

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი

სპეციალობა-ფიზიკური ქიმია

გიორგი ვაჟას-ძე ფარულავა

ტერბუტალინის ენანტიომერების დაყოფა კაპილარული ელექტროფორეზის მეთოდით და სელექტორ-სელექტანდის სტრუქტურის გამოკვლევა ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსის მეთოდით

საბაკალავრო ნაშრომი შესრულებულია ქიმიის საბაკალავრო აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

ხელმძღვანელი: ბ.ჭანკვეტაძე

თბილისი

2017

1) შესავალი.....	4
1. ტერბუტალინის ქიმიური და ფიზიკური თვისებები.....	4-5
2. ტერბულინის გამოყენება.....	5
3. ტერბუტალინის მიღება.....	5
4. ქირალობის ისტორია.....	5-6
5. კაპილარული ელექტროფორეზი.....	6-7
6. ციკლოდექსტრინები.....	7-8
7. ციკლოდექსტრინების მიღება.....	9
8. კაპილარული ელექტროფორეზის უპირტესობები.....	9-12
9. ბირთვულ მაგნიტური რეზონანსი.....	12-14
10. ენანტიომერუად სუფთა ქირალური ნივთიერებების მიღების ხერხები.....	14-15
11. ბუნებრივად ქირალური ნივთიერებები.....	15
12. კაპილარული ელექტროფორეზი და ვან დეემტერის განტოლება.....	15-17
2) ხელსაწყოთა სპეციფიკა:კაპილარები.....	17
1. ხელსაწყოთა სპეციფიკა: ფილტრები	17
2. სელექტორები.....	18
3. დეტექტირება.....	18-19
3) ექსპერიმენტი.....	19-25
1. კომპლექსის სტრუქტურა.....	25-30
2. დასკვნა.....	30
3. გამოყენებული ლიტერატურა.....	30-33

ანოტაცია

ქირალური ქიმიური ნივთიერებების ენანტიომერული ფორმები ხშირ შემთხვევაში განსხვავდებიან ერთმანეთისგან ბიოლოგიური მოქმედებით. ქირალური ნივთიერებების ენანტიომერულად სუფთა სახით მიღება მნიშვნელოვანია ქიმიის სხვადასხვა დარგისთვის. ენანტიომერების ანალიზური დაყოფის მეთოდს წარმოადგენს კაპილარული ელექტროფორეზი ეს მეთოდი ხასიათდება მაღალი ეფექტურობით და მისი საშუალებით შესაძლოა ნივთიერებთა ეკონომია, ასევე ეკოლოგიურად უსაფრთხოა.

ამ ნაშრომში ქირალურ სელექტორებად გამოვიყენეთ სხვადასხვა ტიპის ციკლოდექსტრინები და შევისწავლეთ მათი გავლენა ტერბუტალინის ენანტიომერების მიგრაციის რიგზე კაპილარულ ელექტროფორეზში. ბირთვულ მაგნიტური რეზონანსისა და მოლეკულური მოდელირების მეთოდების გამოყენებით შევისწავლეთ სელექტორ/სელექტანდის კომპლექსების აგებულება, იმ ციკლოდექსტრინისა და ნივთიერების წყვილებისთვის, სადაც მოხდა ტერბუტალინის ენანტიომერების მიგრაციის ცვლილება კაპილარულ ელექტროფორეზში.

Anotation

Chiral forms of enantiomeric chemicals often differ in their biological reactivity, creation of chiral chemicals in their pure forms is important not only for chemistry but for other fields as well. The main method of separating enantiomers is capillary electrophoresis, this method is highly effective and using this method saves chemicals and is highly cost efficient, it is ecologically safe.

In this work cyclodextrines were used as chiral selectors, and we studied their interaction with terbutalin and its enantiomers, as well as its impact on migration row within kapillary electrophoresis. Using nuclear magnetic resonance method and molecular modeling, we studied the structure of selector/selectant in which the migration row was changed within capillary electrophoresis.

1)

შესავალი

ენანტიომერული ნარეგების დაყოფა წარმოადგენს თანამედროვე ქიმიის ერთ-ერთ აქტუალურ პრობლემას, როგორც პრაქტიკული, ისე თეორიული თვალსაზრისით, ამ საკითხის აქტუალობა განპირობებულია იმ ფაქტით, რომ ქირალური ნივთიერებების ენანტიომერები მკვეთრად განსხვავდებიან ერთმანეთისგან ბიოლოგიური მოქმედებით.

ეს საკითხი განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია სამკურნალო საშუალებების, საკვები პროდუქტების და მათი დანამატების, ასევე სასოფლო და სამეურნეო დანიშნულების შხამქიმიკატებისა და პესტიციდების წარმოებაში. აღსაღნიშნავია, რომ ენდოგენური აქ მგონი იზოტოპებზეა ლაპარაკი

ენანტიომერები ერთნაირი ფიზიკური და ქიმიური თვისებებით ხასიათდებიან, ისინი წარმოადგენენ ერთმანეთის სარკულ ანარეკლებს და მხოლოდ ატომთა ჯგუფების სივრცული განლაგებით განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან, რის გამოც ბრტყლად პოლარიზებადი სინათლის ბრუნვის კუთხეს სხვადასხვა მხარეს აბრუნებენ. ეს იდენტურობა განპირობებს იმას, რომ ეს ენანტიომერები იდეალური ნივთიერებებია არაკოვალენტური მოლეკულათსორისი ურთიერთქმედების მექანიზმების კვლევისთვის.

ენანტიომერების ფიზიკური და ქიმიური თვისებების იდენტურობის გამო მათი დაყოფა აქირალურ გარემოში შეუძლებელია და ქირალურ გარემოშიც კი ძალზე პრობლემატურია, მათი დაყოფა რეალურად მხოლოდ მეოცე საუკუნეში მოხერხდა.

ქირალურ ანალიზში კაპილარული ელექტროფორეზის გამოყენება დაახლოებით ოცი წლის წინ დაიწყო, მიუხედავად ამისა იგი დღეისათვის ენანტიომერების დაყოფის მძლავრ მეთოდს წარმოადგენს. კაპილარულ ელექტროფორეზს ამ მიმართულებით გააჩნია მთელი რიგი როგორც თეორიული, ასევე პრაქტიკული უპირატესობები. კაპულარული ელექტროქრომატოგრაფია ახალი მეთოდია, მასში გაერთიანებულია კაპულარული სითხური ქრომატოგრაფია და კაპულარული ელექტროფორეზი, იგი მოიცავს სითხური ქრომატოგრაფიის მაღალ სელექტივობასა და კაპულარული ელექტროფორეზის მაღალ ეფექტურობას.

ზოგადად ამ მეთოდის ჩატარება ხდება შემდეგნაირად: უძრავი ფაზა ჩატვირთულია კვარცის კაპილარულში, ხოლო მოძრავ ფაზად გამოიყენება ორგანული გამხსნელი ან ბუფერული ხსნარი, კაპილარის ბოლოებზე მოდებულია ძაბვა, რის გამოც კაპილარში აღიმკვრება ელექტრო ოსმოსური ნაკადი, რომელიც გადაადგილებს ხსნარს, ნარევის დასაყოფად კაპილარულ ელექტრო ქრომატოგრაფიაში ქრომატოგრაფიული მექანიზმი გამოიყენება, რაც მდგომარეობს საანალიზო ნიმუშისა და უძრავი ფაზის ურთიერთქმედებაში.

1. ტერბუტალინის ქიმიური და ფიზიკური თვისებები

ტერბუტალინი, იგივე ბრიკანილი, ქიმიური ფორმულით $C_{12}H_{19}NO_3$, საშუალო წონით 225,2842 ქიმიური სინთეზის შედეგად მიღებულ სამკურნალწამლო საშუალებას

წარმოადგენს. იგი წარმოადგენს β_2 ადრენერგულ აგონისტს, იგი ძირითადად მყარი სახით გვხვდება. ტერბუტალინის ლღობის ტემპერატურა 119-122 გრადუსი ცელსიუსის ფარგლებშია.

ადრენერგული აგონისტები იწვევენ G-კლასის ცილოვანი რეცეპტორების აგზნებას არსებობს 5 ტიპის ადრენერგული აგონისტები, α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , და β_3 .

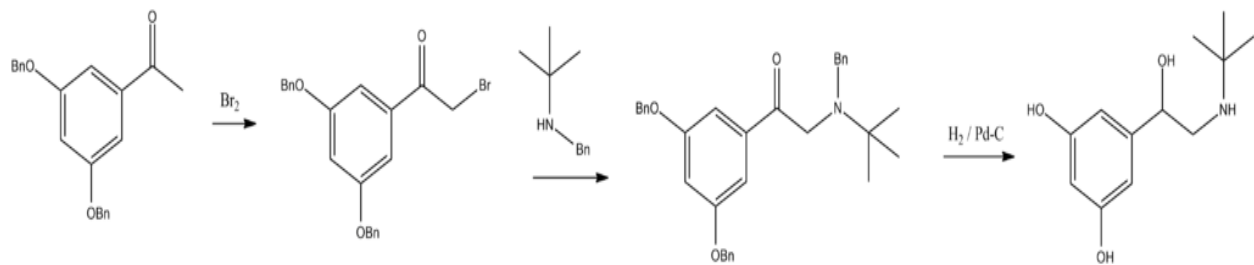
2. ტერბუტალინის გამოყენება

ტერბუტალინმა ფართოდ გამოიყენებამედიცინაში. იგი ასთმისა და ქრონიკული ბრონქიტის სამკურნალოდ გამოიყენება. ტერბუტალინის მოქმედება შემდეგში მდგომარეობს, იგი ხსნის დამაბულობას და აფართოებს შევიწროებულ სასუნთქ გზებსამ წამლის დოზირება ძალზე მნიშვნელოვანია და დამოკიდებულია პაციენტის ასაკზე.

ტერბუტალინის გამოყენება ხდება არამარტო მყარი, არამედ აეროზოლის სახითაც ფილტვების სამკურნალოდ.

3. ტერბუტალინის მიღება

ტერბუტალინის მიღება შესაძლებელია 3,5-დიბენზილოქსილაცეტოფენის ბრომირებით, ბრომირების შედეგად მიიღება 3,5-დიბენზილოქსილბრომაცეტოფენონი, რომელიც რეაქციაში შეგვყავს ნ-ბენზილ-ნ-ტერბუტალინთან რომლის შემდგომაც მიიღება ამინოკეტონი. ამ პროდუქტის რედუქციით წყალბადის საშუალებით პალადიუმის კალატილაზორზე გვამღევს ტერბუტალინს.



4. ქირალობის ისტორია

19 საუკუნის დასაწყისში, კრისტალოგრაფიის და ოპტიკის განვითარებამ, განაპირობა ქიმიაში მრავალი აღმოჩენა, მათ შორის 1848 წელს, საფრანგეთში, ლუის პასტერის მიერ აღმოჩენილი ღვინის მჟავის მარილების მიერ წარმოქმნილი სხვადასხვა იზომერი, რომლებიც ერთმანეთის სარკისებური ანარეკლები იყვნენ. ლუის პასტერმა ეს ორი იზომერი ერთმანეთისგან განაცალკევა გამხსნელის საშუალებით და დაადგინა, რომ ამ ნივთიერებათა სივრცული განლაგება ერთმანეთის საწინააღმდეგო იყო.

ამ აღმოჩენის საფუძველზე ლუის პასტერმა დაადგინა რომ ღვინის მჟავა შედგება მოლეკულებისგან, რომლებიც ერთმანეთის სარკისებური ანარეკლები იყვნენ. ლუის

პასტერმა ამ მოლეკულებს დიასტერეომერები უწოდა, შემდგომ ამ ტერმინის დახვეწით და განვითარებით მიღებული იყო დღევანდელი ქირალობის ტერმინი.

1857 წელს აღმოჩენილი იქნა რომ, ღვინის მჟავის ენანტიომერების ათვისება მიკროორგანიზმებით ძალზე განსხვავებული იყო. ამ აღმოჩენამ განაპირობა ბიოლოგიური სელექტივობის ტერმინის ჩამოყალიბება.

1886 წელს იტალიელმა მეცნიერმა ანალდო პიუტინმა, რომ D-ასპარგინი ტკბილი გემოთი ხასიათდებოდა, ხოლო მის L-ფორმას გემო საერთოდ არ ქონდა . ამ დაკვირვების შედეგად აღმოჩენილი იქნა ბიოლოგიური რეცეპტორების ენენტიო-სელექტიურობა.

1990 წელს, სტერეოსელექტიური და ენანტიოსელექტიურ ქრომატოგრაფიის განვითარების შედეგად, შემოტანილი იქნა მრავალი რეგულაცია, მათ დანიშნულებას ძირითადად ფარმაცევტული კომპანიების მიერ წარმოებული პროდუქციის კონტროლი წარმოადგენდა.

5. კაპილარული ელექტროფორეზი

ელექტროფორეზში ნივთიერებათა გადაადგილება ელექტრული ველის გავლენით. მეთოდის განვითარება 1937 წლიდან შვედი მეცნიერი-არნე ვილჰელმ კაურინ ტისელიუსის მიერ დაიწყო. მისი მიზანი იყო ერთმანეთისაგან დაეყო შრატებში არსებული ცილები, რის შედეგადაც აღმოაჩინა ,რომ ცილებს გააჩნდათ როგორც ელექტროფორეტული ასევე ელექტროოსმოსური ძვრადობა. ამ აღმოჩენამ საფუძველი ჩაუყარა კაპილარულ ელექტროფორეზს.

