

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო
უნივერსიტეტი

თამარ ხატიაშვილი

სილიკაგელზე დაფენილი ან კოვალენტურად იმობილიზებული
ცელულოზა ტრის(3-ქლორ-5-მეთილფენილკარბამატის) შედარებითი
დახასიათება ენანტიომერული ნარევების დასაყოფად სითხურ
ქრომატოგრაფიაში

სპეციალობა - ქიმიური ექსპერტიზა

ნაშრომი შესრულებულია ქიმიის მაგისტრის აკადემიური ხარისხის
მოსაპოვებლად

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

თბილისი,

2019 წელი

სარჩევი

ანოტაცია.....	4
Summary	5
შესავალი	5
1. ლიტერატურული ნაწილი	
1.1. ენანტიომერები	8
1.2. ენანტიომერულად სუფთა ქირალურ ნივთიერებათა მიღების წყაროები.....	9
1.3. ენანტიომერულად სუფთა ქირალური ნივთიერებების მიღება რაცემატიდან	9
1.4. ენანტიომერული ნარევის მონიშვნის ტექნიკა	11
2. ქრომატოგრაფია	
2.1. ქრომატოგრაფიის ზოგადი მიმოხილვა	11
2.2. მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია	13
2.3. ძირითადი ქრომატოგრაფიული მახასიათებლები	15
2.4. პოლისაქარიდების ნაწარმების მიმოხილვა მაღალეფექტურ სითხურ	
ქრომატოგრაფიაში	17
3. თერმოდინამიკა	
3.1. ზოგადი მიმოხილვა.....	18
3.2. ენანტიომერული ნარევის თერმოდინამიკური პარამეტრები	21
4. ექსპერიმენტული ნაწილი	
4.1. გამოყენებული ხელსაწყოები	22
4.2. გამოყენებული მასალები.....	23

5. კვლევის შედეგები და მათი განსჯა

5.1. სილიკაგელზე დაფენილი და კოვალენტურად იმობილიზებული ცელულოზა ტრის(3-ქლორ-5-მეთილფენილკარბამატის) შედარებითი დახასიათება ენანტიომერული ნარევების დასაყოფად მოძრავ ფაზად მეთანოლის გამოყენებით..... 25

5.2. სილიკაგელზე კოვალენტურად იმობილიზებული ცელულოზა ტრის(3-ქლორ-5-მეთილფენილკარბამატის) დახასიათება ენანტიომერული ნარევების დასაყოფად მოძრავ ფაზად ჰექსან/იზოპროპანოლის (სხვადასხვა მოცულობითი თანაფარდობით) გამოყენებით 29

5.3. მოძრავი ფაზის ოპტიმიზაცია..... 31

5.4. ენანტიომერების ელუირების რიგის ცვლილება მოძრავი ფაზის შემცველობის ცვლილებით 33

5.5. სილიკაგელზე დაფენილი თუ კოვალენტურად იმობილიზებული ცელულოზა ტრის(3-ქლორ-5-მეთილფენილკარბამატი)? 34

5.6. ტემპერატურის როლის შესწავლა ენანტიომერული ნარევების დაყოფაში 35

6. დასკვნები..... 40

7. გამოყენებული ლიტერატურა..... 41

დანართი 1

ანოტაცია

ენანტიომერების ანალიზური და პრეპარატიული დაყოფა ერთ-ერთ მნიშვნელოვან პრობლემას წარმოადგენს იმ მიზეზის გამო, რომ ენანტიომერები იდენტურ თვისებებს ავლენენ აქირალურ გარემოში. მხოლოდ 1980 წლიდან გახდა შესაძლებელი მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიის გამოყენება. დღესდღეობით მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში არსებული ქირალური სელექტორებიდან ყველაზე ხშირად გამოიყენება პოლისაქარიდული ქირალური სელექტორები და კომერციულად ხელმისაწვდომი ქირალური სვეტების უმეტესობაც დამზადებულია პოლისაქარიდული ქირალური სელექტორების გამოყენებით. პოლისაქარიდული ბუნების ქირალური სტაციონარული ფაზის დამზადება ძირითადად ხდება პოლისაქარიდის ნაწარმის ფიზიკური დაფენით სილიკაგელზე. ქირალური სელექტორის მომზადების ამ მეთოდს რიგი უპირატესობები გააჩნია. ერთის მხრივ, არის სწრაფი მეთოდი, რომელიც არ საჭიროებს სილიკაგელის ზედაპირის წინასწარ გააქტიურებას. რაც შეეხება კოვალენტურად იმობილიზებულ სელექტორებს, აქ პოლისაქარიდული ჯაჭვების ურთიერთდაკავშირება არის იმობილიზაციის მთავარი მექანიზმი. ამ მეთოდის უპირატესობა მდგომარეობს იმაში, რომ იმობილიზირებული ქირალური სტაციონარული ფაზები არიან მდგრადი, თავსებადი გამხსნელების მრავალნაირ კომპოზიციასთან და გამოსადეგები ენანტიომერების ელუირების რიგის შებრუნების მიზნით.

წინამდებარე პროექტის მთავარ მიზანს წარმოადგენს სილიკაგელზე დაფენილი ან კოვალენტურად იმობილიზებული ცელულოზა ტრის(3-ქლორ-5-მეთილფენილკარბამატის) საფუძველზე მომზადებული ქირალური სელექტორების შედარება ენანტიომერების დაყოფის უნარის მიხედვით მოძრავ ფაზებად მეთანოლის და ჰექსან/იზოპროპანოლის (სხვადასხვა მოცულობითი თანაფარდობით) ნარევების გამოყენებით; აგრეთვე შესწავლილია ცალკეულ შემთხვევებში ენანტიომერების ელუირების რიგი და განხორციელდა ქრომატოგრაფიული დაყოფების თერმოდინამიკური დახასიათება.

Summary

Comparative study of cellulose tris(3-chloro-5-methylphenylcarbamate) coated or covalently immobilized on silica for separation of enantiomers in high-performance liquid chromatography

Analytical and preparative separation of enantiomers is considered as the most difficult problem in separation science for many years due to identical properties of enantiomers in achiral environment. Only in 1980s chiral columns for high-performance liquid chromatographic (HPLC) separation of enantiomers became commercially available. Among all chiral stationary phases (CSP) available today for HPLC separation of enantiomers polysaccharide based chiral selectors (CS) are most widely used CS and most commercially available chiral HPLC columns contain polysaccharide based CS. Polysaccharide-based CSPs are commonly prepared by physical coating of polysaccharide derivative onto the surface of silica. On the one hand, this is a quick method that does not require pre-activation of silica. As for covalently immobilized CSs, the main mechanism of immobilization is interconnection of polysaccharide chains. The advantage of this method is that immobilized chiral stationary phases are stable, compatible with different type of mobile phase components and suitable for adjustment of enantiomer elution order.

