BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
SZERVES KÉMIA ÉS TECHNOLÓGIA TANSZÉK

SZUPRAMOLEKULÁRIS KÉMIA KUTATÓCSOPORT

Országos Tudományos Diákköri Konferencia

Pályamunka

Mikrotálca rendszeren alapuló, nagy áteresztőképességű enantiomerszeparációs eljárás kidolgozása

Készítette:

Jávor Bálint Ferenc

gyógyszervegyész-mérnök MSc-hallgató

Témavezetők:

Dr. habil. Tóth Tünde
egyetemi docens

Dr. Golcs Ádám
posztdoktor

Konzulens:

Prof. Dr. Huszthy Péter
professzor emeritusz, *MTA* r. tag

Budapest, 2024

Köszönetnyilvánítás

Elsőként szeretném megköszönni témavezetőmnek **Dr. Golcs Ádámnak**, aki mert kockáztatni és bevett engem a kutatócsoportba. Hálával tartozom neki a bizalmáért, bíztatásáért, a szakmai beszélgetéseken túli baráti beszélgetésekért, amelyek reményeim szerint helyes mederbe terelik fejlődésemet az élet számos területén. Köszönettel tartozom **Dr. Tóth Tünde** témavezetőmnek, aki kutatásaink ideje alatt és eredményeink közlései során tanácsaival látott el minket és sokszor öntött belém kitartást. Ezzel megragadnám az alkalmat, hogy megköszönjem **Prof. Dr. Huszthy Péter** akadémikusnak, aki mint a kutatócsoport vezetője engedélyezte, hogy munkámat a csapatában folytathassam és külön hálás vagyok, hogy megannyi tapasztalatát megosztja, mind a kémiával mind az élet bármely területével kapcsolatban. Köszönöm **Agárdi Antal** és **Kisfaludi Péter** labortársaknak, hogy mindig örömmel tölt el, ha bemegyek dolgozni a laborba, jelenlétükkel mindig feldobják a hangulatot.

Hálásan köszönöm **Vezse Pannának** és **Mihalec Melindának** a mérések elvégzésében és kiértékelésben nyújtott segítségüket. Köszönöm **Dr. László Szabolcsnak**, aki lehetővé tette az infravörös spektroszkópiai méréseket, és ötleteivel segítette az új vegyületek karakterizálását. Köszönöm továbbá **Dr. Simon Andrásnak** és **Szilágyi Erzsébetnek** az NMR mérések elvégzését.

Köszönettel tartozom **Sallai Igornak** és **Ádám Rozinának**, akik mindenben támogatnak és motiválnak. Nélkülük nem készülhetett volna el ez a dolgozatom.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni **Szüleimnek**, akik pályám kezdete óta mellettem állnak, támogatnak midenben és nem adták fel a belém vetett hitüket.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés 4

2. Célkitűzés 5

3. Elméleti és irodalmi háttér 6

3.1. Sztereoizoméria, kiralitás jelentősége, enantiomerek elválasztása 6

3.2. Nagy áteresztőképességű módszerek kifejlesztése 9

3.3. Az általunk enantiomertiszta prekurzorként felhasznált rezolválószerek korábbi alkalmazása és módosulatai 11

4. Eredmények és értékelésük 13

4.1. Az új, enantiomertiszta lipofil szelektormolekulák szintézise 13

4.2. Paraméter-optimalizálás és kinetikai folyamatjellemzők 15

4.3. Racém keverékek enantiomerdúsításának validálása 24

5. Kísérletek részletes leírása 26

5.1. Felhasznált anyagok és az új vegyületek karakterizálása 26

5.2. Alkalmazott analitikai módszerek 27

5.3. Általános módszer savkatalizált közvetlen észteresítésre 28

5.4. Általános módszer savkloridokkal történő észteresítésre 28

5.5. Új heterogén katalitikus szintésismódszer közvetlen észteresítére 29

5.6. 1,3-Dihexil(1*R*,3*S*)-1,2,2-trimetilciklopenta-1,3-dikarboxilát [CA-6 8)] 29

5.7. 1,3-Dioktil(1*R*,3*S*)-1,2,2-trimetilciklopentán-1,3-dikarboxilát [CA-8 (9)] 30

5.8. 1,3-Didodecil(1*R*,3*S*)-1,2,2-trimetilciklopentán-1,3-dikarboxilát [CA-12 (10)] 30

5.9. (1*R*,2*S*,5*R*)-5-Metil-2-(propán-2-il)ciklohexil hexanoát [MEN-6 (13)] 31

5.10. (1*R*,2*S*,5*R*)-5-Metil-2-(propán-2-il)ciklohexil-dekanoát [MEN-10 (14)] 31

5.11. Dihexil-(2*S*,3*S*)-2,3-dibenzoil-tartarát [DBTA-6 (15)] 31

5.12. Dioktil-(2S,3S)-2,3-dibenzoil-tartarát [DBTA-8 (16)] 31

5.13. Didodecil-(2*S*,3*S*)-2,3-dibenzoil-tartarát [DBTA-12 (17)] 32

5.14. Hexil-(2*S*)-2-(6-metoxinaftalin-2-il)-propanoát [DBTA-6 (18)] 32

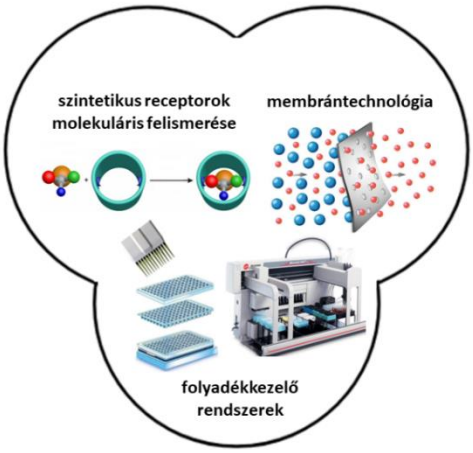
6. Összefoglalás 33

7. Irodalomjegyzék 34

8. Saját közlemények 42

1. Bevezetés

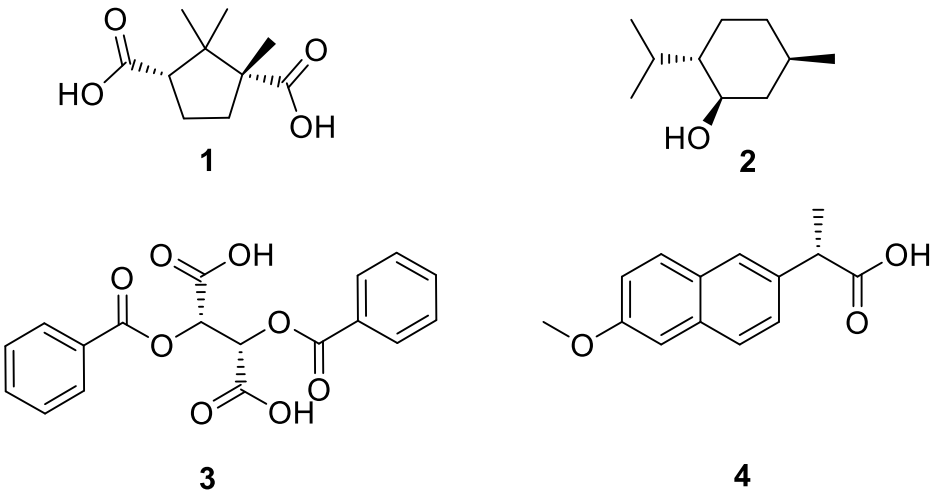
A kutatómunkámat a Szerves Kémia és Technológia Tanszéken, a Szupramolekuláris Kémia Kutatócsoportban, Dr. Tóth Tünde és Dr. Golcs Ádám témavezetőim, valamint Prof. Dr. Huszthy Péter kutatócsoport-vezető pártfogásában végeztem. A csoportunk fő kutatási területe a molekuláris felimerés jelenségének tanulmányozása és annak alkalmazhatósága. Olyan molekulák közötti kölcsönhatásokat vizsgálunk, amelyek rendszerint intermolekuláris kötőerőkkel (*Van der Waals*-kötés, *hidrogénkötés*, *dipól-dipól* kölcsönhatás, *ionos-ionos* kölcsönhatás, *dipól-ionos* kölcsönhatás, π-π kölcsönhatás) összetartott komplexeket képeznek. Amennyiben az egyes enantiomerekkel képzett komplexek stabilitási állandójának különbsége kellően nagy, a molekuláris felismerést fel tudjuk használni enantiomerszeparációra. Az általunk tervezett és újonnan szintetizált királis szelektormolekulák enantiomerfelismerését szintén királis vendégmolekulák elválasztására használjuk. Kutatásaink új irányát olyan nagy áteresztőképességű membránrendszerek fejlesztése képzi, amelyek költséghatékonyan és gyorsan alkalmazhatók egymással párhuzamosan elvégezhető enantiomerelválasztási eljárásokhoz. Munkánk az **1. ábrán** összefoglalt területeket érinti. Kiemelt szempontunk továbbá módszereink automatizálhatóságának kiterjesztése és a robotizált szintézisek támogatása.



1. ábra
Kutatásunk fő témái

2. Célkitűzés

Olyan enantiomerfelismerő folyadékmembránok előállítását tűztük ki célul, amelyek alkalmasak lehetnek szerkezetileg rokon királis vegyületek párhuzamos elválasztására. A koncentrációgradiens által vezérelt membrándiffúzió hatására a kezdeményezett konfigurációjú enantiomer megoszlása nagyobb lesz a lipofil rétegben, ami a kevésbé preferált enantiomer feldúsulását okozza az oldatfázisban. Ahhoz, hogy izomereket lehessen elválasztani az általánosan alkalmazott vizes oldatokból, apoláris membránokra van szükség. Alapfeltevésünk szerint a széles körben használt, kereskedelmi forgalomban kapható és viszonylag olcsó enantiomertiszta reszolválószerek lipofil származékainak előállítása viszkózus folyadékokat eredményez, mint egykomponensű membránokat, amelyek enantiomerfelismerő-képességgel rendelkeznek. Az általánosan alkalmazható koordinációs komplex képzésére alkalmas reszolválószerek közül a (+)-kámforsav (CA, **1**), a (-)-mentol (MEN, **2**), a (-)-*O,O'*-dibenzoil-*L*-borkősav (DBTA, **3**) származékait használtuk és észteresítettük, mindemellett a gyulladáscsökkentőként használt (+)-naproxént (NAP, **4**) (**2. ábra**) alakítottuk át költséghatékony, egylépéses észteresítéssel, amely reakciótípus jellemzően minimális melléktermékeket eredményez.



2. ábra

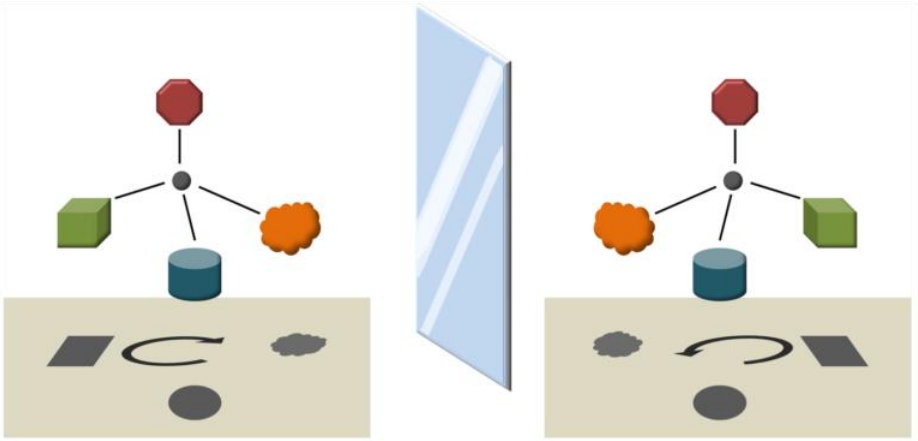
Enantiomertiszta reszolválószerek, mint a folyadékmembránokban használt lipofil enantiomertiszta szelektormolekulák prekurzorai

3. Elméleti és irodalmi háttér

3.1. Sztereoizoméria, kiralitás jelentősége, enantiomerek elválasztása

A szerves kémiában már viszonylag egyszerűbb felépítésű vegyületeknél is megfigyelhető a sztereoizoméria jelensége. A sztereoizomerpárok összegképlete és az őket alkotó atomok konstitúciója megegyezik, de azok térben egymáshoz képest eltérően helyezkednek el. A sztereoizomerpárok ezen belül lehetnek diasztereomerek, mezovegyületek vagy enantiomerek.

Királisak azok a molekulák a legegyszerűbb esetben, amelyekben található legalább egy olyan atom (kiralitáscentrum), amelyhez négy különböző atom vagy atomcsoport kapcsolódik. Az ilyen sztereoizomer molekulák tükörképi párjait, amelyek egymással fedésbe nem hozhatók, de konstitúciójuk megegyezik, enantiomereknek nevezzük (**3. ábra**). Az entiomerpárok minden fizikai tulajdonsága megegyezik, csak abban különböznek, hogy a polarizált fény síkját ellentétes irányban forgatják el. Más királis molekulákkal való kölcsönhatásuk sztereokémiai függése azonban eltérő lesz a két enantiomer esetén.



3. ábra
Enantiomerpár sematikus ábrázolása

Mivel az élő szervezetet felépítő szerves molekulák szintén lehetnek királisak, nem meglepő, hogy a velük kapcsolatba kerülő entiomerek eltérő biológiai hatást válthatnak ki.

A gyógyszeriparban a hatóságok ezen jelenség miatt szigorúan megkövetelik, hogy a keletkező konfigurációs izomereket tisztán elválasszák egymástól és külön vizsgálják meg azok biológiai hatását. Ennek három lehetséges megvalósítása is ismert. Az egyik az enatioszelektív reakciók alkalmazása a szintézisek során, így enantiomertiszta célvegyületet állíthatunk elő, illetve enantiomertiszta kiindulási anyagokat használunk fel, vagy építünk be a szintézisek során a molekulákba. További lehetőség, hogy a már szintetizált racém vegyületek esetén enantiomerelválasztást alkalmazunk. Utóbbira jó példa a rezolválás.

