ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ელენე გვაზავა

ზოგიერთი ახალი ქირალური სულფოქსიდის ენანტიომერების დაყოფა მომრავ ფაზებად მეთანოლის და აცეტონიტრილის გამოყენებით მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში

ქიმიური ექსპერტიზა

ნაშრომი შესრულებულია ქიმიის მაგისტრის (ქიმიური ექსპერტიზის სპეციალობით) აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

სამეცნიერო ხელმძღვანელი:

ქიმიის მეცნიერებათა დოქტორი,

პროფესორი, საქართველოს მეცნიერებათა

ეროვნული აკადემიის აკადემიკოსი

ბეჟან ჭანკვეტაძე

თბილისი

ანოტა	ცია3			
შესავალი4				
1.	ლიტერატურული ნაწილი6			
	1.1. იზომერია, სტერეოიზომერია6			
	1.2. ენანტიომერები7			
	1.3. სითხური ქრომატოგრაფია9			
	1.4. ქრომატოგრაფიული დაყოფის პარამეტრები13			
	1.5. პოლისაქარიდების ნაწარმების გამოყენება სითხურ ქრომატოგრაფიაში,			
	როგორც ქირალური სტაციონალური ფაზები18			
	1.6. პოლისაქარიდების ფენილკარბამატებზე ქირალური დაყოფის მექანიზმი18			
	1.7. ქირალური სულფოქსიდები19			
	1.8. ენანტიომერული ნარევის მონიშვნის ტექნიკა20			
2.	ექსპერიმენტული ნაწილი20			
	2.1. კვლევის მეთოდიკა20			
	2.2. გამოყენებული აპარატურა21			
	2.3. ექსპერიმენტის გეგმა22			
3.	ექსპერიმენტის შედეგები და მათი განსჯა22			
	3.1. ელუირების რიგის ცვლილება28			
	3.2. ენანტიომერების დაყოფის და მათი ელუირების რიგის ცვლილების უნარი			
	სხვადასხვა პოლისაქარიდულ ქირალურ სელექტორებზე			
4.	დასკვნები41			
5.	გამოყენებული ლიტერატურა42			
	დანართი45			

შინაარსი

ანოტაცია

წინამდებარე სამუშაოს მიზანს წარმოადგენდა ახალი ქირალური სულფოქსიდების ენანტიომერების დაყოფა და მათი ელუირების რიგის შესწავლა სხვადასხვა პოლისაქარიდულ ქირალურ სელექტორებზე სითხური ქრომატოგრაფიის მეთოდით. ანალიზები ჩატარდა 13 სხვადასხვა სულფოქსიდისათვის. მომრავ ფაზებად გამოყენებული იყო მეთანოლი და აცეტონიტრილი.

ექსპერიმენტის შედეგად ნაჩვენები იქნა, რომ ქირალურ გარჩევითობაზე მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს როგორც ქირალური სელექტორის, ასევე საანალიზო ნივთიერების ქიმიური სტრუქტურა. დადგენილ იქნა, რომ აღნიშნული ქირალური სულფოქსიდები ყველაზე ტრის(4-ქლორო-3უკეთ იყოფა ცელულოზა მეთილფენილკარბამატი)- სვეტზე ხოლო ელუირების რიგის შებრუნება ყველაზე ხშირად ზემოთ აღნიშნულ სვეტსა და ამილოზა ტრის(3,5-დიმეთილფენილკარბამატ)ზე შეინიშნა. ასევე დადგინდა, რომ ენანტიომერების ელუირების რიგის შებრუნება მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული ქირალური სელექტორის ბუნებაზე.

Summary

Separation of Enantiomers of some chiral Sulfoxides by High Performance Liquid Chromatography using Metanol and Acetonitrile as mobile phases

Elene Gvazava

The aim of the study was to separate enantiomers of new chiral sulfoxides and to compare the eluation order of enantiomers using some polysaccharide-based chiral selectors in highperformance liquid chromatography (HPLC). 13 new chiral sulfoxides were studied. Methanol and acetonitrile were used as mobile phases.

Based on this study it was established that chemical structure of an analyte and structure of chiral selector have the influence on enantioselectivity. The highest number of successful enantioseparations was achieved on cellulose tris(4-chloro-3-methylphenylcarbamate)-based chiral column. The highest number of the enantiomer elution order reversal was observed between the above mentioned column and the column based on amylose tris(3,5-dimethylphenylcarbamate).

შესავალი

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.

თემის აქტუალობას იწვევს ის, რომ ქირალურ გარემოში, ანუ ისეთ გარემოში როგორიცაა ადამიანის სხეული, დისტომერებსა (ის ენანტიომერი, რომელსაც თერაპიული აქტივობა არ ახასიათებს) და ეუტომერებს (თერაპიულად აქტიური ენანტიომერი) გააჩნიათ განსხვავებული ფარმაკოლოგიური, ფარმაკოკინეტიკური და ტოქსიკური თვისებები, ხოლო მათი ქიმიური და ფიზიკური თვისებები იდენტურია, რაც განაპირობებს მათი დაყოფის სირთულეს[1, 2], თუმცა, ხშირ შემთხვევაში, აუცილებლობასაც წარმოადგენს. ფარმაკოლოგიურად არააქტიურმა ენანტიომერმა შეიძლება გამოიწვიოს არასასურველი გვერდითი ეფექტები. სწორედ ამიტომ, ქირალური დაყოფის მეთოდების დახვეწა არის და დარჩება სამეცნიერო კვლევებისა და ინდუსტრიული განვითარების მნიშვნელოვან საკითხად[4].

მხოლოდ მე-20 საუკუნის 60-იანი წლებიდან მოხერხდა ენანტიომერების პირველი ინსტრუმენტული დაყოფა გაზური ქრომატოგრაფიის მეთოდის გამოყენებით[3]. 70იანი წლებიდან ამ მიზნით გამოყენებული იქნა, აგრეთვე, სითხური ქრომატოგრაფიის მეთოდებიც. რომელმაც გამოყენების ტემპებით არამხოლოდ შეცვალა კლასიკური სვეტური, თხელფენოვანი და ქაღალდის ქრომატოგრაფია, არამედ საგრმნობლად ჩამოიტოვა უკან აირქრომატოგრაფიაც.

პოლისაქარიდების ნაწარმები წარმოადგენს ყველაზე ფართოდ გამოყენებულ ქირალურ სტაციონარულ ფაზებს ქირალური ნივთიერებების ენანტიომერებად დაყოფისთვის სითხურ ქრომატოგრაფიაში. დაყოფების ხარისხი ხშირ შემთხვევაში დამოკიდებულია ქირალური პოლიმერის სტრუქტურაზე, ფენილის ჯგუფის ქვესტრუქტურაზე ფენილკარბამატების ნაწარმების შემთხვევაში.

წინამდებარე სამუშაოს მიზანს წარმოადგენდა ზოგიერთი ახალი ქირალური სუფოქსიდის ენანტიომერების დაყოფის უნარის შესწავლა მოძრავ ფაზებად სხვადასხვა პოლისაქარიდული ტიპის ქირალური სტაციონარული ფაზებისა და მოძრავ ფაზად მეთანოლის გამოყენებით. ასევე, მათი ენანტიომერების ელურიების რიგის შებრუნების

4

პირობების შესწავლა. ქირალური სულფოქსიდები მედიცინაში გამოიყენება, მაგალითად: ომეპრაზოლის, ლანსოპრაზოლის, პანტოპრაზოლის, რაბეპრაზოლის მედიკამენტების სახით

1. ლიტერატურული ნაწილი

1.1 . იზომერია, სტერეოიზომერია

იზომერია - (ბერმ. (σομερής-ტოლფასი, μέρος - ნაწილი), ეწოდება ისეთ მოვლენას, როდესაც სხვადასხვა ნივთიერების ატომური შედგენილობა და მოლეკულური მასა ერთია, მაგრამ ისინი განსხვავდებიან აღნაგობით ან ატომების განლაგებით სივრცეში, რაც, თავის მხრივ, იწვევს განსხვავებას მათ თვისებებს შორის ქირალურ გარემოში [5].

სტერეოიზომერია იზომერიის ფორმაა, როდესაც ნივთიერებათა მოლეკულებს გააჩნია ატომთა ქიმიური ბმების ერთნაირი თანმიმდევრობა, მაგრამ ატომთა განსხვავებული ორიენტაცია სივრცეში. სტერეოიზომერიის ორი ფორმა არსებობს კონფიგურაციული და კონფორმაციული. ეს ფორმები დამოკიდებულია სტერეოიზომერებს შორის ენერგეტიკულ ბარიერზე. სიმეტრიის კრიტერიუმებით სტერეოიზომერებს კიდევ ორი ფორმა გამოიყო: დიასტერეომერები და ენანტიომერები.

