Szegedi Tudományegyetem

Gyógyszertudományok Doktori Iskola

Ph.D. program: Gyógyszerkémia, gyógyszerkutatás

Programvezető: Prof. Dr. Fülöp Ferenc

Intézet: Gyógyszerkémiai Intézet

Témavezetők: Prof. Dr. Fülöp Ferenc, Prof. Dr. Péter Antal

Grecsó Nóra

Új típusú ikerionos királis állófázisok tanulmányozása kation-cserélő és ikerionos módban

Szigorlati bizottság:

Elnök:	Prof. Dr. Dombi György
Tagok:	Prof. Dr. Janáky Tamás
	Dr. Péter Mária

Bírálói bizottság:

Elnök:	Prof. Dr. Báthori Mária
Opponensek:	Prof. Dr. Deli József
	Dr. Jancsó Attila
Tagok:	Dr. Szakonyi Gerda
	Dr. Sztojkov-Ivanov Anita

2017

- **BEVEZETÉS**

A mai modern analitikai kémia egyik legfontosabb feladata a királis vegyületek, különösen a biológiai és gyógyszerészeti jelentőséggel bíró anyagok enantiomerjeinek elválasztása. Az élőlényeket felépítő szerves molekulák nagyrésze királis vegyület, melyek a biológiai rendszerekben csak az egyik lehetséges enantiomerformájukban léteznek, így eltérően lépnek kölcsönhatásba a szervezetbe jutó királis gyógyszermolekulák, élelmiszeradalékanyagok, mezőgazdasági vegyszerek, illatanyagok, stb. egyes enantiomerjeivel. Királis hatóanyag esetén az enantiomerek hatástani tulajdonságai (felszívódás, kiválasztás, akiválás-gátlás, metabolizmus, fehérjekötődés, receptor kötődés, stb.) eltérőek lehetnek, köszönhetően annak, hogy a receptorok, melyekkel kölcsönhatásba lépnek a hatóanyagok, is királisak. Az alkalmazott terápiás hatás gyakran csak az egyik enantiomerhez (eutomer) rendelhető, míg a másik izomer (disztomer) csak ideális esetben ártalmatlan, semleges. A disztomer valamilyen nem kívánt mellékhatást, sőt toxikus hatást is kiválthat. Ilyen például a TBC kezelésénél alkalmazott etambutol, mely a (*D*) enantiomert tartalmazza, mivel a másik enantiomer vakságot okozhat. Ritkán, de találunk példát olyan esetre is, mint például a Prozac hatóanyaga, a fluoxetin, ahol mindkét enantiomer azonos farmakológiai aktivitással rendelkezik (antidepresszív, antiobszesszív és antibulímiás hatás).
Így fontos, hogy az enantiomerek tiszta formában álljanak rendelkezésre. A tiszta enantiomerek előállítására három lehetséges mód van: racém keverékek elválasztása, tiszta királis forrás alkalmazása vagy enantioszelektív szintézisek. Bármelyik előállítási módot is választják, elengedhetetlen feltétel a királis tisztaság ellenőrzése. Mindezekből következik, hogy a gyógyszerfejlesztés és a gyógyszerellenőrzés céljára jól reprodukálható, nagy érzékenységű, sztereoszelektív módszerre van szükség. Ezen feltételeknek leginkább a királis nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia felel meg, azon belül is a királis oszlopot használó közvetlen módszer a legelterjedtebb.

- **CÉLKITŰZÉS**

Munkánk során célul tűztük ki folyadékkromatográfiás módszerek fejlesztését *β*-aminosavak és szekunder aminok enantiomerjeinek elválasztására új típusú kinin és kinidin alapú ZWIX(+)^{TM}, ZWIX(–)^{TM}, ZWIX(+A) és ZWIX(–A) ikerionos állófázisok alkalmazásával.

Vizsgálni kívántuk:

- alifás és aromás *β*-2- és *β*-3-aminosav enantiomerek,
- 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin enantiomerek,
- *transz*-paroxetin enantiomerek elválasztását.

