



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

ÚJ FELISMERÉSEK A REZOLVÁLÁS FOLYAMATAIBAN

Tézisfüzet

Szerző:
Szeleczy Zsolt

Témavezető:
Dr. Fogassy Elemér

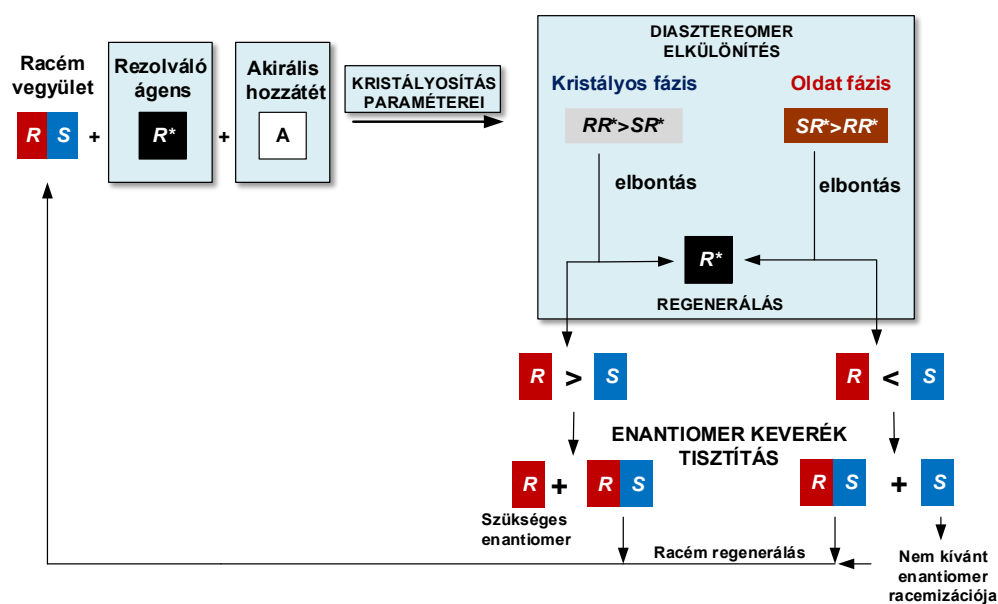
Konzulens:
Dr. Pálovics Emese

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

2015

1. Dolgozat felépítése és eredményei

Az enantiomertiszta vegyületek előállítása kristályosításon alapuló módszerekkel elavult technológiának tűnik az aszimmetrikus szintézisekkel vagy kromatográfias elválasztásokkal szemben, azonban az enantiomertiszta gyógyszerhatóanyagok ipari megvalósításainak többsége ezen alapszik továbbra is.¹ Ismert, hogy az enantiomer keverékek elválasztása szinte bármilyen két fázis közötti megoszlás során létrejöhet, mely a homo- és heterokirális asszociátumok képződésén és ezek diasztereomer viszonyú kölcsönhatásain alapszik, melyet *Soloshonok* és munkatársai az enantiomerek önszerveződésének neveztek el [self-disproportionation of enantiomers (SDE)].² *Pasteur* nyomán az enantiomerek elkülönítése úgy is lehetséges, ha egy racém vegyületet egy idegen királis anyaggal, az úgynevezett rezolváló ágenssel reagáltatunk (esetleg akirális hozzátét jelenlétében).³ Így ugyancsak diasztereomer viszonyban lévő asszociátumok képződnek, melyek eltérő fizikai-kémiai tulajdonságaik miatt (például oldhatóság) általában kristályosítással elválaszthatóak egymástól. Az elválasztott diasztereomereket elbontva megkaphatjuk az enantiomer keverékeket és a rezolváló ágenszt újra felhasználásra (1.ábra). A dolgozat az alábbi ábrán szereplő felosztást követi.



1. ábra: A rezolválás műveletei

1.1 Rezolváló ágens

Egy rezolválási eljárás kidolgozása során első lépés a rezolváló ágens kiválasztása. Ezt próbaszerencse alapú kísérletek mellett termoanalitikai módszerek és szerkezetalapú megközelítések

¹ Murakami, H., From Racemates to Single Enantiomers – Chiral Synthetic Drugs over the last 20 Years. In *Novel Optical Resolution Technologies*, Sakai, K.; Hirayama, N.; Tamura, R., Eds. Springer Berlin Heidelberg: 2007; Vol. 269, pp 273-299.

² Soloshonok, V. A.; Roussel, C.; Kitagawa, O.; Sorochinsky, A. E., *Chemical Society Reviews* **2012**, *41*, 4180-4188.

³ Pasteur, L., *Comptes rendus de l'Académie des Science* **1853**, *26*, 162.

segíthetik. Ehhez tartozóan felmerült a kérdés bennünk, hogy van-e racém molekulának olyan kezdeti tulajdonsága, ami alapján ki tudjuk választani hozzá a rezolváló ágenszt? Ha az enantiomer keverékeknek van önszerveződése (például átkristályosítás során⁴), akkor a diasztereomer viszonyú asszociátumok képződése során, vagyis a diasztereomer só párok két fázis közötti megoszlása esetén is lehet egy rendeződés. Ehhez közelítésként korábban a rokonszerkezetű vegyületek kölcsönhatásait vizsgáltuk, mivel ha rokon molekulaszervezetűek a diasztereomert alkotó vegyületek azt várnánk, hogy úgy viselkedjen egy ilyen reakció elegy, mint ha egy enantiomer keverék lenne („kvázi-enantiomer keverék”). A rokonszerkezetű rezolválások vizsgálata során kiderült, hogy érdekes módon a racém vegyület eutektikus összetétele megjelenik a diasztereomer sóból elkülönített enantiomer keverék enantiomertisztaságának statisztikai átlagába.⁵