The major research goal of the present thesis is comparison of cellulose tris(3-chloro-5-methylphenylcarbamate) coated or covalently immobilized on silica for separation of enantiomers in methanol and mixture of n-hexane and isopropanol (v/v) as mobile phases. In the frames of the present thesis we also studied enantiomer elution order and described the thermodynamics of chiral separation.

შესავალი

ენანტიომერების დაყოფა ერთ-ერთ აქტუალურ საკითხს წარმოადგენს ქიმიაში როგორც პრაქტიკული, ისე თეორიული თვალსაზრისით. ამ თემის პრაქტიკული მნიშვნელობა განპირობებულია იმით, რომ ქირალური პრეპარატების ენანტიომერები შეიძლება ხასიათდებოდეს პრინციპულად განსხვავებული ბიოლოგიურ აქტივობით ან ტოქსიურობით. ნებისმიერი ქირალური ნივთიერება, ქირალური გარემოში მოხვედრისას, როგორცაა ბიოლოგიური ორგანიზმები ენანტიოსელექტივობას სხვადასხვაგვარად გამოავლენს. მაგალითად, ქირალური პესტიციდების ენანტიომერები სხვადასხვაგვარად

გარდაიქმნებიან ერთიდაიგივე ფერმენტულ გარემოში და ხასიათდებიან განსხვავებული მდგრადობით. დღესდღეობით არსებული სამკურნალო პრეპარატების ნახევარზე მეტი ქირალური ნივთიერებაა, მათგან დაახლოებით 90% რაცემული პრეპარატია, რაც ნიშნავს იმას, რომ აქტიური ნივთიერება შეიცავს ტოლი რაოდენობით ენანტიომერებს, რომლებიც ხშირად აბსოლუტურად განსხვავებული ფარმაკოლოგიური აქტივობით, ფარმაკოკინეტიკით და ფარმაკოდინამიკით ხასიათდება. აქედან გამომდინარე, პრეპარატების ქირალობა უმნიშვნელოვანეს საკითხს წარმოადგენს როგორც სამკურნალო პრეპარატების დაგეგმვისა და შემუშავების, ასევე ენანტიომერების განსხვავებული მოქმედების მოლეკულური მექანიზმების გარკვევის თვალსაზრისით.

ენანტიომერების ანალიზური და პრეპარატული დაყოფა ერთ-ერთ მნიშვნელოვან პრობლემას წარმოადგენდა წლების განმავლობაში იმ მიზეზის გამო, რომ ენანტიომერები იდენტურ თვისებებს ავლენენ აქირალურ გარემოში. მხოლოდ 1980 წლიდან გახდა შესაძლებელი მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიის გამოყენება და ის ბოლო 30 წლის განმავლობაში ენანტიომერების დაყოფის მიზნით ერთ-ერთ საუკეთესო მეთოდად იქცა.

დღესდღეობით მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში არსებული ქირალური სელექტორებიდან ყველაზე ხშირად გამოიყენება პოლისაქარიდული ქირალური სელექტორები და კომერციულად ხელმისაწვდომი ქირალური სვეტების უმეტესობაც დამზადებულია პოლისაქარიდული ქირალური სელექტორების გამოყენებით. მიუხედავად იმისა, რომ პოლისაქარიდზე დაფუძნებული ქირალური სელექტორები ინტენსიურად გამოიყენება, მათი ქირალური გამოცნობის მექანიზმი არ არის კარგად შესწავლილი. წარსულში დიდი ძალისხმევა დაიხარჯა პოლისაქარიდის ფენილკარბამატების მიერ ენანტიომერების დაყოფის ძირითადი მექანიზმის გარკვევის მიზნით [1-4], მაგრამ ძირითად კითხვებზე პასუხები ჯერ კიდევ არ გაცემულა. ერთ-ერთი ყველაზე ადრეული ვარაუდი ეკუთვნის ოკამოტოს და თანაავტორებს, რაც ეხებოდა კარბამატის ფრაგმენტის საკვანძო როლს პოლისაქარიდის ფენილკარბამატების ქირალურ გამოცნობაში. ამ ვარაუდის ჭეშმარიტება ძალაში რჩება დღესაც [5]. აღნიშნული კონცეფციის გათვალისწინებამ და ფენილის ჯგუფში ჩამნაცვლებლების გავლენით კარბამატის ფრაგმენტზე ელექტრონული სიმკვრივის ცვლილებამ შესაძლებელი გახადა მძლავრი ქირალური სელექტორების სინთეზი, რომელთა კომერციალიზაციაც წარმატებით განახორციელა რამდენიმე წამყვანმა კომპანიამ [6-9]. იმ მიზნით, რომ

მივიღოთ მეტი ინფორმაცია პოლისაქარიდის ფენილკარბამატის ენანტიოსელექტიური გამოცნობის მექანიზმის შესახებ, აუცილებელია შესწავლილი იქნას ზოგიერთი უჩვეულო ეფექტის მექანიზმი, კერძოდ ისეთის, როგორც არის მოძრავი ფაზის და ტემპერატურის გავლენა ენანტიომერების ელუირების რიგზე და ა.შ.

სამაგისტრო ნაშრომის მთავარ სიახლეს წარმოადგენს ახალი ტიპის უხსნადი ქირალური სელექტორის ცელულოზა ტრის(3-ქლორ-5-მეთილფენილკარბამატის) გამოყენება. პოლისაქარიდული ბუნების ქირალური სტაციონარული ფაზების დამზადება ხდება პოლისაქარიდის ნაწარმის ფიზიკური დაფენით სილიკაგელზე. ქირალური სელექტორის მომზადების ამ მეთოდს რიგი უპირატესობები გააჩნია. ერთის მხრივ, არის სწრაფი მეთოდი, რომელიც არ საჭიროებს სილიკაგელის წინასწარ ქიმიურ გააქტიურებას მასზე სხვადასხვა ქიმიური ჯგუფების მიზმის გზით. ასევე, მეთოდი ქირალური სელექტორის რაოდენობის ვარიაციის საშუალებას იძლევა. მეთოდის მთავარი ნაკლი არის სილიკაგელზე დაფენილი ქირალური სელექტორის უმდგრადობა სხვადასხვა მოძრავი ფაზის მიმართ. მოძრავი ფაზის შემადგენელ ზოგიერთ ორგანულ გამხსნელში იხსნება ქირალური სელექტორი. ამ პრობლემის გადასაჭრელად ხდება პოლისაქარიდის ნაწარმის იმობილიზირება ინერტულ სარჩულზე. აღნიშნული მეთოდი მნიშვნელოვნად ზრდის ქირალური სელექტორების გამოყენების არეალს მათი სხვადასხვა მოძრავი ფაზების მიმართ მდგრადობის გაზრდის ხარჯზე. კოვალენტურად იმობილიზებული სელექტორების უპირატესობა მდგომარეობს იმაშიც, რომ ისინი არიან თავსებადი გამხსნელების მრავალნაირ კომპოზიციასთან და გამოსადეგია ენანტიომერების ელუირების რიგის შებრუნების მიზნით.

