BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
OLÁH GYÖRGY DOKTORI ISKOLA

Makrociklusos és analóg szerkezetű receptorok szintézise, molekuláris felismerőképességük vizsgálata

Tézisfüzet

Készítette: Czirok János Balázs okleveles vegyészmérnök

Témavezető: Dr. Bitter István egyetemi tanár

BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

2014

1. Bevezetés

A mesterséges receptor- vagy gazdamolekulák jelentőségét az adja, hogy képesek a természetben megfigyelhető gazda- és vendégmolekulák közötti molekuláris felismerésen alapuló kölcsönhatások mintájára biológiai vagy egyéb szempontból fontos molekulák vagy ionok mennyiségi, illetve minőségi analízisére. Doktori munkám során ilyen mesterséges gazdamolekulák szintézisével és vizsgálatával foglalkoztam Bitter István professzor témavezetésével.

Kutatásom három jól elkülönülő részből áll: három gazdamolekula családot szintetizáltam, melyek a vendégmolekulák három különböző csoportjára szelektívek, illetve a létrejövő receptor-szubsztrát kölcsönhatást az egyes esetekben más-más analitikai módszerrel vizsgáltam. A munkának ez a jól definiált tagozódása indokolja, hogy az irodalmi előzményeket és célkitűzéseket, az eredményeket és gyakorlati felhasználási lehetőségeket molekulakörönként tárgyaljam.

2. Alkalmazott módszerek

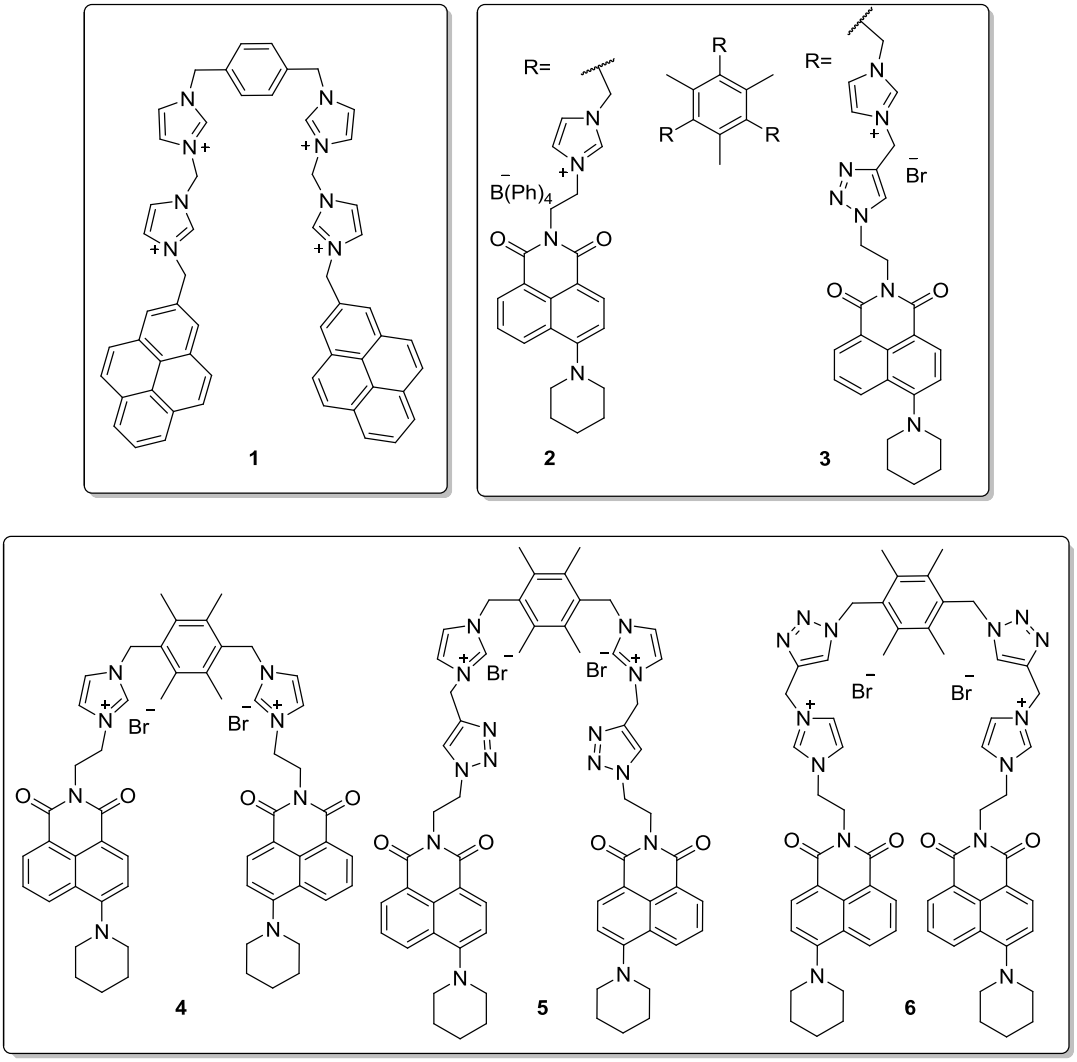
Receptormolekuláink szintézise során a klasszikus preparatív szerves kémia módszerein felül több helyen alkalmaztuk a napjainkban igen elterjedt, 1,4-diszubsztituált-1,2,3-triazolegységet eredményező, rézkatalizált azid-alkin cikloaddíciót (click reakciót).[1] A reakciók előrehaladását vékonyréteg kromatográfiával követtük, a termékeket kristályosítással vagy oszlopkromatogáfiásan tisztítottuk. Előállított molekuláinkat, illetve a megfigyelt molekuláris felismerési eseményeket NMR, infravörös, tömeg-, illetve optikai spektroszkópia és potenciometria segítségével jellemeztük. A preparatív, illetve az analitikai munka során Tanszékünkön Jászay Zsuzsa csoportjával, továbbá a BME Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék, az MTA Természettudományi Kutatóközpont és a Richter Gedeon Nyrt. munkatársaival működtünk együtt.