მაგრამ ელექტროფორეზს თავდაპირველად რამდენიმე პრობლემა მათ შორის ყველაზე მნიშვნელოვან წინააღმდეგობას წარმოადგენდა დისპერსია.

იგი ძირითადად გამოწვეული იყო კონვექციით და ტემპერატურით. მისი თავიდან არიდება შეიძლება ანტი-კონვექციური გელების გამოყენებით. იმის გამო რომ, საჭირო გახდა გელების დამზადება, მეთოდი ძალზე შრომატევადი იყო, ასევე გელების გამო საჭირო გახდა ძაბვის მნიშვნელოვნად შემცირება, რაც ზრდიდა ანალიზის დროს.

გელების ალტერნატივას წარმოადგენდა კაპილარების ან ცილინდრების გამოყენება. ამ შემთხვევაში ტემპერატურის, დაყოფის დროისადა საანალიზო ნივთიერების რაოდენობის მნიშვნელოვნად შემცირება გახდა შესაძლებელი.

1967 წელს შეიქმნა პირველი ხელსაწყო რომელზეც შესაძლებელი იყო კაპილარული ელექტროფორეზის ექსპერიმენტის ჩატარება , მასში გამოიყენებული იქნა მილები, რომელთა დიამეტრი 1-3 მილიმეტრს წარმოადგენდა, ასევე აღსაღნიშნავია რომ ეს მილები ბრუნავდნენ ხელსაწყოში. ამ ხელსაწყოს უნარი ჰქონდა დაეყო მრავალი ნივთიერება, იგი თავისუფლად ყოფდა ისეთ ნივთიერებებს როგორც არის ორგანული და არაორგანული იონები, ცილები, ნახშირწყლები, ასევე აღსაღნიშნავია რომ ამ ხელსაწყოთი შესაძლებელი იყო ვირუსებზეც მუშაობა.

მეოცე საუკუნეში ჰჯარტენის ხელსაწყოთა ტექნოლოგიურად ძალზე დიდი წინსვლა იყო, მისი მილები დიამეტრში 1-3 მილიმეტრი იყო იმის გამო, რომ ეს იყო ის მინიმალური ზომა, რომლის შექმნაც შეიძლებოდა მეოცე საუკუნეში, ხოლო მილთა ბრუნვა საჭირო იყო ტემპერატურის და კონვექციის შემცირებისთვის.

1970-1974 წელს შედგა მეცნიერებმა ვირტენმა და მიკკენმა გამოიყენეს 200 მიკრომეტრის მინი და ტეფლონის კაპილარები. ამ მეთოდმა შეამცირა პიკების გაფართოება.

მიუხედავად მრავალი მიღწევისა, მაღალ ეფექტური ელექტროფორეზი მიღწეული იყო 1981 წელს, როდესაც ჯორგენსონმა და ლუკასმა გამოიყენეს 75 მიკრომეტრის მილები, რომლებიც დამზადებული იყო კვარცისაგან, ამის გამო შესაძლებელი გადა მაღალი ძაბვის გამოყენება 30 კილო-ვოლტამდე. მიუხედავად მაღალი ძაბვისა ეს მთოდი იმდენად ეფექტიური იყო, რომ მისთვის ტემპერატურა პრობლემას არ წარმოადგენდა და მიღწეული იყო 40 ათასი თეორიული თეფში.

1989 წელს შექმნილი იყო პირველი კომერციული სრულად ავტომატური, მაღალ ეფექტური კაპილარული ელექტროფორეზი, ბეკმან კოლტერის მიერ.

1989 წლიდან მოხდა მეთოდის განვითარება და დახვეწა, დაიხვეწა მეთოდები და ხელსაწყოები რომლითაც ხდება დეტექტირება და ნივთიერებათა დაყოფა.

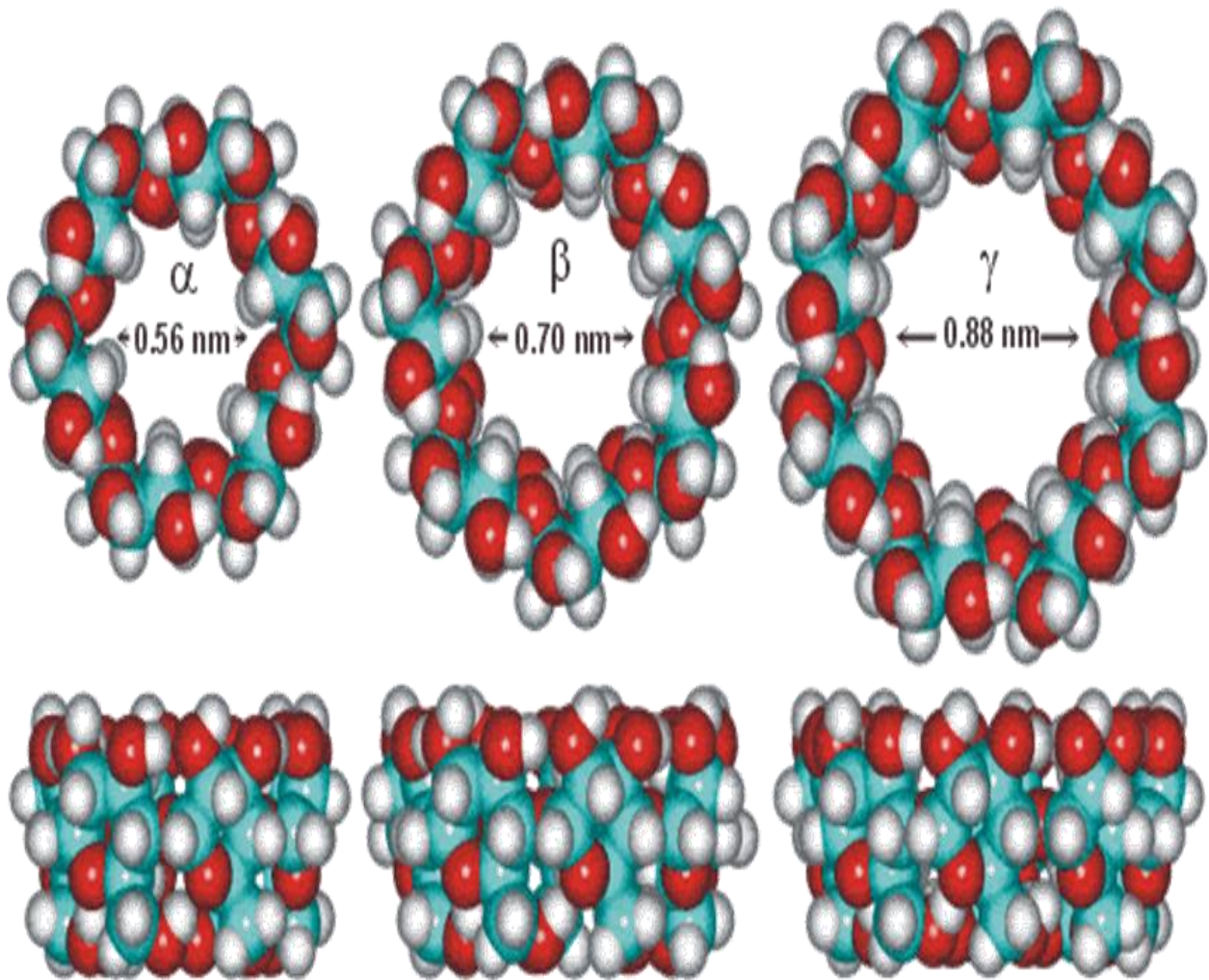


ლუის პასტერი და არნე ტისელიუსი.

6. ციკლოდექსტრინები

ციკლოდექსტრინები წარმოადგენენ უნიკალურ მიკროციკლურ მოლეკულებს, რომლებსაც აქვთ ძალზე დიდი ზეგავლენა თანამედროვე ქიმიის როგორც პრაქტიკულ, ისე თეორიულ განვითარებაზე.

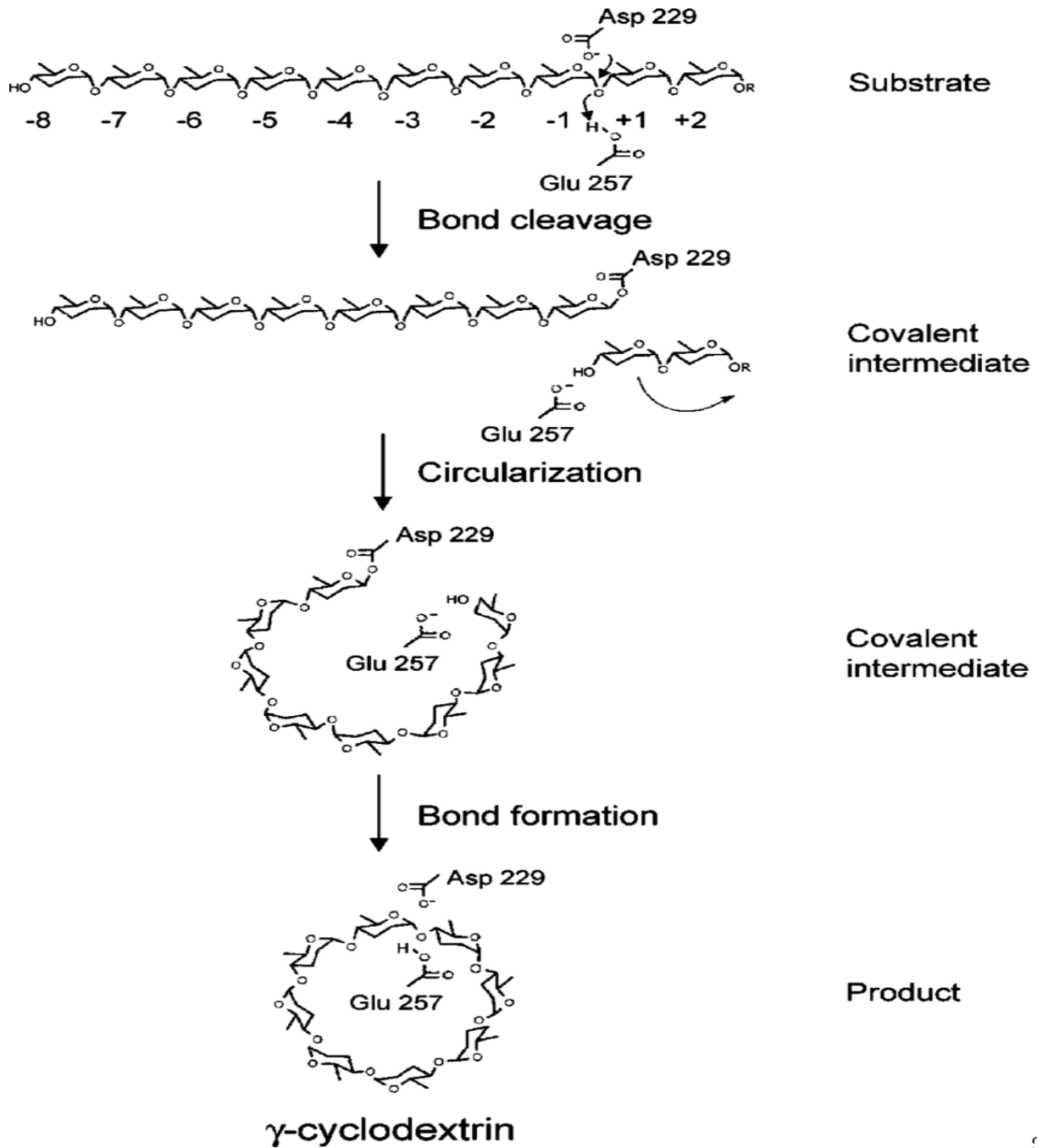
ციკლოდექსტრინები წარმოადგენენოლიგოსაქარიდებს რომლებიც გლუკოპირანოზას მონომერებისგან შედგებიან. ისინი ხასიათდებიან ციკლური სტრუქტურით და გააჩნიათ $\alpha(1,4)$ გლუკოზიდური ბმა.



ამ ნივთიერებათა მიღება შესაძლებელია სახამებლიდან ფერმენტული კონვერსიის საშუალებით. არსებობს 3 სახის ბუნებრივი ციკლოდექსტრინი, ალფა, ბეტა და გამა.

7.

ციკლოდექსტრინების მიღება



დღეს ციკლოდექსტრინები გამოყენებულია როგორც მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში ასევე ზეკრიტიკულ და გაზურ ქრომატოგრაფიაში, თუმცა დღეისათვის განსაკუთრებით აქტუალური მათი ქირალური დაყოფების მიმართულებით გამოყენებაა.