1.2. ენანტიომერები

ორ იზომერს, რომელიც არ განსხვავდება ერთმანეთისაგან ქიმიური და ფიზიკური თვისებებით, მაგრამ აბრუნებს ბრტყლად პოლარიზებულ სინათლეს ერთი ზომის კუთხით სხვადასხვა მხარეს, ანტიპოდები ან ენანტიომორფული ფორმები ეწოდებათ. მარჯვნივ მბრუნავ იზომერს უწოდებენ d-ფორმას (ლათინური სიტყვიდან dextro), ხოლო მარცხნივ მბრუნავს - 1-ფორმას (ლათინური სიტყვიდან laevo).



ნახ.1.2.1 ენანტიომერეზი

უფრო მარტივად, ენანტიომერები სტერეოიზომერების ისეთი წყვილია, როგორც მაგალითად რაიმე საგანი და მისი სარკული გამოსახულება, რომელიც არც ერთი ღერძის გარშემო მობრუნებისას არ ემთხვევა ერთმანეთს.

დიასტერეომერები ისეთი იზომერებია, რომლებიც არ წარმოადგენენ ერთმანეთის სარკულ გამოსახულებებს. მიუხედავად იმისა, რომ ენანტიომერები ფიზიკური და ქიმიური თვისებებით არ განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან, მათ გააჩნიათ მკვეთრად განსხვავებული ბიოლოგიური მოქმედება, ამიტომაცაა მათი ერთმანეთისაგან დაყოფა ასეთი მნიშვნელოვანი.

1.3. სითხური ქრომატოგრაფია

ქრომატოგრაფია - დინამიურ პირობებში ნივთიერებათა ნარევების დაყოფისა და ანალიზის ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდია. ქრომატოგრაფიის მეთოდი დაფუძნებულია საანალიზო კომპონენტების მოძრავი ფაზის ნაკადით უძრავი ფაზის გასწვრივ გადაადგილებასა და მასში სხვადასხვაგვარ განაწილებაზე. ამ დროს ხდება მოლეკულების დაყოფის პროცესი დიფერენციალური მიგრაცის გზით [11]. პრაქტიკულად ქრომატოგრაფია გამოიყენება კლასის ნივთიერების ყველა გამოკვლევისთვის აირად, თხევად თუ მყარ მდგომარეობაში. უძრავი ფაზა წარმოადგენს მყარ ნივთიერებას განვითარებული ზედაპირით, ან სითხეს დაფენილს მყარ სარჩულზე, რომელიც მოთავსებულია სვეტში ან დაფენილია ჰორიზინტალურ ფირფიტაზე, ხოლო მოძრავი ფაზა შეიძლება იყოს აირის ან სითხის ნაკადი, რომელიც მოძრაობს უძრავი ფაზის ფენაში, ახდენს საანალიზო ნივთიერებების გადატანას მის მოძრავი ფაზის გასწვრივ და უზრუნველყოფს მათ დაყოფას. <u> ე</u>წმვეეად გამო, ქრომატოგრაფიული გადაადგილების პროცესი ემყარება საანალიზო ნივთიერებების ზემოთ ღნიშნულ ორ ფაზას შორის წონასწორული განაწილების მუდმივ დარღვევასა და მის ხელახალ აღდგენას. ადგილი აქვს უმრავ ფაზაზე კომპონენტების მუდმივ ადსორბციას და დესორბციას. ადსორბციის და დესორბციის სიჩქარეებს შორის სხვაობა წარმოადგენს ქრომატოგრაფიული დაყოფის საფუძველს, რაც საბოლოოდ საანალიზო ნიმუშის ნარევის დაყოფას იწვევს.

ქრომატოგრაფია არსებობს 100 წელზე მეტია. კვლევის ქრომატოგრაფიულ მეთოდებს საფუძველი ჩაუყარა ბოტანიკოსმა მიხეილ ცვეტმა. 1903 წელს მან გამოაქვეყნა ნაშრომი ვარშავის უნივერსიტეტში შესრულებული კვლევის შესახებ, რომელშიც აღწერილი იყო ფოთლის ექსტრაქტიდან გამოყოფილი პიგმენტების დაყოფა. პიგმენტების დასაყოფად მან გამოიყენა ცარცით შევსებული სვეტი. მის მიერ გასული საუკუნის დასაწყისში

7

აღმოჩენილი ქრომატოგრაფიის მეთოდის ძირითად თავისებურებას წარმოადგენდა მისი მაღალი მგრძნობიარობა, სელექტივობა და უნივერსალობა.

მე-20 საუკუნის 60-იანი წლებიდან დაიწყეს **გაზური ქრომატოგრაფიის** მეთოდის გამოყენება. გოლეიმ 1956 წელს გაზ- ქრომატოგრაფიაში პირველად გამოიყენა ქრომატოგრაფიული პროცესის დანიშნულების მიხედვით კაპილარული სვეტი. ანალიზურ პრეპარატულ ქრომატოგრაფიას. განასხვავებენ და ანალიზური ქრომატოგრაფიით ხორციელდება საანალიზო ნარევის თვისობრივი და რაოდენობრივი განსაზღვრა, ხოლო პრეპარატული ქრომატოგრაფიით ხორციელდება დიდი მასშტაბებით დაყოფა ცალკეული მიზნობრივი პროდუქტის სუფთა სახით შეგროვების მიზნით. ქრომატოგრაფიული პროცესები ხორციელდება ქრომატოგრაფის დაყოფილი კომპონენტები მომრავი ფაზის საშუალებით შედის საშუალებით. დეტექტორში. დეტექტორის ფუნქციაა მოახდინოს საანალიზო ნარევის თოთოეული კომპონენტის რეგისტრაცია დროში მისი კონცენტრაციის (ან სხვა პარამეტრი) შესაბამისად. ჩაიწერება ცვლილების დეტექტორის სიგნალი თვითჩამწერზე ქრომატოგრამის სახით [8].

XX საუკუნის შუა წლებიდან სითხური **ქრომატოგრაფიის მეთოდმა** სწრაფი განვითარება დაიწყო და მალე იგი გახდა ორგანულ ნივთიერებათა დაყოფისა და ანალიზის საყოველთაოდ აღიარებული მეთოდი.

უფრო მოგვიანებით, 70-იანი წლებიდან ვითარდება მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია, რომელმაც გამოყენების ტემპებით არა მხოლოდ გაუსწრო კლასიკურ სვეტურ, თხელფენოვან და ქაღალდის ქრომატოგრაფიას, არამედ საგრძნობლად ჩამოიტოვა უკან აირქრომატოგრაფიაც. თხევადი ქრომატოგრაფიის გამოყენებით შესაძლებელია დაიყოს ისეთი რთული მაკრომოლეკულებიც, როგორებიც არის, ცილები, ნუკლეინმჟავები და სხვა რთული ნაერთები. ამასთანავე თითქმის ყველა დაყოფა შეიძლება ჩატარდეს ოთახის ტემპერატურაზე, ჰაერთან კონტაქტის გარეშე, რაც ძალზე მნიშვნელოვანია ლაბილური ნაერთების, კერძოდ, ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების და ბიოპოლიმერების კვლევისთვის [6].

მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია მძლავრი დაყოფის მეთოდია, რომლითაც შესაძლებელია საანალიზო ნივთიერებების ნარევების დიდი ჯგუფების დაყოფა. ეს მეთოდი მოსახერხებელია, როგორც თვისებრივი, ისე რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის. თითოეულ ნივთიერებას ნარევში შეესაბამება თავისი ელუირების დრო კონკრეტულ პირობებში. ორივე - ფართობიც და სიმაღლეც პროპორციულია ამ

8

ნივთიერებების რაოდენობისა. ყოველივე ზემოთ აღნიშნული მეტყველებს ამ მეთოდის ეფექტურობაზე [7].

1.4. ქრომატოგრაფიული დაყოფის პარამეტრები

ინსტრუმენტული ანალიზის მეთოდებიდან აღსანიშნავია ქრომატოგრაფიული დაყოფის მეთოდები, რომლებიც დამყარებულია ნარევის შემადგენელი კომპონენტების განსხვავებული განაწილების უნარზე მოძრავ და უმრავ ფაზებს შორის. უმრავ ფაზას უწოდებენ სტაციონარულ ფაზას. ნიმუშის კომპონენტები მოძრაობენ ქრომატოგრაფიულ სისტემაში მხოლოდ მაშინ, როდესაც ისინი არიან მოძრავ ფაზაში [9].

