

OTKA ZÁRÓJELENTÉS (K 67563)

1. Bevezetés

Az ún. „Contergan” botrány óta mind nagyobb erőfeszítés folyik –főleg a gyógyszeriparban– az egyes izomerek „királishan tiszta” formában való kinyerésére, hiszen az enantiomerek biológiai hatása nagymértékben különbözhet egymástól.

Kutatócsoportunk 1992 óta foglalkozik *alapkutatási* szinten királis vegyületek elválasztásával, korábbi OTKA pályázatok (T 71/91, T 14898, T 029460 és K 14251) anyagi támogatásának felhasználásával. Ezen az alapon született kutatási eredményeink széleskörű hazai és külföldi kapcsolatok kiépítését tették lehetővé, ami alapul szolgálhat a következő évekre is.

2. Célkitűzés

Munkánk során célul tűztük ki folyadékkromatográfias és kapilláris elektroforetikus módszerek fejlesztését különböző biológiai és gyógyszeripari szempontból fontos vegyületek sztereoiszomerjeinek elválasztására, új fejlesztésű királis kolonnák elválasztóképességének tanulmányozását, illetve a különféle királis szelektorok és modellmolekulák közötti kölcsönhatások vizsgálatát a királis elválasztások mechanizmusának mélyebb megismerésére.

3. Vizsgált anyagok és alkalmazott állófázisok

A beszámolási időszak során az általunk vizsgált nemfehérje alkotó aminosavak és egyéb királis vegyületek a következő főbb csoportokba sorolhatók:

α -aminosavak

- fenilalanin, tirozin, 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karbonsav (Tic) analógok (Munkaterv: I, II, III minták)
- β -metil(alkil)-szubsztituált fenilalanin-, tirozin-, ciklohexilalanin-, triptofán- és Tic-analógok (Munkaterv: IV minták)
- *N*-ftaloil-Phe, *N*-ftaloil-Leu, *N*-ftaloil-Val és *N*-ftaloil-benzazepin-karbonsav származékok: **új vegyületek**

β -aminosavak

- alifás és aliciklusos β^3 -aminosavak (Munkaterv: VII és IX)
- aromás β^3 -aminosavak (Munkaterv: VII és IX)
- kondenzált gyűrűs β^3 -aminosavak (Munkaterv: VII és IX)
- alifás β^2 -aminosavak (Munkaterv: VIII)
- aromás és heterociklusos β^2 -aminosavak (Munkaterv: X és XI)

γ -aminosavak (Munkaterv: XII és XIII)

β -laktámok

- 4-arilszubsztituált β -laktámok (Munkaterv: XVII)
- kondenzált gyűrűs β -laktámok (Munkaterv: XVIII)

egy kiralitáscentrumot tartalmazó aminonaftol analógok: Betti bázisok (1-(α -aminobenzil)-2-naftol és (2-(α -aminobenzil)-1-naftol analógok); **új vegyületek**

két kiralitáscentrumot tartalmazó aminonaftol analógok: új vegyületek

egyéb amino-származékok (aminoalkoholok, aminosav-amidok, hidroxil-aminosavak, stb): **új vegyületek**

opioid peptidek

Ezen aminosavak egy részének és a peptideknek a szintézise flamand-magyar együttműködés keretében valósult meg Dirk Tourwé (Vrije Universiteit Brussel), Tóth Géza (SzBK) közreműködésével. A β -laktámok, β^3 - és γ -aminosavak, Betti-bázisok, aminonaftol analógok Fülöp Ferencsel (SZTE, Gyógyszerkémiai Intézet), β^2 -aminosavak Aleksandra Misickával (University of Warsaw), a triptofán analógok János Sápival (Reims), a *meso*-

diaminopimelinsav Tóth Gáborral (SZTE, Orvosvegytani Intézet) való együttműködés eredménye.

Az alkalmazott királis kolonnák:

- makrociklusos glikopeptidok: teikoplanin, teikoplanin aglikon, risztocetin A, vankomicin és vankomicin aglikon alapvázú Chirobiotic T, T₂ és TAG, Chirobiotic R, Chirobiotic V és VAG
- koronaéter alapvázú: (+)-(18-korona-6)-2,3,11,12-tetrakarbonsav-alapú
- α - és β -ciklodextrin (CD) alapvázú
- cellulóz- és amilóz alapvázú

4. Eredmények

α -Aminosav enantiomerek királis analízise

N-ftaloil-Phe, -Val, -Leu, -Trp és *N*-ftaloil-benzazepin-karbonsav dipeptidmimetikumok enantiomerjeinek elválasztását makrociklusos glikopeptid Chirobiotic T, T₂, TAG, R és cellulóz alapú Chiralcel OD-RH oszlopon valósítottuk meg. Mindkét kolonna típus hatékonynak bizonyult az aromás aminosavak elválasztásában, míg az alifás oldallánccal rendelkezők kevésbé váltak el.

