

**Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszerésztudományi Kar
Gyógyszeranalitikai Intézet**

**Aminosavszármazékok
folyadékkromatográfiás királis elválasztása
héjszerkezetű tölteteket alkalmazva**

**Ph.D. disszertáció
Tanács Dániel**

**Témavezető:
Dr. Ilisz István**

2023

Szegedi Tudományegyetem

Gyógyszerésztudományok Doktori Iskola

Vezető: Prof. Dr. Hohmann Judit

Gyógyszeranalízis program

Programvezető: Dr. Ilisz István

Gyógyszeranalitikai Intézet

Témavezető: Dr. Ilisz István

Tanács Dániel

Aminosavszármazékok folyadékkromatográfiás királis elválasztása héjszerkezetű tölteteket alkalmazva

Komplexvizsga bizottság:

Vezető: Dr. Kiss Loránd

Tagok: Dr. Horváth Krisztián

Dr. Sipos Pál

Bíráló bizottság:

Vezető: Prof. Dr. Szatmári István

Opponensek: Dr. Horváth Krisztián

Dr. Szöllősi György

Tagok: Dr. Sztojkov-Ivanov Anita

Dr. Vasas Andrea

Szeged

2023

Bevezetés

A kiralitás, mint a molekuláris aszimmetria egy lehetséges előfordulása, kiemelkedően fontos szerepet játszik a biológiai rendszerekben. Számos különböző királis molekula, mint például az aminosavak (kivéve glicin), peptidek, fehérjék, enzimek, szacharidok esszenciális alkotói az élő szervezeteknek. Ennek köszönhetően királis kötőhelyek fordulnak elő az élő szervezetekben, amelyekkel a királis vegyületek enantiomerei eltérő módon léphetnek kölcsönhatásba és így különböző élettani hatást válthatnak ki, például eltérő lehet az enantiomerek hasznosulása, eloszlása vagy metabolizmusa. A legtöbb esetben csak az egyik enantiomer rendelkezik kedvező farmakológiai tulajdonságokkal, ezt eutomernek nevezzük. A másik enantiomert disztomernek nevezzük, amelynek vagy nincs hatása az élő szervezetben, valamilyen nem kívánt mellékhatása van vagy akár toxikus hatású is lehet. Ezen eltérő viselkedés miatt rendkívül fontos az enantiomerek külön-külön történő vizsgálata. Például, az (*S*)-ofloxacin erős antimikrobiális hatással rendelkezik és tiszta formában levofloxacin néven meg is vásárolható, azonban az (*R*)-ofloxacin neurotoxikus hatású. Az indacrinone mindkét enantiomerének keverékét használják orvosi céllal, az (*R*)- enantiomer vizelethajtó hatású, azonban mellékhatással rendelkezik, amelyet az (*S*)- enantiomer ellensúlyoz. Az ibuprofént is enantiomerkeverékként használják, mivel az (*R*)-disztomert a szervezetben található enzimek (*S*)- enantiomerré (eutomerré) alakítják, amely egy nemszteroidalapú gyulladáscsökkentő gyógyszer. Az említett példák mindegyike gyógyszeripari vonatkozású, azonban fontos megjegyezni, hogy királis vegyületeket számos más területen is alkalmaznak, mint például az élelmiszeriparban (élelmiszeradalékok), a mezőgazdaságban (növényvédőszer) és a kozmetikai iparban (illatanyagok) is.

Az enantiomerek egymástól történő elválasztása általában nehezebb feladat, mint nemkirális vegyületek egymástól történő elválasztása, hiszen figyelembe kell venni a királis kölcsönhatásokat is. A folyadékkromatográfia a leggyakrabban használt módszer a királis elválasztásokra. A királis vegyületek elválasztása először indirekt módszerekkel történt. Ennek során megfelelő királis adalékkal derivatizálták az enantiomereket, így diasztereomereket hozva létre, amelyek egy hagyományos, nemkirális módszerrel elválaszthatóak. Számos hátránya miatt a módszer alkalmazása napjainkra háttérbe szorult. Direkt királis kromatográfia során vagy királis állófázist, vagy királis folyadékfázisbeli adalékot alkalmaznak. Ez az adalék komplexet (diasztereomereket)

képez az elválasztandó enantiomerekkel, amelyek így egy nemkirális oszlopon is elválaszthatóak. A különbség az indirekt módszerhez képest az, hogy ez a komplex könnyen felbontható és az adalék könnyen eltávolítható.