Kíváncsiak voltunk, hogy mi van akkor, hogy ha nem rokonszerkezetű vegyületek rezolválásait nézzük. 45 a kutatócsoportban korábban végrehajtott rezolválást vizsgáltunk meg. Ezen rezolválások többnyire ipari alkalmazásba is kerültek, tehát véleményünk szerint minden esetben a képességeink szerinti legjobb elválasztásokat átlagoltuk. Azt találtuk, hogy a diasztereomerből elkülönített enantiomer keverék átlagos enantiomertisztasága (ee_{DIA} :78%) jól közelíti a racém komponensek eutektikus összetételének átlagát (ee_{EUrac} :73%). Ezek szerint a racém vegyület eutektikus összetételtől függenie kell a diasztereomer összetételnek, de ha királis vegyületek keverékéről van szó nem zárhatjuk ki, hogy a rezolváló ágensztől is függ. Kiderül, hogy ugyancsak jó az egyezés. Azokban az esetben, amikor a rezolváló ágens eutektikus összetétele magasabb a racém eutektikus összetételénél (29 esetben), akkor a diasztereomerből elkülönített enantiomer keverékek átlagos enantiomertisztasága (ee_{DIA} :80%) jobban megközelíti a rezolváló ágensek eutektikus összetételeinek átlagát (ee_{EUres} :78%).^{S1,S5,S6} Bár jól tudjuk, hogy a rezolválást rendkívül sok tényező befolyásolja, a kezdeti hipotézisünket, hogy az enantiomer keverék viselkedése, vagy önszerveződési képessége [self-disproportionation of enantiomers (SDE)] meghatározza a rezolválás végeredményét, a fenti nagyszámú statisztika alapján próbáltuk első körben igazolni. A nagy merítés után egyedi rezolválások szisztematikus vizsgálatával kívántuk finomítani a felvetésünket.

Ehhez mandulasav és származékainak amfoter karakterű rezolváló ágenssel végzett sóképzéses rezolválásait vizsgáltuk a kristályosodási idő függvényében.^{S2-S3} Megállapítottuk, hogy a kinetikus vagy termodinamikus kontrolltól függően mind a racém, mind a rezolváló ágens eutektikus összetétele meghatározhatja a diasztereomer sóból kinyerhető enantiomer keverék enantiomertisztaságát.

Ha már korábban az átlagokból indultunk ki, *Sakai* korábban összefüggés talált a rezolválás eredményessége és a rezolválás során kristályosan kiváló diasztereomert alkotó molekulák kötés

⁴ Faigl, F.; Fogassy, E.; Nógrádi, M.; Pálovics, E.; Schindler, J., *Organic & Biomolecular Chemistry* **2010**, 8, 947-959.

⁵ Pálovics, E.; Schindler, J.; Faigl, F.; Fogassy, E., Behavior of Structurally Similar Molecules in the Resolution Processes. In *Comprehensive Chirality*, Carreira, E. M.; Yamamoto, H., Eds. Elsevier: Amsterdam, 2012; pp 91-95.

számmal mért hosszainak a különbségei között.⁶ Sakai szerint a legjobb elválasztást a racémmal azonos molekulahosszú rezolváló ágens alkalmazásával lehet elérni. A tapasztalataink szerint azonban gyakran érhető el jobb elválasztás a racém méreténél jóval nagyobb rezolváló ágens alkalmazásával, ezért 49 különböző a kutatócsoportban korábban végrehajtott rezolválást vizsgáltunk meg. A molekulahossz különbségek abszolút értékeinek átlagolása szerint úgy tűnik, hogy a racémmal azonos molekulahosszú rezolváló ágenssel vagy lényeges molekulahosszbeli különbségű rezolváló ágens eredményezheti a legjobb választást. Abszolút érték miatt tehát a rezolváló ágensnek legalább 3 kötőszámmal kisebbnek vagy nagyobbak kell lennie.^{S12}