8. კაპილარული ელექტროფორეზის უპირტესობები

კაპილარული ელექტროფორეზი დაფუძნებულია იგივე კანონზომიერებზე რაც სხვა ქრომატოგრაფიული მეთოდები, ეს მეთოდები კი ძირითადად დაფუძნებულია ენანტიოსელექტიურ ირთიერქმედებას ქირალულ სელექტორსა და ანალიზურ ნივთიერებას შორის. მიუხედავად ამისა კაპილარულ ელექტროფორეზს და სხვა მეთოდებს შორის დიდი განსხვავებაა. კაპილარულ ელექტროფორეზში ყველაზე დიდ როლს თამაშობს ის ფაქტი, რომ ენანტიომერული დაშლა წარმოადგენს ელექტროფორეტული მობილობის თვისებას დამუხტული ნაწილაკების მიმართ სელექტიური იყოს, ეს სელექტივობა ვრცელდება ნაწილაკებზე რომლებიც ერთსა და იმავე ფაზაშია.

ზოგიერთი სხვაობა ქრომატოგრაფიულ და ელექტროფორეტულ ენანტიოსელექტურ დაყოფებს შორის შეგვიძლია გამოვიყვანოთ შემდეგი განტოლებიდან, რომელიც გვიჩვენებს სხვაობას ენანტიომერთა მობილობას შორის.

$$\Delta\mu = \mu_1 - \mu_2 = \frac{\mu_f + \mu_c K_1 [C]}{1 + K_1 [C]} - \frac{\mu_f + \mu_c K_2 [C]}{1 + K_2 [C]}$$

სადაც

M_1 და M_2 წარმოადგენენ პირველი და მეორე ენანტიომერის მობილობას, მაშინ როდესაც K_1 და K_2 წარმოადგენენ შესაბამის ენანტიომერების მაკავშირებელ კონსტანტებს, M_c და M_f წარმოადგენს საანალიზო ნივთიერების მობილობას, და $[C]$ წარმოადგენს ქირალულ სელექტორის კონცენტრაციას.

უდიდესი სხვაობა რომესაც გვიჩვენებს ეს განტოლება, არის ენანტიოდაყოფების მობილობის არსებობა, ეს მნიშვნელოვანი სიდიდე სხვა მეთოდებში არ არსებობს. ამ ორი სიდიდის არსებობა იძლევა რამოდენიმე დადებით თვისებას:

1) შესაძლებელია ენანტიოსელექტიურობის უსასროლად მაღალი ზრდა, რითიც ენანტიოსელექტიურობა უფრო მაღალია ვიდრე თერმოდინამიკული სელექტიურობა.

2) შესაძლებელია ენანტიომერის მიგრაციის რიგის შეცვლა.

3) ამ მეთოდში შესაძლებელია ენანტიომერთა დაყოფა როდესაც მათი კონსტანტები ერთმანეთის ტოლია., ეს ტოლობა შესაძლებელია რამდენიმე პირობის შედეგად:

ა) ხდება კომპლექსების წარმოქმნა საანალიზო ნივთიერებას და ქირალულ სელექტორს შორის. რაც იმას ნიშნავს რომ ენანტიოდაყოფა სელექტორის გარაშე შეუძლებელია

ბ) $M_f \neq M_c$

თუ ეს ორივე პირობა დაკმაყოფილებულია, მაშინ ენანტიომერთა დაყოფა შესაძლებელია ორი მექანიზმით:

1)ის პერიოდი, რომლებშიც ენანტიომერები კომპლექსურ ფორმაშია განისაზღვრება ენანტიომერთა მაკავშირებელ კონსტანტებით, მეთოდის აქტუალობისთვის საჭიროა ამ კონსტანტებს შორის სხვაობა, მაგრამ მობილობას შორის სხვაობა არ არის აუცილებელი. ეს გვადლევს პირველი განტოლების ვარიაციას:

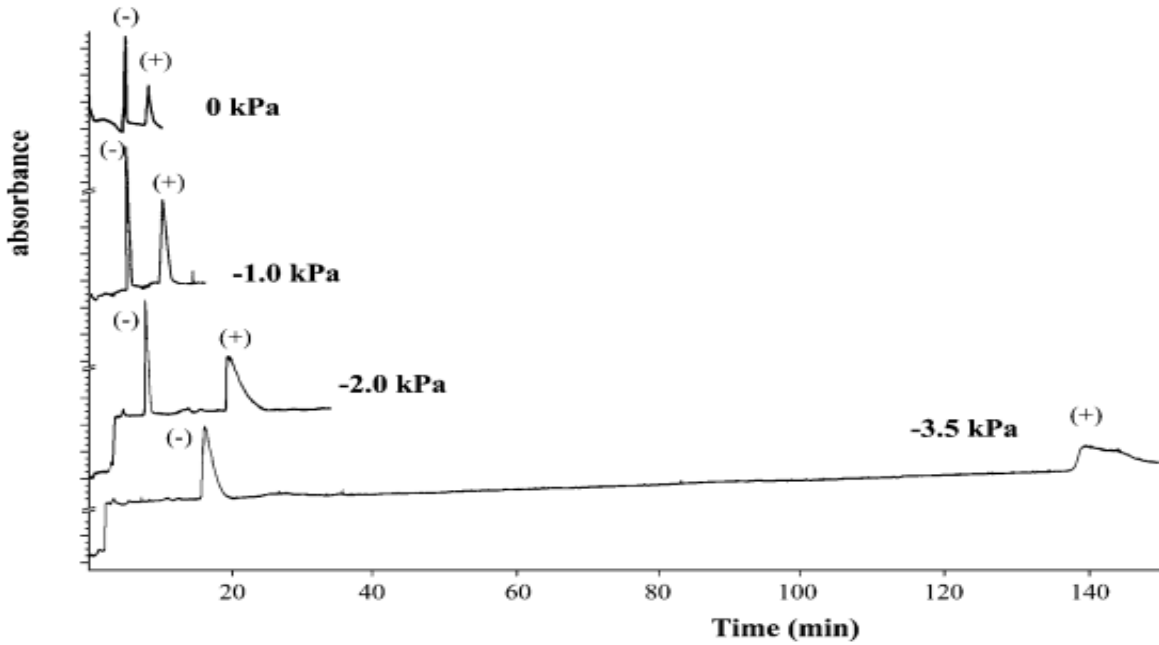
$$\Delta\mu = \frac{C(\mu_f - \mu_c)(K_1 - K_2)}{1 + C[K_1 + K_2] + C^2 K_1 K_2}$$

2)მეორე შემთხვევაში კონსტანტები ერთმანეთის ტოლია, მაგრამ მობილობა განსხვავებულია

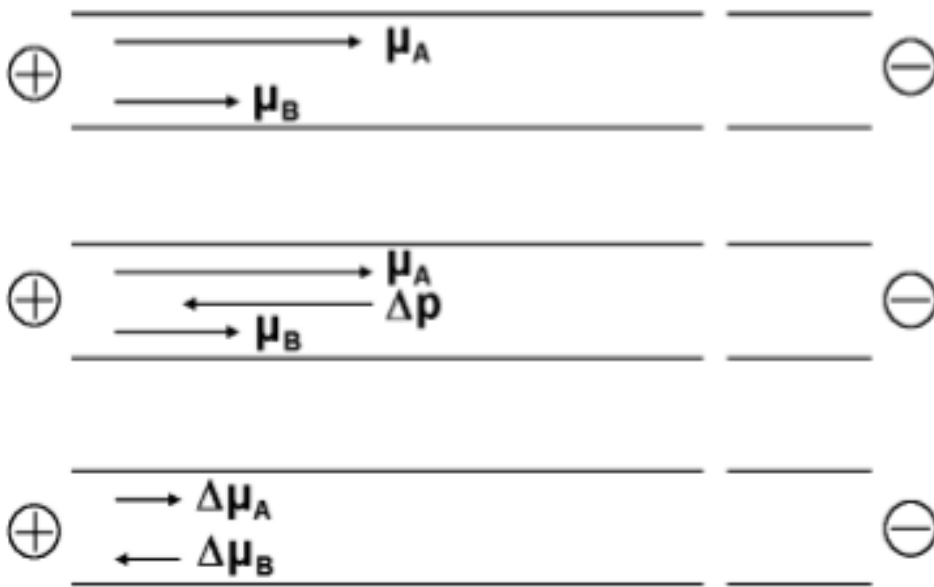
$$\Delta\mu = \mu_1 - \mu_2 = \frac{K[C](\mu_{c1} - \mu_{c2})}{1 + K[C]}$$

ამ მეთოდში ენანტიომერული დაყოფა ძირითადად დაფუძნებულია საანალიზო ნივთიერების სელექტივობას ქირალური სელექტორის მიმართ.

მობილობის ერთ-ერთი დიდ კონტრიბუცია მდგომარეობს იმაში, რომ ენანტიოსელექტივობა სიდიდით უფრო მაღალი შეიძლება იყოს ვიდრე თერმოდინამიკული სელექტივობა. ეს გამოსახულია ქლორპენირამინის მალეატის დაყოფაში:



ამ გრაფიკის მიხედვით, ვხედავთ რომ ენანტიომერული გამოცნობა ძალზე მცირეა. მაგრამ დაყოფის ხარისხის უსასრულოდ ზრდა შესაძლებელია როდესაც ქირალური სელექტივობა გადადის ქირალულ დაყოფაში, ამ შემთხვევაში მისი მიღწევა შეიძლება წნევის საშუალებით, უფრო კონკრეტულად წნევის ზრდის საშუალებით მოხდა ანალიზური ნივთიერების მიგრაციის გაწონასწორება. ეს გაწონასწორება შეგვიძლია გამოვსახოთ შემდეგი გრაფიკით



გრაფიკიდან შეგვიძლია დავინახოთ, თუ როგორ აწონასწორებს წნევა მობილობას.

კიდევ ერთი დადებითი მხარე მობილობის მარტივი შეცვლით, მდგომარეობს იმაში, რომ შესაძლებელია არამართო ენანტიომერთა სელექტივობის შეცვლა, არამედ შესაძლებელია მიგრაციის რიგის შეცვლა, გართულებების გარაშე. კვლავ უნდა ავღნიშნოთ რომ ეს სხვა მეთოდებში შეუძლებელია. მიუხედავად მეთოდის მრავალი დადებითი თვისებებისა, მეთოდის ნაკლი მდგომარეობს იმაში, რომ იგი ვერ გვიჩვენებს პირდაპირ ქიმიურ და სტრუქტურულ ურთიერთქმედების მექანიზმებს ანალიზურ ნივთიერებას და ციკლოდესქსტრინს შორის, რის გამოც შემოტანილი იყო დამატებითი ან დამხმარე მეთოდები, როგორც არის ბირთვულ მაგნიტური რეზონანსი.

9. ბირთვულ მაგნიტური რეზონანსი

ეს მეთოდი პირველად შემოთავაზებული იყო პოლონელი ფიზიკოსის მიერ ისადორ ისაკ რაბის მიერ, 1937 წელს. ეს მეთოდი გამოყენებული იყო ატომის ბირთვის მაგნიტური მომენტის გასაზომად. შემდგომ ეს მეთოდი გამოყენებული იყო 1940 წელს ლოის ალვარეზ და ფელიქს ბლოცკის მიერ, ნეიტრონის მაგნიტური მომენტის გასაზომად, შემდგომ მოხდა მეთოდის დახვეწა და შესაძლო გახდა მოლეკულების ატომური სტრუქტურის დადგენა.