Királis állófázisok rendkívül hatékonyan tudják az enantiomereket elválasztani egymástól. Napjainkban nagyszámú királis szelektor áll rendelkezésre, amelyek számos mozgófázissal kompatibilisek, így a legtöbb elválasztáshoz tudunk megfelelő körülményt találni. A királis szelektorok az egyik enantiomerrel erősebb kölcsönhatást hoznak létre, mint a másikkal, így azok egymástól elválaszthatóak lesznek.

Célkitűzések

A Ph.D. munkám célja aminosav származékok királis elválasztásának tanulmányozása, héjszerkezetű tölteteken rögzített királis szelektorokkal. A vizsgált aminosavak változatos kémiai tulajdonságokkal rendelkeznek, azonban az alapszerkezetek egyezősége alapot biztosított a szerkezet-retenciós összefüggések megfigyeléséhez és értelmezéséhez. Elsődleges célom volt tanulmányozni a szelektorok szerkezetét és a vizsgált anyagok kromatográfiás tulajdonságai közötti összefüggéseket. Munkám során az alábbi célokat tűztem ki:

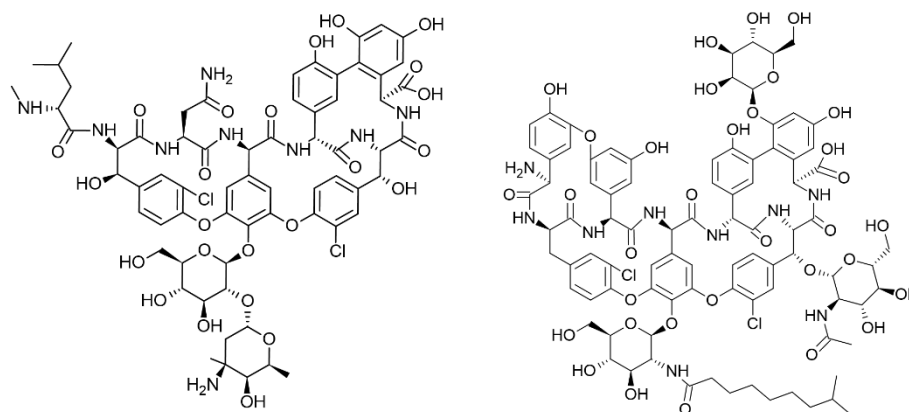
1. a szerkezet hatásának értelmezése a királis elválasztásokra nézve,
2. az eluens összetétele hatásának, illetve a különböző adalékok minősége és mennyisége hatásának értelmezése,
3. a hőmérséklet hatásának vizsgálata az elválasztásokra, illetve a termodinamikai paraméterek kiszámítása és értelmezése,
4. az alkalmazott állófázisok kinetikai jellemzése.

Alkalmazott műszerek és anyagok

A vizsgálatokat Waters® ACQUITY UPLC® H-Class PLUS System (Waters Incorporation, Milford, MA, USA) folyadékkromatográfiás rendszeren végeztem el. A rendszer az alábbi modulokból épült fel: kvaterner eluenspumpa, automata mintaadagoló, oszloptermostát, diódasoros detektor és egy QDa tömegspektrometriás detektor. A kromatográfiás rendszert az Empower 3 (Waters) szoftver vezérli.