3. Podáns típusú fluoreszcens nukleozid-foszfát receptorok

3.1. Bevezetés, célkitűzés

A nukleozid-foszfátok (röviden: NuP) a sejten belüli és a sejtek közötti kommunikációban és energiaszállításban, továbbá egyes bioszintézisekben játszanak nélkülözhetetlen szerepet, nem megfelelő szintjük a mitokondriális betegségekkel hozható összefüggésbe.[2] Detektálásukra a fluoreszcens szenzorok tűnnek vonzó megoldásnak egyszerűségük, valamint az *in vivo* és *in vitro* alkalmazhatóságuk miatt.[3] Munkánk során azt kívántuk vizsgálni, hogy az irodalomban leírt **1**[4] ATP, **2**[5] ADP és **3**[5] ATP szelektív fluoreszcens szenzormolekulákban egyes szerkezeti változtatások hogyan hatnak a NuP-felismerőképességre (1. ábra). Ebből a célból **2** és **3** olyan változatait szintetizáltuk, amelyek csak két komplexképző kart tartalmaznak, amin belül a heterociklusok száma és sorrendje is változott (**4**, **5**, **6**).

[1] Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
[2] Dimauro, S.; Davidzon, G. *Ann. Med.* **2005**, *37*, 222.
[3] Kim, H. N.; Moon, J. H.; Kim, S. K.; Kwon, J. Y.; Jang, Y. J.; Lee, J. Y.; Yoon, J. *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 3805.
[4] Xu, Z.; Singh, N. J.; Lim, J.; Pan, J; Kim, H. N.; Park, S; Kim, K. S.; Yoon, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 15528.
[5] Wang, D.; Zhang, X.; He, C.; Duan, C. *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 2923.



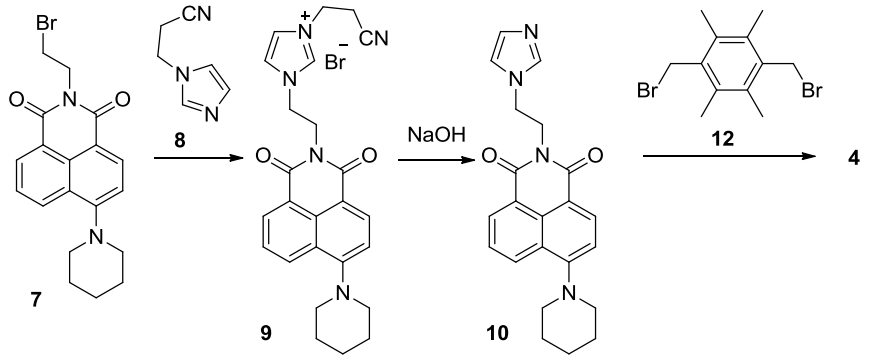
1. ábra: Az irodalomban leírt (1, 2, 3) és az általunk tervezett (4, 5, 6) NuP receptorok

3.2. Szintézis

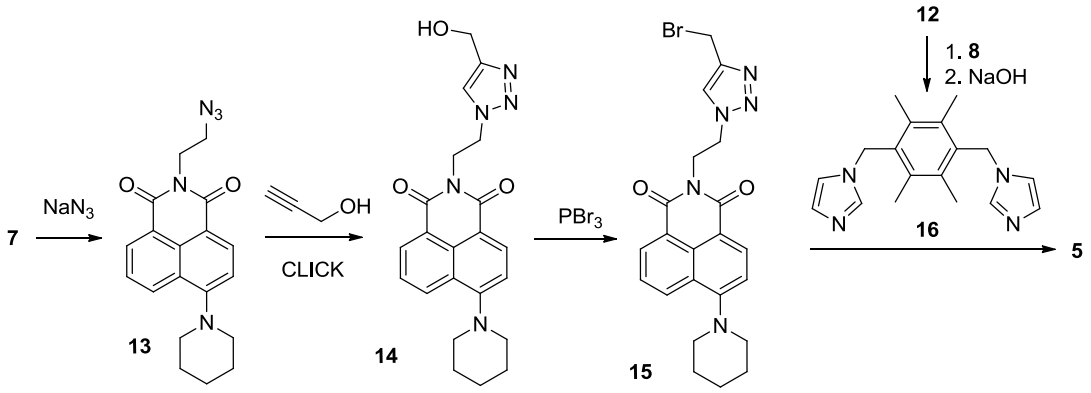
A szintézisek közös kiindulóanyaga **7**,[5] amelyből az ismert **10** származék szintézisét kerülő úton[6], ám az irodalminál hatékonyabban valósítottuk meg **9** származékon keresztül. A zárólépésben **10** intermedier **12**[7] bifunkciós alkilezőszerrel tisztán adta a **4** termék dibromid sóját (2. ábra).

Az **5** gazdamolekula szintézise során **7** brómvegyületet **13** aziddá alakítottuk, melyet Amberlyst A21·CuI katalizátor[8] jelenlétében click reakcióba vittünk propargil-alkohollal. A **14** alkohol terminális hidroxilcsoportját brómra cseréltük, majd a kapott **15** alkilezőszerrel kvaternereztük a **16** *bisz*imidazol-származékot (utóbbit **12**-ből a már ismertetett kétlépéses módszerrel állítottuk elő), mely tisztán eredményezte az **5** célvegyületet dibromid só formájában (3. ábra).

[6] Bitter, I.; Török, Zs.; Csokai, V.; Grün, A.; Balázs, B.; Tóth, G.; Keserű, Gy. M.; Kovári, Z.; Czugler, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2861.
[7] van der Made, A. W.; van der Made, R. H. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 1262.
[8] (a) Golas, P. L.; Tsarevsky, N. V.; Sumerlin, B. S.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules*, **2006**, *39*, 6451. (b) Girard, C.; Önen, E.; Aufort, M.; Beauvière, S.; Samson, E; Herscovici, J. *Org. Lett.,* **2006**, *8*, 1689.