Phe, Tyr és Tic analógok enantiomerjeire nagy szelektivitás mutatkozott új fejlesztésű α -, acetilezett- β és 2,6-dinitrofenil- β -ciklodextrin kolonnák alkalmazásával. A Tic analógok különösen nagy szelektivitást mutattak acetilezett- β -CD állófázisokon.

A Phe, Tyr és Tic analógok, a β -Me- és β -alkil-szubsztituált Phe, Tyr, Tic és Trp analógok (két kiralitáscentrum) CE elválasztását külön fejezetben tárgyaljuk.

β - és γ -Aminosav enantiomerek királis analízise makrociklusos glikopeptid alapú állófázisokon

Fordított fázisú körülmények között vizsgáltuk β^2 -, β^3 -, és γ -aminosav enantiomerek elválasztását makrociklusos glikopeptid szelektorral rendelkező Chirobiotic T, T₂, TAG és R állófázisokon. Az alkil-oldallánccal rendelkező β^3 -aminosavak esetén a MeOH térfogatarányának növekedésével párhuzamosan nagymértékben növekedett a retenciós faktor. Ennek magyarázata vélhetően a solvatációs viszonyokban rejlik, melyet újabban HILIC (hydrophilic interaction) hatásként emleget az irodalom. Az aromás szubsztituenszt tartalmazó β^3 -aminosavak esetén a *k'* értékei minimum jellegű görbét írtak le. A minimum pont utáni növekedés a *k'* értékekben a MeOH térfogatarányának növekedésével, hasonlóan magyarázható, mint az alifás oldalláncú vegyületeknél.

A vizsgált γ -aminosav minták viselkedése a szerves módosító térfogatarányának változásával hasonló jellegű volt, mint az alifás oldalláncú β -aminosavak esetén. A β -aminosavakon lévő funkciós csoportok helyzetétől, illetve az oldallánc helyzetétől és jellegétől függetlenül, az α és *R_S* értékekre általánosan igaz volt, hogy a MeOH-ban gazdagabb mozgófázis esetén nagyobbak. A γ -aminosav sztereoizomerek esetén a szelektivitás kismértékű növekedésével a felbontás értékei határozottabban növekedtek az eluens MeOH tartalmának növekedésével.

A molekulaszerkezet és kromatográfias viselkedés közti összefüggést vizsgálva a β^2 - és β^3 -aminosavakon lévő oldalláncok szerkezete és azok elhelyezkedése illetve a gyűrű mérete nagymértékben kihat a szelektorokon lévő zsebek és a molekulák között kialakuló kölcsönhatás erősségére.

A szelektív és nemszelektív kölcsönhatások megkülönböztetése valamint a teikoplaninon lévő cukorrészek szerepének tisztázása a királis elválasztás jobb megértéséhez járult hozzá.

Termodinamikai jellemzőket határoztunk meg az elválasztás mechanizmusának mélyebb megértése érdekében.

Ciklikus β -aminosavak, úgymint 2-aminomono- és dihidroxiciklopentánkarbonsav, 2-amino-dihidroxiciklohexánkarbonsav valamint monoterpén-vázás 2-aminokarbonsavak enantiomerjeinek elválasztását Chirobiotic T, T₂, TAG és R állófázisokon oldottuk meg. Vizsgáltuk a pH, a szerves módosító minőségének és mennyiségének, a hőmérsékletnek valamint a minták szerkezetének hatását a kromatográfiás adatokra. A hőmérsékletfüggésből nyert termodinamikai adatok és a kémiai szerkezettől való függés alapján néhány mechanisztikus következtetést vontunk le az elválasztás mechanizmusára vonatkozóan.

