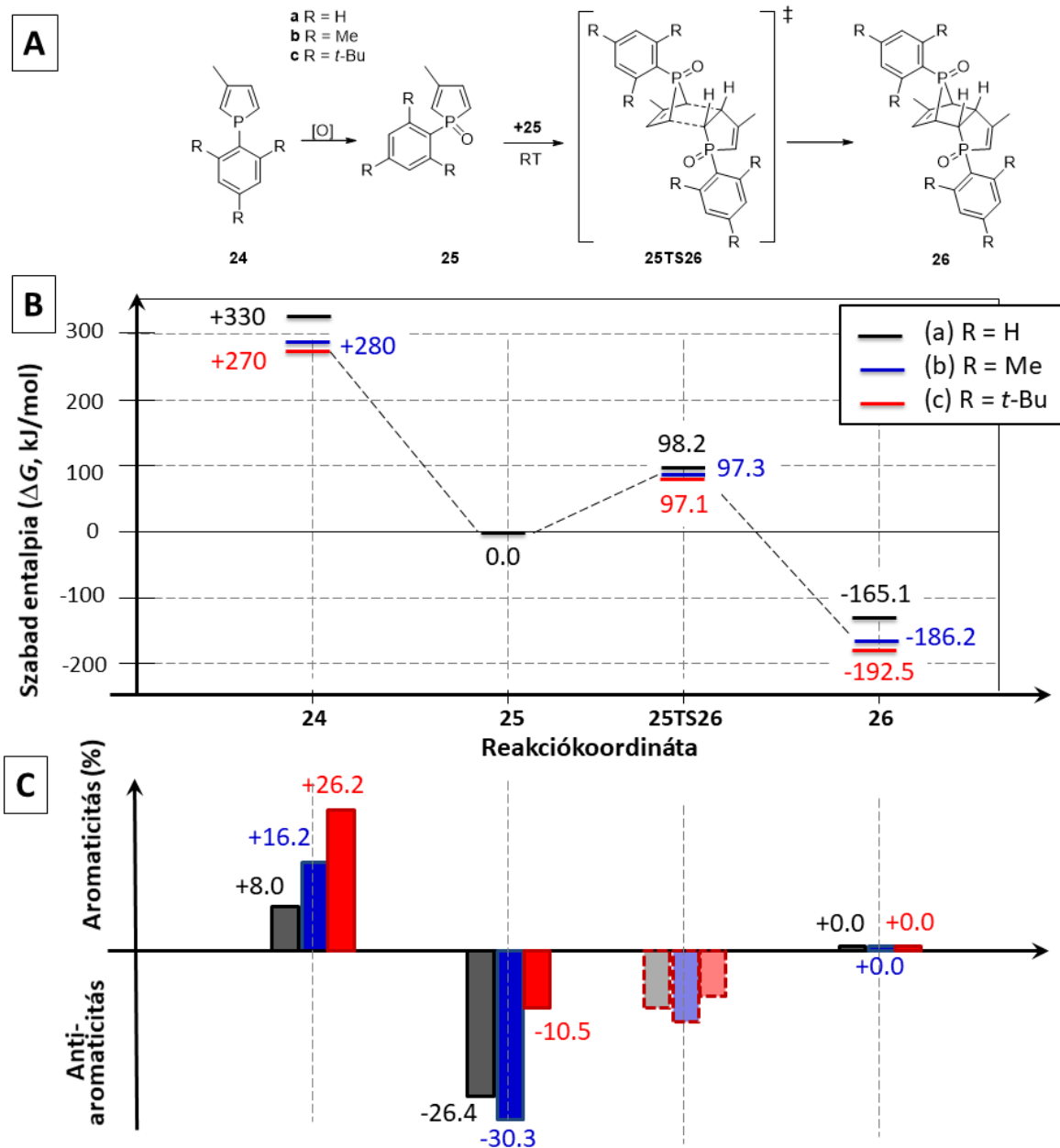
$$AR\% = m_{AR} \Delta\Delta H_{H_2}(AR) + b_{AR} \quad (\text{eq.38})$$

$$H_{RE}(AR) = AR\% / m_{AR} \quad (\text{eq. 39})$$

A skála jobb és bal oldala is nyílt, azaz vannak olyan aromás vegyületek, amelyek aromaticitása nagyobb, mint 100%; ilyenek például a több kondenzált gyűrűt is tartalmazó naftalin vagy indol. Bár eddig még nem találtunk ilyen molekulát, de létezhet olyan vegyület is, ami kisebb számot ad, mint a (–100%). A módszer kondenzált gyűrűs rendszerekre, is ki lett próbálva sikerrel [xxiv, 71]

4.1.4. A foszfol-oxid aromaticitás és reaktivitás vizsgálata

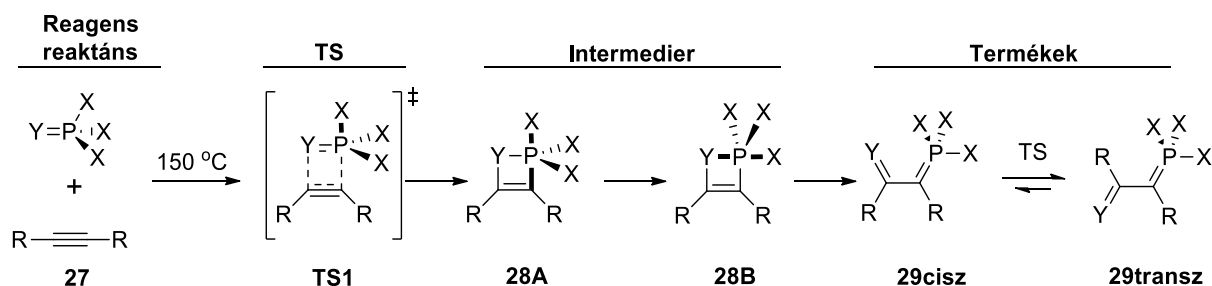
Az első példa, amelyen bemutatom az aromaticitás alkalmazását a foszfol (**24**). A foszfol (**24**) szerkezetének aromaticitását korábban már kísérletileg és elméletileg is tanulmányozták az irodalomban és megállapították, hogy egy enyhe aromaticitással rendelkezik a gyűrű. Saját számításaim szerint az aromaticitás értéke 10–15% között van, ami jól egyezik a korábbi feltételezésekkel (NICS értékek) [xiii, review 82,83 és a benne lévő referenciák]. A foszfol oxid származék (**25**) előállításával régóta próbálkoznak sikertelenül, mivel az előállított anyag igen gyorsan tovább reagál, például *Diels-Alders*-dimerizáció során 7-foszfánorbornén gyűrűvé (**26**, **4.9. ábra**). Vizsgálataim szerint, a foszfol oxid instabilitását az oxidáció során megszűnő elektronpár és azt helyettesítő üres pálya okozza, mivel biztosítja a 4 π -elektron folytonos konjugációját, ezzel jelentős antiaromaticitást eredményezve [xiii–xv]. A foszfol oxid antiaromás karakterét a foszfor Y liganduma nagymértékben befolyásolja, ezzel a molekula stabilitása a percekről, akár órákra is nyúlhat.



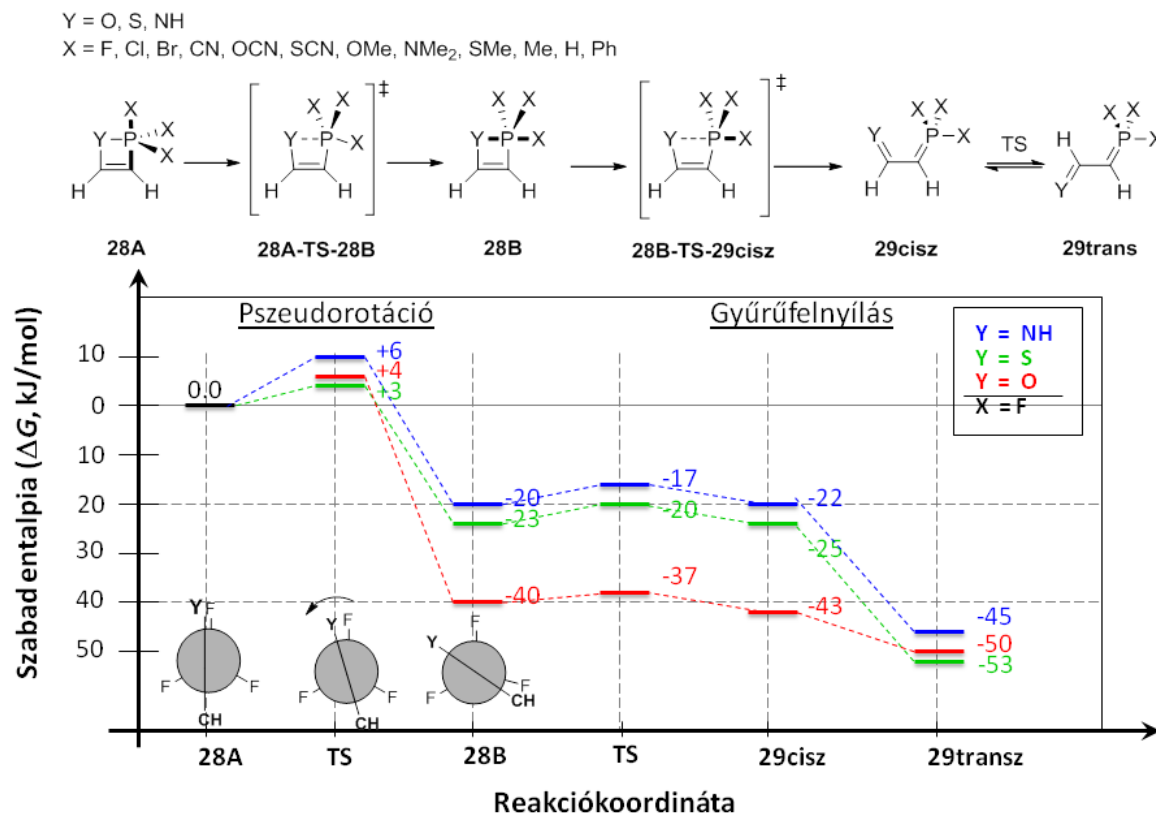
4.9. ábra. (A) A foszfol (24) oxidációja foszfol oxiddá (25) és a foszfol oxid (25) dimerizációja (26). **(B)** A teljes reakció szabadentalpia profilja (G ; kJ/mol) B3LYP/6-31G(d) szinten számolva. **(C)** Az aromaticitás (antiaromaticitás) változása a teljes reakciókoordinátán. A 25TS26 átmeneti állapotban az aromaticitás (szaggatott oszlop) csak közelítésen alapul.

4.1.5. A heterofoszfét aromaticitás és reaktivitás vizsgálata

A heterofoszfétek, pl. az oxafoszfét (Y = O) az alkinek inverz-*Wittig*-átalakulásának feltételezett intermedierei [xiv, xv, 84, 85]. Az analóg *Wittig*-reakciókban képződő, telítetlen kötéssel nem tartalmazó oxafoszfát több esetben meglepően stabilnak mutatkozott, így izolálni is tudták. Ezzel ellentétben, a telítetlen kettőskötést is tartalmazó oxafoszfét izolálása nem volt sikeres és az ide vezető reakcióutak energiái is igen magasak, ami tükröződik a szintézis igen magas hőmérsékletigényében is (150–200 °C; **4.10. ábra**). A kvantumkémiai vizsgálatok rámutattak arra, hogy a heterofoszfétek instabilitása a négyes gyűrű antiaromaticitásához köthető, amit a kettőskötés és a heteroatom (pl Y = O) 4 π -elektronnak és a pentavalens foszfor üres d-pályája által biztosított folytonos konjugációjának köszönhet (**4.11. ábra**). Ezt a típusú antiaromaticitást heterogén antiaromaticitásnak neveztük.



4.10. ábra. A különböző heterofoszfét származékok izomerizációja és átalakulása

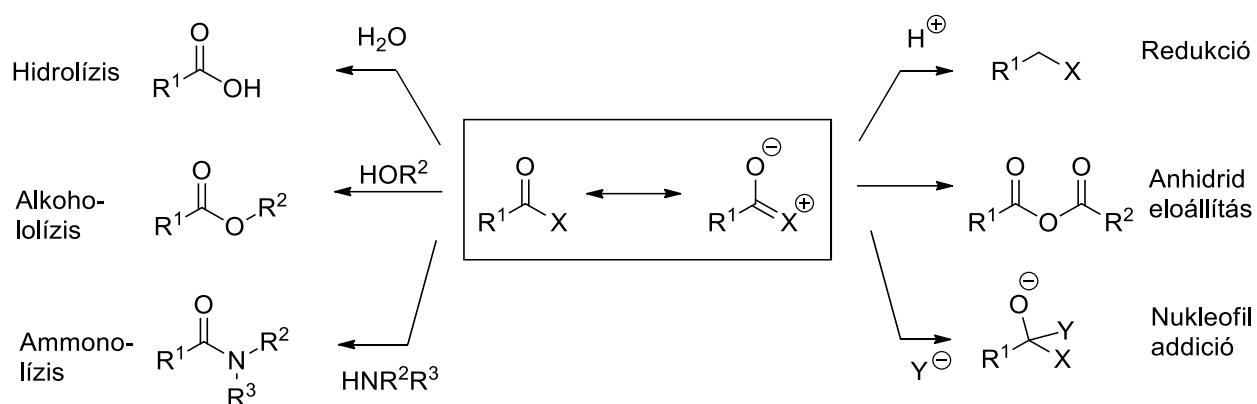


4.11. ábra. A heterofoszfét (28A; Y = O, S, NH, jelen esetben X = F) izomerizációjának (28B) és gyűrűfelnyílásának (29) az energiaprofilja. A függőleges tengely a ΔG (kJ/mol) és a horizontális tengely a reakciókoordináta.

4.2 A karbonil funkcionális csoportok reaktivásparaméterei és alkalmazása (karbonilitás, CA%)

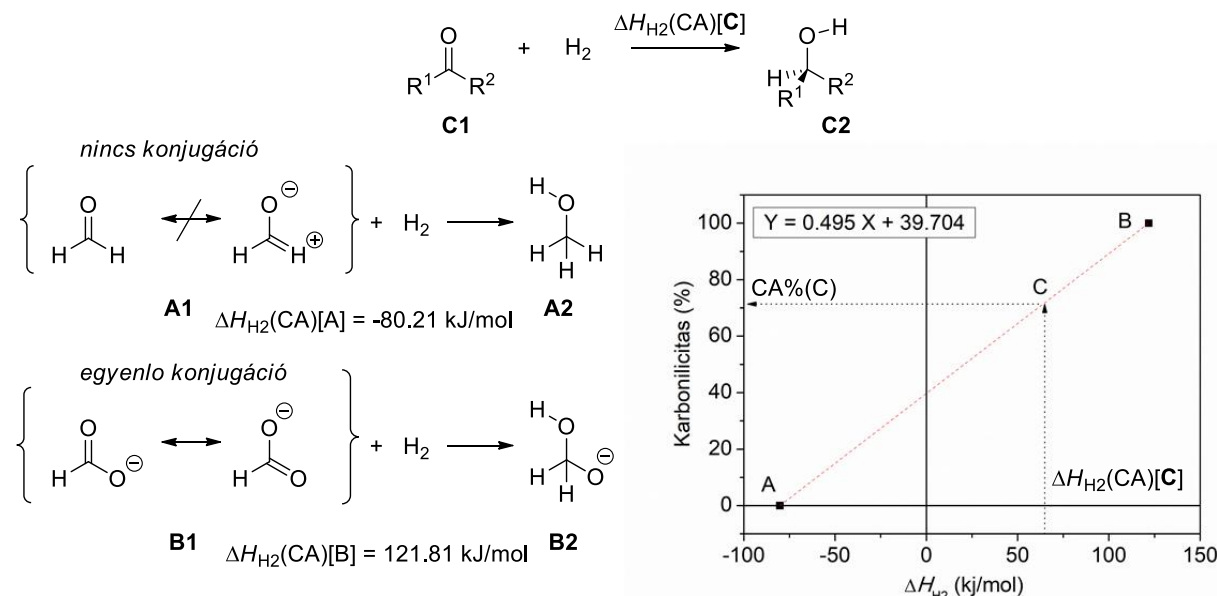
A karbonil csoport az egyik leggyakoribb funkciós csoport és így központi helyet tölt be a szerves kémiában és a gyógyszerkémiaiában. Számos alcsoportját különböztethetjük meg, mint például ketonok, aldehidek, karbonsavak és ezek halogenidjei, amidok észterek, savanhidridek és más egyéb származékok, melyek mindegyike fellelhető a biológiailag aktív vegyületekben, antibiotikumokban, peptidekben, fehérjékben, a membránt alkotó trigliceridekben és toxinokban [88]. A karbonilvegyületek igen változatos reaktivitást mutatnak, a stabilabb amidoktól, savaktól és észterekről kezdve az igen reaktív savkloridokig és tioészterekig. Számos reakciótípusban vesznek részt, például a nukleofil addíciók, aldol addíciók, hidrolízis és aciltranszfer reakciók. A karbonilcsoportok, minőségüktől függően, könnyen vagy nehezebben redukálhatók

fémhidridekkel változatos aminokat és alkoholokat szolgáltatva (**4.12. ábra**). A karbonil csoportok széles kémiai változatosságát a karbonil csoportokhoz kapcsolódó szubsztituens változatos konjugációs képességével magyarázható, ami különféle kötéseerősséget és rezonanciaenergiát eredményez. A nagyobb rezonanciaenergia csökkenti a molekuláris rendszer energiáját, ezáltal csökkentve a molekula reaktivitását és a karbonil csoportok különböző reagensekkel szembeni szelektivitását [88].



4.12. ábra. A karbonilvegyületek rezonanciaszerkezetei és néhány tipikus reakciója.

A karbonilitás érték, analóg módon a többi skálához, kvantitatív módon a karbonilcsoport erősségét méri egy lineáris skálán [XI]. A skála alapját a vizsgálat tárgyát képező karbonilcsoport hidrogénezési hője [$\Delta H_{H_2}(CA)$; eq. 45–48; **4.13. ábra**] adja, amelyet analóg módon két önkényesen választott referenciavegyülethez, a formalinhoz (**A**; eq. 45.; $CA\% = 0\%$) és a formiát anionhoz (**B**; eq. 46.; $CA\% = 100\%$) viszonyítjuk, így egy százalékos skálához jutunk. A karbonilitás számításához egy tetszőleges vizsgált vegyület (**C**) hidrogénezési hőjét kiszámítva, a két referenciavegyület által definiált lineáris skálára illesztjük és megkapjuk a karbonilitásértéket (eq. 48), ami nem korlátozódik a 0–100%-os tartományra, ugyanis több vegyület is mutathat ennél kisebb, negatív vagy 100%-nál nagyobb értéket. Vizsgáltam a skála módszerfüggetlenségét, ami a szokásos módon meglehetősen jó, kvázi-módszerfüggetlenséget mutatott. A rezonancia entalpia az 49. egyenlettel számítható. Végül meg kell jegyeznem, hogy gyűrűs karbonileknél gyűrűfeszültséget korrigáló tagokat is figyelembe kell venni, az aromaticitás számításával analóg módon, amit a jelen dolgozatban nem tárgyalok.



4.13. ábra. Az karbonilitás definíciója formaldehid és formiát anion (A) segítségével (B) és az általuk illesztett egyenes B3LYP/ 6-31G(d,p) elméleti szinten.

$$\Delta H_{H_2}(CA) = H[A2] - \{H[A1] + H(H_2)\} \quad (\text{eq. 45})$$

$$\Delta H_{H_2}(CA) = H[B2] - \{H[B1] + H(H_2)\} \quad (\text{eq. 46})$$

$$\Delta H_{H_2}(CA) = H[C2] - \{H[C1] + H(H_2)\} \quad (\text{eq. 47})$$

$$CA\% = m_{CA} \Delta H_{H_2}(CA) + b_{CA} \quad (\text{eq. 48})$$

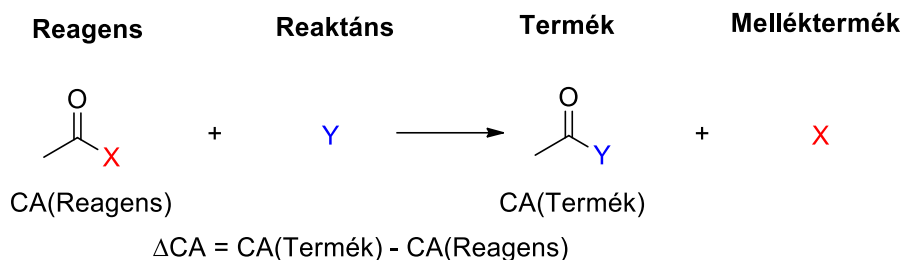
$$H_{RE}(CA) = CA\% / m_{CA} \quad (\text{eq. 49})$$

4.2.1. Transzacilezési reakciók és a karbonilitás kapcsolata

A karbonilitás érték vagy százalék alkalmazására számos példa kerül ismertetésre [71], de a fő alkalmazási területe a preparatív kémiában jelentős szerepet betöltő transzacilezési reakciók, mint például acilezés, észteresítés, peptid kapcsolás, stb., irányának előrejelzése [xi, 71].

A kiválasztott példákban olyan tipikus aciltranszfer folyamatot mutatok be, amelyek bár igen egyszerűek, de mind a reagens, mind a termék tartalmaz legalább egy karbonil csoportot (lásd **4.14. ábra**), ezért a folyamat tanulmányozásához a karbonilitás paraméter egy jó választás. A karbonilitás változása [ΔCA (%), eq. 50], mint ahogy az alábbiakban bemutatásra kerül, jól megvilágítja a reakció irányát. Az első tanulmányozott folyamatban egy szimpla észter illetve amidkötést alakítunk ki karbonsavból kiindulva.

$$\Delta CA = \Sigma CA(\text{termék}) - \Sigma CA(\text{reagens}) (\%) \quad (\text{eq. 50})$$

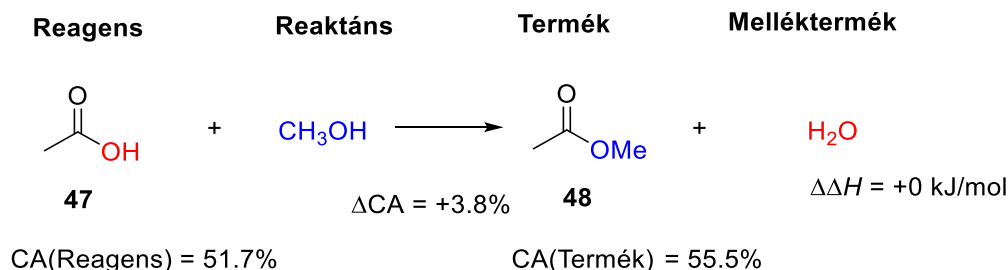


4.14. ábra. Egy transzacilezési reakciók egyenlete és a karbonilitás változása (ΔCA)

Ha a számított ΔCA értéke pozitív, akkor a reakció a karbonilitás szempontjából kedvezményezett. A reakció megvalósíthatóságát azonban más, több egyéb paraméter is befolyásolhatja, mint például a szterikus gátlás, kinetikus okok, kedvezőbb mellékreakciók, így a pozitív ΔCA érték nem jelenti automatikusan a reakció lejátszódását. Mindazonáltal, a karbonilitás változása a termodinamikai hajtóerőt reprezentálja.

A következő részben több ismert és mind preparatív, mind biokémiai szempontból fontos aciltranszfer folyamat kerül bemutatásra, különösen tekintettel a reakció során történő energia változására. Tematikailag, a transzamidációs reakciókat, melyekben amidok amin jelenlétében egy másik amiddá alakulnak, miközben a kiindulási amid vegyület aminocsoportja távozócsoportként szerepel, külön fejezetben, az amidkötéseknél, a 4.4 fejezetben tárgyalom.

Az észtercsoport kialakításának technikailag legegyszerűbb formája az, ha a karbonsavat alkoholban forralom savkatalizátor jelenlétében. Karbonilitás oldaláról vizsgálva a reakciót, a karbonsav és az észter százalékos értékei közötti kis különbséget láthatunk ($\Delta CA = 2\text{--}4\%$, **4.15. ábra**), amely egyértelműen egy kicsi hajtóerőt biztosít a reakció lefolyására, azonban a reakció sebessége a kis hajtóerő következtében igen lassú lesz. A valóságban, az észtervegyület szintézise során keletkező vizet, például forralással, kivonják a reakcióelegyből, ezért ezekben az esetekben nem egyensúlyi körülményeket biztosít.



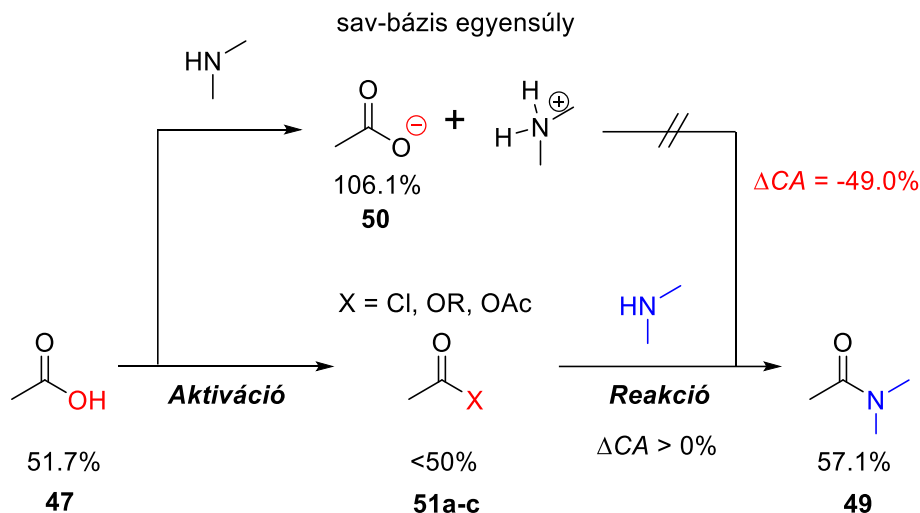
4.15. ábra. Az egyszerű észteresítési reakció. A termodinamikai adat a NIST adatbázisból számoltam.

4.2.2. Amidkötés kialakítása aciltranszfer reakciókkal

Elméletileg egy karbonsav (**47**) és egy aminszármazék reakciójával könnyűszerrel amidvegyületet (**49**) alakíthatnánk ki egy molekula víz távozása közben (**4.22. ábra**). Ha kiszámoljuk a karbonsav és az amid termék megfelelő karbonilicitását, akkor a különbségből arra következtethetnénk, hogy a reakció engedélyezett. A gyakorlatban azonban a karbonsav és amin egymás jelenlétében egyáltalán nem reagál egymással még magasabb hőmérsékleten sem. Ennek magyarázatát abban találhatjuk meg, hogy a karbonsav amin jelenlétében deprotonálódik és a kialakuló karboxilát anion (**50**; 106%) már nagyon magas karbonilicitás értékkel rendelkezik. Ez a stabil anionos intermedier már nem alakul át egy alacsonyabb értékű amidkötéssé (**47**, 57%). Annak érdekében, hogy karbonsavból amidkötést alakítsunk ki, a karbonsavat át kell alakítanunk egy reaktív formává, ami nem deprotonálódik az amin által kialakított bázikus közegben [x, 68].

Az amidkötés kialakítására a leggyakrabban alkalmazott reagensok a savkloridok (**51a**; X = Cl), aktív észterek (**51b**; X = OAlkil), savanhidridek (**51c**; X = OAc) illetve egyéb származékok melyeket különböző reagensok segítségével karbonsavból könnyen kialakíthatók. Az alábbiakban az általam vizsgált számtalan eset közül csupán néhány érdekes példát mutatok be (**4.16. ábra**).

Az egyik legegyszerűbb reagens a karbonsav hidroxil csoportjának klór atomra cserélésére. Foszforoxiklorid reagens segítségével könnyedén kialakíthatjuk a kívánt savkloridot (**51a**), miáltal a vizsgált karbonilcsoport karbonilicitásértéke jelentősen lecsökken (23.7%; **4.17. ábra**) és már készségesen reagál aminovegyületekkel, miközben a képződő termék (**49**) karbonilicitásértéke szignifikánsan nő (23.7%-ról 57%-ra; **4.17. ábra**).



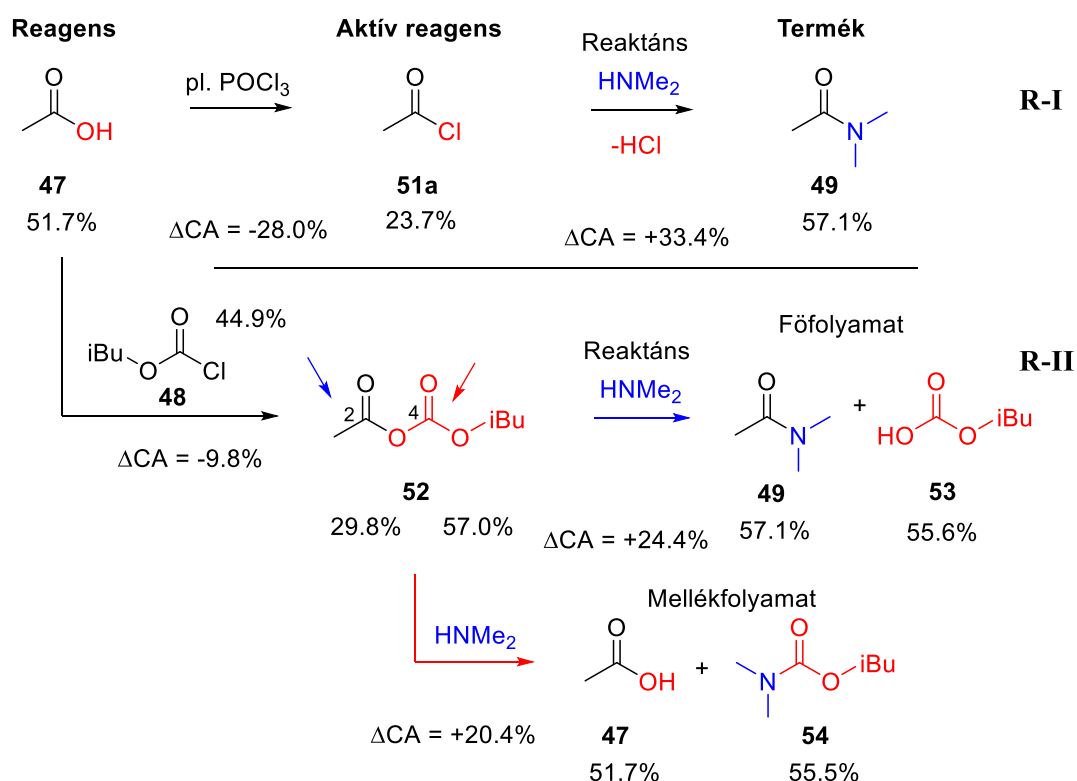
4.16. ábra. Az amidkötés kialakítása direkt (fent) és aktivációs (lent) úton.

A tömörség kedvéért, a számos lehetséges módszer közül csupán öt különböző módszert vettem figyelembe a karbonsavak aktiválására és amidvegyületté alakítására, bemutatva a reakciók karbonilitásértékeit. Példaként szerepelnek a savkloridok, (R-I; **4.17. ábra**), savanhidridek (R-II; **4.17. ábra**) [89], aktív észterek (R-III/a, R-III/b, R-III/c és R-III/d; **4.18. ábra**) [90], az 1-hidroxi-benzotriazol származékok (BOP és HBTU, R-IV/a, R-IV/b; **4.19. ábra**) [91] illetve a diciklohexil karbodiimid (DCC, R-V; **4.20. ábra**) [92].

A gyakran alkalmazott savkloridok (**51a**) (R-I, **4.23. ábra**) igen alacsony karbonilitással rendelkeznek (CA = 23.7%). Az aminvegyülettel (MeNH₂) való reakciója során az adott karbonilitásérték változása (ΔCA = +33.4%) igen szignifikáns az amidvegyület (**49**) előnyére.

A savanhidridek esetében a leggyakrabban alkalmazott reagens az *izo*-butil-kloroformát (R-II; **48**, **4.23. ábra**), egy vegyes anhidridet képezve a savval (**52**), melyben az aktivált karbonilcsoport karbonilitás értéke jelentősen csökkent 29.8%-ra. Meg kell azonban jegyezni, hogy a teljes folyamat (**47** + **48** → **49**) karbonilitásváltozása alacsony (ΔCA = 9.8%), melyet feltehetően tovább segíti a képződő trietilamin-hidroklorid képződése és az oldatból való kiválásával. Ez jól demonstrálja, hogy bár az icításparaméterek segítik a folyamat irányának jóslását, azonban fontos a módszertanon kívül eső folyamatokat is bevonni a vizsgálatba. A képződött reagens már készségesen reagál a hozzáadott aminvegyülettel, a szokásos terméket **49** (57.1%) és mellékterméket **53** (55.6%) szolgáltatva, mely utóbbi azonnal és irreverzibilisen *izo*-butiléné, széndioxiddá és vízzé bomlik. A módszertan, az elenyésző mennyiségben megjelenő,

de jól ismert melléktermék (**42**) képződését is könnyen értelmezni tudja, ahol az amin nem a C2, hanem a C4 karbonilcsoportot támadja. Az **52**-es molekulák C2 és C4 karbonilcsoportjai közötti reaktivitáskülönbséget jól mutatják a karbonilitásértékek közötti különbséget (**52**-C2 = 29.8%; **52**-C4 = 57.0%; $\Delta CA = 27.2\%$). Kinetikai oldalról vizsgálva a folyamatot, megállapítható, hogy az amin az alacsonyabb karbonilitású, azaz a reaktívabb karbonilcsoportot támadja. A folyamat termodinamikai aspektusból is azonos eredményt hoz, mivel az első folyamatban keletkező két elsődleges termék (**49** és **53**) karbonilitásértékeinek összege magasabb, mint a második folyamatban keletkezett két termék (**47** és **54**) értékeinek összege.

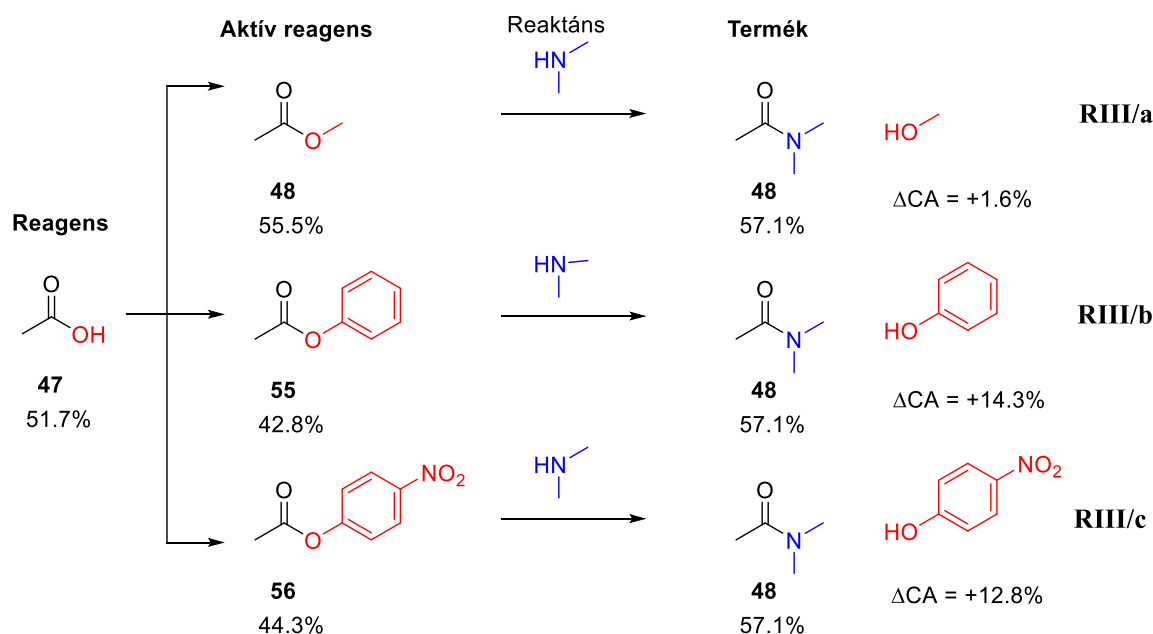


4.17. ábra. Amidképzés aminból savklorid (**51a**) és aktivált vegyesanhidrid (**52**) által.