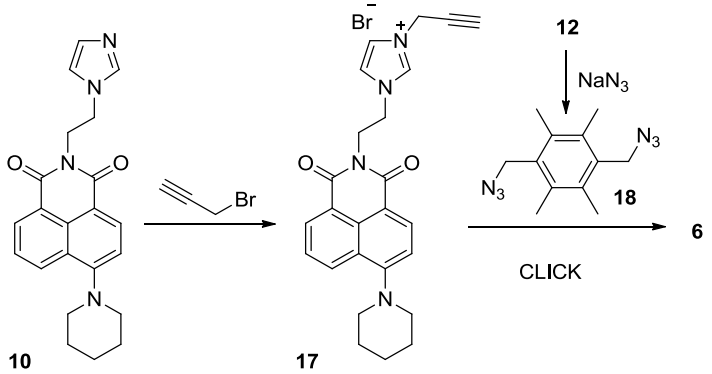


2. ábra: A 4 receptormolekula szintézise



3. ábra: Az 5 receptor szintézise

A **6** gazdamolekula szintézisét **17** és **18** közötti click reakcióval valósítottuk meg, melyet 2,4-dimetoxifenil-izocianid CuCl komplexével[9] *on water* körülmények között katalizáltunk. A szintézis kiinduló anyagai közül **17** propargilvegyületet **10** imidazolszármazékból *N*-propargilezéssel, míg **18** diazidot **12** brómvegyületből állítottuk elő (4. ábra).



4. ábra: A 6 gazdamolekula szintézise

3.3. Nukleozidfoszfát-felismerés

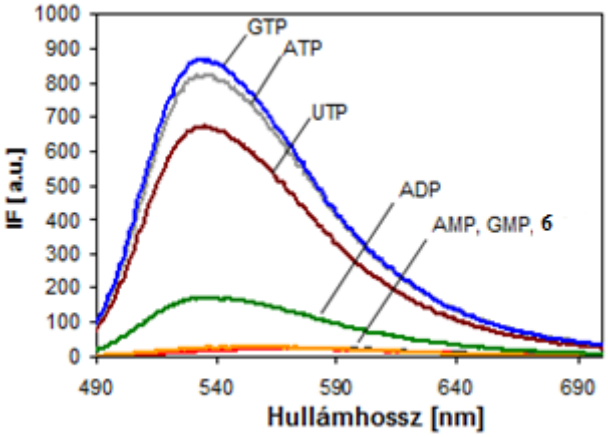
Az előállított ligandumok NuP-felismerőképességét fluoreszcencia spektroszkópia segítségével vizsgáltuk. A szenzormolekulák vizes pufferben (*p*H 7,5) 400 nm-en gerjesztve (c = 10^{-5} M) gyenge zöld fluoreszcenciát mutattak. Míg a **4** gazdamolekula esetén a NuP-k adagolása nem vagy csak nagyon gyenge fluoreszcencia intenzitásnövekedést okozott, addig **5** Nu-mono- és difoszfátokra nem, a trifoszfátokra viszont jelentős intenzitásnövekedéssel válaszolt. A ilyen típusú szenzorok PET működési mechanizmusából következik, hogy ha **5** komplexképző karjain belül a heterociklusok sorrendjét

[9] Liu, M.; Reiser, O. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 1102.

felcseréljük, még nagyobb fluoreszcenciás választ várhatunk. Várakozásunknak megfelelően, **6** Nu-mono- és difoszfátokra nem, míg Nu-trifoszfátokra érzékenyebben reagált, mint **5**. Vizsgálataink során kiderült, hogy a gazda-vendég komplexek a vizes pufferben rosszul oldódnak, ezért szerves koszolvens (8% acetonitril) hozzáadása vált szükségessé. Ebben a rendszerben nemlineáris regresszióval (SPECFIT/32™,[10]) meghatároztuk a komplexképződési állandókat: log K_{ATP} = 6,38 ± 0,05; log K_{UTP} = 6,37 ± 0,06; míg log K_{GTP} = 6,5 ± 0,3. Mindhárom komplex 1:2 sztöchiometriájú volt a titrálási görbe alakja alapján.[11]

3.4. Gyakorlati alkalmazási lehetőségek

A **6** receptor jó nukleozid-trifoszfát szelektivitással bír vizes pufferes közegben (5. ábra), ezáltal lehetőséget nyújt akár *in vitro* akár *in vivo* körülmények közötti meghatározására. A felhasználásnak az oldhatósági problémák szabhatnak korlátot.



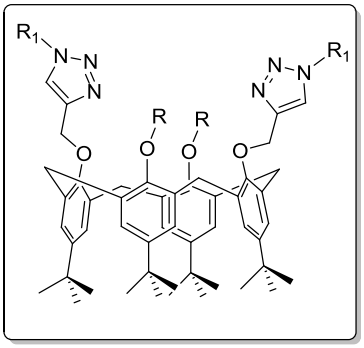
5. ábra: 6 Fluoreszcencia válasza GTP-re, ATP-re, UTP-re és ADP-re (5 ekv.), ill. AMP és GMP-re (100 ekv.)

4. Triazolo-kalix[4]arén ionoforok

4.1. Bevezetés és célkitűzés

A click kémia a kalixarénkutatók körében is komoly érdeklődést váltott ki, és számos bonyolult konjugátumot, illeve ionofort állítottak elő segítségével. Mi kutatásunkkal főleg az eddig szinte irodalmi példa nélküli tetraszubsztituált triazolo-kalix[4]arén kationoforok szintézisét és szelektivitásvizsgálatát céloztuk meg. Előttünk nem írtak le olyan potenciometriás ionszelektív elektródokat sem, melyek aktív komponensei triazolo-kalix[4]arének, így ezen a téren is úttörő lépéseket kívántunk tenni. Tervezett szenzormolekuláinkat a 6. ábra foglalja össze.