Rezolválás alatt, azt a folyamatot értjük, amikor egy racemátot tiszta enantiomereire választjuk szét. Többféle módszer ismert az enantiomerek szétválasztására, minden esetben fontos, hogy valamilyen királis környezetet biztosítsunk az eljárások során.
A racém elegy szétválasztása rezolválással történhet:

a.) Diasztereomer sóképzéssel, mely során a racemátot egy enantiomertiszta vegyülettel reagáltatunk. A racemát enantiomerei az enantiomertiszta vegyülettel (a rezolváló ágenssel) diasztereomer sópárt alkotnak, melyek elválaszthatók egymástól, mivel számos fizikai tulajdonságuk különbözik.
b.) Másodrendű kötőerőkkel összetartott reverzibilis koordinációs komplexek segítségével.
c.) Kinetikus módszerekkel, amelyre jó példa az enzimatikus rezolválás, amikor egy enzimmel szelektíven átalakítjuk az egyik enantiomert és utána szétválasztjuk a két különböző vegyületet.

A gyakorlatban a nanomoláris mennyiségű racemátok rezolválása leggyakrabban királis állófázisokon alapuló kromatográfiás vagy elektroforetikus módszerekkel történik [1-3]. Az állófázisok jellemzően immobilizált gazdamolekula tartalmú porózus anyagok vagy molekuláris lenyomatú polimerek. Utóbbiak előnye, hogy az adszorbensek szelektivitása előre meghatározott egy adott komponensre, vagy szerkezeti analogonok egy csoportjára. A molekuláris lenyomatú polimerek jobb szelektivitása a hagyományos adszorbensekhez képest jobb enantiomerelválasztást eredményez más állófázisokkal szemben [1-3]. E módszerek közös hátránya, hogy nagy erőfeszítést igényelnek az előzetes módszerfejlesztés során, valamint az elválasztáshoz használt anyagok előállítása bonyolult és költséges lehet. Az enantiomerek rendkívül kis mennyiségű keverékéből történő elválasztásának igénye gyakran a nagy áteresztőképességű megvalósítás igényével együtt merül fel.

A nagy áteresztőképességű enantiomerszeparáció legnépszerűbb módszerei a folyadék- és szuperkritikus kromatográfia, valamint az ezekhez kapcsolt technikák [4-7]. Ezek a módszerek elsősorban a bioaktív vegyületek analízésére, az enantiomerfelesleg meghatározására, vagy a profilalkotására [8-13] összpontosítanak az elválasztás helyett. Másrészt a nanotechnológia [14,15] vagy a mikroszkópikus eszközök lehetőségeket nyitnak meg a nagy áteresztőképességű elválasztási eljárások fejlesztésére [16]. A szelektormolekulákat tartalmazó mikrorendszerek ígéretes lehetőségeket rejtenek magukban a redukált reagensfogyasztás, a jobb analízissebesség, az automatizált feldolgozás és a nagy áteresztőképesség miatt [17]. Ezen a területen különböző és jól alkalmazható nanoléptékű módszerek léteznek. A *mikrochipes* kapilláris elektroforézis ígéretes technikává vált az enantiomerszeparáció esetében a nagyon rövid analizálási idő miatt. A közelmúltban a többcsatornás *mikrochipek* fejlesztése a leghatékonyabb stratégiák közé tartozik, amelyutat nyithat az általánosítható, robusztus, nagy áteresztőképességű enantiomerszeparációhoz [18-22].

Figyelembe véve az általánosan használt műszeres analitikai módszerek említett hátrányait, ezek ritkán lehetnek jelentős alternatívák olyan célokra, mint az egyszerűbb, olcsóbb és energiatakarékosabb megoldásokat kínáló membránelválasztások [23,24]. Ráadásul a hagyományos rezolválási módszerekkel, mint például a kromatográfiával, kristályosítással és enzimatikus kinetikus elválasztással ellentétben a membránszeparációk folyamatos műveletek [25]. Egy kedvező alternatíva a grafén, amely nagy felülettel, jó módosíthatósággal és kívánatos biokompatibilitással rendelkezik. A közelmúltban fejlesztett funkcionalizált grafén-oxid membránok a nagy áteresztőképességű enantio- és bioszeparációk területét igyekeznek testre szabható mikro-eszközökkel bővíteni [26-27]. Napjainkban a fém-szerves anyag vázszerkezetek (*metal organic framework*), kovalens szerves vázszerkezetek (*COF*), zeolitok vagy porózus szerves kalitkák (*POC*) mind potenciálisan felhasználhatók enantioszelektivitást biztosító fejlett membránmátrixokban [27]. A membrántechnikák különösen kedvezőek, ha széles körben elérhető, egyszerű szerkezetű királis szelektormolekulák képesek enantiomerelválasztást indukálni [25,29]. A folyadékmembránok esetében ráadásul jó esély van a mikrotálca platformokkal való integrálhatóságra, amelyek az általánosan alkalmazott nagy áteresztőképességű alkalmazások alapját képezik. Az *assay*-alapú enantiomerszelektív alkalmazások azonban elsősorban az enantiomerösszetétel meghatározására koncentrálnak [30-32], míg az *assay*-alapú enantiomerszelektív elválasztás még mindig az elválasztástudomány egy kiaknázatlan területe.

Következésképpen olyan enantiomer-megkülönböztető folyadékmembránok előállítását tűztük ki célul, amelyek alkalmasak lehetnek különböző, szerkezetileg rokon királis vegyületek párhuzamos elválasztására.

3.2. Nagy áteresztőképességű módszerek fejlesztése

Napjainkban a gyógyszeripari cégek egyre inkább olyan új módszer fejlesztése felé fordulnak, ami a szintézisek során kapott nyerstermékek tisztítását gyorsítja meg. Az úgynevezett nagy áteresztőképességű módszerek lerövidítik a gyógyszerfejlesztést azáltal, hogy egységnyi idő alatt több vegyület nyerhető általuk, amelyek akár közvetlenül felhasználhatók biológiai vizsgálatokban. Az elmúlt évek során számos kutatócsoport az automatizálhatóság felé fordult [33], azonban az automatizált módszerekkel előállított nyerstermékek elválasztása sokszor nehézkes feladat. Ez azt okozhatja, hogy a vegyületek bioaktivitásának vizsgálata során kapott eredmények megtévesztőek lehetnek, így a kutatási idő és költségek is megnövekedhetnek, mely akár az adott projekt sikeres kimenetelét is veszélyeztetheti. Az utóbbi időben általános cél, hogy a kutatások korai szakaszaiból minél több adatot kapjunk a fejlesztés alatt álló vegyületről, ezért van szükség a megfelelően tisztított vegyületekből álló molekulakönyvtárakra, illetve intermedierekre. A már bevált elválasztási módszerek (preparatív HPLC, automatizált folyadék-folyadék extrakciók, szilárdfázisú extrakció, szuperkritikus folyadék- és királis kromatográfiás eljárások, kapilláris elektroforézis) mellett, a fent említett okok miatt nyerhetnek maguknak egyre nagyobb teret a nagy áteresztőképességű membrántechnikák [34-38].

Az elmúlt néhány évben a kutatók a nagy áteresztőképességű elválasztási technikák fejlesztésének középpontjába a méretnövelést, a célvegyületek pontos kvantitatív meghatározását és az eljárás integrálhatóságát állították. A vegyületek tisztításának legnagyobb problémája a méretnövelésben van, hiszen a kutatás-fejlesztés során a milligrammos laboratóriumi nyerstermékeket, illetve a nagyobb tételeket is meg kell tudni tisztítani. A legtöbb preklinikai teszthez elegendő a nanomoláris léptékű, mikrotálcán alapuló elválasztás, mely 96, 384 vagy 1536 cellás mikrotálcán történhet [39-40].

A Merck friss tanulmányában [41] arról számolnak be, hogyan tudtak kis méretű biomolekulákat nagy áteresztőképességű eljárással izolálni, melynek során számos különböző nyersterméket elválasztottak mikrogrammos léptékben.

A módszer az 1 perces elválasztási idő alatt ~68947,57 kPa (10000 psi) rendszernyomással működött ultranyomású folyadékkromatográfiás (UHPLC) berendezéssel. Az *UHPLC*-technológia előnye a gyors elválasztásban, kis részecskeméretű oszlopaiban, gyors detektálási idejében és nagy felbontóképességében mutatkozik meg. Az eljárás 5-10-szeres javulást ér el a tisztítási idő és a teljes mintafeldolgozási idő tekintetében. Az elválasztás során a felhasznált oldószermennyiség az 50-ed részére csökkent, ami sokkal alacsonyabb oldószerköltséget és kevesebb hulladékot eredményez.

A Bristal Myers Squibb publikációjában [42] szintén egy nagy áteresztőképességű tisztítási munkafolyamatról számolnak be 1-5 µmol-os méretekben, amit molekulakönyvtárak szintézisének támogatására alkalmaztak. A technika 4 perces szeparálási idő alatt rutinszerűen képes egy 384 cellás mikrotálcán elválasztást biztosítani. A közlemény kitér arra, hogyan lehet a legjobb elválasztást elérni a paraméterek optimalizálásának segítségével, úgymint oszloptöltet és a késleltetési idő kalibrálása.

Az eljárások sikerességének záloga a <5 µl-es porózus részecskék alkalmazása volt. Ezek a kisebb méretű porózus részecskéket tartalmazó oszlopok jobb elválasztást biztosítanak és javítják az elemzést 1-5 ml/perc áramlási sebesség mellett. Ezen felül sikerült a melléktermékek és segédanyagok mennyiségének csökkentését is elérni. Az ilyen léptékű eljárások nagyobb teret kínálnak a teljesen automatizálható tisztítási műveleteknek és a vegyületek elkülönítésének, továbbá jelentősen meggyorsítják a projektek megvalósítását. A legnagyobb előny pedig a kevesebb frakciómennyiségekben van, ami gyorsabb mintaátvitelt eredményez és a vegyületek jobb nyomonkövethetőségét is biztosítja.

A kisléptékű könyvtárszintézishez jellemzően 96 lyukú, polipropilénből készült mikrotálcákat használnak. Ennél az eljárásnál a hibázási lehetőség a cellák és az oldatok között létrejövő felületi feszültségből adódhat, mely +/- 2 mg-os hibát is okozhat a mintavétel során. Ennek a kiküszöbölésére használják a töltött aeroszol detektálási technikát (CID) [43-44]. A módszernek köszönhetően µg-os szinteken is pontos kvantitatív adatokat kaphatunk a célvegyületekről [45-46], valamint a nyers reakcióelegyről is. A közelmúltban megjelent publikációk olyan nagy áteresztőképességű technikákról számolnak be, melyek teljesen automatizálva képesek a nap 24 órájában a hét minden napján mintákat kezelni [47]. Ezek a rendszerek gyakran még a tisztítási és biológiai vizsgálatokat is magukban foglalják. Az ilyen rendszerek jelentős beruházásokat igénylenek, beleértve a robotizálást és az adatok elemzésére szolgáló szoftvereket. A mesterséges intelligencia fejlődésével a fejlesztések gyorsabb monitorozása válik lehetővé, ennek okán a gyors tisztítási technikák fejlesztése elengedhetetlenné válik.

A nagy áteresztőképességű elválasztási rendszerek ezeket az igényeket elégítik ki, mivel segítségükkel gyorsabb, hatékonyabb és nagyobb számú, párhuzamos elválaszthatóság valósítható meg. Fő fejlesztési irány a HPLC-oszlopok és a CE-kapillárisok miniatürizálása és párhuzamosítása, illetve az „egyoszlopos" vagy „egykapillárisos" rendszerek áteresztőképességének a növelése. A közelmúltban megjelent tanulmányok egy oszloppal működő analitikai- és preparatív HPLC rendszerekre hivatkoznak. Ennek oka a berendezések költségeiben rejlik, pedig pár évtizede a kombinatorikus kémia fénykorában négy, illetve nyolc oszlopos HPLC-rendszerekben történtek az elválasztások. A jövőben tehát olyan elválasztási eljárások fejlesztése felé kell fordulni, amelyek lehetővé teszik a vegyületek költséghatékony, egy időben történő párhuzamos elválasztását. Ezt az igényt elégítheti ki a különböző cellaszámú mikrotálcán alapuló nagy áteresztőképességű szeparációs új módszerek kidolgozása.

Mivel az automatizált szintézisek és a preklinikai, nagy áteresztőképességű vizsgálatok mikrotálca alapon történnek, szeretnénk az elválasztást membránszeparációval kiváltani, ami kompatibilis lehet automatizált laboratóriumi folyadékkezelő berendezésekkel.

3.3. Az általunk enantiomertiszta prekurzorként felhasznált rezolválószerek korábbi alkalmazása és módosulatai

Az új lipofil reszolválószerek prekurzorai már régóta használatosak segédanyagként különböző enantioszelektív alkalmazásokban.

A CA (**1**)-észterek esetében csak a rövidebb alkilláncokat tartalmazó származékokat állították elő és jellemeztek. Ezeket a származékokat elsősorban ligandumként használták enantiomerszelektív szintézisekben [48-52]. A MEN (**2**)-észterek közül már szintetizáltak hexil- vagy decilláncot tartalmazó származékokat [53-54]. Ezenkívül számos más lipofil analogont is előállítottak klórozott zsírsavakkal történő acilezéssel [54-55]. Alkalmazhatók azonban enzimatikus szintézismódszerek is az előállításukhoz [56]. Ezek az észterek széleskörű alkalmazási lehetőséggel rendelkeznek, mivel penetrációfokozóként működhetnek tapaszokban, kenőcsökben, gélekben, *spray*-ben külsőleg alkalmazhatóak, valamint növelhetik a gyógyszerenantiomerek transzkután felszívódását [54-55].

A DBTA-t (**3**) hatásosan használják optikailag aktív vegyületek elválasztására. A vegyület diasztereomer komplexek képződésén alapulva különböző sztereoelektronikusan komplementer szerkezetű királis vegyületekkel képes interakcióba lépni, valamint hajlamos hidrogénkötéssel szupramolekuláris koordinációs komplexeket képezni számos bázikus

csoport nélküli királis alkohollal. Ebben az esetben a vendégmolekula jellemzően egy protondonor csoportot és egy alifás láncot vagy cikloalkángyűrűt tartalmaz [57-58]. Nemcsak alkoholok, hanem aminosavak [59], királis *P*-ligandumok [60] vagy akár atropizomerek [61] is sztereoszelektíven köthetők ehhez az olcsó és könnyen hozzáférhető reszolválószerhez. Ezek a klasszikus koordinációval közvetített elválasztások akár kilogrammos léptékben is alkalmazhatók. A DBTA **(3)**-észterek szintézise során az aromás egységek beépítését a molekulába jellemzően az utolsó lépésben, az észteresítés elvégzése után, savkloriddal történő acilezéssel végzik el. A DBTA *bisz*(hexil-észter) származékát korábban hasonló eljárás szerint állították elő megújuló lágyítószer előállítására [62]. Más, hosszabb alkilláncú analogonokról még nem számoltak be. Módosított származékai azonban szintén sikeresen felhasználhatók enantioszelektív fém-szerves vegyület vázszerkezetek[63] vagy királis koordinációs polimerek [64] előállítására.