სამაგისტრო ნაშრომის მთავარ მიზანს წარმოადგენს სილიკაგელზე დაფენილი ან კოვალენტურად იმობილიზებული ცელულოზა ტრის(3-ქლორ-5-მეთილფენილკარბამატის) საფუძველზე მომზადებული ქირალური სელექტორების შედარება ენანტიომერების დაყოფის უნარის მიხედვით მოძრავ ფაზებად მეთანოლის და ჰექსან/იზოპროპანოლის (სხვადასხვა მოცულობითი თანაფარდობით) ნარეგების გამოყენებით. აგრეთვე, სამაგისტრო ნაშრომის ფარგლებში შესწავლილია ენანტიომერების ელუირების რიგი ზემოთ აღნიშნული მოძრავი ფაზების გამოყენებით.

რიგი კვლევების საფუძველზე, ცნობილია რომ სილიკაგელზე დაფენილი ქირალური სელექტორები არ ხასიათდება მდგრადობით სხვადასხვა მოძრავ ფაზაში, თუმცა მათ მიერ

ენანტიომერული ნარეგების ქირალური გამოცნობის უნარი უფრო უნივერსალურია კოვალენტურად იმობილიზებულ ქირალურ სელექტორებთან შედარებით. აქედან გამომდინარე, თანამედროვე გამოკვლევების ძირითად მიზანს ამ მიმართულებით წარმოადგენს ქირალური სელექტორის სილიკაგელზე იმობილიზაციის ისეთი მეთოდების დამუშავება, რომელიც საშუალებას მოგვცემს შევინარჩუნოთ დაფენილი ქირალური სელექტორის ენანტიოსელექტიური გამოცნობის მაღალი უნარი. ამ ორი ტიპის ქირალური სელექტორის გამოყენებით მიღებული შედეგები შევედარეთ ერთმანეთს და დავადგინეთ მათი უპირატესობები და ნაკლოვანებები მოცემულ საანალიზო პირობებში.

საანალიზო ნივთიერებებად გამოყენებულია ფუძე, მჟავა და ნეიტრალური ბუნების ქირალური პრეპარატების ისეთი ჯგუფის ნივთიერებები, როგორებიცაა, სულფოქსიდები, არილპროპიონის მჟავას ნაწარმები, ბეტა-ბლოკატორები, დიჰიდროპირიდინის ნაწარმები, ტრიაზოლის ჯგუფის ანტიმიკოტიკური პრეპარატები, ქირალური აგროქიმიური ნივთიერებები, ამინომჟავას ნაწარმები და სხვა (ჯამში 230-ზე მეტი ქირალური ნივთიერება). (დანართი 1.)

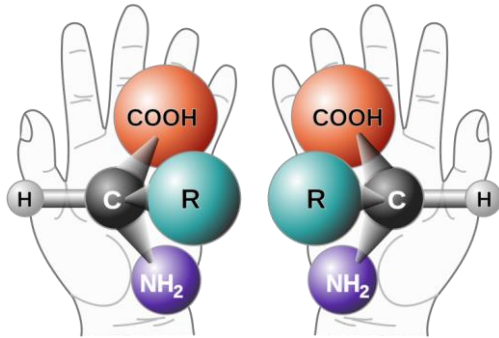
მოცემულ კვლევაში შესწავლილია ქირალური პრეპარატების ჯგუფების დაყოფები სხვადასხვა ტემპერატურაზე, რისი საშუალებითაც გამოვითვალეთ თერმოდინამიკური პარამეტრები.

1. ლიტერატურული ნაწილი

1.1. ენანტიომერები

ენანტიომერები ისეთი სტერეოიზომერებია, რომელთა მოლეკულები ისე შეესაბამება ერთმანეთს, როგორც საგანი და მისი სარკული გამოსახულება. ენანტიომერები ერთმანეთისგან განსხვავდებიან მხოლოდ ატომთა გარკვეული ჯგუფების განლაგებით სივრცეში. მიუხედავად ამისა, ხშირ შემთხვევაში, მკვეთრადაა განსხვავებული მათი ბიოლოგიური მოქმედება. ამიტომ ძალზე მნიშვნელოვანია მათი ანალიზი სამკურნალო საშუალებებში, საკვებ პროდუქტებში, სასოფლო-სამეურნეო დანიშნულების მხამქიმკატებში და ა.შ. ენანტიომერების ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები იდენტურია

აქირალურ გარემოში, გარდა პოლარიზებული სინათლის ბრუნვის კუთხის ნიშნისა. მათი გარჩევა შეიძლება მხოლოდ კვლევის „ქირალური“ მეთოდების გამოყენებით. ენანტიომერების დაყოფა წლების მანძილზე ურთულეს პრობლემად რჩებოდა.



სურ.1

1.2. ენანტიომერულად სუფთა ქირალურ ნივთიერებათა მიღების წყაროები

ძირითადად არსებობს სუფთა ენანტიომერების მიღების სამი წყარო:

- ❖ რაცემატი;
- ❖ ბუნებაში არსებული ქირალური ნივთიერებები;
- ❖ პროქირალური ნივთიერებები.

1.3. ენანტიომერულად სუფთა ქირალური ნივთიერებების მიღება რაცემატიდან

საწარმოო მასშტაბით ყველაზე უფრო ძველი და გავრცელებული მეთოდია ენანტიომერულად სუფთა ბიოლოგიურად აქტიური მოლეკულების რაცემატიდან მიღება. სუფთა ენანტიომერის ან ენანტიომერულად გამდიდრებული ნაერთის რაცემატიდან მიღება შეიძლება სპონტანური კრისტალიზაციით, დიასტერეომერული კრისტალიზაციით, კინეტიკური დაყოფით ან მემბრანული ტექნოლოგიებით. დიასტერეომერული კრისტალიზაციის ჩასატარებლად აუცილებელია ენანტიომერული ნარევის გადაყვანა დიასტერეომერულ ნარევში. ამ მიზნით რაცემატს უმატებენ ენანტიომერულად სუფთა აგენტს, რის შედეგადაც ხდება დიასტერეომერული ნარევის მიღება. წარმოქმნილი დიასტერეომერები წარმოადგენს არაკოვალენტურად ბმულ კომპლექსურ ნაერთებს. ამიტომ მათი დაყოფის შემდეგ კვლავ ენანტიომერში გადაყვანა შედარებით მარტივი პროცესია. დიასტერეომერული კრისტალიზაცია წარმატებით