[10] Gampp, H.; Maeder, M.; Meyer, C. J.; Zuberbühler, A. D. *Talanta* **1985**, *32*, 257.
[11] ún. Hill-plot, vagyis a görbének van egy inflexiója.

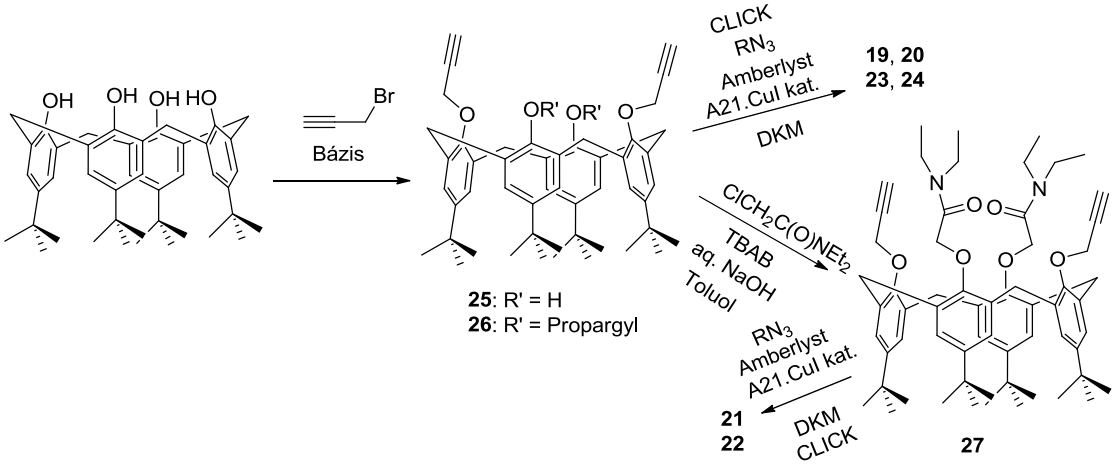


19: R = H $R_1 = (CH_2)_6OH$
20: R = H $R_1 = CH_2C(O)OEt$
21: R = $CH_2C(O)NEt_2$ $R_1 = (CH_2)_6OH$
22: R = $CH_2C(O)NEt_2$ $R_1 = CH_2C(O)OEt$
23: R = 1-R_1-4-metilén-1,2,3-triazol $R_1 = (CH_2)_6OH$
24: R = 1-R_1-4-metilén-1,2,3-triazol $R_1 = CH_2C(O)OEt$

6. ábra: Az általunk előállított triazolo-kalix[4]arén ionoforok

4.2. Szintézis

A **19**, **20**, **23**, **24** receptorok szintézise kétlépéses: első lépésben a bázistól és az alkalmazott körülményektől függően **25** vagy **26** propargilszármazék keletkezik, melynek click reakciója 6-azido-hexanollal, illetve etil-2-azidoacetáttal[12] adja a kívánt *bisz-*, illetve *tetrakisz*-triazolszármazékokat (7. ábra).



7. ábra: Triazolo-kalix[4]arén ionoforok szintézise

A **21** és **22** ionoforok szintézissorában az *O*-dipropargilezést követően és a click reakció előtt alkileztük **25** két hidroxilcsoportját klórecetsav-dietilamiddal PTC körülmények között (7. ábra).

4.3. Ionszelektivitás vizsgálat

Az előállított hat ionoforjelöltből PVC membránelektródokat készítettünk és ezekkel potenciometriás szelektivitásvizsgálatot végeztünk. Közülük négy (**19**, **20**, **21**, **22**) Ag^+ szelektívnek bizonyult. A *bisz*triazolok közül **20** szinte minden zavaró ionnal szemben egy-két nagyságrenddel nagyobb szelektivitást mutatott, mint **19**. Ennek oka, hogy az észtercsoportok részvételével egy alkalmasabb kötőhely alakul ki az Ag^+ számára. Ha **19** és **20** két szabad fenolos OH-csoportját további *O*-donor csoportokkal helyettesítettük (rendre **21**, illetve **22**), az ezüstion-szelektivitás jelentősen nőtt. Feltételezésünk szerint az új dietilkarbamoilmetil-csoportok jelenléte a koordinációs szférában kettős előnnyel jár. A **23** és **24** származékokat vizsgálva megállapítottuk, hogy a *tetrakisz*-triazolok teljesen vagy jórészt elvesztették az Ag^+ szelektivitást. Mivel **23** receptorban egyáltalán nincsenek *O*-donor csoportok, az Ag^+ szelektivitás teljesen elveszett, helyette réz(II) az elsődleges ion; míg **24**-ben, ahol *O*-

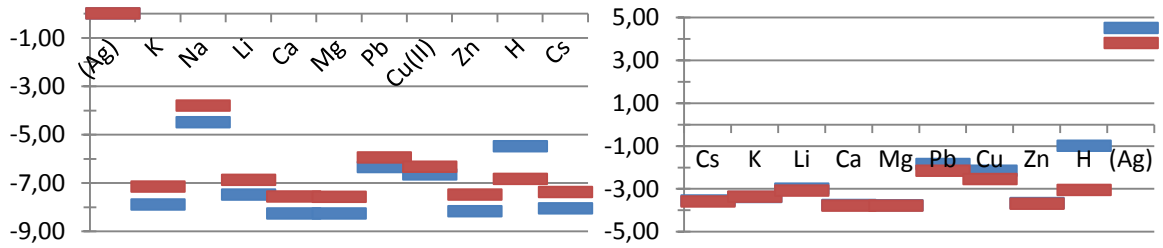
[12] (a) Malkoch, M.; Schleicher, K.; Drockenmuller, E.; Hawker, C. J.; Russell , T. P.; Wu, P.; Fokin, V. V. *Macromolecules* **2005**, *38*, 3663. (b) Sá, M. M.; Ramos, M. D.; Fernandesm, L. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11652.

donor csoport csatlakozik a triazolhoz, megmaradt az Ag^+-preferencia, bár jelentős Cu^{2+} és H^+-interferenciával.