Jól ismert, hogy az észterek megfelelő körülmények között aminokkal amid vegyületeket szolgáltatnak. Ha metilésztert (**48**) próbálunk aminovegyülettel reagáltatni (R-III/a), akkor a folyamatban a karbonilitásérték változása bár pozitív, de igen csekély. Az kis karbonilitásváltozást hosszú reakcióidőt és/vagy magas hőmérsékletet igényel a többi, nagyobb karbonilitáskülönbséggel járó folyamatokhoz képest (**4.18. ábra**).

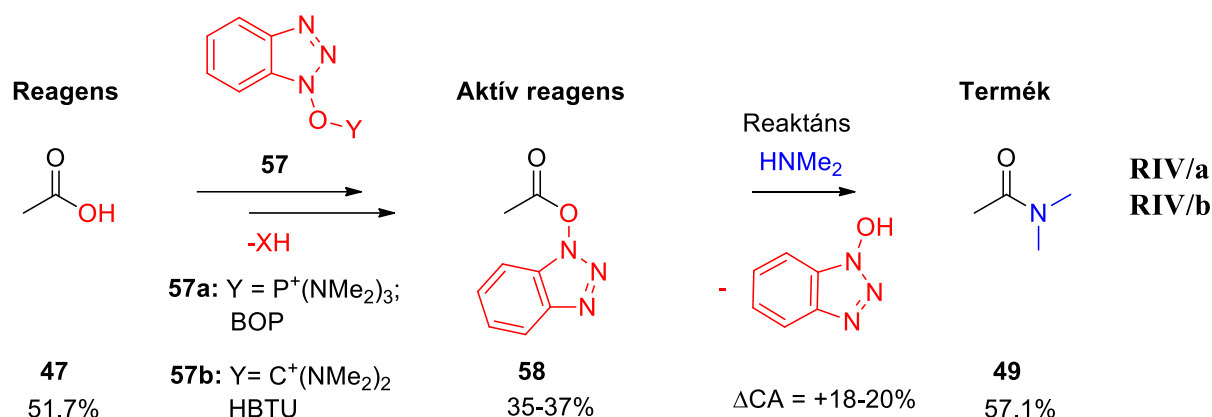
A fenol- (55), *p*-nitrofenol (56) illetve az *N*-hidroxi-szukcinimid észtereket azonban előszeretettel alkalmazzák amidkötés kialakítására, mivel gyorsan és tisztán reagálnak aminokkal, a megfelelő amidvegyületet szolgáltatva. Ezen észterek karbonilitásértékei lényegesen alacsonyabbak, mint például a metilészterhez tartozó érték, így ezen reagensek aktívabbak.

A peptidkémiaiában jól ismert és gyakran alkalmazott modern reagensek a BOP [Benzotriazol-1-yloxi]trisz(dimetilamino)foszfónium hexafluorofoszfát; **57a**; R-IV/a] illetve a HBTU [*N,N,N',N'*-Tetrametil-*O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)urónium hexafluorofoszfát; **57b**; R-IV/b]. „Systems chemistry” szempontjából analizálva a felírt reakcióegyenleteket megállapítható, hogy a vizsgált karbonilcsoport a reagenssel történő reakció során egy itt nem részletezett aktív, majd egy újabb lépésben egy közös, kevésbé aktív intermedierré (**58**; 36.4 %) alakul, melynek karbonilitásértéke jelentősen csökkent a kiindulási értékhez képest és így váltak alkalmassá végül az aminnal való reakcióra (**4.19. ábra**).



4.18. ábra. Amidképzés aminból metil észter (**48**) és aktívészterek (**55**, **56**) által.

A reakció során fellépő nagy karbonilitásváltozás még szobahőmérsékleten is megfelelő sebességet biztosít. Továbbá, a HBTU és BOP reagensekből képződő reagensek karbonilitás értékeit összehasonlítva megerősíti azt a kísérleti megfigyelést, hogy a BOP reagens általában gyorsabb reakciót biztosít (**4.19. ábra**) [91].



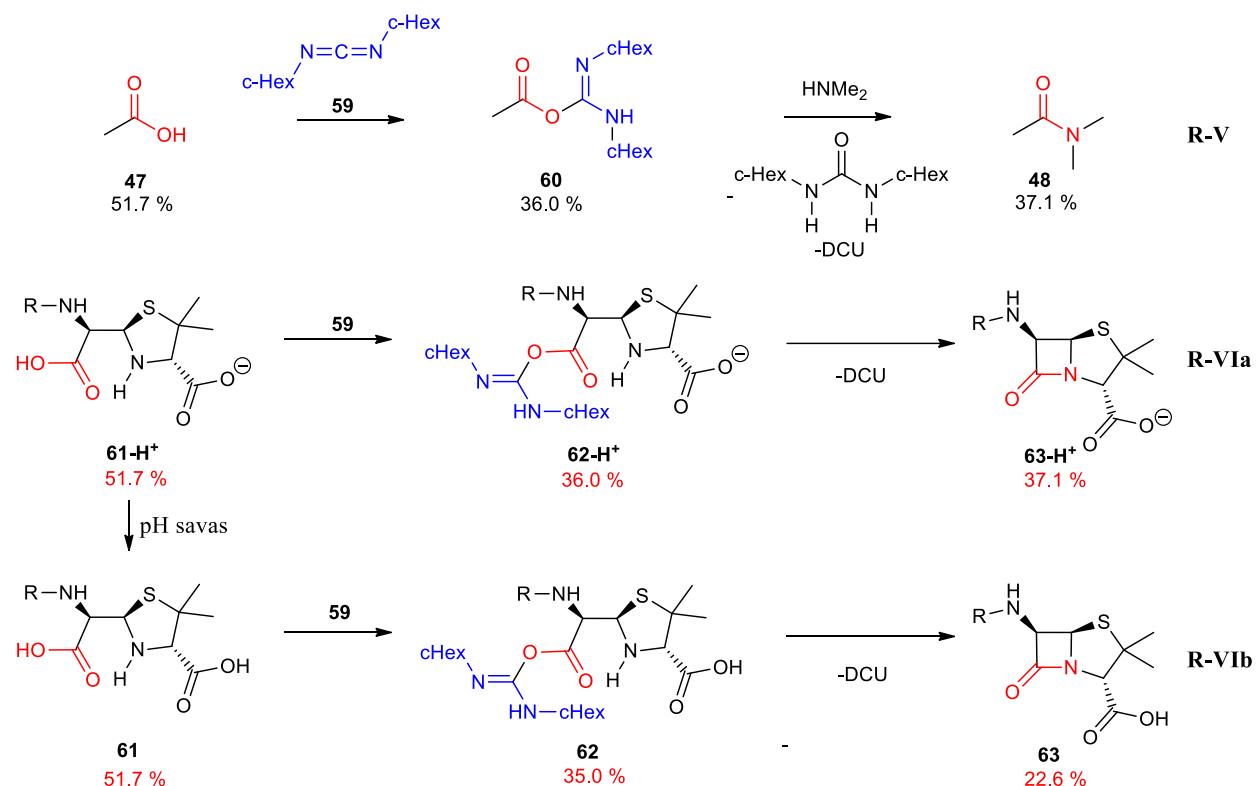
4.19. ábra. Amidképzés aminből 1-hidroxibenzotriazol származékok (57) által.

Végül, az egyik legismertebb reagensek a diciklohexil karbodiimidek, például a DCC (diciklohexil karbodiimid, 59), amely készségesen reagál a karbonsavval (47) egy aktív intermediert állítva elő (60, 38.7%; 4.20. ábra; R-V). Ezt követően az intermedier tovább alakul az aminnal (pl. MeNH₂), miközben DCU, azaz *N,N*-diciklohexil-urea képződik. Az alacsony karbonilitásérték (38.7%) egyértelműen egy aktív intermedierre utal (4.20. ábra). A DCC reagens egyik leginkább figyelemre méltó felhasználása a penicillin szintézisének fedezhetjük fel, ahol a végső intermedier (61) ciklizálási lépésben alkalmazták ezt a reagenst (61→62; 4.20. ábra, R-VIa és b). Az irodalmi adatok szerint [91], a ciklizációs lépést szokatlanul csak egyszeresen deprotonált, aktivált penicillinszármazékon (R-VIa; 62-H⁺→63-H⁺) tudták sikeresen megvalósítani vizes kálium-hidroxid jelenlétében.

A 61 és DCC (59) közötti reakció során a karbonilitás értéke 51,7%-ról 36,0%-ra csökken a képződő 62-H⁺ köztitermékben. Az anionos penicillin termék 63-H⁺ értéke enyhén magasabb (37.1 %), ami megengedi ugyan a termék keletkezését, a ciklizációt, azonban az (37,1 % - 36,0 % =) + 1,1%-os hajtóerő kicsi, ami magyarázhatja a kísérletileg tapasztalt gyenge kitermelést (10–12 %) [x].

Annak érdekében, hogy javítsák a penicillinszintézis utolsó, ciklizációs lépésének hozamát, számos erőfeszítést tettek semleges vagy enyhén savas körülmények között is (4.20. ábra, R-VIb). Ebben az esetben, a kiindulási vegyület nem deprotonált, hanem semleges formában (62) van jelen a reakcióelegyben, ami reakcióba lép a DCC-vel, kialakítva a semleges 62-es intermediert (CA = 35,0 %), mely érték csaknem megegyezik az 62-H⁺ esetére számolt értékkel. Így azonban a

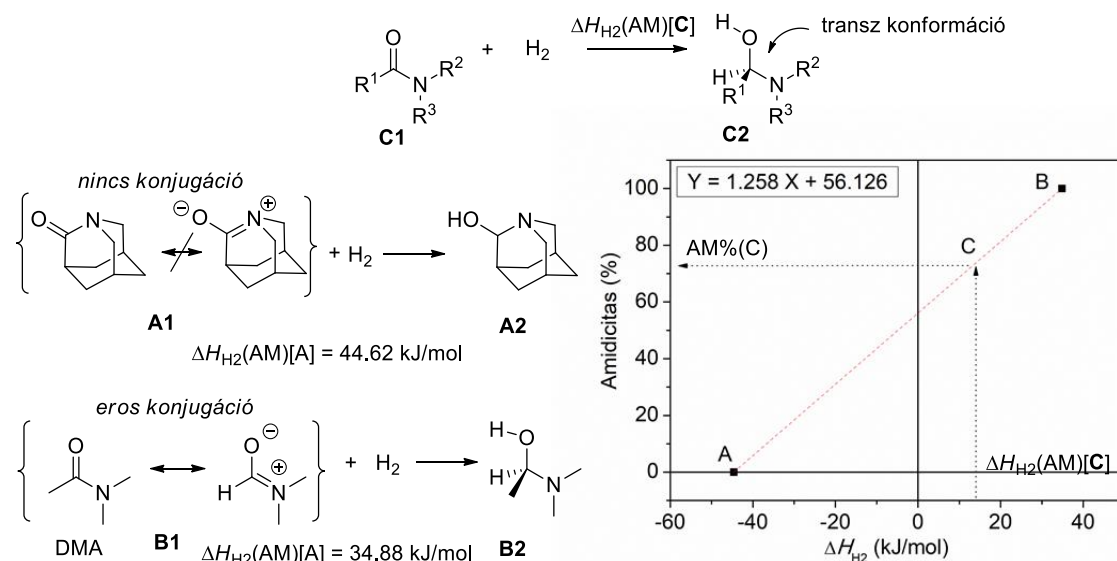
penicillin a termék formában is semleges formában képződne (**63**), amely sokkal alacsonyabb karbonilitás értéket mutat (22,6%), ami egyértelműen jelzi, hogy ez a ciklizációs lépés spontán nem tud lejátszódni, mivel a ΔCA érték erősen negatív (22,6% – 36,0 % = –13,4 %) [x].



4.20. ábra. R-V) Amidképzés aminból DCC reagens által. **R-VIa)** A penicillin szintézisének utolsó lépése, az amidkötés sikertelen kialakítása DCC-vel bázikus mód közegben. **R-VIb)** A penicillin szintézisének utolsó lépése, az amidkötés sikeres kialakítása DCC-vel standard módon (savas közegben). A képletek alatti %-os értékek a megfelelő karbonilitásértékeket (CA%) mutatják.

4.3 Az amid funkcionális csoportok reaktivásparaméterei és alkalmazása (amidicitás, AM%) [xii]

Az amidcsoport, bár a karbonilcsoport kategóriába tartozik, fontossága és különlegessége miatt egy speciális alcsoportként kezeltem és külön skálával láttam el. Fontossága következtében, korábban három megközelítés is született az amidcsoport konjugációjának megértésére. Az első kettő a kísérleti megközelítésen alapuló un metil-sapka (*Methyl-Capping*, MCE) és a csoport növelő (*Group Increments*; GI) [93]. Komolyabb sikert, azonban a karbonil helyettesítési nitrogénatom csere (*Carbonyl Substitution Nitrogen Atom Replacement*, COSNAR) [94], módszere aratta, amit magam is felhasználtam. Az általam felállított amidicitás skála azonban a hidrogénezési reakció alapul, akár a karbonilitás skála és ennek egy speciális metszetének tekinthető. A COSNAR-hoz hasonlóan, ez szintén az amid kötés erősségét méri egy lineáris skálán az amid kötés rezonanciaenergiájának becslése alapján [$\Delta H_{H_2}(AM)$; eq. 51–54; **4.21. ábra**]. Az amid kötés rezonanciaenergiáját az amidkötés hidrogénezési reakciójának entalpiája alapján becsüljük elméleti úton, de bonyolultabb, gyűrűs rendszerek esetében több korrekciós faktort is figyelembe kell venni.



4.21. ábra. Az amidicitás definíciója azaadamantán-2-on (**A**) és dimetilacetamid (**B**, DMA) segítségével és az általuk illesztett egyenes B3LYP/ 6-31G(d,p) elméleti szinten.

Ebben az esetben két referenciapontot definiáltam önkényesen, 0%-nak megfelelő értéknek egy sokat tanulmányozott amid, az azaadamantán-2-on hidrogénezési entalpiáját [$\Delta H_{H_2}(AM)$; eq. 54.; $AM \% = 0\%$], a 100%-nak megfelelő értéknek egy ismert amid a dimetilacetamid hidrogénezési entalpiáját [$\Delta H_{H_2}(AM)$; Eq. 54.; $AM \% = +100\%$] választottam. A rezonancientalpia [$H_{RE}(AM)$] szintén az (eq. 55) egyenlettel számítható.

$$\Delta H_{H_2}(AM) = H[A2] - \{H[A1] + H(H_2)\} \quad (\text{eq. 51})$$

$$\Delta H_{H_2}(AM) = H[B2] - \{H[B1] + H(H_2)\} \quad (\text{eq. 52})$$

$$\Delta H_{H_2}(AM) = H[C2] - \{H[C1] + H(H_2)\} \quad (\text{eq. 53})$$

$$AM\% = m_{AM} \Delta H_{H_2}(AM) + b_{AM} \quad (\text{eq. 54})$$

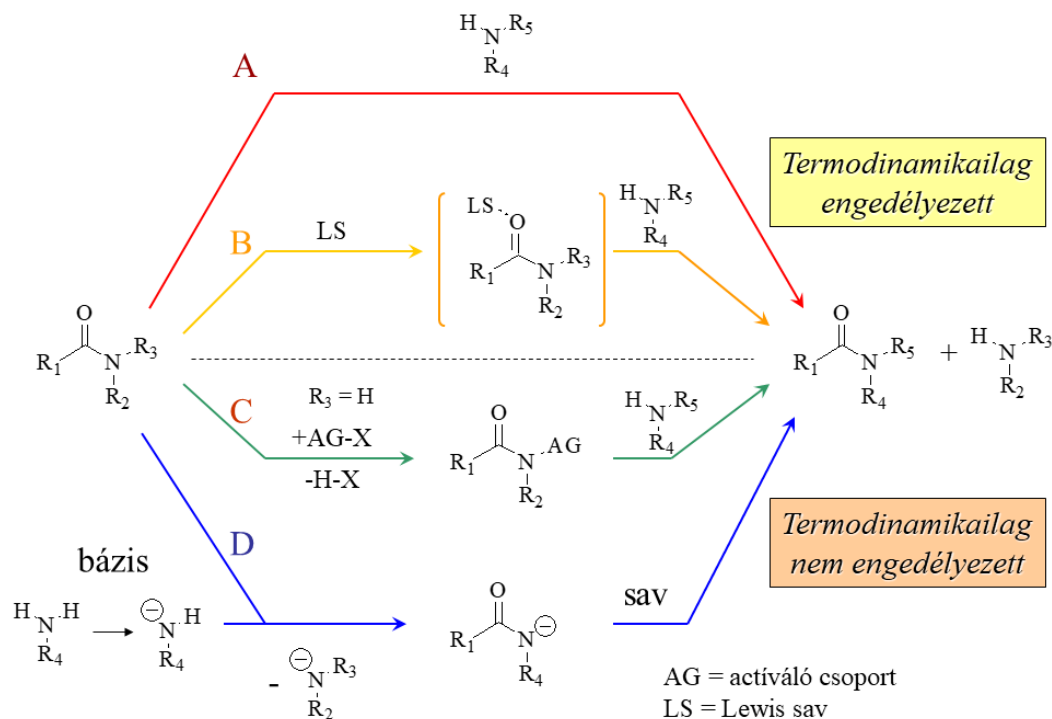
$$H_{RE}(AM) = AM\% / m_{AM} \quad (\text{eq. 55})$$

Végül meg kell jegyezni, hogy gyűrűs karbonileknél gyűrűfeszültséget korrigáló tagokat is figyelembe kell venni, az aromaticitással analóg módon, amit a jelen dolgozatban nem tárgyalok. Az amidicitás értéket számos helyen sikerrel alkalmaztam, melyek bemutatására itt nincs lehetőség, de egy releváns példát idéznék itt [95].

4.3.1. Transzamidációs reakciók értelmezése amidicitás segítségével

Saját kísérleti és elmélet megfontolásaim alapján sikerült elsőként általánosítani, értelmezni és négy csoportba osztani az irodalomban megtalálható transzamidációs reakciókat elsősorban termodinamikai színezetük alapján [xii,xix]. Az első két csoportba (**A és B típus; 4.22. ábra**) az amidicitás érték a reagens oldaltól a termék oldalig nő ($\Delta AM > 0\%$) így a reakció entalpiaváltozása exoterm, ezért ezek a reakciók termodinamikailag engedélyezett, azaz spontán lejátszódó folyamatok. A második két csoportba (**C és D típus; 4.22. ábra**) sorolható reakciótípusok esetében az amidicitás érték csökken ($\Delta AM < 0\%$), így a reakcióentalpia általában endoterm színezetű, tehát a reakció lefolyása termodinamikailag nem kedvezményezett.

Az **A típus** alá tartozó spontán (**4.22. ábra; piros**), külső reagenst nem igénylő reakciók során a kisebb amidicitás értékkel rendelkező amidok reagálnak olyan aminokkal, amikor a képződő amid termék amidicitása nagyobbak adódik ($\Delta AM > 0\%$). Itt fontos szempont, hogy reakció sebessége viszonylag gyors legyen akár magasabb hőmérsékleten is.



4.22. ábra. A transamidációs reakciók újszerű csoportosítása (A, B, C és D csoportok) és értelmezése az amidicitás érték (AM) segítségével.

A **B típusba** (4.22. ábra; sárga) olyan reakciókat sorolunk, melyeknél a termék amidicitása szintén magasabb, mint a reagensé ($\Delta AM > 0\%$), azonban ez a különbség igen kicsi, így a reakció hajtóereje csekély lenne. Ahhoz, hogy ezek a reakciók érzékelhető sebességgel haladjanak, valamilyen Lewis sav (LS) katalizátort kell adni a reakcióhoz, mint például $AlCl_3$ vagy BF_3 , esetleg Li kation. Az **A és B típusú** reakciók egy szintetikus lépésben megvalósíthatóak [96,97].

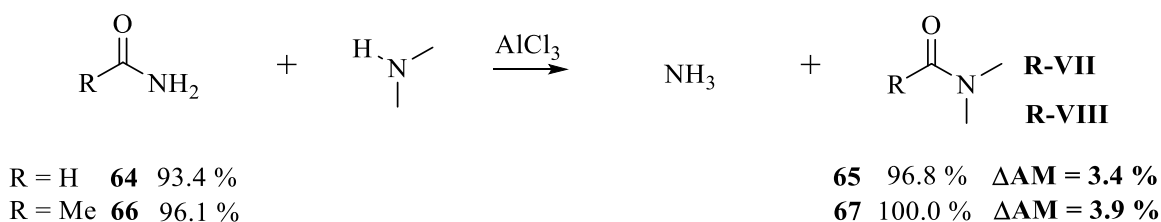
A **C típus** esetében (4.22. ábra; zöld) a reagens amidnak az amidicitás értéke magasabb, mint a terméké ($\Delta AM < 0\%$), ezért a reakció spontán, csupán a reagensamid illetve az aktívamid összekeverésével nem folyhat le [98]. Ahhoz, hogy mégis megvalósítsuk ezen átalakításokat, egy külön lépésben aktiválni kell az amidreagens például az R_3 funkción (ebben az esetben $R_3 = H$), így a teljes folyamat már kétféle lépéssé válik. Az aktiválási lépés során az amid amidicitása jelentősen csökken, és így a transamidálási reakció a második lépésben már spontán le tud zajlani. A megvalósítás céljából számos megoldást dolgoztak ki az irodalomban, melyeket később részletesen bemutatok és elemzek (5.1.4.2. fejezet). Több esetben az aktiválási és a transamidálási lépéseket egy edényben is meg lehet valósítani (*one-pot* reakció).

A **D típusú** transzamidálási reakciók (**4.22. ábra**; kék) első látásra szintén megvalósíthatatlannak tűnnek, mivel a $\Delta AM < 0\%$, ami nem engedi a folyamat spontán lefutását, azonban mégis egy szintetikus lépésben megvalósíthatóak. Ebben az esetben a kiindulási amid mindenképpen teljesen funkcionált szekunder amid (R_2 és $R_3 \neq H$) míg a reaktáns egy monoszubsztituált amin. A reakciót egy erős bázis jelenlétében vezetik, mely során a monoamin deprotonálódik és reagál az amid reagenssel, miközben egy primer amid termék keletkezik, ami a reakció során deprotonált állapotban marad [99]. A deprotonált amid anion azonban jóval magasabb amidicitás értékkel rendelkezik, mint a kiindulási, mivel a negatív töltés következtében a delokalizáció igen erőteljes és akár +160% is lehet. Az így képződő termék anion formája stabilabb, mint a kiindulási semleges amid, illetve a semleges termék. Természetesen, a preparatív munka végén következő savas feldolgozás már felborítja az egyensúlyi viszonyokat és szolgáltatja a terméket. A praktizáló szintetikus vegyész ezzel a sémával könnyedén meg tudja mondani, hogy az általa megvalósítani kívánt transzamidációs reakciót melyik módszerrel tudja megvalósítani.

Egyszerű példák az A és B típusú transzamidációs reakciók:

Az amidicitás értékek kiszámítása rámutat arra a tényre, hogy a nem szubsztituált amidok, mint például a formamid (**65**; 93,4%) vagy acetamid (**66**, 96.1%) csökkent amidicitás paramétert mutat, ellentétben a mono- vagy diszubsztituált analógokkal. Ide tartoznak az *N*-metil-acetamid 96.8% vagy az *N,N*-dimetil-acetamid 100% (**67**). Az amidicitás értékek között fennálló kis különbség csupán minimális hajtóerőt jósol a **4.23. ábrán** felvázolt reakciókra ($\Delta AM = 3.4\%$; R-VII és $\Delta AM = 3.9\%$ R-VIII), amikor is a **64** illetve a **66** dimetil-aminnal reagálva **65** és **67** termékeket eredményez [96]. A felvázolt kísérleteket metil-benzil-amin alkalmazásával kísérletesen is megvalósítottam és a kívánt termékek jó konverziókkal azonosítottam (>90%), azonban vagy hosszú reakcióidőt (>24h) és/vagy magasabb hőmérsékletet (>100 °C) igényelnek a magasabb aktiválási energiák, illetve a kis hajtóerő miatt. A dimetil-amin esetében a magas hőmérséklet következtében mindenképpen zárt rendszert kell alkalmazni az illékony reaktáns miatt. Az R-VIII reakció esetében a reakció sebességét katalitikus mennyiségű (0.2 ekv.) $AlCl_3$ -dal gyorsítottam [97]. Fontos hangsúlyozni, hogy a fordított irányú reakció nem tud lejátszódni a kedvezőtlen, negatív amidictíásváltozás miatt, természetesen katalizátor jelenlétében sem, amit kísérletileg is igazoltam.

A felsorolt reakciók nagyon lágy és ezzel szelektív átalakításokra ad lehetőséget a szintetikus szerves kémikus számára, mint például az aminok formilezés. A szintetikus kémiában a formilamid csoport kiválóan alkalmazható az amino funkció védőcsoportként, melynek eltávolítása egyszerű oxidációval megoldható (pl. H_2O_2). Ez egy teljesen ortogonális eltávolítási módszert kínál, mint más védő- (pl. BOC, Fmoc, Bz) illetve funkciós csoportok.

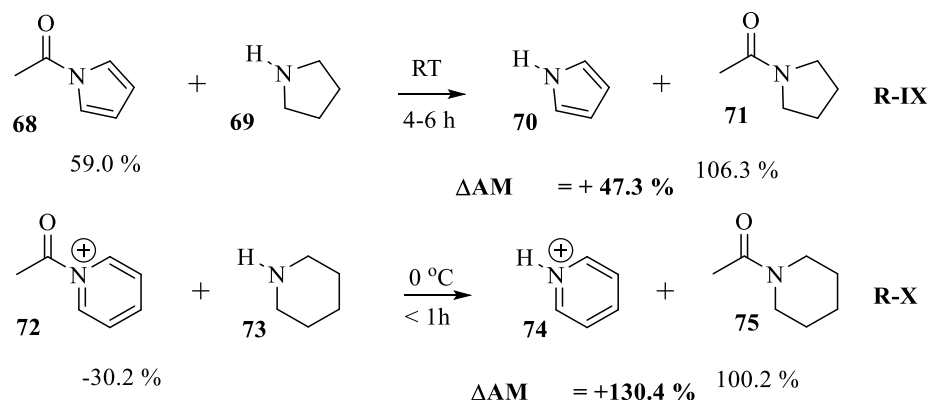


4.23. ábra. Egyszerű példák (R-VII és R-VIII) az A és B típusú transzamidációs reakciókra.

A preparatív szerves szintézisek módszerei között számos ismertebb transzamidációs reakciót is találtam és tanulmányoztam. Ilyenek például az acetil-pirrol (**68**; R-IX; **4.24. ábra**) reakciója pirrolidinnel (**69**), melynek terméke az acetil-pirrolidin (**71**) illetve a pirrol (**70**). A reakció hajtóereje az amid reagens (**68**) alacsony amidicitásértéke (59.0 %), ami a reakció végén megjelenő amid típusú termékben már 106.3%-nak adódik (**71**), így jelentős amidicitásnövekedés ($\Delta\text{AM} = 47\%$) könyvelhetünk el. A reakciót kísérletileg is megvalósítottam. Ezekben a reagensekben az amidkötés lényegesen gyengébb, mivel a nitrogén nemkötő elektronpárjáért az acetyl csoport mellett az aromás gyűrű is verseng, mivel az aromaticitás csak ennek a nitrogén nemkötő elektronpárjával valósulhat meg. Ennek következtében a nemkötő elektronpár megoszlik az aromásgyűrű és az acetyl csoport között, jelentősen csökkentve az amidicitás értéket, ezáltal reaktívabbá válik az acetyl csoport. Analóg módon az imidazolszármazék is hasonlóan működik, amely ismertebb változata az un. karbonil-diimidazol (CDI), ami kiváló és lágy karbonilezőszer.

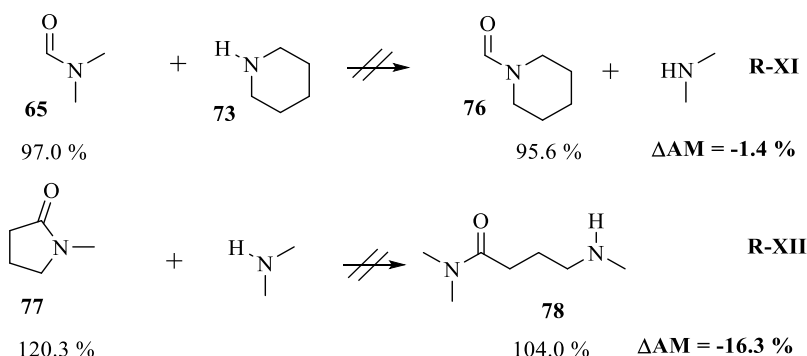
Az acetil-piridínium kation (**72**; R-X; **4.24. ábra**), ami egy közismert reaktív és nem stabil acilező reagens, amit ecetsavklorid és piridin reakciójával lehet *in situ* előállítani pl. ezüst sók jelenlétében. A számolt amidicitásértéke rendkívül alacsony -30.2% , ami nagyon erős acilezési potenciált mutat. Ez jó példa arra, hogy az amidicitás skála nem korlátozódik szigorúan 0% és 100% közé, hanem a negatív, illetve 100%-nál nagyobb értékeknek is lehet valós tartalma. Ezek az extrém értékek csupán arra utalnak, hogy a vizsgált amidrendszerben a viszonyok még a referenciaként

választott molekulánál is szélsőséesebbek. Jelen modellreakcióban a szintén hattagú piperidinnel (73) lejátszódó reakcióit vizsgáltuk (R-X, 4.30. ábra), ahol a képződő acetil-piperidin (75) mellett protonált piridin (74) melléktermék képződik. A reakció során extrém nagy az amidicitás változása amidicitásnövekedés ($\Delta AM = +130.4\%$), még akár alacsony hőmérsékleten is ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) [96,97].



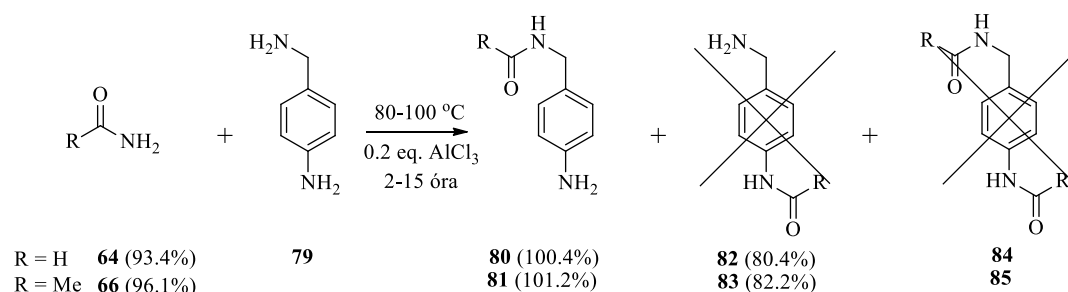
4.24. ábra. Egyszerű példák (R-IX és R-X) az A típusú transzamidációs reakciókra.

Az amidicitás koncepcióját alkalmazva magyarázni tudjuk egyes stabil amidvegyületek inaktivitását is, mint például az oldószerként előszeretettel használt *N,N*-dimetil formamid (65+73 $\rightarrow$ 76, DMF; R-XI 4.25. ábrán) vagy az *N*-metil-pirrolidin (77 $\rightarrow$ 78, NMP; R-XII; 4.25. ábrán). Mindkét stabil amidvegyülettel felvázolt reakcióban az amidicitásváltozás (ΔAM) egyértelműen negatív lenne, így a reakciókat amidicitás szempontjából kivitelezhetetlen. Ezeket a gyakorlatban is megvalósítottam hosszú reakcióidővel (egy hét) és magas hőmérsékleten (akár $180\text{ }^{\circ}\text{C}$, mikrohullámú körülmények is), de a várt termékek (76 és 78) kimutathatatlanok voltak, még AlCl_3 jelenlétében is [96,97]. Ezen a ponton szeretném külön kiemelni az NMP kiemelkedően magas amidicitásértékét [$AM(77) = 120.3\%$], ami az ötös tagszámú laktám gyűrűnek köszönhető.



4.25. ábra. Egyszerű példák a tiltott A- és B típusú transzamidációs reakciókra.

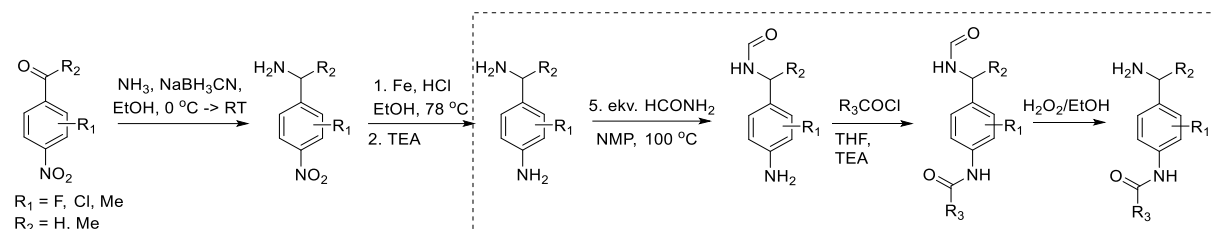
Az amidicitásváltozás illetve a stabilizációs energia változása a reakciók során gyakorlatilag egy termodinamikai kiválasztási szabálynak lehet tekinteni reverzibilis kondíciók mellett, így a tanulmányozni kívánt reakciókat kategorizálhatjuk, mint termodinamikailag kedvezményezett, illetve termodinamikailag nem kedvezményezett reakciók. Ezt a szabályt kiválóan lehet illusztrálni egy versengő szituációban, amikor is egy molekulán két eltérő aminocsoport is található, mint például a 4-amino-benzilamin (**79**). A **79**-as molekulát formamid vagy acetamid (10 ekv.) jelenlétében NMP oldószerben melegítve (100 °C) két lehetőséget is láthatunk az acilezésre, vagy az anilin vagy a benzilamin típusú aminocsoportot is lehet formilezni (**80**, **81**) vagy acetilezni (**95**, **97**), azonban egy kétszeresen acilezett terméket is el lehet képezni (**82**, **83**). A kiindulási anyagokra (**64**, **66**) és az összes lehetséges termékekre (**80–85**) kiszámítva az amidicitásértékeket, egyértelműen láthatjuk, hogy csak az acilezett benzilamin, a **80** illetve a **81** termék keletkezésénél láthatunk pozitív amidicitásváltozást, azaz ebben az esetben képzelhető el reakció. Az anilin termék acilezése során, a **82** és **83** termékek esetében negatív előjelet kapunk, így ebben az esetben nem jósolunk reakciót. A diacil termék (**84**, **85**) keletkezését szintén kizárhatjuk az anilin kedvezőtlen ($\Delta AM < 0$) acilezése miatt. A reakciókat kísérletileg is megvalósítva, a jóslásnak megfelelően szelektíven csak egy terméket kapunk kiváló konverzióval, azaz csak a **80** és **81** termékek keletkeztek és a többi lehetséges termékeket (**82–83**; 4.26. ábra) nem lehetett kimutatni. A **84–85** termék előállítás során erőteljesebb körülmények kellettek, az átalakuláshoz 120 °C-on 1 napos kevertetés és $AlCl_3$ katalizátor kellett.