ქრომატოგრაფიული ნიმუში ჯერ იხსნება მომრავ ფაზაში, რომელიც შეიძლება იყოს აირი, სითხე ან ზეკრიტიკული წნევის მქონე სითხე. შემდეგ კი ხდება მომრავი ფაზის გატარება უმრავ, შეურევად სტაციონალურ ფაზაზე. ფაზების შერჩევა ხდება ისე, რომ საანალიზო კომპონენტებს ჰქონდეთ განსხვავებული სწრაფვა სხვადასხვა ფაზის მიმართ. საანალიზო კომპონენტის ფაზებს შორის განაწილება, შეიძლება აღიწეროს საკმაოდ მარტივად. საანალიზო კომპონენტი წონასწორობაშია ორ ფაზას შორის:

Aმოძრავი 🥽 Aსტაციონალური

წონასწორობის მუდმივა - *K* წარმოადგენს განაწილების კოეფიციენტს; ის იზომება სტაციონალურ ფაზაზე ადსორბირებული საანალიზო კომპონენტის მოლურ კონცენტრაციის ფარდობით მომრავ ფაზაში არსებულ საანალიზო კომპონენტის მოლურ კონცენტრაციასთან. ამ პრინციპს წონასწორობის პრინციპი ეწოდება, მარტინისა და სინჯის მიერ მიღებული ფორმულა კი გამოისახება შემდეგნაირად:

$$K = \frac{C_S}{C_M}$$

სადაც *C*₅ გახსნილი ნივთიერების კონცენტრაციაა მოძრავ ფაზაში, ხოლო *C* ∞ უძრავ ფაზაში. დრო, რომელიც საჭიროა ნიმუშის ინიცირებიდან კომპონენტის დეტექტორამდე გადაადგილებისათვის, არის **შეკავების დრო (***tx).* ნიმუშში შემავალ ყველა კომპონენტს მათი დაყოფის შემთხვევაში აქვს განსხვავებული შეკავების დრო. **tw** წარმოადგენს მკვდარი მოცულობის შეკავების დროს, ანუ დროს როდესაც ნიმუში ელუირდება ქრომატოგრაფიულ სვეტზე შეკავების გარეშე (ნახ.1.4.1).



ნახ.1.4.1 ქრომატოგრაფიული პიკის მახასიათებელი შეკავების ფაქტორი *k'*, A კომპონენტისთვის განისაზღვრება შემდეგი ფორმულით:

$$k'_{\rm A} = t_{\rm R} - t_{\rm M} / t_{\rm M}$$
 (განტ.2)

☎ და ☎ ადვილად განისაზღვრება ქრომატოგრამიდან. იდეალურია, როდესაც ₺, მნიშვნელობა 1-დან 5 მდეა [10].

სელექტივობა *α* გვიჩვენებს, A და B კომპონენტების დაყოფას სვეტზე და გამოითვლება A და B კომპონენტის შეკავების ფაქტორების ფარდობით:

α დამოკიდებულია მხოლოდ საანალიზო კომპონენტის ბუნებაზე, ელუენტის ტიპზე, მის შედგენილობაზე, ადსორბენტის ბუნებაზე და მისი ზედაპირის ქიმიაზე.

თეფშების მოდელი გულისხმობს, რომ სვეტი შედგება დამყოფი შრეების დიდი რიცხვისაგან, ამ შრეებს **თეორიული თეფშები** ეწოდებათ. თეორიული თეფშების რიცხვი აღინიშნება **N-**ით. თეორიული თეფშების რაოდენობა, ქრომატოგრაფიული სვეტის ეფექტურობის მაჩვენებელია (ნახ. 1.4.2).



ნახ. 1.4.2 თეორიული თეფშების მოდელი

თეორიული თეფშების რიცხვი, გამოითვლება ფორმულით:

$$N=16\left(\frac{l_{R}}{W}\right)^{2}$$
 (355.4)

W - წარმოადგენს პიკის სიგანეს, იგი ასახავს პიკის დასაწყისის და ბოლოს გადაკვეთის შორის მანძილს, რომელიც ხშირად დროის ერთეულებში იზომება. (ნახ. 1.4.3) [11].



ნახ. 1.4.3 ქრომატოგრაფიული პიკის მახასიათებლები

ზოგჯერ პიკის სიგანის ნაცვლად იყენებენ პიკის სიგანეს მის ნახევარ სიმაღლეზე

- **w**1⁄2, ამ შემთხვევაში, თეორიული თეფშების რიცხვი გამოითვლება ფორმულით (განტ. 5) :

N=5.54
$$\left(\frac{t_{R}}{W_{\frac{1}{2}}}\right)^{2}$$

(განტ. 5)

სვეტის ეფექტური მონაკვეთის სიგრძე (სმ, მმ), რომელზეც მეტად ხანმოკლედ დროით, მაგრამ მაინც მიიღწევა საკვლევი ნივთიერების კონცენტრაციის წონასწორობა მოძრავ და უძრავ ფაზებს შორის ეწოდება თეორიული თეფშების ექვივალენტური სიმაღლე. თეორიული თეფშების სიმაღლე გამოითვლება (განტ.6):

სადაც H - არის თეორიული თეფშების ექვივალენტური სიმაღლე, Lქრომატოგრაფიული სვეტის სიგრძე, **N**- თეორიული თეფშების რიცხვი.

თეორიული თეფშების რიცხვი დამოკიდებულია ძირითადად სვეტის სიგრძეზე, რაც მეტია სვეტის სიგრძე მით მეტია თეორიული თეფშების რიცხვი. რაც მეტია თეორიული თეფშების რიცხვი, მით ეფექტურია სვეტი, ასევე, რაც ნაკლებია თეორიული თეფშების სიმაღლე, მით მეტია ეფექტურობა. წონასწორული თეფშების მოდელი გამოიყენება ქრომატოგრაფიული სვეტების და ქრომატოგრაფიის აღსაწერად, თუმცა არ აჩვენებს პროცესის დროს მიმდინარე მოვლენებს. დაყოფის ხარისხი დამოკიდებულია სვეტის ეფექტურობაზე და გამოყენებული სორბენტის სელექტივობაზე. დაბალი სელექტივობა და ეფექტურობა იწვევს ნაწილობრივ დაყოფას. ექპერიმენტის პირობების მიზანდასახული შეცვლა იწვევს დაყოფის ხარისხის გაუმჯობესებას [12].

გარჩევითობა (**Rs**) - წარმოადგენს ტევადობის ფაქტორის (**k**), სელექტივობის (α) და სვეტის ეფექტურობის (**N**) გაერთიანებულ გამოსახულებას (განტ. 7):

Rs=1/4
$$\sqrt{N}$$
 x $\frac{\alpha-1}{\alpha}$ x $\frac{k}{1+k}$ (δυδφ.7)

თუ α=1 დაყოფა არ მოხდება, მაგრამ როდესაც α=1.01 უკვე შეიმჩნევა ნაწილობრივი დაყოფა. ასევე არ მოხდება დაყოფა როდესაც **k**'= 0 [13]. გარჩევითობა **Rs** გვიჩვენებს რამდენად ეფექტურადაა დაყოფილი კომპონენტები. ექსპერიმენტულად გარჩევითობა **Rs**-ის გამოთვლა შესაძლებელია შემდეგი ფორმულით (სურ.8) [14]:

$$Rs = \frac{2(t_R)_B - (t_R)_A}{W_A + W_B}$$
 (3056)

სადაც, WA და WB არის პიკის სიგანეები შესაბამისად.

თუ R≥1.5, ადგილი აქვს სრულ დაყოფას, თუმცა შეიმჩნევა უმნიშვნელო გადაფარვა პიკების დაბოლოებებით. თუ R<1, ადგილი აქვს არასრულ დაყოფას და საჭიროა მუშაობა წარიმართოს მისი გაუმჯობესების მიმართულებით (ნახ. 1.4.4) [12].



ნახ. 1.4.4 სხვადასხვა პიკის გარჩევითობა

ქრომატოგრაფიული ანალიზის მეთოდის დამუშავების პროცესში მირითადად მნიშვნელოვანია გარჩევითობის მაქსიმალურად მაღალი მნიშვნელობის მიღწევა. ქრომატოგრაფიული გარჩევითობის გაზრდა შესაძლებელია მეთოდის ოპტიმიზაციის პროცესში, მაგალითისათვის შეგვიძლია გამოვიყენოთ უფრო გრძელი სვეტები, უფრო მცირე ნიმუშის მოცულობა, ასევე შევამციროთ ნაკადის სიჩქარე გარჩევითობის გაზრდის თვალსაზრისით [8, 15].

1.5. პოლისაქარიდების ნაწარმების გამოყენება სითხურ ქრომატოგრაფიაში, როგორც ქირალური სტაციონალური ფაზები

სამკურნალო საშუალებების კვლევის სფეროში, ყველაზე ფართოდ გამოყენებად ოპტიკურად აქტიურ ბიოპოლიმერებს მიეკუთვნებიან: ცელულოზა და ამილოზა, რომლებიც პოლისაქარიდებს წარმოადგენენ.