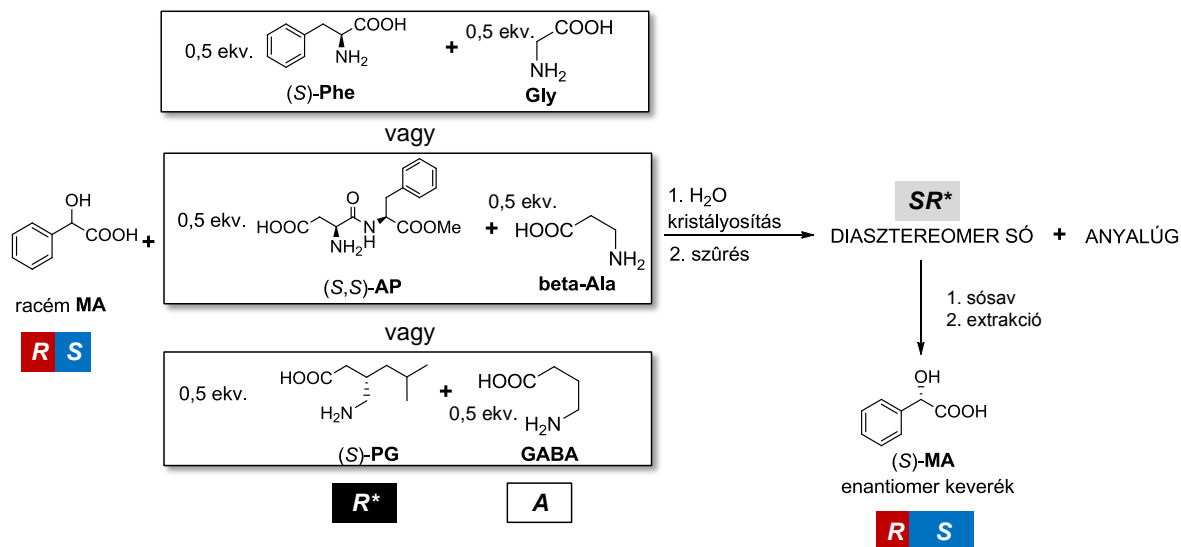
Ismert, hogy a rezolváló ágensek keverékei gyakran jobb elválasztást eredményeznek az egyedi rezolváló ágensek alkalmazásával szemben, ezt holland kutatók után Holland-rezolválásnak nevezték el.⁷ Amfoter karakterű rezolváló ágensként (*S*)-fenilalanint [(*S*)-**Phe**], (*S*)-pregabalint [(*S*)-**PG**] és aszpartámot [(*S,S*)-**AP**] alkalmazva azt tapasztaltuk, hogy a szerkezetileg leginkább hasonló keverék eredményezte a legjobb enantiomer szeparációt a racém mandulasav rezolválása során. Az (*S*)-fenilalaninnal szerkezetileg leginkább hasonló, de önmagában elválasztásra alkalmatlan (*S*)-alanin keveréke minden esetben jobb elválasztást eredményezett, mint az egyedi rezolválásból számított várható érték.^{S4}

1.2 Akirális hozzáátét

A rezolváló ágensen kívül akirális hozzáátét alkalmazásával is befolyásolni lehet a rezolválás végső eredményét. A kutatócsoport korábbi vizsgálatai során azt tapasztalta, hogy a rezolváló ágenssel szerkezetileg hasonló akirális hozzáátéttel sikerült jelentősen javítani az enantiomer elválasztásokat. Az amfoter karakterű rezolváló ágensek körében elsőként amfoter karakterű akirális hozzáátétet alkalmaztunk a korábban ismertett racém mandulasav (**MA**) rezolválások körébe (2. ábra). Az (*S*)-fenilalanin esetében glicint (**Gly**), az aszpartám esetében β -alanint (**beta-Ala**) és az (*S*)-pregabalin esetében γ -aminovajsavat (**GABA**) alkalmazva a félekvivalens rezolváló ágenssel végzett rezolválásokhoz képest, minden esetben jobb elválasztást eredményezett az akirális hozzáátét alkalmazása.^{S4}

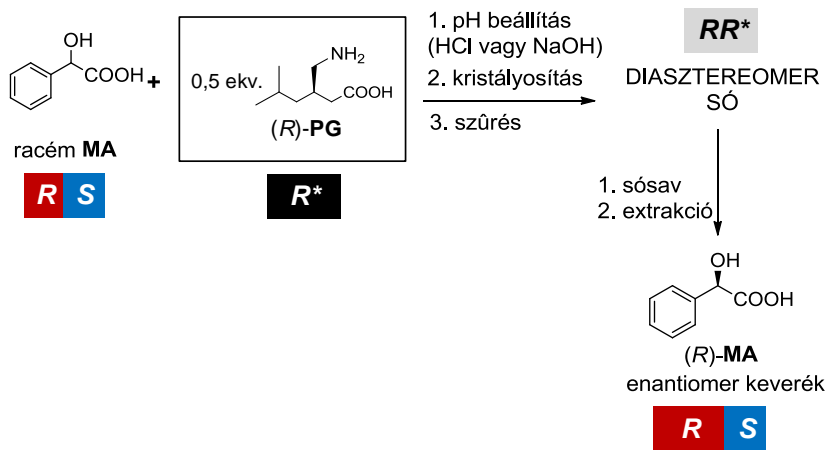
⁶ Sakai, K.; Sakurai, R.; Nohira, H., New Resolution Technologies Controlled by Chiral Discrimination Mechanisms. In *Novel Optical Resolution Technologies*, Sakai, K.; Hirayama, N.; Tamura, R., Eds. Springer Berlin Heidelberg: 2007; Vol. 269, pp 199-231.

⁷ Vries, T.; Wynberg, H.; van Echten, E.; Koek, J.; ten Hoeve, W.; Kellogg, R. M.; Broxterman, Q. B.; Minnaard, A.; Kaptein, B.; van der Sluis, S.; Hulshof, L.; Kooistra, J., *Angewandte Chemie International Edition* **1998**, *37*, 2349-2354.

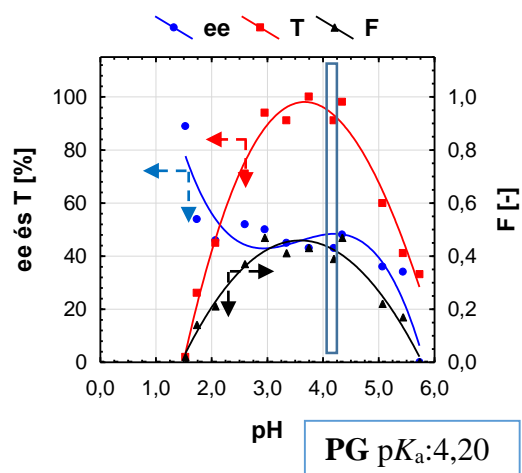


2. ábra: Akirális aminosav hozzáadatok alkalmazása

Az akirális hozzáadtnál maradva, a szervesen savval vagy bázissal befolyásolni lehet a pH-t. Az általunk alkalmazott aminosavak esetében ez kimondottan fontos, mivel amfoter karakterük révén protonált, ikerionos vagy deprotonált protonáltsági állapotúak lehetnek pH-tól függően. Az aminosavak ezen tulajdonsága miatt a rezolváló ágensként történő felhasználásuk esetén szisztematikusan vizsgáltuk a mandulasav rezolválások pH függését. Mind a (S)-fenilalanin, mind a (R)-pregabalin esetében (3. ábra; 4. ábra) azt tapasztaltuk, hogy a legjobb elválasztást a rezolváló ágens karboxil csoportjának pK_a értékének megfelelő kezdeti pH beállításakor érhetjük el.



