ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის

სახელმწიფო უნივერსიტეტი

თინიკო ელბაქიძე

ზოგიერთი ახალი ქირალური სულფოქსიდის ენანტიომერების დაყოფა ჰექსანი-ეთანოლის ტიპის მოძრავი ფაზებით მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში

ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი,

სპეციალობა-ქიმიური ექსპერტიზა

ნაშრომი შესრულებულია ქიმიის მაგისტრის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

ხელმძღვანელი: ბეჟან ჭანკვეტაძე, ქიმიის მეცნიერებათა დოქტორი, საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის აკადემიკოსი, ფიზიკური და ანალიზური ქიმიის კათედრის სრული პროფესორი

თბილისი 2017

შინაარსი

ანოტაცია 3

შესავალი 5

ლიტერატურული ნაწილი 7

ქირალური ნივთიერეების დაყოფის მნიშვნელობა..7

სტერეოიზომერია...7

ენანტიომერულად სუფთა ქირალურ ნივთიერებათა მიღების ხერხები.............9

სუფთა ენანტიომერების მიღება რაცემატიდან..11

ბუნებრივი ქირალური ნივთიერებები...11

ქრომატოგრაფიული მეთოდები...10

ქრომატოგრაფიული დაყოფის მახასიათებელი პარამეტრები...............................13

ენანტიომერების დაყოფა მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიის მეთოდით...15

პოლისაქარიდების ეთერები და კარბამატები, როგორც ქირალური სტაციონალურიფაზები..15

პოლისაქარიდების ფენილკარბამატებზე ქირალური დაყოფის მექანიზმი...17

ექსპერიმენტული ნაწილი..18

კვლევის მეთოდიკა..19

შედეგები და განსჯა...19

დასკვნები...45

გამოყენებული ლიტერატურა..46

ანოტაცია

ნაშრომის მთავარი მიზანია ქირალური სულფოქსიდების ენანტიომერების დაყოფის შესწავლა მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში.

ენანტიოსელექტივობის კვლევა განსაკუთრებით აქტუალური საკითხია თანამედროვე ფარმაცევტულ მრეწველობაში, რადგან სინთეზურად მიღებული სამკურნალო საშუალებების 50 % -ზე მეტი ქირალური ნივთიერებაა და არსებობს რაცემატის სახით, რომელიც შეიცავს თანაბარი რაოდენობით ენანტიომერებს, ოპტიკურ იზომერებს. განსაკუთრებით საინტერესო ისაა, რომ მიუხედავად მსგავსი სტრუქტურული ფორმულისა, ენანტიომერებს განსხვავებული ბიოლოგიური აქტივობა ახასიათებთ. როგორც წესი, მხოლოდ ერთი ენანტიომერი ხასიათდება ფარმაკოლოგიური აქტივობით. ხშირად მეორე ენანტიომერი განაპირობებს პრეპარატის არასასურველ გვერდით ეფექტებს, ასევე შეიძლება იყოს ტოქსიური. არასასურველი ენანტიომერის მოცილება მნიშვნელოვნად ზრდის პრეპარატის ეფექტურობას და უსაფრთხოობას.

წინამდებარე ნაშრომში შესწავლილ იქნა ენანიოსელექტივობასა და ქირალური ნივთიერების / ქირალური სელექტორის ქიმიურ სტრუქტურას შორის კავშირი . ამ მიზნით დავასინთეზეთ 27 ქირალური სულფოქსიდი (რომელთაგანაც ზოგიერთი ლიტერატურაში ჩვენს კვლევებამდე აღწერილი არ ყოფილა და პირველად იქნა დასინთეზებული) და 14 არაკომერციული ქირალური სელექტორი ცელულოზას ფენილკარბამატების საფუძველზე. შევისწავლეთ ქირალური სულფოქსიდების ენანტიომერების დაყოფები სითხურ ქრომატოგრაფიაში ჰექსანი-ეთანოლის ტიპის მოძრავი ფაზების გამოყენებით.

ამ კვლევების საფუძველზე შეიძლება მოვახდინოთ გარკვეული დასკვნების გაკეთება ენანტიომერული ნარევების დაყოფის მექანიზმის შესახებ და განვახორციელოთ დაყოფის პროცესის ოპტიმიზაცია.

Summary

The aim of the project is the study of enantioseparation of chiral sulfoxides in High Performance Liquid Chromatography.

Study of enantioselectivity is now a top-class subject for academic research and in modern pharmaceutical industry, as about more than 50 % of the drugs currently in use are chiral compounds and important part of them are racemates consisting of an equimolar mixture of two enantiomers, stereoisomers with differences biological activities. In m any cases, one enantiomer is the active pharmaceutical ingredient while the other inactive enantiomer shows unwanted side effects or even toxic effects.

The goal of the present study was to investigate structure-enantioselectivity relationship for some newly synthesized chiral sulfoxides on polysaccharide-based chiral selectors in high-performance liquid chromatography. For this purpose together with new chiral sulfoxides also 16 non-commercial cellulose-phenylcarbamate-based chiral selectors were synthesized.

Based on these studies some conclusions can be made on the mechanism of enantiomer separation and the process can be further

შესავალი

ენანტიომერული ნარევების დაყოფა წარმოადგენს თანამედროვე ქიმიის ერთ-ერთ აქტუალურ პრობლემას როგორც პრაქტიკული, ისე თეორიული თვალსაზრისით. ენანტიომერების დაყოფის აუცილებლობა განპირობებულია იმით, რომ ქირალური ქიმიური ნივთიერებების ენანტიომერული ფორმები ხშირ შემთხვევაში განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან ბიოლოგიური მოქმედებით. ეს ეხება როგორც ქირალურ სამკურნალო საშუალებებს, აგრეთვე საკვები პროდუქტების დანამატებს, სასოფლო-სამეურნეო დანიშნულების შხამქიმიკატებს (ჰერბიციდები, პესტიციდები) და ა.შ. გარდა ამისა, ენდოგენური ქირალური ნივთიერებების ენანტიომერული შედგენილობის შესწავლის საფუძველზე შეიძლება გაკეთდეს დიაგნოსტიკური თვალსაზრისით მნიშვნელოვანი დასკვნები, მოხდეს ნიმუშების ასაკის დადგენა, რაც ძალიან მნიშვნელოვანია როგორც არქეოლოგიურ, ისე კრიმინალისტურ ანალიზში.

ენანტიომერები იდენტურები არიან ქიმიური და ფიზიკური თვისებებით. გამონაკლისს წარმოადგენს ბრტყლად პოლარიზებული სინათლის ბრუნვის კუთხის ნიშანი. ისინი ერთმანეთისგან განსხვავდებიან მხოლოდ ატომთა ჯგუფების განლაგებით სივრცეში.

ენანტიომერების მსგავსება განაპირობებს მათი დაყოფის სირთულეს. მხოლოდ მე-20 საუკუნის 60-იანი წლებიდან მოხერხდა ენანტიომერების პირველი ინსტრუმენტული დაყოფა გაზური ქრომატოგრაფიის მეთოდის გამოყენებით. 70-იანი წლებიდან ამ მიზნით გამოყენებული იქნა აგრეთვე სითხური ქრომატოგრაფიის მეთოდებიც . ენანტიომერული ნარევების დაყოფის ძირითად საშუალებას წარმოადგენს მათი განსხვავებული შეკავება ქრომატოგრაფიული სვეტზე, რომელიც შევსებულია ქირალური სტაციონარული ფაზით. ქირალური სტაციონარული ფაზა თავის მხრივ შესდგება ინერტული სარჩულისაგან (როგორც წესი სილიკაგელი), რომელზეც დამაგრებულია ქირალური სელექტორი. ახალი ტიპის ქირალური სელექტორები მიება და მათ მიერ ენანტიომერების დაყოფის უნარის შეფასება ქირალური ანალიზის ერთ-ერთ აქტუალურ სფეროს განეკუთვნება.

წინამდებარე კვლევის მიზანი იყო ახლად სინთეზირებული ქირალური სულფოქსიდების ენანტიომერების დაყოფის შესწავლა ახლად დამზადებულ 16 ქირალურ სელექტორზე. ეს სვეტები არაკომერციულია და ჯერ კიდევ კვლევის საგანია. ახალი ქირალური სელექტორები მომზადდა წინამდებარე პროექტისთვის. ქირალური სულფოქსიდების და სელექტორების სტრუქტურისა და ქიმიური თვისებებისა სისტემატური ცვლილებით ის ნივთიერებები და

სვეტები გამოიყო, რომლებიც ხასიათდება მაღალი სელექტიურობით. ამ ნაშრომში წარმოდგენილია მხოლოდ მეთილ- და ქლორ-მეთილ- ჩანაცვლებული ქირალური სელექტორები და მათი ცვლილებით გამოვლენილი კანონზომიერებები.

1.ლიტერატურული ნაწილი

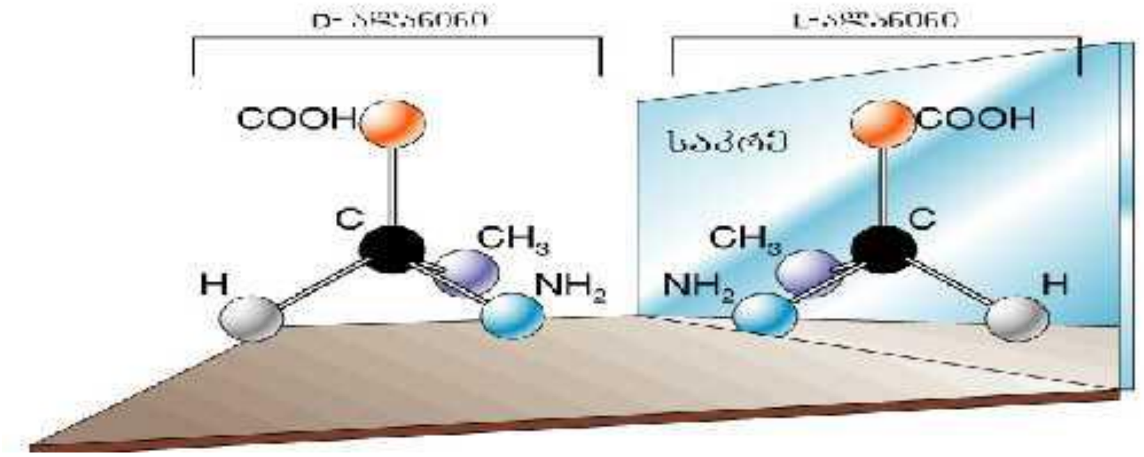
1.1 ქირალური ნივთიერებების დაყოფის მნიშვნელობა

სამკურნალწამლო საშუალებების ნახევარზე მეტი შეიცავს ერთ ქირალურ ცენტრს მაინც. მიუხედავად ენანტიომერების ქიმიური და ფიზიკური თვისებების იდენტურობისა, ისინი ავლენენ მკვეთრად განსხვავებული ბიოაქტივობებს, როგორებიცაა ფარმაკოლოგიური, ტოქსიკოლოგიური, ფარმაკოკინეტიკური და მეტაბოლიტური აქტივობები. უკეთეს შემთხვევაში ერთი ენანტიომერის სასარგებლო აქტივობა გაცილებით მეტია ვიდრე მეორის. ხშირ შემთხვევებში არასამკურნალო ენანტიომერს არ გააჩნია შესამჩნევი ფიზიოლოგიური აქტივობა და მხოლოდ უსარგებლო მინარევია, ლიტერატურაში აღერილია აგრეთვე, შემთხვევები, როდესაც მეორე ენანტიომერს გააჩნია ტოქსიკური ან სხვა ტიპის მავნე ზემოქმედება.

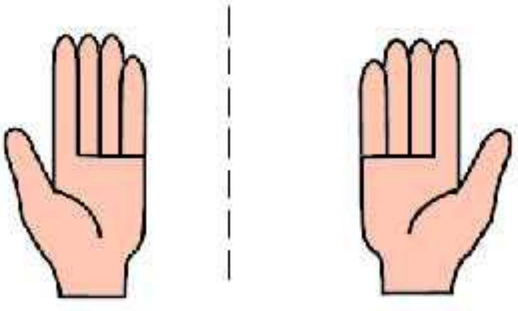
1.2 სტერეოიზომერია

სტერეოიზომერია–იზომერიის ფორმაა,რომლის დროსაც ნივთიერებათა მოლეკულებს გააჩნია
ატომთა ქიმიური ბმების ერთნაირი მიმდევრობა, მაგრამ ამ ატომთა განსხვავებული ურთიერთმდებარეობა სივრცეში. არსებობს მოლეკულები, რომელთაც არ გააჩნია სიმეტრიის სიბრტყე. ასეთი ორგანული მოლეკულები შეუთავსებადია თავის სარკულ გამოსახულებასთან. ამ
თვისებას ეწოდება ქირალობა, ხოლო თვით მოლეკულებს-ქირალური.

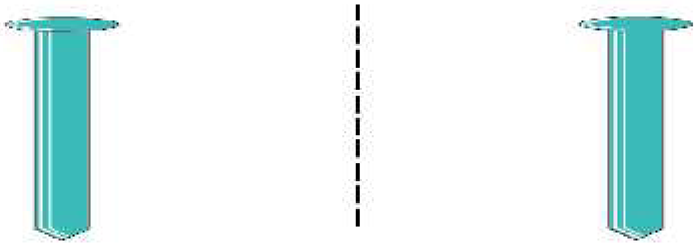
სურ. 1. ქირალური მოლეკულა



“ქირალობა” ძველ ბერძნული სიტყვაა და ხელს ნიშნავს. „ქირალობა“ ნიშნავს რომ ნებისმიერი ორი
საგანი ერთმანეთის მიმართ ისეთ მდგომარეობაშია როგორც მარჯვენა და მარცხენა ხელი.ისინი
ერთმანეთის სარკისებური გამოსახულებებია,რომელთა შეთავსება სივრცეში ვერ ხერხდება.



მოლეკულის ქირალობა განპირობებულია მასში ქირალობის ცენტრის არსებობით.თუმცა შეიძლება, მოლეკულაში არსებობდეს ქირალობის ორი ცენტრიც კი მაგრამ მას გააჩნდეს სიმეტრიის სიბრტყე, ე.ი იყოს აქილარული.



სტერეოიზომერების განმასხვავებელი კრიტერიუმი არის, ენერგეტიკული ბარიერი (ე.წ. აქტივაციის ენერგია) რაც განაცალკავებს ორ იზომერს და რომელიც დაძლეულ უნდა იქნას მათი ურთიერთგადასვლის დროს. აქ შესაძლებელია გვქონდეს ორი შემთხვევა:
1) კონფიგურაციული იზომერია, ეს ის შემთხვევაა, როდესაც ორ იზომერს შორის ურთიერთგარდაქმნის ენერგეტიკული ბარიერი მაღალია, შესაბამისად იზომერები სტაბილურიადროში.

2) კონფორმაციულის შემთხვევაში, კი ენერგეტიკული ბარიერი დაბალია, შესაბამისად ამ ტიპის იზომერები არიან ლაბილურები დროში.

ენერგეტიკული კრიტერიუმის შემთხვევაში შედარებით რთულია ზღვარის პოვნა კონფიგურაციულ და კონფორმაციულ იზომერებს შორის.

სტერეოიზომერებს აგრეთვე ყოფენ ენანტიომერებად და დიასტერეომერებად.

სტერეიზომერებს-რომელთა მოლეკულები ისე შეესაბამება ერთმანეთს როგორც საგანი და მისი სარკული გამოსახულება და აქვთ განსხვავებული ფიზიკური და ქიმიური თვისებები დიასტერეომერებს უწოდებენ.

1.3 ენანტიომერულად სუფთა ქირალურ ნივთიერებათა მიღების ხერხები

ძირითადად არსებობს სუფთა ენენტიომერების მიღების სამი წყარო:

1.1. რაცემატი

1.2. ბუნებაში არსებული ქირალური ნივთიერებები;

1.3. პროქილარული ნივთიერებები

1.3.1. სუფთა ენანტიომერების მიღება რაცემატიდან

ენანტიომერულად სუფთა ქირალურ ნივთიერებათა მიღების ყველაზე

გავრცელებული და კლასიკური მეთოდი არის რაცემული ნარევების დაყოფა. სუფთა ენანტიომერის მიღება რაცემატიდან შესაძლებელია: დიასტერეომერული კრისტალიზაციით,

კინეტიკური დაყოფით, სპონტანური კრისტალიზაციით ან მემბრანული ტექნოლგიით.

1. დიასტერეომერული კრისტალიზაციის ჩასატარებლად აუცილებელია

ენანტიომერული ნარევი გადავიყვანოთ დიასტერეომერულ ნარევში. ამისთვის რაცემატს შეგვიძლია დავამატოთ ქირალური რეაგენტის ენანტიომერულად სუფთა ფორმით, რის შედეგადაც რაცემატს გადავიყვანთ დიასტერეომერულ ნაწარმში და მიიღება ნარევი.მიღებული დიასტერეომერები წარმოადგენენ არაკოვალენტურად დაკავშირებულ კომპლექსებს და მათი ისევ ენანტიომერში გადაყვანა დაყოფის შემდეგ მარტივი პროცესია.

დიასტერეომერული კრისტალიზაცია წარმატებით გამოიყენება, მაგრამ ამ მეთოდის გამოყენებისას სუფთა ენანტიომერის გამოსავალი 50%-ზე მეტი არ არის.