ნახ. 1.5.5 სტრუქტურული ფორმულები: ცელულოზა (1), ამილოზა (2) და ცელულოზის ტრიაცეტატი (3)

პოლისაქარიდების სხვადასხვა ნაწარმებიდან ქირალურ სელექტორებად ძირითადად შესწავლილი იქნა რთულ-ეთერული და კარბამატული ნაწარმები. აღმოჩნდა, რომ ორივე მათგანი მისაღებია, როგორც ქირალური სელექტორები მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში [16,17; 18-23]. შესწავლილი იქნა აგრეთვე ცელულოზას და ამილოზას ალკილ-, ციკლოალკილ- და არილ ნაწარმები ორივე სერიაში და ჩანაცვლებული არილ ნაწარმები აღმოჩნდა ყველაზე სასარგებლო ქირალური სელექტორები[27].

უკანასკნელი სამი ათწლეულის განმავლობაში მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში გამოყენებული პოლისაქარიდული ქირალური სელექტორების ოპტიმიზაცია ფოკუსირებული იქნა პოლისაქარიდების ნაწარმებში ფენილის ჯგუფის ჩამნაცვლებლების ოპტიმიზაციაზე. როგორც ი. ოკამოტოს და მისი ჯგუფის ადრეულ არომატული შრომებში აღწერილი, პოლისაქარიდების იქნა ეთერეზი და ფენილკარბამატები ავლენენ ქირალური გამოცნობის მაღალ უნარს [46;47], მაგრამ ეს თვისებები მკვეთრად უმჯობესდება, თუკი ფენილის ნაშთში შესაბამის ადგილას ჩანაცვლებული იქნება ელექტრონ-დონორული, ან ელექტრონ-აქცეპტორული ჯგუფები [49-51]. ბენზოატური ნაწარმები, რომლებშიც დამატებულია ელექტრონდონორული ჩამნაცვლებლები, როგორიცაა მაგალითად ალკილის ჯგუფი, ავლენენ უფრო მაღალი ქირალური გამოცნობის უნარს, ვიდრე ნაწარმები, რომელებშიც არის ელექტრონ-აქცეპტორული ჩამნაცვლებლები როგორებიცაა ჰალოგენები, ან ტრიფტორმეთანის ჯგუფი. ეს ახსნილია ჩამნაცვლებელი ჯგუფების ცელულოზას ნაწარმის კარბონილის ჯგუფის მნიშვნელოვანი გავლენით ელექტრონულ სიმკვრივეზე

14

[49, 50]. ელქტონ-დონორულმა მეთოქსი ჯგუფისჩამნაცვლებლებმა არ აჩვენეს ქირალური გამოცნობის თვისების მატება, სავარაუდოდ მეთოქსი ჯგუფის მაღალი პოლარობის გამო.

ცელულოზის და ამილოზის კარბამატების ქირალური სელექტორების სტრუქტურები შეჯამებულია ნახ.1.5.6 და ნახ 1.5.7-ზე. ხოლო ცხრილი 1-ში



ნახ. 1.5.6 ცელულოზას კარბამატები

ნახ. 1.5.7 ამილოზას კარბამატები

Х=

a: 4-NO2	n: 4-CH3	z: 3-OCH(CH3)2
b: 4-CF3	o: 4-OPh	aa: 3,5-(OCH3)2
c: 4-I	p: 4-O-CH(CH3)2	ab: 3,5-(CH3)2
d: 4-Br	q: 4-OC2H5	ac: 2,6-(OCH3)2
e: 4-Cl	r: 4-OCH3	ad: 3,4-(OCH3)2
f: 4-F	s: 2-Cl	ae: 3,5-Cl2
g: H	t: 2-CH3	af: 3,4-Cl2
i: 4-Ph	u: 2-OCH3	ag: 2,6-Cl2
j: 4-Si(CH3)3	v: 3-Cl	ah: 3,5-F2
k: 4-C(CH3)3	w: 3-CH3	ai: 3,5-(CF3)2
l: 4-CH(CH3)2	x: 3-OCH3	
m: 4-C2H5	y: 3-OC2H5	

ცხრილი 1. ჩამნაცვლებლები ცელულოზას და ამილოზას კარბამატებში [32]



ნახ.1.5.8 ცელულოზას ტრის-ბენზოატების სტრუქტურა



ნახ.1.5.9 ცელულოზა ტრის-ფენილკარბამატების სტრუქტურა

ქირალურ სელექტორებად ცელულოზას ნაწარმების ქრომატოგრაფიულმა სკრინინგმა აჩვენა, რომ ცელულოზას ფენილკარბამატები აჩვენებს უკეთეს ქირალური გამოცნობის უნარს, თუ ფენილის ნაშთის მე-4 პოზიციაში ჩანაცვლებულია ელექტრონაქცეპტორული, ან ელექტრონ-დონორული ჩამნაცვლებლები [23]. ჩამნაცვლებლები გავლენას ახდენს როგორც კარბამატის ნაშთის ელექტრონულ სიმკვრივეზე, ასევე მოქმედებენ თვითონ საანალიზო ქირალური ნივთიერების ენანტიომერებთანაც. ელექტრონ-აქცეპტორული ჩამნაცვლებლების გავლენით, NH ჯგუფების პროტონის მჟაურობა იზრდება, ასევე იზრდება ელექტრონ-აქცეპტორული ბუნების ქირალური საანალიზო ნივთიერებების უმეტესობის შეკავების დროც, რადგანაც სავარაუდოდ ეს ნივთიერებები ურთიერთქმედებენ სელექტორის NH ჯგუფებთან წყალბადური ბმებით[24]. ამის საწინააღმდეგოდ, როდესაც ფენილის ნაშთში დამატებულია ელექტრონ-დონორული ჩამნაცვლებლები, კარბამატის ჯგუფის კარბონილის ჟანგბადის ატომის ელექტრონული სიმკვრივე იზრდება, შესაბამისად ელექტრონ დონორული თვისებების ჯგუფების მქონე ქირალური ნივთიერებების ენანტიომერები უფრო ბლიერად მოქმედებენ ასეთი ტიპის ცელულოზას ნაწარმებთან. შენიშნულ იქნა, რომ ცელულოზას კარბამატებში, რომლებშიც ჩანაცვლებულია პოლარული ჯგუფები, როგორებიცაა ნიტრო და მეთოქსი ჯგუფები, ავლენენ ქირალური გამოცნობის დაბალ უნარს, რაც სავარაუდოდ გამოწვეულია ამ პოლარული ჯგუფების არაენანტიოსელექტიური ურთიერთქმედეზით საანალიზო ენანტიომერებთან, რადგანაც გლუკოზას ისინი განლაგებულნი არიან ქირალური ჯგუფიდან მოშორებით[24].

ადრეულ შრომებში ნაჩვენები იქნა, რომ არა მარტო ჩამნაცვლებლის ბუნება, არამედ მისი მდებარეობა ფენილის ნაშთში დიდ გავლენას ახდენს ქირალური უნარზე. ამავდროულად შესწავლილ იქნა, რომ გამოცნობის ცელულოზის ნაწარმებისთვის ორთო მდგომარეობაში ჩანაცვლებული მასალები ავლენენ ქირალური გამოცნობის ნაკლებ უნარს, ვიდრე მეტაპარა-მგომარეობაში და მყოფი ჩამნაცვლებლები [24].

ბ. ჭანკვეტაძისა და თანაავტორების მიერ 1990-იანი წლების დასაწყისში სინთეზირებულ იქნა პოლისაქარიდების ფენილკარბამატების ახალი ნაწარმები, რომლებიც ფენილის ბირთვში ერთდროულად შეიცავენ როგორც ელექტრონდონორულ, ისე ელექტრონ-აქცეპტორულ ჩამნაცვლებლებს. შიგამოლეკულურ კავშირებში ჩართული კარბამატის ჯგუფებისა და საანალიზო ნივთიერებებთან ურთიერთობისთვის თავისუფალი NH ჯგუფების კარგი ბალანსის მისაღწევად [25-26]. ცხრილი 2-ში მოცემულია ამ მიზნებისთვის გამოყენებული ჩამნაცვლებლები [27]:

a: 2-Cl-4-CH3	f: 4-Cl-2-CH3	j: 4-F-3-CH3
b: 5-Cl-2-CH3	g: 4-Cl-3-CH3	k: 3-F-5-CH3
c: 2-Cl-6-CH3	h: 5-F-2-CH3	l: 3-Cl-5-CH3

17

d: 3-Cl-3-CH3	i: 3-F-4-CH3	m: 3-Br-5- CH3
e: 3-Cl-4-CH3	j: 4-F-3-CH3	

ცხრილი2. ჩამნაცვლებლები ცელულოზას და ამილოზას ტრის-ჰალოგენმეთილფენილკარბამატების ნაწარმებში [24]

მიუხედავად იმისა, რომ ჩატარებულია ბევრ პოლისაქარიდულ ქირალურ სტაციონალურ ფაზებზე, დაყოფის მექანიზმები სრულად არ არის შესწავლილი.