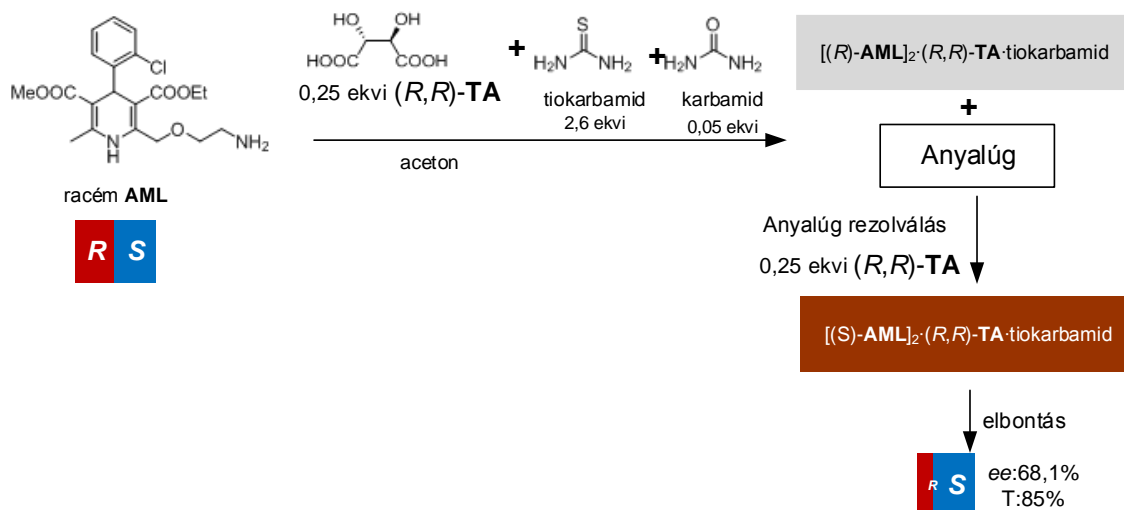
3. ábra: pH függés a mandulasav (R)-PG-nal végzett rezolválása során



4. ábra: pH függés a mandulasav (R)-PG-nal végzett rezolválása során

Nemcsak a racém vegyülettel vagy a rezolváló ágenssel azonos karakterű vegyületet lehet alkalmazni akirális hozzáadétként, hanem olyat is, melynek nincs kémiai karaktere. Ilyenek a szolvátok, vagy olyan vegyületeket, amik hasonlóak a szolvátokhoz, de nem oldószerek. Az amlodipin rezolválásánál, mely (S)-enantiomerje L-típusú kalcium csatorna blokkoló hatása révén erősebb vérnyomáscsökkentő hatással rendelkezik, sikeresen alkalmaztuk a fenti módszert. Az

amlodipin (**AML**) rezolválását kizárólag dimetilszulfoxid, dimetil-formamid és dimetil-acetamid szolvát képződésével lehet (*R,R*)-borkősav [(*R,R*)-**TA**] rezolváló ágenssel végrehajtani korábbi szabadalmak alapján. Az általunk kidolgozott eljárás során a szolvátokkal rokonszerkezetű karbamid és tiokarbamid keverékével acetone oldószerben ugyancsak jó elválasztást értünk el (5. ábra). Továbbá módszert dolgoztunk ki az amlodipin enantiomer keverékek tisztítására is.