2. კინეტიკური დაყოფის პროცესის დროს მიმდინარეობს ქიმიური რეაქცია,

უშუალოდ რაცემატში შემავალი ენანტიომერების ენანტიოსელექტიური კატალიზური გარდაქმნის მიზნით. კატალიზატორი შეიძლება იყოს ბიოლოგიური (მაგალითად, ენზიმი) ან ქიმიური. თუ კატალიზატორი სპეციფიურია, მაშინ მისი საშუალებით ხდება ერთ-ერთი ენანტიომერის გარდაქმნა. თუ კატალიზატორი სელექტიურია, მაშინ იგი ახდენს ერთი ენანტიომერის უპირატეს გარდაქმნას მეორესთან შედარებით. ბიოლოგიურ კატალიზატორებს (ენზიმებს) გააჩნიათ რიგი უპირატესობები ქიმიურ კატალიზატორებთან შედარებით. ბიოლოგიური კატალიზატორები მოქმედებენ ზომიერ პირობებში, არ მოითხოვენ ორგანულ გამხსნელებს. მათთვის დამახასითებელია მაღალი ეფექტურობა,მაღალი სელექტივობა და ენანტიოსელექტივობა.

კინეტიკური დაყოფის ნაკლი დიასტერეომერული კრისტალიზაციის მსგავსად არის სუფთა ენანტიომერის მცირე გამოსავალი, რომელიც არ აღემატება 50%-ს. აღსანიშნავია, რომ ენზიმური დაყოფა ტარდება როგორც წყალხსნარებში, ასევე ზოგიერთ ორგანულ გამხსნელებშიც.

3. ზოგიერთ შემთხვევაში ენანტიომერების ნარევი ან რაცემატი, აგენტის

დამატების გარეშეც,რაც სპონტანურად (ანუ რეაგენტის დამატების გარეშე)თავისით გამოკრისტალდება სუფთა ენანტიომერის სახით. ასეთ კრისტალიზაციას უწოდებენ სპონტანურ კრისტალიზაციას, რომელიც დამახასიათებელია მხოლოდ კონგლომერატებისთვის.

4. მემბრანული ტექნოლოგიით ენანტიომერების დაყოფა შედარებით ახალი ტექნოლოგიაა და დაფუძნებულია მემბრანების გამოყენებაზე, შესაძლებელია:

ა) პირდაპირი დაყოფა ენანტიოსელექტიურ (ქირალურ) მემბრანაზე.

პირდაპირი დაყოფის დროს ერთ-ერთ ენანტიომერს სელექტიური აფინობა გააჩნია მემბრანას მიმართ და ხდება ამ ენანტიომერის მოლეკულების (უპირატესი) შეკავება მემბრანას ზედაპირზე.

ბ) ან დაყოფა, რომლის დროსაც მემბრანა არაქირალურია, მაგრამ ხელს შეუწყობს ენანტიოსელექტიურ პროცესს.

ამ შემთხვევაში მემბრანა ასრულებს სარჩულის როლს, სადაც ხდება ქირალური სელექტორის დაფენვა ან ქიმიური დამაგრება.

1.4 ბუნებრივი ქირალური ნივთიერებები

ბუნებაში ქირალური ნივთიერებები უმრავლეს შემთხვევაში არსებობენ სუფთა ენანტიომერების სახით.ბევრი მათგანი შეიძლება გამოყენებულ იქნას სასურველი ენანტიომერული მოლეკულის მისაღებად,რაც მიიღწევა შესაბამისი ქიმიური გარდაქმნით .

1.5 ქრომატოგრაფიული მეთოდები

სითხური ქრომატოგრაფია XX საუკუნის 50-იანი წლებიდან ვითარდება. მოკლე დროში იგი გახდა ორგანულ ნივთიერებათა დაყოფისა და ანალიზის საყოველთაოდ აღიარებული მეთოდი. უფრო მოგვიანებით, განვითარება დაიწყო მაღალეფექტურმა სითხურმა ქრომატოგრაფიამ, რომელმაც გამოყენების ტემპით არა მხოლოდ შეცვალა კლასიკური სვეტური, თხელფენოვანი და ქაღალდზე ქრომატოგრაფია, არამედ

საგრძნობლად ჩამოიტოვა უკან გაზური ქრომატოგრაფიაც. მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიის სწრაფი განვითარება განაპირობა საკვლევი ნივთიერებების მოლეკულური მასების ფართო სპექტრმა. თუ გაზური ქრომატოგრაფიის გამოყენება შეიძლება 500-600 ნ.ე.

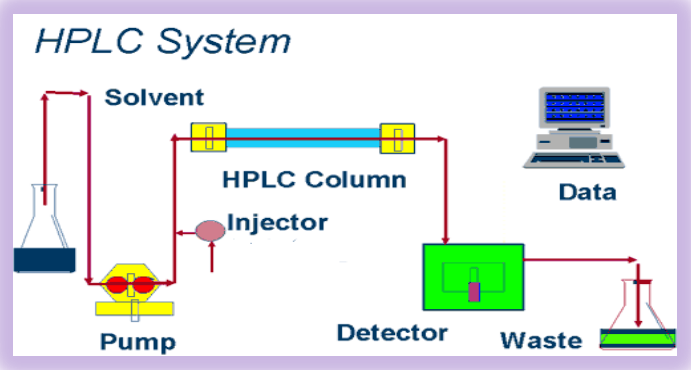
მასის მქონე ნივთიერებების ნარევების დასაყოფად, სითხური ქრომატოგრაფიის გამოყენებისას ეს რიცხვი იზრდება რამდენიმე ასეულიდან მილიონამდე. მათ შორისაა პოლიმერების საკმაოდ რთული მაკრომოლეკულები, ცილები, ნუკლეინის მჟავები და სხვა რთული ნაერთები. ამასთანავე თითქმის ყველა დაყოფა შეიძლება ჩატარდეს ოთახის ტემპერატურასთან ახლოს, ჰაერთან კონტაქტის გარეშე, რაც ძალზე მნიშვნელოვანია სითხური ქრომატოგრაფია XX საუკუნის 50-იანი წლებიდან ვითარდება. მოკლე დროში იგი გახდა ორგანულ ნივთიერებათა დაყოფისა და ანალიზის საყოველთაოდ აღიარებული მეთოდი. უფრო მოგვიანებით, განვითარება დაიწყო მაღალეფექტურმა სითხურმა ქრომატოგრაფიამ, რომელმაც გამოყენების ტემპით არა მხოლოდ შეცვალა კლასიკური სვეტური, თხელფენოვანი და ქაღალდზე ქრომატოგრაფია, არამედ საგრძნობლად ჩამოიტოვა უკან გაზური ქრომატოგრაფიაც. მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიის სწრაფი განვითარება განაპირობა საკვლევი ნივთიერებების მოლეკულური მასების ფართო სპექტრმა. თუ გაზური ქრომატოგრაფიის გამოყენება შეიძლება 500-600 ნ.ე. მასის მქონე ნივთიერებების ნარევების დასაყოფად, სითხური ქრომატოგრაფიის გამოყენებისას ეს რიცხვი იზრდება რამდენიმე ასეულიდან მილიონამდე. მათ შორისაა პოლიმერების საკმაოდ რთული მაკრომოლეკულები, ცილები, ნუკლეინის მჟავები და სხვა რთული ნაერთები. ამასთანავე

თითქმის ყველა დაყოფა შეიძლება ჩატარდეს ოთახის ტემპერატურასთან ახლოს, ჰაერთან კონტაქტის გარეშე, რაც ძალზე მნიშვნელოვანია ,სითხური ქრომატოგრაფია წარმოადგენს ენანტიომერული ანალიზის ერთ-ერთ უძლიერეს მეთოდს, როგორც მათი ანალიზური ასევე პრეპარატული დაყოფის მიზნით.ენანტიომერული ანალიზი ასევე შესაძლებელია გაზურ ქრომატოგრაფიაშიც, მაგრამ სითხურ ქრომატოგრაფიას, გაზურ ქრომატოგრაფიასთან შედარებით გააჩნია უპირატესობა,

გაზური ქრომატოგრაფიისგან განსხვავებით მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია არააქროლადი და თერმოლაბილური ნივთიერებების ანალიზის საშუალებას იძლევა.ენანტიომერულ ანალიზში გამოიყენება როგორც ნორმალური/პირდაპირი, ისე შებრუნებულფაზიანი ქრომატოგრაფია და პოლარულ ორგანული მოძრავი ფაზები. დღეისათვის ქირალური უძრავი ფაზების დიდი არჩევანი არსებობს.

ლიტერატურაში 200-მდე ასეთი ფაზაა აღწერილი, ამის მიუხედავად ოპტიმალური სტაციონარული ფაზა არ არსებობს და ამა თუ იმ ქირალური ნივთიერების ენანტიომერების ქრომატოგრაფიული დაყოფა მოითხოვს უშუალოდ საკვლევ კომპონენტზე სელექტორისა და მოძრავი ფაზის მორგებას.

სითხური ქრომატოგრაფია



სითხური ქრომატოგრაფის ძირითადი შემადგენელი მოდულები:

ტუმბო;

ავტოსემპლერი;

სვეტების თერმოსტატი

დეტექტორი;

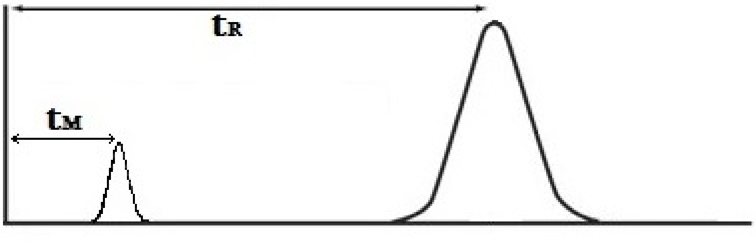
მონაცემთა დამუშევის მოწყობილობა (კომპიუტერი).

1.6 ქრომატოგრაფიული დაყოფის მახასიათებელი პარამეტრები

შრომაში მიღებული ექსპერიმენტული შედეგების დამუშავებისა და ანალიზისათვის გამოყენებული იყო ოთხი ძირითადი ქრომატოგრაფიული პარამეტრი: შეკავების ფაქტორი,სელექტივობა, სვეტის ეფექტურობა და გარჩევითობა.

შეკავების ფაქტორი (k) - გამოითვლება ფორმულით:

$$k = \frac{t_R - t_M}{t_M}$$



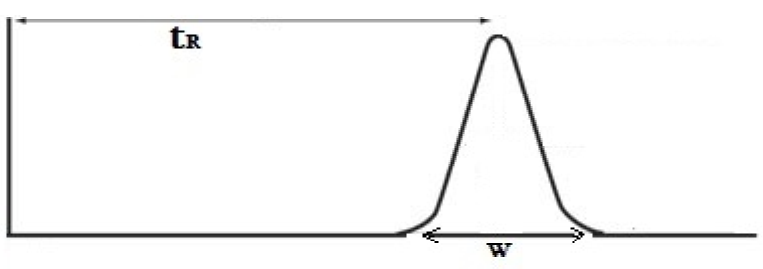
სელექტივობა (α) - არის რაოდენობრივი მახასიათებელი და წარმოადგენს ორი

საანალიზო ნივთიერების (მოცემულ შემთხვევაში ენანტიომერის) შეკავების ფაქტორთა ფარდობას:

$$\alpha = \frac{k_2}{k_1}$$

α დამოკიდებულია მხოლოდ საანალიზო კომპონენტის ბუნებაზე, ელუენტის ტიპზე, მის შედგენილობაზე, ადსორბენტის ბუნებაზე და მისი ზედაპირის ქიმიაზე სვეტის ეფექტურობა (N) - მისი საზომი ერთეული არის თეორიული თეფშების რიცხვი, სადაც tR მოცემული პიკის შეკავების დროა, ხოლო W პიკის სიგანე

$$N = 16\left(\frac{t_R}{W}\right)^2$$



გარჩევითობა (Rs) წარმოადგენს ტევადობის ფაქტორის (k), სელექტივობის (α) და სვეტის ეფექტურობის (N) გაერთიანებულ გამოსახულებას

$$Rs = \frac{2(t_R)_B - (t_R)_A}{W_A + W_B}$$

(tr)A და **(tr)B** – A და B ნიმუშის (ენანტიომერების) შეკავების დროებია, ხოლო **WA** და **WB** პიკის სიგანეებია დროის ერთეულში

1.7 ენანტიომერების დაყოფა მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიის მეთოდით

ბოლო ორი ათწლეულის განმავლობაში ენანტიომერების ქრომატოგრაფიული დაყოფა,ნაწილობრივ ენანტიომერების პირდაპირი დაყოფა მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფით მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდა და დაყოფის ეს მეთოდი გახდა ერთ-ერთი ფართოდ გამოყენებული ისეთ სფეროებში,რომლებიც მოიცავენ წამლებს,ბუნებრივი პროდუქტების,აგროქიმიკატების და ა.შ. ანალიზს.მეთოდი გამოიყენება არა მარტო ნიმუშის ენანტიომერული სისუფთავის დასადგენად,არამედ ენანტიომერების დიდი მასშტაბით მისაღებადაც.ფარმაცევტიულ მრეწველობაში ქირალური მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია აღიარებულია როგორც ძირითადი მეთოდი ქირალური სამკურნალწამლო საშუალებების კვლევასა და განვითარებაში.

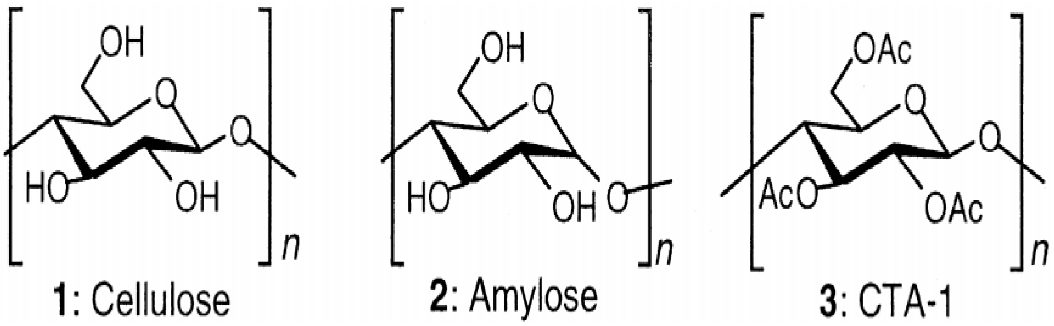
დაყოფის ეფექტური და ენანტიომერთა დიდი რაოდენობის მომცველი ქირალური სტაციონალური ფაზების შემუშავება არის ქირალური მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიის ერთ-ერთი ძირითადი ამოცანა. ქირალური სტაციონალური ფაზები ძირითადად შედგება ან მცირე ზომის ქირალური მოლეკულების, ან ქირალური პოლიმერებისაგან, რომლებიც იმობილიზებულია სარჩულზე. როგორც წესი, ეს არის მაღალი სისუფთავის სილიკაგელი.

1.8 პოლისაქარიდების ეთერები და კარბამატები, როგორც ქირალური სტაციონალური ფაზები

პოლისაქარიდების ნაწარმები წარმოადგენენ ყველაზე ფართოდ გამოყენებულ ქირალურ სტაციონალურ ფაზებს ენანტიომერების დასაყოფად მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიის მეთოდში. პოლისაქარიდის ქირალური სტაციონალური ფაზები გამოიყენება არა მხოლოდ ჩვეულებრივი ზომის მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიის სვეტებში, არამედ მინიატურულ მეთოდებშიც, როგორიცაა კაპილარული სითხური ქრომატოგრაფია და კაპილარული ელექტროქომატოგრაფია [14].

პოლისაქარიდები როგორიცაა ცელულოზა (1) და ამილოზა (2) წაარმოადგენენ ბუნებაში ყველაზე ფართოდ გავრცელებულ ქირალურ პოლიმერებს, რომელთაც გააჩნიათ კარგად შესწავლილი სტრუქტურები და შეუძლიათ დაყონ ამინომჟავების ნაწარმების შემცველი ენანტიომერები და ასევე ატროპიზომერული ბიფენილის ნაწარმები, თუმცა მათი ქირალური გამოცნობის უნარი ნაწარმებში გადაყვანის გარეშე არ არის მაღალი. პრაქტიკაში პირველად გამოყენებული მაღალეფექტური პოლისაქარიდული ქირალური ფაზები

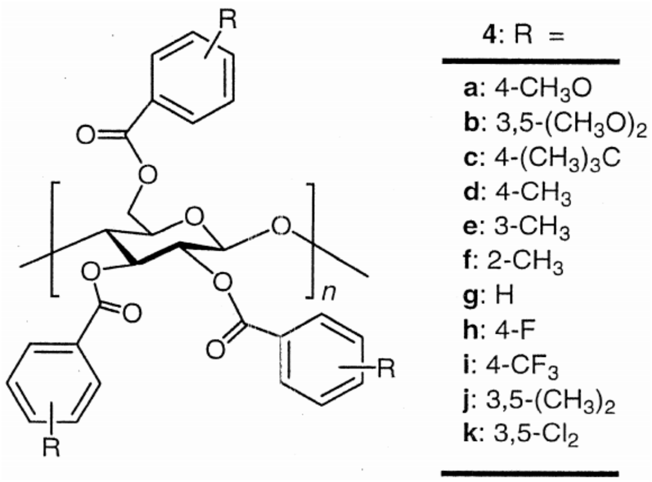
დასინთეზებული იქნა ჰესეს და ჰაგელის მიერ 1973 წელს [15]. იგი წარმოადგენდა მიკროკრისტალურ ცელულოზის ტრიაცეტატს (CTA-1) (ნახ. 2.2).