1.6. პოლისაქარიდების ფენილკარბამატებზე ქირალური დაყოფის მექანიზმი

პოლისაქარიდებზე დაფუძვნებული ქირალურ სტაციონალურ ფაზებზე ქილარული დაყოფების მექანიზმები შეისწავლებოდა ძირითადად ქრომატოგრაფიული ანალიზის საშუალებით. ეს მნიშვნელოვან ინფომრაციას იძლევა დაყოფების თერმოდინამიკური პარამეტრების შესახებ, თუმცა ურთიერთქმედებების მოლეკულურ დონეზე შესასწავლად საჭიროა, მაგნიტური რეზონანსის, ასევე, ბირთვულ სხვა ან სპექტრალური მეთოდების გამოყენება.

1.7. ქირალური სულფოქსიდები

საანალიზო ტესტ ნივთიერებებად გამოვიყენეთ ქირალური სულფოქსიდები. მათ მიეკუთვნებიან კუჭნაწყლავის ისეთი სამკურნალო საშუალებები, როგორიცაა, მაგალითად: ომეპრაზოლი, ლანსოპრაზოლი და სხვა. ასევე, სასოფლო სამეურნეო დანიშნულების პრეპარატები, მნიშვნელოვანი ქირალური შუალედური ნივთიერებები და ა.შ.

1.8. ენანტიომერული ნარევის მონიშვნის ტექნიკა

ენანტიომერების ელუირების რიგის დადგენის მიზნით, ხდება ენანტიომერების მონიშვნა 1/2-თან თანაფარდობით. ამ მიზნით ენანტიომერული ნარევის მონიშნული ნიმუშის მოსამზადებლად, ვიყენებდით რაცემატზე ერთ-ერთი ცნობილი სუფთა ენანტიომერის დამატებას. მაგალითად, თუ გვაქვს რაცემატი და მისი R ენანტიომერი, 0,5 მგ რაცემატზე ვამატებთ 1 მგ R ენანტიომერს, სადაც მიღებული ენანტიომერული ნარევი R/S იქნება 2/1 -თან თანაფარდობით. ამის გამო მიღებულ ქრომატოგრამებზე ერთი ენანტიომერი მეორესთან შედარებით, პიკის ფართობით ორჯერ მეტია. ექსპერიმენტში ყოველთვის არ არის საშუალება გამოყენებულ იქნას ზემოთ ენანტიომერების მონიშვნის აღნიშნული მეთოდი, რამდენადაც რაცემატთან შედარებით, სუფთა ენანტიომერი ძვირია და ყოველთვის არ არის ხელმისაწვდომი. ამ მიზეზის გათვალისწინებით ხდება ენანტიომერების ცალ-ცალკე მიკროპრეპარატული შეგროვება სითხურ ქრომატოგრაფზე. თითოეული ენანტიომერის გარკვეული რაოდენობით შეგროვების შემგომ კი თითოეული კომპონენტის ანალიზი. ანალიზის შემდეგ ეტაპზე ხდება მათი კონცენტრაციების განსაზღვრა. კონკრეტულ ტოლ მოცულობებში მიღებული კონცენტრაციების გათვალისწინებით ვახდენთ ნიმუშის მონიშვნას, სადაც ენანტიომერების თანაფარდობა იქნება 2/1 -თან. ამის შემდეგ ზუსტად ვიმეორებთ უკვე გამოქვეყნებულ ნაშრომში ჩატარებული ქირალური ანალიზის პირობებს, და ვახდენთ ჩვენი მიკროპრეპარატული მეთოდით შეგროვებულ და მონიშნულ ნიმუშში ენანტიომერების იდენტიფიკაციას[8].

2. ექსპერიმენტული ნაწილი

2.1. კვლევის მეთოდიკა

გამოყენებული მასალები:

სამუშაოსთვის შერჩეულ იქნა შემდეგი ქირალური ნივთიერებები:

- 1) 2-(2-მეთილბენზილსულფინილ) N-მეთილბენზამიდი
- 2) 2-(3-მეთილბენზილსულფინილ) N-მეთილბენზამიდი
- 3) 2-(2-მეთილბენზილსულფინილ) N,N-დიმეთილბენზამიდი
- 4) 2-(3-მეთილბენზილსულფინილ) N,N-დიმეთილბენზილბენზამიდი
- 5) 2-(3-მეთილბენზილსულფინილ) N-მეთოქსიბენზილბენზამიდი
- 6) 2-(2-მეთილბენზილსულფინილ) ბენზამიდი
- 7) 2-(2-მეთილბენზილსულფინილ) N-მეთოქსიბენზილბენზამიდი
- 8) 2-(3-მეთილბენზილსულფინილ) ბენზამიდი
- 9) 2-(4-მეთილბენზილსულფინილ) N-მეთილბენზამიდი
- 10) 2-(3-მეთოქსიბენზილსულფინილ) N-მეთილბენზილბენზამიდი
- 11) 2-(4-მეთილბენზილსულფინილ) N,N-დიმეთილბენზამიდი
- 12) 2-(3-მეთოზქსიბენზილსულფინილ) N,N-დიმეთილბენზამიდი
- 13) 2-(4-მეთილბენზილსულფინილ) N-მეთოქსიბენზილბენზამიდი

გამოყენებული ქირალური სელექტორები:

აღნიშნული ნივთიერებების სტრუქტურული ფორმულები ნაჩვენებია დანართში.

გამხსნელად გამოვიყენეთ HPLC- სისუფთავის მეთანოლი. ანალიზები ჩავატარეთ შემდეგ ქირალურ სელექტორებზე:

- 1) ცელულოზა ტრის (3.5 დიმეთილფენილკარბამატი)
- 2) ცელულოზა ტრის (3-ქლორო-4-მეთილფენილკარბამატი)
- 3) ცელულოზა ტრის (4-მეთილბენზოატი)
- 4) ცელულოზა ტრის (4-ქლორო-3-მეთილფენილკარბამატი)
- 5) ცელულოზა ტრის (2,5-დიქლორფენილკარბამატი)
- 6) ცელულოზა ტრის (2,4-დიქლორფენილკარბამატი)
- 7) ცელულოზა ტრის (2,3-დიქლორფენილკარბამატი)

- 8) ცელულოზა ტრის (ფენილკარბამატი)
- 9) ცელულოზა ტრის (2-ქლორფენილკარბამატი)
- 10) ცელულოზა ტრის (3,4-დიმეთილფენილკარბამატი)
- 11) ამილოზა ტრის (3,5-დიმეთილფენილკარბამატი)
- 12) ამილოზა ტრის (2-ქლორო-5-მეთილფენილკარბამატი)

2.2. გამოყენებული აპარატურა

ექსპერიმენტებისთვის გამოყენებული იქნა Agilent Technologies წარმოების 1220 სერიის მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფი (ნახ.2.2.1). G4290B მონობლოკი, რომელიც შეიცავს ბინარულ ტუმბოს, ნიმუშების ავტომატურ მიმწოდებელს, სვეტის ღუმელს, ერთტალღიან ულტრაიისფერ-ხილულ დეტექტორს. ხელსაწყოს მართვის და მონაცემთა დამუშავების პროგრამა Agilent Chemstation მაქსიმალური წნევა 600 ბარი, დეტექტორის სიხშირე 40 ჰერცი, ტალღის სიგრძე 110- 900წმ. მიმდინარეობდა ტალღის ორგანზომილებიანი სპექტრის ჩაწერა - დრო, პიკის გამოძახილის კოორდინატები. ნივთიერების დეტექტირება ხდებოდა 220 წმ ტალღის სიგრძეზე.



ნახ.2.2.1 ჩვენს მიერ გამოყენებული მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფი

2.3. ექსპერიმენტის გეგმა

სხვადასხვა უძრავ ფაზებზე ქირალური დაყოფებისა და ელუირების რიგის შესასწავლად მოძრავ ფაზად გამოყენებულია ქრომატოგრაფიულად სუფთა მეთანოლი. მოძრავ ფაზაში გაიხსნა 13 ქირალური სულფოქსიდი.

ელუირების თანმიმდევრობის შესწავლის მიზნით შეგროვებულ იქნა დასინთეზებული ქირალური სულფოქსიდების ენანტიომერულად სუფთა ნიმუშები, რომლებიც მოინიშნა ½ თანაფარდობით.