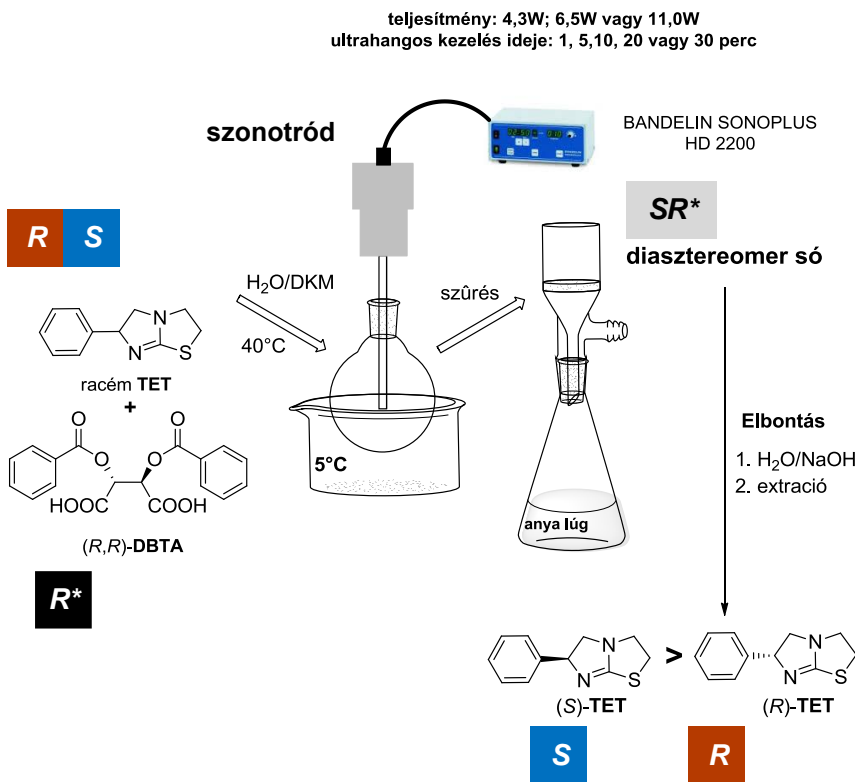


5. ábra: Amlodipin rezolválása

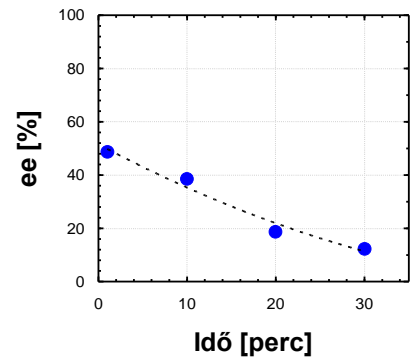
1.3 Kristályosítás paramétereit

Az ultrahang kristályosításban történő alkalmazása régóta ismert módszer. A sóképzéses rezolválásban azonban rendkívül kevés példa van rá.⁸ Ezek a példák sem említik az ultrahang szempontjából oly fontos paramétereiket, mint a teljesítmény, ultrahangos besugárzás ideje, vagy frekvenciája, ezért a következő munkánk egyik célja volt, hogy vizsgáljuk a diasztereomerek frakcionált kristályosításánál az ultrahangos kezelés intenzitásának és időtartamának szerepét a keletkező diasztereomer só tulajdonságaira és a rezolválás eredményére. Modellünknek a racém 2,3,5,6-tetrahidro-6-fenilimidazo[2,1-b]tiazol, a racém tetramisol [**TET**] (*R,R*)-dibenzoil-borkősav [(*R,R*)-**DBTA**] rezolváló ágenssel végzett rezolválását választottuk (6. ábra). Összehasonlító kísérletként ultrahang alkalmazása nélkül eltérő kristályosítási ideig végeztünk rezolválásokat, illetve az ultrahang alkalmazásával eltérő besugárzási idővel és teljesítménnyel. Ultrahang nélkül a termodinamikus kontroll jelentősen rontotta a diasztereomerekből elkülönített enantiomer keverék enantiomertisztaságát (7. ábra). Azonban ultrahang hatására ezt vissza lehetett szorítani (8. ábra). Úgy tűnik, hogy amennyiben a kinetikus kontrollal szemben a termodinamikus kontroll hatása nagyon gyorsan érvényesül és ez rontja az enantiomertisztaságot a diasztereomer sóban, abban az esetben az ultrahang alkalmazása kedvező elválasztást eredményezhet, mivel a kevésbé stabil diasztereomer só kristályosodását gátolja.

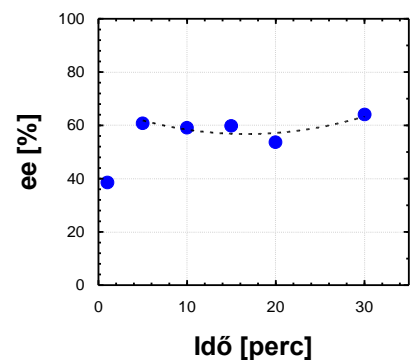
⁸ Brave, I. J.; Chen, L.; Wei, P. C. P.; Hung, J.; Sun, C., *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2834-2843.



6. ábra: Ultrahang alkalmazásával végzett kísérletek sematikus ábrája



7. ábra: A diasztereomer sóból elkülönített tetramisol enantiomer keverék enantiomer tisztasága a kristályosodási idő függvényében ultrahang alkalmazása nélkül

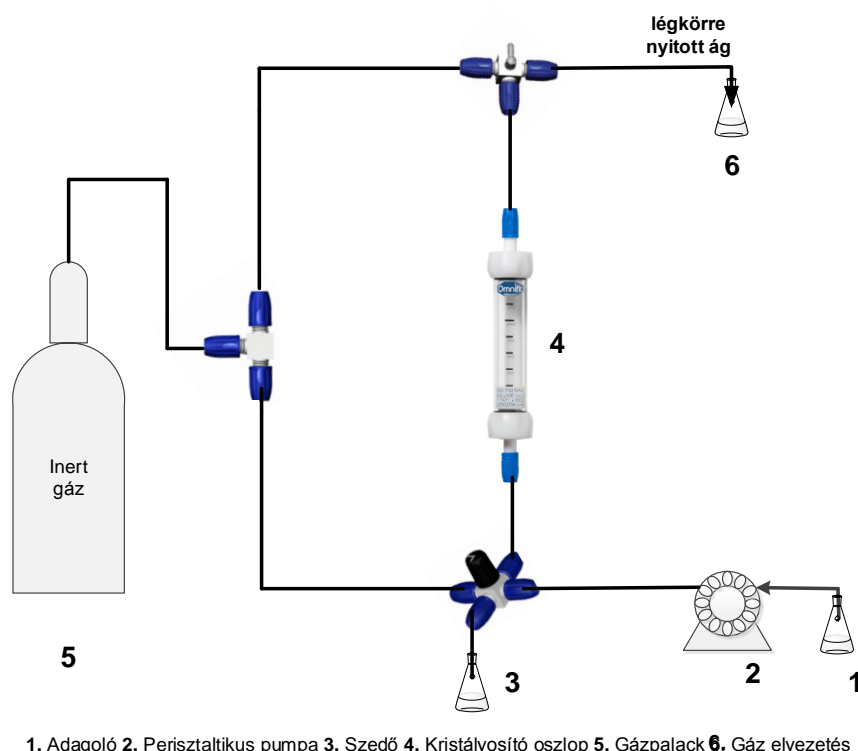


8. ábra: A diasztereomer sóból elkülönített tetramisol enantiomer keverék enantiomer tisztasága a kristályosodási idő függvényében 4,3W-os ultrahang alkalmazásával