4.26. ábra. Az A és B típusú transzamidációs reakciók szintetikus alkalmazási lehetőségei.

Ezt a szelektív acilezési módszert a szintetikus munkám sikerült demonstrálni és hasznosítani (4.27. ábra). Ebben az esetben szintén 4-amino-benzilamin származékokból kiindulva komplex molekulakönyvtárakat építettem fel (nem publikált munka). A szintézis során ki tudtam használni a formilcsoport szelektív beépítésére, majd későbbi ortogonális eltávolítására alkalmas eljárást,

így hatékonyan egy sok molekulát tartalmazó molekulakönyvtár előállítását tudtam megvalósítani olcsó és egyszerű kiindulási anyagokból. A publikációkban számos egyéb példa és ezek részletes elemzése található transzamidációs reakciókra [x,xix].



4.27. ábra. A transzamidációs reakció sikeres alkalmazása egy komplex molekulakönyvtár szintézise során.

A C-típusú transzamidációs reakciók elemzése

Korábban olyan reakciókat mutattam be, ahol az amidicitásváltozás egyértelműen pozitív ($\Delta\text{AM} > 0$), azaz termodinamikailag engedélyezettek. Mint említettem, a kémiai irodalomban több módszert is kidolgoztak arra, hogy a termékénél stabilabb, magasabb amidicitásértékkel rendelkező kiindulási amidokat is transzamidációs reakcióra készítsünk. A továbbiakban erre mutatnék be pár szemléletes példát (R-XIII – R-XVII), ahol monoalkilezett stabil amidokat különböző módon aktiválunk, ezáltal csökkentjük a kiindulási amid amidicitásértékét (**4.28. ábra**) [98].

A modellreakciókat *N*-metil-acetamiddal (**86**; $\text{AM} = 101.6$) mutatom be NMe_2H reaktáns segítségével, miközben a valamivel alacsonyabb amidicitásértékkel rendelkező dimetil-acetamid (**67**; $\text{AM} = 100.0\%$) keletkezik. Az első, aktiválási lépést a jelen keretek között nem elemezzük a „Systems Chemistry” koncepcióval, azonban ez szintén könnyen megtehető.

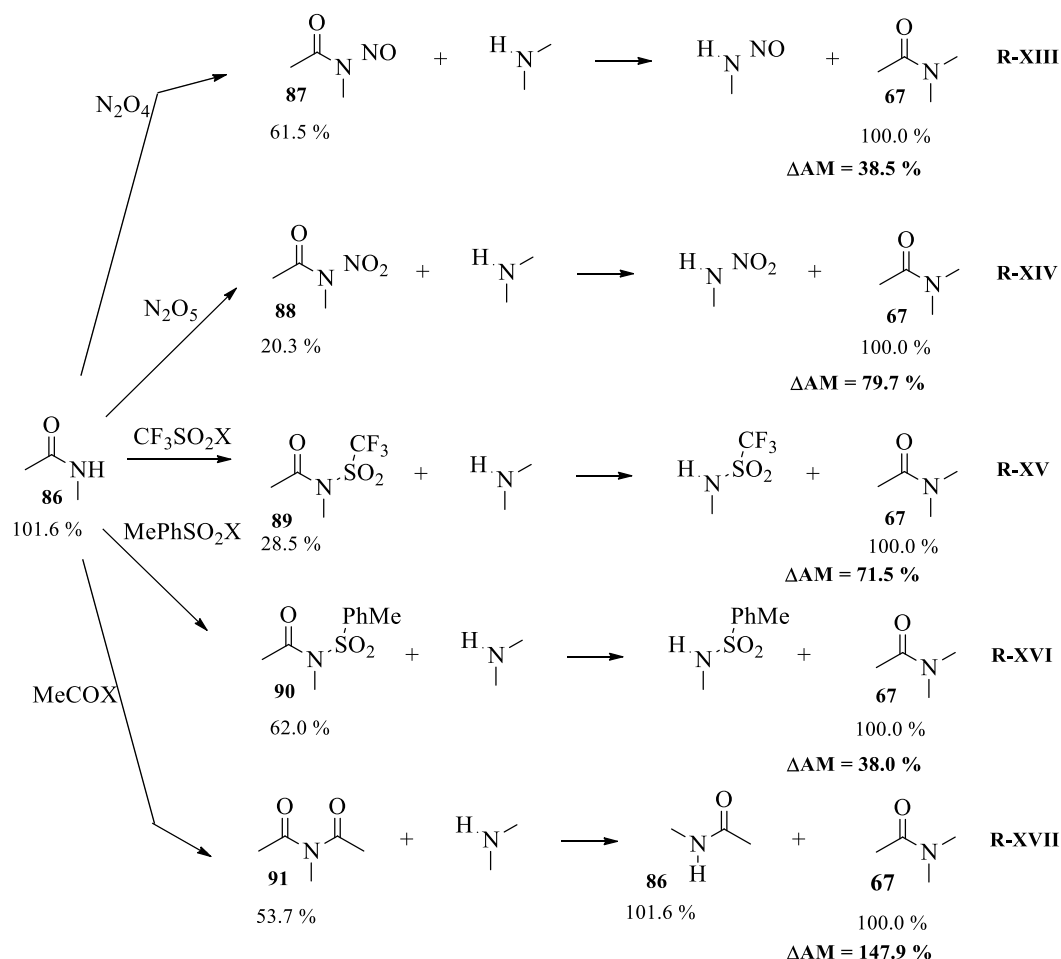
Az első két példa (R-XIII és R-XIV) során az *N*-metil-acetamidot (**86**) egy külön lépésben kétféleképpen nitrozálták N_2O_3 illetve N_2O_5 segítségével, majd a keletkező két nitrozált reaktív intermediereket (**87** és **88**) dimetil-aminnal tovább reagáltatták a terméket eredményezve [98a,b]. Itt mindkét intermedier esetében az amidicitásérték jelentősen csökkent, de az **88**-es molekulára extrém alacsony adat adódott (20.3%), ezzel jelentős hajtóerőt biztosítva.

A következő két példában az amidot a szerzők szulfonilezték trifluormetánszulfonsav-kloriddal vagy anhidriddal (R-XV), illetve tozil-kloriddal (R-XVI) aktív szulfonilezett amidokat izolálva (**89** és **90**), majd egy külön lépésben reagáltatták az aminnal, a várt terméket eredményezve [98a-c]. Itt is észrevehető, hogy a két intermedier amidicitásértéke számottevően csökkent, azonban a trifluormetánszulfonil származék szintén sokkal alacsonyabb értéket mutatott a tozilátos származékhoz képest, ami nagyobb reaktivitást is eredményez. Végül, az acilezést

egyszerű ecetsavkloriddal is elvégezhetjük, ami biszamidot eredményez (**91**) egy moderáltan alacsony amidicitásértékkel (AM = 53.7%) [98].

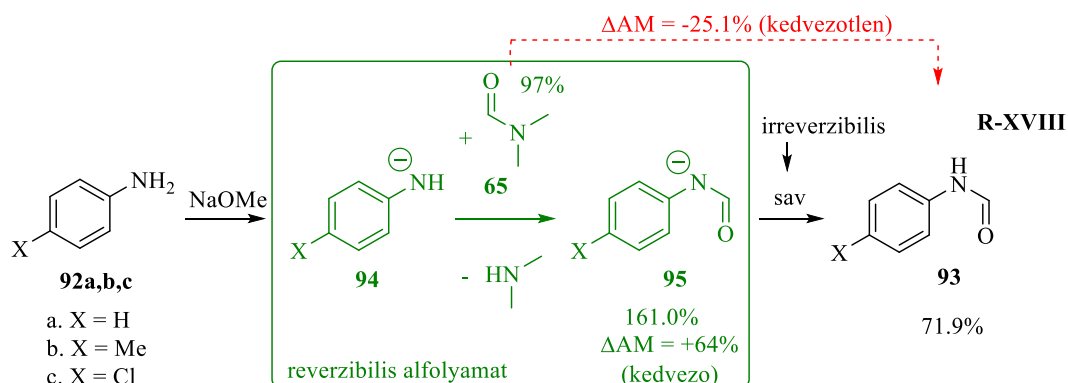
A D-típusú transzamidációs reakciók elemzése

A D-típusú transzamidációs reakciókra igen kevés példát találni az irodalomban [99]. Ebben a típusban, mint ahogy a bevezetőben is említésre került, primer aminok acilezésére alkalmas módszer, ahol erős bázis jelenlétében a keletkező amid termék anionja stabilizálódik, majd egy gyors irreverzibilis savas feldolgozás során alacsonyabb amidicitású terméké alakul (**4.29. ábra**).



4.28. ábra. Néhány kiragadott példa a C-típusú transzamidációs reakciókra (R-XIII – R-XVII) és ezek értelmezése [98].

A jelen esetben a **92**-es anilinszármazékokat NaOMe jelenlétében DMF oldószerben, ami egyben maga a reagens is (**65**; AM = 97.0%) alakítjuk át formilezett anilinszármazékká (**93**; AM = 71.9%). Ebben az esetben az amidicitásváltozás erősen negatív ($\Delta\text{AM} < 0$) lenne, tehát első látásra kedvezőtlen folyamatnak tűnik. Azonban NaOMe bázis jelenlétében az anilinszármazék deprotonálódik az amino csoporton (**94**), amely egy DMF molekulával reagálva a deprotonált amid terméké alakul (**95**), mely amidicitásértéke igen magasnak adódik (AM = +161.0%) a negatív töltés erős delokalizációja következtében és ez igen jelentős hajtóerőt biztosít a reakció számára, amíg az erősen bázisos közeg fennáll. A reakciót követő savas feldolgozással viszont megszűnik a reverzibilis körülmény és a várt amid termék irreverzibilisen kiválik az oldatból, nem adva esélyt a visszaalakulásra.



4.29. ábra. Példa a D-típusú transzamidációs reakciókra és ennek értelmezése.

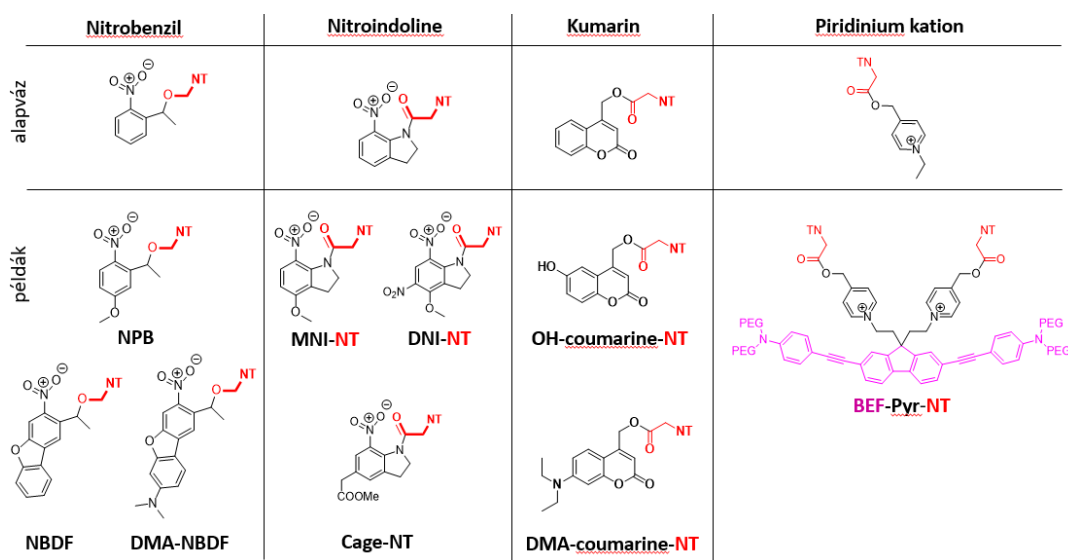
5. ÖSSZETETT FOLYAMATOK REAKCIÓMECHANIZMUSAI

5.1 Elektronikusan gerjesztett állapotú folyamatok mechanizmusa

5.1.1 Elektronikusan gerjesztett állapotú reakciók photolízisével járó mechanizmusai [xxi]

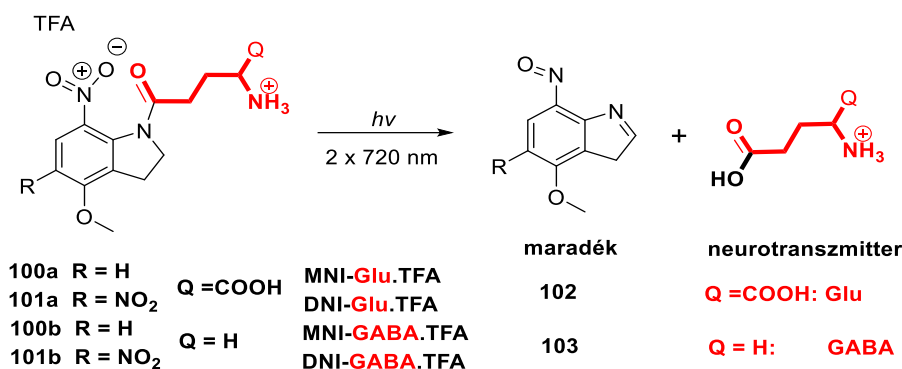
Az eddig bemutatott példákban kizárólag elektronikus alapállapotban (S_0) lévő reakciókat mutattam be, azonban számos reakció ismert, melyek elektronikusan gerjesztett állapotban mennek végbe és tudományos alkalmazásuk is lényeges. A következő fejezetben két általunk kifejlesztett (*Rózsa Balázs, Csizmadia G. Imre, Katona Gergely*) majd a kétfoton mikroszkópiában is széleskörben alkalmazott és kedvelté vált fotokémiai reagens szintetikus fejlesztését és ezeknek fotokémiai mechanizmusát ismertetem.

A kétfoton mikroszkópia (2PM), elsősorban az agykutatásban bevezetett alkalmazása rendkívüli sikereket ért el az utóbbi tíz évben [100], mely technika széleskörben elérhetővé tette az úgynevezett „uncaging” módszert. A fotokémiai jelenségen alapuló technikában jellemzően egy ingerületátvivő anyagot egy fotokémiai reaktív védőcsoporttal látnak el. Az irodalomban több ilyen példa található [101, 102] **5.1. ábra**], azonban ezeddig csupán a 7-nitroindolin alapváz került piacra és széles körben alkalmazásra [103]. Munkám során ennek a szerkezeti váznak egyes származékait, elsősorban a glutamáttal és GABA-val alkotott vegyületeit tanulmányoztam kutatótársaimmal a fotokémiai reaktivitás szempontjából. A glutamát az agy ingerületvezetésében leggyakrabban főszerepet játszó ingerületátvivő molekulája, azonban ez mellett még számos más vegyülhet is bekerült a fókuszba.



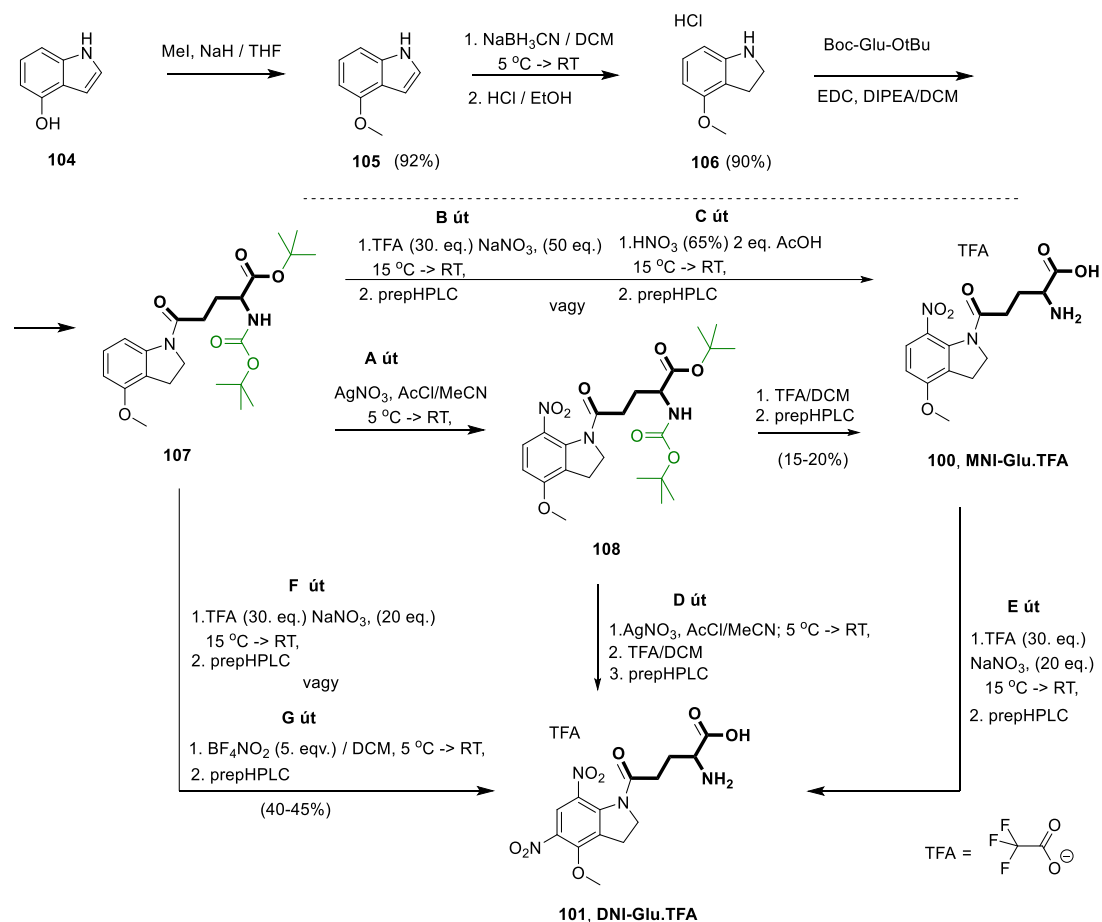
5.1. ábra. Az irodalmi „cage” alapvázak és kapcsolódásuk a neurotranszmitterhez (NT)[103].

Kutatómunkám során két nitroindolin-alapváz glutamát és GABA származékát tanulmányoztam, az MNI-NT-t (**100a,b**) és DNI-NT-t (**101a,b**; **5.2. ábra**). Ezen vegyületek fotokémiai reakciója során a várt módon felszabadul az ingerületátvivő anyag, míg a nitrozoindolin-származék, mint maradék visszamarad (**102** és **103**). A fotokémiai reakciót 350–360 nm-es egyfotonos illetve 720 nm-es kétfotonos gerjesztéssel lehet kiváltani [xxi-a,b] és a munkából nemzetközi szabadalom is született.

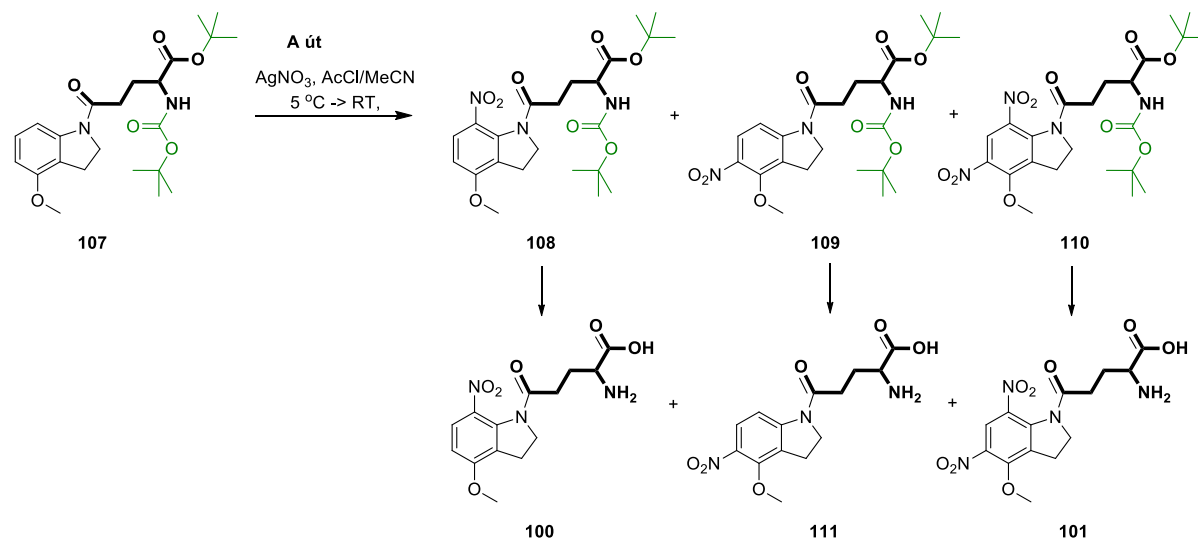


5.2. ábra. Az MNI-Glu (**100a**), DNI-Glu (**101a**), MNI-GABA (**100b**) illetve DNI-GABA (**101b**) fotokémiai reakciója gerjesztést követően.

Az egyik legnépszerűbb un. „cage”-glutamát, a MNI-Glu (**100**) szintézisét először 2005-ben publikálták és jellemezték, a kutatócsoportunk ekkor kapcsolódott be a célból, hogy az MNI-Glu új és fotokémiaailag aktívabb származékát fejlesszük ki. Az MNI-Glu 5-nitro származéka, az úgynevezett DNI-Glu (**101**) lényegesen kedvezőbbnek bizonyul a neurofotonikai kísérletekben. A két fotokémiai reagens szintézisét az **5.3. ábrán** foglaltam össze vázlatosan. A 4-hidroxiindol (**104**) metilezése (**105**) és redukciója után eljutunk a 4-metoxiindolin vázhoz (**106**), melyhez EDC kapcsoltunk a Boc-Glu-OtBu-t (**107**). A fejlesztés során számos egyéb nitrálási eljárást próbáltunk ki (B és C utak), amit az **5.3. és 5.4. ábrán** foglaltam össze, ezek közül egyesek direktben, mások indirektben (A út) vezettek a termékhez. A részleteket a jelen keretek közt nem kibontva, az irodalmi szintézisűttől némileg eltérő körülmények alkalmazása (A út) bizonyult a legjobbnak [xxi-a]. Az A út alkalmazása során két kisebb mennyiségben megjelenő mellékterméket (**109** és **110**) is azonosítottunk, a **108/109** termékarány 3 / 1 érték körül volt. A **109**-es melléktermék nem lenne aktív a nitrocsoport rossz pozíciója következtében. A **110**-es dinitro termék a mononitro termékekből keletkezhet, azonban ennek keletkezése már gátolt folyamat és csak kismértékben jelenik meg [xxi-a]. Azeredményeket hazai és nemzetközi szabadalommal is védtük [xxi-b].



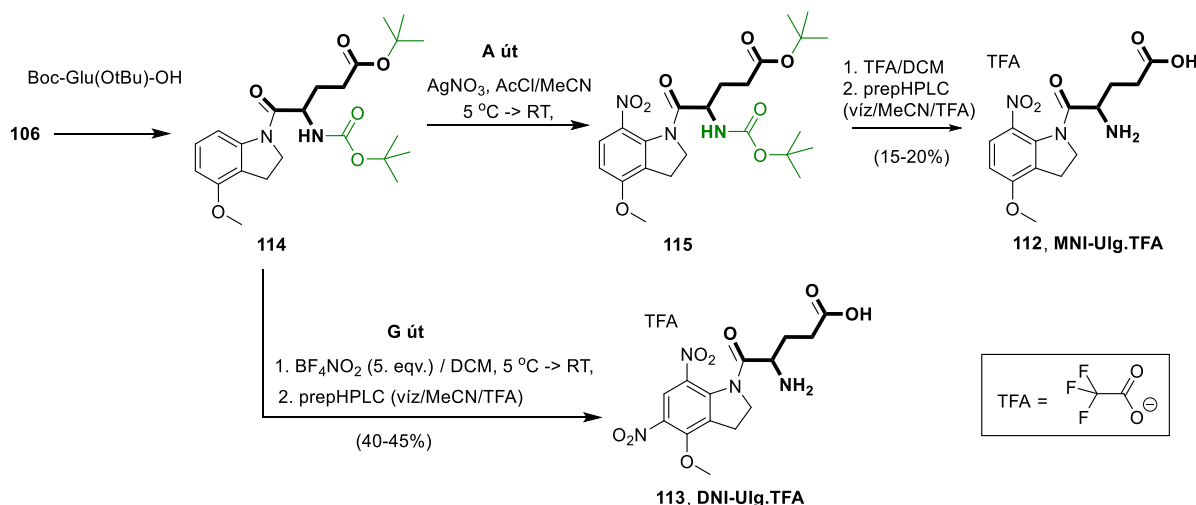
5.3. ábra. Az MNI-Glu (100a) illetve a DNI-Glu (101a) szintézisének fejlesztése.



5.4. ábra. A 107-es intermedier nitrálása során keletkező főtermék (108) és a megjelenő melléktermékek (109 és 110), illetve az ezekből származtatható védőcsoport nélküli vegyületek (100, 111, 101).

Az eredeti szintézisút során megjelenő DNI-Glu (**101**) mellékterméket a FEMTONICS biológus kutatói kipróbálták a kétfoton stimulációs kísérletekben és egyértelműen jobbnak mutatkozott, mint az irodalmi MNI-Glu (**100**). Azért, hogy a méréseket megerősítsük, nagyobb mennyiségre volt szükségük, így a kémia oldalon belekezdünk a **101**-es vegyület szintetikus fejlesztésébe, amit az **5.4. ábra** foglal össze. Itt több lehetséges szintézisutat is megkíséreltünk. Egyrészt megpróbáltuk a védett-MNI-Glu-ból (**108**) tovább nitrálni AgNO_3 / AcCl reagenskombinációval, ami csak alacsony kitermelés mellett adta a dinitro terméket (**101**). Teszteltük a NaNO_3 / TFA reagenskombinációt is, amellyel sikerült előállítani a DNI terméket, azonban a végső termelés rendkívül alacsonynak adódik. A **107** köztitermékből már jobb termeléssel tudtuk a DNI-Glu-t (**101**) előállítani NaNO_3 /TFA reagenskombinációval, de a TFA nagy feleslegének bepárlással történő eltávolítása azonban a rotációs bepárló károsodáshoz vezetett, illetve a folyamat alatt a termék is bomlott, ami igencsak lecsökkentette a végső kitermelést. A legjobb eljárást egy új nitrálóreagens, a BF_4NO_2 adta diklórmétán oldószerben hűtés mellett, itt a kromatográfiát is magában foglaló összkitermelés 40–45%, ami a túlszárnyalja az MNI-Glu termelését.

Megvizsgálva az MNI-Glu és DNI-Glu szerkezetét, rögtön feltűnik, hogy a glutamint a másik karbonsavcsoporton keresztül is lehetne kapcsolni a fotoaktív védőcsoporttal (MNI vagy DNI). Ezeket a származékokat MNI-Ulg (**112**) és DNI-Ulg (**113**) szintén előállítottuk az **5.5. ábrán** vázolt és az előzőekben alkalmazott szintézisutakon (A és G út) [xxi-a].



5.5. ábra. Az MNI-Ulg (**112**) illetve a DNI-Ulg (**113**) fejlesztett szintézise.

A továbbiakban csak az MNI-Glu (**100**), DNI-Glu (**101**), MNI-Ulg (**112**) és DNI-Ulg (**113**) fotokémiai reakcióinak mechanizmusát, illetve ezek nem gerjesztett állapotú hidrolízisét mutatom be, melyeket kvantummechanikai módszerekkel G09 programmal végeztem [xxi-a]. Megállapítottam, hogy mind a fotokémiai reakció, mind a hidrolízis lépései, illetve energiaprofilja (**5.6. ábra** és **5.7. ábra**) mind a négy esetben analógok egymással és 4–10 kJ/mol energiaintervallumon belül találhatók a szubsztituensektől függően. A kiindulási $A(S_0)$ elektronikusan alapállapotból kiindulva két fő úton juthatunk el a glutamát termékhez, egyrészt a gerjesztett állapoton keresztül (Process 1; $A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow D \rightarrow E \rightarrow F \rightarrow G$), másrészt az egyébként nem kívánatos alapállapotú hidrolízissel (Process 2; $A \rightarrow H$ majd $H + H_2O \rightarrow I$ és a $A + H_2O \rightarrow I$).

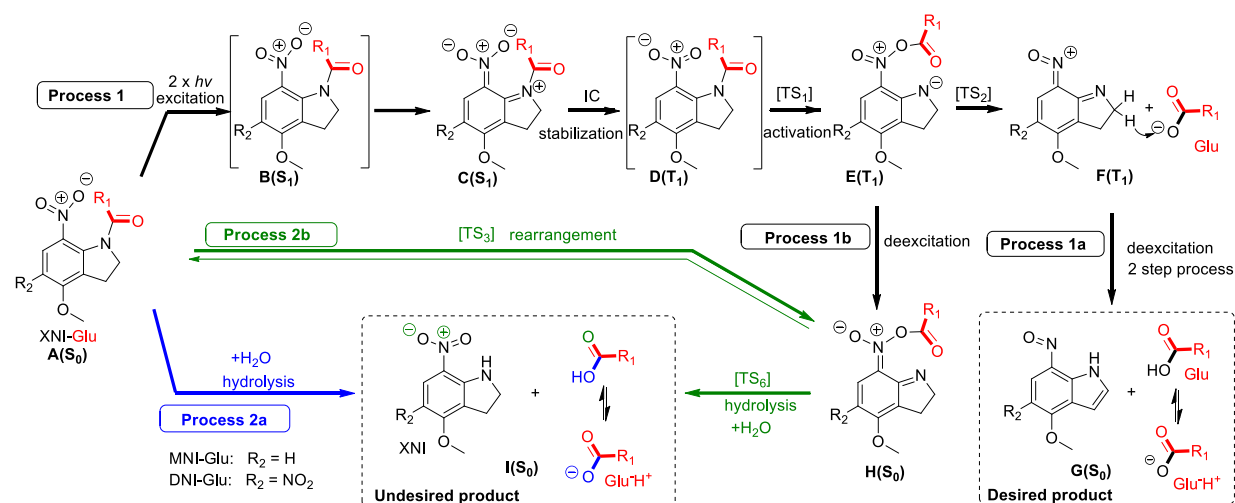
A fő folyamat (Process 1) magában foglalja a gerjesztést is [$A(S_0) \rightarrow B(S_1)$], amit egy követ geometriai relaxáció követ [$B(S_1) \rightarrow C(S_1)$]. Ez a lépés [$A(S_1) \rightarrow C(S_1)$] nem okoz változást az amid karbonilitásértében; és nagyobb változást az aromaticitásértékben (86% $\rightarrow$ 59%; **5.8. ábra**). A nagyenergiájú gerjesztett állapot $C(S_1)$ egy „*InterSystem Crossing*” (ISC) mechanizmussal átugrik a megfelelő triplet állapotába $D(T_1)$, ahol az acilcsoport aktiválódik, mivel ennek karbonilitásértéke jelentősen lecsökken (42% $\rightarrow$ 36%), miközben az indolin aromaticitásértéke a magasabb értékre ugrik (59% $\rightarrow$ 69%). Az elektronikus gerjesztés során az aromás gyűrűt a foton energiájának elnyelése perturbálja és az aromaticitásérték csökkentésére használódik el, azaz megnöveli a rendszer energiáját. Az $S_1 \rightarrow T_1$ állapotváltozás során az aromás gyűrű ezt a többletenergiát átadja az amidkötésre, ami ezáltal aktiválódik, ami a karbonilitásértékek csökkenésében detektálható, így az aromás gyűrű aktiválja az amidkötést. Az aktivált amidkötésről az acilcsoport átugrik a nitrocsoporthoz közelebbi oxigénjére (TS_1), azaz acilezi azt [$D(T_1) \rightarrow E(T_1)$]. Ez az első látásra váratlan reakció a triplet állapotban kedvezőnek adódik, a rendszer energiája ezáltal csökken (**5.2. táblázat**), miközben a karbonilitásérték (36% $\rightarrow$ 42%; **5.8. ábra**) és az aromaticitásérték is megnő (69% $\rightarrow$ 89%). Végül, az $O=N-O-CO-$ csoport disszociál (TS_2), így felszabadítva a glutamátot illetve a nitrozoindol visszamaradó egységet (**102** vagy **103**, $E(T_1)$), ami végül relaxál [$F(S_0)$]. Térjünk vissza az $E(T_1)$ állapothoz, ugyanis el tudunk képzelni egy olyan mechanizmust is, amikor az $E(T_1)$ állapotból következik be a relaxáció [$E(T_1) \rightarrow H(S_0)$]. Az S_0 állapotba való visszatérés során az elektronrendszer perturbálódott, így extrém alacsony aromaticitás és karbonilitásértékeket kapunk. Ez az alapállapotú nitrocsoporthoz acilezett molekula $H(S_0)$ képféleképpen tud stabilizálódni, egyrészt

egy aciltranszfer reakció segítségével (TS3) vissza tud térni az A(S0) állapotba, energiát adva át a környezetének (**5.2 táblázat**), kialakítva így egy teljes körfolyamatot ($A \rightarrow C \rightarrow D \rightarrow E \rightarrow H \rightarrow A$). Ez a tulajdonképpen egy haszontalan körfolyamat, a foton energiáját egy bonyolult mechanizmussal hővé alakítja, melegítve a környezetét. A másik, magasabb energiájú, tehát kedvezőtlenebb irányban a H(S0) egy víz segítségével átalakul az I(S0) hidrolizált állapotba (TS5), szintén glutamátot szabadítva fel, ami végül is az F állapotba irányuló fotokémiai folyamattal analóg.

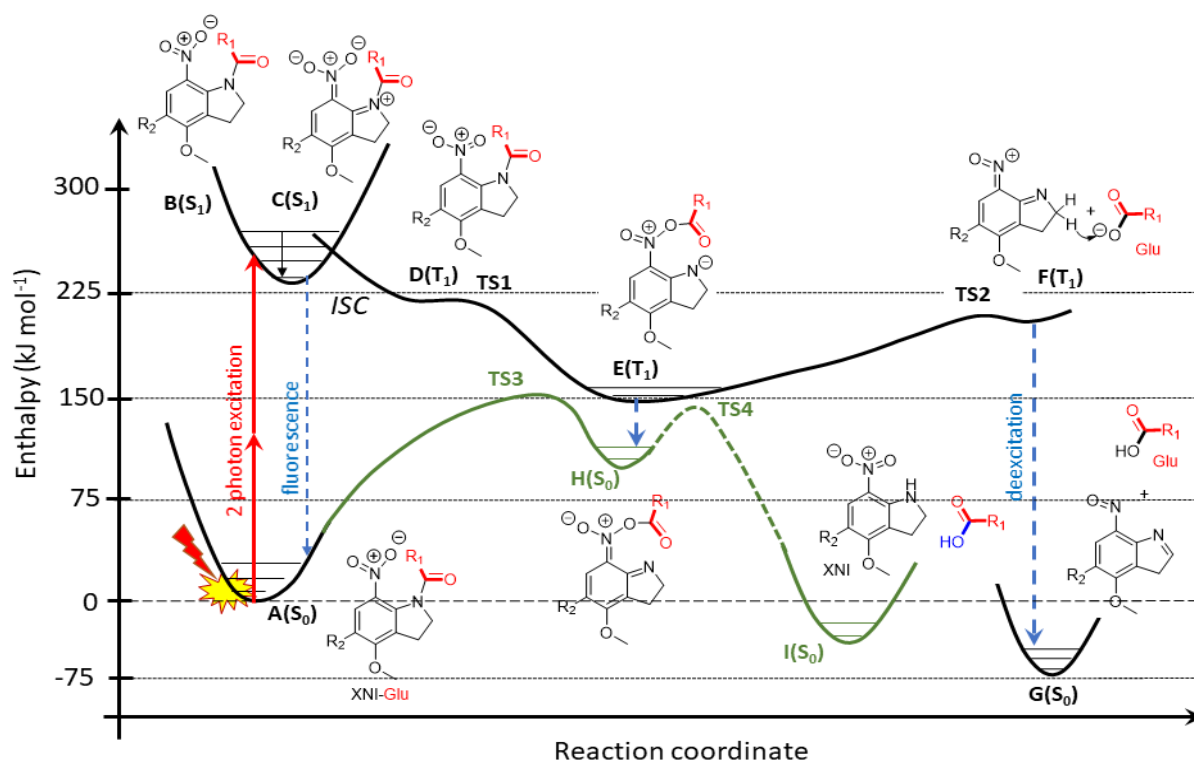
Végül, a hidrolízist alapállapotban is meg tudjuk valósítani, itt az A(S0) állapotban a molekula egy vízmolekulával reagálva szintén az I(S0) állapotba kerül egy itt kevésbé tárgyalt kétlépcsős hidrolitikus folyamatban. Ezt a sötétben is végbemenő, kedvezőtlen hidrolízist HPLC segítségével követték és a reakció sebességét is meghatározták.