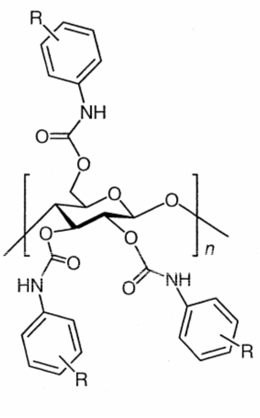
ნახ.1.2.

ცელულოზას ტრიაცეტატზე მოხდა მრავალი არომატული და ალიფატური ქირალური ნივთიერების ენანტიომერების დაყოფა. შეიძლება ვიფიქროთ, რომ ეს გამოწვეულია ცელულოზას ტრიაცეტატის მატრიცაში ქირალური ღრმულების არსებობით.

მოგვიანებით ოკამოტოსა და თანამშრომლების მიერ შემუშავებული იქნა პოლისაქარიდების ტრისბენზოატები და ტრისფენილკარბამატები, რომელთა სრტუქტურები ნაჩვენებია ნახაზი 2.3-ზე და ნახაზი 2.4–ზე:



ნახ.1.3.:*ცელულოზას ტრის-ბენზოატების სტრუქტურა*



5: R =

a: 4-CH_3O	**q**: 4-Br	**ag**: 2-Cl-5-CH_3
b: 4-C_2H_5O	**r**: 4-I	**ah**: 2-Cl-6-CH_3
c: 4-$(CH_3)_2CHO$	**s**: 4-CF_3	**ai**: 3-Cl-2-CH_3
d: 4-$(CH_3)_2CHCH_2O$	**t**: 4-NO_2	**aj**: 3-Cl-4-CH_3
e: 4-$(CH_3)_3Si$	**u**: 2,5-$(CH_3)_2$	**ak**: 4-Cl-2-CH_3
f: 4-CH_3	**v**: 3,4-$(CH_3)_2$	**al**: 4-Cl-3-CH_3
g: 4-CH_3CH_2	**w**: 3,5-$(CH_3)_2$	**am**: 5-Cl-2-CH_3
h: 4-$(CH_3)_2CH$	**x**: 3,5-$(CH_3)_2$-4-CH_3O	**an**: 3-F-4-CH_3
i: 4-$(CH_3)_3C$	**y**: 2,6-$(CH_3)_2$	**ao**: 5-F-2-CH_3
j: 3-CH_3	**z**: 3,4,5-$(CH_3)_3$	**ap**: 4-F-3-CH_3
k: 2-CH_3	**aa**: 3,5-Cl_2	**aq**: 3-F-5-CH_3
l: H	**ab**: 3,4-Cl_2	**ar**: 3-Cl-5-CH_3
m: 4-F	**ac**: 2,6-Cl_2	**as**: 3-Br-5-CH_3
n: 4-Cl	**ad**: 3,5-F_2	**at**: 4-Ph-N=N
o: 2-Cl	**ae**: 3,5-$(CF_3)_2$	
p: 3-Cl	**af**: 2-Cl-4-CH_3	

ნახ.1.4.:*ცელულოზა ტრის-ფენილკარბამატების სტრუქტურა*

ამ ტიპის ქირალურ სტაციონალურ ფაზებზე მოხერხდა სხვადასხვა ფუნქციონლური ჯგუფების შემცველი რაცემატების ფართო ჯგუფის დაყოფა, რომელიც ძლიერად იყო დამოკიდებული ფენილის ჯგუფებში არსებულ ჩამნაცვლებლებზე. ჰეტეროატომების შემცველმა ჩამნაცვლებლებმა, როგორებიცაა მეთოქსი- და ნიტროჯგუფები აჩვენეს ქირალური დაყოფების დაბალი უნარი, თვითონ ჩამნაცვლებელი ჯგუფების მაღალი პოლარობის გამო .

პოლისაქარიდების ფენილკარბამატების მიერ ენანტიომერების დაყოფის უნივერსალობის გაზრდის მიზნით ჭანკვეტაძისა და თანამშრომლების მიერ შემუშავებული იქნა პოლისაქარიდების ისეთი ფენილკარბამატები, რომლებიც ერთდროულად შეიცავს როგორ ელექტროდონორულ, ასევე ელექტროაქცეპტორულ ჩამნაცვლებლებს. პოლისაქარიდების ასეთ ახალ ნაწარმებს ენანტიომერული ნარევების დაყოფის განსაკუთრებით მაღალი უნარი გააჩნიათ და ისინი დღეისათვის იწარმოება ამერიკული კომპანია Phenomenex-ისა და იაპონური კომპანია Daicel-ის მიერ.

1.9 პოლისაქარიდების ფენილკარბამატებზე ქირალური დაყოფის მექანიზმი

პოლისაქარიდებზე დაფუძვნებული ქირალურ სტაციონალური ფაზებზე ქირალური დაყოფების მექანიზმები შეისწავლებოდა ძირითადად ქრომატოგრაფიული ანალიზის საშუალებით. ამ მიდგომას შეუძლია მოგვცეს მნიშვნელოვანი ინფორმაცია, განსაკუთრებით

მოძრავ ფაზასა და სტაციონალურ ფაზის თერმოდინამიკური პარამეტრები დაყოფების დროს, თუმცა ურთიერთქმედებების მოლეკულურ დონეზე შესასწავლად საჭიროა ასევე ბირთვულ მაგნიტური რეზონანსის, სხვა სპექტრალური მეთოდების და კომპიუტერული მოდელირების გამოყენებაც.

როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, ქირალური გამოცნობა დამოკიდებულია ფენილის ჯგუფში ჩამნაცვლებლებზე, რამდენადაც ისინი მოქმედებენ კარბამატის ჯგუფის პოლარობაზე. ეს კი აჩვენებს, რომ ადსორბციის ყველაზე მნიშვნელოვანი ცენტრები ქირალური დისკრიმინაციისთვის ფენილკარბამატის ნაწარმებში არის კარბამატის ჯგუფებ

2 ექსპერიმენტული ნაწილი

2.1 ექსპერიმენტში გამოყენებული აპარატურა

ექსპერიმენტისთვის გამოიყენებოდა Agilent Technologies ფირმის მაღალეფექტური ქრომატოგრაფიული სისტემა 1200 სერიის ბინარული ტუმბოთი და 1200 სერიის დიოდური დეტექტორით,კომპიუტერული მართვის და მონაცემთა დამუშავების სისტემით Agilen LC Chemstation rev B.03.02.

2.2 კვლევის მიზანი და ამოცანები

მოცემული კვლევის მიზანს წარმოადგენს იმ ფაქტორების კვლევა და ოპტიმიზაცია, რომლებიც განაპირობებენ ქირალური ნივთიერებების გამოცნობას ქირალურ გარემოში. ესენია:

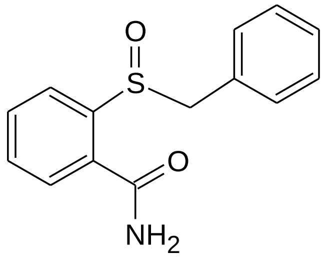
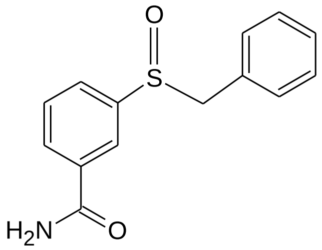
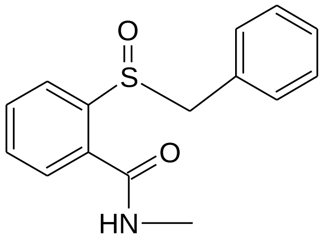
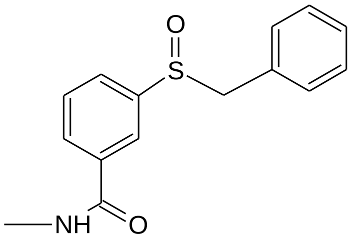
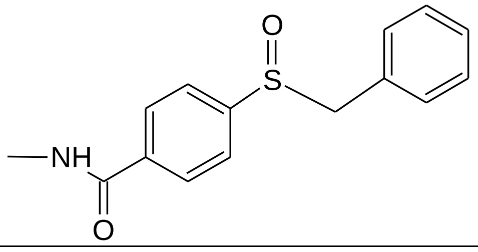
- ანალიტი (ქიმიური სტრუქტურა)
- ქირალური სელექტორი (უძრავი ფაზა)
- ელუენტი (მოძრავი ფაზა)

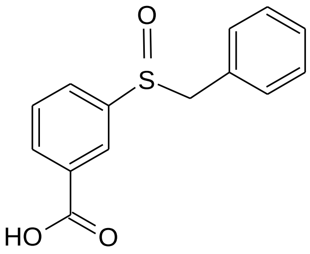
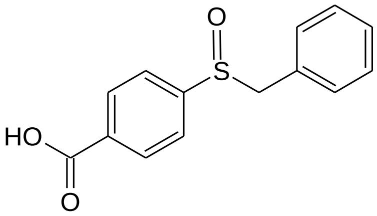
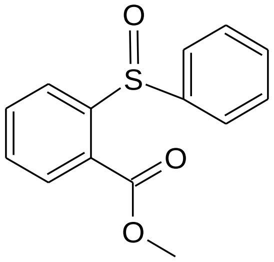
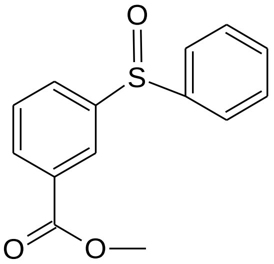
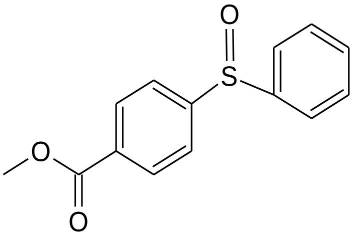
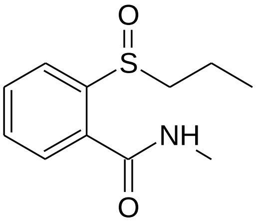
ანალიტებად გამოვიყენეთ ქირალური სულფოქსიდები, რომელთა ქირალობა განპირობებულია ქირალური გოგირდის ატომით. ნაერთთა ამ კლასს მიეკუთვნება რამდენიმე წამყვანი სამკურნალწამლო საშუალება (მაგალითად ომეპრაზოლი, ლანსოპრაზოლი, პანტოპრაზოლი, რაბეპრაზოლი), სასოფლო სამეურნეო დანიშნულების პრეპარატი, ქირალური კატალიზატორების ლიგანდები, მნიშვნელოვანი ქირალური

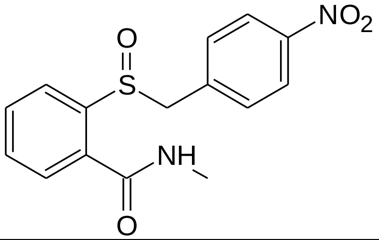
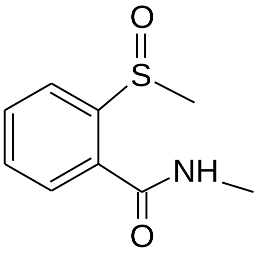
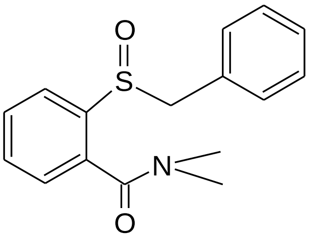
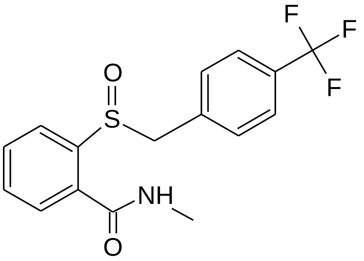
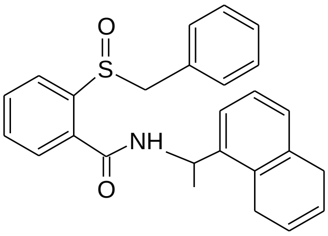
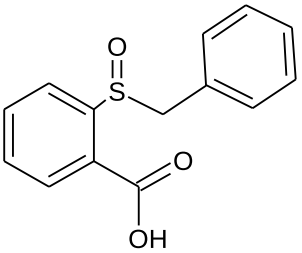
შუალედური ნივთიერებები და ა.შ. ნაერთთა ამ კლასის ენანტიომერების დაყოფა მნიშვნელოვან პრაქტიკული ხასიათის პრობლემას წარმოადგენს.

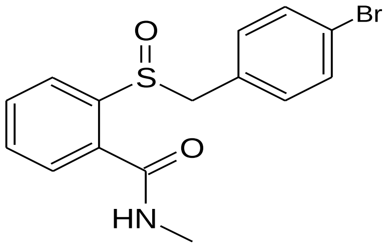
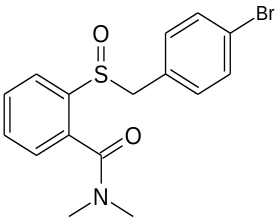
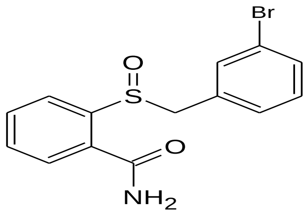
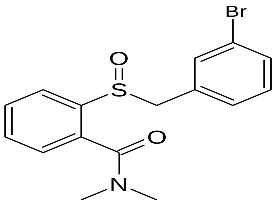
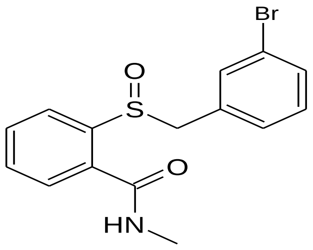
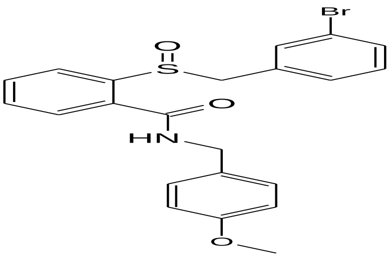
2.3 კვლევის მეთოდიკა

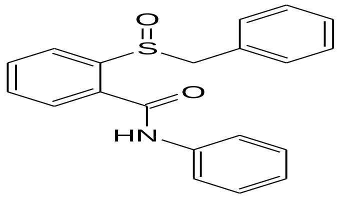
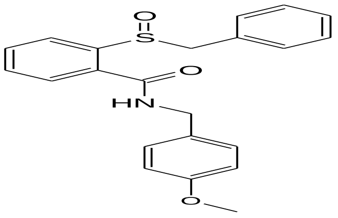
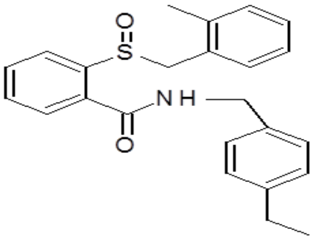
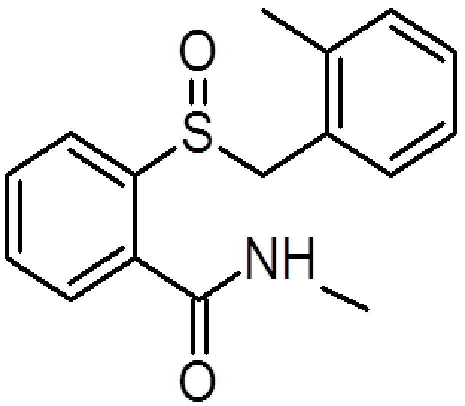
კვლევის ჩასატარებლად დასინთეზებული იყო ქირალური სულფოქსიდები, ქიმიურ სტრუქტურაში სხვადასხვა ბუნების ჩამნაცვლებლებლით (ელექტრო-დონორული ან ელექტროაქცეპტორული)

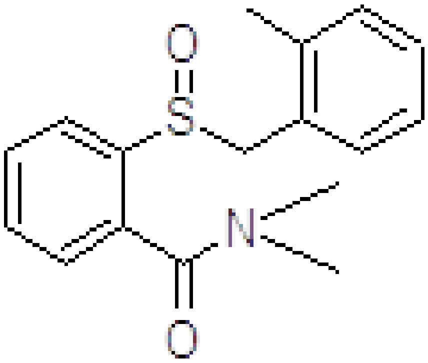
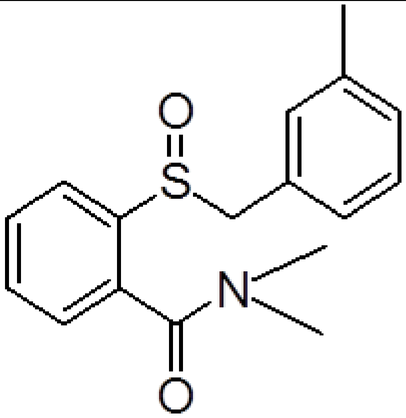
1	2-(Benzylsulfinyl) benzamide	
2	3-(Benzylsulfinyl) benzamide	
3	2-(Benzylsulfinyl) N-methyl benzamide	
4	3-(Benzylsulfinyl) N-methyl benzamide	
5	4-(Benzylsulfinyl) N-methyl benzamide	