A tömegspektroszkópia számos egyéb cél mellett ionoforok ionpreferenciájának meghatározására is alkalmas. Tömegspektroszkópiás szelektivitásvizsgálatokat is végeztünk, és megállapítottuk, hogy az ESI-MS módszer jól használható kalixarén-ionoforok szelektivitásának gyors, sok fémionra vonatkozó szimultán meghatározására, különösen akkor, ha azonos töltésállapotú ionokra vonatkozó preferenciákat vetünk össze egymással.

4.4. Alkalmazási lehetőségek

Az előállított **19**, **20**, de különösen **21** és **22** ionoforok kiváló ezüstion-szelektivitással bírnak (legalább 3,5 - 4 nagyságrend különbség az összes zavaró ionnal szemben). Egy alternatív és sokkal jelentősebb alkalmazási lehetőség, hogy a tetraszubsztituált **21** és **22** ionoforok Na^+ ionszelektív elektródok aktív komponensei lehetnek ezüstion mentes minták esetén (pl. vér). Míg az Ag^+ meghatározása elsősorban környezeti, addig a Na^+ meghatározása a klinikai analitikai jelentőséggel bír (8. ábra).

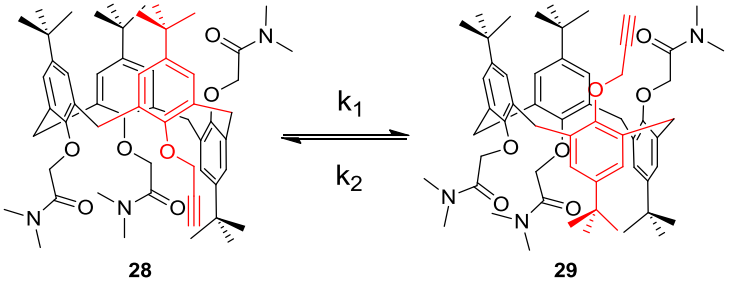


8. ábra: 21 (Kék) és 22 (piros) potenciometriás Ag^+ ($logK^{pot}_{Ag/J}$, balról), illetve Na^+ szelektivitása ($logK^{pot}_{Na/J}$, jobbról)

A vizsgált kompetitív ESI-MS szelektivitás meghatározás legfontosabb előnyei – melyet ebben a molekulakörben mi használtunk először erre a célra - hogy az általában használt módszerekhez képest (pl. NMR, potenciometria) kevésbé időigényes, kisebb a mintaigénye és kompetitív MS vizsgálatokkal egy sor vendégmolekula/ion egyszerre is vizsgálható.

4.5. Egy váratlan konformációváltás

Amikor az előző fejezetben ismertetett munka kiterjesztése céljából monotriazol-*trisz*(karboxamid)-kalix[4]arén-származékokat szintetizáltunk, NMR spektroszkópia segítségével megfigyeltük a részlegesen kónikus (paco) **28** és 1,2-alternáló (1,2-alt) **29** konformereknek a propargilcsoportot viselő fenolos egység spontán rotációjával kialakuló egyensúlyi egymásba átalakulását (9. ábra).



9. ábra: A felismert konformációváltás

Az *O*-szubsztituált kalix[4]arének konformerei (cone, paco, 1,2-alt, 1,3-alt) az egyes fenolos csoportoknak a makrogyűrűn való átfordulásával egymásba alakulhatnak, amire két mechanizmus

képzelhető el: vagy az átforduló fenolcsoport *p*-szubsztitense vagy az oxigén felőli része hatol át a makrociklus üregén. Míg előbbi csak a nagyobb gyűrűtagszámú kalixaréneknél, az *O*-szubsztituens átfordulásával megvalósuló inverzió már kalix[4]arének esetén is megfigyelhető, ha az oxigénen található helyettesítő csoport nem túlságosan nagyméretű.[13] A szakirodalom előbb az oxigénen levő etil-,[14] majd a cianometil-csoportot[15] tartotta a legnagyobb szubsztituensnek, ami még lehetővé teszi a kalix[4]arén származékok „*O-through-the-annulus*" típusú rotációját. Eredményeink alapján sikerült a propargilcsoportra kiterjeszteni a konformációváltásra két évtizede fennáló mérethatárt.

Az újonnan felismert konformációváltozást ^{1}H NMR-spektroszkópia segítségével vizsgáltuk $CDCl_3$ és DMSO-d_6 oldószerekben. Az egyensúlyi állandó $K = \frac{[1,2-alt(29]}{[(paco(28)]} = \frac{k_1}{k_2}$ = 3,8-nak adódik szobahőmérsékleten $CDCl_3$-ban. Az egyensúlyi állandó nagysága a hőmérséklet emelésével nem változott, vagyis a *van't Hoff*-egyenlet értelmében a konformációváltást kísérő entalpiaváltozás ΔH≈0. Meghatároztuk a reakciósebességi együtthatókat is, melyek $k_1 = 1,7 \cdot 10^{-2}$ nap^{-1}, illetve $k_2 = 4,5 \cdot 10^{-3}$ nap^{-1} $CDCl_3$-ban (9. ábra) szobahőmérsékleten.[16]

Ugyanezt a konformációs inverziót DMSO-d_6 oldószerben is tanulmányoztuk. Ebben az oldószerben K = 1,2 szobahőmérsékleten, a sebességi együtthatók értéke pedig $k_1 = 5,7 \cdot 10^{-3}$ nap^{-1}, illetve $k_2 = 4,8 \cdot 10^{-3}$ nap^{-1}.

Ha a **28** konformer a fenolos gyűrűk *p*-helyzeteiben ^{t}Bu-csoport helyett hidrogénatomot tartalmaz, akkor hosszú idő után szintén tapasztaltunk változásokat az ^{1}H NMR spektrumban, azonban a jellegzetes és jól elkülönülő, jó jel/zaj viszonyú ^{t}Bu-csoportok hiányában, valamint a folyamat nagyon kicsiny sebessége miatt az átalakulás követése és jellemzése nem volt lehetséges.