Előzetesen utaltam rá, hogy a biológiai méréseink szerint a DNI-Glu (**101**) lényegesen, kb. hétszer hatékonyabb, mint az MNI-Glu (**100**). A különbséget a kvantumkémiai számítások is alátámasztják, melyet az **5.9. ábra** bal oldalán foglaltam össze. Azt, hogy az $E(T1) \rightarrow TS2(T1) \rightarrow F(T1)$ kontra $E(T1) \rightarrow H(S0)$ folyamat a domináns, az energiaviszonyokon keresztül tudjuk szemléltetni, mivel ezek döntenek el, hogy a molekula mennyi időt tölt el az E(T1) állapotban. Itt kétségkívül látszik, hogy a DNI-Glu $E(T1) \rightarrow TS2(T1)$ aktiválási entalpiája 8.3 kJ/mol-lal kisebb, mint az MNI-Glu-ra kapott érték, ezért arra következtethetünk, alkalmazva az exponenciális összefüggést is, hogy a DNI-Glu kb. 10-szer kevesebb időt tölt az E(T1) állapotban, mint az MNI-Glu, így az utóbbi 10-szer nagyobb valószínűséggel gerjesztődik le a nem kívánt H(S0) szintre. A teljes körfolyamatot az **5.9. ábra** jobb oldalán mutatom be, ahol összehasonlítom az MNI-Glu (**100**) illetve a DNI-Glu (**101**) vegyületekre kapott elméleti számítások eredményeit, feltüntetve az átalakulások becsült valószínűségét is. Ezen feltüntettem, hogy az MNI-Glu tízszer gyakoribban végzi a kémiai haszontalan körfolyamatot, mint az analóg DNI-Glu.

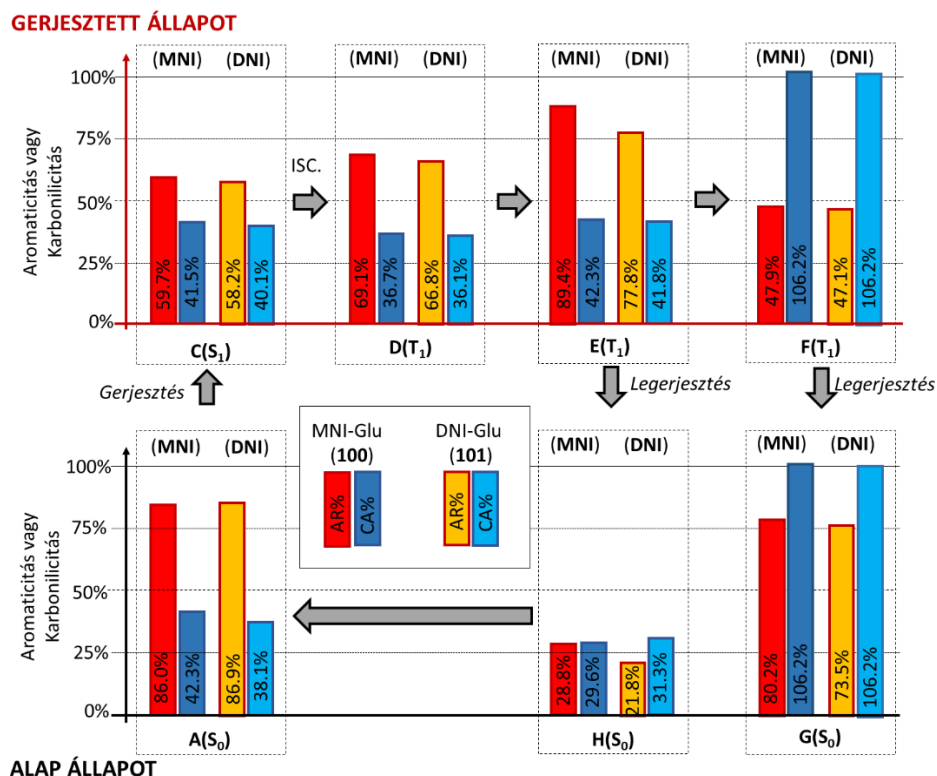
A DALTON 2.0 program segítségével [104] B3LYP/6-31G(d,p) elméleti szinten [xxi-a] megbecsültük az MNI-Glu és a DNI-Glu kétfoton keresztmetszetét (σ), ami megmutatja, hogy a vizsgált molekula milyen hatékonysággal abszorbeálja a fotonokat. Kiszámítottuk az átmeneti momentum (TP) tenzor komponensét. Az S_{xx} a legmagasabb tenzorkomponens az MNI-Glu-ra és a DNI-Glu-ra, a többi S komponens elhanyagolhatónak tekinthető, így megállapítható, hogy az x tengelyen ábrázolható NO₂ és OMe csoportok közötti töltéstranszfer antennaként működik (**5.9. ábra**). Az eredmények szerint a DNI-Glu (**101**) 4.3-szor nagyobb σ értéket adott, mint az MNI-Glu (**100**), ami nagymértékben és pozitívan befolyásolja a DNI-Glu fotokémiai folyamatát.



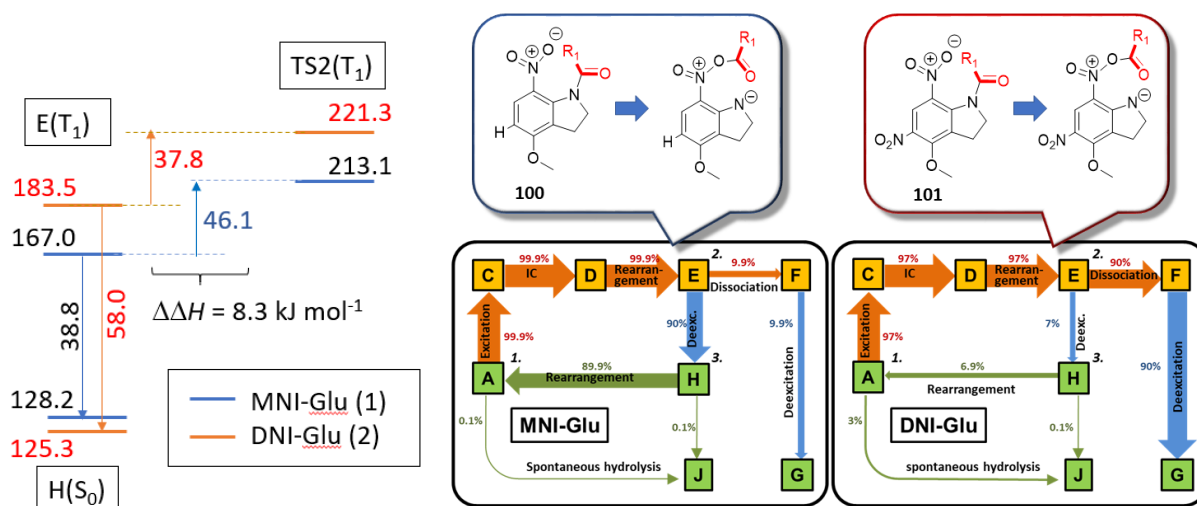
5.6. ábra. Az MNI-Glu és DNI-Glu számított fotokémiai reakciómechanizmusa B3LYP/6-31G(d,p)/PCM(MeCN)



5.7. ábra. Az MNI-Glu és DNI-Glu számított fotokémiai reakciómechanizmusa B3LYP/6-31G(d,p)/PCM(MeCN)

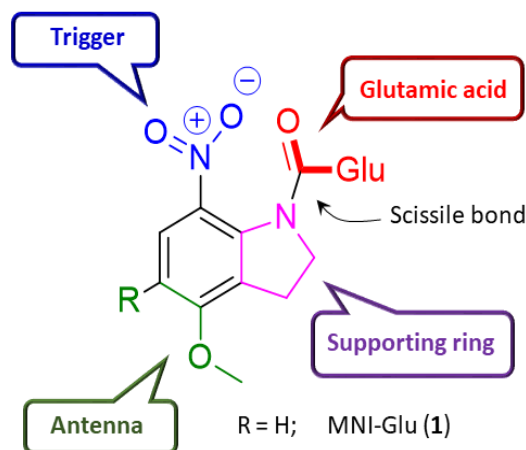


5.8. ábra. Az MNI-Glu-ra (**100**) és DNI-Glu-ra (**101**) számított aromaticitás (AR%) és karbonilitás (CA%) értékei B3LYP/6-31G(d,p) elméleti szinten rendszerkémiai eszközökkel.



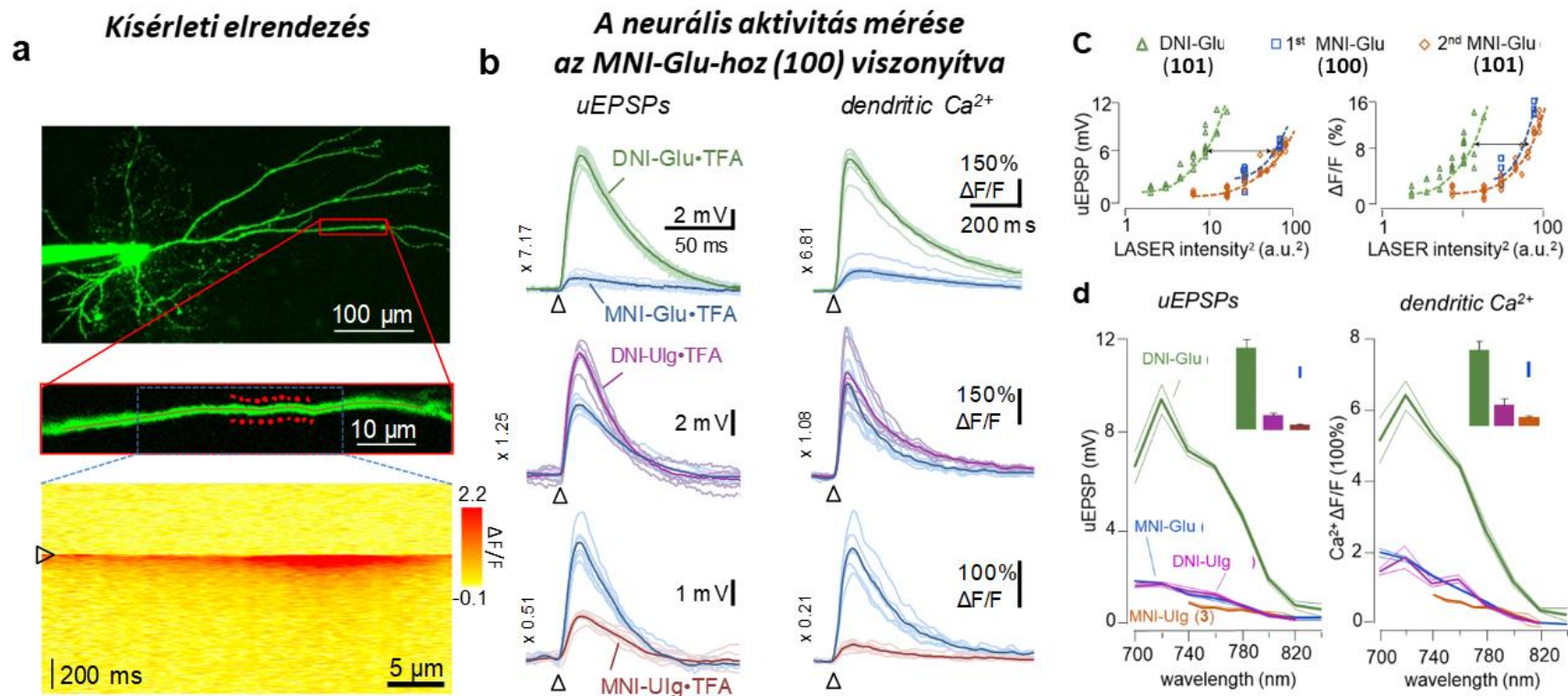
5.9. ábra. Az MNI-Glu (**100**) és DNI-Glu (**101**) egyszerűsített fotokémiai reakciómechanizmusa a kvantum termelés illusztrálására. Az MNI-Glu (**100**) és DNI-Glu (**101**) relatív reakcióentalpiái H(S₀), E(T₁) és TS2(T₁), melyek meghatározzák a folyamatok kvantumtermelését (QY).

Az MNI-Glu (**100**), DNI-Glu (**101**), MNI-Ulg (**112**) és DNI-Ulg (**113**) molekulákra vonatkozó neurobiológiai méréseket Pálfi Dénessel és Chiovini Balázssal végeztem a Kísérleti Orvostudományi Intézet Kétfoton kutatócsoportjában Femtonics kétfoton lézerpásztázó mikroszkóp segítségével. A méréseink szerint a DNI-Glu hatékonysága több, párhuzamos módszerrel igazolva lett, azonban ezeket az eredményeket csak érintőlegesen mutatom be ebben a dolgozatban.



5.10. ábra. Az MNI-Glu illetve a DNI-Glu molekula funkciók szerinti felépítése.

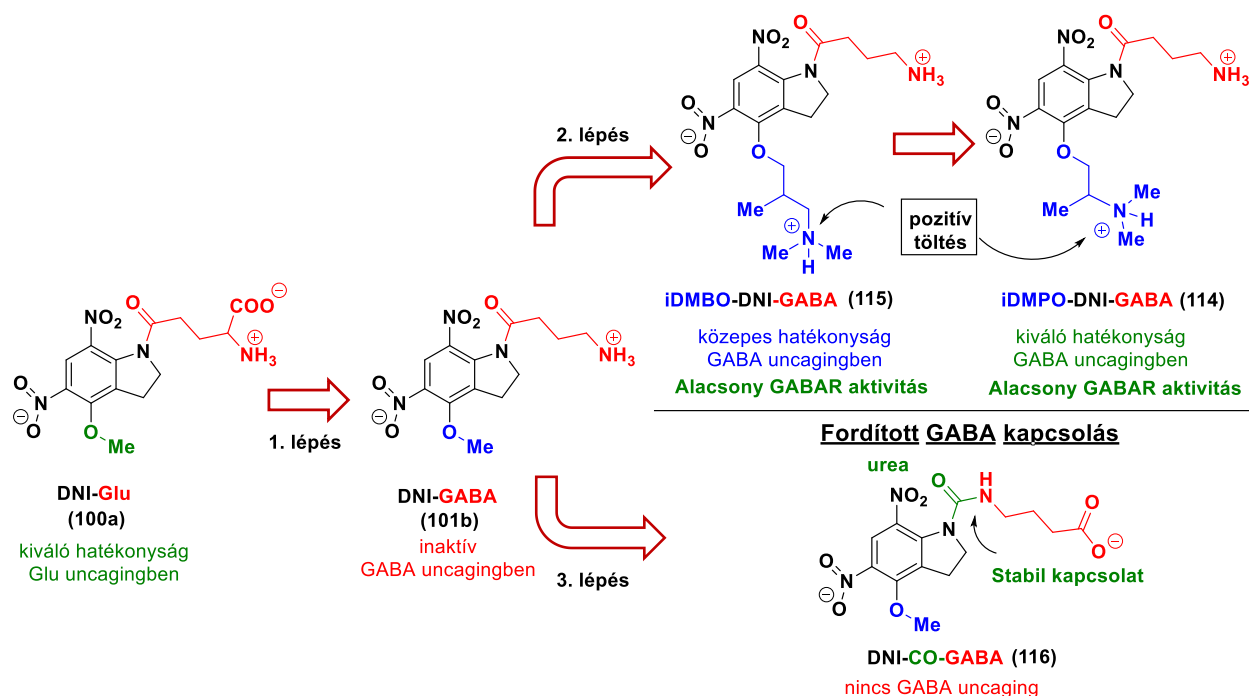
Az in vitro, izolált agyszöveten ugyanazon a neuronon, precíziósan, egy pontban (A módszer; 5.12. ábra. bal oldal/a; piros pontok) végzett szekvenciális mérések (+MNI-Glu $\rightarrow$ mosás $\rightarrow$ +DNI-Glu $\rightarrow$ mosás $\rightarrow$ +MNI-Glu $\rightarrow$ mosás $\rightarrow \rightarrow \rightarrow$ ismétlés) történtek növekvő lézerintenzitások mellett (5.12. ábra. bal oldal/b). A szomatikus posztzinaptikus potenciál (uEPSP) és a Ca-ion jelnövekedésekből adódó különbségekből egyértelmű, hogy ahhoz, hogy az MNI-Glu (100) is azonos aktivitásértékeket adjon, mint a DNI-Glu (101), 7.17 ± 0.84 -szoros lézerintenzitás szükséges ($p < 0.00001$, $n = 10$). Analóg méréseket elvégeztük az MNI-Ulg (112) és a DNI-Ulg (113) vegyületekkel is az MNI-Glu-hoz (100) viszonyítva, az eredményeket az **5.11. ábrán** tüntettem fel. Az uncaging kísérletet elvégeztük változó gerjesztő hullámhossz mellett is (B módszer; 5.12. ábra. jobb oldal), ahol a válaszok 5.47 ± 0.49 -szeresére növekedtek ($p = 0.001$, $n = 8$) a DNI-Glu-ra (101), és 1.25 ± 0.04 ($p = 0.003$, $n = 3$) a DNI-Ulg-ra (113) és 0.51 ± 0.07 -szeresére ($p < 0.001$, $n = 4$) csökkentek MNI-Ulg (112) jelenlétében az MNI-Glu-hoz (100) viszonyítva.



5.11. ábra. A DNI-Glu (101), DNI-Ulg (112) és MNI-Ulg (113) *in vitro* neurobiológiai hatékonyságmérései az MNI-Glu-hoz (100) viszonyítva. **a) balra)** Egy izolált neuron Fluo-4-gyel és Alexa 594-gyel feltöltve DNI-Glu-tal történő (101, 2.5 mM) uncaging kísérlet alatt és a dendrikus tartomány kinagyítása. Szomatikus posztszinaptikus potenciál (uEPSPs) és a Ca-ion tranziensek a vegyületek mérése közben. A vastagon szedett betűt a mérési átlagokat mutatják (*B módszer*). **c) jobbra fent)** Uncaging vegyület mérése változó gerjesztő lézerintenzitás mellett (*B módszer*), a szomatikus posztszinaptikus potenciállal (uEPSPs) és a Ca-ion tranziensekkel bemutatta MNI-Glu (100, kék négyzet) és DNI-Glu (101, zöld háromszög), illetve újra az MNI-Glu (100, narancs rombusz). **d) jobbra lent)** uEPSPs (*bal*) és dendritikus Ca-ion tranziensek (*jobb*) a hullámhossz függvényében az az MNI-Glu-hoz (100) viszonyítva.

A caged neurotranszmitterek területén tovább folytattam a kutatást és további lehetőségeket dolgoztam ki kollegáimmal, amelyek lehetővé teszik a gátló neurotranszmitterek felszabadításának precíz térbeli és időbeli szabályozását kétfoton aktiváció révén [xxi-b]. Az előző fejezetben bemutatott caged glutamát vegyületek az irodalomban széles körben kutatták, azonban a rokon cage-GABA (**101b**) esetében egyértelműen biológiai hatékonysági problémák merültek fel. 2021-ben az általunk publikált iDMPO-DNI-GABA (**114**, **5.12. ábra**); [xxii-b], egy újszerű, magas hatékonyságú caged-GABA vegyületet, amelyet epilepsziakutatásban való alkalmazásra fejlesztettünk. A kutatás célja egy új kétfotonos caged GABA vegyület tervezése és szintézise volt, amely kedvezőbb farmakológiai tulajdonságokkal rendelkezik. Hipotézisünk szerint az egyszerűen levezethető és általunk elő is állított MNI-GABA (**100b**) és DNI-GABA (**101b**) sikertelensége annak volt tudható ezek a molekulák még szignifikáns biológiai hatást mutatnak. Ennek tükrében a tervezés során kétféle oldallánc-hosszt vettünk figyelembe, propil (**115**) és etil - amint (**114**), annak értelmében, hogy a cage vegyület spontán aktivitását visszaszorítsuk. Terveztünk egy fordított kapcsolási módot is (**116**), ahol a karbonsav helyet a GABA aminocsoportja egy urea típusú kötésen keresztül kapcsolódik a DNI alapvázhoz. A vegyületeket több lépéses szintézissel állítottuk elő, amelyben dinitroindolin (DNI) alapvázat alkalmaztunk a kedvező fotofizikai tulajdonságai miatt. A molekula validálását kvantumkémiai modellezéssel és elektrofiziológiai módszerekkel, továbbá neurobiológiai alkalmazhatóság epileptikus hálózatok aktivitásának modulálásában vizsgáltuk. A kvantumkémiai modellezés során kimutattuk, hogy a beépített kationos oldallánc jelentősen növelte a kétfotonos abszorpciós hatékonyságot, miközben csökkentette a membránpermeabilitást. A 2-metil-etil oldallánc (**114**) a számítások szerint jóval hatékonyabbnak bizonyult, mint a propil oldallánc. A hatékonyság vizsgálatához patch-clamp elektrofiziológiai méréseket és kalcium imaging-et használtunk normál egér agyszelet kortikális neuronjain, valamint epileptikus transzgénikus GCaMP6f egér agyszeleteken. Mind a DNI-GABA (**101b**), mind a két oldallánccal rendelkező GABA (**114,115**) és a DNI-CO-GABA (**116**) azonos tesztben összehasonlíthatóan került vizsgálatra. A vizsgálatok kimutatták, hogy az iDMPO-DNI-GABA jelentősen javította a 2P uncaging hatékonyságát, és gerjesztés hatására reprodukálható gátló hatást fejtett ki az idegi aktivitásra és hatékonyan blokkolta mind a spontán, mind a kiváltott epileptikus aktivitást, lehetővé téve az idegi aktivitás szelektív kétfotonos modulálását. Az újonnan bemutatott iDMPO-DNI-GABA [xxi-b] jelentős előrelépést jelent a gátló neurotranszmisszió optogenetikai szabályozásában, és új lehetőségeket nyit az idegi hálózatok és neurológiai

betegségek vizsgálatában, amelyet egy Nature Communication cikkben is bemutattunk [xxi-c]. Az iDMPO-DNI-GABA jelenleg is termékként kerül értékesítésre.

Kiindulási pont**Glu → GABA**

5.12. ábra. Az iDMPO-DNI-GABA (114), az iDMBO-DNI-GABA (115) és a DNI-CO-GABA (116) fejlesztési stratégiája.

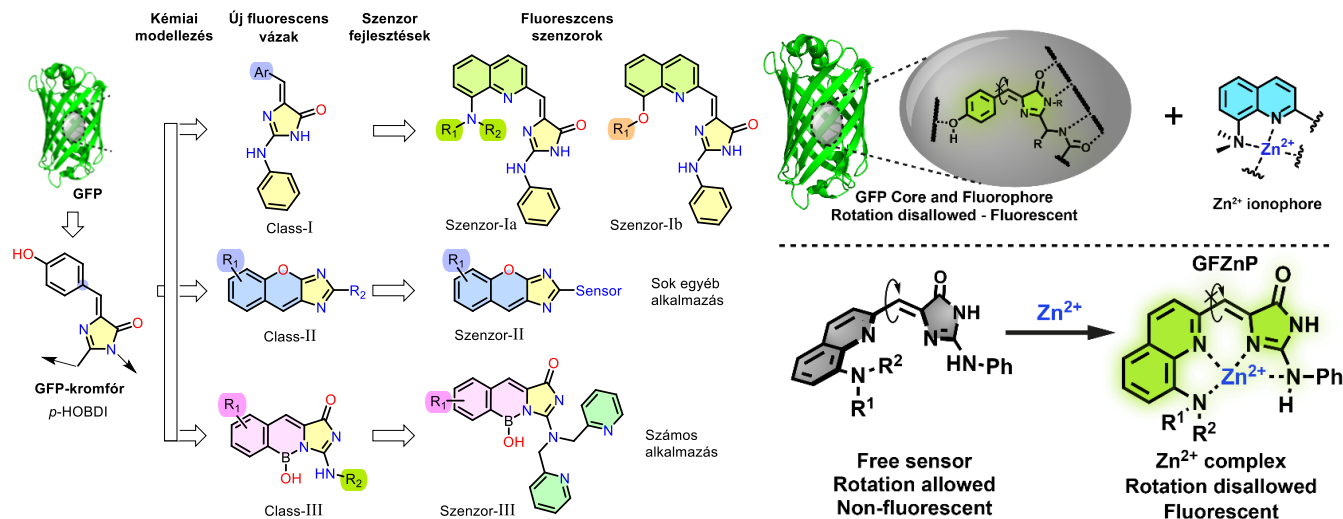
5.1.2 Elektronikusan gerjesztett állapotú szenzormolekulát és kioltással járó mechanizmusai

Ebben a fejezetben egy rövid szemelvényben kísérlem bemutatni az általam fejlesztett egyedi fluoroforokat és az ezekből származtatott *turn-on* szenzormolekulákat, amely kutatói munkám idejét igen nagy részét kitöltötte. Munkám során vizsgáltam ezen vegyületek fotokémiai folyamatainak mechanizmusait, hogy jobban megértsük a fluoreszcencia kioltásának és az emissziójának folyamatait. Kutatásom célja az volt, hogy feltárjuk azokat a szerkezeti és környezeti tényezőket, amelyek meghatározzák a fluoroforok szabályozott kioltását. Az így nyert eredmények hozzájárulnak a szenzorok érzékenységének és szelektivitásának optimalizálásához, valamint új molekulatervezési stratégiák kidolgozásához.

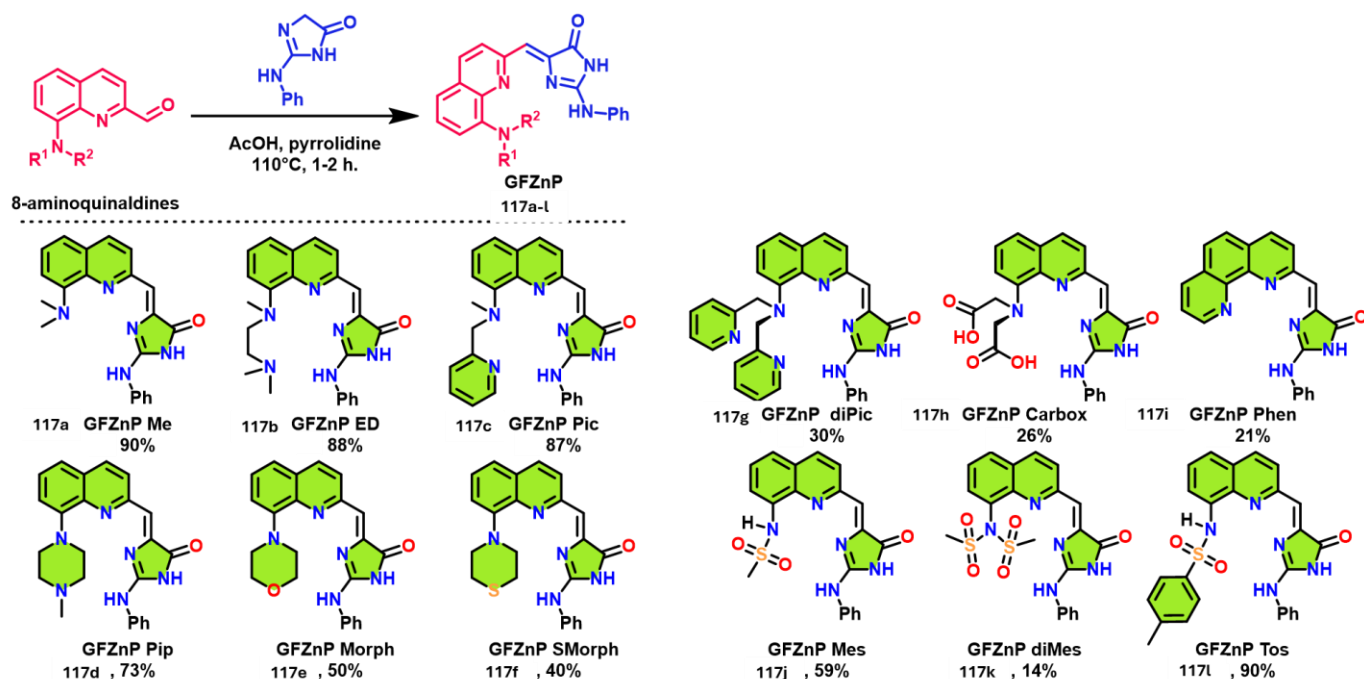
Az olyan esszenciális ionok, mint a Ca^{2+} - vagy a Zn^{2+} -ionok kimutatása kiemelt tudományos érdeklődésre tart számot, mivel ezek az emberi szervezet legfontosabb fiziológiás ionjai közé tartoznak, és számos biológiai folyamatban kulcsszerepet játszanak [105]. Ezen ionok koncentrációjának ingadozását kapcsolatba hozták diagnosztikai vagy terápiás területekkel, például neurobiológiai betegségekkel, daganatos elváltozásokkal és vírusfertőzésekkel, például a SARS-CoV-2 [106]. A kétfotonos fluoreszcens mikroszkópia (2PM) speciális fluoreszcens szenzorokkal kombinálva hatékony módszert biztosít ezeknek az ionoknak az élő rendszerekben történő monitorozására, lehetővé téve a mélyebb szöveti detektálást nem-invazív módon [107].

Az elmúlt években három új fluoreszcens kémiai szenzorcsaládot terveztem és fejlesztettem ki kollégáimmal, elsősorban a Zn^{2+} -ion detektálására [xxii-a–c]. Bár néhány kereskedelmi Zn^{2+} ionszenzor elérhető, ezek gyakran alacsony gerjesztési hullámhosszokkal, gyenge oldhatósággal, alacsony fluoreszcens intenzitással vagy nem kielégítő szelektivitással rendelkeznek, valamint magas árral. [108] A Zn^{2+} -ion a második leggyakoribb ion az élő szervezetekben, és az egyik legfontosabb jelátviteli elem. Ezen új szenzorok mind az új kémiai alapvázaira épülnek (I., II. és III. osztály; **5.13. ábra Bal**). A szenzortervezés során a zöld fluoreszcens fehérje (GFP) kromofórjából inspirálódtam. A GFP kromofórja (*p*-HOBDI) a natív fehérjében erős fluoreszcenciát mutat, mivel ennek konformációja rögzített. [109] Szabad állapotban azonban ugyanez a kis molekula a belső rotációja miatt a potenciális fluoreszcenciáját kioltja. A fluoreszcens alapváz és a szenzormolekula tervezése során abból indultam ki, hogy a szabad rotáció mellett a fluorofor kikapcsolt állapotban van, de ha megfelelő analit (pl Zn^{2+}) beköt a kialakított kötőzsebbe, akkor a szenzor be fog kapcsolni és gerjesztés hatására fluoreszkálni kezd.

Jelen dolgozatban részletesen csak a 8-amino-kinolinok a Class-I családdal történő kombinálását mutatom be, amely elvezetett az első szelektív Zn^{2+} ionofór szenzorcsaládhoz (Szenzor-I, **5.13. ábra Jobb**) [xxii-a]. Feltételeztem, hogy egy szabadon forgó és így önkioltó 8-amino-kinolin-GFP keretrendszer erős komplexet képezhet Zn^{2+} -ionnal, megakadályozva a szerkezet rotációját, és így fluoreszcenciát eredményez. A molekulamodellezés során 12 molekulát választottunk ki szintézisre, melyeket sikerrel előállítottunk és a publikációban GFZnP (**117a-I**) néven mutattuk be (**5.14. ábra**). A kezdeti vizsgálatok során részletes fotofizikai elemzést végeztünk, és megvizsgáltuk a szerkezet és spektroszkópiai tulajdonságok kapcsolatát.



5.13. ábra. Bal: Három új, GFP alapú fluoreszcens kemoszenzor család tervezése és fejlesztése [xxii-a,b,c]. **Jobb felső:** A Class-I család működési elve. A GFP és kromoforjának kémiai szerkezete, valamint a 8-aminokinolin-cink-komplex. **Jobb Alsó:** az előállított fluoreszcens szenzor mechanizmusának koncepciója.



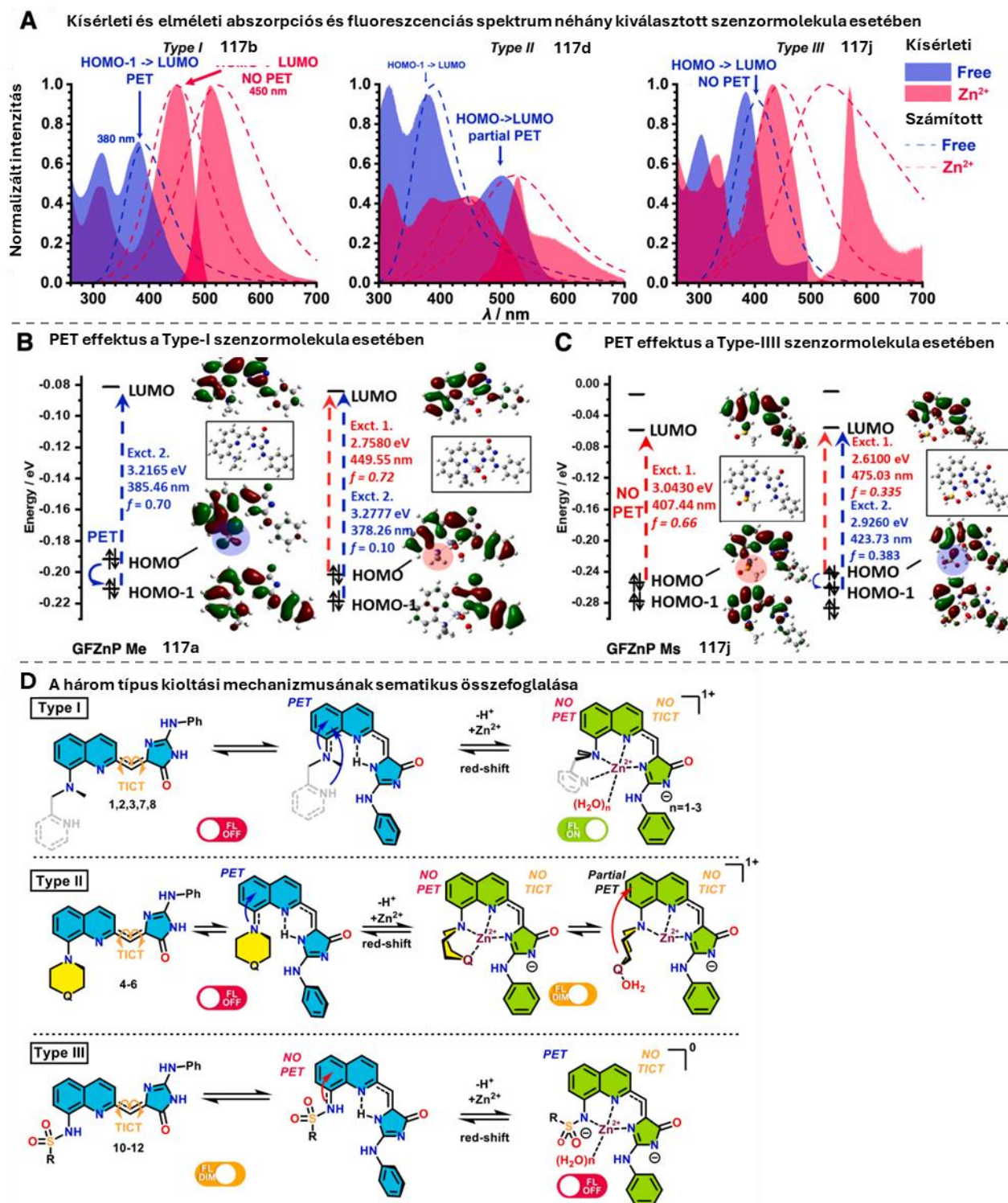
5.14. ábra. A Class-I családba tartozó új Zn^{2+} szenzorok (117a-l) vázlatos kémiai szintézise, az előállított származékok neve és izolált hozamok.