6	3-(Benzylsulfinyl) benzoic acid	
7	4-(Benzylsulfinyl) benzoic acid	
8	Methyl -2-(Benzylsulfinyl) Benzoate	
9	Methyl -3-(Benzylsulfinyl) benzoate	
10	Methyl -4-(Benzylsulfinyl) Benzoate	
11	2-(Propylsulfinyl) N-methyl benzamide (A)	

12	2-(4-nitrobenzylsulfinyl) N-methyl benzamide (C)	
13	2-(methylsulfinyl) N-methyl benzamide (D)	
14	2-(benzylsulfinyl) N,N-dimethyl benzamide (E)	
15	2-(4-trifluor benzylsulfinyl) N-methyl benzamide (F)	
16	2-(benzylsulfinyl) (dihydronaphthalelen)ethyl benzamide (G)	
17	2-(Benzylsulfinyl) benzoic acid (H)	

18	2-(4-bromobenzylsulfinyl) N-methyl benzamide	
19	2-(4-bromobenzylsulfinyl) N,N-dimethylbenzamide	
20	2-(3-bromobenzylsulfinyl) benzamide	
21	2-(3-bromobenzylsulfinyl) N,N- dimethylbenzamide	
22	2-(3-bromobenzylsulfinyl) N-methyl benzamide	
23	2-(3- bromobenzylsulfinyl) N-(4-methoxybenzyl) benzamide	

24	2-(benzylsulfinyl) N-phenylbenzamide	
25	2-(benzylsulfinyl) N-(4-methoxybenzyl) benzamide	
26	2-(2-methylbenzylsulfynil) N-methoxybenzylbenzamide	
27	2-(2-methylbenzylsulfynil) N-methylbenzamide	

28	2-(2-methylbenzylsulfynil) N,N-dimethylbenzamide	
29	2-(3-methylbenzylsulfynil) N,N-dimethylbenzamide	

მოძრავ ფაზებად გამოყენებული იქნა:

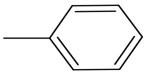
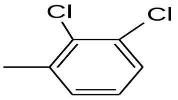
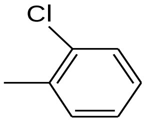
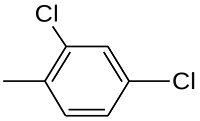
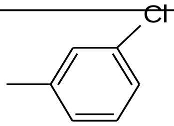
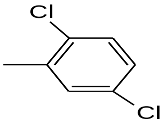
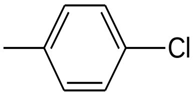
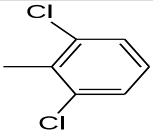
- ეთანოლი
- ეთანოლი : ჰექსანი 90:10 თანაფარდობით
- ეთანოლი : ჰექსანი 70:30 თანაფარდობით

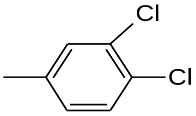
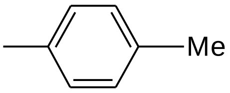
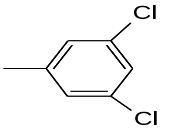
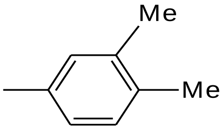
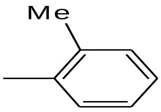
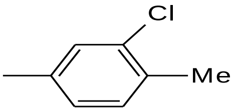
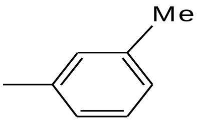
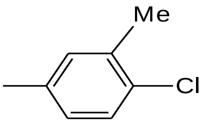
კვლევის მიზანი იყო ერთის მხრივ ახლად დამზადებული ქირალური სელექტორების შესწავლა, რომელთაგან უმრავლესობაც არაკომერციულია. ესენია ცელულოზას ტრისფენილკარბამატები, რომლებიც მოდიფიცირებულნი არიან სხვადასხვა ბუნების მქონე ჩამნაცვლებლებით, კერძოდ: მეთილი, ქლორი და ქლორი და მეთილი. მეორეს მხრივ ჩვენი ამოცანა იყო ქირალური სულფოქსიდების უჩვეულოდ მაღალი ენანტიოსელექტივობის შესწავლა.

ამ კვლევისთვის დასინთეზირებული იქნა 16 არაკომერციული ქირალური სელექტორი, კვლევში ასევე გამოვიყენეთ კომერციული ქირალური სელექტორები:

1. ცელულოზა ტრის(ფენილკარბამატი)
2. ცელულოზა ტრის(2-ქლოროფენილკარბამატი)
3. ცელულოზა ტრის(3-ქლოროფენილკარბამატი)
4. ცელულოზა ტრის(4-ქლოროფენილკარბამატი)
5. ცელულოზა ტრის(2,3-დიქლოროფენილკარბამატი)
6. ცელულოზა ტრის(2,4-დიქლოროფენილკარბამატი)
7. ცელულოზა ტრის(2,5-დიქლოროფენილკარბამატი)
8. ცელულოზა ტრის(2,6-დიქლოროფენილკარბამატი)
9. ცელულოზა ტრის(3,4-დიქლოროფენილკარბამატი)
10. ცელულოზა ტრის(3,5-დიქლოროფენილკარბამატი)
11. ცელულოზა ტრის(2-მეთილფენილკარბამატი)
12. ცელულოზა ტრის(3-მეთილფენილკარბამატი)
13. ცელულოზა ტრის(4-მეთილფენილკარბამატი)
14. ცელულოზა ტრის(3,4-დიმეთილფენილკარბამატი)

არაკომერციული ქირალური სელექტორები

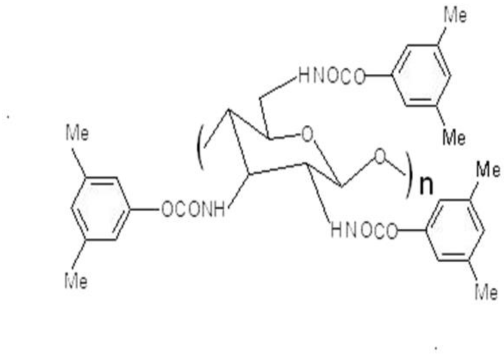
Cellulose derivativesc			
Cellulose tris(phenylcarbamate)		**Cellulose tris(2,3-dichlorophenylcarbamate)**	
Cellulose tris(2-chlorophenylcarbamate)		**Cellulose tris(2,4-dichlorophenylcarbamate)**	
Cellulose tris(3-chlorophenylcarbamate)		**Cellulose tris(2,5-dichlorophenylcarbamate)**	
Cellulose tris(4-chlorophenylcarbamate)		**Cellulose tris(2,6-dichlorophenylcarbamate)**	

Cellulose derivatives			
Cellulose tris(3,4-dichlorophenylcarbamate)		**Cellulose tris(4-methylphenylcarbamate)**	
Cellulose tris(3,5-dichlorophenylcarbamate)		**Cellulose tris(3,4-dimethylphenylcarbamate**	
Cellulose tris(2-methylphenylcarbamate)		**Cellulose-2 [Cellulose tris (3-chloro,4-methyl phenylcarbamate)]**	
Cellulose tris(3-methylphenylcarbamate)		**Cellulose-4 [Cellulose tris (4-chloro,3-methyl phenylcarbamate)]**	

კომერციული ქირალური სელექტორები

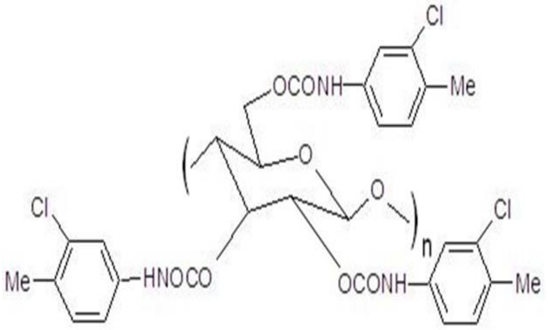
ცელულოზა-1:

ცელულოზა ტრის(3,5-დიმეთილფენილკარბამატი)



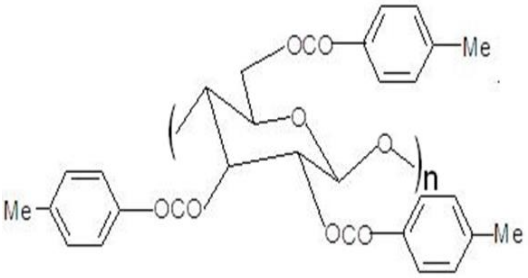
ცელულოზა-2:

ცელულოზა ტრის (3-ქლორ, 4-მეთილფენილკარბამატი)



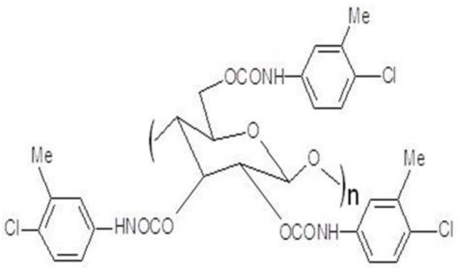
ცელულოზა-3:

ცწლულოზა ტრის(4-მეთილბენზოატი)



ცელულოზა-4:

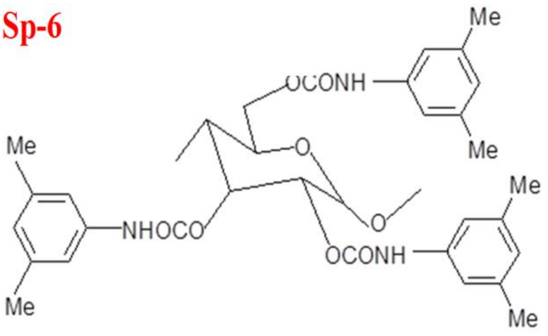
ცელულოზა ტრის(4-ქლორ, 3-მეთილფენილკარბამატი)



ამილოზა-1:

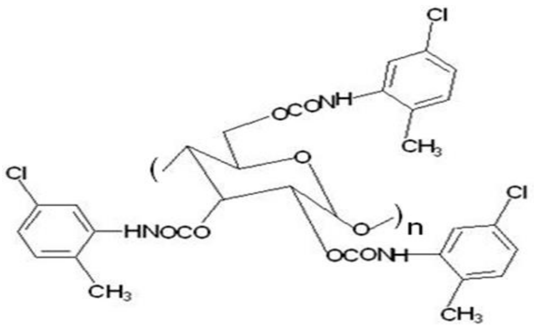
ამილოზა ტრის (3,5-დიმეთილფენილკარბამატი)

Sp-6



ამილოზა-2:

ამილოზა ტრის (5-ქლორ, 2-მეთილფენილკარბამატი)



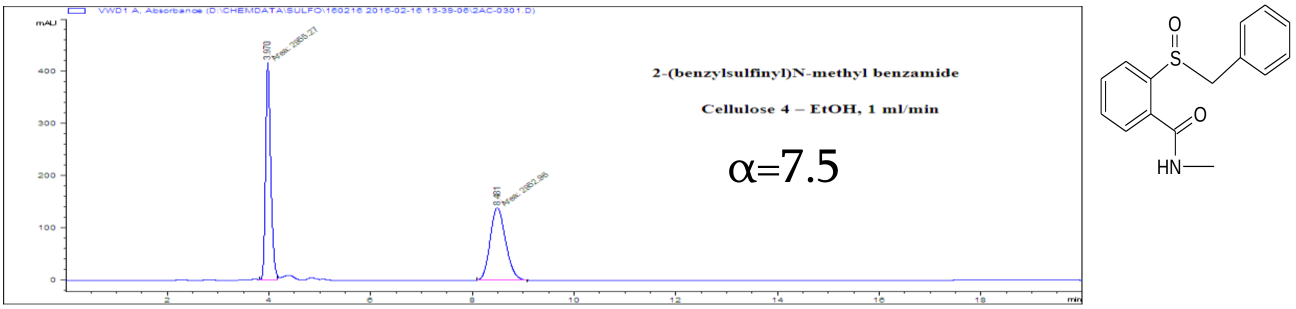
2,4 ექსპერიმენტის პირობები:

ელუენტის მოცულობითი სიჩქარე : 1მლ/წთ

დეტექტირების ტალღის სიგრძე : 220 ნმ

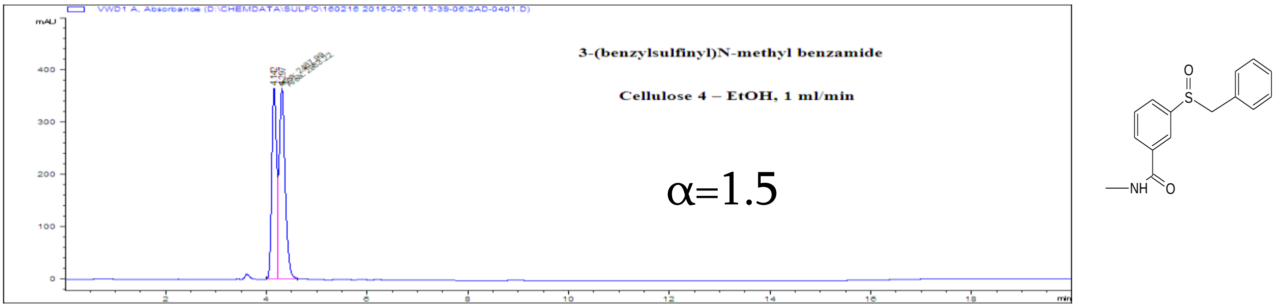
3. შედეგები და განსჯა

საანალიზო ნივთიერების სტრუქტურაში ჩამნაცვლებლების ცვლილებამ ორთო-დან პარა-პოზიციაში მნიშვნელოვანი გავლენა მოახდინა ენანტიოსელექტივობაზე. მაგალითად, 2-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდის შემთხვევაში, სვეტზე ცელულოზა-4 (ცელულოზა ტრის (4-ქლორ, 3-მეთილფენილკარბამატი)), მოძრავ ფაზად ეთანოლის გამოყენებისას, ენანტიოსელექტივობის მნიშვნელობა შემცირდა .



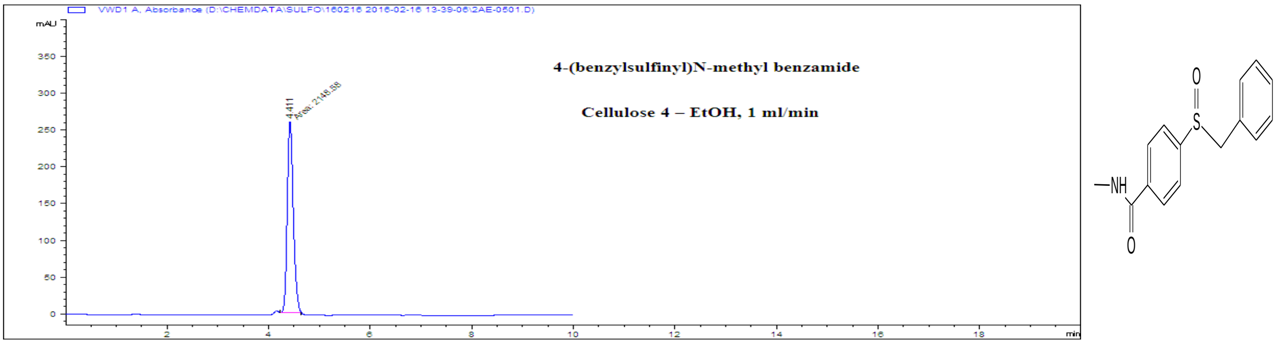
ნახ. 3.1 ნიმუში - 2-(ბენზილსულფინილ) N -მეთილ ბენზამიდის ენანტიომერების დაყოფა

Cellulose – 4 სვეტზე მოძრავ ფაზად ეთანოლის გამოყენებით



ნახ. 3.2 ნიმუში - 3-(ბენზილსულფინილ) N -მეთილ ბენზამიდის ენანტიომერების დაყოფა

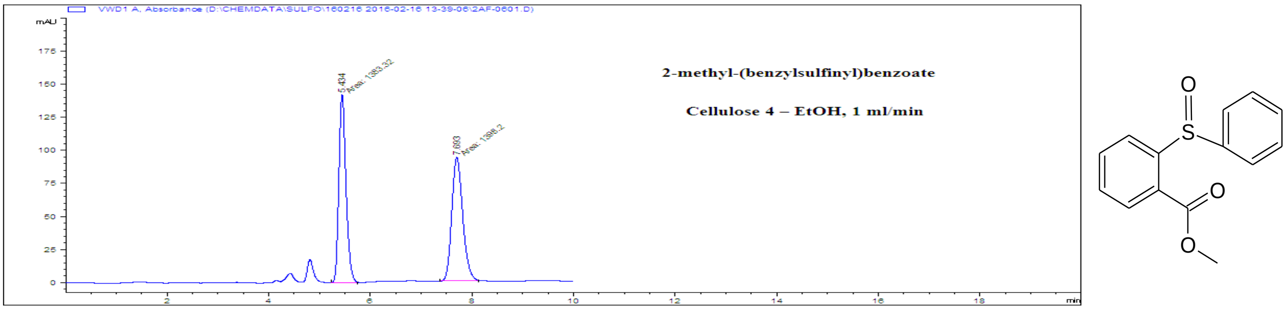
Cellulose – 4 სვეტზე მოძრავ ფაზად ეთანოლის გამოყენებით



ნახ. 3.3 ნიმუში -4-(ბენზილსულფინილ) N -მეთილ ბენზამიდის ენანტიომერების დაყოფა

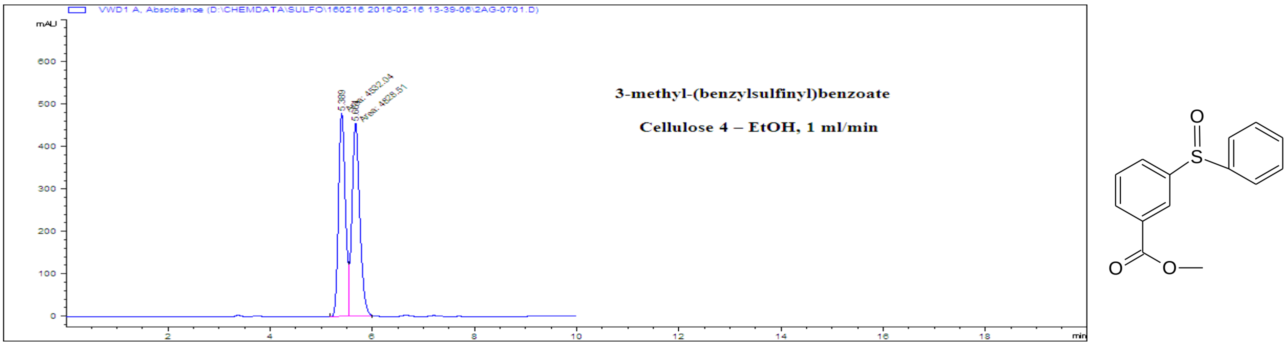
Cellulose – 4 სვეტზე მოძრავ ფაზად ეთანოლის გამოყენებით

ბენზოატების შემთხვევაშიც ორთო-დან პარა პოზიციაში ჩამნაცვლებლის ცვლილება,ამცირებს ენანტიოსელექტივობას.