Megfigyeléseinkre elméleti számításokkal kerestünk magyarázatot, aminek eredményeként bebizonyosodott, hogy a **28** és **29** közötti átalakuláshoz tartozó aktiválási szabadentalpia jóval kisebb, mint *para*-H analogonok esetében, ami magyarázza utóbbi jóval lassabb konformációs átalakulását. A számításos eredmények alapján szolvatációs okokkal jól magyarázták a két oldószer között tapasztalt különbségeket.

5. BINOL-koronaéter alapú királis katalizátorok

5.1. Bevezetés, célkitűzés

Tanszékünkön évtizedek óta foglalkoznak királis (szénhidrátalapú és szintetikus) koronaéterek előállításával, és széleskörű felhasználási lehetőségeik feltárásával. Ennek részeként kiterjedten kutatják egyes biológiailag aktív, királis aminofoszfonsavak új, szelektív szintézis lehetőségeit, ahol az aszimmetrikus indukciót különböző elven működő katalizátorcsaládokkal hozzák létre. E nagy volumenű munkához egy új királis koronaéter család, a BINOL alapú **30** katalizátorok szintézisével járultunk hozzá.

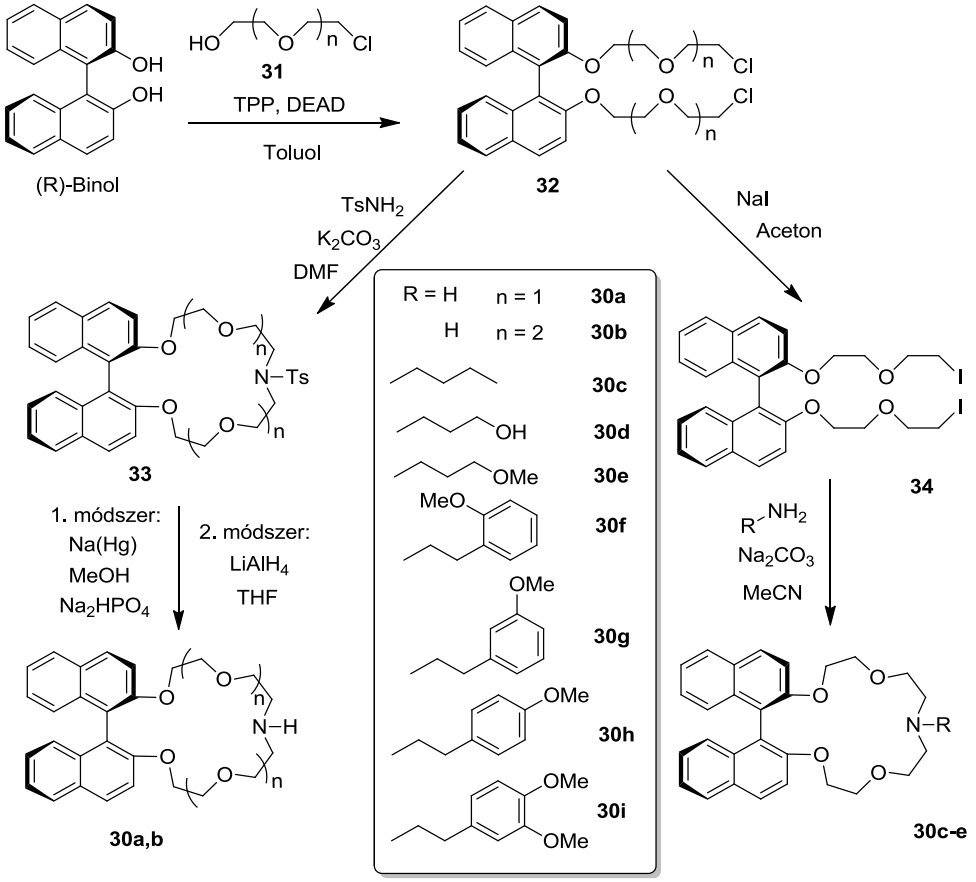
---

[13] Gutsche, C. D. *Calixarenes: An Introduction,* 2. kiadás, Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2008, p 101. Gutsche, C. D. *Calixarenes: Revisited* Royal Society of Chemistry: Cambridge, 1998, p 69.
[14] Iwamoto, K.; Araki, K.; Shinkai, S. *J. Org. Chem*. **1991**, *56*, 4955.
[15] Guelzim, A.; Khrifi, S.; Baert, F.; Loeber, C.; Asfari, Z.; Matt, D.; Vicens, J. *Acta Crystallogr*. **1993**, *C49*, 72.
[16] Fontos hangsúlyozni, hogy az extrém hosszú reakcióidők miatt a fenti kinetikai adatokat inkább közelítésnek, semmint pontos értéknek tartjuk.

5.2. Szintézis

A királis építőelem és egyben a szintézis kiindulóanyaga az *(R)*-BINOL volt, melyet első lépésben *Mitsunobu*-reakcióban alkileztünk.[17] Két különböző gyűrűméretű aza-koronaétert szintetizáltunk, a gyűrű mérete a **31** klórhidrin lánchosszától függ. A **32** diklórvegyületeket *p*-toluolszulfonamiddal gyűrűbe zártuk (**33**), majd eltávolítottuk az *N*-tozilcsoportot (10. ábra), ami így **30a**-t és **30b**-t eredményezte.[18]

A katalitikus eredmények alapján a kisebb gyűrűs aza-koronaéter (**30a**) lariát származékait állítottuk elő: a **32** diklórszármazék terminális klóratomjait jódra cseréltük (**34**), majd utóbbit a megfelelő oldalkart tartalmazó primer aminokkal reagáltatva egy sorozat aza-korona-5 étert (**30c-i**) állítottunk elő (10. ábra).