β -Aminosav enantiomerek elválasztása koronaéter szelektort tartalmazó állófázisokon

A (+)-(18-korona-6)-2,3,11,12-tetrakarbonsav királis szelektort tartalmazó koronaéter állófázison 3-aril-szubsztituált β^3 -aminosav enantiomerek elválasztását tanulmányoztuk. Az eluensösszetétel vizsgálatakor a mozgófázisban a MeOH-tartalom növelésével nőtt a visszatartás, azonban ez a hatás kedvezőtlenül befolyásolta a királis megkülönböztetési folyamatot. A mozgófázishoz adagolt sav koncentrációjának növelésével jelentős retenciósökkenést tapasztaltunk, amit a β^3 -aminosav és a szelektor karboxilcsoportja disszociációjának visszaszorulásával és a savból származó anion ellenion hatásával értelmeztünk. A szubsztituensek helyzetét vizsgálva, a *meta*- és a *para*-helyzetű szubsztitúció bizonyult a legkedvezőbbnek, míg az *orto*-szubsztituált vegyületek enantiomerjei, valószínűleg szterikus gátlás miatt, nehezen voltak elválaszthatók.

Az alifás és aliciklusos β^3 -aminosav enantiomerek elválasztásának módszerét szintén (+)-(18-korona-6)-2,3,11,12-tetrakarbonsav királis szelektort tartalmazó koronaéter állófázison dolgoztuk ki. Az eluensösszetétel hatásának vizsgálatakor a mozgófázis nagyobb szerves módosító tartalma nagyobb visszatartást, szelektivitást és felbontást eredményezett. A visszatartásban és a királis megkülönböztetési folyamatban az aminosavak nagyobb térkitöltésű alifás oldalláncai jelentősen csökkentették az enantiomer-koronaéter komplex stabilitását, kisebb retenciót eredményezve, azonban a kialakuló gyengébb nemkirális kölcsönhatások nem csökkentették az enantioszelektivitást.

Az alifás és aromás β^2 -aminosav enantiomerek elválasztására módosított állófázison dolgoztunk ki módszereket. Az eluensösszetétel vizsgálatakor megállapítottuk, hogy a szerves komponens minősége és mennyisége eltérő módon befolyásolta az alifás és aromás oldalláncú enantiomerek elválasztását. A mozgófázisban lévő sav minősége és koncentrációja csak a nem királis kölcsönhatások kialakítására volt jelentős hatással. A királis megkülönböztetési folyamat és az enantiomerek szerkezete közötti kapcsolat vizsgálatakor megállapítottuk, hogy az aromás gyűrű meghatározó a királis kölcsönhatások kialakításában, tovább a *meta*-helyzetű szubsztitúció esetében nagyobb szelektivitás és felbontás értékek voltak megfigyelhetők.

Az alifás és aromás oldalláncot tartalmazó β^2 -aminosav enantiomerek elválasztását a szilikagélhez hosszú szénláncsal rögzített (+)-(18-korona-6)-2,3,11,12-tetrakarbonsav koronaéter alapú állófázison is vizsgáltuk. A kromatográfiás viselkedés nagymértékben függött az eluensben lévő sav és alkohol minőségétől és mennyiségétől. Hasonló módon az antibiotikum állófázisokhoz, termodinamikai adatok alapján azt találtuk, hogy az elválasztás entalpiavezérelt, azaz az alacsony hőmérsékletű elválasztás a kedvező.

β -Aminosav enantiomerek elválasztása derivatizált β -ciklodextrin szelektort tartalmazó állófázisokon

A π -savas- π -bázikus kölcsönhatások szerepének vizsgálatához π -bázikus jellegű 3,5-dimetilfenilkarbamát- β -CD és π -savas jellegű 2,6-dinitro-4-trifluorometilfenil-éter- β -CD szelektorokat alkalmaztunk. A vizsgált vegyületek alifás oldalláncú, aliciklusos és kondenzált gyűrűs β^3 -aminosav enantiomerek voltak, melyeknek egyrészt 3,5-dinitribenzoil másrészt 3,5-dimetilbenzoil származékát állítottuk elő. A π -savas jellegű 3,5-dinitribenzoil származékok a π -bázikus jellegű 3,5-dimetilfenilkarbamát- β -CD szelektoron míg a π -bázikus jellegű 3,5-

dimetilbenzoil származékok a π -savas jellegű 2,6-dinitro-4-trifluorometilfenil-éter- β -CD szelektoron mutattak kiemelkedő szelektivitást.