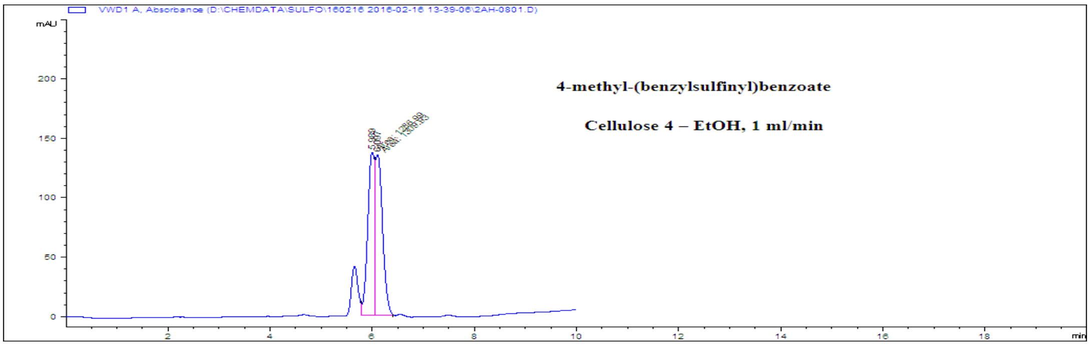
ნახ. 3.4 ნიმუში - 2-მეთილ-(ბენზილსულფინილ)ბენზოატის ენანტიომერების დაყოფა

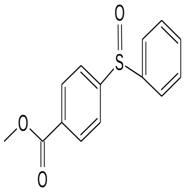
Cellulose – 4 სვეტზე მოძრავ ფაზად ეთანოლის გამოყენებით



ნახ . 3.5 ნიმუში - 3- მეთილ-(ბენზილსულფინილ)ბენზოატის ენანტიომერების დაყოფა

Cellulose – 4 სვეტზე მოძრავ ფაზად ეთანოლის გამოყენებით



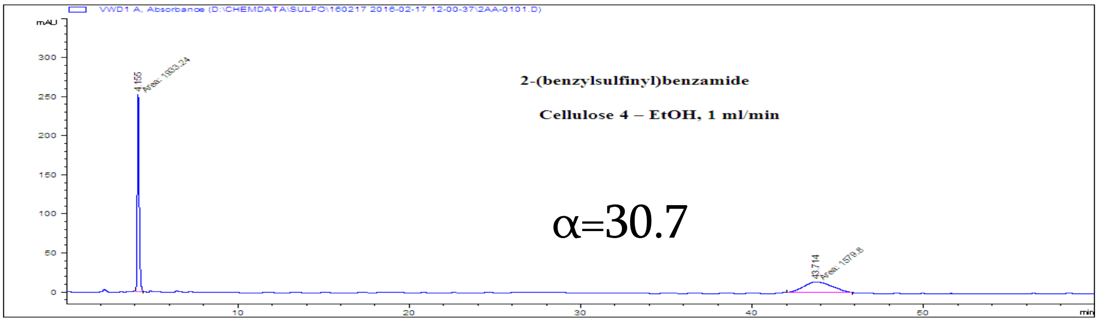


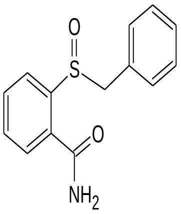
ნახ .3.6   ნიმუში - 4 -მეთილ-(ბენზილსულფინილ)ბენზოატის ენანტიომერების დაყოფა

Cellulose – 4   სვეტზე მოძრავ ფაზად ეთანოლის გამოყენებით

ამიდის ჯგუფის ცვლილება

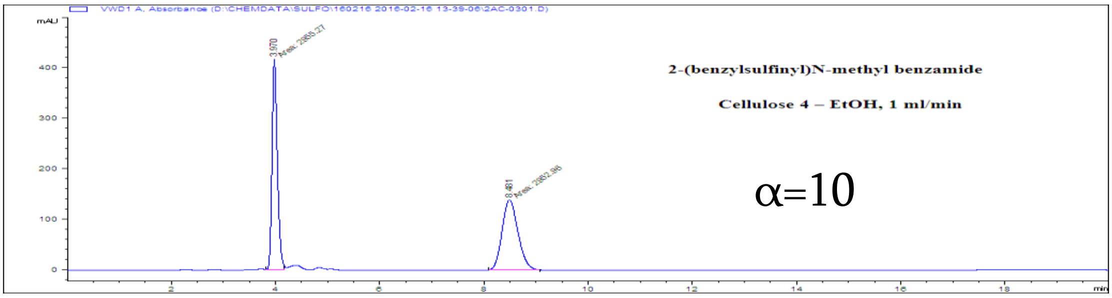
საანალიზო ნივთიერების სტრუქტურაში, მეთილის რადიკალის რაოდენობის ზრდამ განაპირობა ენანტიოსელექტივობის შემცირება,ენანტიოსელექტივობა მცირდება ამიდის ჯგუფში მეთილის რადიკალების შეყვანით.

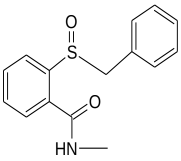




ნახ. 3.7 ნიმუში - 2- (ბენზილსულფინილ)ბენზამიდის ენანტიომერების დაყოფა

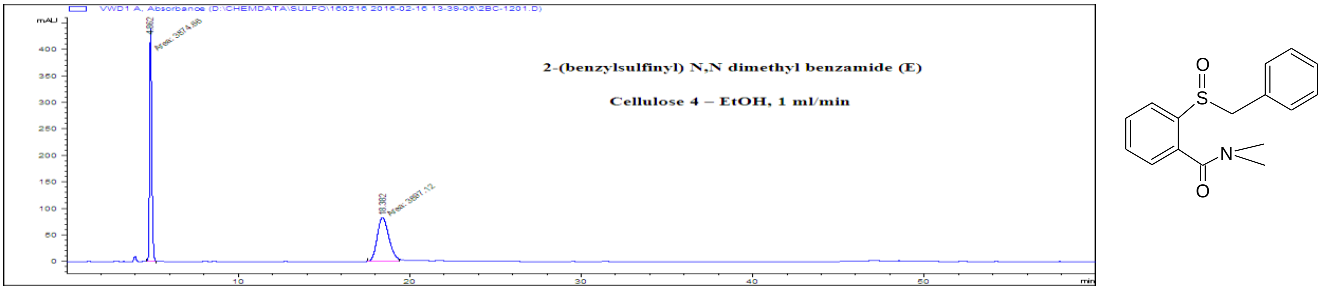
Cellulose – 4   სვეტზე მოძრავ ფაზად ეთანოლის გამოყენებით





ნახ.3.8 ნიმუში -2-(ბენზილსულფინილ)N-მეთილ ბენზამიდის ენანტიომერების დაყოფა

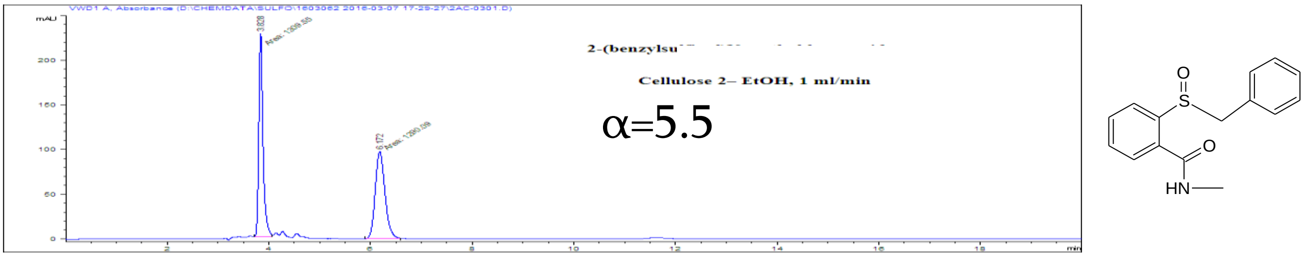
Cellulose – 4   სვეტზე მოძრავ ფაზად ეთანოლის გამოყენებით



ნახ.3.9 ნიმუში -2-(ბენზილსულფინილ)N,N -დიმეთილ ბენზამიდის ენანტიომერების დაყოფა Cellulose – 4 სვეტზე მოძრავ ფაზად ეთანოლის გამოყენებით

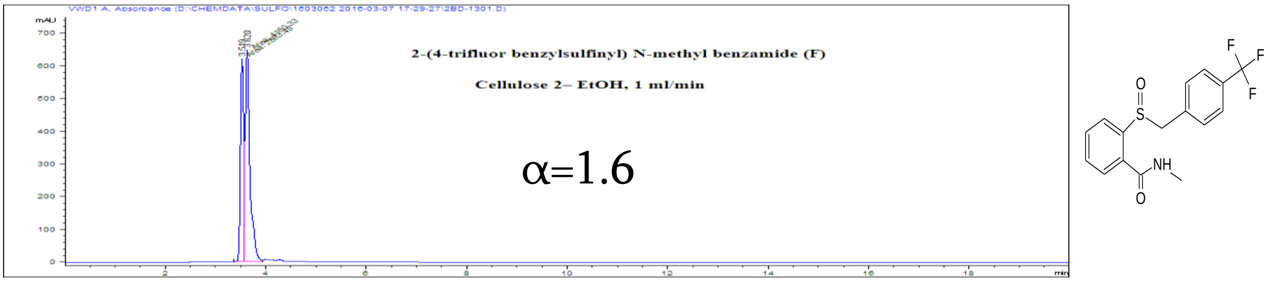
სულფინილის ჯგუფში არომატულ ბირთვში ჩამნაცვლებლის შეყვანა

ანალიტის სტრუქტურაში სულფინილის ჯგუფთან ელექტრონ-აქცეპტორული ჩამნაცვლებლის შეყვანამ მნიშვნელოვნად გააუარესა ენანტიომერული დაყოფა.



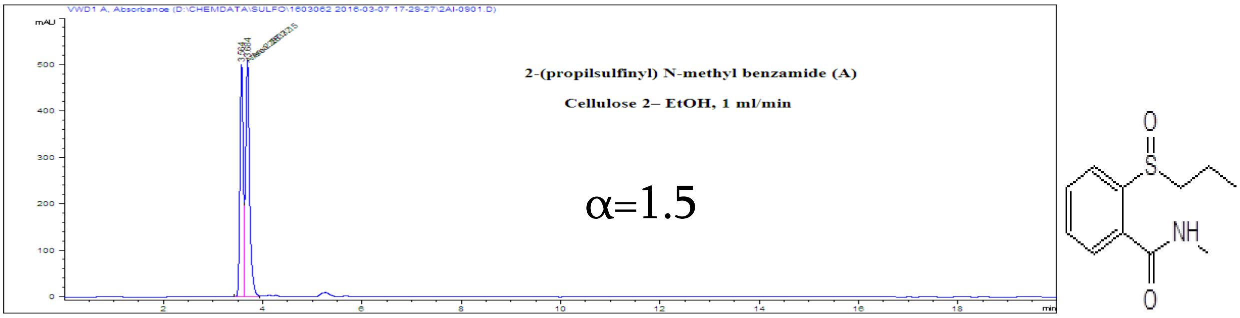
ნახ.3.10 ნიმუში -2-(ბენზილსულფინილ)N-მეთილ ბენზამიდის ენანტიომერების დაყოფა

Cellulose – 2 სვეტზე მოძრავ ფაზად ეთანოლის გამოყენებით



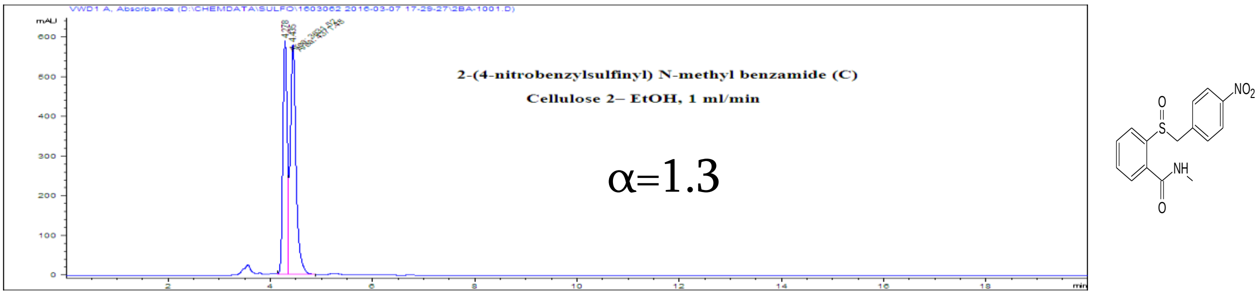
ნახ.3.11 ნიმუში -2-(4-ტრიფტორ-ნიტრობენზილსულფინილ)N-მეთილ ბენზამიდის ენანტიომერების დაყოფა

Cellulose – 2 სვეტზე მოძრავ ფაზად ეთანოლის გამოყენებით



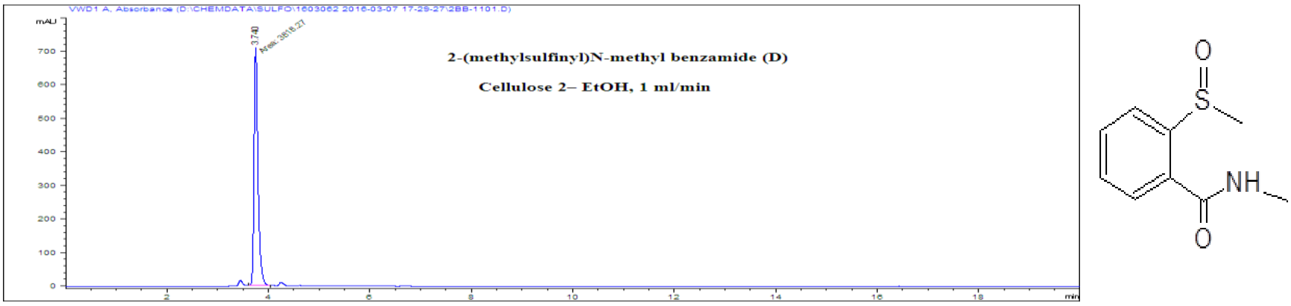
ნახ.3.12 ნიმუში -2-(პროპილსულფინილ) N-მეთილ ბენზამიდის ენანტიომერების დაყოფა

Cellulose – 2 სვეტზე მოძრავ ფაზად ეთანოლის გამოყენებით



ნახ.3.13 ნიმუში-2-(4-ნიტრობენზილსულფინილ)N-მეთილ ბენზამიდის ენანტიომერების დაყოფა

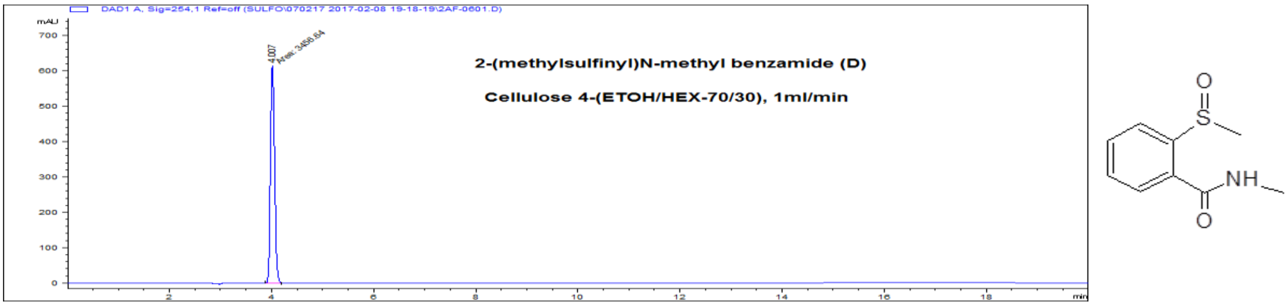
Cellulose – 2 სვეტზე მოძრავ ფაზად ეთანოლის გამოყენებით