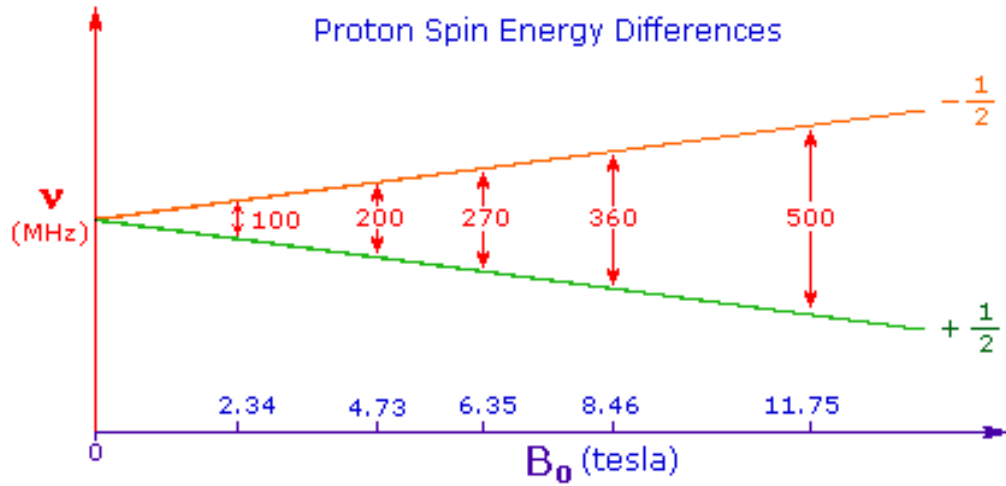


ისადორ ისაკ რაბი

ბირთვულ მაგნიტური რეზონანსი დაფუძნებულია შემდეგ ფენომენზე

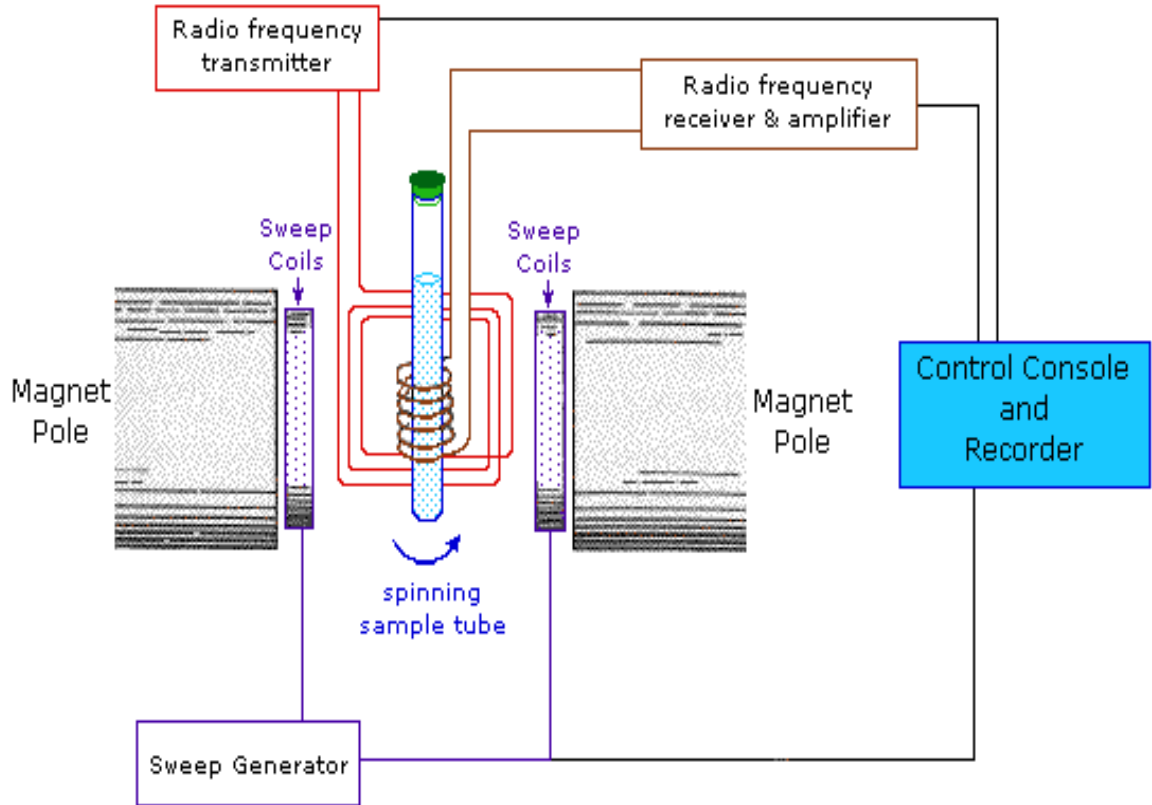
- 1) ბრუნავი მუხტი ქმნის მაგნიტურ ველს, რომელსაც აქვს თავისი მომენტი და აღინიშნება (μ) ასოთი
- 2) გარე მაგნიტური ველის არსებობით, სისტემაში არსებობს ორი სპინი $+1/2$ და $-1/2$
- 3) ამ ორ სპინ შორის სხვაობა ძალზე მცირეა, და დამოკიდებულია გარე ველის სიმძლავრეზე, ეს სხვაობა ყოველთვის ძალზე მცირეა.

შემდეგი დიაგრამა გვიჩვენებს, ორ სპინს იდენტური ენერგია აქვთ, როდესაც გარე ველის ძალა ნულის ტოლია, მაგრამ იქმნება სხვაობა როდესაც გარე ველის სიმძლავრე იზრდება.



ბირთვულ მაგნიტურ რეზონანსში, ამ ენერგიებს შორის სხვაობა აისახება სიხშირის საშუალებით, ეს სიხშირე იზომება მეგაჰერცებში, 20-900 მეგაჰერცის ფარგლებში. მეთოდში ხდება საანალიზო ნივთიერების აღზნება რადიო ტალღების საშუალებით, აღზნების შედეგად გამოიყოფა ელექტრომაგნიტური გამოსხივება, რომელიც გამოიყენება გაზომვებში.

ბირთვულ მაგნიტური რეზონანსის ხელსაწყოთა მუშაობას და აღნაგობას შემდეგი დიაგრამა გვიჩვენებს:



10. ენანტიომერულად სუფთა ქირალური ნივთიერებების მიღების ხერხები

ენანტიომერულად სუფთა ქირალურ ნივთიერებათა მიღება შესაძლებელია რაცემატიდან შემდეგი მეთოდების საშუალებით:

1. დიასტერეომერული კრისტალიზაცია
2. კინეტიკური დაყოფა
3. მემბრანული დაყოფა

1. კრისტალიზაციის ჩასატარებლად აუცილებელია ენანტიომერული ნარევის დაგაყვანა დიასტერეომერულ ნარევიში. ამ მიზნის რაცემატს უმატებენ ენანტიომერულად სუფთა აგენტს, რის შედეგადაც ხდება რაცემატის დერივატიზაცია და დიასტერეომერული ნარევის მიღება. ასეთი ტიპის ნარევი წარმოადგენს არაკოვალენტურად ბმულ კომპლექსურ ნერთთა ნარევის. აღნიშნული პროცესის შემდეგ ხდება ნარევის კრისტალიზაცია. ამ მეთოდის უარყოფითი მხარეა ის რომ ენანტიომერის გამოსავალი 50%-ს არ აღემატება. აღსანიშნავია ის ფაქტიც, რომ ზოგიერთ შემთხვევაში აგენტის დამატების გარაშე ხდება ენანტიომერთა გამოკრისტალეება. ეს არის სპონტანური კრისტალიზაცია და ახასიათებს კონგლომერატებს.

2. კინეტიკური დაყოფისას, მიმდინარეობს რეაქცია რაცემატში შემავალი ენანტიომერების ენანტიოსელექტიური კატალიზური გარდაქმნის მიზით. კატალიზატორი სპეციფიურია, და ამის გამო იგი ახენს ერთი ენანტიომერის უპირატეს გარდაქმნას მეორესთან შედარებით. აქ გამოიყენება მრავალი ტიპის კატალიზატორი, ისეთი როგორც არის ბიოკატალიზატორები, ამ მეთოდშიც გამოსავალი 50%-ს არ აღემატება. ასევე შესაძლებელია ქირალური ლიგანდების გამოყენებაც, რომლებიც წარმოადგენენ სპეციალურად მიღებულ ლიგანდებს ასიმეტრიული სინთეზისათვის. ასეთი ტიპის ლიგანდები წარმოადგენენ ენანტიომერულად სუფთა ორგანულ ნივთიერებას ბმულს მეტალთან ხელატური ბმების საშუალებით.

3. მემბრანული დაყოფა, რომელიც შედარებით ახალი მეთოდია, იყოფა ორ ჯგუფად:

- 1) პირდაპირი დაყოფა ენანტიოსელექტიურ მემბრანაზე
- 2) დაყოფა რომლის დროსაც მემბრანა ხელს უწყობს ენანტიოსელექტიურ პროცესს.

11. ბუნებრივად ქირალური ნივთიერებები

ბუნებაში ქირალური ნივთიერებები უმრავლეს შემთხვევაში არსებობენ სუფთა ენანტიომერების სახით. ასეთ ბუნებრივ ქირალურ ნივთიერებებს მიეკუთვნება ამინოჟავები, ტერპენები და ა.შ

12. კაპილარული ელექტროფორეზი და ვან დეემტერის განტოლება

კაპილარული ელექტროფორეზი არის ჰიბრიდული ტექნიკა, რომელიც დაფუძნებულია ელექტროფორეტული მიგრაციის პრინციპზე. აღნიშნული მეთოდის ექსპერიმენტი ხასიათდება დიდი ვარიაციით, მისი ჩატარება შესაძლებელია დაფენილ მილისმაგვარ კაპილარებში ან ადსორბენტით შევსებულ კაპილარულ სვეტში. ექსპერიმენტში შეგვიძლია გამოვიყენოთ მაღალი ძაბვა მაღალ წნევასთან კომბინაციით ან მხოლოდ ძაბვა/წნევის გამოყენება და ა.შ.

შევსებულსვეტებიან კაპილარულ ელექტროფორეზში კაპილარების შევსება არ ხდება სტანდარტულ ქრომატოგრაფიაში გამოყენებული შემვსები მასალით, ხოლო ნიმუშის გადაადგილება კაპილარში ხდება ელექტროოსმოსური ნაკადით. ეს მეთოდი გამოყენებული

ელექტროოსმოსური ნაკადი წარმოადგენს ნეიტრალური ნაწილაკების მამოძრავებელ ძალას, რომლის წარმოქმნისთვის საჭიროა ორმაგი შრის არსებობა. ორმაგი ელექტრული შრე წარმოიქმნება კაპლარის კედლებზე, უფრო კონკრეტულად კაპილარის შიდა კედლებზე. ორმაგი შრის წარმოქმნა განპირობებულია Si-OH ჯგუფების არსებობასთან. აღნიშნული ჯგუფები განიცდიან დისოციაციას, რომლის დროსაც დამუხული იონები ლაგდებიან უარყოფითად დამუხტული კედლის ახლოს. ორმაგი ელექტრული შრე არ შემოიფარგლება

მხოლოდ იმით, რომ იგი წარმოიქმნება წარმოიქმნება თითოეული იმ ნაწილაკის ზედაპირზე, რომელიც პირდაპირ კონტაქტშია ელექტროლიტთან..

არსებობს დიდი სხვაობა სავესე და ღია კაპილარულ სვეტებს შორის, მათ შორის დინებებს შორის სხვაობა. სავესე კაპილარში დინება მჭიდრო და ტურბულენტურია და ხორციელდება ნაწილაკებს შორის, ამ დინების სიჩქარე დამოკიდებულია ნაწილაკებზე და მათ ზომაზე. ღია კაპილარში ეს ფაქტორი არ არის რადგან უკუ წნევა არ არსებობს. ორმაგი ელექტრული შრე აუცილებელი წინაპირობაა, ამიტომაც დიდი როლი უჭირავს მოძრავი და უძრავი ფაზის სწორ არჩევანს.

ელექტროფორეზულ ესპერიმენტში საქმე გვაქვს ორ განტოლებასთან, წნევითი და ძაბვითი ანალიზის დროს.

სითხურ ქრომატოგრაფიაში სიჩქარე პირდაპირპროპორციულია, ხოლო ელექტროფორეზში ეს სიდიდე სრულად ამოღებულია, ასევე ნაწილაკის სიჩქარე სრულად დაუმოუკიდებელია კაპილარის და ნაწილაკების ზომებისგან, რაც გულისხმობს რომ შესაძლებელია სვეტის დიამეტრის რადიკალურად შემცირება უარყოფითი ეფექტების გარაშე.

ელექტროფორეზში თეორიული თეფშის სიმაღლე განისაზღვრება ხაზოვანი დიფუზიით, ტურბულენტური დიფუზიით, მასის გადატანის წინააღმდეგობით, ამიტომაც ვან დეემტერის განტოლება, რომელსაც აქვს ასეთი ფორმა ტიპიურ ქრომატოგრაფიაში

$$H = A + \frac{B}{u} + Cu$$

იღებს ასეთ ფორმას ელექტროქრომატოგრაფიულ მეთოდში

$$H = \cancel{A} + \frac{B}{\bar{u}} + \cancel{C}\bar{u}$$

სადაც **A** წვერი გრიგალისებურ დისპერსიას გამოხატავს, რომელიც გამოწვეულია არაიდეალურად შევსებულ სვეტში საანალიზო ნივთიერების გავლით,

B წვერი განივი (ლონგითუდინალური) დიფუზიის მაჩვენებელია,

C წვერი მასის გადატანის წინააღმდეგობას ასახავს,

u კი მოძრავი ფაზის სიჩქარეა

იმის გამო რომ ელექტროფორეზში ელექტროოსმოსური ნაკადის სიჩქარე ყველა არხში იდენტურია და არ არის დამოკიდებული კაპილარის დიამეტრზე, ამ სიდიდის უგულებელყოფა შეიძლება.

კიდევ ერთი უპირატესობა მაღალი ძაბვის გამოყენებაში მდგომარეობს იმაში რომ, ვიღებთ პიკების მაღალ ეფექტურობას და ამ ეფექტურობის მისაღწევად არ არის საჭირო დიდი დრო.

თუმცა აღსანიშნავია ის ფაქტი, რომ მაღალ ძაბვას მოჰყვება მაღალი ტემპერატურა, რომელიც ხელისშემშლელ ფაქტორს წარმოადგენს კონვეკციის გამო. აღნიშნული მიზეზიდან გამომდინარე საჭიროა ძალზე მცირე დიამეტრის სვეტები, შიგა დიამეტრით 100 მიკრომეტრამდე. ასევე აღსანიშნავია, რომ შევსებული კაპილარების ფორები ასრულებენ დუდილის ცენტრების როლს და ხელს უწყობენ ბუმტების წარმოქმნას, ამის თავიდან არიდება შეიძლება წნევის საშუალებით.