A szerkezet és spektroszkópiai tulajdonságok összefüggéseit DFT számítások segítségével is vizsgáltuk (**5.15. ábra A-C**). A vegyületek egyszerű oldalláncokkal mutatták a legnagyobb fluoreszcenciafokozási tényezőt (FEF) és a legjobb fényességet. Ezért a legjobban teljesítő vegyületeket részletesebb vizsgálatnak vetettük alá. A fluoreszcens válasz a kötődés hatására azonnal kialakult, és a GFZnP Me kivételével a fluoreszcenciajel stabil maradt az idő előrehaladtával. A ciklikus oldalláncokat tartalmazó vegyületek sokkal rosszabb fotofizikai tulajdonságokat mutattak, gyengébb fluoreszcencianövekedéssel és kisebb fényerővel (**5.15. ábra A**). Érdekesség, hogy a szulfonamidok szabad formájukban erősebb fluoreszcenciát mutattak, amely a kötődés során enyhén csökkent, így negatív FEF értékek adódtak. A mezil- és tozil- csoportot tartalmazó próbák abszorpciós spektrumában vörös eltolódás figyelhető meg, ami megerősíti, hogy ezek a vegyületek továbbra is képesek a Zn megkötésére. Ezzel szemben a bisz-mezil származék nem mutat kötődést. Az elemzés alapján a próbákat három csoportba soroltuk, úgymint Type-I: egyszerű alkil oldalláncokat és fenantrolin alapú származékokat tartalmazó vegyületek, melyek jó fluoreszcencianövekedést és fényerőt mutatnak; Type-II. típus: ciklikus oldalláncokat tartalmazó vegyületek, gyenge fluoreszcenciával. Végül a Type-III tartalmazza a szulfonamidok melyek erős alapfluoreszcenciával rendelkeznek, de nem mutatnak jelentős fluoreszcens választ, azonban a Type-II szenzorok gyenge válasza, illetve a Type-III szenzorok fordított viselkedése nehezen volt magyarázható a kiinduló hipotézissel, amely a GFP-magszerkezet forgásának rögzítésén alapult (**5.15. ábra A**). A fluoreszcencia érzékelési mechanizmusának kielégítő feltárásához elméleti módszereket vettem be, meghatároztuk a komplexképződés entalpiáit (ΔH_c) és a szabad illetve kötött állapotú geometriákat. A szabad szenzorok egy belső hidrogénkötéssel stabilizált zárt geometriát preferáltak (**5.15. ábra**), míg a komplexek protonvesztést követően hexakoordinált 1:1 M:L arányú szerkezetet vettek fel, vízmolekulák által kitöltött koordinációs helyekkel. Ezt a szerkezetet az NMR és HRMS spektrumok is megerősítették, melyek szinte kizárólag $[M+Zn^{2+}-H]^+$ ionokat tartalmaztak.

A kiinduló hipotézis szerint a fluoreszcencia kioltása egy belső csavart töltésáthelyezési (TICT) mechanizmuson keresztül valósul meg (**5.15. ábra C**), ahogy azt korábbi irodalmi adatok is alátámasztják. A számítások sem zárják ki ezt a lehetőséget, bár az S_1 állapotbeli kettős kötés menti rotációs gát mérsékelten akadályozott (53 kJ/mol), így egyéb mechanizmusok is szerepet játszhatnak.

A 380 nm-en mért abszorpciós maximumhoz tartozó energiaszint különbség a szabad Type-I. típusú vegyületek esetében a HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO átmenethez köthető (5.15. ábra B), lehetővé téve a fotoindukált elektronátvitelt (PET), amely kioltást eredményez. A kötött állapotban azonban a HOMO $\rightarrow$ LUMO átmenet válik dominánssá, ami megfelel az észlelt 450 nm-es sávnak, megszünteti a PET-et, és helyreállítja a fluoreszcenciát. Az elméleti és kísérleti hullámhosszok pontos egyezése azt sugallja, hogy a Type-I. típusú érzékelők kiváló hatékonysággal működnek, mivel nemcsak TICT, hanem PET mechanizmus is hozzájárul az érzékeléshez. A Type-II. típus esetében a szabad formában is megfigyelhető a HOMO $\rightarrow$ LUMO átmenet (500 nm), ami csak részleges PET kioltást jelez, csökkentve ezzel a FEF-et. Továbbá a számított ΔH_c sorrend alapján a Type-II. gyenge komplexeket képez, amelyekben egy vízmolekula kiszoríthatja a távoli heteroatomot, így a gyűrű átbillen a preferált szék konformációjába. Ebben a komplexben a távoli heteroatom továbbra is PET kioltást idézhet elő, magyarázva a II. típusú vegyületek gyengébb FEF értékét. A Type-III. típus esetében fordított trend figyelhető meg, a komplexekben a HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO, míg a szabad próbákban a HOMO $\rightarrow$ LUMO átmenet dominál, ami jelzi, hogy a PET kioltás inkább a kötött állapotban történik, ami a fluoreszcencia csökkenését okozza. Összefoglalva, a feltételezett TICT mechanizmuson túlmenően a PET is fontos szerepet játszik a GFZnP próbák érzékelésében, és a szerkezeti jellemzők határozzák meg a három szenzortípus közötti különbséget.

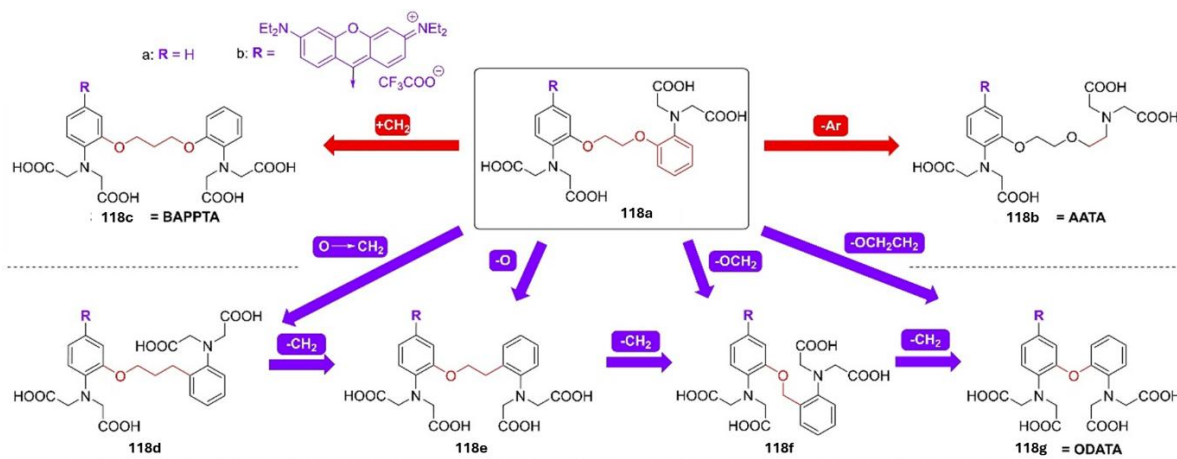
A gondosan kiválasztott szenzorok alkalmazhatóságát biológiai mintákon végzett kétfotonos mikroszkópiás kísérletekkel igazoltuk. A legjobb tulajdonságokkal rendelkező vegyületeket in vitro kísérletekben is tanulmányoztuk. Az epifluoreszcenciás és kétfotonos képalkotási kísérletek igazolták három szenzor sokoldalú alkalmazhatóságát, hozzájárulva a Zn^{2+} biológiai kimutatására szolgáló képalkotási eszköztár bővítéséhez.



5.15. ábra. A: Válogatott kísérleti és elméleti spektrumok, amelyek rávilágítanak a GFZnP (117) három típusa közötti különbségekre. B,C: A fluoreszcencia kioltásának feltételezett mechanizmusa a három típusú érzékelőben (Type I–III) a PET mechanizmus esetén

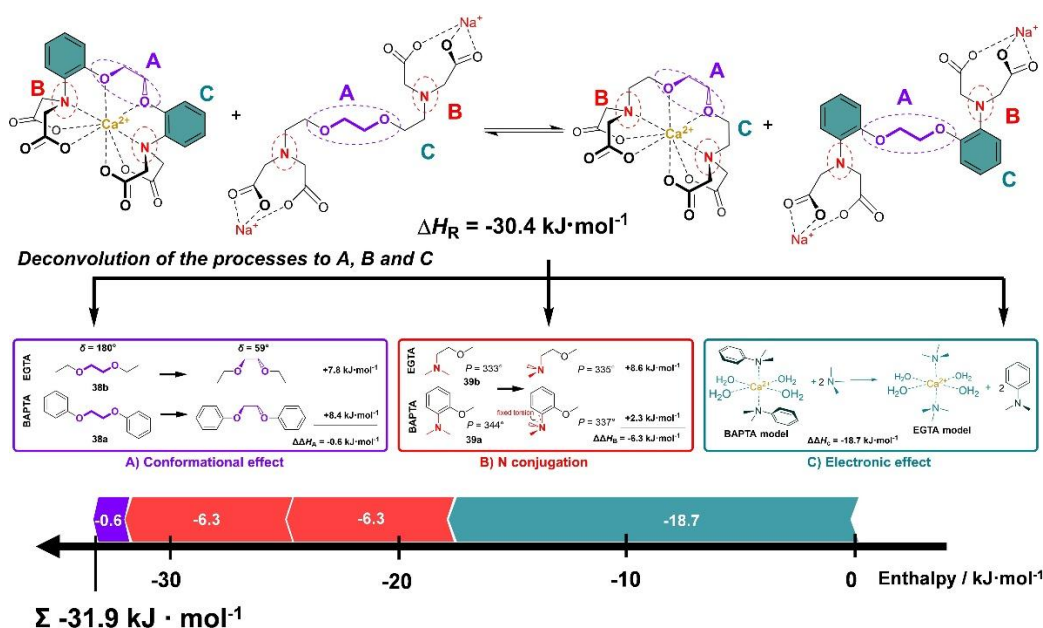
5.1.3. BAPTA-analógok fluoreszcens módosítása és kalciumkötő képességének vizsgálata szerkezet–hatás összefüggések és számítási modellezés alapján

A Ca^{2+} ionok kimutatása a modern neurobiológiai kutatás egyik sarokköve, amelynek azonban számos egyéb farmakológiai vonatkozása is lehet, például a vírusfertőzések területén. [110] A Ca^{2+} szenzorok fejlesztése során a BAPTA egységet korábban hagyományosan változatlan formában alkalmazták. [111, 112] Ebben a munkában az ionofór szisztematikus szerkezeti módosítását végeztük el, és hét új fluoreszcens BAPTA-analógot sikeresen szintetizáltunk (**118**). Vizsgáltuk a linker hosszának, az oxigénatomok számának és a gyűrűk módosításának hatását, amelyek mind jelentősen befolyásolták a vegyületek tulajdonságait (5.16. ábra, **118a-f**). Az új vegyületek spektrofizikai jellemzését elvégeztük, különös tekintettel a gerjesztési és emissziós hullámhosszakra, valamint az abszorbancia és fluoreszcencia intenzitására kalciumion (Ca^{2+}) jelenlétében és hiányában. A kalcium iránti affinitást fluoreszcencián alapuló titrálás alapján határoztuk meg. Összességében az optimális lánc hossz, a megfelelő üregméret és az előnyös dinamikai tulajdonságok mind hozzájárulnak a BAPTA hatékony kalciumkötő képességéhez. A szerkezet–hatás kapcsolatokat vizsgálva megállapítottuk, hogy még egy távolabb elhelyezkedő gyűrű is képes elnyomni a fluoreszcenciát Ca^{2+} jelenlétében, amennyiben nincs közvetlenül kapcsolódó oxigénatom a gyűrűhöz. Az éles Ca^{2+} fluoreszcencia titrációs görbe (ODATA) és az intenzív fluoreszcens emisszió miatt ezek a vegyületek ígéretes diagnosztikai alkalmazási lehetőséget jelentenek.



5.16. ábra. A BAPTA szerkezetének szisztematikus módosítása rövidebb linkerekkel (ODATA), mint a korábban közölt módosítások, valamint egy fenilcsoportot tartalmazó származék (AATA).

Ezt követően egy átfogó kvantumkémiai számításos vizsgálatot is végeztünk, amely rávilágított a szerkezet szerepére a komplexképződés folyamatában (5.17. ábra). A kapott számításos eredmények szerint az oldószer polaritása jelentős hatással van a keletkező Ca^{2+} -komplexek geometriájára. Apoláris környezetben (vagy vákuumban) az aszimmetrikus, hexakoordinált forma kedvezőbb, míg poláris oldószermodell esetén a szimmetrikus, oktakoordinált elrendezés válik dominánssá. A szerkezeti elemzés megerősítette, hogy a koordináló nitrogénatom hibridállapota és elektronos környezete alapvetően meghatározza a BAPTA és EGTA Ca^{2+} -kötő képessége közötti különbséget. Ez a tanulmány nemcsak a BAPTA hatékony Ca^{2+} kötési mechanizmusát magyarázza meg, hanem új lehetőségeket is nyit célzott érzékelési alkalmazásokhoz (5.17. ábra). Összefoglalva: a BAPTA esetében ideális a gyűrűk közötti lánchossz, az üregméret, valamint a kedvező dinamikai tulajdonságok, amelyek együttesen teszik hatékonná a kalciumkötésben.



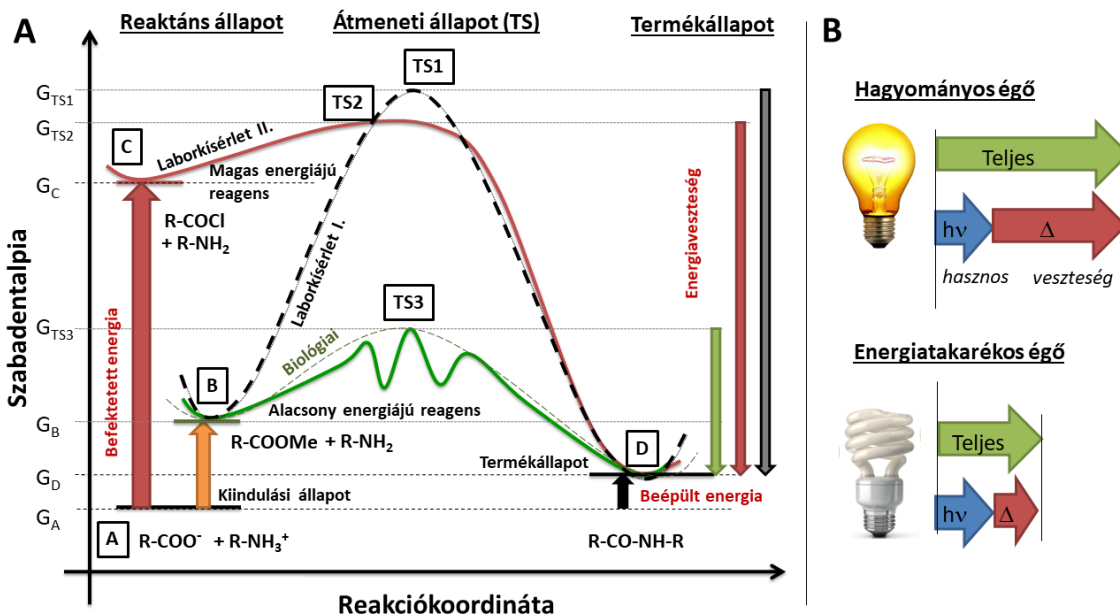
5.17. ábra. A kalciumion komplexképzési folyamata EGTA-val BAPTA jelenlétében. Ezt a folyamatot három fő dekonvolúciós folyamat modellezi A: konformációs változások, B: nitrogénkonjugációs különbségek, C: elektronikus hatások. A megfelelő entalpia értékeket M062X/6-31G(d,p) elméleti szinten számítottam ki.

Számításaim alapján felvettem annak lehetőségét is, hogy ebben az utóbbi kelátorban egyedi kötési mód – például dimerkomplex-képződés – valósul meg. Munkánk tehát nemcsak a BAPTA Ca^{2+} -megkötési hatékonyságának okait tisztázza, hanem új irányokat is nyit célzott érzékelőmolekula-fejlesztésre. A fotokémiai mechanizmusok vizsgálata során *turn-on* szenzorokat fejlesztettünk,

hogy jobban megértsük a fluoreszcencia kioltásának és emissziójának folyamatait. Kutatásom célja az volt, hogy feltárjam azokat a szerkezeti és környezeti tényezőket, amelyek meghatározzák a fluorofórok fénykibocsátásának csökkenését. Az így nyert eredmények hozzájárulnak a szenzorok érzékenységének és szelektivitásának optimalizálásához, valamint új tervezési stratégiák kidolgozásához.

5.2. Biokémiai szempontból fontos reakciók és ezek működési mechanizmusai

A biológiai folyamatok sokszor kivételes energiahatékonysággal működnek az ember által kivitelezett kémiai eljárásokhoz képest, ami azt jelzi, hogy a biológiai anyagátalakítás lényegesen hatékonyabb energetikai szempontból, mint az ipari termelés során elért hatások [XXIV]. A biológiai folyamatok kivételességét az is tükrözi, hogy minden biokémiai reakció ugyanabban a kisméretű sejtben, azaz reaktorban megy végbe, ugyanazon a hőmérsékleten, mindenféle külső hűtés és fűtés nélkül. Ezzel ellentétben az ember által kivitelezett laboratóriumi vagy ipari folyamatok során az egyes lépések elkülönített reakcióterekben végzik igen széles tartományban változtatva a reakcióhőmérséklet ($-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $+200\text{ }^{\circ}\text{C}$), miközben intenzív hűtést és fűtést is alkalmaznak. Ellentétben a biológiai folyamatokkal, az emberi tevékenység számos, nagy energiatartalmú és rendkívül reaktív reagenst alkalmaz, mint például savkloridok vagy LiAlH_4 , stb (5.18. ábra; piros vonal). Az exoterm reakciók (pl. a redukciós és oxidációs folyamatokban) során felszabaduló és az intenzív hűtés által elvezetett hő a kevésbé hatékony humán energiamenedzsmentet reprezentálja. Ilyen mennyiségű energiaszabadulás megoldhatatlan problémát jelentene, ezért elkerülendő a természetben lezajló biokémiai folyamatok során. A biológiai és az emberi energiahatékonyság-különbség mögött két okot fedeztem fel. Elsőként, a biológiai reakciókban alacsony energiájú (ezért stabil) intermedierek alakulnak át „jól tervezett”, igen hatékony katalizátorok (enzimek) által, így az aktiválási gátak alacsonynak adódnak (5.18. ábra; zöld vonal), ami megengedi a folyamatok szobahőmérsékleten történő hatékony lefolyását. Másodsorban, az élő szervezetekben alkalmazott ún. „bioreagensek” szintén alacsony energiatartalommal rendelkeznek (pl. NAD^+ , FAD, ATP, CoA, stb.) és éppen csak annyi energiatermelést okoznak, amennyi könnyen elvezethetők a sejtekből. A későbbiekben bemutatom a NAD^+ és FAD példáján, hogy a biokémiai redox reakció során felszabaduló energia egy jó része a reagensmaradék szerkezetében tárolódik el későbbi felhasználásra, így a reagens-reagensmaradék rendszer egy „molekuláris energiatartályként” üzemel.



5.18. ábra. A) A két laboratóriumi (I. fekete szaggatott; piros) és a biokémiai kísérlet (zöld) szabadentalpia-profil változásai. **B)** A hagyományos és az energiatakarékos égő energiaprofiljainak sematikus összehasonlítása.

Hogy a két, a természeti és a laboratóriumi folyamatokat energetikailag összehasonlítsuk egymással, egy általános amid képződési folyamat segítségével mutatom be vázlatosan a reakciók során lejárvó energiaváltozásokat [113]. Ebben az esetben a kiindulási reagens a karbonsav, míg a kiindulási reaktáns egy amin ($R-COOH + R-NH_2 \rightarrow R-CO-NH-R + H_2O$). Az **5.18. ábrán** és az **5.6. táblázatban** két, nem katalizált laboratóriumi folyamatot (fekete szaggatott és piros vonal) hasonlítok össze sematikusán egy enzimkatalizált biológiai folyamattal (zöld vonal). Az elképzelt reakció során az amin és karbonsavat pusztán összekeverve a sav megprotonálja az amin ($R-COOH + R-NH_2 \rightarrow R-COO^- + R-NH_3^+$) és egy oldott formájú só képez, és ez csökkenti a rendszer szabadentalpiáját (ΔG). Ahhoz, hogy egy reakció nem extrém körülmények között hatékonyan le tudjon folyni, fontos, hogy a termékállapot szabadentalpia értéke alacsonyabb legyen, mint a kiindulási állapoté. Általában azonban az jellemző, mint ahogy a jelen példa is mutatja, a kiindulási állapot (A állapot) alacsonyabb szinten fekszik, mint a termékállapot (B állapot). Ezt az szabadentalpia-különbséget nevezik a biokémikusok beépülő energiának, amihez egy jól definiált szabadentalpia-mennyiség beépítése szükséges ($\Delta G = G_D - G_A$).

Ahhoz, hogy az amidképződési reakció megindulhasson, a kiindulási sav reagenst egy magasabb energiájú, aktivált reagens állapotba kell hozni, ez a jelen példában az egyszerűség kedvéért legyen a karbonsav metilésztere (B állapot; $R-COO^- \rightarrow R-COOMe$). Laboratóriumi környezetben az első elméleti kísérletünk során (*Laborkísérlet I*; fekete szaggatott vonal), az észter reagens a reaktáns aminnal igen magas aktiválási értéken keresztül (TS_1) tud eljutni a termékállapotig (D), amit a reakció magas hőmérsékletével érhetünk el, ezt az energiaigényt külső fűtéssel kell betáplálni a reakció kivitelezése során. Ennek a *Laborkísérlet I* folyamatának energiaveszteségét az **5.18. ábra** jobb oldalán a fekete nyíl reprezentálja ($G_{TS_1} - G_D$), ami az átmeneti állapotot követő termékképződés során szabadul fel.

A második laborkísérlet során (*Laborkísérlet II*; piros vonal) a karbonsavat egy aktívabb reagenssé, savkloriddá ($R-COCl$; C állapot) alakítjuk, ebben az esetben egy jóval alacsonyabb aktiválási energián (TS_2) keresztül jutunk el a termékig. A reakció lefolyása ebben az esetben lényegesen hatékonyabb, ami a folyamat jelentős exotermicitásának is köszönhető ($G_{TS_2} - G_D$), ennek a többlethőnek az elnyerésére már hűtés szükséges. Ebben az esetben figyelembe kell venni, hogy a kiindulási savból ($R-COOH$; A) savkloridot kell gyártani ($R-COCl$; C), ami igen jelentős előzetes energiabefektetést igényel ($G_C - G_A$). Összeségében, ebben az esetben is elmondható, hogy a teljes folyamat szintén igen komoly energiaveszteséggel jár (piros nyíl, jobbra), mivel nagy mennyiségű energiát fektetünk be a magas energiájú reagens előállítására, ezt a nagy mennyiségű energiát elveszítjük azzal, hogy el kell vezetni a képződő reakcióhőt.

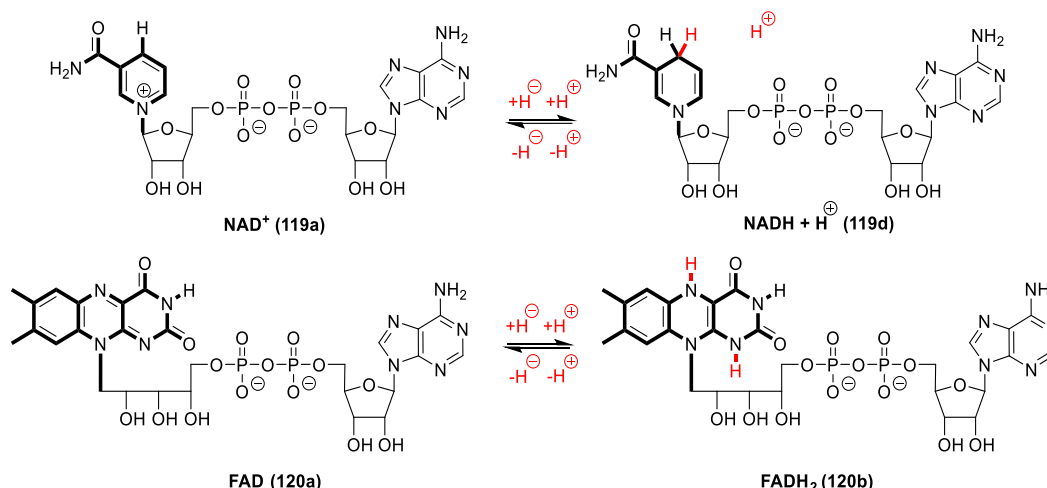
Az elméleti *Biokémiai* folyamat során, analóg módon a *Laborkísérlet I*-hez, a kiindulási savhoz (A) képest csak alacsony energiájú reagenst állít elő (B), majd ebből alakítja ki a terméket (D). Az enzimkatalizált reakció miatt a folyamathoz csak enyhe aktiválási gát társul (TS_3), így szobahőmérsékleten is lezajlik a folyamat. Az alacsony energiájú reagens és energiagát miatt ez egy igen takarékos energiagazdálkodást eredményez (zöld nyíl). Konklúzióként megállapítható, hogy a laboratóriumi munka során mi emberek hajlamosak vagyunk túllőni a reagensaktivitást. Természetesen ismeretes előttem is, hogy a laboratóriumi kísérletek során is számos katalizátort és hatékony megoldásokat dolgoztak ki (pl. kapcsolószerek az amidok kialakítására) a kémia elmúlt száz évében, azonban itt most sarkosan hangsúlyoztam ki a különbségeket.

5.6 táblázat. A két laboratóriumi és a biokémiai kísérlet és energiamenedzsmentjét összefoglaló és összehasonlító energiaváltozások, ami az **5.13. ábrán** kerül bemutatásra.

Folyamat	Folyamat	Befektetett energia	TS energia	Energia-veszteség	Reakció-sebesség	Konverzió
Laborkísérlet I (fekete szaggatott)	nem katalizált	alacsony $G_B - G_A$	magas $G_{TS1} - G_B$	magas $G_{TS1} - G_D$	kicsi	rossz
Laborkísérlet II (piros)	nem katalizált	magas $G_C - G_A$	alacsony $G_{TS2} - G_C$	magas $G_{TS2} - G_D$	magas	kiváló
Biokémiai kísérlet (zöld)	katalizált	alacsony $G_B - G_A$	alacsony $G_{TS3} - G_B$	alacsony $G_{TS3} - G_D$	magas	kiváló

Egy másik, életközeli analógia segítségével is szemléltetném az előzőekben vázolt gondolatmenetet. Ha összehasonlítjuk a hagyományos és energiatakarékos égőket, megállapíthatjuk, hogy a hagyományos égő ugyanakkora hasznos fénytjeljesítmény (**5.18. ábra, B, kék nyíl**) leadása mellett lényegesen több energiát vesz fel a környezetből (**zöld nyíl**), mint az energiatakarékos égő. Ennek okát abban találhatjuk meg, hogy a hagyományos égő a felvett energiának nagyobb részét pazarolja el hő formájában (**piros nyíl**), mint a kevesebb energiából gazdálkodó energiatakarékos.

E hosszabb, remélhetőleg gondolatébresztő bevezetőt követően megpróbálom megmutatni, hogy a „természet”-alkotta reagensek és reaktánsok képesek reverzibilis energiahordozóként üzemelni, melyek a reakció során felszabaduló vagy a reakcióhoz szükséges energiát a kémiai szerkezetükben elnyeljük vagy tárolják. A természetes molekulák működési elve visszatükrözheti a múltban történt molekuláris evolúció folyamatát is. E szerint csak azok a molekulák választódtak ki az evolúció során, melyek rendelkeznek energiatárolási képességgel. A kialakulása során az életnek szüksége volt egy redukálódó/oxidáló reagensrendszerre, így az összes élő sejtben megtalálható dinukleotid koenzimeknek két fő formája alakult ki, a nikotinamid adenin-dinukleotid ($\text{NAD}^+ \leftrightarrow \text{NADH} + \text{H}^+$; **119a** $\leftrightarrow$ **119b**; **5.19. ábra** fent) és flavin-adenin-dinukleotid ($\text{FAD} \leftrightarrow \text{FADH}_2$, **120a** $\leftrightarrow$ **120b**; **5.19. ábra** lent). A továbbiakban ezeket a nagyobb szerkezeteket a vastagított szerkezeti elemekre egyszerűsítettem, míg a többi részt egy metilcsoporttal helyettesíttem [113].

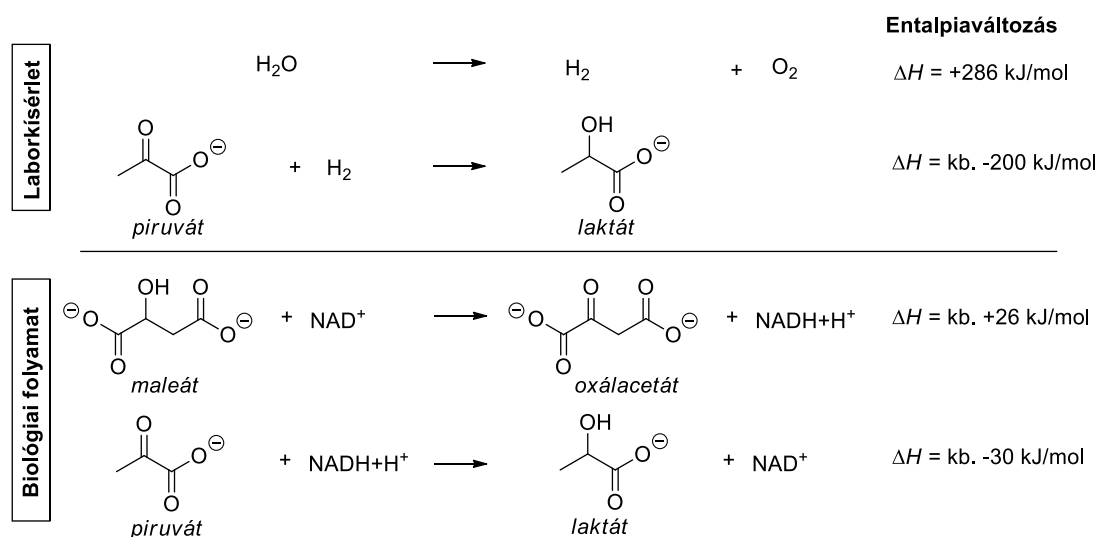


5.19. ábra. A NAD⁺ (**119a**) és NADH (**119b**) illetve a FAD (**120a**) és FADH₂ (**120b**) kémiai szerkezete. A vastagított kémiai szerkezeti elemek képzik a további modellreakciók alapját. A piros részek mutatják a kémiai redukció helyét.

Ezek a bioreagensek nemcsak a redox reakciókban és sejt redoxipotenciáljának puffereként vesznek részt, hanem a sejt energiaraktározásában is fontos szerepet játszanak. Egy másik szemléletes biológiailag releváns példán, a piruvát laktáttá történő redukciója segítségével mutatható be a különbség a laboratóriumban használt egyszerű redukálószeres és a biológiai folyamatokban alkalmazott bioreagensek között. A piruvát és laktát vegyületekre, illetve ezek redukált formáira ismertek a kísérleti képződési entalpiák, így egyszerűen demonstrálható a folyamat (**5.20. ábra**).

A laboratóriumban a piruvát redukcióra elméletileg akár H₂ gázt is használhatnánk, amit tipikusan elektrolízissel vízből állítanak elő nagy energiabefektetés árán (+286 kJ/mol). A redukciós folyamat során tetemes energia termelődik (kb. -200 kJ/mol; a piruvát képződési entalpiájára több paralel adat is elérhető a NIST adatbázisban), amit hűtéssel kéne eltávolítani. Összefoglalva, nagy mennyiségű energiabefektetés után (H₂ redukció) nagy energiavesztéssel (redukció) érünk el a termékhez. A bioreagensek világában ugyanez a redukció NADH-val történik, ami egy enyhén exoterm folyamat (-30 kJ/mol), míg a NADH reagens keletkezése tipikusan maleát és NAD⁺ enyhén endoterm színezetű redukciójában keletkezik (+26 kJ/mol). A példában bemutatott folyamatokban a biológiai rendszerben megvalósuló energiaváltozások kb. tízszer kisebbeknek adódnak, mint a laboratóriumi kísérletben. A biológiai folyamat ezáltal elkerüli az extrém exoterm és endoterm folyamatokat, a kis energiaváltozások megmagyarázzák, hogy az élő szervezeteknek miért nem kell egyszerre forró és/vagy jeges fürdőben tölteni életüket.

A NAD^+ és mellette a FAD bioreagensek során tapasztalt alacsony entalpiaváltozást azzal lehet értelmezni, hogy a redukció entalpiaváltozását a NAD^+ vagy FAD funkcióscsoportjai „kiegyensúlyozzák”, így a kis értékek a reverzibilis reakcióutakat is megengedik. Ebből a szempontból a NAD^+ vagy a FAD funkciós csoportjai igazi kémiai rendszerként működik, ahol a reakcióentalpia-változás a konjugációban lévő funkciós csoportok rezonanciaenergiái által abszorbeálják. Ez lehetővé teszi az élő sejtek mindenféle külső hűtés nélkül termoneutrális „nedves égését”.