Mindegyik általam alkalmazott királis oszlop 100 mm hosszú és kétféle belső átmérőben állt rendelkezésre, 3.0 mm és 2.1 mm. Az analitikai oszlopok szelektorai az alábbiak voltak: teikoplanin (TeicoShell), módosított teikoplanin (NicoShell),

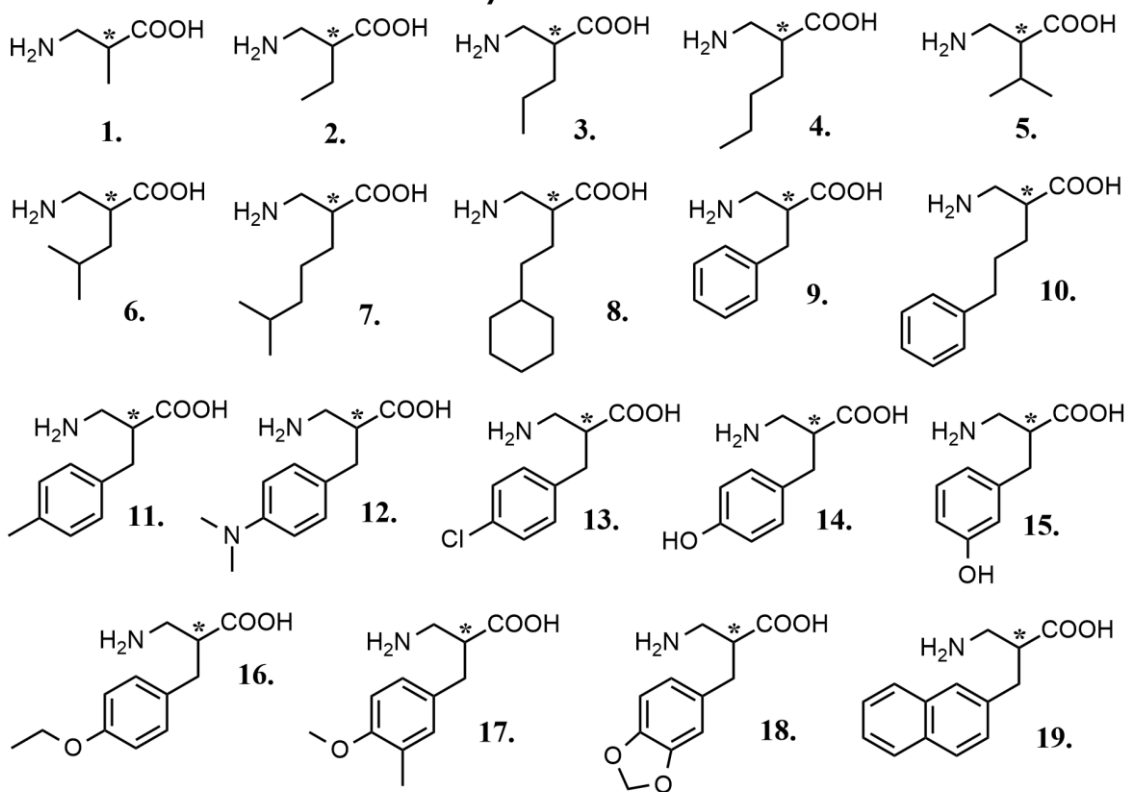
teikoplanin-aglikon (TagShell), vankomicin (VancoShell), izopropil-karbamáttal módosított ciklofruktán-6 (LarihShell-P) és cinkóna alkaloid alapú *tert*-butilkarbamát-kinin (Q-Shell). A legtöbb eredményt a vankomicin és a teikoplanin alapú szelektorral nyertem, ezek kémiai szerkezetét az **1. ábrán** mutatom be. A kromatográfiás oszlopokat az AZYP LLC (Arlington, TX, USA) biztosította számunkra. Felajánlásukat köszönjük.