ამ მეთოდის ხსენება აუცილებელია იმის გამო, რომ, კაპილარულ ელექტროფორეზში ანალოგიური სიტუაციაა, ისევე როგორც მექანიზმთან ასევე მატემატიკურ ნაწილთან, და ამ ორ მეთოდს ძალზე ბევრი საერთო თვისება აქვთ, მაგალითად კაპილარულ ელექტროფორეზის გამოყენებისას, ვან დეემტერის განტოლებაში იგივე კოეფიციენტები იშლება. ასევე ხშირად ეს მეთოდები ერთად გამოიყენება.

2) ხელსაწყოთა სპეციფიკა: კაპილარები

კაპილარების დამზადება რთული მეთოდია. არსებობს მათი დამზადების რამდენიმე ვარიანტი, ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული ვარიანტი მდგომარეობს შემდეგში: წინასწარ შევსებულ კაპილარს ახურებენ მაღალ ტემპერატურაზე და მას წელავენ, ამ პროცესის დროს, ნაწილაკები ეკვრობა კედლებს. ამ მეთოდით დამზადებულ კაპილარებს არ ესაჭიროებათ ფილტრები და ხასიათდებიან დაბალი იკუნწევით. სვეტები ვერ დამზადდება მოდიფიცირებული ადსორბენტით, უმეტეს შემთხვევაში თუ საჭიროა აბსორბენტის მოდიფიცირება, საჭიროა უკვე მზა სვეტის მოდიფიცირება.

1. ხელსაწყოთა სპეციფიკა: ფილტრები

ფილტრების თავსდება კაპილარის ბოლოს, ადსორბენტის გაორეცხვის თავიდან არიდების მიზნით, ასევე საჭიროა დეტექტირების ფანჯრის პოლიმერისგან სისუფთავე, რადგან ეს თუ არ იქნება დაცული, მაშინ დეტექტირება გაუარესდება. ფილტრის გამოყენებას აქვს უარყოფითი მხარეები, მათ შორის უდიდესია ის, რომ იგი იწვევს არაჰომოგენურობას და წარმოქმნის ბუმტებს, გარდა ამისა იგი აფართოებს პიკებს და ზოგადად ამცირებს მეთოდის ეფექტურობას.

2. სელექტორები

ქირალური სელექტორი უნდა აკმაყოფილებდეს რამდენიმე პირობას:

- 1) უნდა იყოს რაც შეიძლება უნივერსალური
- 2) უნდა იყოს სტაბილური და უხსნადი
- 3) უნდა უზრუნველყოს მაღალი ელექტროოსმოსური ძვრადობა
- 4) უნდა ფლობდეს კოვალენტური იმობილიზაციისათვის გამოსადეგ ფუნქციონალურ ჯგუფებს ან უნდა იყოს ხსნადი გამხსნელებში

5) მასის გადატანის კინეტიკა უნდა იძლეოდეს ელექტროკინეტიკური ნაკადისათვის დამახასიათებელი უპირატესობების მაქსიმალურ გამოყენების საშუალებას.

6) უნდა გააჩნდეს ქიმიური სელექტიურობა

ქირალური სელექტორი ტიპიურად თავსდება სარჩულში, რომელიც დამზადებულია სხვადასხვა სილიკაგელისგან და უნდა აკმაყოფილებდეს რამდენიმე პირობას

1) უნდა იყოს ქიმიურად ინერტული

2) გამხსნელებში არ უნდა იჯირჯვებოდეს

3) უნდა ჰქონდეს ელექტროსმოსის წარმოქმნის და შენარჩუნების უნარი

4) უნდა იყოს მექანიკურად სტაბილური

5) ნაწილაკების ზომა 5-3 მიკრომეტრამდე უნდა იყოს

ასევე მნიშვნელოვანია მათი ფორმა და ზომა. ასევე მნიშვნელოვანია მათი კონცენტრაცია, რადგან დიფუზია და სელექტორ-სელექტანტის სპეციფიკური ურთიერთქმედება დამოკიდებულია მის რაოდენობაზე.

მოდრავი ფაზა ძალზე მნიშვნელოვანია, მისი თვისებები სტაციონარულ ფაზასთან ერთად განსაზღვრავს ელექტროსმოსის სიდედეს და მიმართულებას, დიფუზიას და ა.შ. მოძრავი ფაზები ერთმანეთისგან განსხვავდებიან სიბლანტით, pH-ით, ელექტრო და სითბოგამტარობით და ა.შ.

ნიმუშის შეყვანა ხდება ინჟექტორით, შეყვანა ხდება პირდაპირ სვეტში რაც გამორიცხავს ნიმუშის დისპერსიას, შეტანა შეიძლება როგორც ჰიდრონიმაკურად ასევე ელექტროკინეტიკურად.

3. დეტექტირება

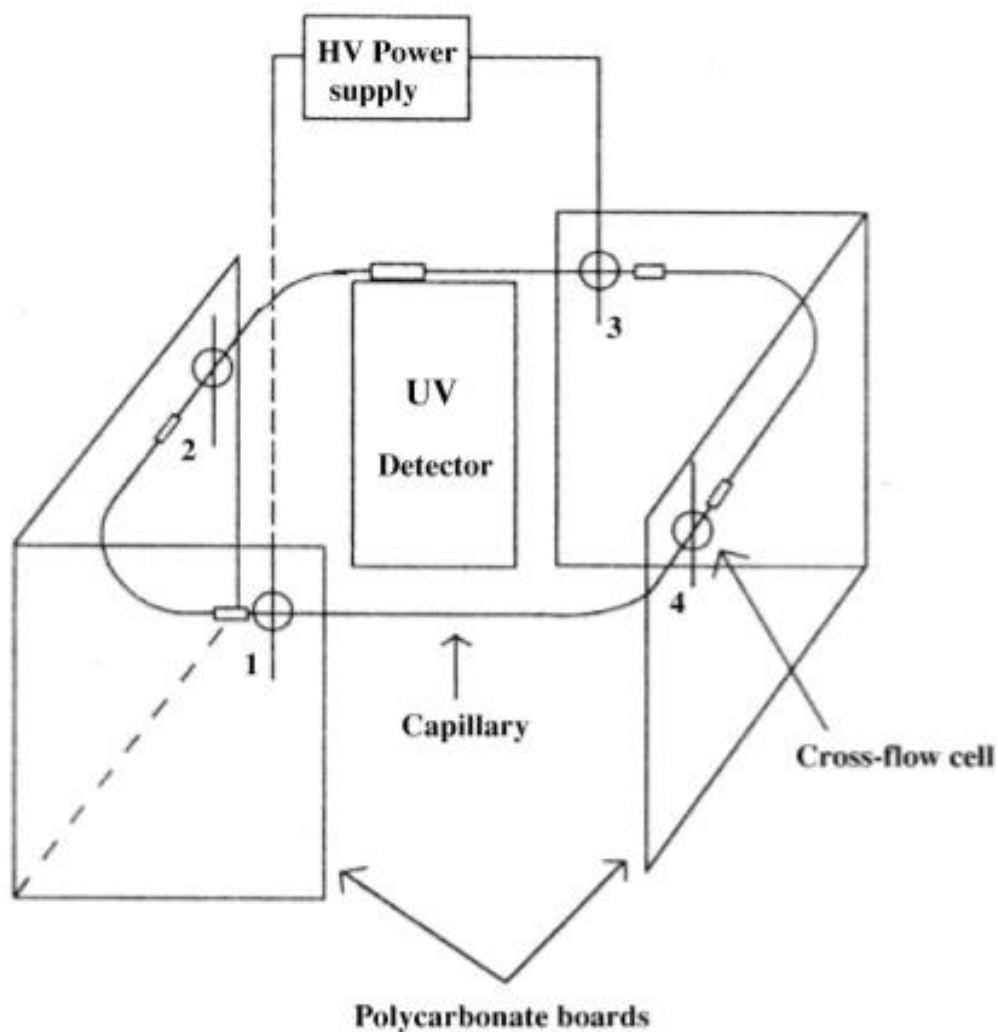
აღნიშნულ მეთოდში დეტექტირება ხდება სხვა და სხვა ტიპის დეტექტორების საშუალებით, როგორებიცაა ულტრაიისფერი დეტექტორი, მას სპექტრომეტრიული დეტექტორი და ა.შ. გავრცელებულია მეთოდი რომელშიც ხდება კაპილარის ნაწილის გაცხელება, ამ გაცხელებით კაპილარს პოლიიმიდი შორდება და დეტექტორიდან გამომავალი სხივები ეცემა მოძრავ ხსნარს გამჭვირვალე სილიკაგელის გავლით, ამ ადგილს ეწოდება დეტექტირების ფანჯარა, ეს ფანჯარა ასევე ასრულებს ფილტრის როლს, იგი აკავებს უძრავ ფაზას რათა არ მოხდეს მისი გამორეცხვა სვეტიდან.

3) ექსპერიმენტი

გამოყენებული ხელსაწყო: Agent technologies 7100 Capillary electrophoresis



ხელსაწყოს ზოგადი სქემა



ნახაზიდან ვხედავთ, რომ ხელსაწყოში მოთავსებულია კაპილარი, რომელიც დაკავშირებულია დენის მომწოდებელ ხელსაწყოსთან. კაპილარი გადის დეტექტორში, სადაც ხდება ნივთიერების დეტექტირება.

ეს სქემა არის ზოგადი, და არ ასახავს კონკრეტული ხელსაწყო მოქმედების პრინციპს.

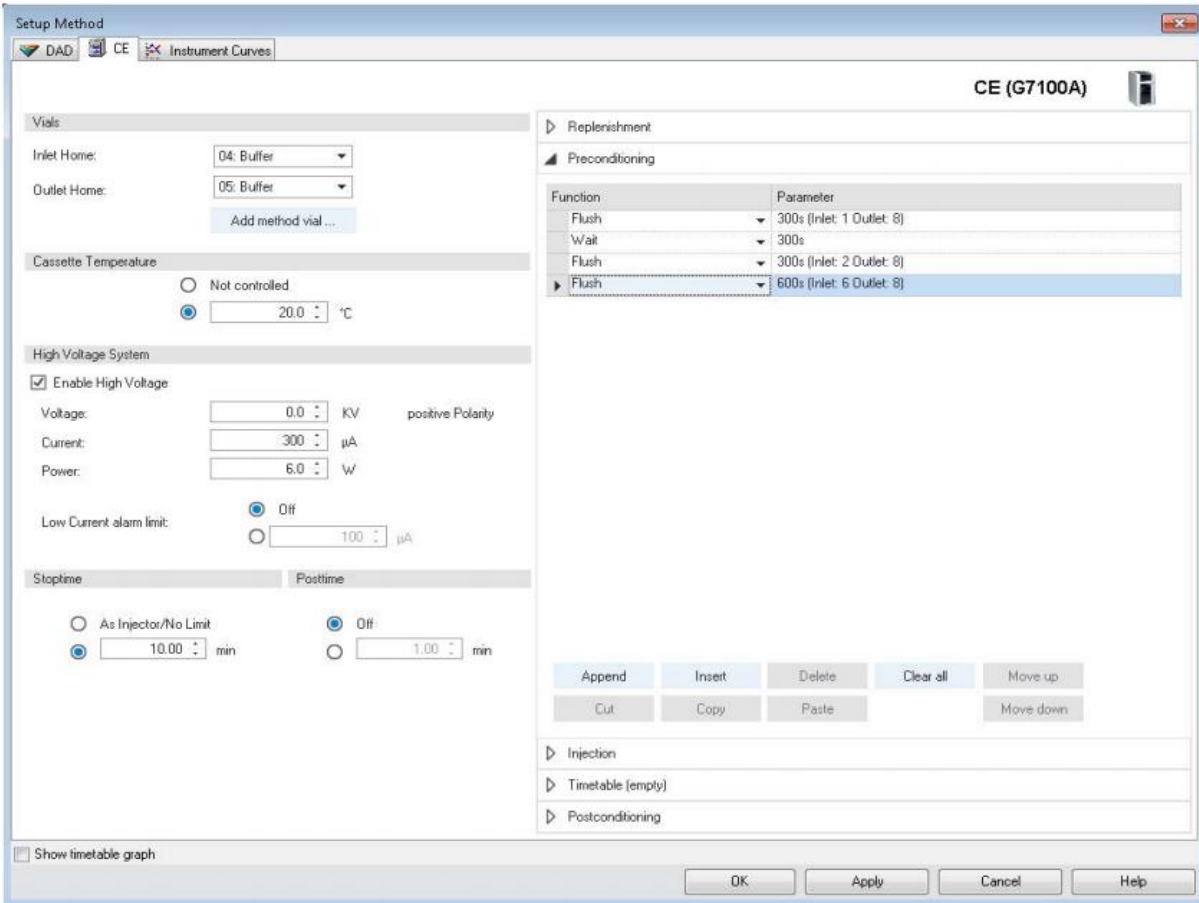
პარამეტრები შეგვყავს შედგევს ორ ინტერფეისში:



ამ ინტერფეისში შეგვაქვს შესაბამისი პარამეტრები:

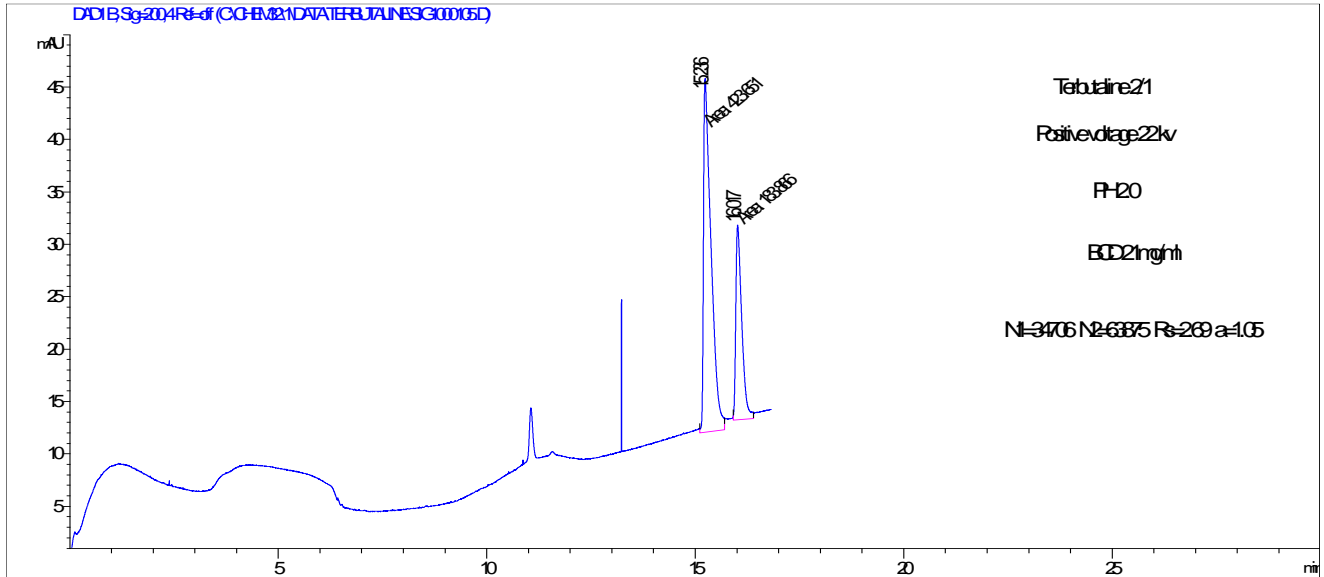
ინტლექტში და აუტლექტში შეგვაქვს შესაბამისი ნივთიერება, საჭიროა რომ ორივეში იყოს თანაბარი რაოდენობის ნივთიერება, იმის გამო რომ შეიქმნას შესაბამისი ელექტრული რკალი და მოხდეს ნივთიერების ამომრავება, ტიპურად ექსპერიმენტი ტარდება ოთახის ტემპერატურაზე, 20-25 გრადუს ცელსიუს შორის.

ექსპერიმენტის ჩატარების შემდგომ, საჭიროა ხელსაწყო და სვეტების გამორეცხვა დისტილირებული წყლით.



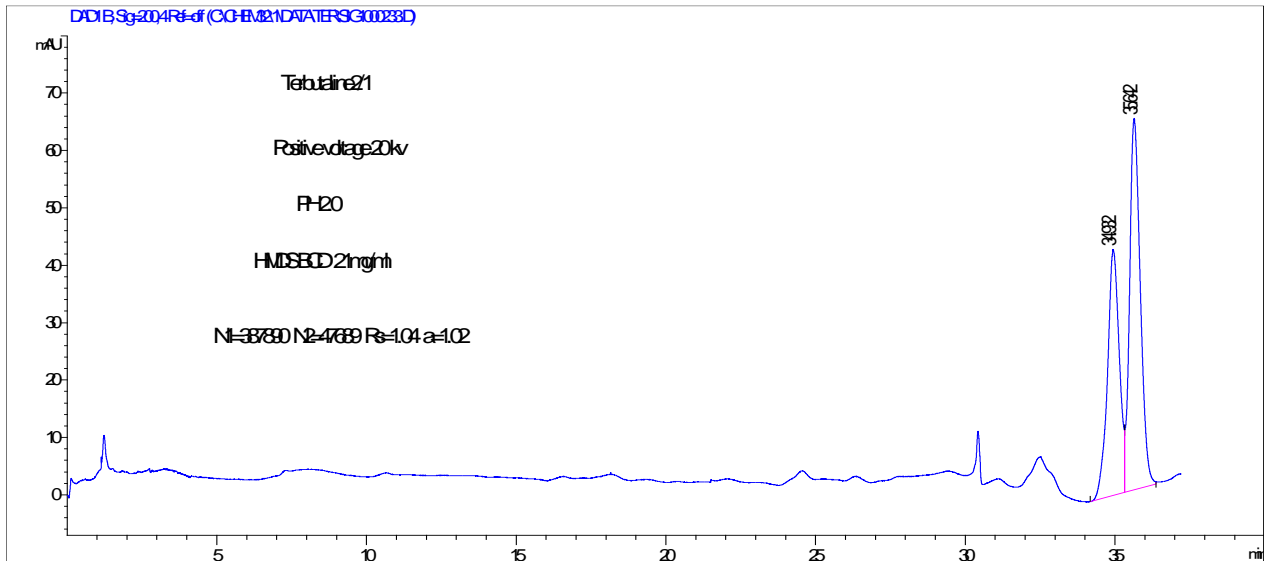
- ნივთიერება: ტურბეტალინი
- სელექტორი: ციკლოდექსტრინები
- დენი: 22 კილოვოლტი
- pH=2.0
- ტალღა: 200 ნმ
- ბუფერები: KH₂PO₄
- ბუფერის კონცენტრაცია 50 mM
- კაპილარი: ეფექტური სიგრძე 43 სმ, შიდა დიამეტრი 50 მკმ.
- ტემპერატურა: 20-გრადუსი ცელსიუსი

ბეტა ციკლოდექსტრინი



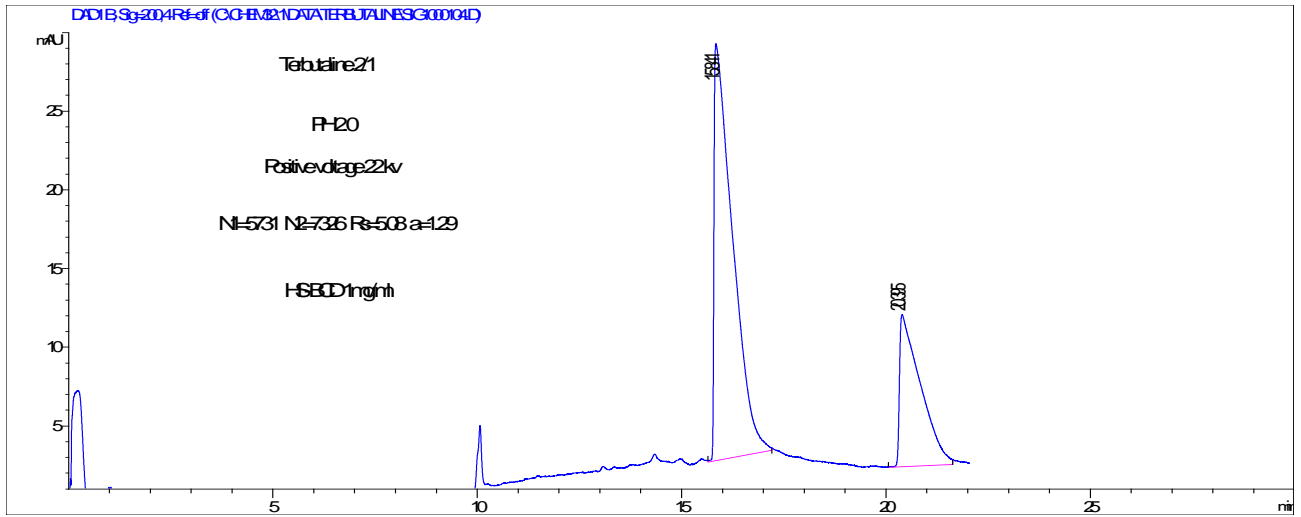
ამ ექსპერიმენტში გამოვიყენეთ ბეტაციკლოდექსტრინი, რომელიც გავუშვით ხელსაწყოში, 22 კილოვოლტის გავლენით, pH=2.0. საანალიზოდ იყო აღებული 21 მილიგრამი ბეტაციკლოდექსტრინი, როგორც ვხედავთ გრაფიკიდან დაყოფა დაიწყო 15 წუთის შემდგომ.

2 მეთილ 3,6 სილვატ ბეტა ციკლოდექსტრინი



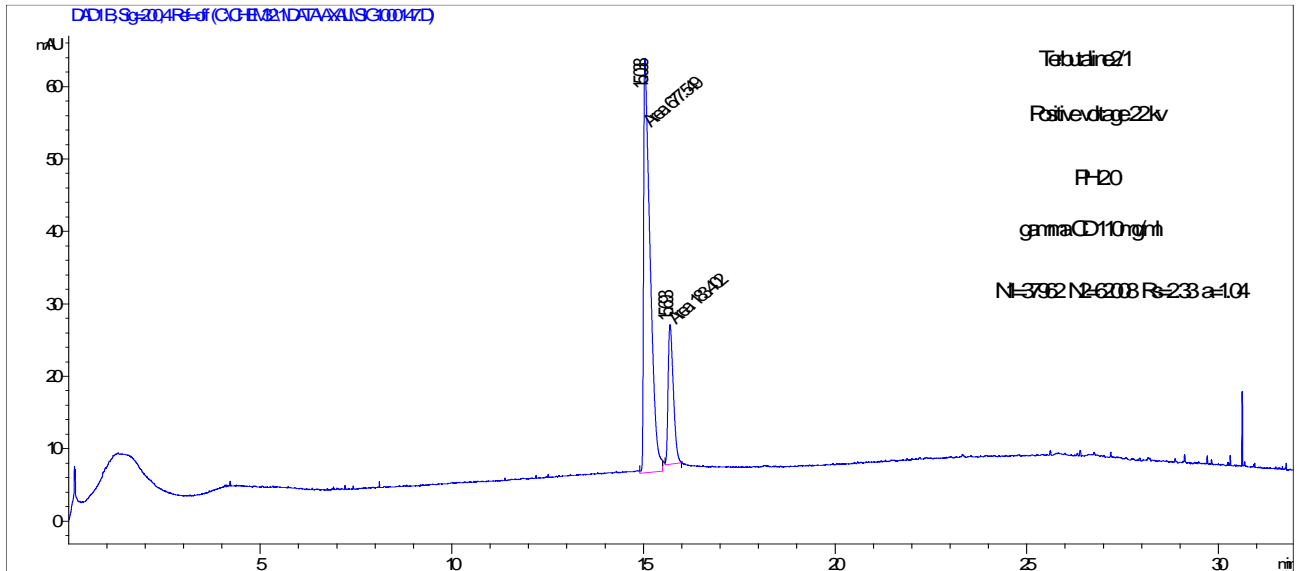
ამ ექსპერიმენტში გამოვიყენეთ 2 მეთილ 3,6 სილვატ ბეტა ციკლოდექსტრინი, რომელიც გავუშვით ხელსაწყოში, 20 კილოვოლტის გავლენით, pH=2.0. საანალიზოდ იყო აღებული 21 მილიგრამი ბეტაციკლოდექსტრინი, როგორც ვხედავთ გრაფიკიდან დაყოფა დაიწყო 15 წუთის შემდგომ.

2,3-დიჰიდროქსილ-6-სულფო ბეტა ციკლოდექსტრინი



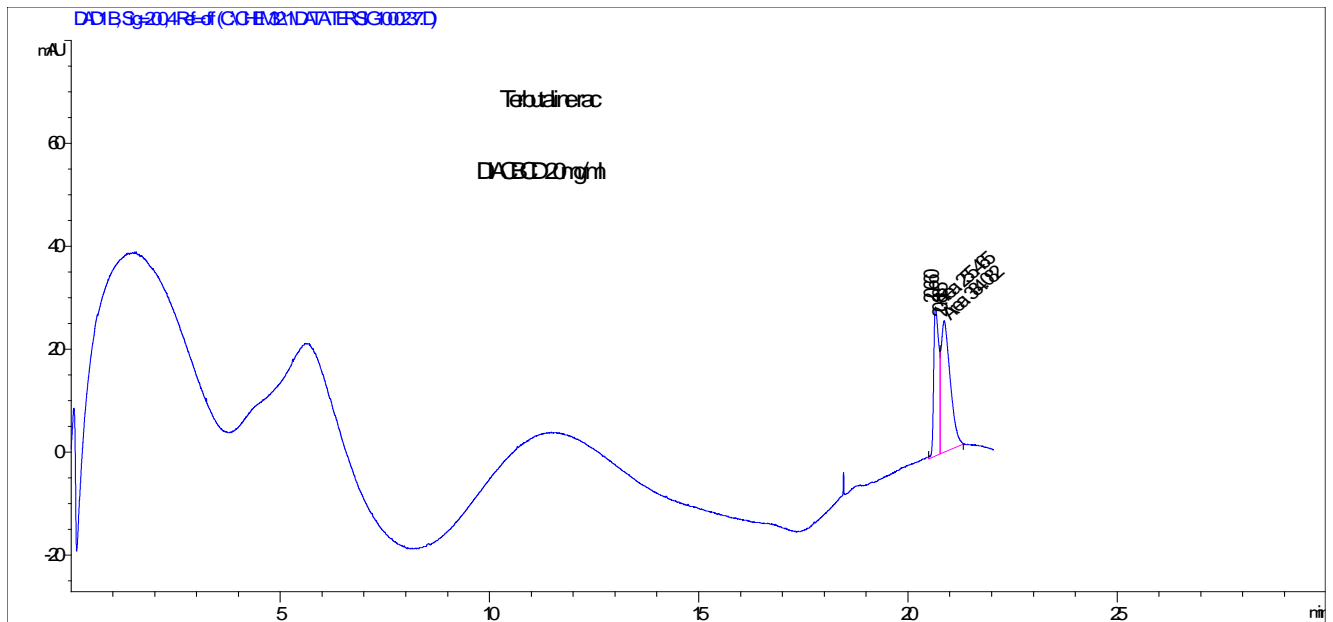
ამ ექსპერიმენტში გამოვიყენეთ 2,3-დიჰიდროქსილ-6-სულფო ბეტა ციკლოდექსტრინი, რომელიც გავუშვით ხელსაწყოში, 22 კილოვოლტის გავლენით, pH=2.0. საანალიზოდ იყო აღებული 1 მილიგრამი, როგორც ვხედავთ გრაფიკიდან დაყოფა დაიწყო 16 წუთის შემდგომ.