A modellvegyületek kromatográfiás paramétereinek meghatározásán keresztül vizsgálni kívántuk az eluens anyagi minőségének, összetételének és víztartalmának valamint az eluenshez adagolt sav és bázismódosítók minőségének és koncentrációjának hatását az elválasztásra. Tanulmányozni kívántuk a hőmérséklet kromatográfiás paraméterekre gyakorolt hatását és ennek segítségével közelebb jutni az elválasztás lehetséges mechanizmusához. A különböző szubsztituensekkel rendelkező vegyületek által következtetéseket kívántuk levonni a szerkezet királis felismerésre gyakorolt hatására.

- **KÍSÉRLETI RÉSZ**

Alkalmazott műszerek:

A vizsgálatokat két különböző HPLC rendszeren végeztük:

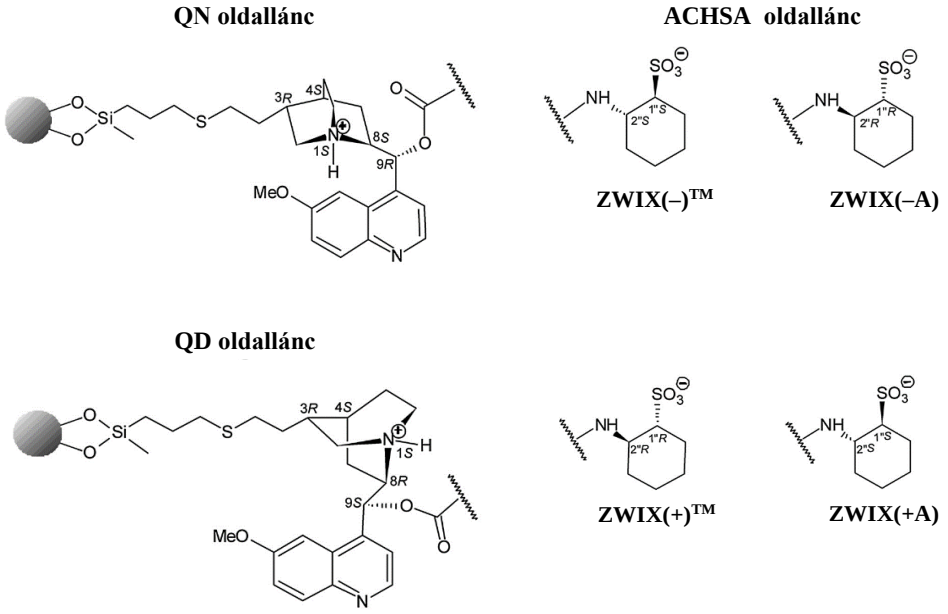
I. Rendszer: Waters 1525 bináris HPLC pumpát, Waters 2487 kétcsatornás UV-VIS detektort, 717 plus automata mintaadagolót és Empower 2 adatfeldolgozó szoftvert tartalmazott (Waters, Milford, MA, USA). A kromatográfiás rendszer Rheodyne 7125 20 µl-es mintaadagolóval volt ellátva (Cotati, CA, USA).

II. Rendszer: 1100 Agilent Technologies (Waldbronn, Németország) HPLC rendszer: mely tartalmazott gázmentesítőt, pumpát, automata mintaadagolót, kolonna termosztátot, többcsatornás UV-Vis detektort és ESA Biosciences Inc. koronakisülési detektort (Chelmsford, MA, USA). Az adatok gyűjtéséhez és kiértékeléséhez ChemStation adatfeldolgozó szoftvert használtunk.

Egyéb kiegészítők közé tartozik Spark Mistral oszlop termosztát (Spark Holland, Emmen, The Netherlands).

Alkalmazott kolonnák:

Méréseinkhez Chiralpak ZWIX(+)^{TM}, ZWIX(–)^{TM}, ZWIX(–A) (150 mm x 3.0 mm I.D., 3 µm szemcseméret) és ZWIX(+A) oszlopokat (150 × 4.0 mm I.D., 5 µm szemcseméret) alkalmaztunk (***1. ábra***). A ZWIX oszlopokat Chiral Technologies Europe (Illkirch, Franciaország) gyártotta.



1. ábra *Ikerionos állófázisok szerkezet*

- **EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK**

Munkánk során különböző biológiai és gyógyszeripari szempontból fontos β-aminosavak és szekunder aminok sztereoizomerjeinek elválasztását tanulmányoztuk. Közvetlen folyadékkromatográfiás módszereket dolgoztunk ki új fejlesztésű ikerionos típusú állófázisokon.