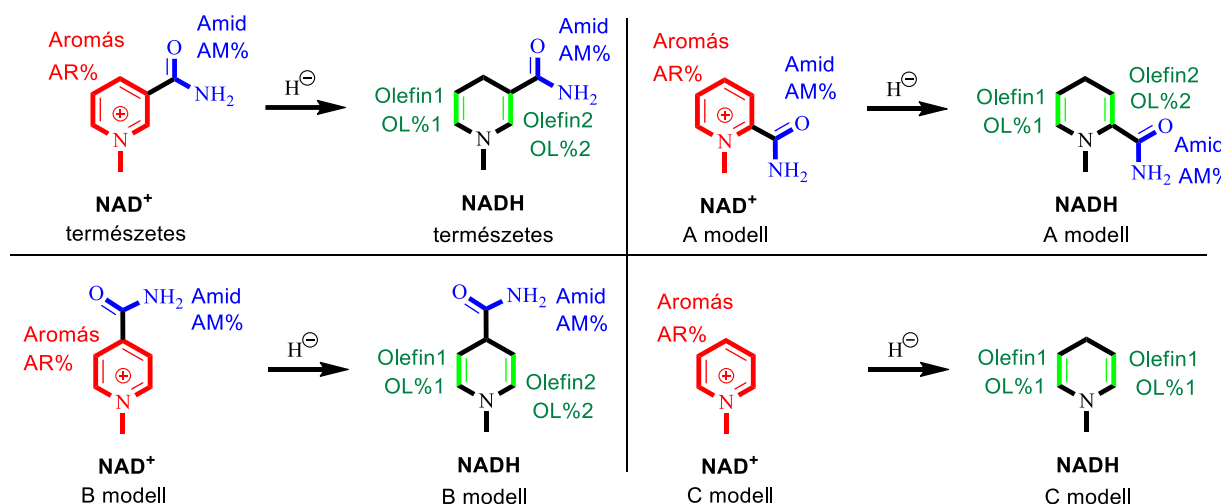
5.20. ábra. Felül egy elképzelt laboratóriumi oxidációs (víz) és redukciós (piruvát) folyamata és energetikája látható, amit alul összevetek egy biokémiai analóg folyamattal, melyben a redox reagenst a NAD^+ molekula végzi. (lásd szöveg)

5.2.1 A $\text{NAD}^+ \leftrightarrow \text{NADH}$ redox rendszer működése a „Systems Chemistry” alapján

„Systems Chemistry” szempontból, a NAD^+ kémiai szerkezete egy aromás gyűrűből, egy amidcsoportból, míg a NADH két olefin, illetve szintén egy amidcsoportból áll. Ezeket a csoportokat a már bevezetett konjugativitás értékekkel jellemezni tudjuk, az aromás gyűrűt (piridínium) az aromaticitásértékkal, az olefineket az olefinicitás és az amidkötést az amidicitás értékkel. Ezek a funkciós csoportok egy egységes konjugált rendszerré állnak össze. NAD^+ esetében két kérdést fogalmaztam meg, amelyekre kerestem a választ.

- (1) Mi a szerepe az amidcsoportnak?
- (2) Miért a meta pozícióban található?

Ennek érdekében, a NAD^+ természetes izomerje (a nitrogénhez kapcsolódó csoportot metil-csoporttal helyettesítettem) mellett három NAD modellvegyületet (A, B és C) vettem figyelembe. Az A modellben az amidkötés nem meta, hanem orto, míg a B modell esetében az amid para helyzetbe került. Vizsgáltam továbbá az amidkötést hiányát is a C modell segítségével. A „*Systems Chemistry*” analízis eredményeit a **5.7. táblázat** és az **5. 21. ábra** foglalja össze. Az analízis során nemcsak az egyes icitásértékeket vizsgáltam és tüntettem fel, hanem az icitásszázalékból visszaszámoltam a rezonanciaentalpia értékekre (ΔH_{RE} ; kJ/mol) is, melyek összeadhatóvá és összehasonlíthatóvá teszi az energetikai adatokat.



5.21. ábra. A természetes NAD^+ és két izomerjének egyszerűsített modelljének (B és C modell) illetve a NAD^+ funkcionálatlan (C modell) változatának redukciója feltüntetve a reakció során változó aromaticitás-, olefinicitás- illetve amidicitásértékeket.

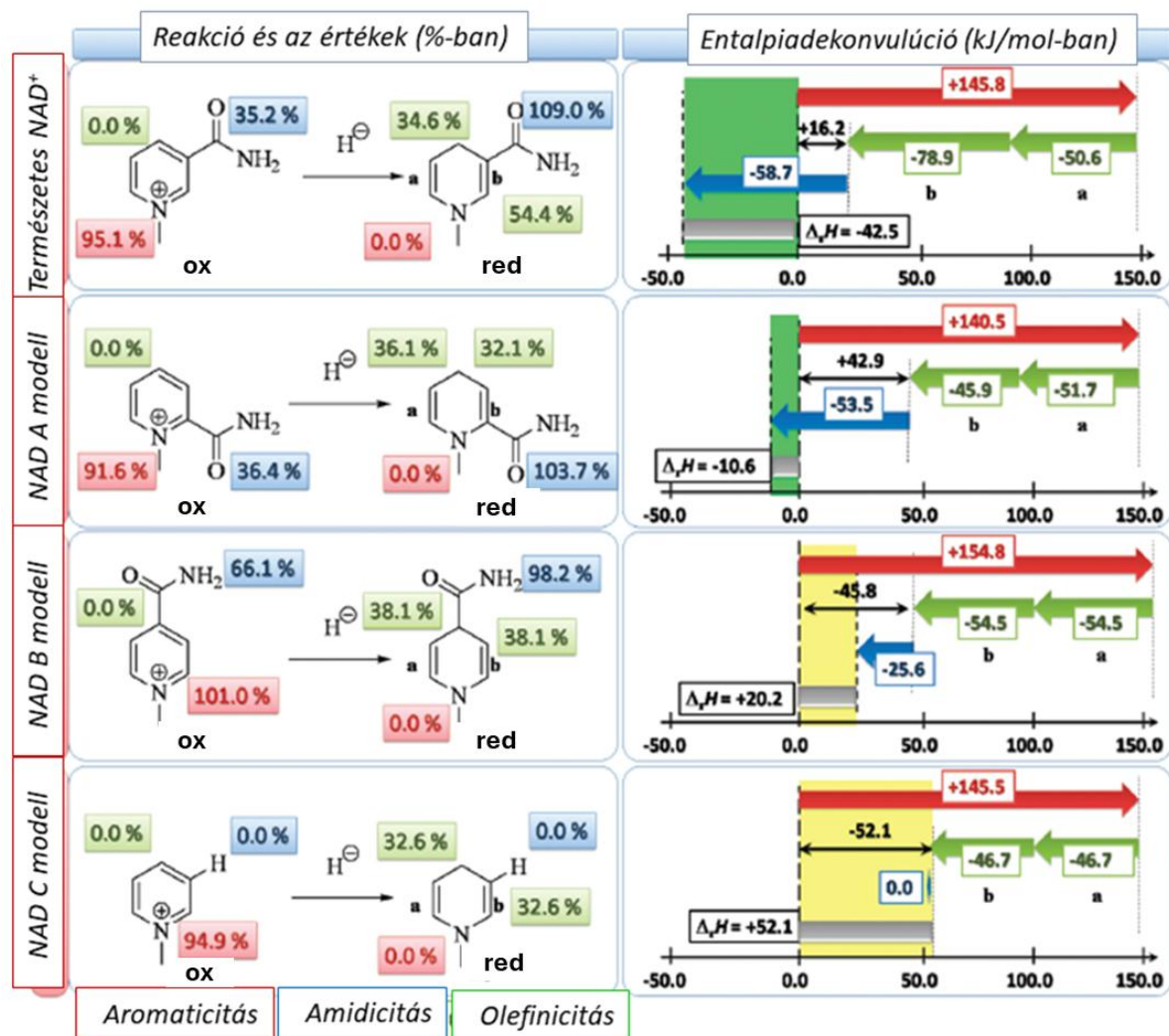
Ha megvizsgáljuk a természetes NAD^+ molekulát, akkor a számított adatok alapján szembetűnik, hogy a piridingyűrű 95.1%-os aromaticitásértékével szinte tökéletes aromás vegyületnek tekinthető (piros), míg az amidkötés, meglepő módon csupán egy gyenge 35.2%-os értéket adott (kék). Ezt az alacsony értéket úgy értelmezhetjük, hogy az amidkötéshez kapcsolódó piridínium kation egy igen erős elektronszívó és konjugálódó csoport. Ezzel szemben a redukált formában, a NADH -ban már igen magas 109.0%-os amidicitásértéket mutat a két, 34.6% (a) és 54.4%-os (b) olefinicitásértékek (zöld) mellett. A változásokat elemezve, megállapítottam, hogy az aromaticitás eltűnése +145.8 kJ/mol rezonanciaenergia eltűnését okozza (piros nyíl), amit a két olefincsoport megjelenése által hozott –129.5 kJ/mol (zöld nyíl) energianyereség messze nem kompenzál. Az amidkötés amidicitásának szignifikáns növekedése során még –58.7 kJ/mol

entalpianyereség keletkezik (kék nyíl). A redukált formában (NADH), az **(a)** és **(b)** olefincsoportok közötti különbség azzal indokolható, hogy a **(b)** olefin egy „push-pull” rendszerben helyezkedik el, ahol a dihidropiridin gyűrű nitrogénje a nemkötő elektronpárját az elektronszívó amidcsoport irányába donálja, így az olefin olefinicitásértéke megnő, párhuzamosan megnövelve az amidcsoport amidicitását is. Összeségképpen megállapítható, hogy a redukció során -42.5 kJ/mol rezonanciaenergia-változás történik (szürke sáv), ami egy szignifikáns, de nem extrém exotermicitást mutat a NAD^+ redukciója során, az ilyen folyamatokban tipikus, néhány száz kJ/mol-os entalpiaváltozásokkal szemben. Ilyen energiakiegyenlítő molekuláris rendszerek nem működnek az egyszerűbb, laboratóriumban alkalmazott redukáló, és oxidálószerekben, mint például a NaBH_4 vagy H_2 , illetve a KMnO_4 vagy OsO_4 esetében.

Ilyen „energia kiegyensúlyozására” alkalmas rendszert találhatunk a liftek esetében is, ahol a lift fel és le mozgásánál a motor nem a lift teljes súlyát mozgatja le és fel. A lifteknél a motor egy ellensúly segítségével csupán a rendszer súrlódási veszteségét, illetve a csekély súlykülönbségeket kompenzálja (5.22. ábra). Ebben az analógiában a kémiai példában az aromaticitást a kabin, az amidicitás és/vagy olefinicitás az ellensúly helyettesíti.

5.7. táblázat. A FAD és három modelljének (A, B és C) különböző icitásértékek összefoglaló táblázata (aromaticitás, amidicitás és olefinicitás) illetve a kapcsolódó számolt rezonanciaentalpia értékek (RH) kJ/mol-ban. Részletekért 5.21. ábra.

		aromaticitás		amidicitás		olefinicitás		Sum
		%	kJ/mol	%	kJ/mol	%	kJ/mol	kJ/mol
Természetes	ox	95.1	145.8	35.2	28.1	0.0	0.0	
NAD	red	0.0	0.0	109.0	86.7	34.6+54.4	129.5	
	Σ		+145.8		-58.7		-129.5	-42.5
A modell	ox	91.6	140.8	36.4	29.0	0.0	0.0	
	red	0.0	0.0	103.7	86.7	36.1+32.1	97.6.5	
	Σ		+140.8		-53.5		-97.6	-10.6
B modell	ox	101.0	154.8	66.1	52.6	0.0	0.0	
	red	0.0	0.0	98.2	78.1	38.1+38.1	109.0	
	Σ		+154.8		-25.5		109.0	+20.2
C modell	ox	94.9	145.5	0.0	0.0	0.0	0.0	
	red	0.0	0.0	0.0	0.0	32.6+32.6	93.4	
	Σ		+145.5		0.0		-93.4	+52.1



5.21. ábra. Bal: A NAD⁺ természetes formájának és három modellvegyületének (A, B és C) redoxreakciói és az egyes molekulák számított amidicitás- (kék), olefinicitás- (zöld) és aromaticitásértékei (piros). **Jobb:** A rezonanciaentalpia értékek (ΔH_{RE}) változásai a redukció közben, ugyanolyan színnel jelölve, mint az icitásértékei.

Joggal feltételezhetjük, hogy a kémiai evolúció során olyan NAD analógok is keletkeztek, ahol az amidcsoport az aromás gyűrűn a meta, az orto vagy para helyzetben voltak, illetve az amidcsoport hiányát is joggal feltételezhetjük. Ha az amidcsoport az orto helyzetbe helyezem, akkor jelentősen felborulnak a belső energiaviszonyok (NAD A modell). Ebben az esetben, a kiindulási oxidált formában az aromaticitás és az amidicitás értékek közel vannak a természetes NAD molekulában számolt értékekhez.

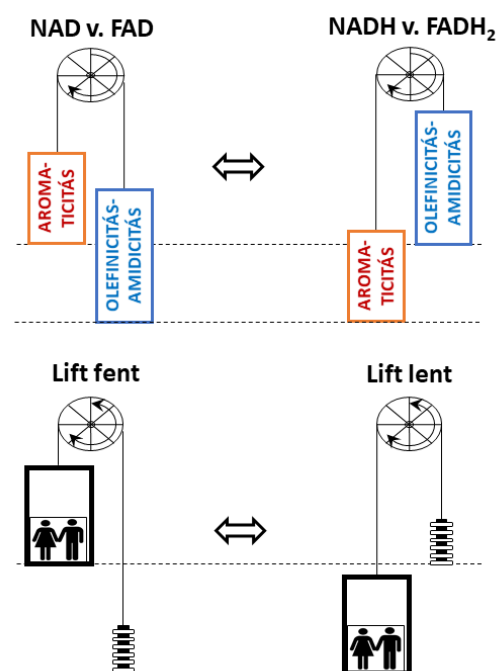
Az amidicitás alacsony volta szintén az aromás gyűrű erős elektronszívó hatásával magyarázható. A redukció során, a NADH A modell redukált formájának energetikája azonban egy-két pontban jelentősen eltér a természetes NADH molekulájától.

Míg az amidcsoport amidicitása és az (a) olefincsoport olefinicitása nagyjából megegyezik a természetes formával, addig a (b) olefinicitásérték lényegesen kisebbnek mutatkozik. Ezzel a kisebb értékkel a molekuláris rendszer azonban már nem képes az aromaticitás megszűnésének hatását kompenzálni, így végeredményképpen már csak -10.6 kJ/mol energianyereség maradt.

A para helyzetű amidcsoport (NAD B modell) még tovább rontja az energiaki egyenlítő rendszer működését. Az oxidált forma esetében az aromaticitás analóg módon 100% körüli érték, azonban itt már az amidkötés amidicitása már duplája, mint a természetes formában. A redukált forma energiaviszonyai szintén megváltoztak a természetes formához képest. Az amidkötés amidicitása már csak 66.1%-ról 98.2%-ra nőtt meg. Az olefinicitások a „push-pull” rendszer hiánya miatt szintén kis konjugációt mutatnak, így az olefinicitásértékek is 38.1%-nak adódtak.

Ez összeségképpen már endoterm színezetű reakciót eredményez ($+20.2$ kJ/mol).

Végül érdemes megvizsgálni az amidcsoport hiányát is, ami tulajdonképpen egy piridínium kation, melynek aromaticitása a szokásos érték közelében van (94.9%). A redukció során a kialakuló dihidro-piridinben lévő két, ekvivalens olefincsoport csupán alacsony olefinicitásértéket adott ($2 \times 32.6\%$). Ebben az esetben az amidcsoport hiánya miatt az energiaki egyensúlyozás már lehetetlen és végeredményként már egy jelentősen endoterm hőszínezet kapunk ($+52.1$ kJ/mol). Az elemzés egyértelműen megmutatja, hogy a NAD^+ illetve NADH reagensek egész molekuláris rendszere esszenciális a hatékony működéshez.



5.22. ábra. Az energiatárolás liftes analógiája

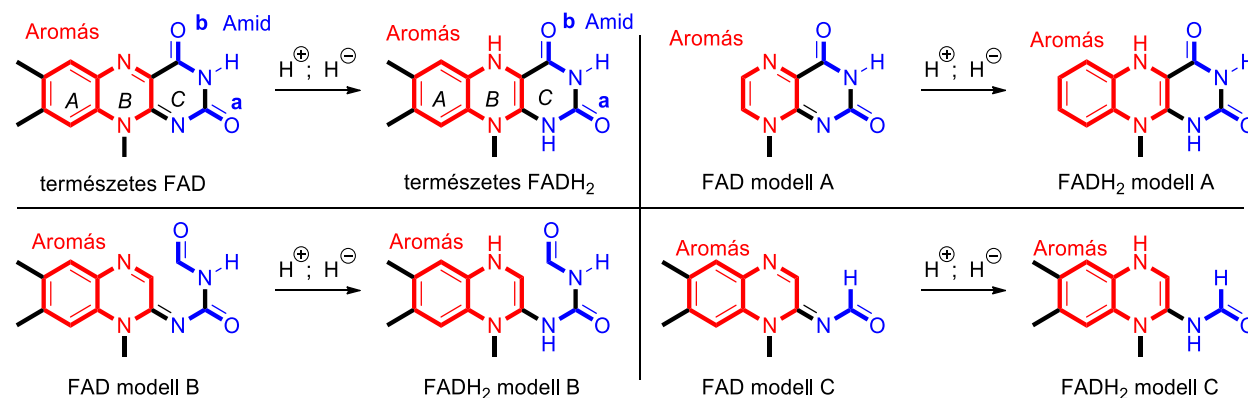
5.2.2 A FAD $\leftrightarrow$ FADH₂ redox rendszer működése a „Systems Chemistry” alapján

A FAD bioreagensek szempontjából szintén két kérdés mentén szeretném megvizsgálni a működési mechanizmust;

(1) Mi a szerepe a dupla amid részletnek?

(2) Miért kell egy ilyen három gyűrűt tartalmazó komplex molekulaszerkezet a hatékony működéshez?

Ebben az esetben is a „Systems Chemistry” eszközkészletét hívom segítségül, így elsőként a FAD és a FADH₂ szerkezetét elemzem (5.23. ábra). Mind a természetes FAD, mind a természetes FADH₂ esetében a szerkezetet feloszthatjuk a piros két gyűrűből álló aromás rendszerre és a gyűrűt formáló két amid kötésre (a) és (b). A jelen példánál is három FAD modellvegyületet, A, B és C esetet tanulmányoztam.



5.23. ábra. A természetes FAD és FADH₂ szerkezete, illetve a belőlük képzett csokolt modellek (FAD modell A, FAD modell B és FAD modell C).

A természetes FAD esetében az aromaticitásértékre 131.2% adódik (RH = 201.2 kJ/mol, 5.8. táblázat és 5.24. ábra), ami gyakorlatilag megfelel egy naftalin számított értékének is. A két amidcsoport közül az (a) 111.6%, míg a (b) 71.0% értékeket adott (RH = 88.7 kJ/mol and 56.4 kJ/mol). Ellentétben a NAD⁺ molekulával, a redukciót követően itt nem változik a rendszer összetétele, tehát megmarad az aromás rendszer és a két amidcsoport, azonban az értékek jelentősen változnak. A FADH₂ aromaticitása 100.9%-re csökkent (RH = 154.7 kJ/mol), ami megfelel egy benzolgyűrű aromaticitásának. A két amidcsoport amidicitásértékei jelentősen nőttek 140.1%-ra és 125.4%-ra (RH = 111.9 kJ/mol és 99.7 kJ/mol). Az aromaticitásérték csökkenését annak köszönheti a rendszer, hogy a középső B gyűrű elektronszerkezete 4- π elektronpárral

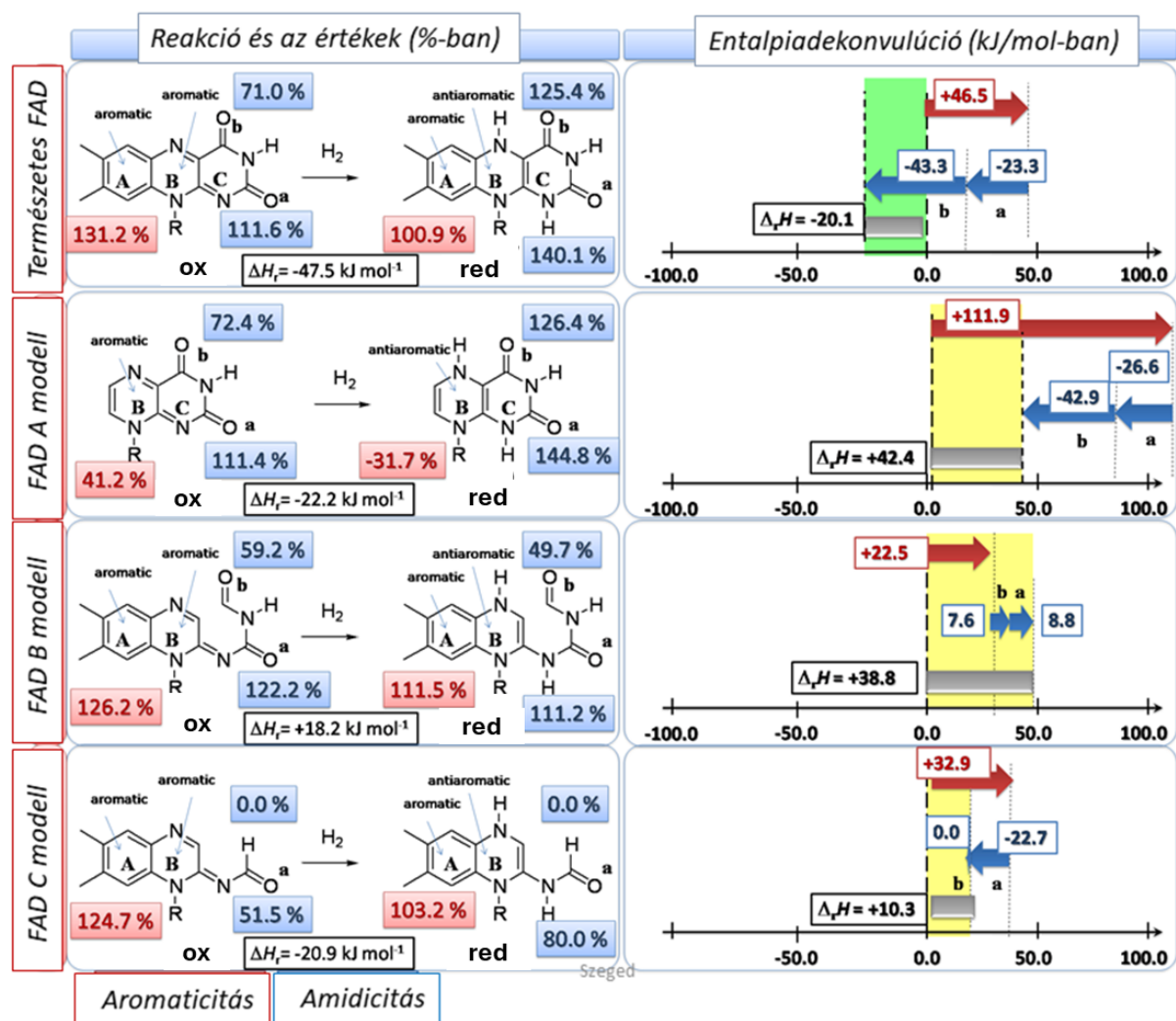
jellemezhető, ami egy antiaromás határszerkezet, így nyilvánvaló, hogy az aromás stabilizáció csökken. Ez az antiaromaticitás a geometriában is tükröződik, mivel a szerkezet kitér a sík szerkezetéből és meghajlik. A C gyűrű amidicitásnövekedése tulajdonképpen az aromás jelleg áthelyeződése következtében nő meg, egy aromás pufferhatást biztosítva a rendszernek. Összeségképpen a redukció exoterm színezetű (-20.1 kJ/mol), ami elősegíti az oxidációt, azonban csupán csekély mértékben növeli a reakcióhőt. Analóg módon a NAD^+ -hoz, a FAD esetében is érvényes a lift hasonlat, azonban itt csak az aromaticitás és az amidictás ellentétes irányú mozgásáról van szó.

A csonkolt modellvegyületek elemzése elvezethet oda, hogy megmagyarázzuk az előzetesen feltett két kérdést. Ha az A gyűrűt elhagyjuk (A modell), akkor a FAD modell redukciója során az aromaticitáscsökkenés igen jelentős ($41.2\% \rightarrow -31.7\%$), már valójában antiaromássá válik a rendszer. Ez egyértelműen demonstrálja az A gyűrű támogató, „pufferáló” hatását. Az előzőekben említettem, hogy a természetes FADH_2 -ben a két gyűrű aromaticitása megegyezik egy benzolgyűrűjének, ami az A gyűrű, így a B gyűrű kvázi 0%-osnak tekinthető. Az A gyűrű támogató hatását úgy értelmezhetjük, hogy a kialakuló antiaromaticitást tompítja. Összeségképpen ez már $+42.4$ kJ/mol endotermicitást okoz, ami a reakció lezajlása ellen dolgozhat.

5.8. táblázat. A FAD és három modelljének (A, B és C) különböző icitásértékek összefoglaló táblázata (aromaticitás, amidicitás és olefinicitás) illetve a kapcsolódó számolt rezonanciaentalpia értékek (RH) kJ/mol-ban. Részletekért 5.24. ábra.

		AR%		AM% (a)		AM% (b)		Sum
		%	kJ/mol	%	kJ/mol	%	kJ/mol	
Természetes FAD	red	131.2	201.1	111.6	89.1	71.0	56.7	
	ox	100.9	154.7	140.1	111.8	125.4	100.1	
			+46.5		-23.3		-43.3	-20.1
FAD A Modell	red	41.2	63.2	111.4	88.9	72.4	57.8	
	ox	-31.7	-48.6	144.8	115.6	126.4	100.9	
			+111.9		-26.6		-42.9	+42.4
FAD B Modell	red	126.2	193.5	122.2	97.6	59.2	47.3	
	ox	111.5	170.9	111.2	88.8	49.7	39.7	
			+22.5		+8.8		+7.6	+38.8
FAD C Modell	red	124.7	191.2	51.5	41.2	0.0	0.0	
	ox	103.2	158.2	80.0	63.9	0.0	0.0	
			+32.9		-22.7		0.0	+10.3

A B modell esetében bemutatom, hogy akár egyetlen kötés megszüntetése is igen drasztikus változást eredményez, olyat, mint egy gépben egy ékszíj elvágása. Itt az aromaticitás a redukció során az oxidált állapotban számított 126.2%-ról 111.5%-ra csökken, ami kisebb, mint a természetes esetben. Azonban fontosabb megjegyezni, hogy az amidicitásértékek drasztikus módon, az ellentétes irányba változtak, azaz 122.2%-ról 111.2%-ra illetve 59.2%-ról 49.7%-ra csökkentek. Ebben az esetben minden változás egy irányba mutat, ez igen energiaigényessé teszi a redukciót. Összességképpen ez +10.3 kJ/mol endotermicitást eredményez.



5.24. ábra. BAL: A FAD természetes formájának és három modellvegyületének (A, B és C) redoxreakciói és az egyes molekulák számított amidicitás- (kék) és aromaticitásértékei (piros). **JOBB:** A rezonanciaentalpia értékek (RH) változásai a redukció közben, ugyanolyan színnel jelölve, mint az icitásértékei.

A C modell esetében az egyik amidkötést (b) hagytam el, megbontva ezzel a C gyűrű egységét. Itt az aromás gyűrűrendszer (A+B) aromaticitása a szokásos csökkenést szenved el a redukció során, azaz 124.7%-ról 103.2%-ra csökken. A megmaradt amidkötés azonban részben próbálja korrigálni ezt a veszteséget 51.5%-ról 80.0%-ra emelve az amidicitásértéket. Az oxidált forma meglepően alacsony amidicitásértéke azzal magyarázható, hogy a acil iminovegyület inkább az aromás gyűrűvel konjugálódik, azonban a redukció után az antiaromás karakterrel rendelkező B gyűrűvel már nem képez erős konjugációt.

5.2.3 A penicillin működésének felderítése [xxv]

A XX. század több sikeres orvosi és gyógyszerészeti eredményt hozott, melyekből számos biomolekulához kapcsolódik, mint például a *calicheamicin*-(g11)[114] *duocarmycin* [115], *syringolin* A [116], *aflatoxin* B1 [117], penicillin [118]. Ezek közül a penicillin egyértelműen a legnagyobb hatású molekula. Az anitbiotikumok első képviselője, a penicillin elősegítette az emberiség létszámának a robbanásszerű növekedését és az életkörülményeinek javulását [119]. Sajnálatos módon, a penicillin és származékainak közel 60 éves intenzív és sokszor értelmetlen alkalmazása elősegítette a rezisztens baktériumok megjelenését és elterjedését, így az emberiség baktériumok ellen vívott háborúja folytatódni fog. Az emberiség tulajdonképpen belenyúlt és felgyorsította a baktériumok és gombák közel egymilliárd éves folyamatos vegyi háborúját, és az elmúlt 60–70 év eredményeként a baktériumok újra esélyesen sorakoztak fel a frontvonalon [120]. Oroszországban például a TBC-s megbetegedéseknek közel 20%-át már rezisztens TBC baktérium okozza, amit már nem, vagy csak egy két nagyon agresszív és drága antibiotikum képesek kezelni. Ezt a nem kedvező tendenciát csak a jelen témában is alkalmazott, mély szerkezet-hatás összefüggések felderítése és módosítása, majd ezek alapján az új antibiotikumokat fejlesztésével lehet csak megfordítani [121].

A penicillin molekula pontos működése és változó reaktivitása az 1928-as Fleming által történt felfedezése és az Angliában elkezdődött tömegtermelése óta [122] misztikus. Elgondolkodtató, hogy a penicillin vízben oldott állapotban végig halad a szervezeten és a testfolyadékon, majd elérve a célt, szelektíven és gyorsan acilezi és ezzel inaktíválja a bakteriális transzpeptidáz enzimet [123], ezáltal blokkolva a Gramm-pozitív baktérium sejtfal szintézisét. Ez

a gombák által termelt szelektív vegyifegyver elkerüli a metabolikus lebomlást és az útján végig inaktív marad.

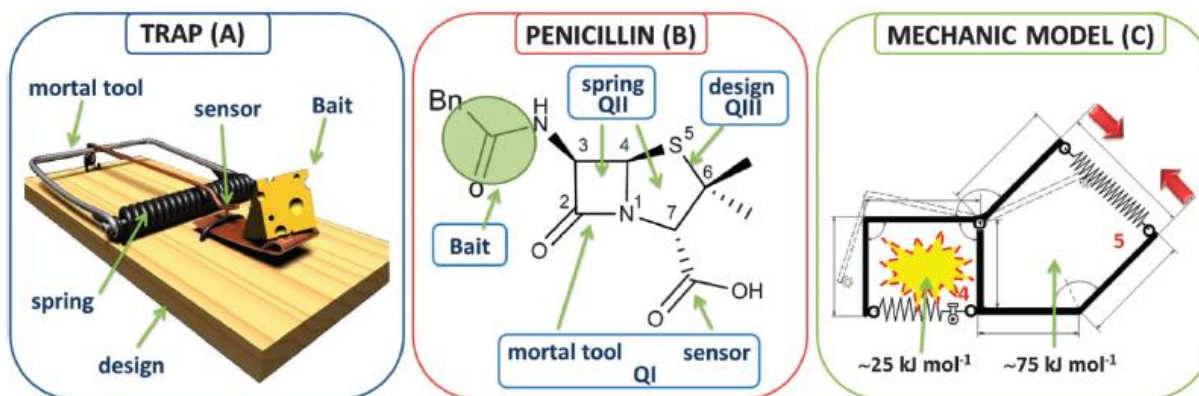
A penicillin szerkezete egy szokatlan egyesült β -laktám szerkezet [124], aminek aktivitását *Woodward* és munkatársai még a savklorid aktivitásával azonosították [125], de nem tudták értelmezni vizes, akár bázikus közegben fennálló stabilitását. Több kutatás próbálkozott feltárni a molekula stabilitással kapcsolatos kérdéseket [123–126], azonban a teljes kép nem tárult fel. Hogy ezt az inaktívból aktívvá való dinamikus átkapcsolási képességét megértsük a penicillin dinamikus szerkezet-hatás kapcsolatát próbáltam feltérképezni a „*Systems Chemistry*” módszertannal, QM/MM számítással, reakciókinetikai mérésekkel, NMR spektroszkópiával illetve *Gregory Chass* kollégámmal először inelasztikus neutronspektroszkópiával. Munkám során törekedtem megtalálni a szinergiát a kísérletileg mért és számításokkal talált adatok között. Arra jutottam, hogy a penicillin szerkezete egy funkcionálisan „jól tervezett” molekuláris csapdaszerkezet. A specifikusan, egy molekulán belül felszerelt molekuláris komponensek képesek egyesíteni ezek előnyös tulajdonságait. A molekuláris csapda az **5.25. ábrán** felvázolt egércsapda analógiájára a következő komponensekből áll, amit három kérdés mentén (**QI**, **QII** és **QIII**) tárgyalok [xxv].

1. csali („*bait*”)
2. halálos fegyver („*mortal tool*”; **QI**)
3. érzékelő („*senzor*”; **QI**)
4. szerkezeten belül tárolt energia, mint a rugó („*spring*”; **QII**)
5. 3D szerkezet, dizájn („*design*”; **QIII**)

Munkám során elsősorban kvantumkémiai eszközökkel feltártam az egyes funkciócsoportok közötti együttműködést, amelyeket más penicillinszármazékok esetében is (pl. *ephalosporine* [127], *thienamycin* [128]) értelmezni tudunk.

Molekuláris szinten a fehérjék ellen az egyik legegyszerűbb halálos fegyver az acilezőszer, ami könnyen acilezheti az aminosavak oldalláncait ($-\text{OH}$; $-\text{NH}_2$), melyek esszenciális szerepet vállalnak az enzim megfelelő aktivitásában. Másik oldalról, az amidkötés az egyik legnépszerűbb és könnyen kiépíthető funkciócsoport az élő szervezetben. Ennek tükrében egy ideális acilezőszer egy megfelelően aktív amidcsoport lenne, aminek azonnal és szelektíven kéne támadni az enzim oldalláncát. Általában, az amidcsoport meglehetősen stabil képződmény, ezért ezt a funkciót valahogy ”okosan” aktiválni kell méghozzá úgy, hogy vizes és semleges (pH 7.4-en) közegben stabil legyen, a megfelelő enzimműködésben pedig aktív. A penicillin molekuláris struktúrája ezeknek a feltételeknek megfelel, azaz az amidkötése aktíválható. A megnövelt amidreaktivitás a

röntgenszerkezetben is megfigyelhető nem sík szerkezetnek köszönhető, ahol az amidkötés konjugációja erősen gátolt [124,125]. A penicillin megfelelő aktivitását az amidicitás értékkel fogom jellemezni [xv], ahol szokásos módon a magasabb érték a stabilabb és kevésbé reaktív, míg az alacsonyabb érték az instabilabb és reaktív tulajdonságot mutatja.



5.25. ábra. Egér csapda analóg (A, „trap”), ami összeáll csaliból („bait”; specifikusan odacsalogatja a prédát), a szenzor („sensor”; érzékeli a megfelelő préda közléttét), a rugó („spring”; belső energiátárolás) és a halálos fegyver („mortal tool”; megöli a prédát). Analóg módon, ugyan ezek a komponensek megtalálhatók a penicillin szerkezetében is (B), aminek a rendszerszerű működését egy mechanikus modell illusztrálja (C).

A továbbiakban a következő kérdésekre keresem a választ:

QI: Hogyan képes az amidkötés közeghatásra változtatni a reaktivitását és mi a szerepe a karbonsavfunkciónak, ami az összes penicillinanalóg molekulában megtalálható?

QII: Miért van szükség egy ilyen feszült és szofisztikált gyűrűrendszerre a hatáshoz?