გამა ციკლოდექსტრინი



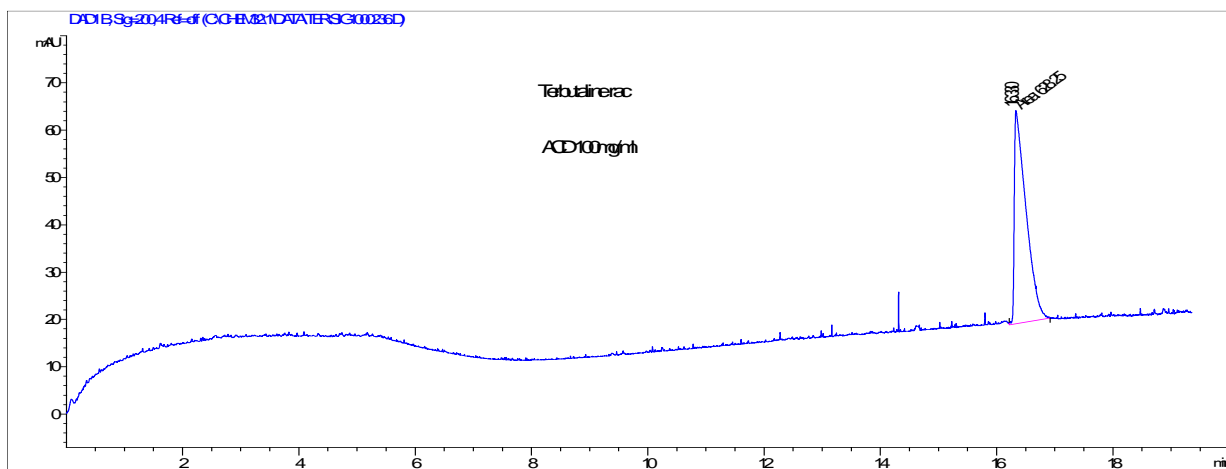
ამ ექსპერიმენტში გამოვიყენეთ გამა ციკლოდექსტრინი, რომელიც გავუშვით ხელსაწყოში, 22 კილოვოლტის გავლენით, pH=2.0. საანალიზოდ იყო აღებული 110 მილიგრამი, როგორც ვხედავთ გრაფიკიდან დაყოფა დაიწყო 15 წუთის შემდგომ.

2,3-დიაცეტილ-ბეტა ციკლოდექსტრინი



ამ ექსპერიმენტში გამოვიყენეთ 2,3-დიაცეტილ-ბეტა ციკლოდექსტრინი, რომელიც გავუშვით ხელსაწყოში, 22 კილოვოლტის გავლენით, pH=2.0. საანალიზოდ იყო აღებული 20 მილიგრამი, როგორც ვხედავთ გრაფიკიდან დაყოფა დაიწყო 21 წუთის შემდგომ.

ალფა ციკლოდექსტრინი



ამ ექსპერიმენტში გამოვიყენეთ ალფა ციკლოდექსტრინი, რომელიც გავუშვით ხელსაწყოში, 22 კილოვოლტის გავლენით, pH=2.0. საანალიზოდ იყო აღებული 100 მილიგრამი, როგორც ვხედავთ გრაფიკიდან დაყოფა დაიწყო 16 წუთის შემდგომ. ტერბუტალინისა და ბეტა-ციკლოდექსტრინის სტრუქტურის დასადგენად გამოყენებულ იქნა ბმრ-სპექტროსკოპია და მოლეკულური მოდელირების მეთოდები.

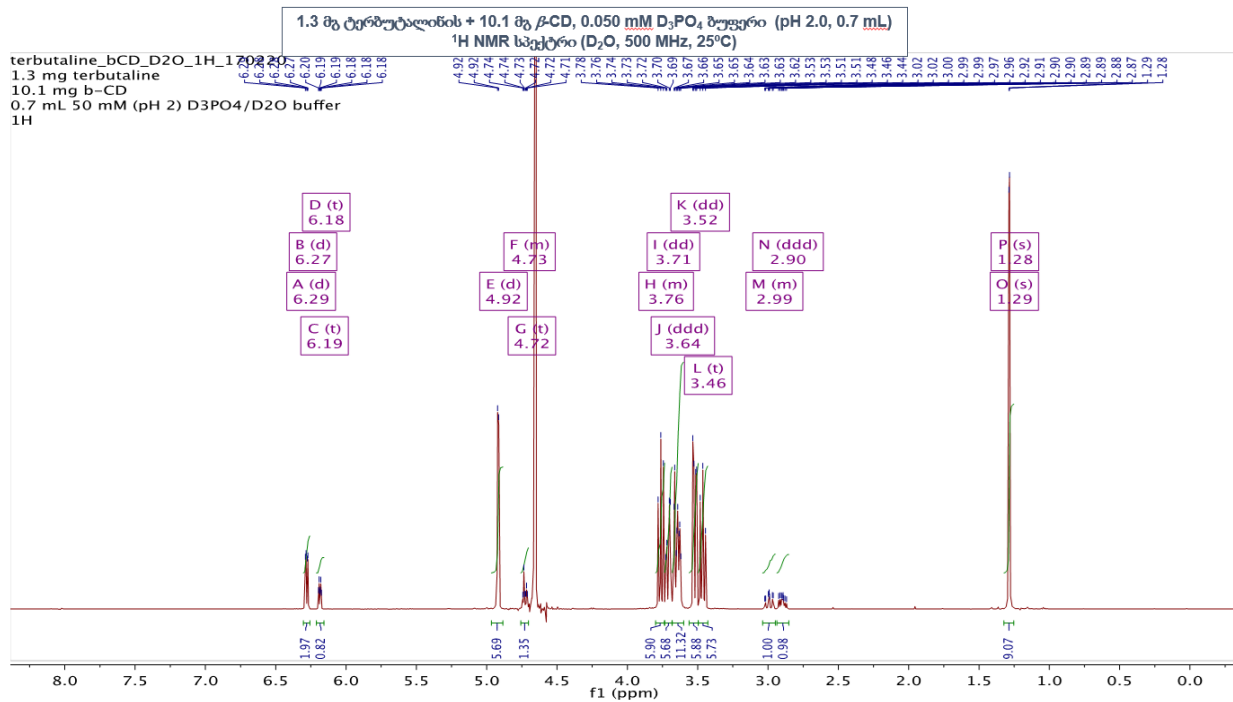
1. კომპლექსის სტრუქტურა

კომპლექსის სტრუქტურის დასადგენად ჩატარდა 1D ROESY ექსპერიმენტი და 2D ROESY ექსპერიმენტი. სათითაოდ დაასხივეს როგორც ტერბუტალინის, ასევე β-

ციკლოდექსრინის თითოეული პროტონი. მიღებული სიგნალების საფუძველზე დადინდა, რომ სელექტორ/სელექტანური კომპლექსი წარმოადგენს ჩართული სახის კომპლექსს.

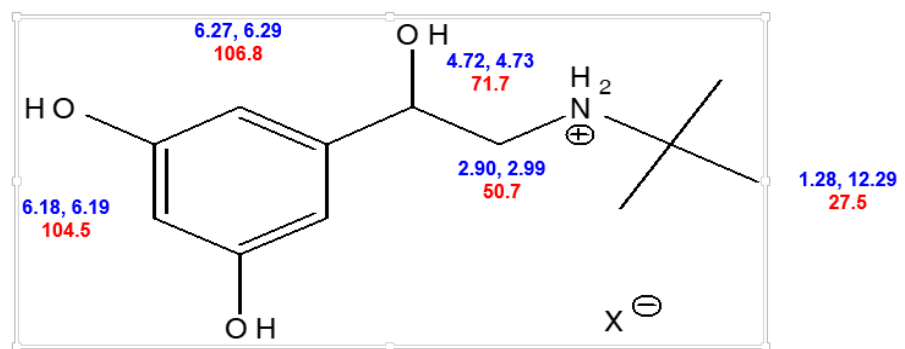
b-CD H-3-ის დასხივებით გარდა არომატული ბირთვის პროტონების სიგნალისა, მოლეკულათაშორისი NOE(nuclear overhauser effect) სიგნალი მივიღეთ ტერბუტალინის ალიფატური ჯაჭვის პროტონებიდან, რაც იმას მიგვანიშნებდა რომ ალიფატური ჯაჭვიც უნდა ყოფილიყო მოთავსებული ციკლოდექსტრინის ღრუში. b-CD-ის H-5 ის დასხივების შედეგად სიგნალი მივიღეთ ტერბუტალინის არომატული ბირთვის პროტონებიდან.

შედეგებიდან გამომდინარე, ტერბუტალინის მოლეკულა ციკლოდექსტრინის ღრუში არომატული ბირთვის მხრიდან ჩაჯდა ციკლოდექსტრინის განიერი ღრუს მხრიდან.



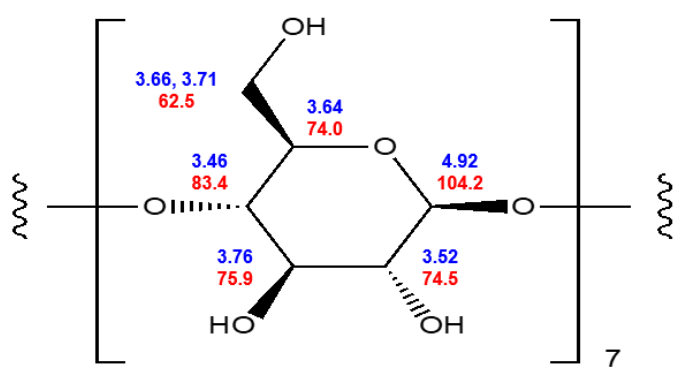
1.3 მგ ტერბუტალინის რაცემატი + 10.1 მგ β-CD, 0.050 mM D₃PO₄ ბუფერი (pH 2.0, 0.7 mL)
¹H and ¹³C მიკუთვნებული სიგნალები (D₂O, 500 MHz, 25°C)