A NAP (**4**) már régóta ismert nem szteroid gyulladáscsökkentő. A NAP és származékainak sav funkciója és kristályosodási hajlama hatékonyan kihasználható királis aminok elválasztására diasztereomer sóképzéssel [65,66]. Lipofil származékai fokozott felszívódású *prodrugokként* alkalmazhatók [67].

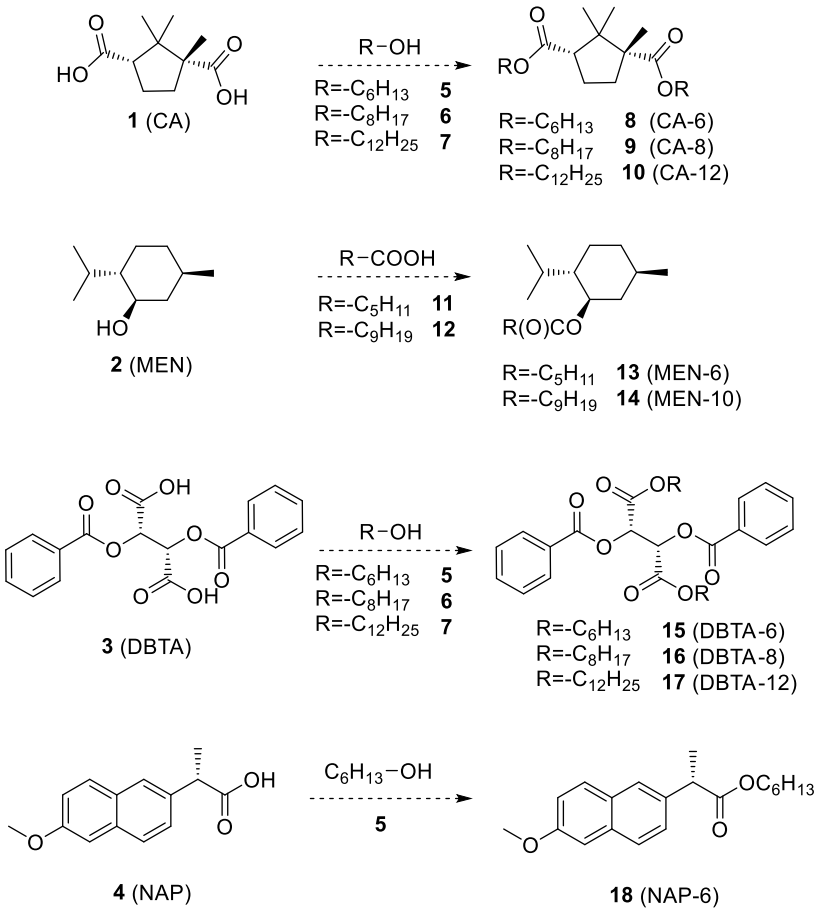
A hagyományos észteresítések egyensúlyi homogén katalitikus reakciók, a katalizátorok (jellemzően kénsav, sósav vagy foszforsav) nehezen eltávolíthatók így a heterogén katalízis vonzóbb alternatívává válik. Mind az ioncserélő gyanták, mind a molekulasziták hasznos anyagai lehetnek a továbbfejlesztett eljárásoknak. Az előbbi a homogén savas katalizátorok helyettesítésére alkalmazható [68], az utóbbit általában enzimkatalizált szintézisekben használják a folyamat egyensúlyának eltolására [69]. Ezen adalékok kombinációjával a dolgozatban egy új heterogén katalitikus módszerről számolunk be, amely a közvetlen észteresítések helyettesítésére szolgál a kívánt lipofil szelektormolekulák hatékonyabb és egyszerűbb előállítására.

A javasolt enantiomertiszta lipofil észterek királis szelektorokként vagy enantiomerfelismerésére alkalmas folyadékmembránokként alkalmazhatók királis szerves vegyületek nagy áteresztőképességű tisztítására szolgáló, mikrotálcán alapuló rendszerekben.

4. Eredmények és értékelésük

4.1. Az új, enantiomertiszta lipofil szelektormolekulák szintézise

Mivel a hozzáférhetőség volt az alapgondolatunk kialakításának egyik fő szempontja, széleskörben használt és viszonylag olcsó enantiomertiszta rezolválószereket módosítottunk különböző egylépéses észteresítési eljárásokkal. A bifunkciós molekulák (**1**,**3**) esetében mindkét karboxilcsoportot lipofil alkoholokkal észteresítettük (**4. ábra**) annak érdekében, hogy az összes poláris és protikus csoportot lefedjék, amelyek hajlamosak a racém vegyületek mindkét enantiomerjét hidrogénkötésekkel koordinálni vagy a membránon belül szerves bázisokkal sókat képezni. Mivel a tervünk az apoláris folyadékmembránok mikrotálcákon való alkalmazása volt, a szelektormolekulák nem kovalens kötések általi immobilizálását lipofilitásuk fokozásával valósítottuk meg hosszú alkilláncok beépítésén keresztül, az aszimmetriacentrumok érintése nélkül (CA = kámforsav, MEN = mentol, DBTA = dibenzoil-borkősav, NAP = naproxén).



4. ábra

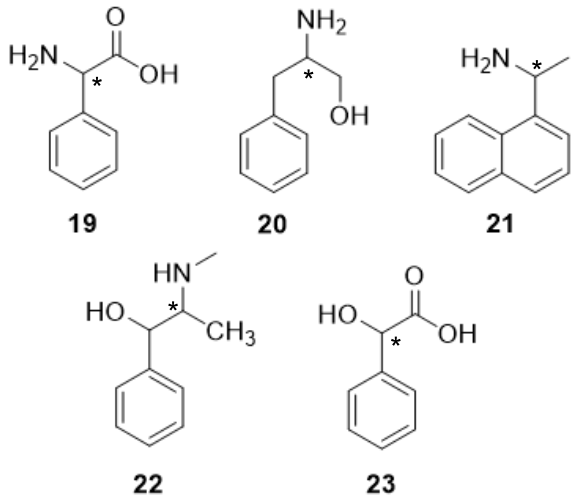
*Az enantiomertiszta szelektormolekulák prekurzorainak (**1**–**4**) szintetikus módosítása (**8**–**10**; **13**–**14**; **15**–**17**; **18**) lipofilitásuk fokozása és az enantiomerdúsítási eljáráshoz használt lipofil folyadékmembránok stabilitásának biztosítása érdekében*

Ezek a szerkezeti módosítások lehetővé teszik a szelektormolekulák nem kovalens kötésekkel történő kötődését a membránokhoz, illetve sikerült egyes esetekben magát a szelektormolekulát önállóan lipofil folyadékmembránként alkalmazni, megakadályozva azok vizes fázisba történő bejutását. A szintetikus munka összefoglalása a **4. ábrán** látható. A reakciókat az 5.2.1-5.2.3 alfejezetekben részletezett három különböző eljárás szerint hajtottuk végre. Amennyiben az alkalmazott szelektormolekula viszkózus olaj, kiegészítő komponensek nélkül is használható membránként, de olyan mértékű lipofilitással kell rendelkeznie, hogy vízben egyáltalán ne oldódjon. A módosított rezolválószerekből egy sor lipofil analogont állítottunk elő, majd vizsgáltuk, hogy az alkillánc hossza mennyire befolyásolja az enantiomerelválasztást.

A kámforsav (**1**) esetében mindhárom ismertetett módszerrel megpróbáltuk szintetizálni a kívánt lipofil szelektormolekulákat (**8-10**, **4. ábra**). Mindegyik esetben nagy feleslegben használtunk lipofil alkoholokat (**5-7**, **4. ábra**). A tapasztalatok szerint a homogén, savkatalizált közvetlen észteresítés csak részleges konverziót, míg a savkloridokkal történő acilezés több melléktermékét is eredményezett. Így a javasolt új heterogén katalitikus módszer bizonyult a leghatékonyabb eljárásnak, amely a legnagyobb hozamot eredményezte és nem igényelte a termékek kromatográfiás tisztítását. A MEN-észterek (**13** és **14**, **4. ábra**) szintéziséhez hasonlóan a megfelelő alkohol (MEN **2**) volt az enantiomertiszta kiinduló vegyület, amely egy kristályos fehér anyag, így az oldószer szükségessége miatt az új heterogén katalitikus módszerrel nem próbálkoztunk, és egyértelműen a savkloridokon keresztül történő észteresítés tűnt a jobb választásnak. A savkatalizált módszerek (pl. a savas ioncserélő gyanta jelenlétében megvalósított észteresítés, stb.) nem voltak alkalmasak a DBTA (**3**) észteresítésére, mivel a benzoilcsoportok savas körülmények között instabilak voltak. A savkloridokon történő észteresítés esetében is, a benzoiloxi-egységek szintén hajlamot mutattak a hasadásra, amikor a DBTA savklorid-származékát az alkoholok (**5-7**, **4. ábra**) és a trietil-amin hozzáadása előtt szárazra pároltuk. Ezért bizonyos mennyiségű oldószert hagytunk a nyerstermékben, amíg a tionil-kloridot teljesen el nem távolítottuk a reakcióelegyből. A **18** NAP-észtert valamennyi alkalmazott módszerrel jó hozammal kaptuk.

4.2. Paraméter-optimalizálás és kinetikai folyamatjellemzők

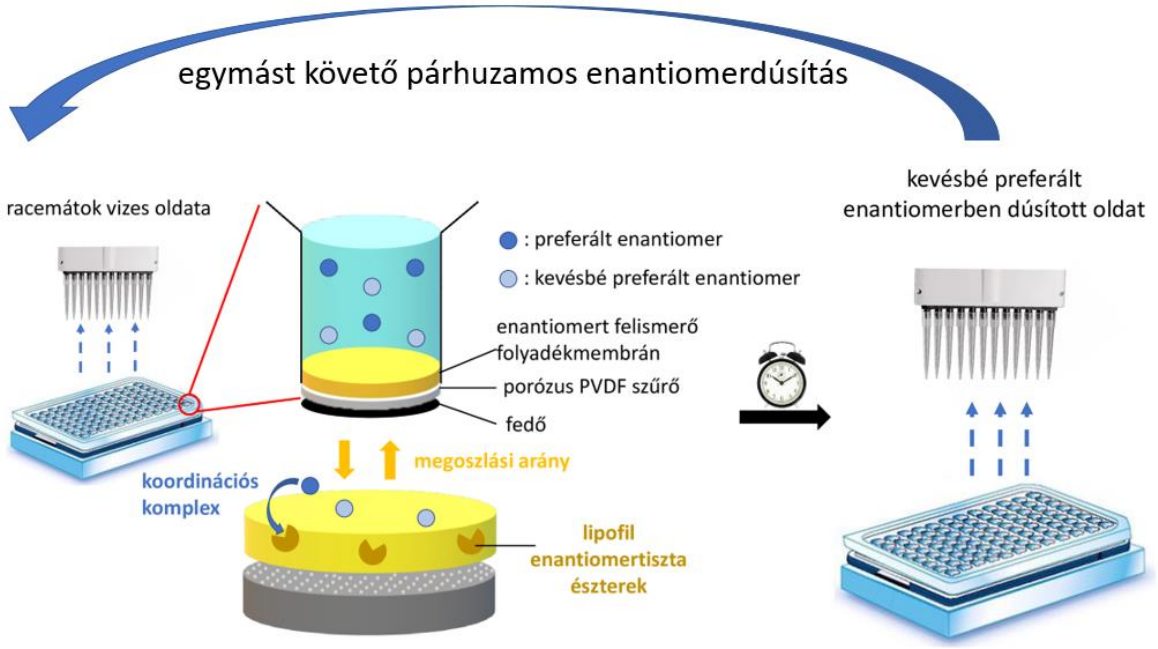
Ebben az alfejezetben az eljárás kiterjeszthetőségének vizsgálatáról számolunk be 5 királis, kismolekulás biogén modellvegyület felhasználásával (**19-23**, **5. ábra**). Ezeket a királis molekulákat vizes sósavas oldatokban oldottuk (pH=1,0) az oldhatóság növelése és a funkciós csoportok azonos ionizációs állapotának biztosítása érdekében.



5. ábra
A vizsgálatokhoz használt biogén modellvegyületek

A dúsítási folyamat során a modellvegyületek oldatait a mikrotálca minden egyes cellájához hozzáadtuk. Mivel a racemátok vizes oldatai érintkeztek a cellák alján lévő lipofil folyadékmembránokkal, a vizes oldat és az apoláris fázis között megoszlási egyensúly alakult ki. Természetesen, ezt a megoszlási egyensúlyt a modellvegyületek polaritása is erősen befolyásolja, másrészt a szelektormolekulák jelenlétének köszönhetően ez a polaritáson alapuló egyensúly az enantiomerfelismeréssel befolyásolható. Ideális körülmények között a szelektormolekula enantiomerpreferenciája nyilvánul meg. Az enantiomertiszta szelektormolekulák a membránfázisban a királis modellvegyületek enantiomerjeivel különböző stabilitású, egymással diasztereomer viszonyban lévő koordinációs komplexeket képeznek, ami membránaffinitásuk különbözősége miatt sztereoszelektivitást eredményez. Az összehasonlíthatóság érdekében a membránok minden esetben a királis modellvegyületekhez képest ekvivalens mennyiségű szelektormolekulát tartalmaztak. A megfelelő inkubációs idő után a vizes fázisok a kevésbé kedvezményezett konfigurációjú enantiomerben dúsulhatnak.

Minden elválasztási lépést meg kellett szakítani a megoszlási egyensúlyi folyamat kezdeti szakaszában, amikor az enantiomerfelismerő-képesség hatása összemérhető a polaritásalapú kölcsönhatásokéval. A párhuzamos enantiomerdúsítási folyamat sematikus ábrázolása a **6. ábrán** látható.



6. ábra

Az új, nagy áteresztőképességű enantiomerdúsítási módszer koncepciója

Az előzetes vizsgálatok kezdeti célja annak bizonyítása volt, hogy a javasolt új szeparációs eljárás alkalmazásával statisztikailag szignifikáns enantiomer-megkülönböztetés jöhet létre. A későbbiekben az elválasztás hatékonysága egy kiterjesztett paraméter-optimalizálással javítható. Sajnos a könnyen hozzáférhető rezolválószerek számos lipofil észtere szilárd (**8–10**, **15**, **16**, **4. ábra**). Ezekben az esetekben fel kellett oldani az enantiomertiszta észtereket, hogy számukra kellően permeábilis folyadékmembránokat hozzunk létre. A sztereoszelektivítás nélküli intermolekuláris kölcsönhatások kiküszöbölése érdekében a membránmátrix apoláris jellegét fenn kellett tartani.