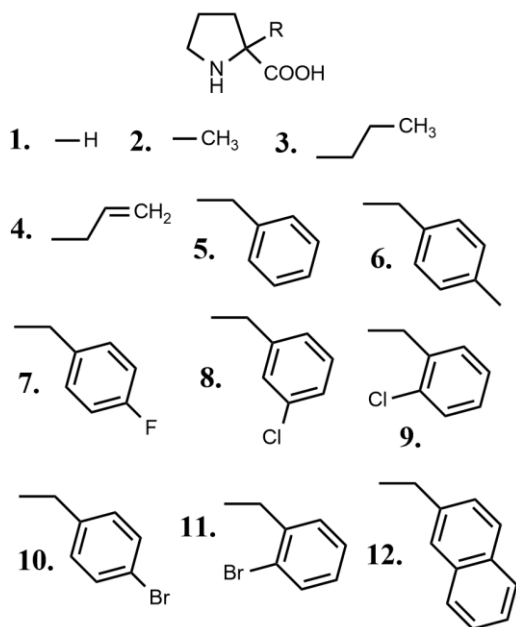
1. ábra A vankomicin (bal) és teikoplanin (jobb) szerkezete

Szerkezetük alapján a vizsgált aminosavak három csoportba sorolhatók: β^2 -aminosavak, fluor-szubsztituált β -fenilalaninok és α -szubsztituált prolinszármazékok. Ezek szerkezetei a **2. ábrán** láthatóak.

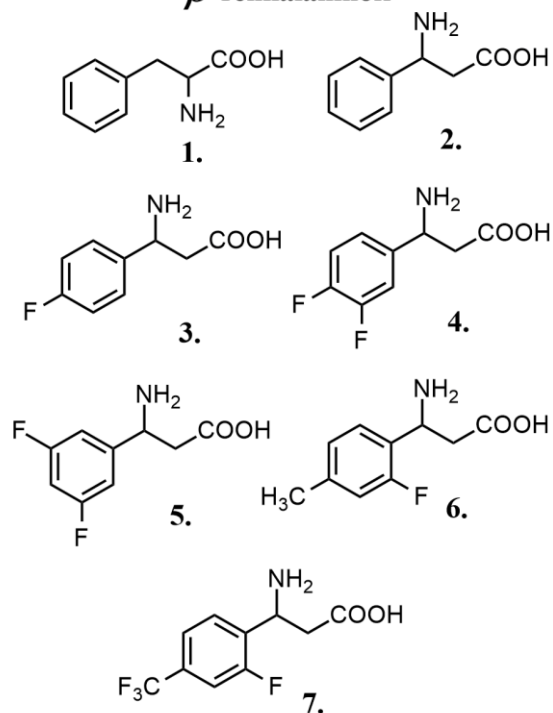
β^2 -aminosavak



prolinszármazékok



β -fenilalaninok



2. ábra A vizsgált aminosavak szerkezetei

Eredmények

i) A mozgófázis összetétele hatásának tanulmányozása

A makrociklusos glikopeptidok esetén a poláris adalékot tartalmazó H₂O/MeOH eluens bizonyult a leghatékonyabbnak. Ezzel az eluenssel kaptam a legkisebb retenciós időket. A szelektivitás és felbontás értékei összemérhetőek voltak a poláris adalékot nem tartalmazó H₂O/MeOH eluens és a poláris adalékot tartalmazó MeOH/MeCN eluens rendszerben meghatározott értékekkel.

A tanulmányozott rendszerek esetén először a mozgófázis összetételének hatását vizsgáltam. A poláris adalékot tartalmazó H₂O/MeOH eluenssel kaptam a legkisebb retenciós időket, aminek oka feltételezhetően a minta jó oldékonysága ebben az eluensben, amelyet a poláris adalékok is tovább növeltek. A retenciós idők minden esetben számottevően nagyobbak voltak MeCN-t tartalmazó eluensek esetén (triethylammónium-acetátot (TEAA) tartalmazó H₂O/MeCN és TEAA-t tartalmazó MeOH/MeCN), és jelentősen növekedtek az MeCN tartalom növekedésével. A szelektivitás növekedett vagy maximumot ért el növekvő MeOH tartalom esetén H₂O/MeOH alapú eluensekkel. Az MeCN-t tartalmazó eluensek esetén a szelektivitás csökkent növekvő MeCN tartalommal. Az eredmények alapján a legtöbb további mérést TEAA-t tartalmazó H₂O/MeOH eluenssel végeztem el, azonban egyes esetekben más eluenseket is alkalmaztam.

ii) A poláris adalék anyagi minősége hatásának vizsgálata

A vizsgált rendszerekben a TEAA bizonyult a leghatékonyabb adaléknak, azonban ez nem kompatibilis a tömegspektrometriás detektálással. MS detektor alkalmazásakor az ecetsav és az ammónium-acetát több esetben is megfelelő alternatívának bizonyult a hatékony enantioszelektív elválasztások elérésére.