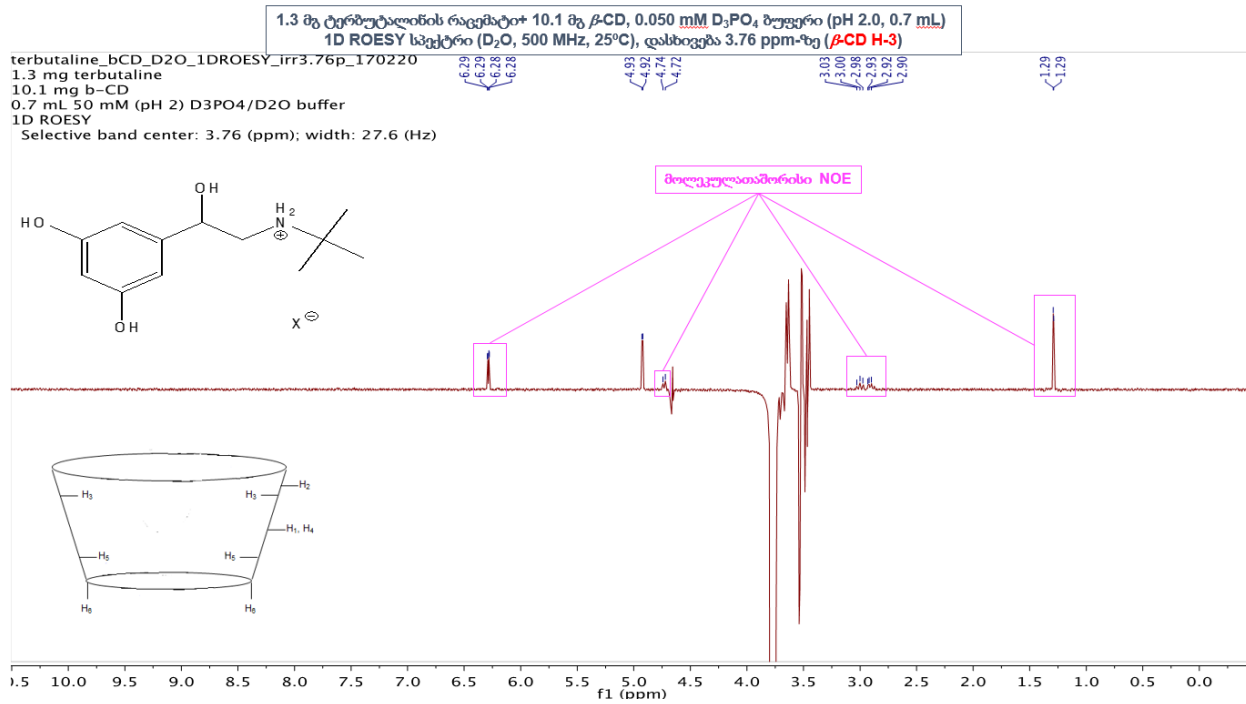
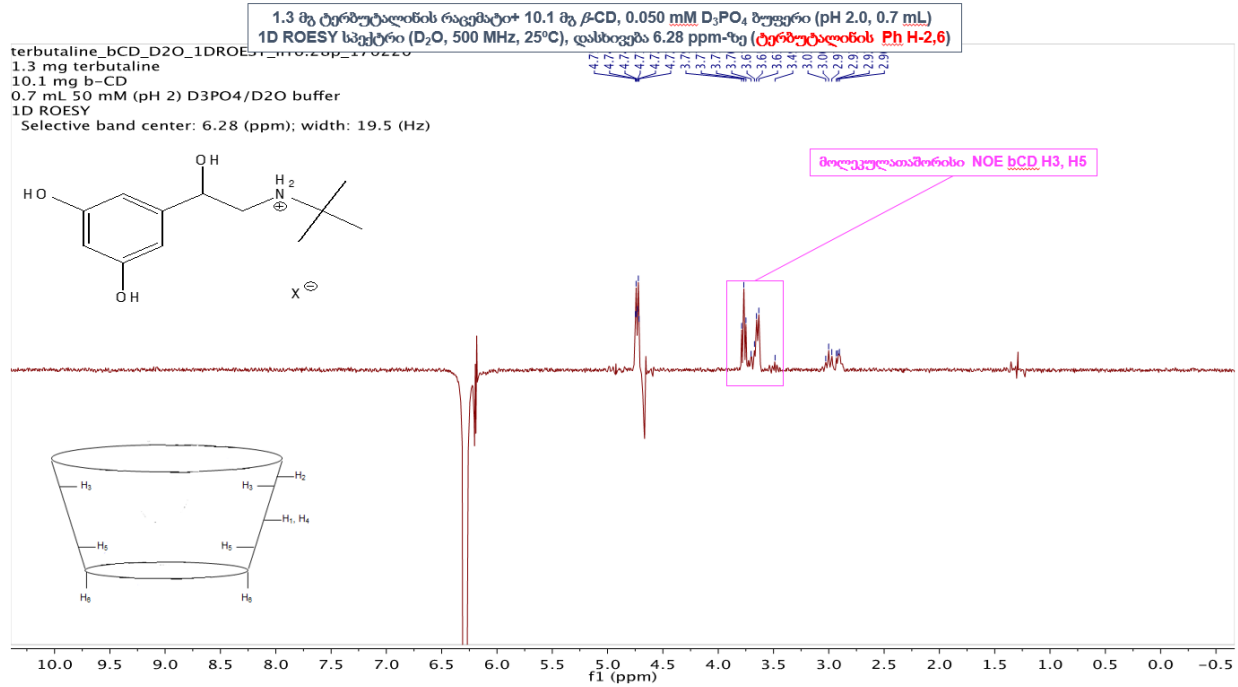
¹H სიგნალები
¹³C სიგნალები

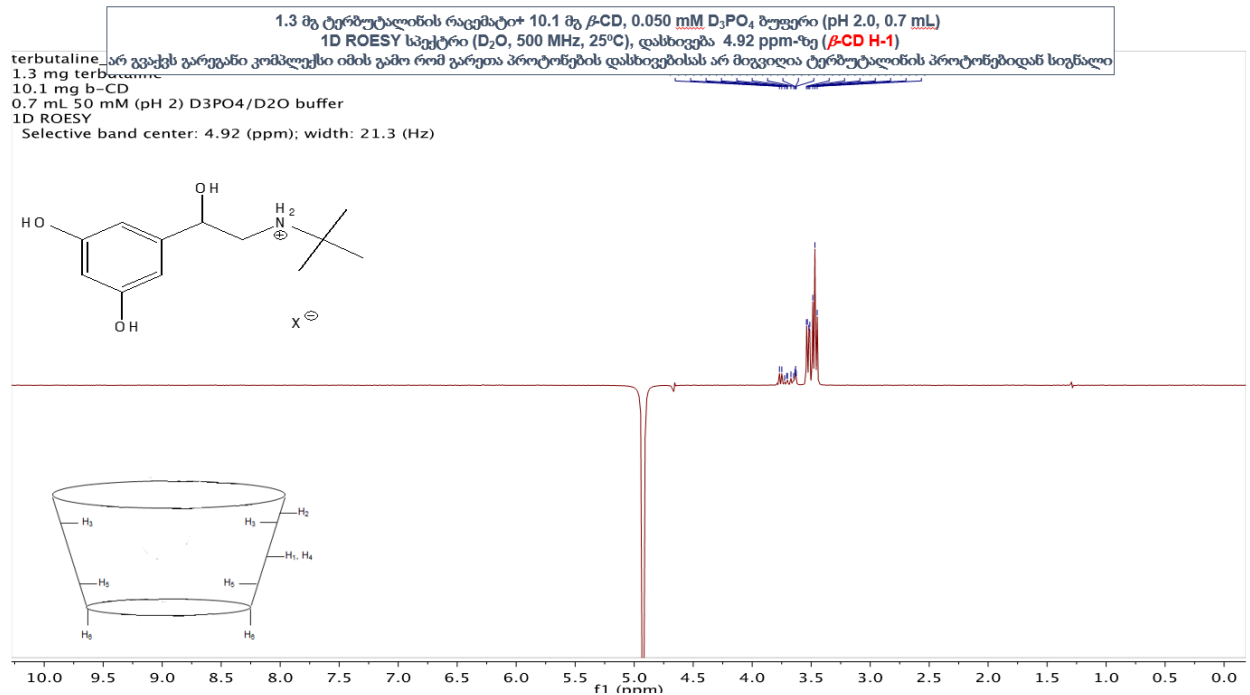
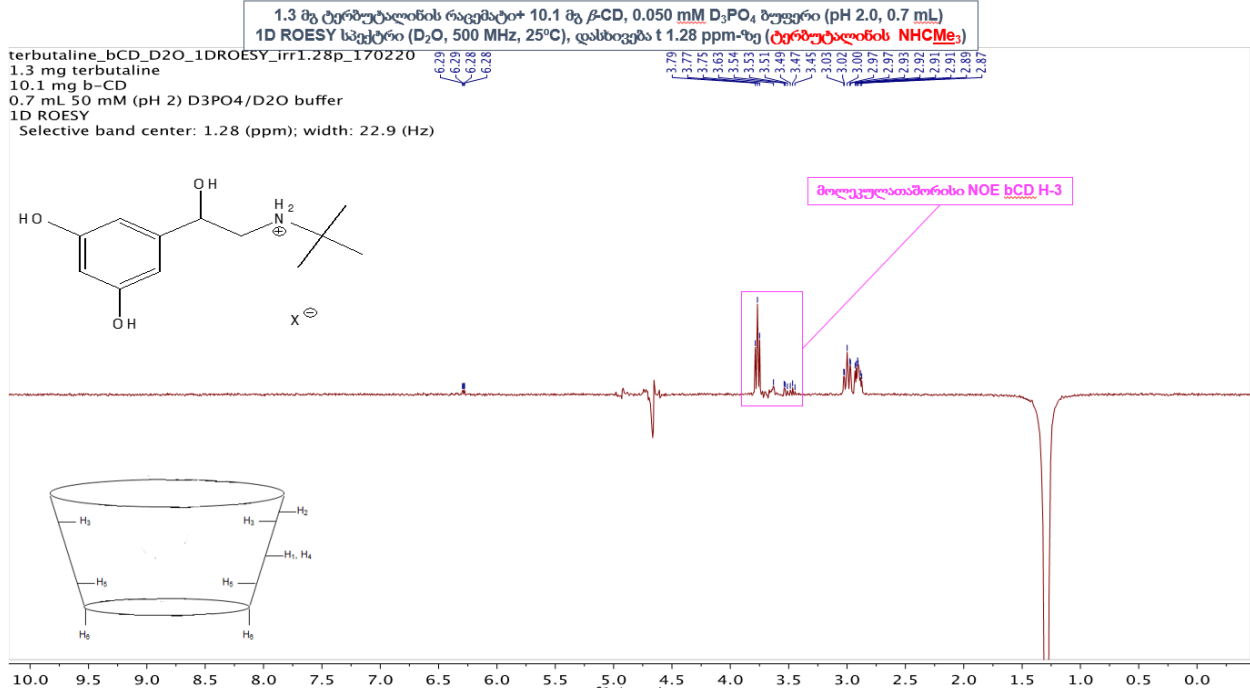


1.3 მგ ტერბუტალინის რაცემატი + 10.1 მგ β-CD, 0.050 mM D₃PO₄ ბუფერი (pH 2.0, 0.7 mL)
¹H and ¹³C მიკუთვნებული სიგნალები (D₂O, 500 MHz, 25°C)
 ბირთვულ ოვერჰაუნზერის ეფექტზე დაფუძნებული მეთოდი. ROESY

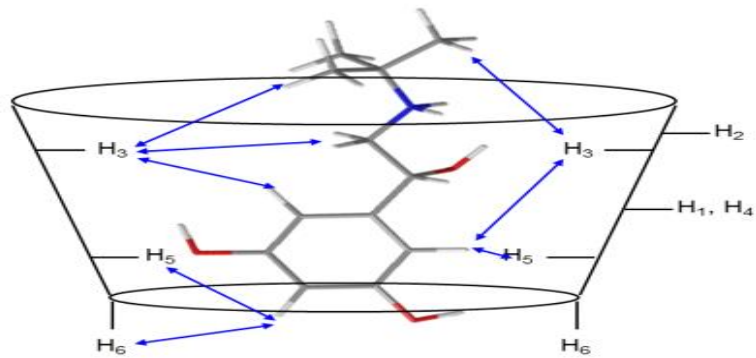
¹H სიგნალები
¹³C სიგნალები







ბოლოში შევაჯამეთ მიღებული შედეგები და მივიღეთ შემდეგი შედეგი.



2. დასკვნა

- შევისწავლეთ ტერბუტალინის დაყოფა და მიგრაციის რიგი სხვადასხვა ციკლოდექსტრინების გამოყენებით
- იქნა შესწავლილი ტერბუტალინისა და ბეტა-ციკლოდექსტრინის კომპლექსის სტრუქტურა

3. გამოყენებული ლიტერატურა

http://ka.medicine-cure.com/ovr5_303.htm

https://en.wikipedia.org/wiki/Adrenergic_agonist

<https://en.wikipedia.org/wiki/Terbutaline>

http://www.sciencedirect.com/topics/page/Adrenergic_receptor

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/terbutaline#section=Top>

http://web.chem.ucla.edu/~harding/notes/notes_14C_stereo01.pdf

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23666078>

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hlca.201300300/abstract>

https://chem.libretexts.org/Core/Organic_Chemistry/Chirality/Chirality_and_Stereoisomers

https://chem.libretexts.org/Core/Organic_Chemistry/Chirality

<http://www.colby.edu/chemistry/CH332/laboratory/Agilent%20CE%20Primer.pdf>

<http://ro.ecu.edu.au/cgi/viewcontent.cgi?article=1445&context=theses>

https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-1-4615-6998-5_16#page-1

<http://ro.ecu.edu.au/cgi/viewcontent.cgi?article=1445&context=theses>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12226716>

https://www.researchgate.net/figure/6471384_fig1_FIGURE-1-Enzymatic-conversion-of-starch-to-natural-cyclodextrins-Reprinted-with

https://www.researchgate.net/profile/Zhaofeng_Li3/publication/268983067/figure/fig2/AS:392218931154951@1470523688478/fig-2-Scheme-of-the-gcyclization-reaction-of-CGTase-The-enzyme-first-cleaves-the-a.png

<http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/Nuclear/nmr.html>

<https://www2.chemistry.msu.edu/faculty/reusch/virttxtjml/spectrpy/nmr/nmr1.htm>

Enantioseparations in capillary electromigration techniques: recent developments and future trends
*,1 Bezhana Chankvetadze, Gottfried Blaschke University of Munster " " , Institute of Pharmaceutical Chemistry, Hittorfstrasse 58-62, 48149 Munster, Germany

Combined approach using capillary electrophoresis and NMR spectroscopy for an understanding of enantioselective recognition mechanisms by cyclodextrins Bezhana Chankvetadze

Enantioseparations by using capillary electrophoretic techniques The story of 20 and a few more years Bezhan Chankvetadze

Research of some physical and chemical mechanisms of separation of chiral beta blockers using novel polysaccharide base columns, Khatuna Gogaladze

Physical Chemistry 9th edition, Peter Atkins