1) Eluensösszetétel-változás hatása az elválasztásra

Munkánk során az eluensösszetétel kromatográfiás paraméterekre [retenciós faktor (k_1), szelektivitás (α) és felbontás (R_S)] gyakorolt hatását vizsgáltuk poláris-ionos módban (PIM), metanol/acetonitril (MeOH/MeCN *v*/*v*) eluensösszetétel mellett. Az ikerionos és a kationos minták esetén (kivéve a *transz*-paroxetin enantiomerek) a MeCN térfogatarányának növekedésével a retenciós faktor, szelektivitás és felbontás értékek nagymértékben növekedtek. Ennek magyarázata vélhetően a szolvatációs viszonyokban rejlik, a MeCN térfogatarányának növekedésével a minta kisebb mértékben van szolvatálva, így jobban kötődik az állófázishoz, a visszatartást növelve, míg a MeOH protikus oldószer pedig jobban szolvatálja az elválasztandó mintát, ezzel jelentősen visszaszoríthatja az ionos kölcsönhatások kialakulását, csökkentve a retenciót.

A *transz*-paroxetin enantiomerek vizsgálatakor a különböző MeOH/MeCN (*v*/*v*) eluensösszetétel mellett nem tapasztaltunk elválasztást, ezért vizsgálatainkat tetrahidrofuránt (THF) tartalmazó mozgófázissal folytattuk (MeCN vagy MeOH mellett). Azt tapasztaltuk,

hogy a THF-tartalmú eluens kedvező hatás gyakorolt a királis felismerésre, így a további mérések során THF-t használtunk. A MeOH/THF különböző arányú elegye mely 25 mM dietilamint (DEA) és 50 mM hangyasavat (FA) tartalmazott a THF térfogatarányának növekedésvel a retenciós faktor jelentősen növekedett, míg 25 mM DEA-t és 50 mM FA-t tartalmazó különböző arányú MeCN/THF eluensek ellenétes viselkedést mutattak. A THF-gazdag mozgófázisokban a szelektivitás értékek kissé emelkedtek, azonban a THF felbontásra gyakorolt hatása esetén szabályszerűség nem volt megfigyelhető.

2) A víz hatása az elválasztásra

A mozgófázis víztartalmának elválasztásra gyakorolt hatását kation-cserélő és ikerionos módban is tanulmányoztuk. Méréseink során kation-cserélő módban (*transz*-paroxetin enantiomerek) megfigyeltük, hogy az eluens víztartalmának növelése csökkenő retenciókat eredményezett, amely általában a szelektivitás és a felbontás értékek csökkenésével társult. A ZWIX(–)^{TM} és a ZWIX(+A) oszlopok esetén a MeCN/THF/H_2O és a MeOH/THF/H_2O eluensrendszerek melyek 25 mM DEA-t és 50 mM FA-t is tartalmaztak a 2,0 *v*% víztartalom a PI móddal összehasonlítva pozitívan befolyásolta az elválasztást és nagyobb felbontás tapasztaltunk. Ikerionos módban (β-3-aminosavak) általános tendenciaként elmondható, hogy az eluenshez hozzáadott víz (hidro-organikus, HO mód) a retenciós faktor és az enentioszelektivitás jelentős csökkenéséhez vezetett a PI módban kapott eredményekkel összehasonlítva. Az aromás gyűrűt tartalmazó β-3-aminosavak esetében pedig a víztartalmú eluens bizonyult előnyösebbnek.

3) A sav és bázis módosítók minőségének hatása az elválasztásra

A megfelelő töltések kialakulása érdekében külön-külön öt különböző szerves amint és kettő savat adagoltunk az eluenshez, úgymint ammóniát (NH_3), etil-amint (EA), dietil-amint (DEA), trietil-amint (TEA), propil-amint (PA), tripropil-amint (TPA), butil-amint (BA) és tributil-amint (TBA); savként pedig FA-t és ecetsavat (AcOH). A módosítóként alkalmazott bázisok koncentrációja a mérések során 25 mM, a savak koncentrációja és 50 mM volt, az alkalmazott savfelesleggel biztosítottuk, hogy a bázis „ammónium-ion” formában legyen.