რაცემული ნიმუშების სკრინინგის ჩატარების შემდეგ, დაყოფილი ნივთიერებების მონიშნული ნიმუშები გაანალიზდა ამავე ქირალურ სელექტორებზე.

ნიმუშების კონცენტრაცია იყო 0.1-0.5 მგ/მლ, ანალიზები ჩატარდა ოთახის ტემპერატურაზე, დეტექტირების ტალღის სიგრძე იყო 220 ნმ.

3. ექსპერიმენტის შედეგები და მათი განსჯა

ჩვენს მიერ წარმოდგენილია მიღებული შედეგები ელუენტებად სხვადასხვა ფაზის გამოყენების შემთხვევაში, თავდაპირველად მოძრავ ფაზად გამოვიყენეთ სუფთა მეთანოლი.

საანალიზო ნივთიერების სტრუქტურაში ჩამნაცვლებლების ცვლილებამ მეტა-დან პარა- პოზიციაში მნიშვნელოვანი გავლენა მოახდინა ენანტიოსელექტივობაზე. მაგალითად, ცელულოზა ტრის (3.5 – დიმეთილფენილკარბამატ)-ზე ანალიზის ჩატარებისას 2-(3-მეთილბენზილსულფინილ) N,N-დიმეთილბენზამიდისათვის ენანტიოსელექტივობა α=1.107, ხოლო 2-(4მეთილბენზილსულფინილ) N,Nდიმეთილბენზამიდის გაანალიზების შემთხვევაში გაიზარდა α=1.283-მდე (ნახ. 3.1).





22



ნახ. 3.1 s) 2-(3-მეთილბენზილსულფინილ) N,N-დიმეთილბენზამიდი **8)** 2-(4მეთილბენზილსულფინილ) N,N-დიმეთილბენზამიდი

ასევე, საყურადღებოა ენანტიოსელექტივობის ცვლილება საანალიზო ნივთიერებაში ჩამნაცვლებლის ორთო-დან მეტა- პოზიციაში გადანაცვლების შემთხვევაში. ნახაზზე მოცემულია ცელულოზა ტრის (3-ქლორო-4-მეთილფენილკარბამატ) -ზე 3.2 ჩატარებული ანალიზების შედეგები:



ა)

23

წახ. 3.2 ა) 2-(2-მეთილბენზილსულფინილ) ბენზამიდი

ბ) 2-(3-მეთილბენზილსულფინილ) ბენზამიდი

ასევე, ცელულოზა ტრის (4-ქლორო-3-მეთილფენილკარბამატ)-ზე ჩატარებული ანალიზებისათვის, ხშირ შემთხვევაში, შეიმჩნევა ორთო-დან პარა- მდგომარეობაში ჩამნაცვლებლის გადანაცვლებისას ენანტიოსელექტივობის გაზრდა (ნახ. 3.3):



წახ. 3.3 ა) 2-(2-მეთილბენზილსულფინილ) ბენზამიდი

ბ) 2-(3-მეთილბენზილსულფინილ) ბენზამიდი

ენანტიოსელექტივობა გაიზარდა შეინიშნა ცელულოზა ტრის (ფენილკარბამატ)-ზე ანალიზების შემთხვევაშიც ორთო-დან პარა- მდგომარეობაში ჩამნაცვლებლის გადანაცვლებისას (ნახ. 3.4; ნახ. 3.5):



ნახ. 3.4 s) 2-(2-მეთილბენზილსულფინილ) N-მეთილბენზამიდი **b)** 2-(3-მეთილბენზილსულფინილ) N-მეთილბენზამიდი





ნახ. 3.5 ა) 2-(2-მეთილბენზილსულფინილ) ბენზამიდი **ბ)** 2-(3-მეთილბენზილსულფინილ) ბენზამიდი

ცელულოზა ტრის (2,3-დიქლორფენილკარბამატ)-ზე ჩატარებული ზოგიერთი ანალიზის შედეგი (ნახ. 3.6):



26

ცელულოზა ტრის (2-მეთილფენილკარბამატ)-ზე ჩატარებული ანალიზების შემთხვევაში ჩამნაცვლებლის პოზიციის ცვლილებით შეიცვალა ენანტიოსელექტივობა (ნახ. 3.7):



ნახ. 3.7 ა) 2-(2-მეთილბენზილსულფინილ) N,N-დიმეთილბენზამიდი **8)** 2-(3-მეთილბენზილსულფინილ) N,N-დიმეთილბენზამიდი

ცელულოზა ტრის (3,4-დიმეთილფენილკარბამატ)-ზე ჩატარებული ანალიზების ქრომატოგრამები (ნახ. 3.8):



წახ. 3.8 ა) 2-(3-მეთილბენზილსულფინილ) N-მეთილბენზამიდი **8)** 2-(4-მეთილბენზილსულფინილ) N-მეთილბენზამიდი

3.1. ელუირების რიგის ცვლილება

უძრავი ფაზის ცვლილებამ, ზოგიერთ შემთხვევაში, გამოიწვია ელუირების რიგის ცვლილება, ცელულოზა ტრის (4-ქლორო-3-მეთილფენილკარბამატი) - ქირალური სელექტორიდან ცელულოზა ტრის (3.5 – დიმეთილფენილკარბამატ)-ზე გადასვლისას (ნახ. 3.1.9; ნახ. 3.1.10; ნახ. 3.1.11):







ნახ. 3.1.9 ა) 2-(2-მეთილბენზილსულფინილ) N-მეთოქსიბენზილბენზამიდის ქრომატოგრამა, ქირალური სელექტორი - ცელულოზა ტრის(4-ქლორო-3მეთილფენილკარბამატი)

b) 2-(4-მეთილბენზილსულფინილ) N-მეთილბენზამიდის ქრომატოგრამა, ქირალური სელექტორი - ცელულოზა ტრის (3.5 – დიმეთილფენილკარბამატი



5ახ. 3.1.10 s) 2-(3-მეთილბენზილსულფინილ) N - მეთოქსიბენზილბენზამიდი ქრომატოგრამა, ქირალური სელექტორი - ცელულოზა ტრის(4-ქლორო-3მეთილფენილკარბამატი)

b) 2-(3-მეთილბენზილსულფინილ) N - მეთოქსიბენზილბენზამიდი ქრომატოგრამა, ქირალური სელექტორი - ცელულოზა ტრის (3.5 – დიმეთილფენილკარბამატი)





5ახ. 3.1.11 ა) 2-(4-მეთილბენზილსულფინილ) N-მეთოქსიბენზილბენზამიდი ქრომატოგრამა, ქირალური სელექტორი - ცელულოზა ტრის(4-ქლორო-3მეთილფენილკარბამატი)

b) 2-(4-მეთილბენზილსულფინილ) N-მეთოქსიბენზილბენზამიდი ქრომატოგრამა, ქირალური სელექტორი - ცელულოზა ტრის (3.5 – დიმეთილფენილკარბამატი)

ქირალური სელექტორის შეცვლამ გამოიწვია ელუირების რიგის ცვლილება, ცელულოზა ტრის(4-ქლორო-3-მეთილფენილკარბამატი) - უძრავი ფაზიდან ცელულოზა ტრის (4-მეთილბენზოატ) -ზე გადასვლისას (ნახ. 3.1.12; ნახ. 3.1.13):







ნახ. 3.1.12 ა) 2-(2-მეთილბენზილსულფინილ) N-მეთოქსიბენზამიდის ქრომატოგრამა, ქირალური სელექტორი - ცელულოზა ტრის(4-ქლორო-3-მეთილფენილკარბამატი)

ბ) 2-(2-მეთილბენზილსულფინილ) N-მეთოქსიბენზამიდის ქრომატოგრამა, ქირალური სელექტორი - ცელულოზა ტრის (4-მეთილბენზოატი)



5ახ. 3.1.13 ა) 2-(4-მეთილბენზილსულფინილ) N-მეთოქსიბენზილბენზამიდის ქრომატოგრამა, ქირალური სელექტორი - ცელულოზა ტრის(4-ქლორო-3მეთილფენილკარბამატი)

8) 2-(4-მეთილბენზილსულფინილ) N-მეთოქსიბენზილბენზამიდის ქრომატოგრამა, ქირალური სელექტორი - ცელულოზა ტრის (4-მეთილბენზოატი)

ქირალური სელექტორის შეცვლამ გამოიწვია ელუირების რიგის ცვლილება, ცელულოზა ტრის(4-ქლორო-3-მეთილფენილკარბამატი) - უმრავი ფაზიდან ამილოზა ტრის(3,5-დიმეთილფენილკარბამატ)-ზე გადასვლისას (ნახ. 3.1.14; ნახ. 3.1.15):