A királis elválasztások során a poláris adalékok anyagi minősége fontos szerepet játszhat. A vizsgált makrociklusos glikopeptid alapú állófázisok esetén a TEAA hatékony adaléknak bizonyult; megfelelő jelalak mellett jó enantioszelektivitást biztosított az esetek többségében. MS-kompatibilis eluensrendszer fejlesztése érdekében más poláris adalék hatását is vizsgáltam. Eredményeimre támaszkodva kijelenthető, hogy az ecetsav, ammónium-acetát és ammónium-formiát megfelelő hatékonyságot mutat egyes esetekben.

iii) Az ellenionok koncentrációjának hatása az elválasztásokra, a sztöchiometrikus helyettesítési modell alkalmazása

Az ellenionok koncentrációjának növelésével minden esetben csökkentek a retenciós idők, ezzel szemben a szelektivitások gyakorlatilag nem változtak. Az eredmények alapján kijelenthető, hogy csak gyenge ionos kölcsönhatások vannak jelen, amelyeknek kicsi a hatása a királis elválasztásokra.

A sztöchiometrikus helyettesítési modell lineáris kapcsolatot ír le a retenciós tényező logaritmusára és az ellenionok koncentrációjának logaritmusára között, amennyiben ionos kölcsönhatások jelen vannak a rendszerben. Az egyenesnek a meredeksége arányos az effektív töltéssel és megmutatja, hogy mekkora hatása van az ionos kölcsönhatásoknak a visszatartásra és szelektivitásra.

Mind a három mintacsoport esetén csökkentek a visszatartások az ellenionok koncentrációjának növekedésével, az alkalmazott szelektortól függetlenül. Minden esetben az illesztett egyenes meredeksége kicsi volt, vagyis csak gyenge ionos kölcsönhatások voltak jelen. Ezek a meredekségek gyakorlatilag megegyeztek mindkét enantiomernél, ami azt jelenti, hogy az ionos kölcsönhatásoknak gyakorlatilag nincs számottevő szerepe az enantioszelektív felismerésben.

iv) A szerkezet-retenciós összefüggések értelmezése

Az aromás csoportot tartalmazó aminosavak esetén gyakorlatilag minden esetben nagyobb retenciós tényezőket és szelektivitásokat figyeltem meg. A retenciós tényező, szelektivitás és felbontás nem csak az aromás rendszeren található szubsztituensek anyagi minőségétől függött, hanem azok elhelyezkedésétől is. A gyűrűn található *meta* pozíció volt általánosan a legkedvezőbb.

A vizsgált β^2 -aminosavak két csoportba oszthatók: alifás vagy aromás módosító csoporttal rendelkeznek. TeicoShell és TagShell oszlopon vizsgálva az enantioszelektív elválasztásaikat, összefüggést figyeltem meg az oldallánc hossza és a retenciós tényező illetve a szelektivitás között. A visszatartás csökkent az oldallánc méretének növekedésével, ami sztérikus gátlásra utal. Ezen felül a királis elválasztást erősen befolyásolta az aromás gyűrűn található szubsztituensek anyagi minősége és elhelyezkedése. A *para* pozíció adta a legkisebb retenciós időket, azonban a szelektivitás és a felbontás szempontjából nem volt előnyös.