Kation-cserélő és ikerionos módban, a retenciós faktor a bázismódosítók *N* atomjának szubsztituciós fokával és térkitöltésével EA ($\leq$ PA) < DEA < TEA; PA < TPA és BA < TBA sorrendben növekedett. Az enantioszelektivitás számottevően nem változott a bázis minőségének változásával és a felbontás értékek változásban általános szabályszerűség sem

volt megállapítható. Általánosságban azonban elmondható, hogy a legnagyobb felbontás értékeket DEA, TEA és BA alkalmazása esetén kaptuk.

4) Az ellenionok koncentrációjának hatása

Az ellenionok koncentrációjának a hatását is tanulmányoztuk a retencióra ZWIX oszlopokon kation-cserélő és ikerionos módban. A retenció leírható egy kiszorításos modell segítségével, ahol a log k a log $c_{ellenion}$ függvényében lineáris összefüggést mutat, az egyenes meredeksége arányos az ioncsere során fellépő effektív töltéssel. Mind kation-cserélő és ikerionos módban a növekvő ellenion koncentráció hatására a retenciós faktor csökkent (a szelektivitás alig változott). A kation-cserélő és ikerionos módban a log k – log $c_{ellenion}$ függvények meredeksége jellegzetes különbséget mutatott, mely az eltérő elválasztási mechanizmusra utal.

5) Molekulaszerkezet és kromatográfiás viselkedés közti összefüggések

A szerkezet-kromatográfiás viselkedés közti kapcsolatot tanulmányozva egyértelműen látható, hogy a szubsztituensek minősége és helyzete befolyásolja az elválasztandó minta térbeli szerkezetét és ezzel kromatográfiás viselkedését.

Az alkil-szubsztituenssel rendelkező β-2- és β-3-aminosavak esetén megállapítottuk, hogy az alkil-oldallánc hossza és térkitöltése (sztérikus kölcsönhatás) nagymértékben hozzájárul a kromatográfiás paraméterek értékéhez. Az aromás gyűrűvel rendelkező β-2- és β-3-aminosavak retenciós faktor, szelektivitás és felbontás értékei nagyobbak voltak, mint az alkil oldalláncot tartalmazóké, mivel itt már π-π kölcsönhatások kialakulásával is számolhatunk a minta és a szelektor között. Különösen nagy retenciós faktort a naftolgyűrűvel rendelkező β-2-aminosav esetén kaptunk. A benzil gyűrűn lévő $–CH_3$ és $–N(CH_3)$ csoportok kismértékben befolyásolták a retenciót és szelektivitást, ugyanakkor a –Cl, –F, –OH és –O– csoportok lehetőséget teremtettek további H-kötések kialakulására a szelektorral, így a retenciós faktor értékek növekedtek. A $–CH_3$ és –OH csoportok térállása csekély mértékben befolyásolták a királis felismerést ZWIX(–)^{TM} és ZWIX(+)^{TM} állófázisokon. Az aromás gyűrűben a heteroatomok (–N–, –S– és –O–) különböző – *orto* vagy *meta* – helyzetben vannak, ezáltal eltérő kölcsönhatásokat eredményeztek. A szubsztituens helyzetének vizsgálatakor megállapítottuk, hogy a *meta*-helyzetű halogén szubsztitúció igen kedvezően hat a királis felismerésre nagyobb retenciót és szelektivitás értékeket eredményezve.

A tetrahidroizokinolin (TIQ) analógok esetén azok a minták, melyek alapváza metoxicsoporttal szubsztituált nagyobb retenciót és szelektivitást mutattak, mely a metoxicsoport H-kötésre való hajlamával hozható összefüggésbe. A metilcsoport helyzetét vizsgálva megállapítható, hogy az 1-es helyzetben lévő metilcsoport nem kedvezett a királis felismerésnek a ZWIX(–)^{TM} és ZWIX(+)^{TM} állófázisokon, míg a 3-as helyzetben lévő szubsztituenssel rendelkező analógok nagyobb retencióval és szelektivitással rendelkeztek. Az alkil és a hidroxialkil oldallánc C-atomszámának növelése szintén kedvezőtlenül hatott a szelektor-minta komplex kialakulására, ami kismértékű retenciós faktor csökkenést eredményezett.