β^3 -aminosav enantiomerek tömegspektrometriás megkülönböztetése

A β^3 -aminosavak gázfázisú királis megkülönböztetési folyamatát ioncsapda tömegspektrométerrel vizsgáltuk, α -aminosav referens enantiomerek (**ref**) segítségével, amelyek a Cu^{II} és Ni^{II} központi fémiont tartalmazó $[\text{M}^{\text{II}}(\text{ref})_2(\text{A}_R \text{ vagy } S)\text{-H}]^+$ trimer komplexekben a királis környezet megteremtéséhez szükségesek (ahol: „**A**” vizsgált β -aminosav). Megállapítottuk, hogy a fenilcsoportot tartalmazó α -aminosav enantiomerek azon β^3 -aminosavak esetében voltak hatékonyak, amelyek királis szénatomjához szintén fenilcsoport kapcsolódott. Hasonló összefüggést találtunk a benzilgyűrűt tartalmazó referencia enantiomerek és a szintén benzilgyűrűt tartalmazó β^3 -aminosavak között.

β -Laktám enantiomerek elválasztása makrociklusos glikopeptid alapú állófázisokon

4-arilszubsztituált β -laktámok enantiomerjeit makrociklusos glikopeptid alapú Chirobiotic T és TAG királis állófázisokon választottuk el. Összehasonlítva a két oszlopot, Chirobiotic TAG esetében nagyobb szelektivitási tényező és felbontás értékeket kaptunk. Megállapítottuk, hogy a mozgófázis szerves komponensének növelésével jelentősen csökkent az enantiomerek visszatartása mind a két állófázison. A szelektivitási tényező maximum görbe szerint változott, a felbontás 100% MeOH esetén volt a legjobb. Az elválasztás során enantiomerek elúciós sorrendjét is meghatároztuk, egységesen $S < R$ sorrendet kaptunk.

A kondenzált gyűrűs β -laktám (és β -aminosav) enantiomerek elválasztását öt makrociklusos glikopeptid alapú királis szelektort tartalmazó királis állófázisokon oldottuk meg. A vizsgálatok fordított fázisú, poláris-szerves és poláris-ionos körülmények között történtek. Az elválasztási tényezőkből számolt $\Delta_{\text{TAG-T}}[\Delta(\Delta G^\circ)]$ értékek jól mutatták, hogy Chirobiotic T esetében a szelektoron található cukorrészek kedvezőtlenül befolyásolták a királis megkülönböztetést.

β -Laktám enantiomerek elválasztása ciklodextrin alapú állófázisokon

4-arilszubsztituált és kondenzált gyűrűs β -laktám enantiomerek elválasztását 3,5-dimetilfenilkarbamoil β -CD (Cyclobond DMP) és új fejlesztésű permetil- β -CD, β -CD és R,S -hidroxipropil- β -CD szelektorokon valósítottuk meg. A Cyclobond DMP oszlop mind fordított, mind normál fázisban míg a permetil- β -CD fordított fázisban igen jó elválasztást mutatott a β -laktámok esetében. Az új β -CD fázisok jelentős komplementaritást mutattak a β -laktám enantiomerek elválasztása során. A halogén-szubsztituált β -laktám- β -CD komplex stabilitási állandója és a szelektivitás között korrelációt állapítottunk meg.

β -Laktám enantiomerek elválasztása módosított poliszacharid szelektort tartalmazó állófázisokon

Kromatográfias módszert fejlesztettünk β -laktám enantiomerek közvetlen elválasztására, normál fázisú körülmények között. Az alkalmazott mozgófázis n -heptán/alkohol változó összetételű elegye volt. A királis analízist AmyCoat és CelluCoat oszlopokon valósítottuk meg, melyek szelektora amilóz-*trisz*-(3,5-dimetilfenilkarbamát) és cellulóz-*trisz*-(3,5-dimetilfenilkarbamát) volt. A mozgófázisban lévő alkohol minőségének és mennyiségének változtatásával optimalizáltuk a sztereoizomerek elválasztását. Az alkohol arányának növekedésével párhuzamosan a retenciós faktor nagymértékben csökkent, miközben a szelektivitás és felbontás értékeinek változása különböző volt.

A molekulaszervezet és kromatográfias viselkedés közti kapcsolatot állapítottunk meg. Azon vegyületek esetén, melyek kettős kötéssel vagy aromás rendszerrel rendelkeztek, nagyobb visszatartást és a legtöbb esetben nagyobb szelektivitást és felbontást kaptunk. A

szerkezet befolyását a királis felismerésre jól jelzi, hogy a *para* helyzetben szubsztituált vegyületnél nem volt lényeges különbség a szelektivitásban és felbontásban a két szelektort vizsgálva, míg az *orto* helyzetű szubsztitúció esetén a CelluCoat oszlop, a *meta* helyzetű szubsztitúció esetén pedig az AmyCoat oszlop bizonyult hatékonyabbnak.