A β -fenilalaninokat a VancoShell és a LarihcShell-P oszlopon hatékonyan elválasztottam. Az eredmények értékelése alapján kijelenthető, hogy a F atomok száma

és elhelyezkedése erősen befolyásolja a királis felismerést, amihez erősen hozzájárult a F elektronegatív tulajdonsága. Ezekben az elválasztásokban savat és bázist tartalmazó H₂O/MeOH eluens bizonyult a leghatékonyabbnak. A F atomok számának növekedése minden esetben csökkentette a szelektivitást. Az *ortho* és *para* pozícióknak hatása az alkalmazott szelektortól függött. A LarihcShell-P oszlop esetén a F atom jelenléte a *para* pozícióban csökkentette a szelektivitást, azonban növelte a VancoShell oszlop használatakor.

Az alifás lánccal α -pozícióban szubsztituált prolinszármazékok esetén az ecetsavat tartalmazó H₂O/MeOH eluens bizonyult a leghatékonyabbnak MS detektálást alkalmazva. Az aromás csoporttal szubsztituált prolinszármazékok esetén a TEAA is hatékonynak bizonyult. Az elektronküldő csoporttal szubsztituált aromás gyűrűvel rendelkező prolinszármazékok esetén nagyobb szelektivitást figyeltem meg mindkét oszloppal, mint az elektronszívó csoportot tartalmazó prolinszármazékok esetén. A *para* és *meta* pozíciók bizonyultak előnyösebbnek, az *ortho* pozíció szterikus gátlást mutatott, csökkentve a visszatartást. A naftil csoportot tartalmazó aminosav esetén kiemelkedő szelektivitást és felbontást figyeltem meg, azonban a retenciós idők is nagyobbak voltak, amely a π - π kölcsönhatások jelenlétére és fontosságára utal.

Az α -szubsztituált prolinszármazékokat két oszlopon vizsgáltam, TeicoShell-en és TagShell-en. A teikoplanin-aglikon egy módosított teikoplanin, amelyet úgy állítanak elő, hogy eltávolítják a három cukoregységet a teikoplaninból. Ez a módosítás egyes esetekben erősen eltérő királis felismerést biztosít. Kiszámítottam az enantioszelektív szabadentalpiák különbségét a két oszlopra nézve, így jellemezni tudtam, hogy mekkora hatása van a cukoregységeknek az elválasztásokban. Általánosságban kijelenthető, hogy a TagShell oszlop hatékonyabb volt a prolinszármazékok elválasztásában.

v) A hőmérséklet hatásának vizsgálata, termodinamikai jellemzés

Az oszlop hőmérsékletének növelése a legtöbb esetben csökkentette a retenciós időket és a szelektivitásokat is, ami azt jeletni, hogy az elválasztások entalpiavezéreltek voltak. A kiszámított termodinamikai paraméterek is ezt támasztják alá.

A termodinamikai vizsgálatok során az oszlop hőmérsékletét 5-50 °C között változtattam. A legtöbb esetben a visszatartás és a szelektivitás csökkent a hőmérséklet növelésével, ami entalpiavezérelt elválasztásokra utal. Ezt a számított $-\Delta(\Delta H^\circ)$, $-\Delta(\Delta S^\circ)$, és Q paraméterek is alátámasztják. A propilén-szubsztituált prolin elválasztása a

TagShell oszlopon volt az egyetlen kivétel, ami entrópiavezérelt volt. A $-\Delta(\Delta H^\circ)$ és $-\Delta(\Delta S^\circ)$ értékei a β^2 -aminosavak esetén a TeicoShell és TagShell oszlopokon, valamint a β -fenilalaninok esetén a VancoShell és LarihcShell-P oszlopokon, pár eset kivételével, egy viszonylag szűk tartományban változtak (1,0-7,5 között $-\Delta(\Delta H^\circ)$ esetén és 2,0-10,0 között $-\Delta(\Delta S^\circ)$ esetén). A prolinszármazékok esetén ez a tartomány szélesebb volt (2,0-11,0 között $-\Delta(\Delta H^\circ)$ esetén és 4,0-28,0 között $-\Delta(\Delta S^\circ)$ esetén).