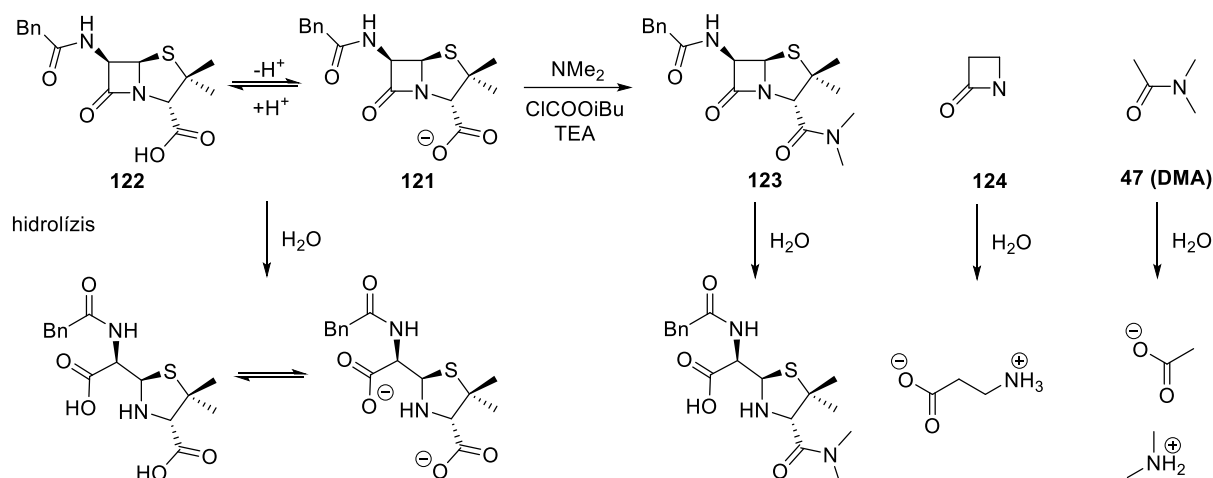
QIII: Mi a szerepe a penicillin kötött 3D konfigurációnak és miért történik a bioszintézis során egy epimerizáció a C7 szénatomon?

Annak érdekében, hogy bizonyítsam a kooperációt a protonálás-deprotonálás és az amidicitásváltozás között, kvantumkémiai és kísérleti módszereket vetettünk be, mint például kinetikai, ¹³C és ¹⁵N NMR és a világon először Inelasztikus Neutronspektroszkópiai méréseket (INS) [129,130]. Végül, hogy confirmáljam az eredményeket, az un. „oniom modell” segítségével modelleztem a teljes bakteriális tranzpeptidázt (1HVB, 346 aminosav) és 562 egzakt kísérő vízmolekulával és egy penicillinmolekulával egy korábbi röntgenszerkezet alapján [126].

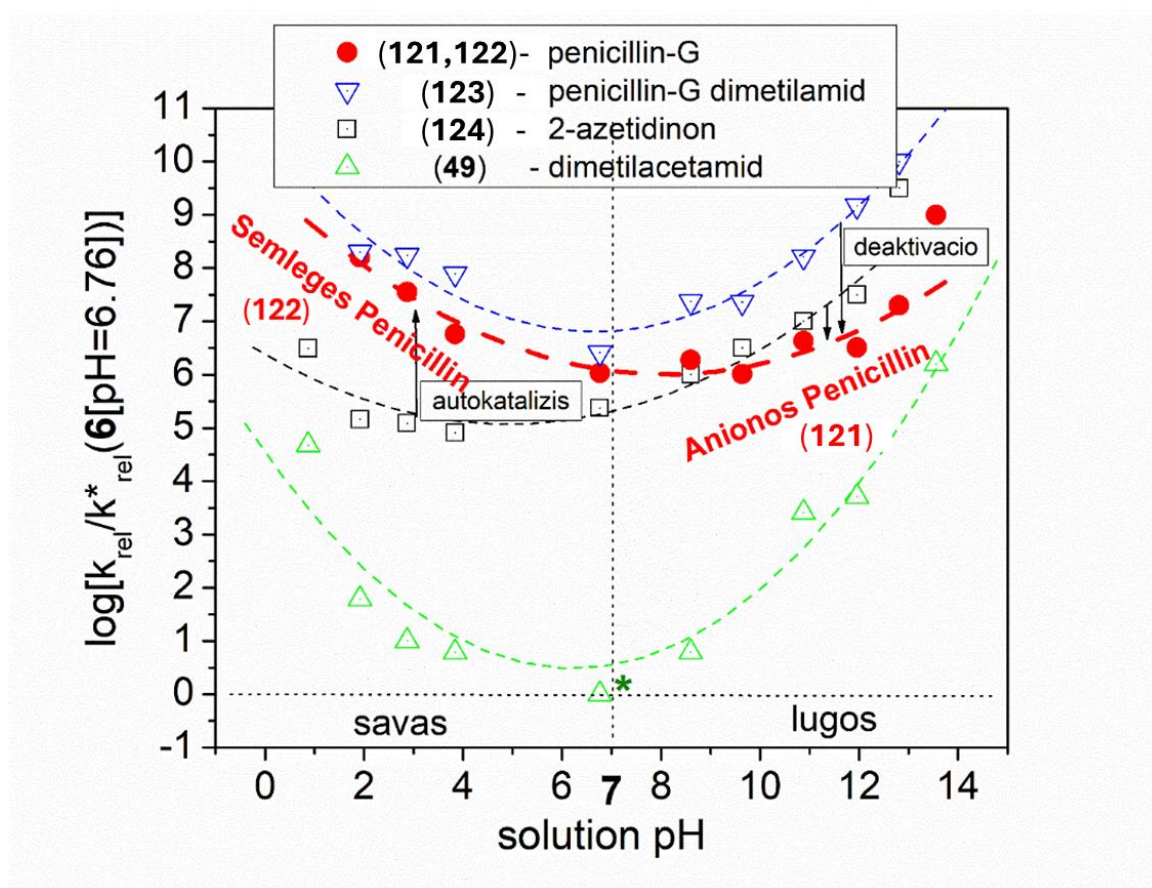
Kinetikai mérések és amidicitás (QI)

A kinetikai méréseket változatos pH mellett három molekulán végeztem, a penicillinen [semleges (122) és anionos formákban (121)], általam szintetizált nem deprotonálható penicillinszármazékon [penicillin dimetilamid (123)] és 2-azetidinon molekulán (124). A hidrolízishez referenciamolekulaként a 100%-os amidicitással rendelkező dimetil acetamidot (47; DMA) választottam. A nem deprotonálható penicillinszármazék (123) esetében az amidforma miatt nincs lehetőség a deprotonálódásra. A 123-as vegyület szintézise nem volt egyszerű, mivel figyelni kellett arra, hogy a molekula ne hidrolizáljon el, így a kapcsolást 5 °C-n végeztem és a reakcióelegyet azonnal preparatív HPLC-vel tisztítottam, majd liofilizáltam. A hidrolízis során az **5.26. ábrán** feltüntetett amidkötést hidrolizáltam és a kiindulási anyag fogyását, illetve ahol lehetett, a terméket növekedésének időlefutását követtem HPLC segítségével.

Ahogy az **5.27. ábrán** látható, a kinetikai mérések változatos pH-n valósítottam meg 1–13,5 tartományban pufferek alkalmazásával. A négy anyagra 10 pH értéken mért hidrolízissebességet egymástól függetlenül, több órás reakciókövetésből határoztam meg, azaz minden egyes pont egy teljes méréssorozatot reprezentál. A sebességi állandó meghatározásánál a kvázi elsőrendű kinetikai feltételt alkalmaztam. A függőleges tengelyen a 47-es DMA-ra pH = 6.8-on meghatározott reakciósebességre normáltam. A penicillinre (121/122) savas tartományban mért hidrolízissebesség pH-függése gyakorlatilag megegyezik a 123-as penicillinszármazékokra mért pH függés lefutásával (**5.24. ábra** bal oldala), ami többszörösen nagyobb sebesség, mint az azetidinon (124). Ezzel ellentétesen, lúgos tartományban a nem deprotonálható 123-as penicillinszármazék és az azetidinon (124) lényegesen gyorsabb (10–20 szoros) hidrolízissebességet mutat, mint a deprotonált penicillin (121). Tehát a természetes penicillin-G hidrolízissebessége lelassul lúgos tartományban, azaz deaktiválódik, de savas tartományban viszont a hidrolízissebesség felgyorsul, azaz aktiválódik. Összességképpen megállapítható, hogy a penicillin-G pH-függő hidrolízisgörbéje erősen aszimmetrikus. Ez a környezetspecifikus jelenség a penicillin-G (121/122) bázisos környezetben az aktivációra, míg lúgos környezetben az inaktivációra utal, amit a továbbiakban a korábban bevezetett elméleti módszerekkel [MP2(full)/DGDZVP szinten számolva] tanulmányoztam.



5.26. ábra. A tanulmányozott természetes penicillin ($122 \leftrightarrow 121$), a penicillin detilamid származékának (123), az azetidinon (124) és a dimetilacetamid (47) vizes hidrolízise.



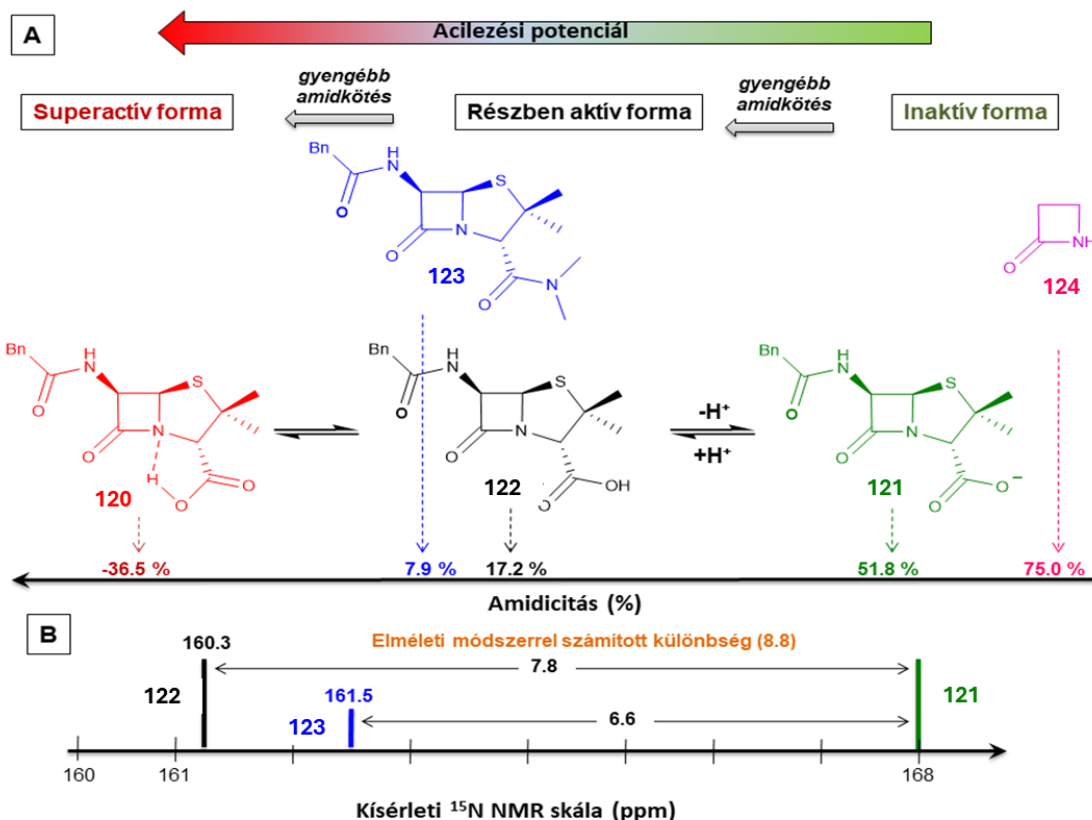
5.27. ábra. A penicillin-G (121/122), a penicillin-G dimetilamid (123), a 2-azetidinon (124) és a dimetilacetamid (47) pH függő hidrolízis sebességi állandói a DMA pH 6.8-as értékhez viszonyítva logaritmikus skálán ábrázolva.

Proton mediált önaktiváció (QI)

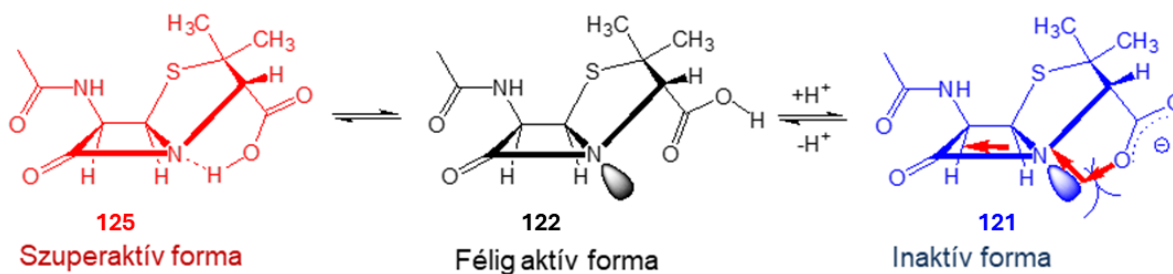
Hogy ezt az ellentmondást feloldjam, részletesen tanulmányoztam a penicillin több formájának amidicitását. Az anionos (**121**) formára 51.8%-os értéket kaptam, ami egy közepesen stabil amidkötést jelent, ez az acetyl imidazolnak megfelelő érték. A neutrális (**122**) formára ez az érték 17.2%-ra csökkent, ami egy szignifikánsan erős acilezőszernek tekinthető. Azonban energetikailag a legstabilabb forma egy gyűrűs, belső hidrogénhidas konformációhoz tartozik (**125**), aminek az amidicitása meglehetősen alacsony értékre állt be (−36.5%). Ez gyakorlatilag megegyezik a rendkívül erős acilezőszernek, a piridinium-acetátnak (**72**) az amidicitásértékével [xii]. A kedvező stabilitás ellenére úgy gondolom, hogy savas vizes közegben a **122**-es forma a leginkább populáris forma, mivel az erős hidrogénhidkötés az oldószer irányába is létrejön és így megszűnik a gyűrűs szerkezet kedvezőtlen entrópiafaktora. A **125**-as formának azonban a későbbiekben fontos szerep jut, ugyanis az enzim kötőzsebében ez a forma lesz a preferált. A penicillin érdekes széles sávban változó amidicitása az amidicitásskálán ábrázoltam (**5.28. ábra**). Részletesen tanulmányozva a penicillin-G konformációját megállapítottam, hogy a hídfő N-atom piramidális elrendezésű és a nemkötő elektronpárja a COOH (**117**) vagy a COO[−] (**116**) csoporthoz térben igen közel helyezkedik el (**5.29. ábra**).

A neutrális formának (**122**) deprotonálódása igen kedvezőtlen a molekula szempontjából, mivel az anionban a COO[−] negatív töltésű csoportja térben közel kerül a hídfő nitrogén nemkötő elektronpárjához, így a nemkötő elektronpárt tulajdonképpen belenyomja az amidkötésbe, ezzel planarizálva és erősebb CO–NH konjugációba kényszerítve, ami a rövidebb C–N kötéstávolságokban is megjelenik. Az fentiekben vázolt folyamat szignifikánsan erősíti ezt az amidkötést, ezzel csökkentve a reaktivitását. Ezt a jelenséget a penicillin-G savfunkciójának magasabb kísérleti disszociációs konstansa ($pK_a = 2.7 \pm 0.1$) is alátámasztja, ami gyengébb savasságot jelent, mint az analóg aminosav származékok (valin és cisztein $pK_a \approx 2.1\text{--}2.4$) esetében. Azonban a szerkezet 7.4-es pH-ján a savcsoport még gyakorlatilag teljes mértékben anionos lesz, így a penicillin, úgymond védett, inaktív állapotba kerül.

Kísérleti ¹⁵N NMR mérések szintén megerősítik a fentebb vázolt mechanizmust. Ahogy az **5.28. ábra** (B) része illusztrálja, a neutrális formának (**122**) ¹⁵N NMR eltolódása (¹⁵N-HMBC) 7.8 ppm-mel alacsonyabb, mint az anionos formának (**121**), a **121**-ben található hídfő N atom nagyobb konjugációját mutatja. A molekulában található többi amidcsoport ¹⁵N eltolódása a deprotonálódás hatására nem változik.



5.28. ábra. A penicillin-G különböző formáinak (121/122 illetve 125), a dimetilamid származékának (123) és az azetidonnak (124) számított amidicitás százalécai illetve pár ismert amid (felső sor) elhelyezkedése az amidicitásskálán Középen a penicillin-G három formájának egyensúlya (A). A penicillin-G neutrális (122, d^6 -DMSO) illetve anionos (121, d^6 -DMSO, Na só) formáinak és a penicillin-G dimetilamid származékának (123, d^6 -DMSO) ^{15}N NMR eltolódásai (B). A narancsszínnel feltüntetett elméleti módszerrel számított NMR eltolódási különbség (8.8 ppm) közel van a mért 7.8 ppm-es értékhez. A számítást MP2(full)/DGDZVP szinten végeztem.

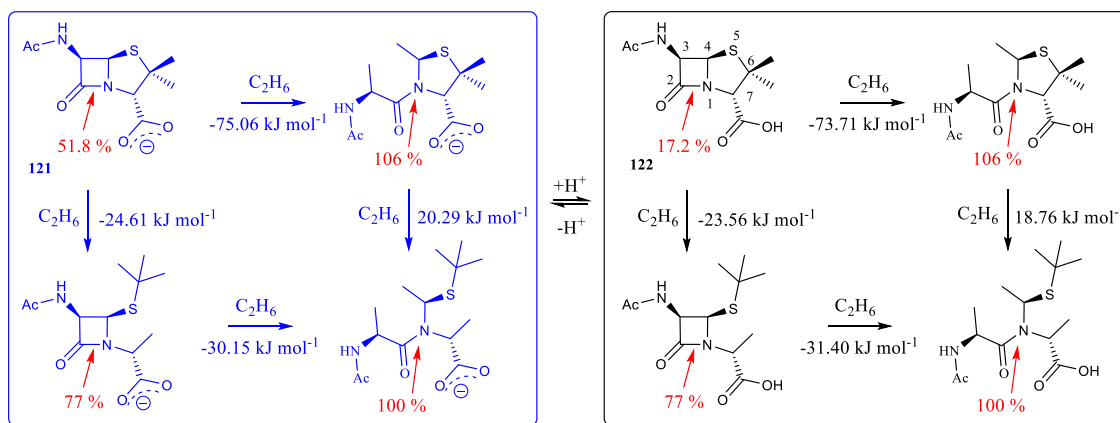


5.29. ábra. A három tanulmányozott penicillin forma (121, 122, 125) 3D szerkezetei és a karbonsav illetve a hídfő nitrogén nem kötőelektronpárjának kölcsönhatása (piros nyilak).

Ezt a változást elméleti NMR számításokkal is megerősítettem és ebben az esetben a **121** és **122** forma ^{15}N hídfőatomjának NMR eltolódása 8.8 ppm-nek adódott. Ezt a mechanizmust proton segített önaktivációnak neveztem. [129,130,131]

A gyűrűfeszültség mértéke és a raktározott energia (QII)

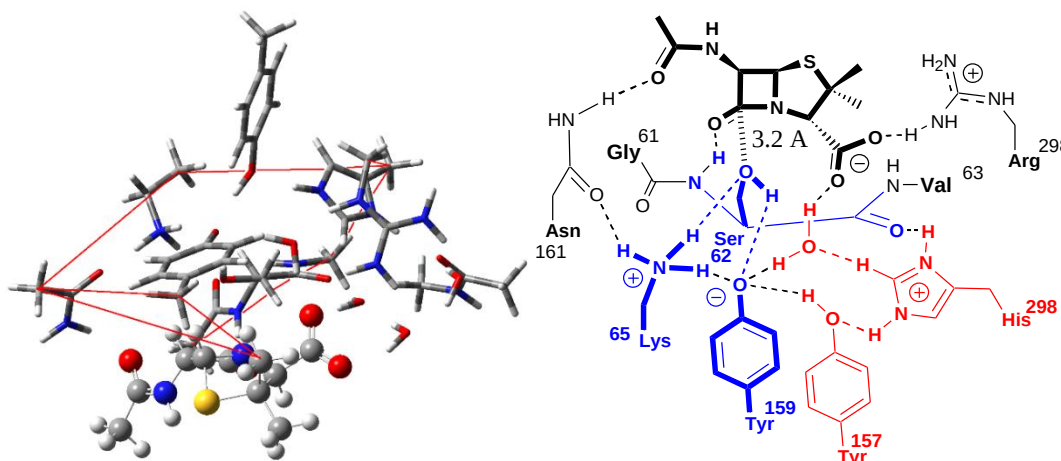
Az egércsapda analógiához visszatérve, a csapda működéséhez elengedhetetlen, hogy a halálos fegyver bekapcsolása után jelentős mennyiségű energia szabaduljon fel, ezzel irreverzibilissé, „öngyilkossá” téve a folyamatot. A penicillin esetében az energia tárolása a molekuláris rendszeren belül, a két egyesült feszült gyűrűvel van megoldva. Ahhoz, hogy megbecsüljem a tárolt energia mértékét, egy kettős *Born-Haber* ciklust alkalmaztam (**5.30. ábra**), egyet a semleges (**122**), egyet az anionos formára (**121**). Mindkét esetben etánmolekula segítségével bontottam fel a gyűrűt, először az egyik gyűrűt, majd mindkettőt. A két ciklus jól szemlélteti, hogy mindkét esetben kb 75 kJ/mol energia tárolódik, aminek akár részleges felszabadulása is komoly hajtóerőt és irreverzibilitást hoz. Ezt a molekuláris csapdaszerkezetet szemléltettem az **5.25. ábrán** egy mechanikus szerkezettel. Jól látható az amidicitásértékek változása is, a kezdeti gyűrűs rendszer alacsony értékei jelentősen megnőnek a gyűrűk megszűnése következtében. A szinte azonos molekuláris szerkezet estében megfigyelhetjük, hogy a gyűrű reaktivitása nagymértékben megváltozik a protonáltságtól függően. Ahogy a következő fejezetben is bemutatom, ez a tárolt energia szükséges a hatékony működéshez.



5.30. ábra. két penicillinforma **121** és **122** két *Born-Haber* ciklus négy-négy izodezmikus reakciójának számított entalpiaértékei. A hozzátartozó amidicitásváltozásokat piros számmal tüntettem fel.

A célenzim és a penicillin-G reakciója

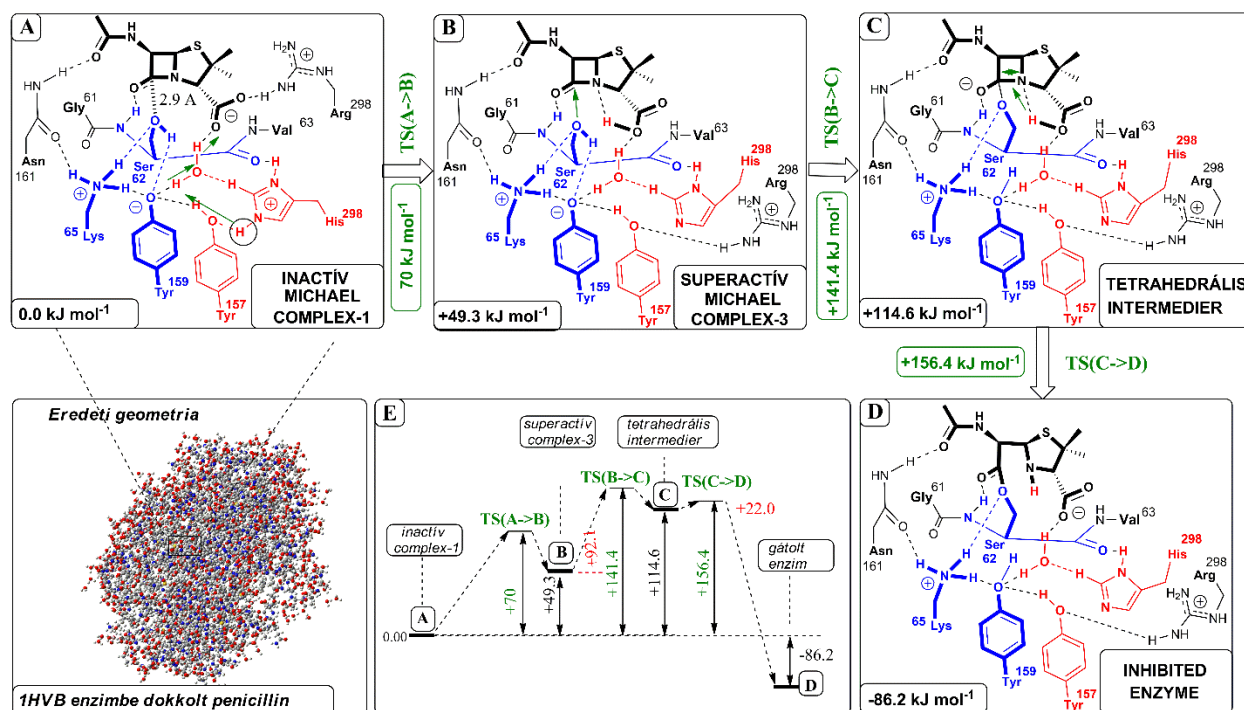
Az előző pontokban tisztáztuk, hogy az inaktív penicillinanion protonálódás hatására aktiválódni képes, jelentősen megnövelve az amidkötés reaktivitását. De arra a kérdésre még nem kaptunk választ, hogy valójában milyen módon protonálódik meg. Végül megvizsgáltuk a penicillin valós működését és kölcsönhatását a célenzimmal. A modellezést QM/MM oniom-modellel végeztem, mely során a teljes, 346 aminosavból álló bakteriális tranzpeptidázt (1HVB) és 562 kísérő vízmolekulát vettem figyelembe, természetesen a penicillin-G molekulával együtt [126]. Az **5.31. ábrán** vázolt elrendezésnél alkalmaztam a magasabb elméleti szintet [B3LYP/6-31G(d,p)], míg a többi atom esetében MM (UFF) szintet.



5.31. ábra. A magasabb elméleti szinthez [B3LYP/6-31G(d,p)] kijelölt szerkezeti elemek.

A kiindulási szerkezetet kialakítását a röntgenszerkezetből indítottam. A röntgenszerkezetben a penicillin molekula már elreagált állapotban van, melyet manuálisan visszaalakítottam a kiindulási gyűrűs szerkezetté, amit az **5.32. ábra A** része reprezentál. Amikor a penicillin beköt a fehérje kötőzsebébe, több nem-kovalens kölcsönhatást alakít ki, mint egy enzim-reaktáns „*Michaelis complex-1*”. Ebben a szerkezetben a penicillin még inaktív állapotban van (amidicitás = 51.8%) és nem képes acilezni a serin hidroxil oldalláncát. A protonált His-298, azonban a relatív közeli térbeli elhelyezkedése miatt, könnyen képes acilezni a karboxilát aniont, miközben egy protoncsatornán elindul egy kaszkádszerű protonvándolás a His-298-ról a Tyr-157-en és Tyr159-en és egy vízmolekulán keresztül a penicillinig, amit a Lys-65 segíti (**5.32. ábra E**). Ezen az úton létrejön a szuperaktív, belső hidrogénhidat tartalmazó (**120**) nem-kovalens enzim-szubsztrát komplex-3 erősen alacsony amidicitásértékkel (–36.5%; **5.32. ábra B**), ami moderáltan

endoterm [TS(A→B) ~ +70.0 kJ/mol; A→B = +49.3 kJ/mol] színezetű. Az így létrejött erős acilezőszer azonnal reagál a Ser62 hidroxi oldalláncával egy viszonylag alacsony aktiválási gáton keresztül, ami elvezet a tetrahedrális intermedierhez [TS(B→C) ~ +92.1.0 kJ/mol; B→C = +69.3 kJ/mol, **5.32. ábra C**]. Végül, ez a labilis intermedier elvezett a végső gátolt kovalens enzim-termék szerkezetéhez (**5.32. ábra D**) egy újabb alacsony aktiválási gáton [TS(C→D) = + 22.0 kJ/mol; A→D = -86.2 kJ/mol]. Ez, a már lényegesen stabilabb állapot biztosítja a folyamat irreverzibilitását a gyűrűrendszerből felszabaduló energia által.



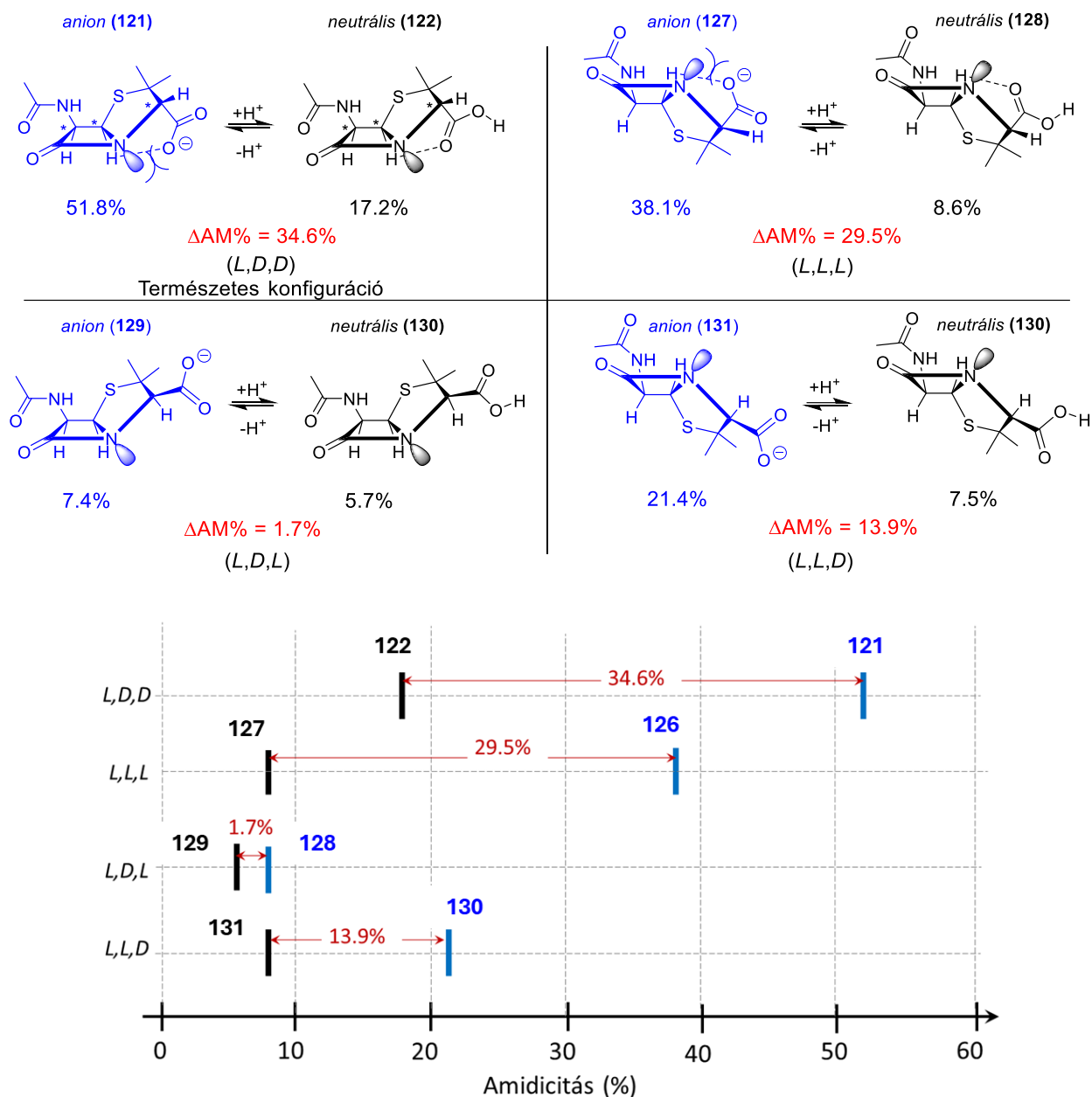
5.32. ábra. A penicillin és a célenzim reakciójának hibrid QM/MM elméleti modellezése, ahol az enzimzsebben lévő penicillinre különböző protonáltsági szintet vettünk figyelembe. A teljes rendszer (1HVB) 347 aminosavból, 562 vízmolekulából és a penicillin-G-ből áll össze, az egész rendszer mindösszesen 6833 atomból áll. A magas elméleti szintű rétegben figyelembe vesszük a penicillin-G-t, hét vízmolekulát és a kék, piros illetve fekete színnel jelölt aminosavrészleteket vettem figyelembe, ami összesen 105 atomot jelent. A maradék részt MM szinten (UFF) módszerrel számoltam. A kiindulási állapot (A) az anionos penicillint-G-t tartalmazza, mint inaktív Michael complex-1, amit a reakció energetikai kezdőpontjának tekintünk (+51.3%). A második állapotban a penicillin-G megprotonálódik az enzim által (B) és kialakítja a szuperaktív Michael complex-3-t, erősen lecsökkent amidicitást mutatva (-36.5%). A harmadik fázisban a penicillin-G reagál a ser62 oldalláncsal, miközben létrejön a tetraédes komplex (C), ami végül elvezett az inaktívált enzim-termék komplexhez (D). A specifikus protontranszfert biztosító „protoncsatornát”, ami magában foglalja az His298, Tyr157, Tyr159, Lys65, Arg263 és 1 vízmolekulát az (E) ábra mutatja be. A végső energiaprofílt az (F) részlet szemlélteti.

A penicillin 3D szerkezetének szerepe és a bioszintézise (QIII)

A harmadik kérdés (QIII) a penicillin 3D elrendezésével foglalkozik és az aktivitás összefüggésével foglalkozik. Megvizsgáltam a penicillin összes konfigurációját. A penicillinnek három kiralitás centruma létezik, és ez összesen 8, azaz 2x4 konfigurációt tesz lehetővé, amit az **5.33. ábrán** szemléltetnek. Ezek közül a **121–122** páros a már ismertetett természetes penicillin konfiguráció (*L,D,D*), és ezen kívül tanulmányoztam még a **126–127** (*L,L,L*); a **128–129** (*L,D,L*); a **130–131** (*L,L,D*) párosokat is amidicitásérték (AM%) és ezek különbségük (Δ AM%) alapján.

A természetes penicillin értékeit összevetve a többi konfiguráció eredményeivel megállapítható, hogy a természetes forma (*L,D,D*) esetében találjuk meg az anionra a legmagasabb értéket, azaz a **121**-os forma a legstabilabb a vizsgált formák közül. Továbbá, az (*L,D,D*) konfiguráció esetében kapjuk meg a legnagyobb amidicitáskülönbség-értéket (34.6%), azaz ebben az esetben változik legnagyobb mértékben a molekula reaktivitása a protonálás hatására. A többi konfiguráció esetében az adatok igen változatos képet mutatnak. Az (*L,L,L*) konfigurációnál az amidicitáskülönbség szintén jelentős, azonban a **126**-es anionos forma csupán 38.1%-os értéket ad, ami még igen jelentős reaktivitást jelent. Ennél az értéknél, az amidkötés vizes közegben is intenzíven hidrolizálhat. Az (*L,D,L*) konfiguráció esetében mindkét forma igen alacsony amidicitást mutat igen kis különbség mellett, így a molekula, protonáltsági foktól függetlenül mindig „bekapcsolt”, vagyis reaktív állapotban van. Ez a forma teljesen alkalmatlan, mivel egyrészt gyorsan elhidrolizálna, és nincs működő szenzor a molekulán. Ennek az az oka, hogy a karboxilát térben távol van a hídfő nitrogén atomtól, így nincs köztük érdemi kölcsönhatás. Az (*L,L,D*) konfigurációnál az aktivitáskapcsoló csak mérsékelten működik, a neutrális csoport (**130**) hasonló aktivitás mutat, mint a **121**, de a **131**-os forma viszont lényegesen aktívabb, mint a **122**-es. Természetesen, a nyolc lehetséges konfigurációból megmaradt négy konfiguráció [(*D,D,D*); (*D,L,L*); (*D,D,L*); (*D,L,D*)] ezek enantiomerjei és az ottani eredmények teljes mértékben megegyezik ezekkel az adatokkal. Az utóbbi analízis egyértelműen megmutatta, hogy a négy vizsgált lehetőség közül a legjobb maga a természetes forma (*L,D,D*), a többi konfiguráció vagy működésképtelen vagy kevésbé hatékony.