Mivel a hosszú láncú alkánok gyengén oldják az alkalmazott szelektormolekulákat, a csak egy poláris csoportot tartalmazó viszonylag lipofil dekán-1-olt választottuk oldószernek. Hasonló okokból a membránvastagság csökkentése kedvező az anyagátadás miatt. Ugyanakkor a membránok szelektormolekula-tartalmának maximalizálása kedvező a szelektivitás növelése szempontjából. Emellett a membrán térfogatának elegendőnek kell lennie ahhoz, hogy az egyenletesen befedje a cellák szűrőmembránjának felszínét. A dekán-1-ol és az enantiomertiszta észterek viszonylag magas olvadáspontja miatt az alkalmazandó minimális hőmérséklet 15 °C. A szelektivitás fokozása érdekében a vizsgálatokat ezen a hőmérsékleten végeztük. Elméletben a leghatékonyabb elválasztást úgy lehetne elérni, ha a szelektormolekulák mennyiségének arányát a racém modellvegyületekhez viszonyítva 50%-ra állítanánk be. Ezzel szemben az enantiomerelválasztás statisztikai szignifikanciájának megítéléséhez, mint a legrosszabb esetet vizsgálva, kísérleteink során a szelektormolekulákat ekvivalens mennyiségben alkalmaztuk a membránokban. A koncentrációértékeknek a szelektor–vendégmolekulák aránya mellett csak másodlagos szerepe van abban, hogy a koncentrációgradiens növelésével felgyorsítsuk az egyensúlyi állapot kialakulását. A méréseket úgy végeztük el, hogy az egyes enantiomerek vizes oldatait külön-külön inkubáltuk különböző membránok segítségével. E vizes fázisok párhuzamos tanulmányozása az enantiomerdúsítási folyamat idejének és kinetikai jellemzőinek vizsgálatát tette lehetővé. Ezenkívül jó becslést ad az ideális inkubációs időre, figyelembe véve mind a megoszlási hányadost (*D*, **1. egyenlet**), mind az enantiomerszelektivitást (*β*, **2. egyenlet**).

$$D_{E,aq.} = \frac{enantimerek\ aránya\ a\ vizes\ fázisban\ (\%)}{enantiomerek\ aránya\ a\ lipofil\ folyékony\ membránban(\%)} \quad \textbf{(1)}$$

$$\beta = \frac{D_{E,I,aq.}}{D_{E,p,aq.}} \quad \textbf{(2)}$$

Ahol $D_{E,aq.}$ az egyetlen enantiomer megoszlási aránya a vizes fázisban, míg β a kevésbé előnyben részesített enantiomer ($D_{E,l,aq.}$) és a preferált enantiomer ($D_{E,p,aq.}$) megoszlási aránya a vizes fázisban.

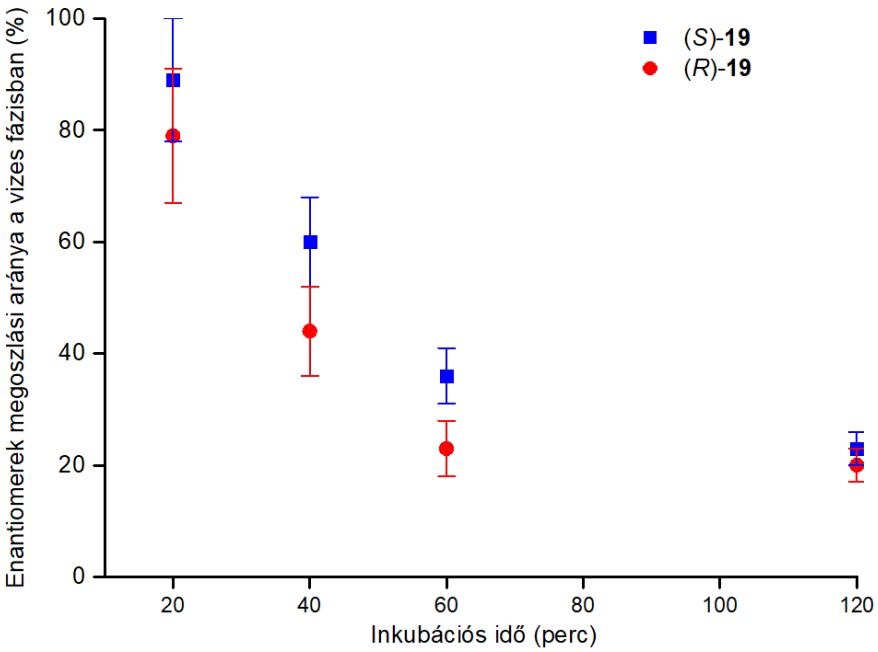
A lipofil folyadékmembrán és a vizes oldatfázis közötti megoszlási arányt UV-Vis abszorpciós mérések alapján határoztuk meg. A vizes fázisból származó mintákat (10 µl) 500-szorosára hígítottuk vizes sósav oldattal (pH=1,0). A modellvegyületek koncentrációit ezekben a mintákban 4 pontos UV-Vis kalibrációs görbékkel határoztuk meg (10^{-4}–10^{-5} mol·L^{-1}).
Az elválaszthatóság előzetes vizsgálatai esetében az egyik enantiomerre a dúsulás várható arányát az izolált egyes enantiomereken végzett kinetikai vizsgálatok alapján becsültük meg.
A becsült *ee%*-értékeket a következő egyenlet szerint számoltuk ki:

$$ee_{aq}(\%) = \frac{R_{E,l,aq.} - R_{E,p,aq.}}{R_{E,l,aq.} + R_{E,p,aq.}} \cdot 100 \quad (3)$$

Ahol $R_{E,l,aq}$. a kevésbé preferált enantiomer százalékos aránya a vizes fázisban, míg $R_{E,p,aq}$. a preferált enantiomeré.

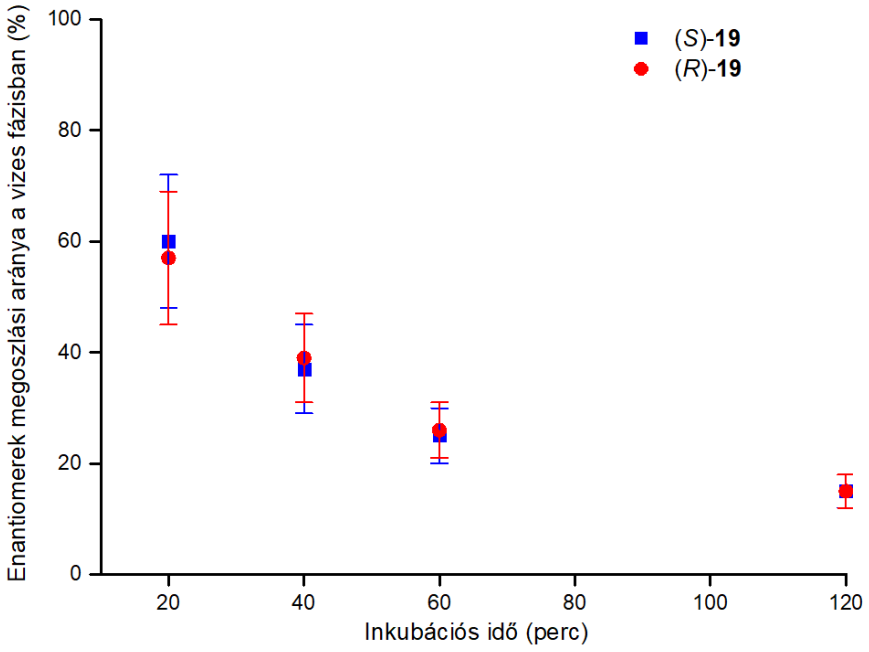
Kezdetben a NAP-6-ot (**18**, **4. ábra**) egykomponensű folyadékmembránként és dekán-1-olban szelektormolekulaként oldva is vizsgáltuk, hogy összehasonlítsuk a két alkalmazási lehetőséget. A próbához a fenilglicin (**19,** lásd **5. ábra**) modellvegyület racém elegyét használtuk.

A kinetikai tulajdonságok vizsgálatát a modellvegyületek vizes fázisban lévő koncentrációinak az inkubációs idő függvényében történő rögzítésével végeztük, amelyet a **7.** és **8. ábra** mutat be.



7. ábra

*A **19** modellvegyület enantiomerjeinek elválaszthatóságának vizsgálata a NAP-6 **(18)** szelektormolekula segítségével, amit egykomponensű folyadékmembránként alkalmaztunk*



8. ábra

*A **19** modellvegyület enantiomerjeinek elválaszthatóságának vizsgálata a NAP-6 **(18)** szelektormolekula segítségével, amit dekán-1-ol apoláris oldószerben oldottunk*

Az erdemények alapján elmondható, hogy amennyiben a NAP-6 (**18**)-at önálló, egykomponensű membránként alkalmaztuk, hatékonyabban tudtuk a vendégmolekulák enantiomerjeit szétválasztani. A tiszta enantiomereken végzett egyedi párhuzamos vizsgálatokból kapott eredményeket az **1.** és **2. táblázatban** tüntettük fel. A folyamat azonos szakaszában, az egykomponensű izolált enantiomerek oldatának koncentrációi közötti különbségek az enantiomerdúsulás várható mértékét becslik. A kísérletek alátámasztották, hogy az ellenkező konfigurációjú enantiomerek koncentrációi közötti különbségek folyamatosan csökkentek az inkubáció előrehaladtával. Ez azzal a ténnyel függ össze, hogy az idő elteltével fokozatosan kialakuló fázisok közötti egyensúlyi megoszlást jellemzően a polaritás befolyásolta. Egy későbbi szakaszban ez az egyensúlyi folyamat felülírja a különböző stabilitású koordinációs komplexek képződéséből eredő membránaffinitásbeli különbségeket. Következésképpen az elválasztásokat nem egyensúlyi szakaszban kell megszakítani, amikor az enantiomer-megkülönböztetés nem képes érvényre jutni.

A várakozásoknak megfelelően a mérések szórása kisebb volt a nagyobb koncentrációk esetén. Figyelembe véve mind a megoszlási egyensúly kialakulásához szükséges időtartamot, mind a megoszlási hányados (D_E,*aq.*, **1. egyenlet**) változásának tendenciáját, az alkalmazhatóságot egységesen 1 óra inkubációs idő után hasonlítottuk össze a különböző kísérleteknél.

Az enantiomerek szeparálhatóságát a megoszlási hányadosok relatív arányaként definiált szelektivítási tényezővel jellemeztük (β, **2. egyenlet**)

A β-t minden esetben a szelektor által kezdeményezett konfigurációra határoztuk meg.

Az **1. táblázat** a modellvegyületek (**19–23**, **5. ábra**) izolált, tiszta enantiomerjein végzett egyedi párhuzamos vizsgálatok eredményeit mutatja.

1. táblázat

*A **19-23** modellvegyületek enantiomerjeinek elválaszthatósága NAP-6 (**18**) mint membránszelektor alkalmazásával (inkubáció = 60 perc).*

[1] β(p): szelektivitási tényező, itt a preferált enantiomer szelektivitására utal a kevésbé preferált enantiomerrel szemben;

[2] az enantiomermegkülönböztető-képesség megítélése a statisztikai szignifikancia-vizsgálat alapján;

*[3] a 4.2. fejezetben közölt **3. egyenlet** szerint számítva.*

*[4] a NAP-6 (**18**, lásd **4. ábra**), mint szelektormolekula vizsgálata dekán-1-ol alapú apoláris folyadékmembránban.*

Modell rendszer	$D_{E,l,aq.}$	$D_{E,p,aq.}$	$\beta_{(p)}$[1]	Szignifikancia[2]	Becsült ee_{aq}[3] (%)
NAP-6 & **19**	0,56	0,30	$1,89_{(R)}$	✓	22
NAP-6(M)[4] & **19**	0,35	0,33	$0,95_{(R)}$	✗	0
NAP-6 & **20**	0,37	0,23	$1,58_{(R)}$	✓	17
NAP-6(M)[4] & **20**	0,16	0,11	$1,47_{(R)}$	✗	0
NAP-6 & **21**	2,85	2,00	$1,40_{(R)}$	✓	5
NAP-6(M)[4] & **21**	0,52	0,52	$1,00_{(R)}$	✗	0
NAP-6 & **22**	0,64	0,47	$1,36_{(1R,2S)}$	✓	10
NAP-6(M)[4] & **22**	0,32	0,27	$1,19_{(1R,2S)}$	✗	0
NAP-6 & **23**	13,3	10,1	$1,31_{(R)}$	✗	0
NAP-6(M)[4] & **23**	0,82	0,75	$0,92_{(R)}$	✗	0

Belátható, hogy a polaritáson alapuló megoszlás erősebben dominált, amikor adalékanyagként dekán-1-olt használtunk. A nem-sztereoszelektív kölcsönhatások miatt, az elválaszthatóság romlott az egykomponensű folyékony membránként használt NAP-6-hoz (**18**, **4. ábra**) képest. Ráadásul nemcsak a sztereoszelektivítás nélküli kölcsönhatások lehetősége, hanem a folyadékmembrán térfogata is megnőtt az előbbi esetben, miközben az alkalmazott szelektorok mennyisége változatlan maradt. Ez a modellvegyületek membránfázisba való diffúziójának affinitását is erősítheti.

A meghatározott koncentrációk a szelektormolekulákhoz viszonyított 50%-os arányt elérték, ami azt tükrözi, hogy a membránok több vendégmolekulát képesek megkötni, mint ami a várt 1:1 komplex-sztöchiometriából következne. Ez bizonyította, hogy a szelektorok mindkét enantiomert koordinálják, de eltérő stabilitással. Természetesen mindezt a koordináció más lehetséges sztöchiometriai arányai, valamint a vendégmolekulák szerves fázishoz való polaritásalapú affinitását más is okozhatja.