1.4 Diasztereomer elkülönítés és rezolváló ágens regenerálás

A rezolválásokat általában szakaszos üzemben hajtják végre. Alapvető felvetésünk volt egy a rezolválások magas műveletigényét csökkenteni kívánó eljárás lehetőségének kidolgozása. Amennyiben egy szűrővel ellátott kevert tartály reaktort használnánk a kristályosításhoz abban az esetben csökkenthető lenne a szükséges készülékek száma, mivel a diasztereomer só és anyalúgjának elválasztása után, a kristályosító berendezésben megtörténhetne a diasztereomer só elbontása. Abban az esetben ha az elbontás körülményei között a diasztereomer sóban lévő enantiomer oldatba kerülése mellett a rezolváló ágens kiválna, lehetséges lenne a rezolváló ágens állandóan reaktorban történő ismételt felhasználása, ú.n. kelepcebe zárása. A rezolváló ágenst, mint egy szilárd katalizátorként lehetne felhasználni. Az elképzelés alapján a rezolváló ágensként használt (R,R)-dibenzoil-borkósav-N,N-dimetil-félamid kalcium sóját szűrőnucsra helyeztük, majd ehhez adtuk a racém *treo*-2-amino-1-(4-nitrofenil)-1,3-propándiol hidroklorid sójának vizes oldatát. A gyors kristályosodás követően a szűrőn maradt diasztereomer sót elbontottuk és a rezolváló ágens még itt kikristályosodott és a következő elválasztásokban is felhasználható volt. A kristályosodások végpontját RAMAN

spektrometriával sikeresen meghatároztuk. Ezen ismereteinken alapulva egy töltött oszlopos laboratóriumi méretű kristályosító készüléket építettünk, mely kevertetését, illetve az anyalúgok eltávolítását inert gáz bevezetéssel oldottuk meg (9.ábra). Az új rezolválási módszert a „kelepcébe zárt rezolváló ágens módszerének” neveztük el.



9. ábra: „Kelepcébe zárt” rezolváló ágens laboratóriumi készüléke

2. Kísérleti és analitikai módszerek rövid ismertetése

A rezolválások során a preparatív szerves kémia módszereit alkalmaztuk. Az ultrahangos kísérletek során Bandelin Sonoplus HD 2200 szonotród alkalmaztunk. Az online Raman vizsgálatokat Labram típusú diszperziós Raman spektrométerrel végeztük. A diasztereomer só arányokat $^1\text{H-NMR}$ mérések alapján határoztuk meg. A diasztereomer sóból elkülönített enantiomer keverékek enantiomer feleslegeit királis HPLC módszerrel, illetve optikai forgatás alapján határoztuk meg. Egyes esetben a diasztereomer só közvetlen fordított fázisú királis HPLC méréssel határoztuk meg a diasztereomer sóban lévő enantiomer keverék enantiomertisztaságát.

3. Tézisek

1. Kapcsolatot találtunk a frakcionált kristályosítással történő diasztereomer elválasztás során kapott kristályos fázisból elkülönített enantiomer keverék enantiomertisztasága és a diasztereomer sót alkotó komponensek enantiomer keverékeinek viselkedése, illetve molekulahossz különbsége között. Mind a racém vegyület enantiomer keverékeinek eutektikus összetétele, mind a rezolváló ágens enantiomer keverékeinek eutektikus összetétele meghatározhatja a diasztereomer sóból elkülöníthető enantiomer

keverék enantiomertisztaságát. Javaslatot tettünk az optimális rezolváló ágens választás folyamatára, mely szerint a magas eutektikus összetételű enantiomer keverék viselkedést mutató rezolváló ágens alkalmazásával kedvező elválasztást várhatunk. [S1,S5,S6,S9]

2. Bizonyítottuk, hogy ha a racém vegyület, vagy a rezolváló ágens enantiomer keverékeinek az eutektikus összetétele jelenik meg a kinetikus kontroll érvényesülésével a kristályosan kiváló diasztereomer sóban, akkor a termodinamikussal érvényesülésével ennek fordítottja következik be. Tehát a diasztereomer só kristályosítási idejének megválasztásával biztosíthatjuk az optimális enantiomer elválasztást. [S2,S3]

3. Bizonyítottuk, hogy a szabad állapotú α -, γ - aminosav és β -aminosav motívumot tartalmazó amfoter karakterű vegyületek alkalmasak racém savak rezolválására és keverékeikkel alkalmanként kedvezőbb enantiomer elválasztás érhető el, mint az egyedi rezolváló ágensekkel. [S4,S8,S10]

4. Bizonyítottuk, hogy a szabad állapotú α -, γ - aminosav és β -aminosav motívumot tartalmazó amfoter vegyületek és ezekkel rokon molekulaszervezetű akirális aminosavak keverékei a racém savak rezolválásban kedvezőbb enantiomer elválasztást eredményeznek, mint az egyedi rezolváló ágensek. [S4,S8]