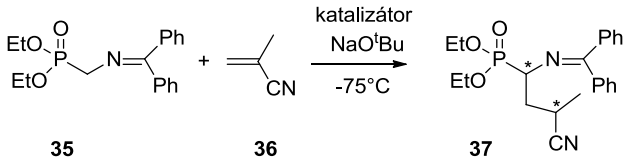
10. ábra: Az elállított koronaéterek és a hozzájuk vezető szintetikus út

5.3. Katalitikus teszt

A koronaéter szerkezetének optimálására használt tesztreakció egy *N*-védett aminometilén-foszfonát (**35**) és metakril-nitril (**36**) közötti Michael-addíció volt, melyet 10 mol% koronaéter katalizátor jelenlétében valósítottunk meg (11. ábra). A **30f-i** katalizátorok által kiváltott konverziók a mérési hibahatáron belül azonosaknak tekinthetők (92-96%), a legmagasabb diasztereomer-arányt (>99%) és enanatiomerfelesleget (96, illetve 46%) **30i** katalizátorral sikerült elérni. Megvizsgáltuk a katalitikus hatás oldószerfüggését és a katalizátor mennyiségének csökkenthetőségét. Legjobb

[17] Grün, A.; Kőszegi, É.; Bitter, I. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5041.
[18] Kim, K. S.; Jun, E. J.; Kim, S. K.; Choi, H. J.; Yoo, J.; Lee, C-H.; Hyun, M. H.; Yoon, J. *Tetrahedron Lett*. **2007**, *48*, 2481.

oldószernek egyértelműen a toluol bizonyult, a katalizátor mennyiségét 10 mol%-ról 5, illetve 3 mol%-ra csökkentve mind a konverzió/termelés, mind a szelektivitás romlott.



11. ábra: Az optimalizáláshoz használt tesztreakció

5.4. Eredmények értékelése, alkalmazási lehetőségek

A kidolgozott módszerrel és az optimalizált katalizátorral lehetőség nyílik egy sor aminofoszfonsav intermedier optikailag aktív formában való előállítására. Ezek között megtalálható növényvédő gombaellenes és gyomirtó szer, HIV proteáz inhibítor, vérnyomáscsökkentő, baktérium-, vírus- és rákellenes szer.[19] Bár az optimális 10 mol% katalizátor mennyiség magas értéknek számít, ezen javít, hogy a katalizátor a reakcióelegyből oszlopkromatográfiásan visszanyerhető.

Tézisek

1. Három új, fluoreszcens aminonaftálimid alapú „kétkarú", kötőhelyként imidazólium- és triazolcsoportokat tartalmazó receptormolekulát állítottunk elő click reakcióval. Megállapítottuk, hogy ha a receptorok kötőhelyén a Flu-TR-Im$^+$ sorrendet megtartjuk, de a karok számát az irodalomban leírt háromról kettőre csökkentjük (**2-23**), a nukleozid-foszfát detektálás szelektivitása és érzékenysége csökken vagy elvész. Igazoltuk, hogy a „kétkarú" analogonnak is erős nukleozid-trifoszfát megkötő képessége van, ha a karokon belül a heterociklusok sorrendjét felcseréljük (Flu-Im$^+$-TR). Meghatároztuk **2-24** receptor 1:2 sztöchiometriájú ATP, GTP és UTP komplexeinek asszociációs állandóit és javaslatot tettünk a komplexek szerkezetére is. Megállapítottuk, hogy a receptor-szubsztrát komplex gyenge oldhatósága miatt a vizes pufferhez szerves koszolvens hozzáadása szükséges. [S1]

2. Click reakcióval öt új és egy az irodalomban leírt triazolo-kalix[4]arén ionofort állítottunk elő, amelyek *O*-donor csoportokat is tartalmaznak a kalix[4]arén váz alsó peremén, illetve a triazolcsoportokon. Ionszelektivitásukat potenciometria és kompetitív tömegspektroszkópia segítségével határoztuk meg, melyeket eddig nem használtak a molekulakörben erre a célra. Kiemelendő **3-1, 3-2, 3-3, 3-4** ligandumokból készített PVC membránelektródok kiváló Ag^+ szelektivitása. Javaslatot tettünk a jelentős Na^+ szelektivitású **3-3** és különösen **3-4** alapú elektródok felhasználására olyan minták analízisében, amelyek nem tartalmaznak ezüstiont. [S2]

[19] Grossbard, E.; Atkinson, D. (Eds.): *The Herbicide Glyphosate*, Butterworth, London, **1985**. Abdel-Meguid, S. S.; Zhao, B.; Murthy, K. H. M.; Winborne, E.; Choi, J. K.; DesJarlais, R. L.; Minnich, M. D.; Culp, J. S.; Debouck, C. *Biochemistry* **1993**, *32*, 7972. Rozenfeld, R.; Iturrioz, X.; Okada, M.; Maigret, B.; Llorens-Cortes, C. *Biochemistry* **2003**, *42*, 14785. Atherton, F. R.; Hassall, C. H.; Lambert, R. W. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 29. Xu, Y.; Yan, K.; Song, B.; Yang, G. S.; Xue, W.; Hu, D.; Lu, P.; Ouyang, G.; Jin, L.; Chen,, Z. *Molecules* **2006**, *11*, 666. Boojamra, C. G. *et al.* US Patent No.US7452901 B2 2008.nov.18.