Összefoglalva, a vendégmolekulák egyensúlyi eloszlását csak gyengén befolyásolhatta az enantiomerfelismerés. A polaritásalapú hatások minimumra csökkentésével azonban az adatok statisztikai kiértékelése alapján az enantiomerfelismerő-képesség kihasználhatóvá válik, mivel az ellentétes enantiomerek $D_{E,aq}$.-értékeinek különbségei szignifikánsnak bizonyultak. Meglepő módon a modellvegyületek lipofilitása nem tükröződött az eredményekben. Úgy tűnt, hogy a másodlagos kölcsönhatások erősebb hatással vannak a membránaffinitásra, mint a várt oldhatósági viszonyok log*D*: pH=1,0: -2,1 a **19**, -2,3 a **20**, -0,5 a **21**, -1,9 a **22** és +0,9 a **23** esetében (*ChemAxon, logD Predictor programjával becsülve*). pH=1,0-nál a modellvegyületek -NH_2 és -*NH*- csoportjai protonálódnak, míg az egyéb funkciós csoportok úgy, mint a -*OH* és -*COOH* semlegesek maradnak, ezáltal a modellvegyületek pozitív töltésűvé válnak, kivéve a mandulasavat (**23**, **5. ábra**), amely neutrális maradt. Bár ez a semleges töltésállapot a mandulasavat (**23**, **5. ábra**) teszi a vizsgált molekulák közül a leginkább lipofillé, ez nem eredményezte nagyobb megoszlását az apoláris membránfázisban. Ez a megállapítás általánosságban érvényes a vizsgált szelektormolekulákra (**8–10, 13–17**, **4. ábra**) is.

A különböző szelektormolekulák enantiomermegkülönböztető-képességét a **2. táblázatban** hasonlítottuk össze.

2. táblázat

*A **19–23.** modellvegyületek tiszta enantiomerjeinek elválaszthatósága CA-12 vagy MEN-10 vagy DBTA-12 szelektormolekulákat tartalmazó modell rendszerekkel (inkubálási idő = 60 perc)*

[1]β(p) a szelektivitási tényező a preferált konfigurációjú enantiomerre vonatkoztatva

*[3] a 4.2. fejetben közölt **3. egyenlet** szerint számítva.*

Modell rendszer	$D_{E,l,aq.}$	$D_{E,p,aq.}$	$\beta_{(p)}$[1]	Szignifikáns?[2]	Becsült ee_{aq}[3] (%)
CA-12 & **19**	1,17	0,89	1,32$_{(R)}$	✓	7
CA-12 & **20**	3,35	3,00	1,12$_{(R)}$	✗	0
CA-12 & **21**	99,0	32,3	3,10$_{(S)}$	✗	0
CA-12 & **22**	0,45	0,41	1,10$_{(1R,2S)}$	✗	0
CA-12 & **23**	~100	~100	1,00$_{(-)}$	✗	0
MEN-10 & **19**	3,35	1,94	1,72$_{(R)}$	✓	8
MEN-10 & **20**	5,25	3,17	1,66$_{(R)}$	✓	5
MEN-10 & **21**	99,0	6,14	16,1$_{(R)}$	✓	7
MEN-10 & **22**	~100	~100	1,00$_{(-)}$	✗	0
MEN-10 & **23**	~100	~100	1,00$_{(-)}$	✗	0
DBTA-12 & **19**	3,35	0,64	5,24$_{(R)}$	✓	33
DBTA-12 & **20**	3,35	1,04	3,22$_{(S)}$	✓	20
DBTA-12 & **21**	3,55	1,00	3,55$_{(R)}$	✓	22
DBTA-12 & **22**	3,35	0,72	4,62$_{(1S,2R)}$	✓	29
DBTA-12 & **23**	~100	~100	1,00$_{(-)}$	✗	0

A mandulasav (**23**, **5. ábra**, *ee% ~ 0*) esetén kapott eredmények valószínűleg a molekulák közötti másodrendű kötőerőkkel magyarázhatók. A koordinációs komplexek a membránon belüli sztereoelektronikusan komplementer csoportok közötti szekunder kötőerők révén jönnek létre. A szelektormolekulák esetében a vendégmolekulákkal való kölcsönhatásért azok észtercsoportjai felelősek. Az *O*-atomok magános elektronpárjai kölcsönhatásba lépnek az elektronhiányos csoportokkal, különösen a pozitív töltésűekkel. Így a lehetséges kölcsönhatások közül ebben az esetben a *H*-kötések, a *dipól-ionos* és a *π-ionos* kölcsönhatások járulnak hozzá a legnagyobb mértékben a koordinációhoz, ezek azonban nem alakulhatnak ki a mandulasavval. Ez a megfigyelés is alátámasztja, hogy a polaritás helyett a másodrendű kölcsönhatások a membránszelektivitást közvetítő kulcstényezők. Az aromás alegységek közötti *π-π* kölcsönhatások is hasonlóképpen erősen befolyásolják a koordinációs tulajdonságokat.

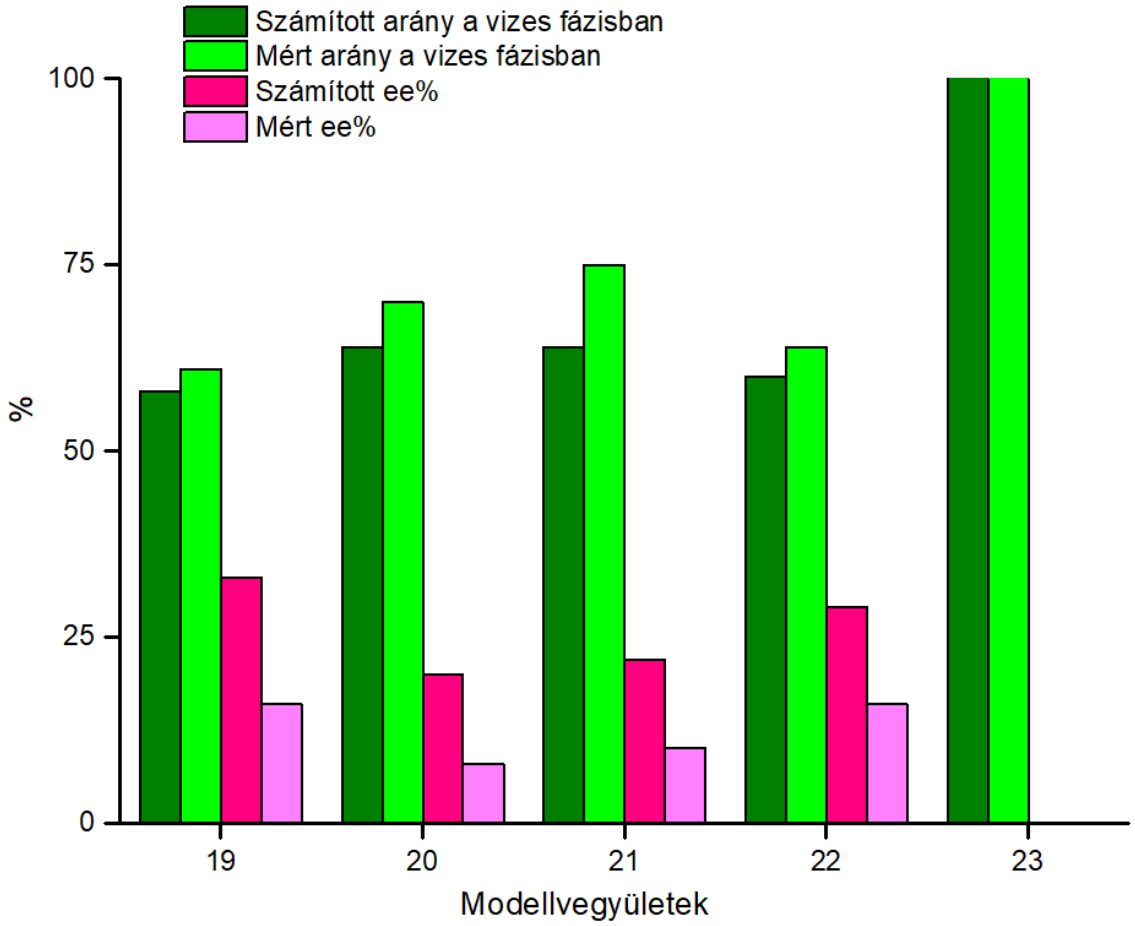
E kölcsönhatások hiánya miatt az alifás szelektormolekulák [CA és MEN észterek (**8–10** és **13, 14)]**, **4. ábra** kevésbé alkalmasak az aromás egységet tartalmazó enantiomerek megkülönböztetésére (**19–23**, **5. ábra**). A kiterjedt aromás alegységek a koordinációs komplexeken belül sztérikus taszítást idézhetnek elő, ezért az aromás alegységeket tartalmazó szelektorok általában előnyösek vendégmolekulák elválasztása során. Következésképpen a vizsgált szelektormolekulák közül a DBTA-**12** (**17**, **4. ábra**) bizonyult a legjobbnak a kiválasztott modellvegyületek enantiomerdúsítására. A jövőben ígéretes alternatívát jelenthetnek más, aromás alegységeket tartalmazó enantiomertiszta lipofil szelektormolekulák is, amelyek viszkózus olajként állíthatók elő. Az alkilláncok hossza nem befolyásolta a rezolválás hatékonyságát. Mivel nem kaptunk jelentős különbségeket, az adatokat csak a leghosszabb alkilláncokat (**10, 14** és **17**, **4. ábra**) tartalmazó szelektormolekulák esetében közöltük. A tapasztalatok alapján egy hexillánc bevezetése elegendő a megfelelő lipofilitás biztosításához. Az eljárás jövőbeli fejlesztése során azt is figyelembe kell venni, hogy a bevezetett módszer megköveteli, hogy a rezolválni kívánt racemátok legalább kis mértékben oldódjanak vizes közegben. Továbbá az előzetes vizsgálatok alapján csak kationos vendégmolekulákat lehet hatékonyan koordinálni az alkalmazott szelektormolekulákkal. Több sztereogén centrum esetén várhatóan a molekula pozitívan töltött régióihoz kapcsolódó sp^3 centrum konfigurációja lesz a meghatározó az enantiomerfelismerés szempontjából.

4.3. Racém keverékek enantiomerdúsításának validálása

Mivel a vizsgált szelektormolekulák közül a DBTA-12 (**17**, **4. ábra**) bizonyult a legjobbnak a kiválasztott modellvegyületek enantiomerdúsításához, ezért a módszer validálását ezzel végeztük el. Az elválasztást ugyanazon modellvegyületek (**19-23**, **5. ábra**) racemátjaival végeztük vizes donorfázisból kiindulva.

Az alkalmazhatóság statisztikai megítélésére vonatkozó előzetes vizsgálatoknál alkalmazott körülményekkel megegyező 1 órás inkubációt követően meghatároztuk az *ee%*-értékeket.

Az eredményeket a **1. diagram** foglalja össze.



1. diagram

*A racemátok enantiomerdúsítására szolgáló módszer validálása a DBTA-12 (**17**), mint folyadékmembrán alkalmazásával (inkubáció = 60 perc; a vizes fázisban lévő arányt az elválaszthatósági vizsgálatból kapott izolált enantiomerek megoszlásának átlagával becsültük)*

Az eredmények harmonizálnak az izolált enantiomerekkel végzett előzetes elválaszthatósági vizsgálatokéval. Az egyes enantiomerek elválasztási hatékonysága a legjobbnak a folyamat elején bizonyult, ami a kötőhelyekért történő versengésnek tulajdonítható. Az ellenkező konfigurációjú kompetitív enantiomer jelenléte ellentétes hatást gyakorolt a megoszlási arányokra és a megkülönböztetés hatékonyságára. Összefoglalva, az előre jelzett esetekben értékelhető enantiomerdúsítást lehetett elérni, ami ígéretes a gyakorlati alkalmazhatóság és a módszer jövőbeli fejlesztése szempontjából.

5. Kísérletek részeletes leírása

5.1. Felhasznált anyagok és az új vegyületek karakterizálása

A kiindulási anyagokat és reagenseket a Sigma-Aldrich Corporation-től (*USA, a Merck tulajdonában, Darmstadt, Németország*) vásároltuk és tisztítás nélkül használtuk fel. A heterogén katalitikus észteresítésekhez *Amberlite*® IR-120 savas ioncserélő gyantát (*Merck, Darmstadt, Németország*) és 4 Å molekulaszitát (1,6-2,6 mm-es gyöngyök, nátrium-aluminoszilikát; *Merck, Darmstadt, Németország*) használtunk. Az oldószereket megszárítottuk és a standard szerint tisztítottuk [70]. A vékonyréteg-kromatográfiához (VRK) szilikagél 60 F254 (*Merck, Darmstadt, Németország*) lapokat használtunk. Minden reakciót VRK-val követtünk nyomon és UV-lámpa segítségével vagy foszfomolibéndinsav (5% etanolban) előhívószerrel hívtuk elő. Az eluensek oldószerarányait térfogatban (ml/ml) adtuk meg. A bepárlásokat csökkentett nyomáson végeztük. Steril 96 cellás *MultiScreenHTS* IP szűrőlemezeket (indifferens PVDF membrán 0,45 μm pórusmérettel, poliakrilát mátrixszal, 0,28 cm^2-es lapos aljú cellák; *Merck, Darmstadt, Németország*) használtunk az enantiomerszeparációs kísérletekhez. A szűrő akceptor oldalát házilag készített poliakrilát lemezzel fedtük le, hogy gátoljuk az anyag átjutását a szűrőn.

Az új vegyületeket fizikai állandóik, például olvadáspontjuk, vékonyréteg-kromatográfiás retenciós tényezőjük (*Rf*), IR-, ^{1}H-NMR- és ^{13}C-NMR-spektroszkópia, valamint HRMS-spektrometria segítségével jellemeztük. Az olvadáspontokat *Boetius* micro-olvadáspontmérő készülék segítségével mértük meg. Az infravörös spektrumokat *Bruker Alpha-T FT-IR* spektrométeren (*Bruker Corporation, Billerica, MA, USA*) vettük fel KBr pasztillák felhasználásával. Az ^{1}H- (300 MHz) és ^{13}C- (75 MHz) NMR-spektrumokat *Bruker 300 Avance* spektrométerrel (*Bruker Corporation, Billerica, MA, USA*) vettük fel. Az ^{1}H- (500 MHz) és ^{13}C- (125 MHz) NMR-spektrumokat *Bruker DRX-500 Avance* spektrométeren (*Bruker Corporation, Billerica, MA, USA*) vettük fel. A HRMS-elemzést *Thermo Velos Pro Orbitrap Elite (Thermo Fisher Scientific, Dreieich, Németország*) rendszeren végeztük. Az ionizációs módszer elektrospray ionizáció (ESI) volt, és pozitív ion üzemmódban működött. A protonált molekulaion-csúcsot kémiailag indukált dimerizáció (CID) segítségével fragmentáltuk. A mintát metanolban oldottuk. Az adatgyűjtést és az elemzést az *Xcalibur* szoftver 2.2-es verziójával (*Thermo Fisher Scientific, Dreieich, Németország*) végeztük. A próbák inkubálásához *Boeco OS 20* mikrolemezes rázótálcát (*Boeckel + Co, Hamburg, Németország)* használtunk.