ნახ.3.14 ნიმუში -2-(მეთილსულფინილ)N-მეთილ ბენზამიდის ენანტიომერების დაყოფა

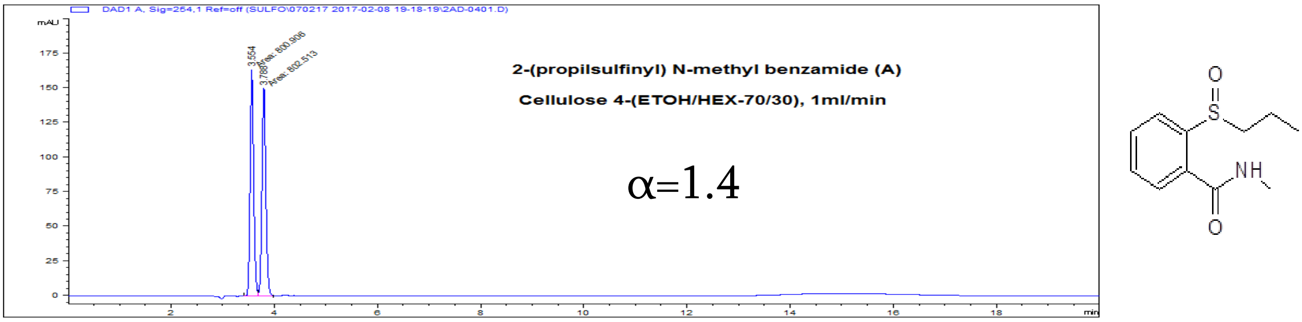
Cellulose – 2 სვეტზე მოძრავ ფაზად ეთანოლის გამოყენებით

ჩამნაცვლებლის ცვლილება გოგირდის ატომთან ,ბენზილის რადიკალის ჩანაცვლება უკეთეს შედეგს იძლევა



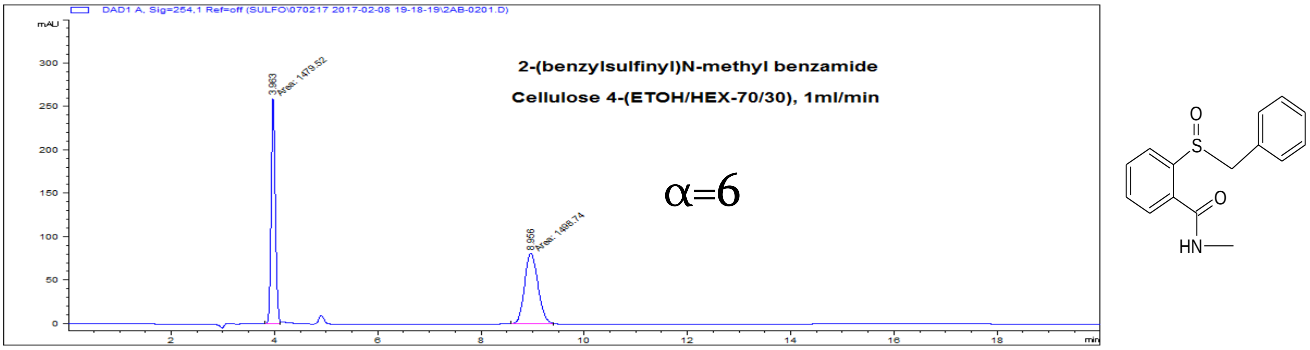
ნახ.3.15 ნიმუში -2-(მეთილსულფინილ)N-მეთილ ბენზამიდის ენანტიომერების დაყოფა

Cellulose – 4 სვეტზე მოძრავ ფაზად ნ-ჰექსანი/ეთანოლის 70/30 გამოყენებით



ნახ.3.16 ნიმუში -2-(პროპილსულფინილ)N-მეთილ ბენზამიდის ენანტიომერების დაყოფა

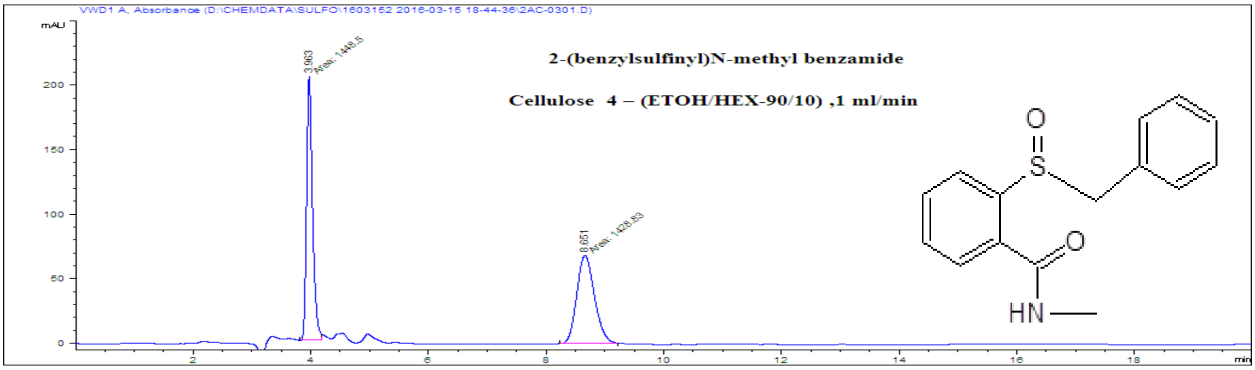
Cellulose – 4 სვეტზე მოძრავ ფაზად ეთანოლი/ ნ-ჰექსანი 70/30 გამოყენებით



ნახ.3.17 ნიმუში-2-(ბენზილსულფინილ)N-მეთილ ბენზამიდის ენანტიომერების დაყოფა

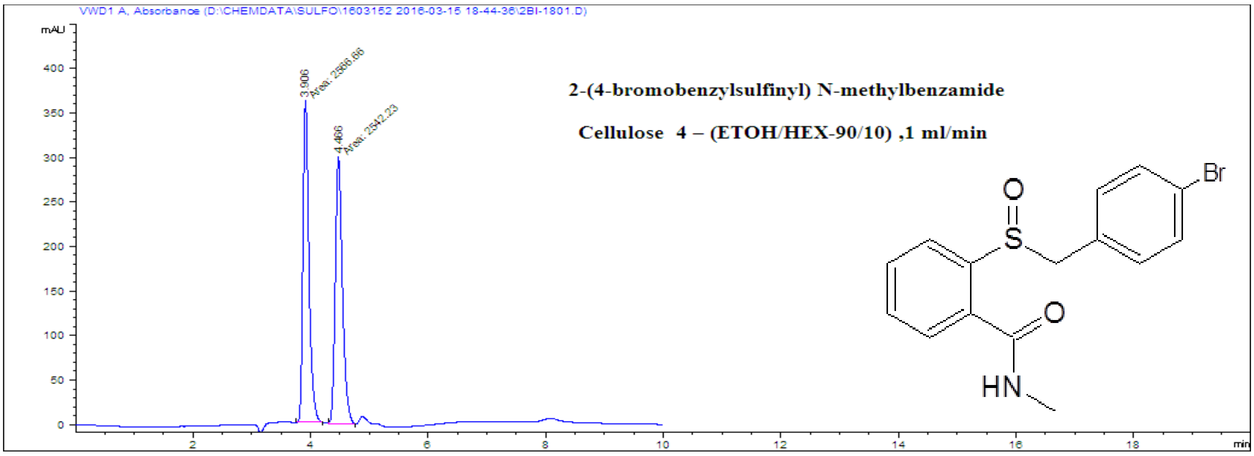
Cellulose – 4 სვეტზე მოძრავ ფაზად ეთანოლი/ ნ-ჰექსანი 70/30 გამოყენებით

როგორც ვიცით ბრომი ძლიერი ელექტროუარყოფითი ელემენტია, რის გამოც ის უნდა ავლენდეს ელექტროაქცეპტორულ ბუნებას, მაგრამ ამ შემთხვევაში ბრომის თავისუფალი ელექტრონული წყვილი ბენზილის ბირთვთან შეუღლდება და ელექტრონული სიმკვრივის ბრომისკენ გადაწევა არ ხდება. ამ მიზეზებიდან გამომდინარე ბრომის შეყვანით პარა პოზიციაში ენანტიოსელექტივობა იზრდება.



ნახ.3.18 ნიმუში 2-(ბენზილსულფინილ)N-მეთილბენზამიდის ენანტიომერების დაყოფა

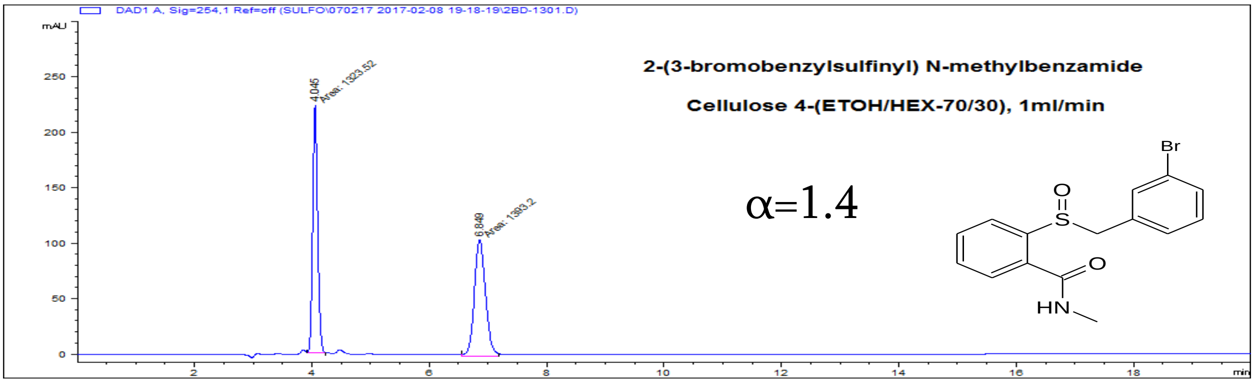
Cellulose – 4 სვეტზე მოძრავ ფაზად ეთანოლი/ ნ-ჰექსანი 90/10 გამოყენებით



ნახ.3.19 ნიმუში 2-(4-ბრომბენზილსულფინილ)N-მეთილბენზამიდის ენანტიომერების დაყოფა

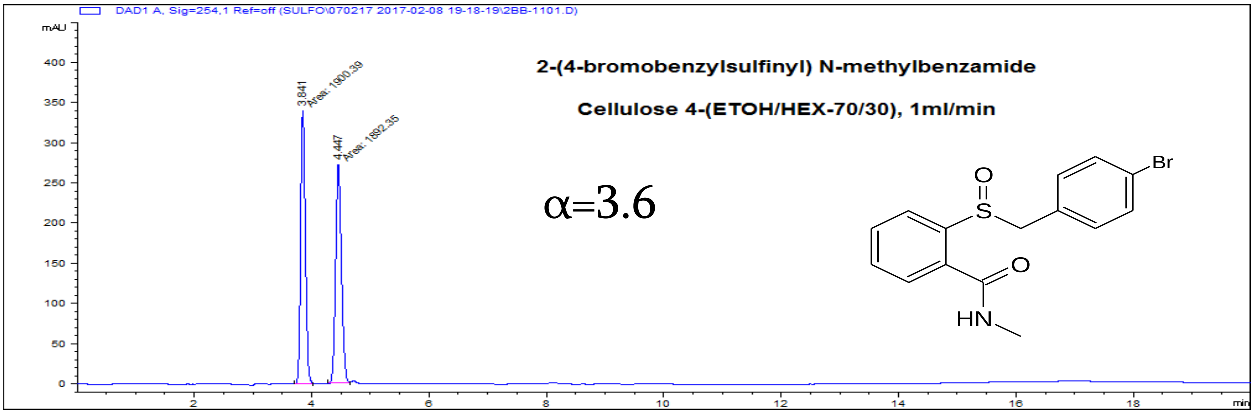
Cellulose – 4 სვეტზე მოძრავ ფაზად ეთანოლი/ ნ-ჰექსანი 90/10 გამოყენებით

ჩანაცვლებული ბრომის პოზიციიდან ენანტიოსელექტივობის თვალსაზრისით უპირატესია პარა -პოზიცია



ნახ.3.20 ნიმუში 2-(3-ბრომბენზილსულფინილ)N-მეთილბენზამიდის ენანტიომერების დაყოფა

Cellulose – 4 სვეტზე მოძრავ ფაზად ეთანოლი/ ნ-ჰექსანი 70/30 გამოყენებით

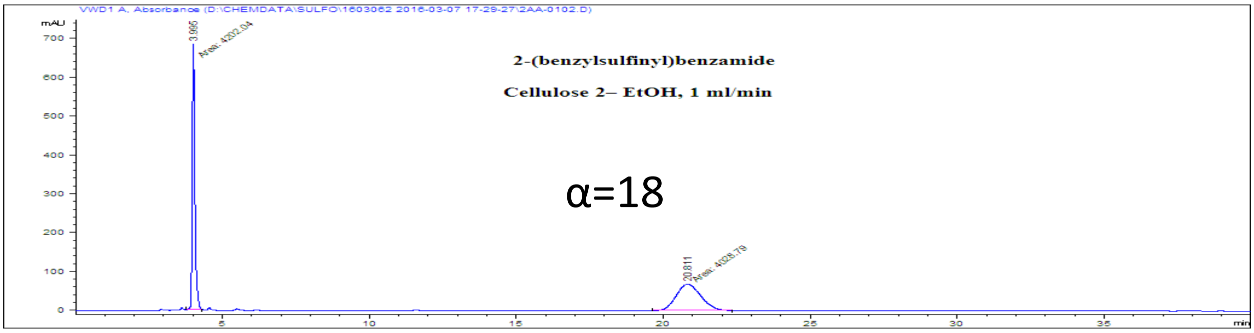


ნახ.3.21 ნიმუში 2-(4-ბრომბენზილსულფინილ)N-მეთილბენზამიდის ენანტიომერების დაყოფა

Cellulose – 4 სვეტზე მოძრავ ფაზად ეთანოლი/ ნ-ჰექსანი 70/30 გამოყენებით

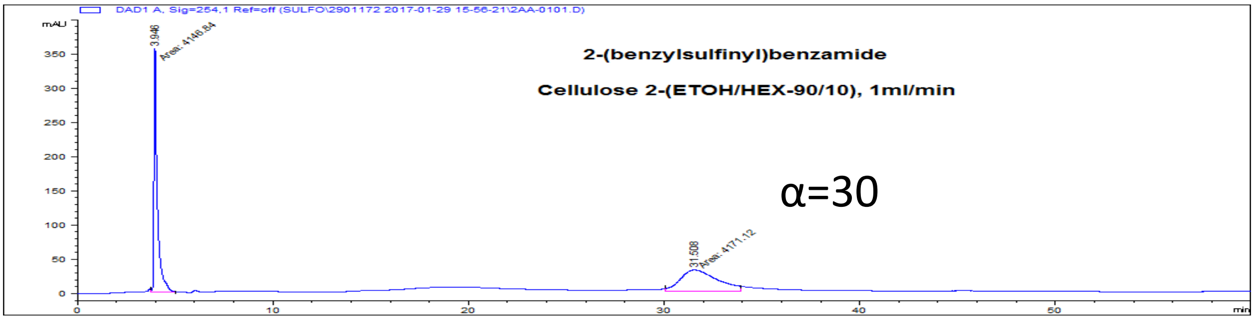
ფაზის გავლენა

მოძრავ ფაზაში არაპოლარული გამხსნელის დამატებამ გამოიწვია ენანტიოსექტივობის გაზრდა ყველა ნივთიერების შემთხვევაში



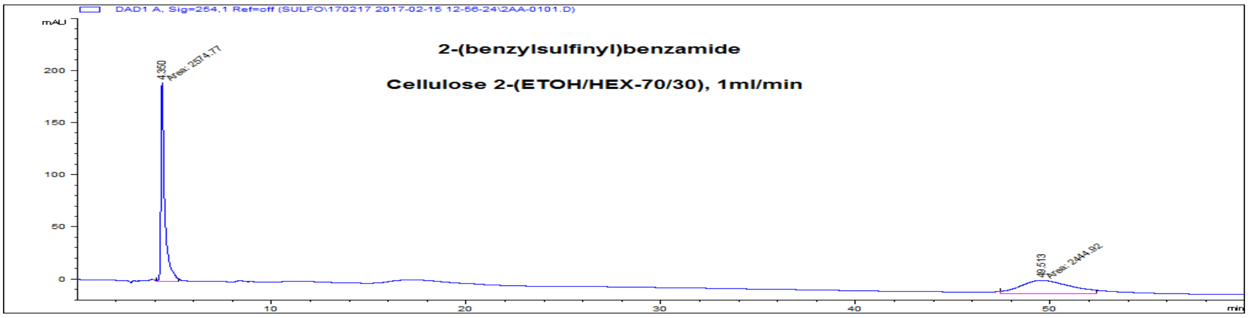
ნახ.3.22 ნიმუში 2-(ბენზილსულფინილ)ბენზამიდი ენანტიომერების დაყოფა