6) Az elúciós sorrend meghatározása

A kinin és kinidin diaszetereomer viszonyban állnak, mégis ezek a kromatográfiás rendszerek enantiomerként viselkednek, ezért „pszeudo/ál-enantiomereknek” tekeinthetőek. Ez a tulajdonságuk igen fontos következménnyel jár: az enantiomerek elúciós sorrendje megfordítható az oszlop cseréjével. Ez az előnyös tulajdonság tovább növeli ezeknek a királis állófázisoknak az alkalmazhatóságát. Az elúciós sorrendet a legtöbb esetben meghatároztuk és azt tapasztaltuk, hogy a *β*-2-, a *β*-3-aminosavak és TIQ analógok esetén az elúciós sorrend a ZWIX(+)^{TM} oszlopon (*R*) < (*S*), míg a ZWIX(–)^{TM} oszlopon (*S*) < (*R*) volt. Az aromás és heteroatomot tartalmazó *β*-3-aminosavak esetén ellenkező tendenciát figyeltünk meg [ZWIX(+)^{TM} (*S*) < (*R*) és ZWIX(–)^{TM} (*R*) < (*S*)]. A *transz*-paroxetin enantiomerek esetén a ZWIX(+)^{TM}, a ZWIX(–)^{TM} és a ZWIX(–A) oszlopokon azonos elúciós sorrendet [(–) < (+)] határoztunk meg, míg a ZWIX(+A) oszlopon [(+) < (–)] sorrendet tapasztaltunk.

7) Hőmérsékletfüggés és termodinamikai adatok

Az elválasztás hőmérsékletfüggését -5 – 50°C hőmérséklet-tartományban vizsgáltuk ZWIX(+)^{TM}, ZWIX(–)^{TM}, ZWIX(–A) és ZWIX(+A) oszlopokon. A hőmérséklet emelkedésével a kromatográfiás paraméterek értékei a legtöbb esetben csökkentek, viszont néhány *β*-2-aminosav, TIQ analóg és *transz*-paroxetin esetében ezen értékek növekedtek. A kromatográfiában használatos van’t Hoff-egyenlet segítségével számoltuk az elválasztást kísérő standard entalpia és entrópia változás különbségeket. Megállapítottuk, hogy a legtöbb enantiomerpár elválasztása entalpiavezérelt, de néhány esetben entrópiavezérelt királis megkülönböztetést (néhány *β*-2-aminosav és *transz*-paroxetin) is megfigyeltünk. Az entrópiavezérelt elválasztás sajátossága, hogy a hőmérséklet növelésével rövidebb analízis idő alatt nagyobb szelektivitást és hatékonyabb elválasztást tudunk elérni.

- **KÖZLEMÉNYEK**

Az értekezés anyagát képező közlemények

I. I. Ilisz, **N. Grecsó**, A. Aranyi, P. Suchotin, D. Tymecka, B. Wilenska, A. Misicka, F. Fülöp, W. Lindner, A. Péter, Enantioseparation of *β*2-amino acids on cinchona alkaloid-based zwitterionic chiral stationary phases. Structural and temperature effects, Journal of Chromatography A 1334 (2014) 44-54. **if: 3.924**

II. I. Ilisz, **N. Grecsó**, R. Papoušek, Z. Pataj, P. Barták, L. Lázár, F. Fülöp, W. Lindner, A. Péter, High-performance liquid chromatographic separation of unusual β^3-amino acid enantiomers in different chromatographic modes on Cinchona alkaloid-based zwitterionic chiral stationary phases, Amino Acids 47 (2015) 2279-2291. **if: 3.196**

III. I. Ilisz, **N. Grecsó**, F. Fülöp, W. Lindner, A. Péter, High-performance liquid chromatographic enantioseparation of cationic 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline analogs on Cinchona alkaloid-based zwitterionic chiral stationary phases, Analytical and Bioanalytical Chemistry 407 (2015) 961-972. **if: 3.125**

IV. **N. Grecsó**, M. Kohout, A. Carotti, R. Sardella, B. Natalini, F. Fülöp, W. Lindner, A. Péter, I. Ilisz, Mechanistic considerations of enantiorecognition on novel Cinchona alkaloid-based zwitterionic chiral stationary phases from the aspect of the separation of trans-paroxetine enantiomers as model compounds, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 124 (2016) 164-173. **if: 3.169**