Egy (Betti-bázis) illetve két aszimmetriacentrummal rendelkező aminonaftol enantiomerek elválasztása módosított poliszacharid szelektort tartalmazó állófázisokon

Normál fázisú körülmények között egy és két aszimmetriacentrummal rendelkező aminonaftol analógok sztereoizomerjeinek elválasztására dolgoztunk ki módszereket. Az egy kiralitáscentrummal rendelkező vegyületek (Betti-bázisok) enantiomerjeit 3,5-dimetilfenilkarbamáttal módosított cellulóz alapú oszlopokon (Kromasil CelluCoat, Chiralcel OD-H) választottuk el.

A két kiralitáscentrumot tartalmazó aminonaftol analógok enantiomerjeit és diasztereomerjeit 3,5-dimetilfenilkarbamáttal módosított cellulóz alapú (Kromasil CelluCoat, Phenomenex Lux Cellulose1) valamint 3,5-dimetilfenilkarbamáttal módosított amilóz alapú (Kromasil AmyCoat) és 5-klór-2-metilfenilkarbamáttal módosított amilóz oszlopon (Phenomenex Lux Amylose2) kolonnákon sikerült elválasztani.

Az eluensösszetétel, az alkohol minőségének és mennyiségének változtatásával optimalizáltuk az elválasztást. Az alkohol mennyiségének növelésével tipikus normál fázisú viselkedés volt tapasztalható, azaz az eluens erősségének növekedésével csökkent a sztereoizomerek oszlopon való tartózkodásának ideje, miközben a szelektivitás és felbontás változása a különböző oszlopokon eltérő volt.

A molekulaszervezet, a vegyületek szubsztituenseinek minősége, helyzete jelentősen befolyásolta a kromatográfiás viselkedést. Megállapítottuk, hogy Betti-bázisok esetén a szelektivitás, de főleg a retenció faktor értéke függ az alkil-csoport térkitöltésétől. A k_1' és α értékeket a Meyer (V^d) paraméter (a szubsztituens térkitöltésére jellemző adat) függvényében ábrázolva összefüggést állapítottunk meg az alkil-csoport mérete és k_1' és α között.

Két aszimmetriacentrumot tartalmazó aminonaftol analógok esetén az aromás gyűrű mérete (fenil, naftil) és a *N*-heteroatom helyzete jelentős hatással volt a kromatográfiás viselkedésre. A fenil-naftil-szubsztituált 2-naftol analógok elválasztásának hőmérsékletfüggése esetén érdekes viselkedést figyeltünk meg. A szobahőmérséklethez viszonyítva kisebb és nagyobb hőmérsékleten megfordult az elúciós sorrend és alapvonalra történő elválasztás volt elérhető. Bár a jelenséget többen megfigyelték, alapvonalra történő elválasztást kis és nagy hőmérsékleten mindössze két-három közleményben írtak le az irodalomban.

Betti-bázisok esetén néhány esetben, míg két aszimmetriacentrumú aminonaftol analógok esetén minden esetben meghatároztuk az elúciós sorrendet.

Kapilláris elektroforetikus módszer alkalmazása királis vegyületek elválasztására

α -Aminosav enantiomerek (Phe, Tyr és Tic-analógok) kapilláris elektroforetikus elválasztását szulfatált α -CD, szulfatált β -CD és karboximetil- β -CD királis adalékok segítségével oldottuk meg. A királis szelektor koncentrációjának növelése javította az elválasztást. A pH növelése mind az analízis időt mind a felbontást csökkentette. Szerves adalék (metanol) adagolása csökkentette a felbontást.

Két kiralitáscentrumot tartalmazó β -MePhe, β -MeTyr, β -MeTic, β -MeTrp és különböző β -alkil- és aril-szubsztitult Trp analógok királis CE elválasztásában szulfopropil- α -CD, természetes β -CD, 2 és 4-szubsztitúciós fokú szulfopropil- β -CD szelektorokat alkalmaztunk. Vizsgáltuk a szelektor, a pufferkoncentráció (acetát, foszfát, borát), a pH és az alkalmazott feszültség hatását az elválasztásra. A β -Me-Phe, -Tyr és -Trp analógok esetén a 4-szubsztitúciós fokú szulfopropil- β -CD borát és acetát pufferben míg a β -MeTic természetes β -

CD acetát pufferben bizonyult a legalkalmasabbnak, a 4 enantiomer egyidejű elválasztásában.