Az $\ln \alpha$ vs. $1/T$ összefüggés a 2F,4Me-szubsztituált β -fenilalaninra a VancoShell oszlopon a várakozásoktól eltérően alakult. A görbe alakja arra utal, hogy a vizsgált hőmérséklettartományban változik a retenciós mechanizmus, amely egy viszonylag ritkán leírt jelenség.

vi) Kinetikai vizsgálatok

A vizsgált rendszerek kinetikai jellemzésekor tipikus és atipikus van Deemter görbéket is megfigyeltem. Az eredmények megmutatták, hogy a tányérmagasságok és a görbealakok nem csak a minta és a szelektor szerkezetétől, hanem az eluens összetételétől is függenek.

Az eluens áramlási sebességét változtatva van Deemter analízissel vizsgáltam a szelektor és a minta közötti kinetikai folyamatokat. Minden oszlop két belső átmérőben állt rendelkezésre, 3.0 mm és 2.1 mm, és mindkettőn elvégeztem a kinetikai vizsgálatokat. A kiértékelések során az oszlop belső térfogatától független lineáris áramlási sebességet alkalmaztam, így a különböző belső átmérőjű oszlopok közvetlenül összehasonlíthatóak voltak.

A kinetikai vizsgálatok során olyan eluensrendszereket alkalmaztam, amelyek kisebb viszkozitással rendelkeznek, így széles áramlási sebesség tartományban alkalmazhatóak voltak. A görbék alakja és minimuma függött az oszlop belső átmérőjétől, a minta és szelektor szerkezetétől és az eluens összetételétől is. A prolinszármazékok esetén és néhány esetben a β^2 -aminosavak és β -fenilalaninok esetén megfigyelt atipikus van Deemter görbéket tapasztaltam. Felletti és munkatársai ezt azzal indolokták, hogy a mintamolekula erősen kötődik a szelektorhoz és ezért kis áramlási sebességnél elhanyagolható a minta diffúziója az állófázisban [1].

Az irodalomban közölt tányérmagasságoknál a vizsgált rendszerekben szinte minden esetben nagyobb értékeket kaptam. Fontos kiemelni, hogy méréseim során a gyári UHPLC rendszert nem módosítottam. A belső térfogatok csökkentésével (pl.

kapillárisok cseréjével) optimalizálva a folyadékkromatográfot vélhetően csökkenthetőek a tányérmagasságok.

Hivatkozások

- [1] S. Felletti *et al.*, *J. Chromatogr. A.* **1630**, 461532 (2020).

Tudományos közlemények, előadások és poszterek listája

A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

- i. **D. Tanács**, R. Berkecz, A. Misicka, D. Tymecka, F. Fülöp, D.W. Armstrong, I. Ilisz, A. Péter: Enantioseparation of β -amino acids by liquid chromatography using core-shell chiral stationary phases based on teicoplanin and teicoplanin aglycone
Journal of Chromatography A. 1653 (2021) 462383.
<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2021.462383>.
if.: 4.601
- ii. **D. Tanács**, R. Berkecz, S. Shahmohammadi, E. Forró, D.W. Armstrong, A. Péter, I. Ilisz: Macrocyclic glycopeptides- and derivatized cyclofructan-based chiral stationary phases for the enantioseparation of fluorinated β -phenylalanine analogs
Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 219 (2022) 114912.
<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.114912>.
if.: 3.571
- iii. **D. Tanács**, R. Berkecz, D.W. Armstrong, A. Péter, I. Ilisz: Enantioseparation of α -substituted proline analogs with macrocyclic glycopeptide-based chiral stationary phases immobilized on superficially porous particles of silica applying liquid chromatography with ultraviolet and mass spectrometric detection
Journal of Chromatography A. 1697 (2023) 463997.
<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2023.463997>.
if.: 4.601