5ახ. 3.1.14 s) 2-(2-მეთილბენზილსულფინილ) N,N-დიმეთილბენზილბენზამიდის ქრომატოგრამა, ქირალური სელექტორი - ცელულოზა ტრის(4-ქლორო-3მეთილფენილკარბამატი)

8) 2-(2-მეთილბენზილსულფინილ) N,N-დიმეთილბენზილბენზამიდის ქრომატოგრამა, ქირალური სელექტორი - ცელულოზა ტრის (4-მეთილბენზოატი)



5ახ. 3.1.15 ა) 2-(4-მეთილბენზილსულფინილ) N,N-დიმეთილბენზამიდის ქრომატოგრამა, ქირალური სელექტორი - ცელულოზა ტრის(4-ქლორო-3მეთილფენილკარბამატი)

b) 2-(4-მეთილბენზილსულფინილ) N,N-დიმეთილბენზამიდის ქრომატოგრამა, ქირალური სელექტორი - ცელულოზა ტრის (4-მეთილბენზოატი) ქირალური სელექტორის შეცვლამ გამოიწვია ელუირების რიგის ცვლილება, ცელულოზა ტრის(4-ქლორო-3-მეთილფენილკარბამატი) - უმრავი ფაზიდან ამილოზა (2-ქლორო-5-მეთილფენილკარბამატ)-ზე გადასვლისას (ნახ. 3.1.16):



ნახ. 3.1.16 ა) 2-(2-მეთილბენზილსულფინილ) ბენზამიდის ქრომატოგრამა, ქირალური სელექტორი - ცელულოზა ტრის(4-ქლორო-3-მეთილფენილკარბამატი)

8) 2-(2-მეთილბენზილსულფინილ) ბენზამიდის ქრომატოგრამა, ქირალური სელექტორი - ცელულოზა ტრის (4-მეთილბენზოატი) ქირალური სელექტორის შეცვლამ გამოიწვია ელუირების რიგის ცვლილება, ცელულოზა ტრის(4-ქლორო-3-მეთილფენილკარბამატი) - უმრავი ფაზიდან ცელულოზა ტრის (2,5-დიქლორფენილკარბამატ)-ზე გადასვლისას (ნახ. 3.1.17):



5ახ. 3.1.17 ა) 2-(3-дეთოქსიბენზილსულფინილ) N,N-დიдეთილბენზილბენზამიდის ქრომატოგრამა, ქირალური სელექტორი - ცელულოზა ტრის(4-ქლორო-3მეთილფენილკარბამატი)

b)2-(3-მეთოქსიბენზილსულფინილ)N,N-დიმეთილბენზილბენზამიდისქრომატოგრამა, ქირალური სელექტორი - ცელულოზა ტრის (4-მეთილბენზოატი)

ქირალური სელექტორის შეცვლამ გამოიწვია ელუირების რიგის ცვლილება, ცელულოზა ტრის(4-ქლორო-3-მეთილფენილკარბამატი) - უძრავი ფაზიდან ცელულოზა ტრის (3,4-დიმეთილფენილკარბამატ)-ზე გადასვლისას (ნახ. 3.1.18):



5ახ. 3.1.18 ა) 2-(4-მეთილბენზილსულფინილ) N-მეთილბენზამიდის ქრომატოგრამა, ქირალური სელექტორი - ცელულოზა ტრის(4-ქლორო-3-მეთილფენილკარბამატი)

8) 2-(4-მეთილბენზილსულფინილ) N-მეთილბენზამიდის ქრომატოგრამა, ქირალური სელექტორი - ცელულოზა ტრის (4-მეთილბენზოატი)

3.2. ენანტიომერების დაყოფის და მათი ელუირების რიგის ცვლილების უნარი სხვადასხვა პოლისაქარიდულ ქირალურ სელექტორებზე

დაყოფილი ენანტიომერების რაოდენობა სხვადასხვა პოლისაქარიდულ ქირალურ სელექტორებზე (ნახ. 2.3.19):



წახ. 3.2.19 ეწანტიომერებად დაყოფილი ნივთიერებების რაოდენობა სხვადასხვა პოლისაქარიდულ ქირალურ სელექტორებზე

X ღერმზე მოთავსებულია შემდეგი ქირალური პოლისაქარიდული ქირალური სელექტორები ნუმერაციის მიხედვით:

- 1) ცელულოზა ტრის (3-ქლორო-4-მეთილფენილკარბამატი)
- 2) ცელულოზა ტრის (4-მეთილბენზოატი)
- 3) ცელულოზა ტრის (4-ქლორო-3-მეთილფენილკარბამატი)
- 4) ამილოზა ტრის (3,5-დიმეთილფენილკარბამატი)
- 5) ამილოზა ტრის (2-ქლორო-5-მეთილფენილკარბამატი)
- 6) ცელულოზა ტრის (2,5-დიქლორფენილკარბამატი)
- 7) ცელულოზა ტრის (2,4-დიქლორფენილკარბამატი)

- 8) ცელულოზა ტრის (2,3-დიქლორფენილკარბამატი)
- 9) ცელულოზა ტრის (ფენილკარბამატი)
- 10) ცელულოზა ტრის (2-ქლორფენილკარბამატი)
- 11) ცელულოზა ტრის (3,4-დიმეთილფენილკარბამატი)
- 12) ცელულოზა ტრის (3.5 დიმეთილფენილკარბამატი)

ხოლო, Y ღერმზე მოცემულია დაყოფილი ქირაულური სულფოქსიდების რაოდენობები ქირალური სელექტორების მიხედვით.

მონაცემებიდან ჩანს, რომ დაყოფილი ნივთიერებების რაოდენობით გამოირჩევა ცელულოზა ტრის (4-ქლორო-3-მეთილფენილკარბამატი), რომელზეც ყველა გაანალიზებული სულფოქსიდი დაიყო და, ასევე, ცელულოზა ტრის (2,4დიქლორფენილკარბამატი), რომელზეც 13 ნივთიერებიდან 12 ის ენანტიომერების დაყოფა მოხერხდა.

მოცემულ დიაგრამაზე ნაჩვენებია ცელულოზა 4-დან (ცელულოზა ტრის(4-ქლორო-3-მეთილფენილკარბამატი)) სხვა პოლისაქარიდულ სვეტებზე გადასვლით ენანტიომერების ელუიერების რიგის შებრუნება (ნახ. 3.2.20):





5ახ. 3.2.20. ნივთიერებების რაოდენობა, რომელთა ენანტიომერებმა შეიცვალეს ელუირების რიგი ცელულოზა ტრის(4-ქლორო-3-მეთილფენილკარბამატი)-დან სხვა პოლისაქარიდულ ქირალურ სელექტორებზე გადასვლისას

X ღერმზე ნუმერაციის მიხედვით მოთავსებულია შემდეგი ქირალური პოლისაქარიდული სელექტორები:

- 1) ცელულოზა ტრის(3-ქლორო-4-მეთილფენილკარბამატი)
- 2) ცელულოზა ტრის(4-მეთილბენზოატი)
- 3) ამილოზა ტრის(3,5-დიმეთილფენილკარბამატი)
- 4) ამილოზა ტრის(2-ქლორო-5-მეთილფენილკარბამატი)
- 5) ცელულოზა ტრის (2,5-დიქლორფენილკარბამატი)
- 6) ცელულოზა ტრის (2,4-დიქლორფენილკარბამატი)
- 7) ცელულოზა ტრის (2,3-დიქლორფენილკარბამატი)
- 8) ცელულოზა ტრის (ფენილკარბამატი)
- 9) ცელულოზა ტრის (2-ქლორფენილკარბამატი)
- 10) ცელულოზა ტრის (3,4-დიმეთილფენილკარბამატი)
- 11) ცელულოზა ტრის(3.5 დიმეთილფენილკარბამატი)

ხოლო, Y ღერმზე მოცემულია იმ ნივთიერებების რაოდენობები, რომლებმაც უძრავი ფაზის ცვლილების მიხედვით შეიცვალეს ენანტიომერების ელუირების თანმიმდევრობა.

მონაცემებიდან გამომდინარე, ცელულოზა ტრის (2,4-დიქლორფენილკარბამატი), თავისი სტრუქტურით, გამოირჩევა ენანტიომერების ელუირების რიგის შებრუნების უნარით, ისევე, როგორც ენანტიომერების გამოცნობის შესაძლებლობით.