4-aril-szubsztituált és kondenzált gyűrűs β -laktám analógok királis CE elválasztásában különböző ciklodextrin származékokat alkalmaztunk. A szelektor, a puffer koncentráció (acetát, foszfát, borát), a pH és az alkalmazott feszültség hatását vizsgálva a szulfatált α -CD, szulfatált β -CD és karboximetil- β -CD királis adalékok alkalmazásánál hasonló eredményeket kaptunk, mint a fentebb említett α -aminosavak esetén azzal a különbséggel, hogy itt a szulfatált α -CD bizonyult a legalkalmasabbnak.

Kombinált rendszerekben a szulfobutil- β -CD-t és permetilezett- β -CD-t együttesen tartalmazó elektrolitok az összes vizsgált β -laktám enantiomerek elválasztásában hatékonyak bizonyultak.

Az egy kiralitáscentrumot tartalmazó aminonaftol analógok (Betti-bázisok) kapilláris elektroforetikus elválasztását α - és β -CD-szulfát királis adalék alkalmazásával kíséreltük meg. A kísérleti körülmények (szelektor-, puffer-koncentráció (acetát, foszfát, borát), a pH, az alkalmazott feszültség) bármilyen változtatása csak részleges elválasztáshoz vezetett. Ebben az esetben az α - és β -CD-szulfáthoz kevert királis koronaéter [(S,S)-dimetilpiridino-18-korona-6] együttes alkalmazásával értünk el sikeres elválasztást.

Peptidok analízise

A fentebb említett aminosavak Boc és/vagy Fmoc származékai főleg opioid peptidekbe kerülnek beépítésre (Flamand-magyar TÉT projekt része). Új δ -antagonista TIPP (Tyr-Tic-Phe-Phe) és az újonnan felfedezett μ -agonista endomorfín-1 és -2 (Tyr-Pro-Trp-Phe és Tyr-Pro-Phe-Phe) módosítására elsősorban konformációsán gátolt és β -aminosavakat alkalmaztunk. Mivel a peptidszintézis a legtöbb esetben racém aminosavakkal történt illetve a szintézis során racemizáció lépett fel, elsődlegesen szükséges volt a peptid diasztereomerek kromatográfiás elválasztására, majd az aminosavak konfigurációjának meghatározása. Ezen munkák megvalósításában, a szintézisek kivitelezésével, Dirk Tourwé, Fülöp Ferenc és Tóth Géza működött közre. A fentiekben vizsgált aminosavak többségét biológiai hatású TIPP és endomorfín analógokba építettük be.

Köszönettel tartozom az OTKA Zsűrinek az 1991 óta folyamatosan nyújtott támogatásért, mellyel lehetővé tette egy új kutatási irányzatnak az SZTE, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszékén való meghonosítását. Ezzel egyrészt lehetővé vált a külföldi kapcsolatok kialakítása és megerősítése, másrészt a kromatográfiás módszerek oktatásának kutatási háttere is megvalósult. A 2006-ban elnyert támogatás (K 67563) lehetőséget nyújtott e tématerület további művelésére és bővítésére.

A kutatási témával kapcsolatos már megjelent és elfogadott közlemények a „Közlemények” részben található, melyek száma: **46**. Ebből mindössze **2** konferencia „Abstract” melyek nem jelentek meg folyóiratban és **3** könyvfejezet. A közlemények **összesített impakt faktora: ≈ 105** . A nemzetközi és hazai előadások és poszterek száma: **35**.

Megjegyzés: A csoport publikációs tevékenységét a 2010-es Részjelentés alapján a Kémia I Zsűri akkori elnöke, Joó Ferenc akadémikus kiemelkedőnek tartotta. Sajnálatosan az alap kutatás folytatását jelentő 2011-es OTKA pályázatot (K 100172) a Kémia I Zsűri ugyan támogatásra érdemesnek tartotta (köszönet érte), de a **Reviewer 4** elutasító bírálata és az ehhez kapcsolódó nyilvánvalóan alacsony pontszám ezt nem tette lehetővé.

Dr. Péter Antal
egyetemi tanár
témavezető