4. Alkalmazási lehetőség

Az eutektikus összetétellel és a molekulahosszal kapcsolatos megállapításaink a sóképzéses rezolválás próba szerencsén alapú rezolváló ágens keresésében nyújthat nagy segítséget a gyakorló vegyészeknek. Az amfoter karakterű rezolváló ágensek körében végzett sikeres kísérleteink bővítik a lehetséges rezolváló ágensek körét és bemutatják, hogy a jobb elválasztás érdekében aminosavak esetében is érdemes lehet a rezolváló ágens keverékek alkalmazása. A rezolváló ágens mellett alkalmazott akirális hozzátétek gyakran jobb elválasztás eredményeztek. Véleményem szerint az akirális hozzátétek szisztematikus keresését egy rezolválási eljárás kidolgozásánál nem szabad elvetni, mivel ezek ára lényegesen alacsonyabb a királis vegyületeknél. A szolvátszerű akirális hozzátétek vizsgálatát minden diasztereomer só szolvát képződés esetén érdemes körüljárni, amennyiben a szolvát oldószere engedélyezési szempontból hátrányos. Ugyancsak az amfoter karakterű rezolváló ágensek körében bemutattuk, hogy a pH helyes megválasztásával mekkora javulás érhető el az elválasztásban. Amennyiben a kinetikus kontrollal szemben a termodinamikussal hatása nagyon gyorsan érvényesül és ez rontja az enantiomertisztaságot a diasztereomer sóban, érdemes az ultrahangos besugárzás alkalmazása a rezolválás során. A „kelepcébe zárt rezolváló ágens” néven elnevezett módszerrel alapulva kidolgozható egy kevésbé készülék- és időigényes rezolválási eljárás is.

5. Közlemények

Az értekezés alapját képező tudományos közlemények

[S1] Pálovics, E.; Szelezcky, Z.; Földi, B.; Faigl, F.; Fogassy, E. Prediction of the efficiency of diastereomer separation on the basis of behaviour of enantiomer mixtures *RSC Advances* **2014**, 4, 21254-21261. **IF:3,840**

[S2] Szelezcky, Z.; Bagi, P.; Pálovics, E.; Fogassy, E. The Effect of SDE on the Separation of Diastereomeric Salts - A Case Study for the Resolution of Mandelic Acid Derivatives with Pregabalin *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 25, 1095-1099. **IF: 2,155**

[S3] Szelezcky, Z.; Bagi, P.; Pálovics, E.; Fogassy, E. The effect of the eutectic composition on the outcome of kinetically and thermodynamically controlled resolutions that are based on the formation of diastereomers *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, 26, 377-384. **IF:2,155**

[S4] Szelezcky, Z.; Bagi, P.; Földi, B.; Semsey, S.; Pálovics, E.; Faigl, F.; Fogassy, E. Non-linear effects in the enantiomeric separation of mandelic acid using the mixtures of amphoteric resolving agents *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, 26, 721-731. **IF:2,155**

Az értekezés alapját képző egyéb összefoglaló közlemények:

[S5] Pálovics, E.; Szelezcky, Z.; Bagi, P.; Faigl, F.; Fogassy, E. Regularities between Separations of Enantiomeric and Diastereoisomeric Mixtures. Prediction of the Efficiency of Diastereomeric/Enantiomeric Separations on the Basis of Behaviour of Enantiomeric Mixtures *Periodica Polytechnica* **2015**, 59/1, 26-37. **IF: 0,296**

[S6] Pálovics, E., Szelezcky, Z.; Faigl, F.; Fogassy, E. "New trends and strategies in the chemistry of advanced materials." (Muntean, S. G., Tudose, R., ed.) 74. **2013**.

Az értekezés alapját képző magyar nyelvű közlemények:

[S7] Pálovics, E. Szelezcky, Z.; Faigl, F.; Fogassy, E. Amfoter karakterű vegyületek a rezolválás folyamataiban *Műszaki Szemle* **2013**, 61, 34-35. **IF:0**

[S8] Szelezcky, Z.; Földi, B.; Pálovics, E.; Fogassy, E. Amfoter karakterű rezolválóágensek vizsgálata *Műszaki Szemle* **2013**, 62, 1-7. **IF:0**

[S9] Pálovics, E. Szelezcky, Z.; Földi, B.; Faigl, F.; Fogassy, E. Kódolja-e a királis vegyületek tulajdonsága az enantiomerfelismerést? *Műszaki Szemle* **2013**, 62, 23-30. **IF:0**

Az értekezés alapját képző szabadalom:

[S10] Fogassy, E. Pálovics, E.; Szelezcky, Z. Rezolválási eljárás amfoter karakterű vegyületek körében, Lajtszám: 120027, Közzététel éve: **2012**

Az értekezés témájában beküldött közlemények:

[S11] Szelezcky, Z.; Semsey, S.; Bagi, P.; Pálovics, E.; Faigl, F.; Fogassy, E. Selecting Resolving Agents in Respect of Their Eutectic Compositions *Chirality folyóiratba beküldve*

[S12] Szelezcky, Z.; Bagi, P.; Semsey, S.; Földi, B.; Pálovics, E.; Faigl, F.; Fogassy, E. An Aspect of Selecting Resolving Agents – The Role of Differences in Molecule Length in Diastereomeric Salt Resolutions *Separation Science and Technology folyóiratba beküldve*

Az értekezéshez nem kapcsolódó egyéb közlemények:

[S13] Szeleczy, Z. Enzyme catalysed kinetic resolution of trans-1,2-cyclohexanediol in a continuous high pressure reactor *Periodica Polytechnica* **2011**, 55/1, 44. **IF: 0,269**

Előadások:

[S14] Szeleczy, Z.; Utczás, M.; Vida, L.; Simándi, B.; Székely, E. Transz-1,2-ciklohexán-diol enzimkatalizált kinetikus resolválása szuperkritikus szén-dioxidban, *XXXIII. Kémiai Előadói Napok*, Szeged, Magyarország, 2010. október 25-27.