გამოიყენება სუფთა ენანტიომერების მისაღებად, თუმცა ამ მეთოდის ნაკლს წარმოადგენს ის, რომ სუფთა ენანტიომერის გამოსავალი 50%-ს არ აღემატება. კინეტიკური დაყოფა არის პროცესი, რომლის დროსაც მიმდინარეობს ქიმიური რეაქცია რაცემატში შემავალი ენანტიომერების ენანტიოსელექტიური კატალიზური გარდაქმნის გზით. კატალიზატორი შეიძლება იყოს ბიოლოგიური ან ქიმიური. თუ კატალიზატორი ენანტიოსპეციფიურია, მაშინ მისი საშუალებით ხდება ერთ-ერთი ენანტიომერის გარდაქმნა მხოლოდ. თუ კატალიზატორი ენანტიოსელექტიურია, მაშინ იგი ახდენს ერთი ენანტიომერის უპირატეს გარდაქმნას მეორესთან შედარებით. ბიოლოგიურ კატალიზატორებს (ენზიმებს) გააჩნიათ რიგი უპირატესობანი ქიმიურ კატალიზატორებთან შედარებით. ბიოლოგიური კატალიზატორები მოქმედებს ზომიერ პირობებში, არ მოითხოვს ორგანულ გამხსნელებს, მათთვის დამახასიათებელია მაღალი ეფექტურობა, მაღალი ქიმიური სელექტივობა და ენანტიოსელექტივობა. კინეტიკური დაყოფის ნაკლს წარმოადგენს ის, რომ დიასტერეომული კრისტალიზაციის მსგავსად, სუფთა ენანტიომერის გამოსავალი ამ მეთოდშიც არ წარმოადგენს 50 %-ზე მეტს. გარდა ამისა, ენზიმური დაყოფა ტარდება უმეტესად წყალხნარებში. თუმცა უკანასკნელ ხანებში შესაძლებელი გახდა ენზიმების გამოყენება ზოგიერთ ორგანულ გამხსნელებშიც. აღსანიშნავია, რომ ზოგიერთ შემთხვევაში ენანტიომერების ნარევი (იზვიათად რაცემატიც) ყოველგვარი აგენტის დამატების გარეშე თავისთავად გამოკრისტალდება სუფთა ენანტიომერების სახით. ასეთ კრისტალიზაციას უწოდებენ სპონტანურ კრისტალიზაციას. სპონტანური კრისტალიზაცია დამახასიათებელია მხოლოდ კონგლომერატებისთვის. რაც შეეხება მემბრანულ ტექნოლოგიას, იგი შედარებით ახალი მეთოდია და დაფუძნებულია მემბრანების გამოყენებაზე. მემბრანული პროცესი შეიძლება გავყოთ ორ ჯგუფად: 1. პირდაპირი დაყოფა ენანტიოსელექტიურ მემბრანაზე (ენანტიოსელექტიური პოლიმერი ან სითხე); 2. დაყოფა, რომლის დროსაც მემბრანა ხელს უწყობს ენანტიოსელექტიურ პროცესს. პირველ შემთხვევაში ერთ-ერთ ენანტიომერს სელექტიური აფინობა გააჩნია მემბრანას მიმართ, რის გამოც ამ ენანტიომერის მოლეკულებს საკუთარ ზედაპირზე შეაკავებს. ხოლო მეორე შემთხვევაში მემბრანა ასრულებს სარჩულის როლს. მის ზედაპირზე ხდება ქირალური სელექტორის დაფენა ან ქიმიური დამაგრება.

1.4. ენანტიომერული ნარევის მონიშვნის ტექნიკა

ნიმუშში, ენანტიომერების იდენტიფიკაციის მიზნით, ხდება ენანტიომერების მონიშვნა ხშირად 2/1-თან თანაფარდობით. ამ მიზნით ენანტიომერული ნარევის მონიშნული ნიმუშის დასამზადებლად ვიყენებთ რაცემატზე ერთ-ერთი ცნობილი სუფთა ენანტიომერის დამატებას. მაგალითად თუ გვაქვს რაცემატი და მისი R ენანტიომერი, 2 მგ რაცემატზე ვამატებთ 1მგ R ენანტიომერს, სადაც მიღებული ენანტიომერული ნარევი R/S იქნება 2/1 -თან თანაფარდობით. ამის გამო, მიღებულ ქრომატოგრამებზე ერთი ენანტიომერის პიკის ფართობი მეორე ენანტიომერის პიკის ფართობთან შედარებით ორჯერ მეტია.

ექსპერიმენტში ყოველთვის არ არის შესაძლებლობა გამოყენებულ იქნას ზემოთ აღნიშნული ენანტიომერების მონიშვნის მეთოდი, რამდენადაც რაცემატთან შედარებით, სუფთა ენანტიომერი ძვირია და ყოველთვის არ არის ხელმისაწვდომი. ამ მიზეზის გათვალისწინებით ხდება ენანტიომერების ცალცალკე მიკროპრეპარატული შეგროვება სითხურ ქრომატოგრაფზე. თითოეული ენანტიომერის გარკვეული რაოდენობით შეგროვების შემდგომ ხდება თითოეული კომპონენტის ანალიზი, სადაც ხდება მათი კონცენტრაციების განსაზღვრა. კონკრეტულ ტოლ მოცულობებში მიღებული კონცენტრაციების გათვალისწინებით ვახდენთ ნიმუშის მონიშვნას, სადაც ენანტიომერების თანაფარდობა იქნება 2/1 -თან. ამის შემდგომ უკვე გამოქვეყნებულ შრომებში, სადაც მიღებულია ზემოთ აღნიშნულ პოლისაქარიდებზე, ამ ენანტიომერების მონიშნული ნიმუშით დაყოფა, ვახდენთ ჩვენი მიკროპრეპარატული მეთოდით შეგროვებულ და მონიშნულ ნიმუშთან შედარებით, ენანტიომერების იდენტიფიკაციას.