5.2. Alkalmazott analitikai módszerek

Az UV-Vis spektrumokat egy *UNICAM UV4-100* spektrofotométeren vettük fel, amelyet a *VIZION 3.4* szoftver *(ATI UNICAM, Knutsford, Egyesült Királyság*) vezérelt. Minden esetben 1 cm-es optikaiúthosszúságú kvarcküvettákat használtunk. A spektrofotometriai mérések kiértékelésére az *OriginPro 8.6 (OriginLab Corp., North-ampton, MA, USA)* szoftvert használtuk. Az optikai forgásokat egy *Perkin-Elmer 241 polariméterrel (Perkin-Elmer Inc., Waltham, MA, USA)* vettük fel, amelyet a mentol mindkét enantiomerjének optikai forgatásainak mérésével kalibráltunk. Az olajként kapott szelektormolekulákat (**13**, **14**, **17** és **18**, **4. ábra**) közvetlenül lipofil folyadékmembránként használtuk, míg a szilárd formában kapott szelektormolekulákat (**8–10**, **15** és **16**, **4. ábra**) oldott formában alkalmaztuk a mikrotálca PVDF-szűrőjének felületén. Az előbbi esetben $7{,}5\times10^{-6}$ mol·L^{-1} szelektormolekulát 10 µl hexánban egyenletesen eloszlattunk minden egyes cella alján. A mikrotálcát infravörös lámpával 40 °C-on 8 órán át melegítettük, hogy a hexán elpárologjon. Az utóbbi esetben ugyanennyi szelektormolekulát 10 µl dekán-1-olban (olvadáspont: 6-7 °C) oldottunk fel, és ezt az oldatot folyadékmembránként minden egyes cellába juttattuk.

Az enantiomerszeparációs kísérleteket a királis modellvegyületek $5{,}0\times10^{-2}$ mol·L^{-1}, pH=1,0 vizes oldataiból kiindulva végeztük. Ezekből az oldatokból 150 µl-t adtunk minden egyes cellába többcsatornás pipetta segítségével. A 120 perces inkubáció kezdeti 5 perce alatt a mikrotálcát kétirányúan, 100 rpm sebességgel rázattuk egy mikrotálcarázópad segítségével. A racemátokból kiinduló enantiomerelválasztási kísérletek esetében a módszer hatékonyságát a kevésbé preferált enantiomer számított enantiomerfeleslegével (*ee%;* lásd **3. egyenlet**) jellemeztük a vizes fázisban. Az ee%-os értékeket polariméterrel, a minták fajlagos forgatásának [α] mérésével határoztuk meg, összehasonlítva azokat az enantiomertiszta komponens optikai forgásával [α_{max}], lineáris korrelációt feltételezve (**19** esetében -152-től +152 °-ig, **20** esetében -20-tól +20 °-ig, **21** esetében -46-tól +46 °-ig, **22** esetében -37-től +37 °-ig és **23** esetében -151-től +151 °-ig). Az optikai tisztasági értékek szórásai kisebbek voltak, mint ±2,0%. A *Horeau-effektus* azonban megnövelheti az *ee%* becslések eltérését (különösen 50 *ee%* körül). Az optikai forgatásméréseket c = 0,4 g/100 ml koncentrációt alkalmazva végeztük $Hg_{578\ nm}$ lineárisan polarizált fényforrással, vizes sósav oldatban (pH=1,0). A mintaelőkészítés során 20 párhuzamos elválasztásból 100-100 µl vizes oldatot gyűjtöttünk, majd az egyesített mintákat bepároltuk, és a szilárd maradékot 500 µl vizes sósav oldatban (pH=1,0) oldottuk. A kísérleteket 15 °C-on végeztük, és minden egyes közölt eredményt legalább 3 független mérés átlagaként határoztuk meg.

Az enantiomerek elválaszthatóságát statisztikai értékelési módszerekkel validáltuk. A kapott adatok átlagai közötti különbségek szignifikanciáját kétmintás *t-próbával* vizsgáltuk 95%-os szignifikancia-szinten (a szórásegyenlőséget *F-próba* segítségével ellenőriztük, a szórásokat 4 párhuzamos mérésből számoltuk, így a szabadsági fok = 6). Ha a számított statisztikánk értéke meghaladta a megfelelő t paramétert *($|t| \geq t_{Student}$)*, akkor a nullhipotézist elvetettük, ami azt jelenti, hogy az enantiomerek eloszlása között szignifikáns különbség van, tehát enantiomermegkülönböztetést sikerült kiváltani.

5.3. Általános módszer savkatalizált közvetlen észteresítésre

A sav (**1** vagy **3** vagy **4**, **2. ábra**) (1,0 ekvivalens), az alkohol (**5** vagy **6** vagy **7**, **4. ábra**) (150 ekvivalens) és 98%-os kénsav katalitikus mennyiségének (0,1 ekvivalens) keverékét 80 °C-on kevertettük 24 órán át. A reakcióelegyhez ez után vizet (200 ml/1 g sav) adtunk. A fázisokat jól összekevertük és elválasztottuk.

A vizes fázis pH-ját telített vizes nátrium-karbonát oldattal 10-re állítottuk, majd a vizes fázist etil-acetáttal (3×200 ml/1 g sav) extraháltuk.

Az egyesített szerves fázist telített sóoldattal (100 ml/1 g sav) mostuk, végül magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd leszűrtük és az oldószert eltávolítottuk. A nyerstermékeket szilikagél adszorbensen, hexán:etil-acetát 10:1 arányú elegyével oszlopkromatográfiásan tisztítottuk, így kaptuk a célvegyületeket (**8–10**, **15–18**, **4. ábra**).

5.4. Általános módszer savkloridokkal történő észteresítésre

Tionil-kloridot (1,5 ekvivalens) és katalitikus mennyiségű dimetilformamidot (0,1 ekvivalens a *Vilsmeier-addukt* kialakításához) lassan adtuk a sav (**1** vagy **3** vagy **4**, **2. ábra**, vagy **11** vagy **12**, **4. ábra**) száraz és tiszta diklóretánban (40 ml/1 g sav) kevert oldatához (**1** vagy **3** vagy **4**, **1. ábra**, vagy **11** vagy **12**, **4. ábra**) 0 °C-on. Az elegyet 15 percig 0 °C-on, majd 4 órán át szobahőmérsékleten kevertettük. A tionil-kloridot óvatosan eltávolítottuk desztillációval, miközben ügyeltünk arra, hogy a diklóretán teljesen ne párologjon el. Amennyiben szükséges volt, a desztillációt többször is el kellett végezni kis mennyiségű diklóretán hozzáadásával. A reagens nagy részének elpárologtatása után a diklóretánban lévő savkloridhoz 0 °C-on cseppenként 1,5 ekvivalens alkoholt (**2**, **2. ábra**, vagy **5-7**, **4. ábra**), majd trietil-amint (5,0 ekvivalens) adtunk. A reakcióelegy hőmérsékletét 50 °C-ra emeltük és az oldatot ezen a hőmérsékleten 12 órán keresztül argon alatt kevertettük. Ezután a reakcióelegyhez 0 °C-os vízet (100 ml/1 g sav) adtunk. A fázisokat jól összeráztuk és elválasztottuk.

Az extrakciót diklórmetánnal (3×100 ml/1 g sav) végeztük, miután a vizes fázis pH-ját 5%-os vizes sósav oldat, illetve telített vizes nátrium-karbonát oldat segítségével 3-ra (a *TEA*HCl* eltávolításához), majd 10-re (a maradék savmennyiség eltávolításához) állítottuk. Az egyesített szerves fázist telített sóoldattal (100 ml/1 g sav) mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítottuk. A nyerstermékeket szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítottuk, eluensként hexán:etil-acetát 10:1 arányú elegyét használva, így kaptuk a várt vegyületeket (**8–10, 13–18**, **4. ábra**).

5.5. Új heterogén katalitikus szintézismódszer közvetlen észteresítésre

Keverés közben lipofil alkoholt (**5–7**, **4. ábra**) (150 ekvivalens) adtunk az enantiomertiszta sav (1,0 ekvivalens), 4 Å-ös szemcseméretű molekulaszita (2,0 ekvivalens) és savas ioncserélő gyanta (1,0 ekvivalens) keverékéhez szobahőmérsékleten. A heterogén reakcióelegyet 80 °C-on 12 órán keresztül erőteljesen kevertettük. A szilárd anyagokat szűrtük 10-16 µm pórusméretű üvegszűrővel. A feleslegben vett alkoholokat (**5–7**, **4. ábra**) vákuumdesztillációval távolítottuk el, így kaptuk a célvegyületeket (**8–10, 15–17**, **4. ábra**).

5.6. 1,3-Dihexil(1*R*,3*S*)-1,2,2-trimetilciklopenta-1,3-dikarboxilát [CA-6, (8)]

A CA-6-ot **(8**, **4. ábra**) az 5.5. alfejezetben leírt általános eljárás szerint állítottuk elő a CA-ból (500 mg, 2,5 mmol) kiindulva, amely fehér, szilárd halmazállapotú anyag (893 mg, 97%).

Op. = 160 °C

$\boldsymbol{R_f}$ = 0,55 (szilika gél VRK, hexán:etil-acetát 4:1)

$[\boldsymbol{\alpha}]^{\mathbf{15}}_{\boldsymbol{Hg(578)}}$ = +19 (c = 1,0, etanol:víz 95:5)

^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 3,66 (t, J = 6,7 Hz, 4H); 2,92 – 2,80 (m, 1H); 2,64 – 2,49 (m, 1H); 2,27 – 2,13 (m, 1H); 1,95 – 1,79 (m, 1H); 1,60 – 1,57 (m, 8H); 1,40 – 1,34 (m, 12H); 0,91 (s, 12H)

^{13}C-NMR: (75 MHz, aceton-d_6): δ [ppm]: 176,3; 174,4; 61,5; 55,8; 52,2; 45,7; 32,8; 32,7; 32,4; 31,8; 31,7; 31,6; 29,7; 29,5; 29,4; 29,2; 29,0; 28,7; 28,5; 28,2; 25,8; 25,5; 22,5; 22,3; 21,1; 20,7; 13,5

IR: ν_{max} [cm^{-1}]: 2924, 2855, 1736, 1695, 1458, 1376, 1345, 1273, 1235, 1167, 1124, 1056, 929, 721, 627, 550, 459

HRMS: m/z = [MH^+]: 369,2929 (Számított: $C_{22}H_{40}O_4$, 368.2927)

5.7. 1,3-Dioktil(1*R*,3*S*)-1,2,2-trimetilciklopentán-1,3-dikarboxilát [CA-8 (9)]

A CA-8 (**9**, **4. ábra**) szintézisét az 5.5. alfejezetben leírt általános eljárás szerint végeztük a *CA* (500 mg, 2,50 mmol) kiindulva. A várt termék fehér, szilárd anyag (1008 mg, 95%.

Op. = 122 °C.

$\boldsymbol{R_f}$ = 0,58 (szilika gél VRK, hexán:etil-acetát 4:1)

$[\boldsymbol{\alpha}]^{\mathbf{15}}_{\boldsymbol{Hg(578)}}$ = +13 (c = 1,0, etanol:víz 95:5)

^{1}H-NMR: (500 MHz, aceton-d_6): δ [ppm]: 4,32 (t, J = 5,7 Hz, 4H); 2,44 – 2,36 (m, 4H); 2,16 – 2,14 (m, 2H); 2,04 – 1,97 (m, 4H); 1,73 – 1,65 (m, 4H); 1,49 – 1,46 (m, 2H); 1,25 – 1,22 (m, 16H); 0,78 – 0,75 (m, 12H)

^{13}C-NMR: (125 MHz, aceton-d_6): δ [ppm]: 176,1; 174,2; 65,0; 61,5; 55,8; 52,1; 33,4; 32,9; 32,4; 31,7; 31,7; 29,9; 29,4; 26,2; 25,8; 24,7; 22,5; 22,3; 21,1; 20,7; 13,5

IR: ν_{max} [cm^{-1}]: 2954, 2923, 2854, 1731, 1456, 1369, 1245, 1173, 1106, 985, 722, 595, 458

HRMS: *m/z* = [MH$^+$]: 425,3550 (Számított: $C_{26}H_{48}O_4$, 424,3553)

5.8. 1,3-Didodecil(1*R*,3*S*)-1,2,2-trimetilciklopentán-1,3-dikarboxilát [CA-12 (10)]

A CA-12-t (**10**, **4. ábra**) az 5.5. alfejezetben leírt általános eljárás szerint szintetizáltuk a kámforsavból (500 mg, 2,50 mmol) kiindulva, hogy fehér szilárd anyagként (1287 mg, 96%) kapjuk a kívánt vegyületet.

Op. = 95 °C

$\boldsymbol{R_f}$ = 0,60 (szilika gél VRK, hexán:etil-acetát 4:1)

$[\boldsymbol{\alpha}]^{\mathbf{15}}_{\boldsymbol{Hg(578)}}$ = +11 (c = 1,0, etanol:víz 95:5)

^{1}H-NMR: (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]: 3,61 (t, J = 6,7 Hz, 4H); 2,64 – 2,52 (m, 1H); 2,41 – 2,09 (m, 8H); 2,04 – 1,86 (m, 3H; 1,82 – 1,73 (m, 4H); 1,69 – 1,55 (m, 1H); 1,54 – 1,31 (m, 5H); 1,31 – 1,00 (m, 28H); 0,99 – 0,90 (m, 4H); 0,90 – 0,87 (m, 6H)

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]: 172,7; 170,0; 54,4; 53,8; 45,3; 43,7; 37,3; 33,5; 32,3; 29,7; 24,5; 21,1; 20,8; 20,2; 14,2

IR: ν_{max} [cm^{-1}]: 2926, 2857, 1735, 1694, 1457, 1372, 1343, 1236, 1167, 1056, 927, 720, 627, 551, 460

HRMS: *m/z* = [MH$^+$]: 537,4800 Számított: $C_{34}H_{64}O_4$, 536,4805)

5.9. (1*R*,2*S*,5*R*)-5-Metil-2-(propán-2-il)ciklohexil-hexanoát [MEN-6 (13)]

A MEN-6 (**13**, **4. ábra**) szintézisét az 5.4. alfejezetben leírt általános eljárás szerint *MEN*-ból (500 mg, 3,20 mmol) kiindulva végeztük, így a várt vegyületet (**13**; lásd **4. ábra**) színtelen olajként kapuk (374 mg, 46%). A fizikai és spektroszkópiai adatok megegyeztek a [53] közöltekkel.