3. Kiterjesztettük a kalix[4]arének „oxigén-a-kavitáson-át” (*O-through-the-annulus*) típusú konformációs inverziójára vonatkozó húsz éve ismert mobilitási mérethatárt a propargilcsoportra. NMR mérésekkel meghatároztuk egyes propargil-kalix[4]arén-trikarboxamidok részlegesen kónikus/1,3-alternáló konformációváltásának egyensúlyi- és sebességi állandóit, az oldószer és az aromás egységek *p*-^{t}Bu szubsztituensének hatását az izomerizációra. Kísérleti eredményeinket számításos módszerekkel is alátámasztottuk. [S3]

4. BINOL alapú királis azakoronaétereket szintetizáltunk, és használtunk elsőként aminometilén-foszfonát és különböző akrilszármazékok közötti, NaO^{t}Bu által kiváltott Michael-addíció katalizátoraiként. Optimalizáltuk a koronaéter gyűrűméretét, és az oldalláncot: megállapítottuk, hogy a legnagyobb enantioszelektivitás (90-99%) az *N*-2,4-dimetoxifenil-etil oldalláncot tartalmazó (*R*)-BINOL-azakorona-5-éterrel (**5-5g**) érhető el toluol oldószerben, 10 mol% katalizátor jelenlétében. [S4, S5]

Publikációs lista

Folyóirat cikkek

S1 Czirok, J. B.; Bojtár, M.; Baranyai, P.; Drahos, L.; Hessz, D.; Kubinyi, M.; Bitter, I.: Aminonaphthalimide-based dipodal imidazolium/triazole receptors for fluorescent sensing of GTP and ATP, *Sensors and Actuators B Chemical* **2013**, *182*, 280. DOI: 10.1016/j.snb.2013.02.046 (IF: 3,535, *független idézet: 1*)

S2 Czirok, J. B.; Jágerszki, Gy.; Tóth, K.; Révész, Á.; Drahos, L.; Bitter, I.: Click Synthesis of Triazole-linked Calix[4]arene Ionophores. Potentiometric and ESI-MS Screening of Ion-selectivity, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* **2014**, *78*, 207. DOI: 10.1007/s10847-013-0289-y IF: 1,399

S3 Czirok, J. B.; Tarcsay, Á.; Mezei, P. D.; Simon, A.; Balázs; L.; Bitter, I.: Conformational properties of propargyloxycalix[4]arene tricarboxamides. NMR and DFT studies on the *O*-through-the-annulus rotation, *Supramolecular Chemistry*, **2014**. (nyomdában) DOI: 10.1080/10610278.2013.860229 IF: 1,546

S4 Truong Son Pham; Czirok, J. B.; Balázs, L.; Pál, K.; Kubinyi, M.; Bitter, I.; Jászay, Zs.: BINOL-based azacrown ether catalyzed enantioselective Michael addition: asymmetric synthesis of α-aminophosphonates, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 480. DOI: 10.1016/j.tetasy.2011.02.002 (IF: 2,652, *független idézet: 5*)

S5 Pham Truong Son; Gönczi Katalin; Czirok János Balázs; Sólyom Szabolcs: Új királis katalizátorok alkalmazása aminofoszfonsavak sztereoszelektív szintézisében, *Magyar Kémikusok Lapja*, **2011**, *66*, 51.

Konferencia előadások és kivonatok

S6 Czirok János Balázs: Kalixarén- és koronaéter alapú ionoforok szintézise és alkalmazása; Oláh György Doktori Iskola Konferenciája, Budapest, 2011.

S7 Bojtár Márton, Czirok János Balázs, Baranyai Péter, Kubinyi Miklós, Bitter István: Fluoreszcens nukleozid-polifoszfát-receptorok szintézise és vizsgálata; Kémiai Előadói Napok, Szeged, 2011.

S8 Czirok János Balázs, Tarcsay Ákos, Mezei Pál Dániel, Simon András, Balázs László, Bitter István: *O*-Propargil-kalix[4]arén trikarboxamidok konformációs tulajdonságai; Kémiai Előadói Napok, Szeged, 2013.

Konferencia poszterek

S9 Czirok, J. B.; Juhász, I.; Simon, A.; Jágerszki, Gy.; Gyurcsányi, E. R.; Bitter, I.: Synthesis, characterization and potentiometric evaluation of triazole-modified calix[4]arene ionophores; 'Mátrafüred 2011' International Conference on Electrochemical Sensors, Dobogókő, 2011.

S10 Czirok, J. B.; Bojtár, M.; Drahos, L.; Baranyai, P.; Kubinyi, M.; Bitter, I.: Synthesis of methylene-bis(imidazolium/1,2,3-triazole) podands for fluorescent detection of nucleoside polyphosphates, 4th European Conference on Chemistry for Life Sciences, Budapest, 2011.

S11 Czirok, J. B.; Tarcsay, Á.; Mezei, P. D.; Simon, A.; Bitter, I.: Size matters: Conformational conversion of *O*-propargyl-calix[4]arene derivatives. Balticum Organicum Syntheticum. Tallin, 2012.

S12 Czirok, J. B.; Juhász, I.; Mezei, P. D.; Simon, A.; Jágerszki, Gy.; Gyurcsányi, E. R.; Drahos, L.; Bitter, I.: Synthesis and potentiometric evaluation of triazole-linked calix[4]arene ionophores. 4th EuCheMS Chemistry Congress. Prága, 2012.

S13 Czirok János Balázs, Pham Truong Son, Bitter István, Jászay Zsuzsa: Új, (R)-1,1'-bi-2-nafto-azakoronaéterek előállítása és alkalmazása aszimmetrikus Michael-addíciókban. Oláh György Doktori Iskola Konferenciája. Budapest, 2011.

Az értekezés témájához nem kapcsolódó konferencia előadások és szabadalmi bejelentés

S14 Czirok János Balázs, Bojtár Márton, Tolnai Bernadett, Gyurcsányi E. Róbert, Bitter István: Kalix[4]korona K^+-ionofor „click" immobilizálása PVC membránban potenciometriás szenzor fejlesztéséhez; Kémiai Előadói Napok, Szeged, 2012.

S15 Czirok, J. B.; Bojtár, M.; Jágerszki, Gy.; Őri, Zs.; Nagy, G.; Bitter, I.: Click immobilization of calix[4]arene ionophores on azide-modified PVC matrices. XVth Conference on Heterocycles in Bio-Organic Chemistry. Riga, 2013.

S16 Czirok János Balázs, Tóth Flórián, Ondi Levente, Richard R. Schrock: Új típusú Mo-alapú metatézis katalizátorok. Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése. Balatonszemes, 2013.