[S15] Utczás, M.; Székely, E.; Forró, E.; Tasnádi, G.; Monek, É.; Szeleczy, Z.; Szöllősy, Á.; Fülöp, F.; Simándi, B. Enzim katalizált resolválás szuperkritikus szén-dioxidban, *MTA Vegyipari Műveleti Munkabizottsági ülés*, Veszprém, Magyarország, 2012. április 26.

[S16] Utczás, M.; Székely, E.; Forró, E.; Tasnádi, G.; Monek, É.; Szeleczy, Z.; Szöllősy, Á.; Fülöp, F.; Simándi, B. Enzimkatalizált resolválások szuperkritikus szén-dioxidban, *Szuperkritikus Oldószerek Műveleti és Analitikai Alkalmazása '12*, Budapest, Magyarország. 2012. május 22.

[S17] Szeleczy, Z.; Pálovics, E.; Fogassy, E. Amfoter karakterű vegyületek alkalmazása resolváló ágensként, *XXXV. Kémiai Előadói Napok*, Szeged, Magyarország, 2012. október 29-31.

[S18] Szeleczy, Z.; Pálovics, E.; Fogassy, E. Amfoter karakterű vegyület alkalmazása resolválóágensként, *Tudomány Hete '12*, Dunaújváros, Magyarország, 2012. november 12-17. (az előadás anyaga megjelent a következő folyóiratban: *Dunakavics* **2014**, 3, 13-20.)

[S19] Pálovics, E.; Szeleczy, Z.; Faigl, F.; Fogassy, E. Correlations between separations of enantiomeric- and diastereomeric mixtures, *13th Edition Timisoara's Academic Days*, Temesvár, Románia, 2013. június 13-14.

[S20] Szeleczy, Z.; Földi, B.; Pálovics, E.; Fogassy, E. Amfoter karakterű resolválóágensek vizsgálata, *XIX. Nemzetközi Vegyészkonferencia*, Nagybánya, Románia, 2013. november 21-24.

[S21] Pálovics, E.; Szeleczy, Z.; Földi, B.; Fogassy, E. Kódolja-e a királis vegyületek tulajdonsága az enantiomerfelismerést?, *XIX. Nemzetközi Vegyészkonferencia*, Nagybánya, Románia, 2013. november 21-24.

[S22] Földi, B.; Szeleczy, Z.; Pálovics, E.; Fogassy, E. Újszerű resolváló ágensek és technológiák alkalmazása a diasztereomer sóképzéses resolválásban, *XXXVII. Kémiai Előadói Napok*, Szeged, Magyarország. 2014. november 3-5.

[S23] Földi, B.; Szeleczy, Z.; Pálovics, E.; Fogassy, E. Újszerű resolváló ágensek és technológiák alkalmazása a diasztereomer sóképzéses resolválásban, *Tudományos Hét 2014*, Dunaújváros, Magyarország, 2014. november 10-14.

[S24] Pálovics, E.; Szeleczy, Z.; Faigl, F.; Fogassy, E. Hogyan befolyásolják az enantiomerfelismerést a királis rendszerekben lejátszódó kölcsönhatások? *XX. Nemzetközi Vegyészkonferencia*, Kolozsvár, Románia, 2014. november 6-9.

Poszter prezentációk:

[S25] Szeleczy, Z.; Utczás, M.; Simándi, B.; Székely, E. Transz-1,2-ciklohexán-diol enzimkatalizált kinetikus resolválása, *Műszaki Kémiai Napok '10*, Veszprém, Magyarország, 2010. április 27-29.

[S26] Szeleczy, Z.; Pálovics, E.; Fogassy, E. Resolution of mandelic acid with aspartame, *15th Austrian Chemistry Days*, Graz, Ausztria, 2013. szeptember 23-26.

[S27] Szeleczy, Z.; Pálovics, E.; Földi, B.; Tóth, G.; Fogassy, E. Chiral discrimination in diastereomeric salt formation, *Chirality 2014*, Prága, Csehország, 2014. július 27-30.

[S28] Pálovics, E.; Szeleczy, Z.; Faigl, F.; Fogassy, E. Prediction of efficiency of resolution processes based on the regularities observed and encoded in properties of racemic compounds and resolving agents, *New trends and strategies in the chemistry of advanced materials with relevance*

in biological systems, technique and environmental protection new trends and strategies in the chemistry of advanced, Temesvár, Románia 2014. június 5-6.

[S29] Pálovics, E.; Szeleczky, Z.; Faigl, F.; Fogassy, E. Prediction of the efficiency in resolution processes, *5th EuCheMS Chemistry Congress*, Isztambul, Törökország, 2014. augusztus 31. - szeptember 4.

[S30] Tóth, G.; Szeleczky, Z.; Pálovics, E.; Fogassy, E. Development of high-throughput method for optimization of diastereomeric salt resolution, *12th International Conference "Students for Students"*, Kolozsvár, Románia, 2015. április 22-26.