2. ქრომატოგრაფია

2.1. ქრომატოგრაფიის ზოგადი მიმოხილვა

ქრომატოგრაფია (ბერძნულად χρωμα-ფერი, γραφειν -აღწერა, ჩაწერა) არის ქიმიური ნივთიერებების ნარევთა დაყოფის ხერხი, რომელიც ემყარება საანალიზო ნივთიერებების არათანაბარ განაწილებას ორ, მოძრავ და უძრავ ფაზებს შორის. ნივთიერებათა ნარევები გახსნილია სითხეში, ან აირში და ხდება ნარევის გატარება სტრუქტურირებულ მასალაზე, რომელსაც უძრავი ფაზა ეწოდება, ნარევის უძრავ ფაზაზე გასატარებლად იყენებენ

სითხეს, აირს, ან ზეკრიტიკული წნევების მქონე სითხეებს, შესაბამისად გამოყოფენ სითხურ, გაზურ (აირად) და ზეკრიტიკული სითხეების ქრომატოგრაფიას. აპარატურული გაფორმებისა და გამოყენებული უძრავი ფაზების ბუნების მიხედვით, თხევადი ქრომატოგრაფიული პროცესების კლასიფიკაცია შეიძლება შემდეგნაირად მოვახდინოთ: ერთისმხრივ პლანარული, რომელიც მოიცავს თხელფენოვან ქრომატოგრაფიას და ქრომატოგრაფიას ქაღალდზე [11], ხოლო მეორეს მხრივ სვეტური ქრომატოგრაფია, რომელიც მოიცავს ადსორბციულ, აფინურს, თხევად-თხევად, იონმიმოცვლით და გელ-ქრომატოგრაფიას. [12]

ნარევის შემადგენელი სხვადასხვა კომპონენტები სხვადასხვაგვარად ნაწილდებიან მოძრავ და უძრავ ფაზებს შორის, ამის გამო სხვადასხვა სიჩქარით მოძრაობენ ქრომატოგრაფიულ სვეტში, შესაბამისად აქვთ განსვავებული შეკავების დროები, ანუ ელუირდებიან გარკვეული თანმიმდევრობით. ესაა ქრომატოგრაფიული დაყოფის პრინციპი. ექსპერიმენტები ტარდება როგორც პრეპარატული, ისე ანალიზური მასშტაბებით. პრეპარატული მეთოდის მიზანია დაყოფილი ნივთიერების გასუფთავება-შეგროვება შემდგომი გამოყენების მიზნით, ხოლო ანალიზური მეთოდის მიზანს ძირითადად ნიმუშის რაოდენობრივი შედგენილობის დადგენაწარმოადგენს. ქრომატოგრაფიას საფუძველი XX საუკუნეში ჩაეყარა, მიხეილ ცვეტის მიერ 1900 წელს ჩატარებული ექსპერიმენტის შემდეგ. მეცნიერის მიზანი იყო ფოთლის ექსტრაქტიდან პიგმენტების - ქლოროფილის, კაროტენების და ქსანთოფილების დაყოფა. რამდენადაც ამ პიგმენტებს სხვადასხვა შეფერილობა გააჩნიათ (მწვანე, ნარინჯისფერი და ყვითელი, შესაბამისად), ცვეტმა მეთოდს ქრომატოგრაფია უწოდა (ბერძ. „ქრომა“- ფერი, „გრაფოს“ - ჩაწერა).

XX საუკუნის მეორე ნახევარში სხვადასხვა მეცნიერების შრომებმა საფუძველი ჩაუყარა გაზურ, ქაღალდის და სითხურ ქრომატოგრაფიის მეთოდებს, ეს უკანასკნელი განვითარდა როგორც მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია(HPLC). ცვეტის ექსპერიმენტის შესწავლამ ცხადყო, რომ მიღებული ქრომატოგრაფიული პრინციპების გამოყენება მრავალნაირად შეიძლებოდა, დღესდღეისობით ზოგად ტექნოლოგიურ პროგრესთან ერთად ქრომატოგრაფიული მეთოდები და აპარატურა ძალზე მრავალფეროვანი გახდა.

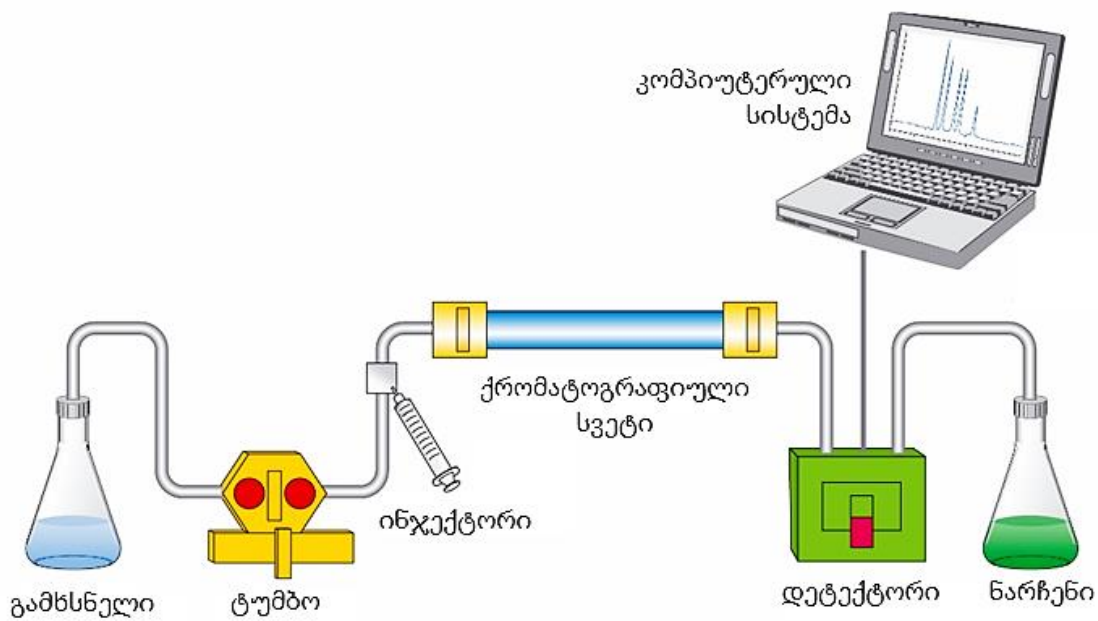
2.2. მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია.

მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია ორგანულ ნივთიერებათა დაყოფის და მათი განსაზღვრის მიზნით ყველაზე მისაღები მეთოდია. ქირალური მოლეკულების ენანტიომერების დაყოფა აქირალურ გარემოში (აქირალურ სვეტზე) შეუძლებელია მათი იდენტურობის გამო, მაგრამ ქირალურ სვეტზე ენანტიომერების დაყოფა პრინციპულად შესაძლებელია. მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია უზრუნველყოფს ანალიზის ჩატარებას ოთახის ტემპერატურაზე, რაც მეტად მნიშვნელოვანია თერმოლაბილური და არააქროლადიორგანული ნივთიერებებისთვის.