Cellulose – 2 სვეტზე მოძრავ ფაზად ეთანოლის გამოყენებით



ნახ.3.22 ნიმუში 2-(ბენზილსულფინილ)ბენზამიდი ენანტიომერების დაყოფა

Cellulose – 2 სვეტზე მოძრავ ფაზად ეთანოლი/ ნ-ჰექსანი 90/10 გამოყენებით

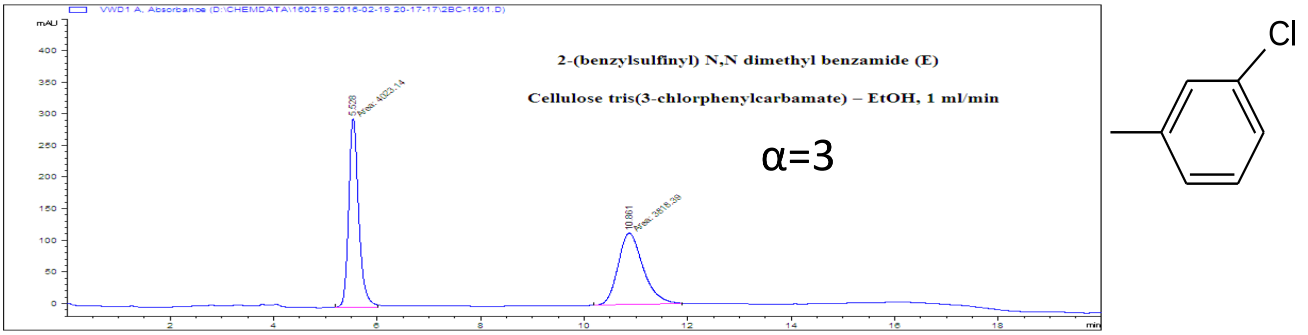


ნახ.3.23 ნიმუში 2-(ბენზილსულფინილ)ბენზამიდი ენანტიომერების დაყოფა

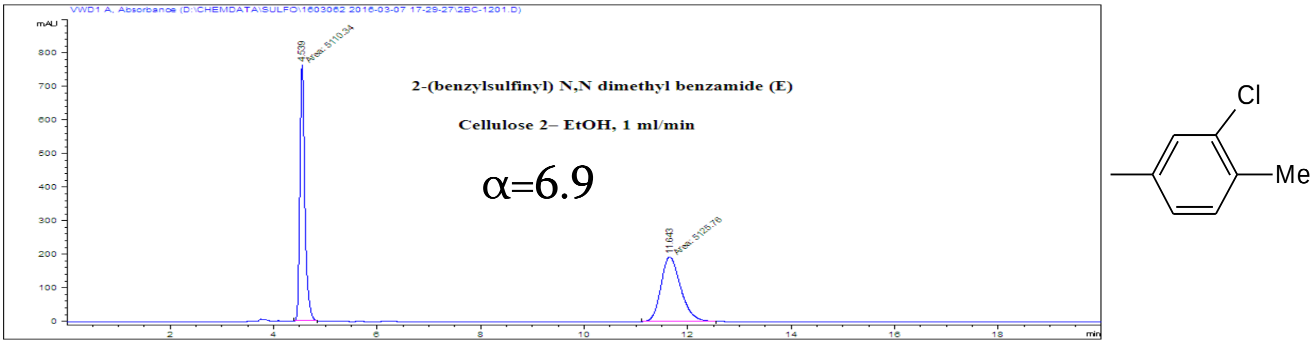
Cellulose – 2 სვეტზე მოძრავ ფაზად ეთანოლი/ ნ-ჰექსანი 70/30 გამოყენებით

ქირალური სელექტორის ეფექტი

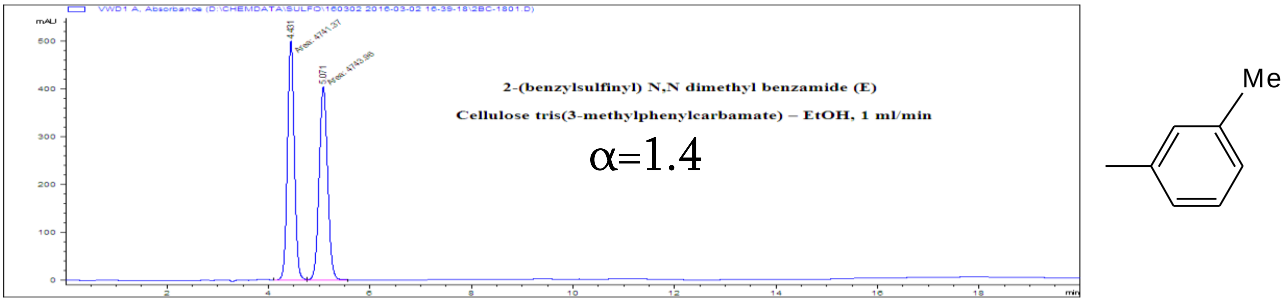
უნივერსალური ქირალური გარჩევითობის შესაძლებლობაა ცელულოზას ფენილკარბამატების ნაწარმებში ,რომლებიც შეიცავენ ორივეს ელექტროდონორულ და ელექტროაქცეპტორულ ჩამნაცვლებლებს.



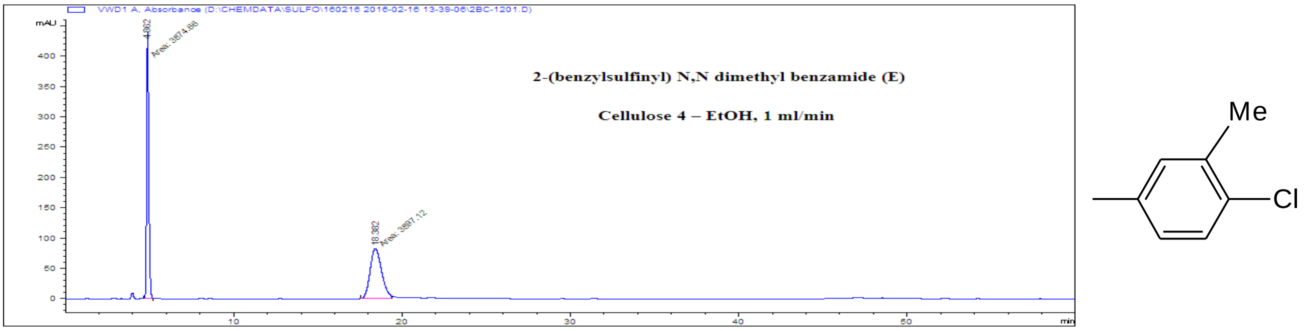
ნახ.3.24 ნიმუში-2-(ბენზილსულფინილ)N,N -დიმეთილ ბენზამიდის ენანტიომერების დაყოფა ცელულოზა ტრის(3-ქლორფენილკარბამატზე) მოძრავ ფაზად ეთანოლის გამოყენებით



ნახ.3.25 ნიმუში -2-(ბენზილსულფინილ)N,N -დიმეთილ ბენზამიდის ენანტიომერების დაყოფა ცელულოზა ტრის (4-მეთილ-3-ქლორფენილკარბამატზე) მოძრავ ფაზად ეთანოლის გამოყენებით

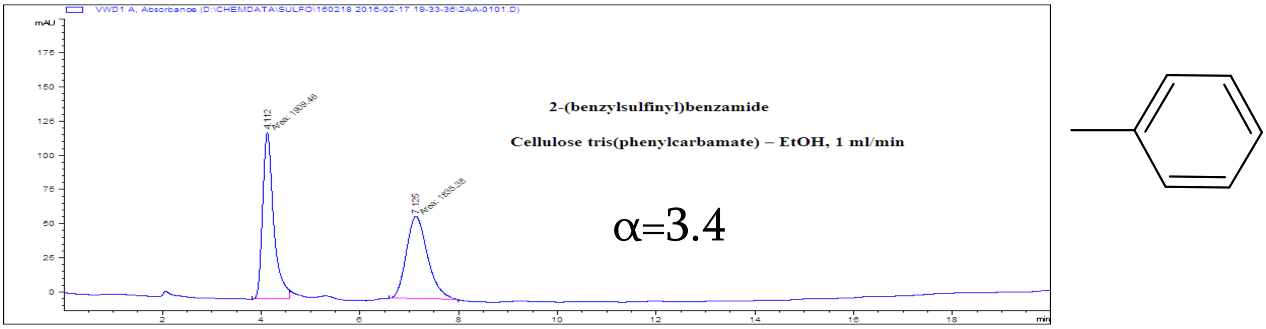


ნახ.3.26 ნიმუში -2-(ბენზილსულფინილ)N,N -დიმეთილ ბენზამიდის ენანტიომერების დაყოფა ცელულოზა ტრის(3-მეთილფენილკარბამატზე) მოძრავ ფაზად ეთანოლის გამოყენებით



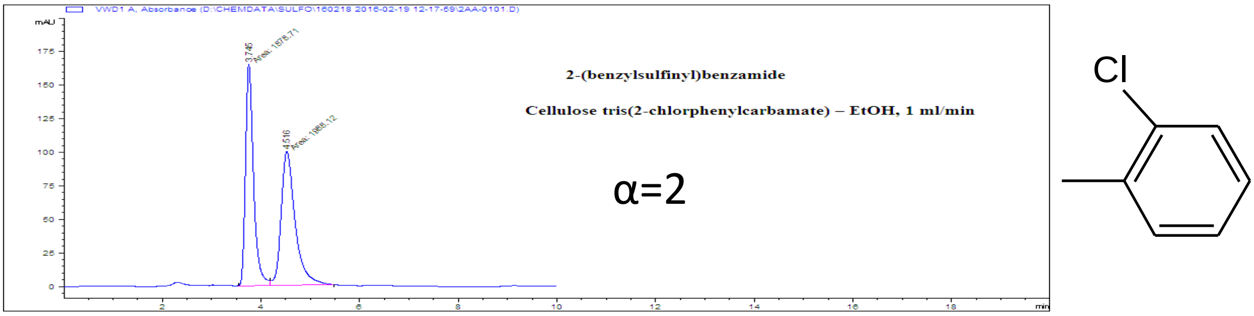
ნახ.3.27 ნიმუში -2-(ბენზილსულფინილ)N,N -დიმეთილ ბენზამიდის ენანტიომერების დაყოფა ცელულოზა ტრის (3-მეთილ-4-ქლორფენილკარბამატზე) მოძრავ ფაზად ეთანოლის გამოყენებით

ფენილკარბამატები ელექტროდონორული ან ელექტროაქცეპტორული ჩამნაცვლებლებით არომატული ფრაგმენტის მე-4 პოზიციაში ავლენს უკეთეს ქირალური გარჩევითობის უნარს ,ვიდრე ჩაუნაცვლებელი ცელულოზას ნაწარმები.



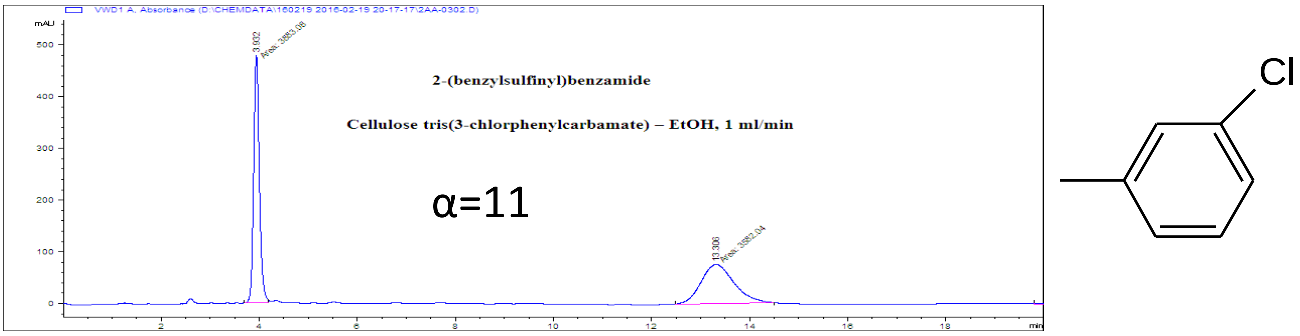
ნახ.3.28 ნიმუში 2-(ბენზილსულფინილ)ბენზამიდი ენანტიომერების დაყოფა

ცელულოზა ტრის(ფენილკარბამატზე) მოძრავ ფაზად ეთანოლის გამოყენებით



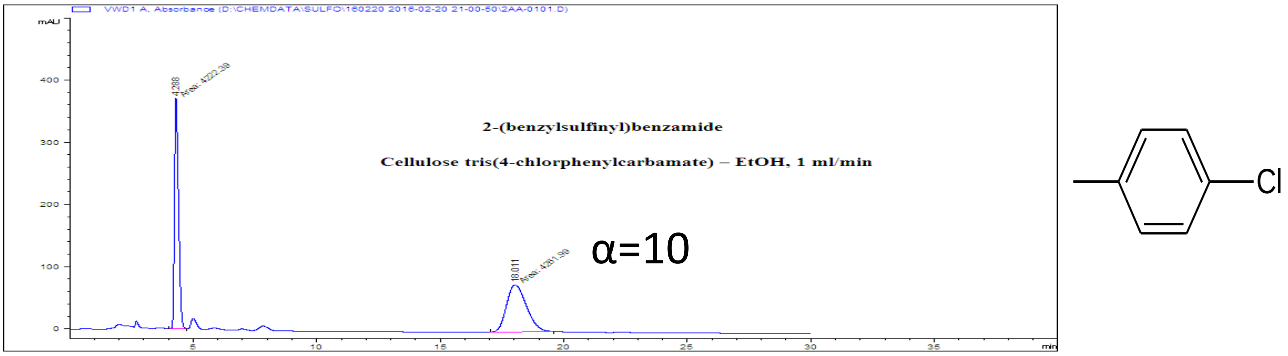
ნახ.3.29 ნიმუში 2-(ბენზილსულფინილ)ბენზამიდი ენანტიომერების დაყოფა

ცელულოზა ტრის(2-ქლორფენილკარბამატზე) მოძრავ ფაზად ეთანოლის გამოყენებით



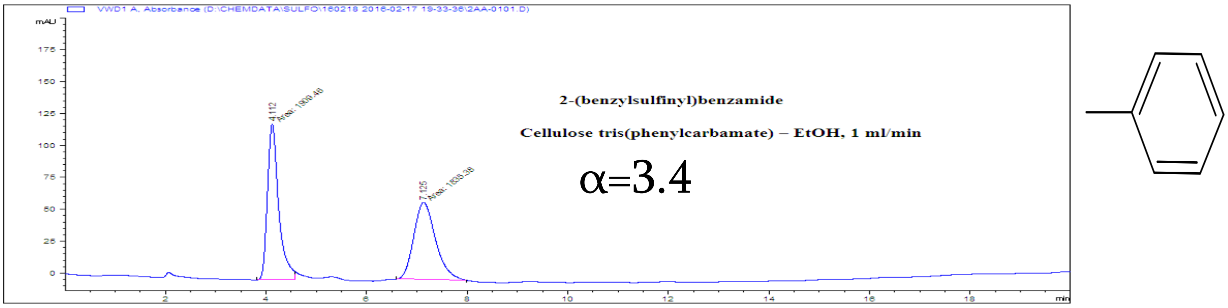
ნახ.3.30 ნიმუში 2-(ბენზილსულფინილ)ბენზამიდი ენანტიომერების დაყოფა

ცელულოზა ტრის(3-ქლორფენილკარბამატზე) მოძრავ ფაზად ეთანოლის გამოყენებით



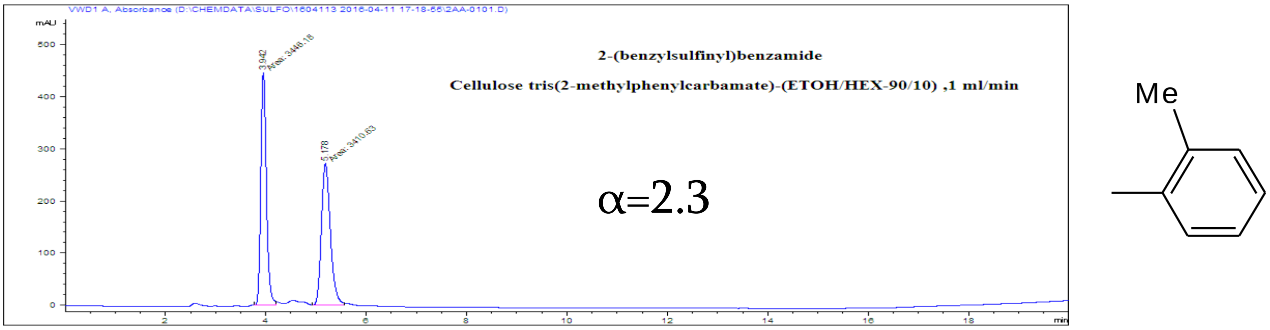
ნახ.3.31 ნიმუში 2-(ბენზილსულფინილ)ბენზამიდი ენანტიომერების დაყოფა