Össz impakt faktor: 13.414

Az értekezés témájához kapcsolódó fel nem használt közlemények

V. Z. Gecse, I. Ilisz, M. Nonn, **N. Grecsó**, F. Fülöp, R. Agneeswari, M. H. Hyun, A. Péter. High-performance liquid chromatographic enantioseparation of isoxazoline-fused 2-aminocyclopentanecarboxylic acids on a chiral ligand-exchange stationary phase, Journal of Separation Science 36 (2013) 1335-1342. **if: 2.741**

VI. A. Aranyi, I. Ilisz, **N. Grecsó**, R. Csütörtöki, I. Szatmári, F. Fülöp, A. Péter. Development of the high-performance liquid chromatographic method for the enantioseparation of unusual glycine ester analogs on polysaccharide-based chiral stationary phases, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 76 (2013) 183-191. **if: 3.169**

VII. Z. Pataj, I. Ilisz, **N. Grecsó**, M. Palkó, F. Fülöp, D. W. Armstrong, A. Péter. Enantiomeric separation of bicyclo[2.2.2]octane-based 2-amino-3-carboxylic acids on macrocyclic glycopeptide chiral stationary phases, Chirality 26 (2014) 200-208. **if: 2.025**

VIII. I. Ilisz, **N. Grecsó**, M. Palkó, F. Fülöp, W. Lindner, A. Péter, Structural and temperature effects on enantiomer separations of bicyclo[2.2.2]octane-based 3-amino-2-carboxylic acids on cinchona alkaloid-based zwitterionic chiral stationary phases, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 98 (2014) 130-139. **if: 3.169**

IX. **N. Grecsó**, I. Ilisz, L. Schönstein, F. Fülöp, W. Lindner, A. Péter, High-performance liquid chromatographic enantioseparation of amino alcohol analogues possessing 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline skeleton on polysaccharide-based chiral stationary phases, Biomedical Chromatography 29 (2015) 788-796. **if: 1.729**

X. I. Ilisz, **N. Grecsó**, A. Misicka, T. Dagmara, L. Laszlo, W. Lindner, A. Péter, Comparison of the separation performances of cinchona alkaloid-based zwitterionic stationary phases in the enantioseparation of β2- and β3-amino acids, Molecules 20 (2015) 70-87. **if: 2.465**

XI. I. Ilisz, **N. Grecsó**, E. Forró, F. Fülöp, D. W. Armstrong, A. Péter, High-performance liquid chromatographic separation of paclitaxel intermediate phenylisoserine derivatives on macrocyclic glycopeptide and cyclofructan-based chiral stationary phases, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 114 (2015) 312-320. **if: 3.169**

XII. Gy. Lajkó, T. Orosz, **N. Grecsó**, M. Palkó, F. Fülöp, W. Lindner, A. Péter, I. Ilisz, High-performance liquid chromatographic enantioseparation of cyclic β-aminohydroxamic acids on zwitterionic chiral stationary phases based on Cinchona alkaloids, Analytica Chimica Acta 921 (2016) 84-94. **if: 4.741**

XIII. **N. Grecsó**, E. Forró, F. Fülöp, A. Péter, I. Ilisz, W. Lindner, Combinatorial effects of the configuration of the cationic and the anionic chiral subunits of four zwitterionic chiral stationary phases leading to reversal of elution order of cyclic beta(3)-amino acid enantiomers as ampholytic model compounds, Journal of Chromatography A 1467 (2016) 178-187. **if: 3.926**

XIV. Gy. Lajkó, **N. Grecsó,** R. Megyesi, E. Forró, F. Fülöp, D. Wolrab, W. Lindner, A. Péter, I. Ilisz, Enantioseparation of ß-carboline derivatives on polysaccharide- and strong cation exchanger-based chiral stationary phases. A comparative study, Journal of Chromatography A 1467 (2016) 188-198. **if: 3.926**

XV. G. Lajkó, **N. Grecsó**, G. Tóth, F. Fülöp, W. Lindner, A. Péter, I. Ilisz, A comparative study of enantioseparations of N_{α}-Fmoc proteinogenic amino acids on *Quinine*-based zwitterionic and anion exchanger-type chiral stationary phases under hydro-organic liquid and subcritical fluid chromatographic conditions, Molecules 21 (2016) 1579. **if: 3.169**