ქრომატოგრაფიული ანალიზის ჩასატარებლად იყენებენ სპეციალურ ხელსაწყოს, მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფს. პრინციპი, როგორც ზემოთ ავლნიშნეთ, იმაში მდგომარეობს, რომ ნარევის კომპონენტებს აქვთ განსხვავებული შეკავების და შესაბამისად განსხვავებული ელუირების დროები. ეს გამოწვეულია მათი განსხვავებული განაწილებით ორ ერთმანეთში შეურევად ფაზას შორის, რომელთაგან ერთი მოძრავია მეორე კი უძრავი. ეს პირობა აუცილებლად უნდა შესრულდეს, მოძრავ და უძრავ ფაზებს უნდა ჰქონდეთ განსხვავებული ბუნება და არ უნდა ჰქონდეს ადგილი ქიმიურ ურთიერთქმედებას ფაზებს შორის. სვეტში რომ მოხდეს კომპონენტების გადაადგილება, საჭიროა მოძრავი ფაზის უწყვეტი მიწოდება. ის კომპონენტები, რომლებიც უფრო მეტად განაწილდება მოძრავ ფაზაში მალე ელუირდება სვეტიდან, ხოლო კომპონენტები რომლებიც უფრო მეტად განაწილდება სტაციონალურ ფაზაში, შედარებით გვიან ელუირდება სვეტიდან.

მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფი შედგება ხუთი ძირითადი ნაწილისგან: 1) ტუმბო 2) ინჟექტორი 3) სვეტების თერმოსტატი 4) დეტექტორი 5) მონაცემების ჩამწერი ხელსაწყო (კომპიუტერი) [13]. თითოეულ ამ ბლოკს აქვს თავისი დანიშნულება: ტუმბო უზრუნველყოფს მოძრავი ფაზის ნაკადის გადაადგილებას სისტემაში გარკვეული სიჩქარით, ინჟექტორიდან ხდება ნიმუშის შეყვანა სვეტში ანუ ინჟექტირება, თერმოსტატი არის ბლოკი, რომელშიც მოთავსებულია ქრომატოგრაფიული სვეტი მუდმივ ტემპერატურაზე, ხოლო დეტექტორი უზრუნველყოფს ანალიზური სიგნალის დაფიქსირებას და მის გაზომვას. საბოლოო შედეგი კომპიუტერის საშუალებით ჩაიწერება გაუსის მრუდის სახით. აბსცისათა ღერძზე გადაზომილია დრო, ხოლო ორდინატთა ღერძზე სიგნალის ინტენსივობა. ამგვარად ჩაწერილ მონაცემის სურათს ეწოდება ქრომატოგრამა. მაშასადე, ქრომატოგრამა არის გაზომილი სიგნალის ინტენსივობის

დროზე დამოკიდებულების გრაფიკი. მიღებული პიკის რეგისტრაციის დროითა და ფართობით შეგვიძლია მოვახდინოთ ნივთიერებათა იდენტიფიკაცია და მათი კონცენტრაციების შეფასება. მაშასადამე, მოცემული ინსტრუმენტული მეთოდი გვაძლევს საშუალებას ჩავატაროთ როგორც თვისობრივი ასევე რაოდენობრივი ანალიზი. ქრომატოგრამაზე შეკავების დროის ზრდის მიხედვით პიკები ნაწილდება მარცხნიდან მარჯვნივ, ე.ი პირველი პიკი შეესაბამება კომპონენტს, რომელიც ყველაზე პირველი ელუირდა სვეტიდან, ხოლო ყველაზე ბოლო მას, რომელიც სულ ბოლოს, ყველაზე გვიან ელუირდა.



სურ.2 მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფის სქემა

მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია, როგორც ანალიზის მეთოდი, გამოიყენება მრავალ დარგში.

სამკურნალო საშუალებათა უმრავლესობა ქირალური ბუნების არის, ამის გამო ამ პრეპარატების სააფთიაქო ქსელში მოხვედრამდე უნდა იქნას შემოწმებული და საფუძვლიანად შესწავლილი. საჭიროების შემთხვევაში უნდა მოხდეს ქირალური ბუნების სამკურნალო საშუალების ენანტიომერების დაყოფა და მავნე ზემოქმედების ენანტიომერის მოცილება. ბოლო დროს ენანტიომერულად სუფთა პრეპარატების დამზადება აქტუალური გახდა. ანალიზის მოცემული მეთოდი გამოიყენება აგრეთვე

კვების მრეწველობაში, სხვადასხვა ქიმიურ კვლევებში, სასოფლო-სამეურნეო მხამქიმიკატების ანალიზში და ა.შ.

2.3. ძირითადი ქრომატოგრაფიული მახასიათებლები

შეკავების დრო t_R - ეს არის დრო ნიმუშის სვეტში შეყვანის მომენტიდან ქრომატოგრამაზე პიკის მაქსიმუმის მიღწევამდე :

$$t_R = t_0 + t_R'$$

t_0 - არის არაადსორბირებადი კომპონენტის ელირების დრო და მას მკვდარი დრო ეწოდება;

t_R' წარმოადგენს საანალიზო ნივთიერების ქრომატოგრაფიულ სვეტში დაყოვნების დროს და იგი განსხვავებული უნდა იყოს დასაყოფი ნარევის კომპონენტებისთვის.

შეკავების მოცულობა V_R - ეს არის მოძრავი ფაზის მილილიტრების რიცხვი, რომელიც უნდა გავატაროთ სვეტში რათა ნარევის მოცემული კომპონენტი ელუირდეს :

$$V_R = F t_R$$

F - მოძრავი ფაზის მოცულობითი სიჩქარეა.

სვეტის მკვდარი მოცულობა : V_0 - ეს არის სვეტში მოძრავი ფაზის საერთო მოცულობა დეტექტორის ფანჯრამდე

$$V_0 = t_0 F$$

V_0 - არაადსორბირებადი კომპონენტის ელუირებისთვის საჭირო ელუენტის მოცულობა.

შეკავების ფაქტორის გამოსათვლელი ფორმულაა:

$$k = t_R' / t_0 = (t_R - t_0) / t_0$$

დაყოფის ფაქტორი ანუ სელექტიურობა :

$$\alpha = k_2 / k_1$$

სადაც k არის შეკავების კოეფიციენტი ანუ შეკავების ფაქტორი. თუ კომპონენტებს განსხვავებული k არ აქვთ, ორკომპონენტიანი ნარევი ვერ დაიყოფა. თუ $\alpha = 1$ მაშინ არავითარ დაყოფას არ აქვს ადგილი, ვინაიდან შეკავების დროები იდენტურია.