5.10. (1*R*,2*S*,5*R*)-5-Metil-2-(propán-2-il)ciklohexil-dekanoát [MEN-10 (14)]

A MEN-10-et **(14)** az 5.4. alfejezetben leírt általános eljárás szerint szintetizáltuk a *MEN* (500 mg, 3,20 mmol) kiindulóvegyületből, így színtelen olajként (378 mg, 38%) kaptuk a célvegyületet. A fizikai és spektroszkópiai adatok megegyeztek a [54] közöltekkel.

5.11. Dihexil-(2*S*,3*S*)-2,3-dibenzoil-tartarát [DBTA-6 (15)]

A DBTA-6 **(15)** szintézisét az 5.4. alfejezetben leírt általános eljárás szerint végeztük a *DBTA*-ból (500 mg, 1,40 mmol) kiindulva, így fehér szilárd anyagként (612 mg, 83%) kaptuk a célterméket. A fizikai és spektroszkópiai adatok megegyeztek a szakirodalomban közöltekkel [62].

5.12. Dioktil-(2*S*,3*S*)-2,3-dibenzoil-tartarát [DBTA-8 (16)]

A DBTA-8 **(16)** szintézisét az 5.4. alfejezetben leírt általános eljárás szerint végeztük a *DBTA-ból* (500 mg, 1,40 mmol) kiindulva, így fehér szilárd anyagként (578 mg, 71%) kaptuk a célvegyületet.

Op. = 40 °C

$\boldsymbol{R_f}$ **=** 0,45 (szilikagél VRK, hexán:etil-acetát 4:1)

$[\boldsymbol{\alpha}]^{\mathbf{15}}_{\boldsymbol{Hg(578)}}$ **=** -106 (c = 1,0, etanol:víz 95:5)

^{1}H-NMR: (500 MHz, aceton-d_6): δ [ppm]: 8,00 – 7,97 (m, 2H); 7,93 – 7,90 (m, 2H); 7,61 – 7,57 (m, 1H); 7,50 – 7,44 (m, 3H); 7,40 – 7,37 (m, 2H); 6,16 – 6,10 (m, 1H); 5,87 – 5,82 (m, 1H); 4,32 (t, J = 5,7 Hz, 2H); 3,92 – 3,90 (m, 2H); 1,80 – 1,72 (m, 2H); 1,70 – 1,58 (m, 2H); 1,44 – 1,39 (m, 20H); 0,73 – 0,69 (m, 6H)

^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]: 166,8; 165,5; 133,6; 133,6; 130,1; 128,5; 70,9; 66,4; 37,0; 36,3; 31,9; 31,3; 29,7; 29,4; 28,4; 25,4; 22,7; 22,4; 14,1; 13,9

IR: ν_{max} [cm^{-1}]: 2958, 2931, 2858, 1766, 1730, 1602, 1450, 1415, 1314, 1243, 1105, 1069, 708, 502

HRMS: m/z = [MH^+]: 583,3196 (Számított: $C_{34}H_{46}O_8$, 582,3193)

5.13. Didodecil-(2*S*,3*S*)-2,3-dibenzoil-tartarát [DBTA-12 (17)]

A DBTA-12-t **(17)** a 5.4. alfejezetben leírt általános eljárás szerint szintetizáltuk a *DBTA-ból* (500 mg, 1,40 mmol) kiindulva, amely színtelen olaj (632 mg, 65%).

$\boldsymbol{R_f}$ = 0,50 (szilikagél VRK, hexán:etil-acetát 4:1)

$[\boldsymbol{\alpha}]^{\mathbf{15}}_{\boldsymbol{Hg(578)}}$ = -124 (c = 2,0, etanol:víz 95:5)

^{1}H-NMR: (300 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]: 8,03 – 7,97 (m, 10H); 7,40 – 7,37 (m, 1H); 7,29 – 7,27 (m, 1H); 4,15 – 4,09 (m, 2H); 3,65 – 3,48 (m, 2H); 1,69 – 1,60 (m, 1H); 1,60 – 1,49 (m, 1H); 1,45 – 1,35 (m, 2H); 1,34 – 1,14 (m, 36H); 0,86 (t, J = 6,4 Hz, 6H)

^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]: 162,6; 161,2; 129,5; 128,4; 127,0; 64,1; 60,4; 45,3; 37,3; 36,5; 32,8; 31,9; 31,5; 29,6; 28,5; 25,8; 25,7; 22,7; 21,0; 14,1

IR: ν_{max} [cm^{-1}]: 2959, 2924, 2856, 1761, 1724, 1602, 1452, 1416, 1315, 1263, 1244, 1109, 1069, 709, 502

HRMS: *m/z* = [MH^+]: 695,4450 (Számított: $C_{42}H_{62}O_8$, 694,4445)

5.14. Hexil-(2*S*)-2-(6-metoxinaftalin-2-il)-propanoát [NAP-6 (18)]

A NAP-6 (**18**) szintézisét az 5.4. alfejezetben leírt általános eljárás szerint végeztük a *NAP* (500 mg, 2,17 mmol) kiindulási vegyületből, így színtelen olajként (477 mg, 70%) kaptuk a célvegyületet.

$[\boldsymbol{\alpha}]^{\mathbf{15}}_{\boldsymbol{Hg(578)}}$ = +150 (c = 2,0, etanol:víz 95:5)

Az egyéb fizikai és spektroszkópiai adatok megegyeztek a szakirodalomban közöltekkel [71].

6. Összefoglalás

Kutatásaink során sikerült kifejleszteni egy nagy áteresztőképességű enantiomerszeparációs módszert, amelynek célja a párhuzamos, nanomoláris léptékű enantiomerdúsítás. A leírt módszert a megvalósíthatóság és a technológiai kompatibilitás mentén terveztük, így a széles körben használt, kereskedelmi forgalomban kapható rezolválószereket (kámforsav CA (**1**); mentol MEN (**2**); dibenzoil-borkősav DBTA (**3**), naproxén NAP (**4**)) viszonylag egyszerű, egylépéses észteresítési reakciókkal módosítottuk, és könnyen integrálható folyadékmembránként használtuk mikrotálcák celláiban. Emellett öt új potenciális szelektormolekulát sikerült előállítanunk, majd karakterizálnunk, valamint megvizsgáltuk enantiomerszeparációs képességüket kismolekulás királis biogén vegyületekkel szemben.

Kimutattuk, hogy 1 órás inkubáción belül jelentős enantiomerelválasztás érhető el. Az elválasztási lépések megismétlésével nagyszámú szerkezetileg analóg királis vegyület közel 100%-os párhuzamos enantiomerszeparációja érhető el csekély erőforrás igénybevételével. Az előzetes vizsgálatok alapján 96 minta / 12 óra analitikai teljesítmény várható csaknem teljes dúsítás mellett (feltételezve a linearitást az egymást követő dúsítási lépések hatékonyságában 96-cellás mikrotálcák esetén), miközben a kiindulási racemátok mennyisége két nagyságrenddel csökken. Továbbá a fejlesztett eljárás robotizált folyadékkezelő platformokkal történő interakciója új irányzattal bővítheti az automatizálható kémiai tisztítási eljárások spektrumát.

A dolgozatban bemutatott eredményeket a *Membranes c*. folyaíratban publikáltuk.

7. Irodalomjegyzék

[1]Andersson, L.I. Molecular imprinting: Developments and applications in the analytical chemistry field. *J. Chromatogr. B.* **2000**, *745*, 3−13.

[2]Tseng, W.B.; Hsieh, M.M.; Chiu, T.C.; Yu, P.L.; Chen, S.H. Enantioseparation of phenothiazines through capillary electrophoresis with solid phase extraction and polymer based stacking. *J. Food Drug Anal.* **2018**, *26*, 1171−1179.

[3]Mangelings, D.; Eeltink, S.; Vander Heyden, Y. Recent developments in liquid and supercritical fluid chromatographic enantioseparations. *Handb. Anal. Sep.* **2020**, *8*, 453−521.

[4]Mazzoccanti, G.; Manetto, S.; Ricci, A.; Cabri, W.; Orlandin, A.; Catani, M.; Felletti, S.; Cavazzini, A.; Ye, M.; Ritchie, H.; Villani, C.; Gasparrini, F. High-throughput enantioseparation of *Nα*–fluorenylmethoxycarbonyl proteinogenic amino acids through fast chiral chromatography on zwitterionic-teicoplanin stationary phases. *J. Chromatogr. A.* **2020**, *1624*, 461235−461245.

[5]Müller, C.; Fonseca, J.R.; Rock, T.M.; Krauss-Etschmann, S.; Schmitt-Kopplin, P. Enantioseparation and selective detection of *D*-amino acids by ultra-high-performance liquid chromatography/mass spectrometry in analysis of complex biological samples. *J. Chromatogr. A.* **2014**, *1324*, 109−114.

[6]Mochizuki, T.; Taniguchi, S.; Tsutsui, H.; Min, J.Z.; Inoue, K.; Todoroki, K.; Toyo'oka, T. Relative quantification of enantiomers of chiral amines by high-throughput LC–ESI-MS/MS using isotopic variants of light and heavy l-pyroglutamic acids as the derivatization reagents. *Anal. Chim. Acta*. **2013**, *773*, 76−82.

[7]Zeng, L.; Xu, R.; Laskar, D.B.; Kassel, D.B. Parallel supercritical fluid chromatography/mass spectrometry system for high-throughput enantioselective optimization and separation. *J. Chromatogr. A.* **2007**, *1169*, 193−204.

[8]Konya, Y.; Izumi, Y.; Hamase, K.; Bamba, T. Ultrafast simultaneous chiral analysis of native amino acid enantiomers using supercritical fluid chromatography/tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A.* **2022**, *1677*, 463305−463312.

[9]Nakano, Y.; Taniguchi, M.; Fukusaki, E. High-sensitive liquid chromatography-tandem mass spectrometry-based chiral metabolic profiling focusing on amino acids and related metabolites. *J. Biosci. Bioeng*. **2019**, *127*, 520−527.

[10]Nováková, L.; Douša, M. General screening and optimization strategy for fast chiral separations in modern supercritical fluid chromatography. *Anal. Chim. Acta*. **2017**, *950*, 199−210.

[11]Konya, Y.; Taniguchi, M.; Fukusaki, E. Novel high-throughput and widely-targeted liquid chromatography-time of flight mass spectrometry method for *D*-amino acids in foods. *J. Biosci. Bioeng*. **2017**, *123*, 126−133.

[12]Zawatzky, K.; Biba, M.; Regalado, E.L.; Welch, C.J. MISER chiral supercritical fluid chromatography for high throughput analysis of enantiopurity. *J. Chromatogr. A*. **2016**, *1429*, 374−379.

[13]Taniguchi, M.; Konya, Y.; Nakano, Y.; Fukusaki, E. Investigation of storage time-dependent alterations of enantioselective amino acid profiles in kimchi using liquid chromatography-time of flight mass spectrometry. *J. Biosci. Bioeng*. **2017**, *124*, 414−418.

[14]Zhang, M.; Ye, B.C. Colorimetric chiral recognition of enantiomers using the nucleotide-capped silver nanoparticles. *Anal. Chem*. **2011**, *83*, 1504−1509.

[15]Wei, W.; Wu, L.; Xu, C.; Ren, J.; Qu, X. A general approach using spiroborate reversible cross-linked Au nanoparticles for visual high-throughput screening of chiral vicinal diols. *Chem. Sci*. **2013**, *4*, 1156−1162.

[16]Sancho, R.; Minguillón, C. The chromatographic separation of enantiomers through nanoscale design. *Chem. Soc. Rev*. **2009**, *38*, 797−805.

[17]Chen, C.; Liu, W.; Hong, T. Novel approaches for biomolecule immobilization in microscale systems. *Analyst*. **2019**, *144*, 3912−3924.

[18]Saveedra, L.; Nickerson, B.; Sandra, P. Evaluation of a multiarray system for pharmaceutical analysis by microemulsion electrokinetic chromatography. *Talanta*. **2011**, *84*, 724−729.

[19]Liu, C.M.; Liang, R.P.; Wang, X.N.; Wang, J.W.; Qiu, J.D. A versatile polydopamine platform for facile preparation of protein stationary phase for chip-based open tubular capillary electrochromatography enantioseparation. *J. Chromatogr. A*. **2013**, *1294*, 145−151.

[20]Qu, P.; Lei, J.; Sheng, J.; Zhang, L.; Ju, H. Simultaneous multiple enantioseparation with a one-pot imprinted microfluidic channel by microchip capillary electrochromatography. *Analyst*. **2011**, *136*, 920−926.

[21]Wang, X.N.; Liang, R.P.; Meng, X.Y.; Qiu, J.D. One-step synthesis of mussel-inspired molecularly imprinted magnetic polymer as stationary phase for chip-based open tubular capillary electrochromatography enantioseparation. *J. Chromatogr. A.* **2014**, *1362*, 301-308.

[22]Qu, P.; Zhang, L.; Sheng, J.; Lei, J.; Ju, H. Convenient enantioseparation by monolithic imprinted capillary clamped in a chip with electrochemical detection. *Electrophoresis*. **2011**, *32*, 1522−1529.

[23]Gunderson, S.S.; Brower, W.S.; O'Dell, J.L.; Lightfoot, E.N. Design of membrane cascades. *Sep. Sci. Technol.* **2007**, *42*, 2121−2142.

[24]Choi, H.J.; Ahn, Y.H.; Koh, D.Y. Enantioselective mixed matrix membranes for chiral resolution. *Membranes*. **2021**, *11*, 279−298.

[25]Choi, H.J.; Koh, D.Y. Homochiral metal-organic framework based mixed matrix membrane for chiral resolution. *Membranes*. **2022**, *12*, 357−367.

[26]Liu, W.; Li, R.; Liu, J.; Ma, X.; Xiao, Y.; Wang, Y. Nacre-like ultra-robust supramolecular-functionalized graphene oxide membrane for bifunctional separation. *Carbon*. **2021**, *184*, 618−626.

[27]Meng, C.; Sheng, Y.; Chen, Q.; Tan, H.; Liu, H. Exceptional chiral separation of amino acid modified graphene oxide membranes with high-flux. *J. Membr. Sci*. **2017**, *526*, 25−31.