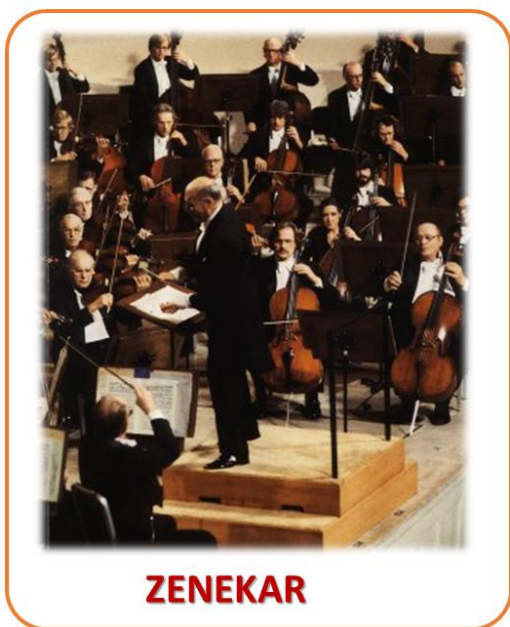
Végezetül, a tudományos korrektség kedvéért megemlíteném, hogy a fent vázolt gondolatmentet *M. Glover* ausztrál kutató 2018-ban kritikusan viszonyult az általam kísérleti oldalról is többször alátámasztott a penicillin önaktivációján alapuló mechanizmushoz [133].



5.33. ábra. A penicillin-G lehetséges négy konfigurációja (121, 127, 129 és 131) és az anionos (kék) illetve neutrális (fekete) formáinak amidicitásértékei (AM%) (A). A piros érték az anionos és neutrális amidicitásértékeinek különbségét mutatja (piros). Az amidicitásértékek és az amidicitásérték-különbségek ábrázolása az amidicitásskálán (B).

6. ZÁRÓSZÓ

Az előző fejezetekben több olyan példát soroltam fel, melyek bemutatták, hogy a szerves (esetleg a szervetlen) molekulákat nem tekinthetjük merev, egymással nem kölcsönható funkciós csoportok összességének. A „Systems Chemistry” szemléletben a molekula egy egységes egészként működik, a funkciós csoportok a konjugációval vagy térbeli közelség révén kölcsönhatnak, befolyásolva a molekula működési mechanizmusát. Ezek az effektusok nagyon jól kijönnek a milliárd évek alatt fejlődött és végtelenségig finoman hangolva biomolekulák világában. Egyszerű hasonlattal jellemezve a biomolekulák inkább hasonlítanak egy karmester által irányított zenekarra, mint egyszerűen hangszerek halmazára.



7. IRODALOMJEGYZÉK

7.1. A dolgozat tárgyát képező saját publikációk:

- [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, N.Z. 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 heterophosphate 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. Vasánits-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, F.Z. 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.

7.2. A dolgozatban idézett és felhasznált további irodalmak

- [1] F. Ruff, I.G. Csizmadia, „Szerves Reakciómechanizmusok Vizsgálata”, Nemzeti Tank..., 2000, p. 57.
- [2] G.W. Klump, „Reactivity in Organic Chemistry”, Wiley, New-York, 1982.
- [3] J.W. More, R.G. Pearson, „Kinetics and Mechanism”, Wiley, New-York, 1981, 3rd. ed., pp31–181.
- [4] L.P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 96.
- [5] L.P. Hammett, „Physical Organic Chemistry”, McGraw-Hill, New-York, 1970, 2nd ed., pp. 347.
- [6] P.R. Wells, „Linear-free Energy Relationships”, Academic Press, New-York, 1968.
- [7] P.R. Wells, *Chem. Rev.* **1963**, 63, 171.
- [8] J. Shorter, „Correlation Analysis of Organic Reactivity”, Wiley, New York, 1982.
- [9] P.D. Bolton, K.A. Fleming, F.M. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 1033.
- [10] R.W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 2729.

- [11] W.A. Pavelich, R.W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 4935.
- [12] M. Planck, *Annalen der Physik*, **1901**, 309, 553.
- [13] C. J. Cramer, „Essential of Computational Chemistry”, Wiley, 2002, Ch. 4., pp. 95–120.
- [14] 1962, POLYATOM programozása az MIT-n I.G. Csizmadia
- [15] M.C. Harrison and I.G. Csizmadia, Gaussian Orbital Exponents, Quarterly Progress Report (MIT-SSMTG) **1963**, 49, 78.
- [16] I. G. Csizmadia, M. C. Harrison, B. T. Sutcliffe, *Theoretica chimica acta*, **1966**, 6, 217.
- [17] Dirac, P.A.M. „Principles of Quantum Mechanics. International Series of Monographs on Physics (4th ed.). Oxford University Press. 1982, p. 255.
- [18] W. J. Hehre, R. F. Stewart, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, **1969**, 51, 2657.
- [19] R. Ditchfield, W. J. Hehre, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, **1971**, 54, 724.
- [20] Gaussian 03, Revision C.02, M. J. Frisch, at al. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
- [21] Gaussian 09, Revision B.01, M. J. Frisch, at al. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010.
- [22] T. H. Dunning, *J. Chem. Phys.*, **1989**, 90, 1007.
- [23] F. Weigend, F. Furche, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.*, **2003**, 119, 12753.
- [24] P. J. Hay and W. R. Wadt, *J. Chem. Phys.*, **1985**, 82, 270.
- [25] X. Y. Cao and M. Dolg, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **2002**, 581, 139.
- [26] T. R. Cundari and W. J. Stevens, *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 5555.
- [27] C. J. Cramer, „Essential of Computational Chemistry”, Wiley, 2002, Ch. 6., pp. 153–188.
- [28] C. J. Cramer, „Essential of Computational Chemistry”, Wiley, 2002, Ch. 7., pp. 191–231.
- [29] (a) C. Møller, M. S. Plesset, *Phys. Rev.*, **1934**, 46, 618. (b) S. Grimme, *J. Chem. Phys.*, **2003**, 118, 9095.
- [30] (a) J. Cizek, *J. Chem. Phys.*, **1966**, 45, 4256. (b) J. Paldus, J. Cizek, I. Shavitt, *Phys. Rev. A*, **1972**, 5, 50. (c) R. J. Bartlett, *Theor. Chim. Acta*, **1991**, 80, 71.
- [31] J. A. Pople, M. Head-Gordon, and K. Raghavachari, *J. Chem. Phys.*, **1987**, 87, 5968.
- [32] L. A. Curtiss, P. C. Redfern, and K. Raghavachari, *J. Chem. Phys.*, **2007**, 126, 84.
- [33] C. J. Cramer, „Essential of Computational Chemistry”, Wiley, 2002, Ch. 8., pp. 275–316.
- [34] (a) W. Kohn, A. D. Becke, R. G. Parr, *J. Phys. Chem.*, **1996**, 100, 12974. (b) W. Kohn, L. J. Sham, *Phys. Rev.*, **1965**, 140, 1133.
- [35] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.*, **1964**, 136, 864.
- [36] (a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 5648. (b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, **1988**, 37, 785.
- [37] (a) B. J. Lynch, P. L. Fast, M. Harris, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A*, **2000**, 104, 4811. (b) S. Grimme, *J. Comput. Chem.*, **2004**, 25, 1463. (c) S. Grimme, *J. Comput. Chem.*, **2006**, 27, 1787. (d) J.-D. Chai, M. Head-Gordon, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2008**, 10, 6615.
- [38] C. J. Cramer, „Essential of Computational Chemistry”, Wiley, 2002, Ch. 10., pp. 319–345.
- [39] C. J. Cramer, „Essential of Computational Chemistry”, Wiley, 2002, Ch. 11., pp. 347–378.

- [40] (a) M. Cossi, N. Rega, G. Scalmani, and V. Barone, *J. Comp. Chem.*, **2003**, 24, 669. (b) J. Tomasi, B. Mennucci, and E. Cancès, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **1999**, 464, 211. (c) J. Tomasi, B. Mennucci, and R. Cammi, *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 2999.
- [41] J. Gaál, I. Hermecz „Inhibitors of Monoamine Oxidase B”; I. Szelényi, Ed.; Birkhäuser: Basel, 1999, 75–108.
- [42] A. H. Khuthier, M. A. Al-Iraqi, *Chem. Commun.* **1979**, 9.
- [43] B. S. Thyagarajan, J. B. Hillard, K. V. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1999.
- [44] G.B. Hallström, A. Lindeke, H. Khuthier, M. A. Al-Iraqi, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 667.
- [45] C. H. DePuy, R. W. King, *Chem. Rev.* **1960**, 60, 448.
- [46] A. Szabó, I. Hermecz, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7219
- [47] (a) G. Keglevich, Z. Mucsi. „Interpretation of the rate enhancing effect of microwaves” In: Microwave Chemistry. G. Cravotto, D. Carnaroglio, (Ed.) Berlin, 2017. pp. 53–64. (b) *Microwaves in Organic Synthesis*, Loupy A. (Ed.), Wiley-VCH: Weinheim, **2002**. (c) D. Patel, B. Patel, *Microwave assisted organic synthesis: an overview. J. Pharm. Res.* **2011**, 4, 2090.
- [48] (a) E. Guenin, D. Meziane, *Curr. Org. Chem.* **2011**, 15, 3465. (b) G. Keglevich, A. Grün, E. Bálint, N. Z. Kiss, E. Jablonkai, *Current Org. Chem.* **2013**, 17, 545. (c) G. Keglevich, I. Greiner *Curr. Green Chem.* **2014**, 1, 2. (d) G. Keglevich, N. Z. Kiss, T. Körtvélyesi, Z. Mucsi, *Phosph., Sulfur, Silicon* **2013**, 188, 29.
- [49] K. Kranjc, M. Kočevár, *Curr. Org. Chem.* **2010**, 14, 1050.
- [50] (a) G. Keglevich, E. Bálint, N. Z. Kiss, E.; Jablonkai, L. Hegedűs, A. Grün, I. Greiner, *Curr. Org. Chem.* **2011**, 15, 1802. (b) N. Z. Kiss, É. Böttger, L. Drahos, G. Keglevich, *Heteroa. Chem.* **2013**, 24, 283.
- [51] E. Bálint, Á. Tajti, L. Drahos, G. Ilia, G. Keglevich, *Curr. Org. Chem.* **2013**, 17, 555.
- [52] (a) G. Keglevich, N. Z. Kiss, L. Drahos, T. Körtvélyesi, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 466. (b) G. Keglevich, N. Z. Kiss, T. Körtvélyesi, *Heteroatom Chem.* **2013**, 24, 91.
- [53] (a) K. Hunger, U. Hasserodt, F. Korte, *Tetrahedron*, **1964**, 20, 1593. (b) J. Szweczyk, J. R. Lloyd, L. D. Quin, *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, **1984**, 21, 155.
- [54] (a) T. Hirao, T. Masunaga, Y. Ohshiro, T. Agawa, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3595. (b) T. Hirao, T. Masunaga, N. Yamada, Y. Ohshiro, T. Agawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 909. (c) T. Hirao, T. Masunaga, Y. Ohshiro, T. Agawa, *Synthesis* **1981**, 56.
- [55] (a) X. Lu, J. Zhu, *Synthesis* **1987**, 726. (b) D. A. Holt, J. M. Erb, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5393. (c) M. A. Kazankova, I. G. Trostyanskaya, S. V. Lutsenko, I. P. Beletskaya, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 569. (d) P. Zhong, Z. X. Xiong, X. Huang, *Synth. Commun.* **2000**, 30, 273. (e) E. Kobayashi, A. D. William, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1749.
- [56] (a) E. Jablonkai, G. Keglevich, *Curr. Org. Synth.* **2014**, 11, 429. (b) E. Jablonkai, G. Keglevich, *Org. Prep. Proc. Int.* **2014**, 46, 281. (c) M. Kalek, J. Stawinski, *Organometallics* **2007**, 26, 5840. (d) Y. Belabassi, S. Alzghari, J.-L. Montchamp, *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 3171. (e) E. L. Deal, C. Petit, J.-L. Montchamp, *Org. Lett.* **2011**, 13, 3270. (f) M. Kalek, M. Jezowska, J. Stawinski, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 3207.
- [57] (a) M. Kalek, A. Ziadi, J. Stawinski, *Org. Lett.* **2008**, 10, 4637. (b) D. Villemin, P.-A. Jaffres, F. Simeon, *Phosphorus, Sulfur, Silicon* 1997, 130, 59.
- [58] (a) M. M. Kabachnik, M. D. Solntseva, V. V., Izmer, Z. S. Novikova, I. P. Beletskaya, *Russ. J. Org. Chem.* **1998**, 34, 93. (b) I. P. Beletskaya, N. B. Karlstedt, E. E. Nifant’ev, D. V. Khodarev, T. S. Kukhareva, A. V. Nikolaev, A. J. Ross, *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, 42, 1780. (c) Z. S. Novikova, N. N. Demik, A. Yu.

Agarkov, I. P. Beletskaya, Russ. *J. Org. Chem.* **1995**, 31, 129. (d) I. P. Beletskaya, M. A. Kazankova, Russ. *J. Org. Chem.* **2002**, 38, 1391.

[59] (a) E. Jablonkai, L. B. Balázs, G. Keglevich, *Curr. Org. Chem.* **2015**, 19, 197. (b) E. Jablonkai, G. Keglevich, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 4185. (c) G. Keglevich, E. Jablonkai, L. B. Balázs, *RSC Adv.* **2014**, 4, 22808.

[60] (a) T. Johansson, J. Stawinski, *Chem. Commun.* **2001**, 2564. (b) J.-L. Pirat, J. Monbrun, D. Virieux, H. J. Cristau, *Tetrahedron* **2005**, 61, 7029. (c) M. Kalek, J. Stawinski, *Organometallics* **2007**, 26, 5840. (d) M. Kalek, J. Stawinski, *Organometallics* **2008**, 27, 5876. (e) F. M. J. Tappe, V. T. Trepohl, M. Oestreich, *Synthesis* **2010**, 3037. (f) E. L. Deal, C. Petit, J. L. Montchamp, *Org. Lett.* **2011**, 13, 3270. (g) O. Berger, C. Petit, E. L. Deal, J. L. Montchamp, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1361.

[61] (a) C. Shen, G. Yang, W. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 3500–3505. (b) X. Zhang, H. Liu, X. Hu, G. Tang, J. Zhu, Y. Zhao, *Org. Lett.* **2011**, 13, 3478–3481. (c) S. Gong, Y.-L. Chang, K. Wu, R. White, Z.-H. Lu, D. Song, C. Yang, *Chem. Mater.* **2014**, 26, 1463–1470. (d) L. Wang, B. Pan, L. Zhu, B. Wang, Y. Wang, Y. Liu, J. Jin, J. Chen, D. Ma, *Dyes Pigments* **2015**, 114, 222–230. (e) B. Pan, H. Huang, X. Yang, J. Jin, S. Zhuang, G. Mua, L. Wang, *J. Mater. Chem. C* **2014**, 2, 7428–7435. (f) B. Wang, X. Lv, B. Pan, J. Tan, J. Jin, L. Wang, *J. Mater. Chem. C* **2015**, 3, 11192–11201. (g) L. Liu, Y. Wang, Z. Zeng, P. Xu, Y. Gao, Y. Yin, Y. Zhao, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 659–666. (h) A. Kinbara, M. Ito, T. Abe, T. Yamagishi, *Tetrahedron* **2015**, 71, 7614–7619.

[62] (a) G. Hu, W. Chen, T. Fu, Z. Peng, H. Qiao, Y. Gao, Y. Zhao, *Org. Lett.* **2013**, 15, 5362–5365. (b) J. Xuan, T.-T. Zeng, J.-R. Chen, L.-Q. Lu, W.-J. Xiao, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 1–5. (c) L.-L. Liao, Y.-Y. Gui, X.-B. Zhang, G. Shen, H.-D. Liu, W.-J. Zhou, J. Li, D.-G. Yu, *Org. Lett.* **2017**, 19, 3735–3738. (d) J.-S. Zhang, T. Chen, J. Yanga, L.-B. Han, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 7540–7542. (e) I. P. Beletskaya, E. G. Neganova, Y. A. Veits, Russ. *J. Org. Chem.* **2004**, 40, 1782–1786.

[63] (a) H.-Y. Zhang, M. Sun, Y.-N. Ma, Q.-P. Tian, S.-D. Yang, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 9627–9633. (b) Y.-L. Zhao, G.-J. Wu, F.-S. Han, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 5868–5870. (c) Y.-L. Zhao, G.-J. Wu, Y. Li, L.-X. Gao, F.-S. Han, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 9622–9627. (d) J.-F. Wen, W. Hong, K. Yuan, T. C. W. Mak, H. N. C. Wong, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8918–8931. (e) D. Cai, J. F. Payack, D. R. Bender, D. L. Hughes, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7180–7181. (f) S. Gladiali, R. Taras, R. M. Ceder, M. Rocamora, G. Muller, X. Solans M. Font-Bardia, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 1477–1485. (g) C. Liu, M. Szostak, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 12718–12722. (h) Y. Wu, L. Liu, K. Yan, P. Xu, Y. Gao, Y. Zhao, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 8118–8127. (i) J. Yang, J. Xiao, T. Chen, L.-B. Han, *J. Organomet. Chem.* **2016**, 820, 120–124. (j) J. Yang, T. Chen, L.-B. Han, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 1782–1785.

[64] (a) J. Yang, J. Xiao, T. Chen, L.-B. Han, *J. Org. Chem.* **2016**, 81(9), 3911–3916. (b) J. Yang, J. Xiao, T. Chen, S.-F. Yin, L.-B. Han, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 12233–12236. (c) E. Jablonkai, L. B. Balázs, G. Keglevich, *Curr. Org. Chem.* **2015**, 19, 197–202.

[65] (a) Gelman, D.; Jiang, L.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2315–2318. (b) Ghalib, M.; Niaz, B.; Jones, P. G.; Heinicke, J. W. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5012–5014. (c) McDougal, N. T.; Streuff, J.; Mukherjee, H.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5550–5554. (d) Craig, R. A.; Stoltz, B. M. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 4670–4673. (e) Karlstedt, N. B.; Beletskaya, I. P. Russ. *J. Org. Chem.* **2011**, 47, 1011–1014. (f) Jiang, D.; Jiang, Q.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *Synthesis* **2008**, 2008, 3473–3477. (g) Stankevič, M.; Pisklak, J.; Włodarczyk, K. *Tetrahedron* **2016**, 72, 810–824.

[66] (a) Huang, C.; Tang, X.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5020–5022. (b) Rao, H.; Jin, Y.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 3636–3646.

- [67] (a) Zhuang, R.; Xu, J.; Cai, Z.; Tang, G.; Fang, M.; Zhao, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2110–2113. (b) Ogawa, T.; Usuki, N.; Ono, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2953–2958. (c) Xiong, B.; Li, M.; Liu, Y.; Zhou, Y.; Zhao, C.; Goto, M.; Yin, S.-F.; Han, L.-B. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 781–794.
- [68] Z. Mucsi, P. Ábrányi-Balogh, B. Viskolcz, I. G. Csizmadia „Energy Managements in the Chemical and Biochemical World, as It may be Understood from the Systems Chemistry Point of View”. In: *Energy Technology and Management*. Tauseef Aized (Ed.), Intech, Open Science. 2011, Ch. 4., pp. 79.
- [69] (a) A. Molnar, A. Kapros, L. Parkanyi, Z. Mucsi, G. Vlad, I. Hermecz, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2011**, *9*, 6559. (b) *Greenwood Organic Chemistry*, 2002.
- [70] Z. Vincze, Z. Mucsi, P. Scheiber, P. Nemes, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *6*, 1092.
- [71] Z. Mucsi, M. Porcs-Makkay, Gy. Simig, I.G. Csizmadia, B. Volk, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7282.
- [72] K.A. Shigeaki *J. Chem. Educ.*, **1997**, *74*, 194.
- [73] Cs. Szántai, „Elméleti szerves kémia” Akadémia Könyvkiadó, 2016.
- [74] Wiberg, K. B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1317. (és a benne lévő referenciák)
- [75] E.V. Anslyn, „Modern Physical Organic Chemistry”, University Science Books. 2006.
- [76] J.I. Wu, Y. Mo, F.A. Evangelista, P.v.R. Schleyer, *Chem. Comm.* **2012**, *48*, 8437.
- [77] J. Kruszewski, T. M. Krygowski, *Tetrahedron Letters*, **1972**, *13*, 3839.
- [78] (a) C.W. Bird, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 1409. (b) C.W. Bird, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 335. (c) C.W. Bird, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 9945. (d) C.W. Bird, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 4641.
- [79] (a) P. v. R. Schleyer, H. Jiao, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 209. (b) P. v. R. Schleyer, C. Maerker, A. Dransfeld, H. Jiao, N. J. R. von E. Hommes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 6317. (c) T. Heine, C. Corminboeuf, G. Seifer, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 3889.
- [80] (a) P. v. R. Schleyer, *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 1115. (b) A.R. Katritzky, K. Jug, D.C. Oniciu, *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 1421. (c) P. v. R. Schleyer, *Chem. Rev.*, **2004**, *105*, 3433. (d) A.T. Balaban, P. v. R. Schleyer, H.S. Rzepa, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 3436. (e) A.T. Balaban, D.C. Oniciu, A.R. Katritzky, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 2777. (f) S. Shaik, P.C.J. Hilbert, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 3089. (g) P.C.J. Hilbert, D. Danovich, A. Shurki, S. Shaik, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 7760. (h) C.S. Wannere, C. Corminboeuf, Z.-X. Wang, M.D. Wodrich, R.B. King, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 5701.
- [81] Z. Chen, R.B. King, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 3613.
- [82] Z. Mucsi, G. Keglevich. „The stability and antiaromaticity of heterophosphetes and phosphole oxides” In: *Handbook of computational chemistry research*. Collett CT, Robson CD (Ed.) New York: Nova Science Publishers, 2010. pp. 303–320.
- [83] Z. Mucsi, I.G. Csizmadia, N.Zs. Kiss, G. Keglevich, „Computational study of the aromaticity and antiaromaticity of cyclic organophosphorus compounds containing a single phosphorus atom” In: *Organophosphorus Chemistry: Novel developments*. G. Keglevich, Berlin; Boston 2018, pp. 264.
- [84] Z. Mucsi, T. Körtvélyesi, T. Novák, G. Keglevich, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **2008**, *183*, 726.
- [85] Z. Mucsi, I. Hermecz, B. Viskolcz, I.G. Csizmadia, G. Keglevich, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1868.
- [86] I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 3009.
- [87] (a) A. Biffis, P. Centomo, A. Del Zotto, M. Zecca, *Chem. Rev.*, **2018**, *118*, 2249. (b) Severine, T.; Böhme, H.-J. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 2925.
- [88] L.G. Wade, „Ketons and Aldehydes” In: *Organic Chemistry*, New Jersey, pp. 785–846.

- [89] (a) D. Yamashiro, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1987**, 30, 9. (b) G. Stavropoulos, Karagiannis, K.; Anagnostides, S.; Ministrouski, I.; Selinger, Z.; Chorev, M. *Int. J. Pept. Protein Res.* **1996**, 45, 508.
- [90] (a) M. Bodanszky, *In The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*. Volume 1: Major Methods of Peptide Bond Formation; E. Gross, J. Meienhoffer, Eds.; Academic Press: New York, 1979; p 105, and references therein. (b) F. Menger, J. H. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 3824. (c) B.; Castro, J.-R. Dormoy, G. Evin, C. J. Selve, *Chem. Res. (S)* **1977**, 182.
- [91] (a) R. Knorr, A. Trzeciak, W. Bannwarth, D. Gillesen, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1927. (b) J.-M. Campagne, J. Coste, P. Joutin, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5214. (c) J. C. Sheeman, K. R. Henery-Logan, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1262. (d) J. C. Sheeman, K. R. Henery-Logan, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 3089.
- [92] For review: K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2003; Chapt. 3, pp 41-53, and references therein. (b) J. C. Sheeman, G. P. Hess, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 1067. (c) J. C. Sheeman, M. Goodman, G. P. Hess, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 1367.
- [93] (a) A. Greenberg, J. F. Liebman, *In Energetics of Organic Free Radicals*; J. A. Martinho Simoes, A. Greenberg, J. F. Liebman, Eds.; Chapman and Hall: London, 1996; pp 196-201. (b) S. W. Benson, *Thermochemical Kinetics*, 2nd ed.; Wiley: New York, 1976.
- [94] (a) A. Greenberg, D. T. Moore, T. D. DuBois, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 8658. (b) J. F. Liebman, *Studies of Organic Molecules. In Molecular Structure and Energetics*; J. F. Liebman, A. Greenberg, Eds.; VCH Publisher: New York, **1986**; Vol. 3, pp 267-328.
- [95] M. V. Pilipecz, T. R. Varga, Z. Mucsi, P. Scheiber, P. Nemes, *Tetrahedron* **2008**, 64, 5545.
- [96] (a) R. C. Larock „Comprehensive Organic Transformations”, 2nd ed.; Wiley-VCH: New York, 1999; 1978-1982. (b) Sletzinger, M.; Chamberlin, E. M.; Tishler, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 59, 5619. (c) Lukács, A.; Szabó, L.; Hazai, L.; Szántai, Cs.; Mák, M.; Gorka, Á.; Szántai, Cs. *Tetrahedron* **2001**, 5843.
- [97] (a) A. L. Chimishkyan, S. Yu. Snagovskii, N. D. Gulyaev, T. V. Leonova, M. S. Kusakin, *J. Org. Chem.* **1985**, 21, 1955. (b) Y. Yang, S. Lu., *Org. Prep. Proceed. Int.* **1999**, 31, 559. (c) M. Sletzinger, E. M. Chamberlin, M. Tishler, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 59, 5619. (d) M. A. Matulenko, et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 3705-3720. (e) F. J. Sowa, J. A. Nieuwland, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 1202. (f) A. Galat, G. Elion, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 59, 1566. (g) E. Bon, D. C. H. Bigg, G. Bertrand, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4035. (h) M. P. Sibi, H. Hasegawa, S. R. Ghorpade, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3343.
- [98] (a) J. Garcia, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 1127. (b) J. Garcia, J. González, R. Segura, F. Urpi, J. Vilarrasa, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3322. (c) J. B. Hendricson, R. Bergeron, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4607. (d) K. R. Shah, C. DeW., *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 502. (e) S. K. Davidsen, P. D. May, J. B. Summers, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5482. (f) G. Shapiro, M. Marzi, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7096.
- [99] (a) E. Askito, A. Guggisberg, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 750-759. (b) M. Susse, K. Hajicek, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 1986. (c) H. Kotsuki, M. Iwasaki, H. Nishizawa, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4945. (d) H. Stach, M. Hesse, *Tetrahedron* **1988**, 44, 1573.
- [100] R. Mostany, A. Miquelajauregui, M. Shtrahman, C. P-Cailliau, *Meth. Mol Biol.* **2015**, 1251, 25.
- [101] (a) G. Mayer, A. Heckel *Angew Chem Int Ed Engl*, **2006**, 45, 4900. (b) G. C. R Ellis-Davies *Nature Methods* **2007**, 4, 619.
- [102] (a) S. Passlick, P. F. Kramer, M. T. Richers, J. T. Williams, G. C. R. Ellis-Davies. *PLoS One*. 2017, 12, e0187732. (b) A. I. Ciuciu, K. A. Korzycka, W. J. M. Lewis, P. M. Bennett, H. L. Anderson L. Flamigni *Physical chemistry chemical physics* **2015**, 17, 6545-6553. (c) M. Zhao, L. M. McGarry, H. Ma, S. Harris, J. Berwick, R. Yuste T. H. Schwartz, *Front. Neurosci.* **2015**, 9, 25. (d) A. Losonczy, J. K. Makara, J. C. Magee, *Nature* **2008**, 452, 436-441. (e) G. Katona, A. Kaszás, G. F. Turi, N. Hajós, G. Tamas, E. S. Vizi, B. Rozsa *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, 108, 2148. (f) B. Chiovini, G. F. Turi, G. Katona, A. Kaszas, D. Palfi, P. Maak, G. Szalay, M. F. Szabo, G. Szabo, Z. Szadai, Sz. Kali, B. Rozsa, *Neuron* **2014**, 82, 908-

924. (g) A.J. Granger, A.R. Nicoll, *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* **2014**, 369, 20130136. (h) R. Araya, *Frontiers in neuroanatomy* **2014**, 8, 141.
- [103] (a) G. Papageorgiou, J. E. T. Corrie, *Tetrahedron* **2000**, 56, 8197. (b) M. Canepari, L. Nelson, G. Papageorgiou, J.E.T. Corrie, D. Ogden, *J. Neuroscience Methods* **2001**, 112, 29. (c) G. Papageorgiou, D. Ogden, G. Kelly, J. E. T. Corrie, *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2005**, 4, 887. (d) G. Papageorgiou, J. E. T. Corrie, *Tetrahedron* **2007**, 63, 9668. (e) G. Papageorgiou, M. Beato, D. Ogden, *Tetrahedron* **2011**, 67, 5228.
- [104] K.Aidas, et al "The Dalton quantum chemistry program ", *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2014**, 4, 269.
- [105] (a) C.J. Frederickson, J.Y. Koh, A.I. Bush, *Nat. Rev. Neurosci.*, **2005**, 6, 449-462. (b) N. Levaot, M. Hershfinkel *Cell Calcium*, **2018**, 75, 53-63. (c) T.V. O'Halloran *Science*, **1993**, 80, 715-725.
- [106] D Máthé, G Szalay, L Cseri, Z Kis, B Pályi, G Földes, N Kovács, A Fülöp, A. Szepesi, P. Hajdrik, A. Csomos, Á. Zsembery, K. Kádár, G. Katona, Z. Mucsi, B. József Rózsa, E. Kovács, *Cellular & Molecular Biology Letters* **2024**, 29, 105.
- [107] (a) F. Helmchen, W. Denk, *Nat. Methods*, 2005. 2, 932-940. (b) G. Katona, G. Szalay, P. Maák, A. Kaszás, M. Veress, D. Hillier, B. Chiovini, E.S. Vizi, B. Roska, B. Rózsa, *Nat. Meth.*, **2012**, 9, 201.
- [108] (a) K.R. Gee, Z.L. Zhou, W.J. Qian, R. Kennedy, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 776-778. (b) S. Sumalekshmy, F. Christoph, *Chem. Mater.*, **2011**, 23, 483-500. (c) Y. Li, L. Shi, L.X. Qin, L.L. Qu, C. Jing, M. Lan, T.D. James, Y.T. Long, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 4361-4363.
- [109] L. Wu, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 4089-4096.
- [110] M. J. Berridge, P. Lipp, M. D. Bootman, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2000**, 1, 11-21.
- [111] (a) R. Y. Tsien, *Biochemistry* **1980**, 19, 2396-2404. (b) C. Grienberger, A. Konnerth, *Neuron* **2012**, 73, 862-885.
- [112] J. T. Lock, I. Parker, I. F. Smith, *Cell Calcium* **2015**, 58, 638-648.
- [113] D. L. Nelson, M. M. Cox, „Lehninger Principles-of-Biochemistry”, 2006.
- [114] D. J. Newman and G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.*, **2012**, 75, 311. (b) N. Zein, A. M. Shinha, W. J. McGahren and G. A. Ellestad, *Science*, **1988**, 240, 1198. (c) N. Zein, M. Poncin, R. Nilakantan and G. A. Ellestad, *Science*, **1989**, 244, 697.
- [115] (a) D. L. Boger and R. M. Garbaccio, *Acc. Chem. Res.*, **1999**, 32, 1043. (b) D. L. Boger and D. S. Johnson, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1996**, 35, 1439. (c) D. L. Boger, C. W. Boyce, R. M. Garbaccio and J. A. Goldberg, *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 787.
- [116] M. Groll, B. Schellenberg, A. S. Bachmann, C. R. Archer, R. Huber, T. K. Powell, S. Lindow, M. Kaiser and R. Dudler, *Nature*, **2008**, 452, 755.
- [117] J. M. Crawford, P. M. Thomas, J. R. Scheerer, A. L. Vagstad, N. L. Kelleher and C. A. Townsend, *Science*, **2008**, 320, 243.
- [118] For detailed account of the British-American project, see *The Chemistry of Penicillin*, ed. H. T. Clarke, J. R. Johnson and R. Robinson, Princeton University Press: Princeton, New Jersey, 1949.
- [119] (a) J. Carmody, *Nature*, **2000**, 406, 349. (b) R. Bud, *Nature*, **2007**, 446, 981.
- [120] (a) C. Walsh, *Nature*, **2000**, 406, 775. (b) C. Dennis, *Nature*, **2001**, 411, 232. (c) M. L. Cohen, *Nature*, **2000**, 406, 762.
- [121] P. S. Smaglik, *Nature*, **2000**, 407, 437.

- [122] T. Nogrady, *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, **1985**, 292–300.
- [123] (a) D. Voet and J. D. Voet, *Biochemistry*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, third edn, 2004, pp. 372–375. (b) Q. Shi, S. O. Meroueh, J. F. Fisher and S. Mobashery, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 9293.
- [124] J. C. Sheeman, „The enchanted Ring: The Untold Story of Penicillin”, The MIT Press, Cambridge, Massachusetts, 1982.
- [125] (a) J. R. Johnson, R. B. Woodward and R. Robinson, in „The Chemistry of Penicillin”, ed. H. T. Clarke, J. R. Johnson and R. Robinson, Princeton University Press: Princeton, New Jersey, 1949, ch. 15, pp. 443–449. (b) R. B. Woodward, *Science*, **1966**, *153*, 487.
- [126] W. Lee, M. A. McDonough, L. Kotra, Z. H. Li, N. R. Silvaggi, Y. Takeda, J. A. Kelly and S. A. Mobashery, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2001**, *98*, 1427.
- [127] G. G. F. Newton and E. P. Abraham, *Nature*, **1955**, *175*, 548.
- [128] (a) F.P. Tally, N.V. Jacobus S. L. Gorbach, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1978**, *14*, 436. (b) 28 G. Albers-Schönberg, B.H. Arison, O.D. Hirshfield, K. Hoogsteen, E.A. Kaczka, R.E. Rhodes, J.S. Kahan, F.M. Kahan, R.W. Ratcliffe, E. Walton, L.J. Ruswinkle, R.B. Morin, B.G. Christensen, D.B.R. Johnston, M. Susan, F. Schmitt, B.G.A. Bouffard and B. G. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 313.
- [129] P. C. H. Mitchell, S. F. Parker, A. J. Ramirez-Cuesta J. Tomkinson, „Vibrational spectroscopy with neutrons, with applications in chemistry, biology, materials science and catalysis”, World Scientific, Singapore, 2005.
- [130] <http://www.isis.stfc.ac.uk/index.html>.
- [131] (a) R. F. W. Bader, *Acc. Chem. Res.*, **1985**, *18*, 9. (b) R. F. W. Bader, „Atoms in Molecules, A Quantum Theory.” Clarendon Press: Oxford, UK, 1990.
- [132] (a) S. Wolfe, J. C. Godfrey, C. T. Holdrege and Y. G. Perron, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 643. (b) S. Wolfe, J. C. Godfrey, C. T. Holdrege and Y. G. Perron, *Can. J. Chem.*, **1968**, *46*, 2549. (c) J. Hoogmartens, P. J. Claes and H. Vanderhaeghe, *J. Med. Chem.*, **1974**, *17*, 389. (d) T. K. Vasudevan and V. S. R. Rao, *Int. J. Biol. Macromol.*, **1982**, *4*, 219.
- [133] M. Glover PCCP, **2018** under publication.

8. NYILATKOZAT

Alulírott Mucsi Zoltán kijelentem, hogy ezt a doktori értekezést magam készítettem és abban csak saját eredményeket és a megadott forrásokat használtam fel. Minden olyan részt, amelyet szó szerint, vagy azonos tartalomban, de átfogalmazva más forrásból átvettem, egyértelműen, a forrás megadásával megjelöltem.



.....
Mucsi Zoltán

a kérelmező aláírása

Dátum (év, hó, nap) **2024.12.23.**