Sum if.: 12.773

Más közlemények

- iv. T. Orosz, A. Bajtai, T. Minh Le, **D. Tanács**, Z. Szakonyi, F. Fülöp, A. Péter, I. Ilisz: Chiral high-performance liquid and supercritical fluid chromatographic enantioseparations of limonene-based bicyclic aminoalcohols and aminodiols on polysaccharide-based chiral stationary phases
Biomedical Chromatography. 33 (2019) e4517.
<https://doi.org/10.1002/bmc.4517>.
if.: 1.911
- v. **D. Tanács**, T. Orosz, Z. Szakonyi, T.M. Le, F. Fülöp, W. Lindner, I. Ilisz, A. Péter: High-performance liquid chromatographic enantioseparation of isopulegol-based β -amino lactone and β -amino amide analogs on polysaccharide-based chiral stationary phases focusing on the change of the enantiomer elution order
Journal of Chromatography A. 1621 (2020) 461054.
<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2020.461054>.
if.: 4.601
- vi. A. Bajtai, **D. Tanács**, R. Berkecz, E. Forró, F. Fülöp, W. Lindner, A. Péter, I. Ilisz: High-performance liquid chromatographic evaluation of strong cation exchanger-based chiral stationary phases focusing on stationary phase characteristics and mobile phase effects employing enantiomers of tetrahydro- β -carboline and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline analogs
Journal of Chromatography A. 1644 (2021) 462121.
<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2021.462121>.
if.: 4.601
- vii. **D. Tanács**, T. Orosz, I. Ilisz, A. Péter, W. Lindner: Unexpected effects of mobile phase solvents and additives on retention and resolution of N-acyl-D,L-leucine applying *Cinchonane*-based chiral ion exchangers
Journal of Chromatography A. 1648 (2021) 462212.
<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2021.462212>.
if.: 4.601

- viii. **D. Tanács**, A. Bajtai, R. Berkecz, E. Forró, F. Fülöp, W. Lindner, A. Péter, I. Ilisz: *Cinchona*-alkaloid-based zwitterionic chiral stationary phases as potential tools for high-performance liquid chromatographic enantioseparation of cationic compounds of pharmaceutical relevance
Journal of Separation Science. 44 (2021) 2735–2743.
<https://doi.org/10.1002/jssc.202100264>.
if.: 3.614
- ix. R. Berkecz, **D. Tanács**, A. Péter, I. Ilisz: Enantioselective liquid chromatographic separations using macrocyclic glycopeptide-based chiral selectors
Molecules. 26 (2021) 3380.
<https://doi.org/10.3390/molecules26113380>.
if.: 4.927
- Össz. if.: 37.028**

Poszterek és előadások

- x. **Dániel Tanács**, Ferenc Fülöp, Antal Péter, István Ilisz: Ultrahigh-performance liquid chromatographic enantioseparation of some β^2 -amino acids
26th International Symposium on Analytical and Environmental Problems, 23-24. November 2020., Szeged; Presentation
- xi. **Tanács Dániel**, Berkecz Róbert, Aleksandra Misicka, Dagmara Tymecka, Fülöp Ferenc, Daniel W. Armstrong, Péter Antal, Ilisz István: β^2 -Aminosavak enantioszelektív elválasztása teikoplanin és teikoplanin-aglikon szelektorrall rendelkező héjszerkezetű királis állófázisok segítségével
METT 25, a Magyar Elválasztástudományi Társaság 25 éves jubileumi konferenciája, 18-21. October 2021., Egerszalók; Poster
- xii. **Dániel Tanács**, Róbert Berkecz, Antal Péter, István Ilisz: Enantioselective separations with high- and ultrahigh-performance chiral liquid chromatography stationary phases
27th International Symposium on Analytical and Environmental Problems, 22-23. November 2021., Szeged; Presentation

- xiii. **Dániel Tanács**, Róbert Berkecz, Sayeh Shahmohammadi, Enikő Forró, Daniel W. Armstrong, Antal Péter, István Ilisz: Liquid chromatographic enantioseparation of fluorinated β -phenylalanine analogs utilizing superficially porous particles
33rd International Symposium on Chromatography, 18-22. September 2022., Budapest; Poster
- xiv. **Dániel Tanács**, Róbert Berkecz, Antal Péter, István Ilisz: Enantioselective separations of proline analogs with macrocyclic glycopeptide-based chiral stationary phases
28th International Symposium on Analytical and Environmental Problems, 14-15. November 2022., Szeged; Presentation