[28]Meng, C.; Chen, Q.; Li, X.; Liu, H. Controlling covalent functionalization of graphene oxide membranes to improve enantioseparation performances. *J. Membr. Sci.* **2019**, *582*, 83−90.

[29]Li, X.; Tong, X.; Chen, Q.; Liu, H. Size effect of graphene oxide sheets on enantioseparation performances in membrane separation. *Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Asp.* **2021**, *618*, 126464−126472.

[30]Losacco, G.L.; Wang, H.; Haidar Ahmad, I.A.; DaSilva, J.; Makarov, A.A.; Mangion, I.; Gasparrini, F.; Lämmerhofer, M.; Armstrong, D.W.; Regalado, E.L. Enantioselective UHPLC screening combined with *in silico* modeling for streamlined development of ultrafast enantiopurity assays. *Anal. Chem.* **2021**, *94*, 1804−1812.

[31]Hassan, D.S.; Kariapper, F.S.; Lynch, C.C.; Wolf, C. Accelerated asymmetric reaction screening with optical assays. *Synthesis*. **2022**, *54*, 2527−2538.

[32]Shcherbakova, E.G.; Minami, T.; Brega, V.; James, T.D.; Anzenbacher Jr, P. Determination of enantiomeric excess in amine derivatives with molecular self-assemblies. *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 7236−7239.

[33]Moos, W. H.; Hurt, C. R.; Morales, G. A. Combinatorial Chemistry: Oh What a Decade or Two Can Do. Mol. *Divers*. **2009**, *13* (241), 241−245.

[34]Wells, S. S.; Kennedy, R. T. High-Throughput Liquid-Liquid Extractions with Nanoliter Volumes. *Anal. Chem.* **2020,** *92* (4), 3189−3197.

[35]Abdiaj, I.; Cañellas, S.; Dieguez, A.; Linares, M. L.; Pijper, B.; Fontana, A.; Rodriguez, R.; Trabanco, A.; Palao, E.; Alcázar, J. End-toEnd Automated Synthesis of C(Sp3)-Enriched Drug-like Molecules via Negishi Coupling and Novel, Automated Liquid-Liquid Extraction. *J. Med. Chem*. **2023**, *66* (1), 716−732.

[36]Wiedmann, J. J.; Demirdögen, Y. N.; Schmidt, S.; Kuzina, M. A.; Wu, Y.; Wang, F.; Nestler, B.; Hopf, C.; Levkin, P. A. Nanoliter Scale Parallel Liquid−Liquid Extraction for High-Throughput Purification on a Droplet Microarray. *Small.* **2023**, *19*, 2204512.

[37]Bennett, R.; Pirrone, G. F.; Nowak, T.; Mukherjee, D.; Shchurik, V.; Mapelli, C.; Hickey, J. L.; Regalado, E. L.; Mangion, I.; Makarov, A. A. Ultra-High-Throughput SPE-MALDI Workflow: Blueprint for Efficient Purification and Screening of Peptide Libraries. *Anal. Chim. Acta.* **2021**, *1142*, 10−18.

[38]Zhai, Y.; Li, G.; Peng, K.; Ge, Z.; Zhang, W.; Li, D. Less Configuration and More Dimensionality: Preparative Heart-Cut Multidimensional Liquid Chromatography Based on Trapping Arrays. *Anal. Chem.* **2022**, *94* (49), 16997−17002.

[39]Dirico, K. J.; Hua, W.; Liu, C.; Tucker, J. W.; Ratnayake, A. S.; Flanagan, M. E.; Troutman, M. D.; Noe, M. C.; Zhang, H. UltraHigh-Throughput Acoustic Droplet Ejection-Open Port Interface Mass Spectrometry for Parallel Medicinal Chemistry. *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, *11* (6), 1101−1110.

[40]Wang, Y.; Shaabani, S.; Ahmadianmoghaddam, M.; Gao, L.; Xu, R.; Kurpiewska, K.; Kalinowska-Tluscik, J.; Olechno, J.; Ellson, R.; Kossenjans, M.; Helan, V.; Groves, M.; Dömling, A. Acoustic Droplet Ejection Enabled Automated Reaction Scouting. *ACS Cent. Sci.* **2019**, *5* (3), 451−457.

[41]Hettiarachchi, K.; Hayes, M.; Desai, A. J.; Wang, J.; Ren, Z.; Greshock, T. J. Subminute Micro-Isolation of Pharmaceuticals with Ultra-High Pressure Liquid Chromatography. *J. Pharm. Biomed. Anal*. **2019**, 176, No. 112794.

[42]Barhate, C. L.; Donnell, A. F.; Davies, M.; Li, L.; Zhang, Y.; Yang, F.; Black, R.; Zipp, G.; Zhang, Y.; Cavallaro, C. L.; Priestley, E. S.; Weller, H. N. Microscale Purification in Support of High-Throughput *Medicinal Chemistry. Chem. Commun*. **2021**, *57* (84), 11037−11040.

[43]Zhang, K.; Kurita, K. L.; Venkatramani, C.; Russell, D. Seeking Universal Detectors for Analytical Characterizations. *J. Pharm. Biomed. Anal*. **2019**, *162*, 192−204.

[44]Schilling, K.; Holzgrabe, U. Recent Applications of the Charged Aerosol Detector for Liquid Chromatography in Drug Quality Control. *J. Chromatogr. A* **2020**, 1619, No. 460911.

[45]Dykstra, K. D.; Streckfuss, E.; Liu, M.; Liu, J.; Yu, Y.; Wang, M.; Kozlowski, J. A.; Myers, R. W.; Buevich, A. v.; Maletic, M. M.; Vachal, P.; Krska, S. W. Synthesis of HDAC Inhibitor Libraries via Microscale Workflow. *ACS Med. Chem. Lett.* **2021**, *12* (3), 337−342.

[46]Hettiarachchi, K.; Streckfuss, E.; Sanzone, J. R.; Wang, J.; Hayes, M.; Kong, M.; Greshock, T. J. Microscale Purification with Direct Charged Aerosol Detector Quantitation Using Selective Online One- or Two-Dimensional Liquid Chromatography. *Anal. Chem*. **2022**, *94* (23), 8309−8316.

[47]Ginsburg-Moraff, C.; Grob, J.; Chin, K.; Eastman, G.; Wildhaber, S.; Bayliss, M.; Mues, H. M.; Palmieri, M.; Poirier, J.; Reck, M.; Luneau, A.; Rodde, S.; Reilly, J.; Wagner, T.; Brocklehurst, C. E.; Wyler, R.; Dunstan, D.; Marziale, A. N. Integrated and Automated High-Throughput Purification of Libraries on Microscale. *SLAS Technol*. **2022**, *27* (6), 350−260.

[48]Nayek, A.; Ghosh, S. Enantiospecific synthesis of (+)-herbertene. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1313−1315.

[49]Tan, Q.; Wang, Y.; Li, D.; Wen, J.; You, T. A novel and efficient synthesis of camphorquinone from camphoric acid. *Synthesis*. **2003**, *2003*, 1869−1871.

[50]Richers, J.; Heilmann, M.; Drees, M.; Tiefenbacher, K. Synthesis of lactones *via* C–H functionalization of nonactivated C(sp^3)–H bonds. *Org. Lett.* **2016**, *18*(24), 6472−6475.

[51]Hintermann, L.; Broggini, D.; Togni, A. Titanium lewis acids for asymmetric catalysis: Synthesis and structural characterization of dichloro[diolato(2−)-κO,κO′]bis (solvent)titanium([$TiCl_2$(diolato)(solvent)$_2$]) complexes. *Helv. Chim. Acta*. **2002**, *85*, 1597−1612.

[52]Bellis, E.; Kokotos, G. 4-Substituted prolines as organocatalysts for aldol reactions. *Tetrahedron*. **2005**, *61*, 8669−8676.

[53]Tian, J.; Gao, W.C.; Zhou, D.M.; Zhang, C. Recyclable hypervalent iodine(III) reagent iodosodilactone as an efficient coupling reagent for direct esterification, amidation, and peptide coupling. *Org. Lett*. **2012**, *14*, 3020−3023.

[54]Zhao, L.; Fang, L.; Xu, Y.; Liu, S.; He, Z.; Zhao, Y. Transdermal delivery of penetrants with differing lipophilicities using *O*-acylmenthol derivatives as penetration enhancers. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2008**, *69*, 199−213.

[55]Zhao, L.; Li, Y.; Wang, C.; Zhuang, P.; Zheng, L.; Wang, H. *D-Menthol fatty acid ester derivative preparation method and application.* North China University of Science and Technology, China, **2017**. Patent No. CN106631789.

[56]Chen, C.S.; Wu, S.H.; Girdaukas, G.; Sih, C.J. Quantitative analyses of biochemical kinetic resolution of enantiomers. 2. Enzyme-catalyzed esterifications in water-organic solvent biphasic systems. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*(9), 2812−2817.

[57]Kozma, D.; Böcskei, Z.; Kassai, C.; Simon, K.; Fogassy, E. Optical resolution of racemic alcohols by diastereoisomeric complex formation with *O*,*O*′-dibenzoyl-(2*R*,3*R*)-tartaric acid; The crystal structure of the (–)-(1*R*,2*S*,5*R*)-menthol *O*,*O*′-dibenzoyl-(2*R*,3*R*)-tartaric acid complex. *Chem. Comm.* **1996**, *1*, 753−754.

[58]Kassai, C.; Juvancz, Z.; Bálint, J.; Fogassy, E.; Kozma, D. Optical resolution of racemic alcohols *via* diastereoisomeric supramolecular compound formation with *O*,*O*′-dibenzoyl-(2*R*,3*R*)-tartaric acid. *Tetrahedron*. **2000**, *56*, 8355−8359.

[59]Tan, B.; Luo, G.; Wang, J. Enantioseparation of amino acids by co-extractants with di(2-ethylhexyl)phosphoric acid and tartaric acid derivatives. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2006**, *17*, 883−891.

[60]Varga, B.; Bagi, P. Preparation of enantiomerically enriched *P*-stereogenic dialkyl-arylphosphine oxides *via* coordination mediated optical resolution. *Symmetry*. **2020**, *12*, 215−227.

[61]Parsons, A.T.; Caille, S.; Caporini, M.A.; Griffin, D.J.; Lovette, M.A.; Powazinik IV, W.; St-Pierre, G. Axial chirality in the sotorasib drug substance, Part 1: Development of a classical resolution to prepare an atropisomerically pure sotorasib intermediate. *Org. Process Res. Dev.* **2022**, *26*, 2629−2635.

[62]Howell, B.A.; Sun, W. Biobased plasticizers from tartaric acid, an abundantly available, renewable material. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2018**, *57*, 15234−15242.

[63]Shili, Q.; Yangyang, S.; Xudong, H.; Hongtao, C.; Lidi, G.; Zhongyu, H.; Dongsheng, Z.; Xinyao, L.; Sibing, Z. Chiral fluorescence recognition of glutamine enantiomers by a modified Zr-based MOF based on solvent-assisted ligand incorporation. *RSC Adv.* **2021**, *11*, 37584−37594.

[64]Ma, X.L.; Wang, Z.X.; He, X.; Shao, M.; Li, M.X. 2D double-layered dibenzoyl-tartrate chiral coordination polymer containing $[Mn_4L_2(bpp)_4]$ tetrahedral cage. *Inorg. Chem. Commun.* **2018**, *92*, 131−135.

[65]Rossi, P.; Ceccarelli, J.; Milazzo, S.; Paoli, P.; Morais Missina, J.; Ciattini, S.; Ienco, A.; Tuci, G.; Valleri, M.; Giovannoni, M.P.; Guerrini, G.; Conti, L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs-1-phenylethylamine diastereomeric salts: A systematic solid-state investigation. *Cryst. Growth Des.* **2021**, *21*, 6947−6960.

[66]Tumanova, N.; Seiler, V.; Tumanov, N.; Robeyns, K.; Filinchuk, Y.; Wouters, J.; Leyssens, T. Structural analysis of D-phenylglycinamide salts uncovers potential pitfalls in chiral resolution via diastereomeric salt formation. *Cryst. Growth Des.* **2019**, *19*, 3652−3659.

[67]Assali, M.; Zaid, A.N.; Abualhasan, M.; Jaradat, N.; Tarayra, R.; Hamdan, A.; Ardah, R. Synthesis of Naproxen pro-drugs for enhanced transdermal absorption. *J. Chem. Pharm. Res.* **2014**, *6*, 1−4.

[68]Kalakuntala, R.; Suranani, S. Kinetics on propionic acid catalytic esterification with n-butanol over SBA-15 (Santa Barbara amorphous-15 material) catalyst. *Mater. Today: Proc.* **2021**, *47*, 4814−4819.

[69]Duan, Y.; Du, Z.; Yao, Y.; Li, R.; Wu, D. Effect of molecular sieves on lipase-catalyzed esterification of rutin with stearic acid. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 6219−6225.

[70]Riddick, J.A.; Bunger, W.B.; Sakano, T.K. *Organic Solvents: Physical Properties and Methods of Purification*, 4th ed.; Wiley-Interscience: New York, USA, 1986; pp. 1344–1400.

[71]Minecka, A.; Kaminska, E.; Tarnacka, M.; Grudzka-Flak, I.; Bartoszek, M.; Wolnica, K.; Dulski, M.; Kaminski, K.; Paluch, M. Impact of intermolecular interactions, dimeric structures on the glass forming ability of naproxen, and a series of its derivatives. *Mol. Pharm.* **2018**, *15*, 4764−4776.

7. Saját közlemények

7.1. A Pályamunka alapját képező kutatásból megjelent publikáció

Bálint Jávor, Panna Vezse, Ádám Golcs, Péter Huszthy, Tünde Tóth: Enantiodiscriminating Lipophilic Liquid Membrane-Based Assay for High-Throughput Nanomolar Enantioenrichment of Chiral Building Blocks, *Membranes.* **2023**, *13*(1), 94.

7.2. Konferencia poszter

Bálint Jávor, Panna Vezse, Ádám Golcs, Péter Huszthy, Tünde Tóth; Enantiodiscriminating Lipophilic Liquid Membrane-Based Assay for High-Throughput Nanomolar Enantioenrichment of Chiral Building Blocks, 4th *Young Reaerchers' International Conference on Chemistry and Chemical Engineering*, **2023 június 1.-3.**, Debrecen

7.3. Konferencia előadás

Jávor Bálint, Vezse Panna, Golcs Ádám, Huszthy Péter, Tóth Tünde: Mikrotálca rendszeren alapuló nagy áteresztőképességű enantiomerszeparációs eljárás kidolgozása; *XLVI. Kémiai Előadónapok*, **2023 október 17.-19.**; Szeged