ცელულოზა ტრის(4-ქლორფენილკარბამატზე) მოძრავ ფაზად ეთანოლის გამოყენებით



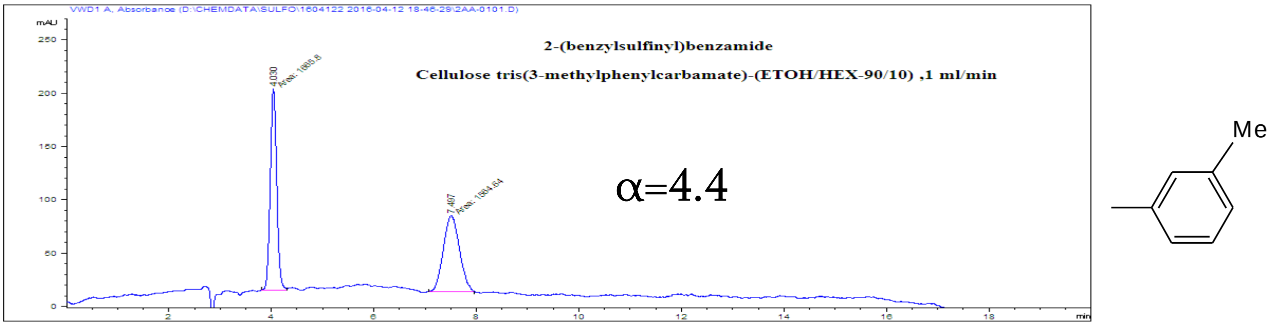
ნახ.3.32 ნიმუში 2-(ბენზილსულფინილ)ბენზამიდი ენანტიომერების დაყოფა

ცელულოზა ტრის(ფენილკარბამატზე) მოძრავ ფაზად ეთანოლის გამოყენებით



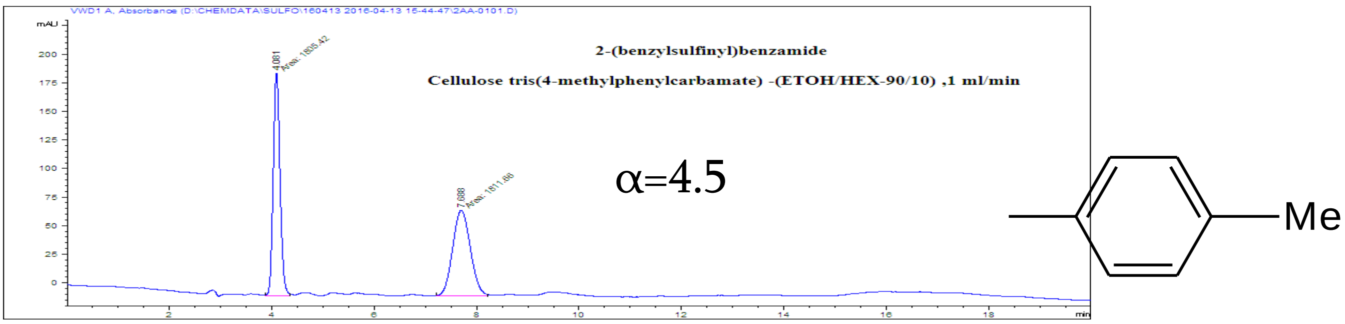
ნახ.3.33 ნიმუში 2-(ბენზილსულფინილ)ბენზამიდი ენანტიომერების დაყოფა

ცელულოზა ტრის(2-მეთილფენილკარბამატზე) მოძრავ ფაზად ეთანოლი/ ნ-ჰექსანი 90/10 გამოყენებით



ნახ.3.34 ნიმუში 2-(ბენზილსულფინილ)ბენზამიდი ენანტიომერების დაყოფა

ცელულოზა ტრის(3-მეთილფენილკარბამატზე) მოძრავ ფაზად ეთანოლი/ ნ-ჰექსანი 90/10 გამოყენებით

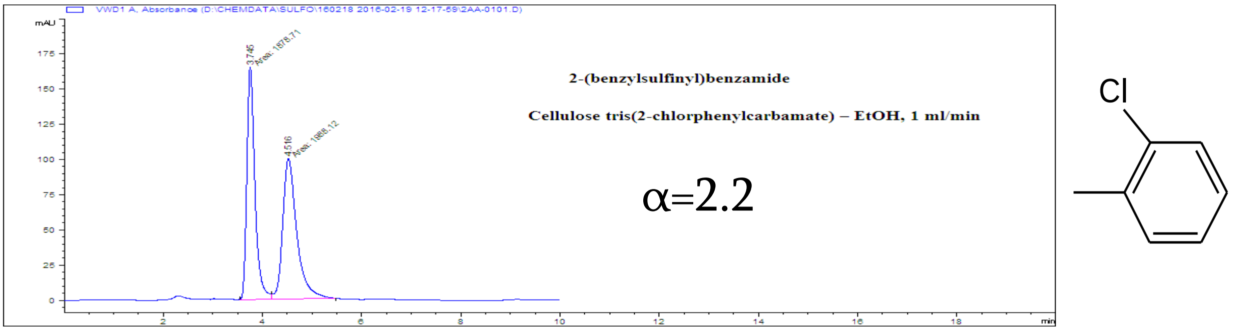


ნახ.3.35 ნიმუში 2-(ბენზილსულფინილ)ბენზამიდი ენანტიომერების დაყოფა

ცელულოზა ტრის(4-მეთილფენილკარბამატზე) მოძრავ ფაზად ეთანოლი/ ნ-ჰექსანი 90/10 გამოყენებით

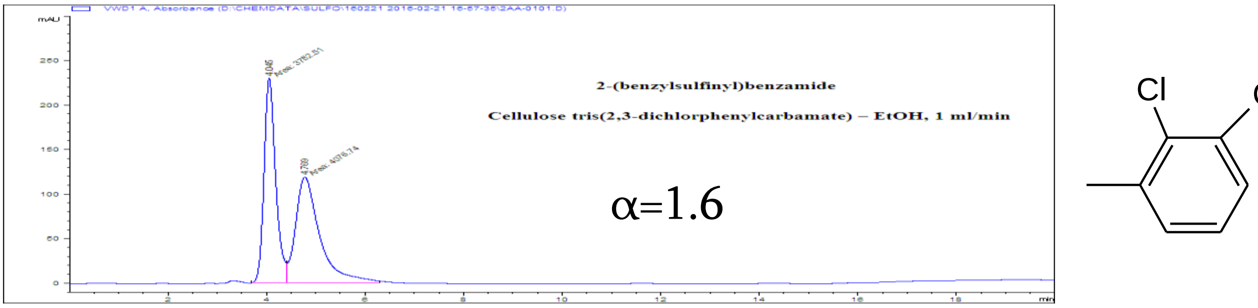
დიქლორ ჩანაცვებულებიდან ყველაზე ცუდი ქირალური გარჩევითობა აქვს

2,6-დიქლორფენილკარბამატს



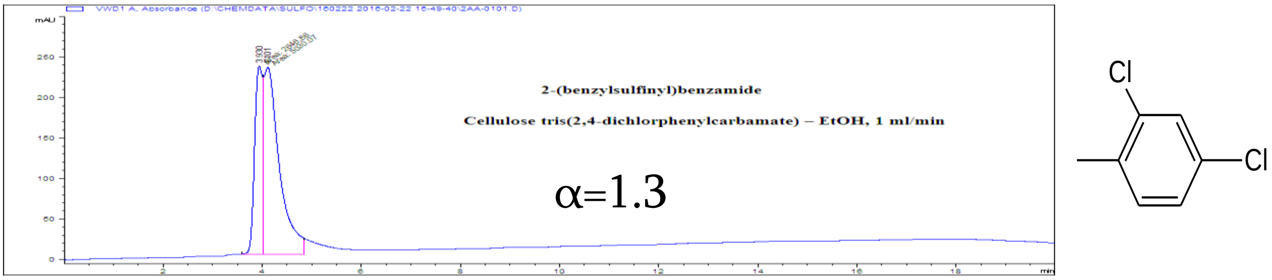
ნახ.3.36 ნიმუში 2-(ბენზილსულფინილ)ბენზამიდი ენანტიომერების დაყოფა

ცელულოზა ტრის(2-ქლორფენილკარბამატზე) მოძრავ ფაზად ეთანოლის გამოყენებით

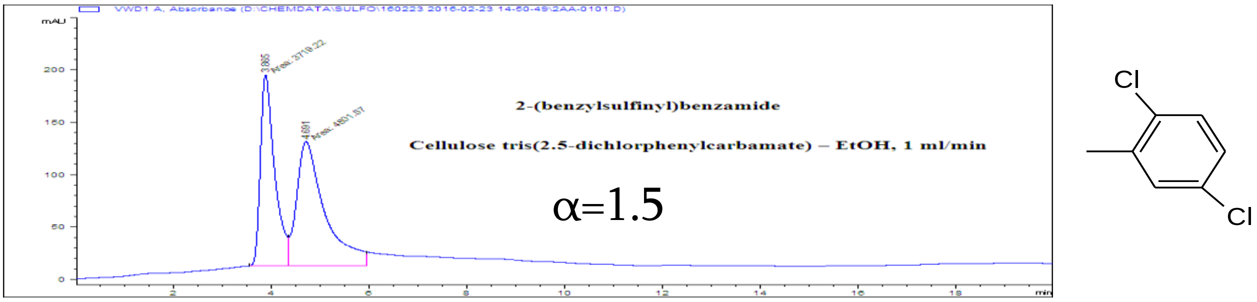


ნახ.3.37 ნიმუში 2-(ბენზილსულფინილ)ბენზამიდი ენანტიომერების დაყოფა

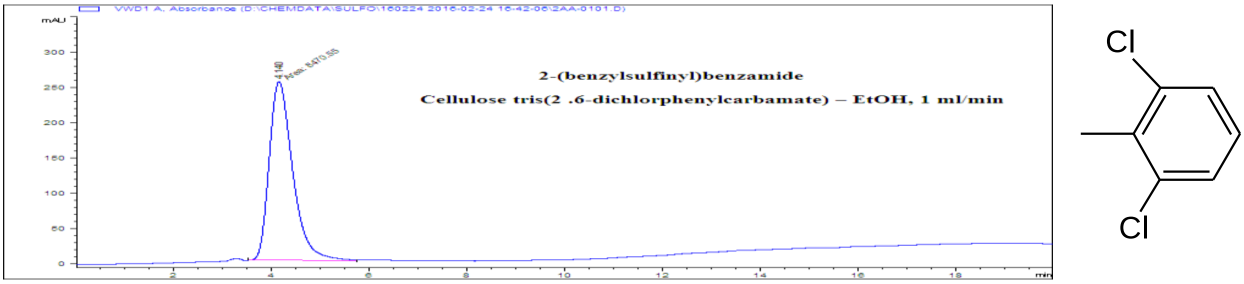
ცელულოზა ტრის(2,3-დიქლორფენილკარბამატზე) მოძრავ ფაზად ეთანოლის გამოყენებით



ნახ.3.38 ნიმუში 2-(ბენზილსულფინილ)ბენზამიდი ენანტიომერების დაყოფა ცელულოზა ტრის(2,4-დიქლორფენილკარბამატზე) მოძრავ ფაზად ეთანოლის გამოყენებით



ნახ.3.39 ნიმუში 2-(ბენზილსულფინილ)ბენზამიდი ენანტიომერების დაყოფა ცელულოზა ტრის(2,4-დიქლორფენილკარბამატზე) მოძრავ ფაზად ეთანოლის გამოყენებით



ნახ.3.40 ნიმუში 2-(ბენზილსულფინილ)ბენზამიდი ენანტიომერების დაყოფა ცელულოზა ტრის(2,4-დიქლორფენილკარბამატზე) მოძრავ ფაზად ეთანოლის გამოყენები

დასკვნა :

- ენანტიომერების დაყოფის თვალსაზრისით სულფოქსიდებში ჩამნაცვლებლის ორთო-მდგომარეობაში ყოფნა უკეთესია მეტა- და პარა- პოზიციასთან შედარებით.
- ნივთიერებებში ელექტროაქცეპტორული ჯგუფების შეყვანამ დაყოფის ფაქტორი შეამცირა, კერძოდ ნიტრო და ტრიფტორ ჯგუფების შეყვანამ მნიშვნელოვნად გააუარესა შედეგები.
- Br-ის ატომის შეყვანამ ქირალურ სულფოქსიდში გამოიწვია ენანტიოსელექტივობის ზრდა.
- ქირალურ სელექტორში Cl-ის ატომის შეყვანამ ენანტიოსელექტივობა გააუმჯობესა. განსაკუთრებით კარგი შედეგები დაყოფის თვალსაზრისით მოგვცა Cl-ის და Me-ის ჯგუფების შემცველმა ტრის ფენილკარბამატებმა.
- დაყოფის ფაქტორის გაზრდა გამოიწვია მოძრავი ფაზის პოლარობის შემცირებამ.

გამოყენებული ლიტერატურა

1.ლომსაძე ქ. ტ. ენანტიომერული ნარევების დაყოფის ფიზიკურ-ქიმიური მექანიზმები კაპილარულ ელექტროფორეზში და ამ მეთოდების გამოყენება ბიოსამედიცინო და ფარმაცევტულ ანალიზში; ქიმ. მეცნ. კანდ. დისერტაცია. თბილისი, 2005.

2. Crsseley R., Chirality and Biologcal Activity of Drugs, CRC Press, Boca Raton, USA, 1995.

3. E. Gil-Av, B. Feibusch, R. Charles-Singer, Tetrahedr. Lett., Separation of enantiomers by gas liquid chromatorgaphy with an optically active stationary phase, 7 (1996) 1009-1015.

4. S. V. Rogozhin, V. A. Davankov, Chem. Commun. Ligand chromatography on asymmetric complex-forming sorbents as a new method for resolution of racemates (1971) 490a.

5. Pirkle W.H, Finn J.M., Schreiner J.L., Hamper B.C., J. Am. Chem. A widely useful chiral stationary phase for the high-performance liquid chromatography separation of enantiomers. Soc. 103 (1981) 3964-3966.

6. G. Blasche, Cromatographic Resolution of racemates. New analytical methods Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 19 (1980) 13-24.

7. Gerhard K. E. Scriba. Pharmaceutical and biomedical applications of chiral capillary electrophoresis and capillary electrochromatography: an apdate. Electrophoresis 2003, 24, 2409–2421

8. Ahuja S. (Ed.), Chiral Separations — Applications and Technology, American Chemical Society, Washington, DC, 1997.

9. Subramanian G. (Ed.), A Practical Approach to Chiral Separations by Liquid Chromatography, VCH, New York, 1994.

10. Taylor D.R., Maher K., J. Chiral separations by high-performance liquid chromatography. Chromatogr. Sci. 30 (1992) 67.

11. Pirkle W.H., Pochapsky T.C., Considerations of chiral recognition relevant to the liquid chromatography separation of enantiomers.Chem. Rev. 89 (1989) 347.

12. Mutton I.M., in: Subramanian G. (Ed.), A Practical Approach to Chiral Separations by Liquid Chromatography, New York, 1994, p. 329, Chapter 11.

13. Stinson S.C., Chem. Eng. News 11 (1999) 101.

14. Chankvetatdze B, Kartozia I, Yamamoto C, Okamoto Y. Journal Of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 27 (2002) 467-478.

15. Fukuhara T., Isoyama M., Shimada A., Itoh M., Yuasa S., J.Chromatogr. Resolution of six polar dl-amino acids by chromatography on native cellulose. 387 (1987) 562.

16. Francotte E., J. Chromatogr. Contribution of preparative chromatographic resolution to the investigation of chiral phenomena. A 666 (1994) 565. 17. Okamoto Y., Kawashima M., Yamamoto K., Hatada K., Chem. Lett. (1984) 739.

18. Ichida A., Shibata T., Okamoto I., Yuki Y., Namikoshi H., Toda Y., Chromatographia 19 (1984) 280.

19. Okamoto Y., Aburatani R., Hatada K., J. Chromatogr. Chromatographic chiral resolution :XIV. Cellulose tribenzoate derivatives as chiral stationary phases for high-performance liquid chromatography. 389 (1987) 95.

20. B. Chankvetadze, E. Yashima, Y. Okamoto, Tris(chloro- and methyl-disubstituted phenylcarbamate)s of cellulose as chiral stationary phases for chromatographic enantioseparation, Chem. Lett., 1993, (4) 617-620.

21. B. Chankvetadze, E. Yashima, Y. Okamoto, Optical resolution on chloro- and methyldisubstituted phenylcarbamate derivatives of cellulose and amylose, Polymer Preprints, Japan (English Edition), v. 42 (1-4), 1993, E228.

22. B. Chankvetadze, E. Yashima, Y. Okamoto, Chloro-methyl-phenylcarbamate derivatives of cellulose as chiral stationary phases for high performance liquid chromatography, J. Chromatogr. A., 670 (1994), 39-49.

23. B. Chankvetadze, E. Yashima, Y. Okamoto, Dimethyl-, dichloro- and chloromethyl-phenylcarbamate derivatives of amylose as chiral stationary phases for high performance liquid chromatography, J. Chromatogr. A, 694 (1995) 101-109.

24. B. Chankvetadze, Recent developments on polysaccharide-based chiral stationary phases for liquid-phase separation of enantiomers, J. Chromatogr. A, 1269 (2012) 26– 51.