XVI. A. Péter, **N. Grecsó**, G. Tóth, F. Fülöp, W. Lindner, I. Ilisz, Ultra-trace analysis of enantiomeric impurities in proteinogenic *N*-Fmoc-Amino-acid samples on *Cinchona* alkaloid-based chiral stationary phases, Israel Journal of Chemistry 56 (2016) 1042-1051. **if: 2.425**

Össz impakt faktor: 49.768

Az értekezéssel kapcsolatos előadások

I. Aranyi A., Ilisz I., **Grecsó N.**, A. Misicka, D. Tymecka, S. Wernisch, W. Lindner, Péter A., ß2-aminosav enantiomerek folyadékkromatográfiás elválasztása új, zwitterion típusú királis állófázisokon, Vegyészkonferencia 2013. április 26-28. (poszter)

II. **Grecsó N.**, β2-Aminosavak nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiás elválasztása új, zwitterion típusú királis állófázisokon, XXXVI. Kémiai Előadói Napok, 2013. október 28-30. (előadás)

III. Ilisz I., **Grecsó N.**, Lajkó G., Fülöp F., W. Lindner, Péter A., Kationos 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin analógok királis nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiás vizsgálata ikerionos állófázisokon, Elválasztástudományi Vándorgyűlés 2014. Egerszalók, 2014. november 12-14. (poszter)

IV. **N. Grecsó**, M. Kohout, A. Carotti, R. Sardella, B. Natalini, F. Fülöp, W. Lindner, A. Péter, I. Ilisz, Comparison of separation efficiency of novel *Cinchona* alkaloid-based zwitterionic chiral stationary phases in the separations of trans-(-)-paroxetine and its enantiomers, Olomouc, Csehország, 6-9 June 2016. (poszter)

V. **Grecsó N.**, Fülöp F., Péter A., Ilisz I., Ioncserélő királis állófázisok tanulmányozása szelektív szerotoninújrafelvétel-gátló antidepresszáns modellvegyület alkalmazásával, Elválasztástudományi Vándorgyűlés 2016. Kecskemét, Magyarország, 2016. november 9-11. (poszter)

Egyéb előadások

VI. **Grecsó N.**, Gecse Z., Nonn M., Fülöp F., Péter A., Izoxazolin gyűrűvel kondenzált 2-amino-ciklopentán karbonsav analógok sztereoizomrjeinek elválasztása ligandumcserés királis állófázison, Szeged, XXXV. Kémiai Előadói Napok, 2012. október 29-31. (előadás)

VII. Aranyi A., Ilisz I., **Grecsó N.**, Szatmári I., Fülöp F., Péter A., Nem természetes glicin analógok sztereoizomerjeinek elválasztása poliszacharid alapú királis állófázisokon, Elválasztástudományi Vándorgyűlés 2012, Hajdúszoboszló, Magyarország, 2012. november 7-9. (poszter)

VIII. Gecse Z., **Grecsó N.**, Nonn M., Fülöp F., Péter A., Izoxazolin gyűrűvel kondenzált ciszpentacin származékok sztereoizomerjeinek elválasztása ligandumcserés királis állófázison, Elválasztástudományi Vándorgyűlés 2012. Hajdúszoboszló, 2012. november 7-9 (poszter)

IX. **Grecsó N.**, Ilisz I., Péter A., XXXI. Országos Tudományos Diákköri Konferencia, Izoxazolin gyűrűvel kondenzált 2-aminociklopentán karbonsav analógok sztereoizomerjeinek elválasztása ligandumcserés királis állófázison, Eger, 2013. április 4-6 (poszter)

X. I. Ilisz, **N. Grecsó**, A. Misicka, D. Tymecka, A. Péter, Capillary electrophoretic enantioseparation of ß2-amino acids using modified cyclodectrines as chiral selectors, 30th International Symposium on Microscale Bioseparations. Pécs, 27 April - 1 May 2014. (poster)

XI. **Grecsó N.**, Királis vegyületek enantiomerjeinek folyadékkromatográfiás elválasztása, Szegedi Ifjú Szerves Kémikusok Támogatásáért Alapítvány 13. Tudományos Előadóülése, 2014. május 7. (előadás)

XII. **Grecsó N.**, Ilisz I., Gecse Z., Schönstein L., Fülöp F., Péter A., 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin vázú aminoalkoholok és származékaik enantiomerjeinek folyadékkromatográfiás elválasztása poliszacharid alapú állófázisokon, Elválasztástudományi Vándorgyűlés 2014., Egerszalók, 2014. november 12-14. (poszter)