ორი მეზობელი პიკის გარჩევითობა R_s გამოითვლება პიკების მაქსიმუმებს შორის მანძილის ფარდობით პიკების სიგანეების ჯამთან :

W – არის პიკის სიგანე ფუძესთან.

$$R_s = \frac{2(t_{R2} - t_{R1})}{W_1 + W_2}$$

თეორიული თეფში -ქრომატოგრაფიული სვეტის ეფექტურობის მახასიათებელია, სვეტის წარმოსახვითი ნაწილი, სადაც ხორცილედება ადსორბცია-დესორბციის ერთი აქტი. ეს არის ძალიან კარგი საშუალება იმისათვის, რომ სვეტის ეფექტურობა დავახასიათოთ . თეორიული თეფშების რიცხვი შემდეგნაირად გამოითვლება:

$$N = 16 (t_R / W)^2$$

$$N = 5, 54 * (t_R/W_{0.5})^2$$

სადაც $W_{0.5}$ არის პიკის სიგანე პიკის ნახევარ სიმაღლეზე.

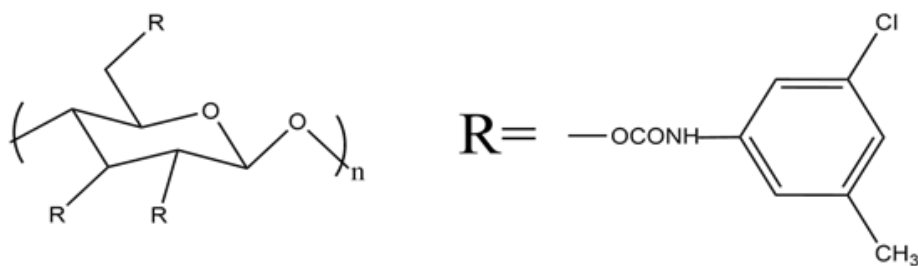
თეორიული თეფშების ექვივალენტური სიმაღლე H - ეს არის მანძილი, რომელზედაც მიიღწევა ქრომატოგრაფიული წონასწორობა, იგი გამოითვლება ფორმულით :

$$H=L/N$$

სადაც L არის სვეტის სიგრძე.

2.4. პოლისაქარიდების ნაწარმების გამოყენება მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში

პოლისაქარიდების ნაწარმები წარმოადგენს ყველაზე ფართოდ გამოყენებულ ქირალურ სელექტორებს ენანტიომერების დასაყოფად მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიის მეთოდში. ეს გამოწვეულია იმით, რომ ამ ტიპის ქირალური სელექტორები აკმაყოფილებს ძირითად კრიტერიუმებს, რაც აუცილებელია ენანტიომერული დაყოფის შესასრულებლად. ეს კრიტერიუმებია: წარმოქმნას მოლეკულათაშორისი კომპლექსები ქირალურ საანალიზო ნივთიერებებთან, გამოყენებული იქნას სხვადასხვა მოძრავ ფაზებში: პოლარულ-ორგანული ფაზები, არაპოლარული-ორგანული, ორგანული ფაზა/წყლის ნარევი და ზეკრიტიკული სითხეები. ასევე უნდა გააჩნდეს მრავალრიცხოვანი განსხვავებული სტრუქტურების მქონე ქირალური ნივთიერებების ენანტიოსელექტიური გარჩევის/გამოცნობის უნარი, გამოსადეგი უნდა იყოს მიკრო და ნანო მასშტაბის დაყოფის მეთოდებისთვის, ასევე ანალიზური და პრეპარატიული დაყოფებისთვისაც. ქირალური სელექტორის მოსამზადებელი მასალები და რეაგენტები ხელმისაწვდომი უნდა იყოს. პოლისაქარიდული ტიპის სელექტორებიდან ცნობილია ამილოზას და ცელულოზას ნაწარმები [6]. თვალსაჩინოებისთვის მოვიტანოთ ცელულოზა ტრის(3-ქლორ-5-მეთილფენილკარბამატი)-ს სტრუქტურა.



სურ.3 ცელულოზა ტრის(3-ქლორ-5-მეთილფენილკარბამატი)-ს სტრუქტურა.

ამილოზა ტრის(3-ქლორ-5-მეთილფენილკარბამატის) შემთხვევაში იქნებოდა განსხვავება გლიკოზიდურ ბმებში, ანუ თუ ცელულოზას შემთხვევაში ელემენტარული რგოლები β -1,4 ბმებითაა დაკავშირებული, ამილოზაში გვაქვს α -1,4 გლიკოზიდური ბმები. არსებობს ამილოზას და ცელულოზას სხვა ნაწარმები, რომლებიც ქირალურ სელექტორებად გამოიყენება. ისინი განსხვავდება ერთმანეთისგან ჩამნაცვლებელი ჯგუფებით.

3. თერმოდინამიკა

3.1. ზოგადი მიმოხილვა [14, 15, 16, 17, 18, 19, 20]

თერმოდინამიკა არის თეორიული ფიზიკის დარგი, რომელიც შეისწავლის ენერჯის სხვადასხვა სახეების ურთიერთგარდაქმნის კანონებს. ყოველი სისტემა ხასიათდება მისი თერმოდინამიკური პარამეტრებით: წნევა, მოცულობა, ტემპერატურა, ქიმიური შედგენილობა და სხვა. ამ პარამეტრების მნიშვნელობათა ერთობლიობა განსაზღვრავს სისტემის მდგომარეობას. თუნდაც ერთი პარამეტრის მნიშვნელობის შეცვლა ნიშნავს სისტემის მდგომარეობის ცვლილებას.

ტემპერატურა (T) - წარმოადგენს მოლეკულათა სითბური მოძრაობის ინტენსიურობის რიცხვით საზომს, მისი ერთეულია კელვინი.

შინაგანი ენერჯია (U) - წარმოადგენს თერმოდინამიკური სისტემის შემადგენელ ნაწილაკთა ყველა სახის ენერჯიათა ჯამს. ერთეულთა საერთაშორისო SI სისტემაში მისი ერთეულია ჯოული.

ენერჯის შენახვის კანონი - ენერჯია არაფრისგან არ წარმოიქმნება და არც უკვალოდ ქრება, ენერჯია შეიძლება გარდაიქმნას ერთი ფორმიდან მეორეში ეკვივალენტური რაოდენობით.