4. დასკვნები

- ქირალურ გარჩევითობაზე მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს როგორც ქირალური
 სელექტორის, ასევე საანალიზო ნივთიერების ქიმიური სტრუქტურა.
- ენანტიომერების ელუირების რიგი მნიშვნელოვნადაა დამოკიდებული ქირალური სელექტორის ბუნებაზე.
- დაყოფების რაოდენობით გამოირჩევა ცელულოზა ტრის(4-ქლორო-3მეთილფენილკარბამატი), რომელზეც ყველა გაანალიზებული სულფოქსიდი დაიყო და, ასევე, ცელულოზა ტრის (2,4-დიქლორფენილკარბამატი), რომელზეც 13 ნივთიერებიდან 12 ის ენანტიომერების დაყოფა მოხერხდა.
- ცელულოზა ტრის (2,4-დიქლორფენილკარბამატი) თავისი სტრუქტურით გამოირჩევა ენანტიომერების ელუირების რიგის შებრუნების უნარით, ისევე, როგორც ენანტიომერების გამოცნობის შესაძლებლობით.

5. გამოყენებული ლიტერატურა

- 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.
- H. Ates; D Mangelings; Y. V. Heyden. Chiral separations in polar organic solvent chromatography: Updating a screening strategy with hew chlorine-containing polysaccharidebased Selectors. Journal of Chromatography B, 875, 2008 75-64.
- 3. Feibusch. B, E. Gil-Av, R. Charles-Singer, Tetrahedr. Lett., Separation of enantiomers by gas liquid chromatography with an optically active stationary phase, 7 (1996) 1009-1015
- Lien Ai Nguyen, Hua He, Chuong Pham-Huy. Chiral Drugs: An Overview. International Journal of Biomedical Science, Int J Biomed Sci. 2006 Jun; 2(2): 85-100.
- 5. Каррер П. Курс органической химии. Л.: Химическая литература. 1960. 131, 132
- ანდრონიკაშვილი თ.; ამირხანაშვილი კ.; ბურკიაშვილი ნ. ქრომატოგრაფიის საწყისები.
 თბილისი 2006. 92
- Veronika R. Meyer. Practical High Performance Liquid Chromatography. Fourth Edition. Switzerland 2004. 4
- ხათუნა გოგოლაძე. ქირალური ბეტა ბლოკატორების ენანტიომერული ნარევების დაყოფის ფიზიკო-ქიმიური მექანიზმების ზოგიერთი საკითხის კვლევა ახალი ტიპის პოლისაქარიდული ქირალური ფაზების გამოყენებით. ქიმიის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად. თბილისი, 2015.
- 9. Fanali S. Haddad P.R. Poole C. Schoenmakers P. Lloyd D.K. Liquid Chromatography: Fundamentals and Instrumentation. Elsevier. Waltham. MA. USA. 2013. 3-4.
- DeVault. D. The theory of chromatography. Journal of the American Chemical Society. 1943.
 Volume 65. 532-540.
- Meyer V.R. Practical High-Performance Liqued Chromatography. John Wiley and Sons. (Fifth Edition). 2010. 10-25.

- 12. Tijssen. R. Billiet H.A.H. Schoenmakers P.J. Use of the solubility parameter for predicting selectivity and retention in chromatography J Chromatogra. 1976. A Volume 122. 185–203.
- 13. Rathore A.S. Horváth Cs. Separation parameters via virtual migration distances in highperformance liquid chromatography, capillary zone electrophoresis and electrokinetic chromatography. Journal of Chromatography A.1996. Volume 743. Issue 2. 231–246.
- 14. Lenhoff A.M. Significance and estimation of chromatographic parameters. Journal of Chromatography A. 1987. Volume 384. 285-299.
- 15. Taylor D.R. Maher K. Chiral Separations by High-Performance Liquid Chromatography. J. Chromatogr. Sci. 1992. Volume 30. 67-85.
- Lüttringhaus A. Hess U. Rosenbaum H.J. Naturforsch Z. Konformations-Enantiomerie. I. Mitt.: Optisch aktives 4.5.6.7-Dibenzo-1.2-dithiacyclooctadien. Zeitschrift für Naturforschung. 1967. Volume 22b. 1296-1300
- 17. Hesse G. Hagel R. Eine vollständige Recemattennung durch eluitons-chromagographie an cellulose-tri-acetat. Chromatographia. 1973. Volume 6 Isuue 6. 277-280
- Ikai T. Okamoto Y. Structure Control of Polysaccharide Derivatives for Efficient Separation of Enantiomers by Chromatography. Chemical Reviews. 2009. Volume 109 Issue 11. 6077–6101
- Gübitz G. Schmid M. Chiral separation by chromatographic and electromigration techniques. A review. Biopharmaceutics & Drug Disposition. 2001. Volume 22 Issue 7-8. 291-336
- 20. Ikai T. Yamamoto C. Kamigaito M. Okamoto Y. Enantioseparation by HPLC using phenylcarbonate, benzoylformate, p-toluenesulfonylcarbamate and benzoylcarbamates of cellulose and amylose as chiral stationary phases. Chirality. 2005. Volume 17 Issue 6. 299-304
- 21. A. Ichida, T. Shibata, I. Okamoto, Y. Yuki, H. Namikoshi, Y. Toda. Resolution of enantiomers by HPLC on cellulose derivatives. Chromatographia. 1984. Volume 19 Issue 4. 280-284
- 22. Okamoto Y. Aburatani R. Hatada K. Chromatographic chiral resolution: XIV. Cellulose tribenzoate derivatives as chiral stationary phases for high-performance liquid chromatography, Journal of Chromatography A. 1987. Volume 389. 95-102
- 23. Okamoto Y. Kawashima M. Hatada K. Chromatographic resolution: XI. Controlled chiral recognition of cellulose triphenylcarbamate derivatives supported on silica gel. Journal of Chromatography A. 1986. Volume 363 Issue 2 173-186

- Chankvetadze B. Recent developments on polysaccharide-based chiral stationary phases for liquid-phase separation of enantiomers. Journal of Chromatography A. 2012. Volume 1269. 26-51
- 25. B. Chankvetadze, E. Yashima, Y. Okamoto. Dimethyl-, dichloro- and chloromethylphenylcarbamates of amylose as chiral stationary phases for high-performance liquid chromatography. Journal of Chromatography A. 1995. Volume 694 Issue 1. 101-109
- 26. Chankvetadze B. Chankvetadze L. Sidamonidze Sh. Kasashima E. Yashima E. Okamoto Y. 3-Fluoro-, 3-chloro- and 3-bromo-5-methylphenylcarbamates of cellulose and amylose as chiral stationary phases for high-performance liquid chromatographic enantioseparation. Journal of Chromatography A. Volume 787 Issue 1-2. 67-77
- 27. ჯიბუტი გ. "ქირალური ნივთიერებების დაყოფის ოპტიმიზაცია მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში პოლისაქარიდული ქირალური სტაციონარული ფაზების გამოყენებით", სადისერტაციო ნაშრომი, თბილისი, 2014
- 28. Tijssen. R. Billiet H.A.H. Schoenmakers P.J. Use of the solubility parameter for predicting selectivity and retention in chromatography J Chromatogra. 1976. A Volume 122. 185–203
- 29. Felinger A. Cavazzini A. Kinetic Theories of Liquid Chromatography. Liquid Chromatography. 1st Edition Applications. (Editor) Salvatore Fanali, Paul R. Haddad, Colin Poole, Peter Schoenmakers and David K. Lloyd . 2013. 19-40.
- 30. Van Deemter J.J. Zuiderweg F.J Klinkenberg A. Longitudinal diffusion and resistance to mass transfer as causes of nonideality in chromatography. Chemical Engineering Science. 1956. Volume 5. 271-289.

დანართი

NH. 0. 2-(4-მეთილბენზილსულფინილ) 2-(2-მეთილბენზილსულფინილ) N-მეთილბენზამიდი N-მეთილბენზამიდი 2-(4-მეთილბენზილსულფინილ) N,Nდიმეთილზენზამიდი 2-(3-მეთილბენზილსულფინილ) N,N-დიმეთილბენზამიდი 2-(2-მეთილბენზილსულფინილ) 2-(3-მეთოქსიბენზილსულფინილ) N,N-დიმეთილზენზამიდი N-მეთილბენზამიდი





2-(2-მეთილბენზილსულფინილ) ბენზამიდი

. 2-(3-მეთილბენზილსულფინილ) ბენზამიდი



2-(2-მეთილზენზილსულფინილ) Nმეთოქსიბენზილზენზამიდი





2-(3-მეთილბენზილსულფინილ) N-მეთოქსიბენზილბენზამიდი

> 2-(4-მეთილბენზილსულფინილ) Nმეთოქსიბენზილბენზამიდი



2-(3-მეთოქსიბენზილსულფინილ) N-მეთილბენზილბენზამიდი



2-(3-მეთილბენზილსულფინილ) N,Nდიმეთილბენზილბენზამიდი