XIII. **Grecsó N.**, Tetrahidroizokinolin-vázas vegyületek enantiomerjeinek folyadék-kromatográfiás elválasztása poliszacharid alapú állófázisokon, Szegedi Ifjú Szerves Kémikusok Támogatásáért Alapítvány 14. Tudományos Előadóülése, 2015. április 29. (előadás)

XIV. **N. Grecsó**, I. Ilisz, E. Forró, F. Fülöp, D. W. Armstrong, A. Péter, High-performance liquid chromatographic separation of paclitaxel intermediate phenylisoserine derivatives on macrocyclic glycopeptide and cyclofructan-based chiral stationary phases, 10th Balaton Symposium on High-Performance Separation Methods, Siófok, 2015. szeptember 2-4. (poszter)

XV. **N. Grecsó**, Gy. Lajkó, T. Orosz, L. Schönstein, F. Fülöp, A. Péter, István Ilisz, Enantioseparation of Amino Alcohol Analogs Possessing 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline Skeleton and its Derivatives Using Polysaccharide-based Chiral Stationary Phases, Proceedings of the 21st International Symposium on Analytical and Environmental Problems, Szeged, 2015. szeptember 28. (poszter)

XVI. I. Ilisz, **N. Grecsó**, F. Fülöp, I. Szatmári, A. Péter, Capillary electrophoretic enantioseparation of unusual amino acids and aminonaphthol analogues, Olomouc, 2014. február 10-14. (poszter)

XVII. **Grecsó N.**, Fenil-izoszerin és származékainak nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiás elválasztása makrociklusos glikopeptid és ciklofruktán alapú királis állófázisokon, Richter Gedon Centenáriumi előadóülés, Budapest, 2016. február 17. (előadás)

XVIII. Gy. Lajkó, T. Orosz, **N. Grecsó**, M. Palkó, F. Fülöp, W. Lindner, A. Péter, I. Ilisz, Enantioseparation of cyclic ß-aminohydroxamic acids by high-performance liquid chromatography on zwitterionic chiral stationary phases based on *Cinchona* alkaloids, Olomouc, 2016. június 6-9. (poszter)

XIX. **N. Grecsó**, M. Kohout, A. Carotti, R. Sardella, B. Natalini, F. Fülöp, W. Lindner, A. Péter, I. Ilisz, Comparison of separation efficiency of novel Cinchona alkaloid-based zwitterionic chiral stationary phases in the separations of trans-(-)-paroxetine and its enantiomers, Olomouc, 2016. június 6-9. (poszter)

XX. A. Péter, **N. Grecsó**, G. Tóth, I. Ilisz, F. Fülöp, W. Lindner, Comparison of separation performances of reversed-phase liquid and subcritical fluid chromatography in the enantioseparation of Nα-protected proteinogenic amino acids on Cinchona alkaloid-based zwitterionic and anion exchanger-type chiral stationary phases, Chirality 2016. Heidelberg, 2016. július 24-27. (poszter)

XXI. T. Orosz, Gy. Lajkó, **N. Grecsó**, L. Kiss, E. Forró, F. Fülöp, A. Péter, I. Ilisz, High-performance liquid chromatographic study on the enantioseparation of fluorine containing cyclic amino acid derivatives, Proccedings of the 22nd International Symposium on Analytical and Environmental Problems, Szeged, 2016. október 10. (poszter)

XXII. Lajkó Gy., Orosz T., **Grecsó N.**, Palkó M., Fülöp F., Lindner W., Ilisz I., Péter A., Ciklikus β-aminohidroxámsavak enantiomerjeinek nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiás elválasztása kinaalkaloid alapú ikerionos állófázisokon, Elválasztástudományi Vándorgyűlés 2016. Kecskemét 2016. november 9-11. (poszter)

XXIII. **Grecsó N.**, Fülöp F., Péter A., Ilisz I., Ioncserélő királis állófázisok tanulmányozása szelektív szerotoninújrafelvétel-gátló antidepresszáns modellvegyület alkalmazásával, Elválasztástudományi Vándorgyűlés 2016. Kecskemét, 2016. november 9-11. (poszter)