თერმოდინამიკის I კანონი - სისტემისათვის მიწოდებული სითბო იხარჯება შინაგანი ენერჯის გაზრდასა და სისტემის მიერ მუშაობის შესრულებაზე.

$$\delta q = dU + \delta A$$

სადაც, q არის სისტემის მიერ გარემოდან მიღებული სითბო

A - სისტემის მიერ შესრულებული მუშაობა

განასხვავებენ ორი სახის მუშაობას: **მექანიკური გაფართოებისა ($A_{გაფ.}$)** და **სასარგებლო მუშაობას (A^*)**.

$$A = A_{გაფ.} + A^*$$

$$\delta A_{გაფ.} = PdV$$

როდესაც სისტემა არ ასრულებს სასარგებლო მუშაობას, მაშინ

$$\delta A^* = 0$$

და შესაბამისად:

$$\delta q = dU + \delta A_{\text{გაგ}} = dU + PdV$$

იზობარულ პროცესებში. ანუ როცა $P = \text{const}$, მაშინ

$$\delta q = dU + d(PdV) = d(U + PV)$$

სიდიდე $U + PV$ -ს ეწოდება ენთალპია და აღინიშნება H სიმბოლოთი, SI სისტემაში მისი ერთეულია ჯოული.

დაყვანილი სითბო - სისტემის მიერ მიღებული სითბოს შეფარდებაა იმ ტემპერატურასთან, რომელზედაც მოხდა სითბოს მიღება.

ენტროპია S - სისტემის მოუწესრიგებლობის გარკვეული საზომია, რომელიც შექცევადი პროცესების დროს უტოლდება დაყვანილ სითბოთა ჯამს.

$$dS \equiv \left(\frac{\delta q}{T} \right)_{\text{შესვ}}$$

SI სისტემაში მისი ერთეულია ჯოული/გრადუსი. თუ განიხილება ერთი ინდივიდუალური ნივთიერება, მაშინ ენტროპიას ხშირად ანგარიშობენ 1 მოლის მიმართ და მისი ერთეული იქნება ჯოული/(მოლი·გრადუსი). იზოლირებულ სისტემაში თავისთავად შეიძლება მიმდინარეობდეს მხოლოდ ისეთი პროცესები, რომლებიც იწვევენ ენტროპიისა და, შესაბამისად, მოუწესრიგებლობის ზრდას.

$$TdS \geq \delta q$$

$$TdS \geq dU + PdV + dA^*$$

$$dA^* \leq -(dU + PdV - TdS)$$

იზოთერმულ-იზობარული პროცესის დროს:

$$T, P = \text{const}$$

$$PdV = d(PV)$$

$$TdS = d(TdS)$$

$$dA^* \leq -\partial(U + PV - TS)_{T,P} = -\partial(H - TS)_{T,P}$$

გიბსის ფუნქცია - $H - T * S$ წარმოადგენს სისტემის მდგომარეობის ფუნქციას და აღნიშნება G სიმბოლოთი, მისი ერთეულია ჯოული:

$$G = U - PV - TS = H - TS$$

ანუ

$$H = G + TS$$

იზოთერმულ-იზობარულ პირობებში შექცევადი პროცესის შედეგად გიბსის ენერგია მთლიანად გადადის სასარგებლო მუშაობაში მას უწოდებენ თავისუფალ ენერგიას, TS ნამრავლი კი ახასიათებს სითბოს სახით განხნეულ ენერგიას, რომელიც აღნიშნულ პირობებში მუშაობაში არ გადადის, ანუ ბმულ ენერგიას. როცა სასარგებლო მუშაობა არ სრულდება პროცესის თავისთავად მიმდინარეობის პირობაა გიბსის თავისუფალი ენერგიის შემცირება.

ქიმიური რეაქციის მიმდინარეობისას სისტემის მდგომარეობის ფუნქციების ცვლილება ხდება. G ფუნქციის სასრული ცვლილება ჩაიწერება:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

ქიმიური წონასწორობა არის მორეაგირე ნარევის ისეთი მდგომარეობა, როდესაც დროის ერთეულის განმავლობაში პირდაპირი რეაქციის შედეგად წარმოქმნილი პროდუქტის მოლეკულათა რიცხვი უტოლდება საპირისპირო რეაქციის შედეგად ამავე პროდუქტის გარდაქმნილ მოლეკულათა რიცხვს.

რეაქციის სტანდარტული იზობარული პოტენციალი ΔG^0 უტოლდება ΔG -ის, როცა გარდაქმნაში მონაწილე ყველა ნივთიერების პარციალური წნევა რჩება 1 ატმოსფეროს ტოლი.

$$\Delta G = -RT \ln K_p$$

სადაც, K_p არის რეაქციის წონასწორობის მუდმივა (გამოსახული წონასწორული პარციალური წნევებით)

ვანტ-ჰოფის იზობარის განტოლება მდგომარეობს შემდეგში:

$$\frac{d \ln K_p}{dT} = \frac{\Delta H^0}{RT^2}$$

3.2. ენანტიომერული ნარეგების თერმოდინამიკური პარამეტრები

გიბს-ჰელმჰოლცის განტოლების მიხედვით:

$$\Delta G^0 = \Delta H^0 - T\Delta S^0 = -RT \ln K$$

წონასწორობის მუდმივა უკავშირდება ქრომატოგრაფიულ პარამეტრებს, შეკავების ფაქტორსა (k), და სვეტის ფაზურ თანაფარდობას (ϕ), ანუ სვეტში არსებული სტაციონარული ფაზის შეფარდებას სვეტში არსებული მოძრავ ფაზასთან:

$$k = K\phi$$

ვანტ-ჰოფის განტოლების გამოყენებით შეიძლება აღიწეროს შეკავების ფაქტორის ტემპერატურასთან დამოკიდებულება:

$$\ln k = -\frac{\Delta H^0}{R} \cdot \frac{1}{T} + \frac{\Delta S^0}{R} + \ln \phi$$

თუ ფორმულის მიხედვით ავაგებთ $\ln k$ -ს $1/T$ -სთან დამოკიდებულების გრაფიკს, მაშინ სტანდარტული მოლური ადსორბციის ენთალპიის ცვლილება გამოითვლება წრფის დახრის კუთხის მიხედვით, ხოლო მოლური ადსორბციის ენტროპიის ცვლილება - ორდინატა ღერძთან გადაკვეთის მიხედვით.

ენანტიომერების დაყოფისას ადსორბციის თავისუფალი ენერგიის ცვლილება ჩაიწერება, როგორც:

$$\Delta_{S,R}\Delta G^0 = \Delta_{S,R}\Delta H^0 - T\Delta_{S,R}\Delta S^0 = -RT \ln \frac{K_S}{K_R}$$

ფორმულაში ინდექსები S და R შესაბამისად გამოხატავს მეტად და ნაკლებად შეკავებულ ენანტიომერს.

$\Delta_{S,R}\Delta G^0$ სიდიდეზე დაბალ ტემპერატურაზე მეტ გავლენას ახდენს ენთალპიის ცვლილება, ხოლო მაღალ ტემპერატურაზე - ენტროპიის ცვლილება.

ტემპერატურის ზრდისას ნელ-ნელა იზრდება ენტროპიული წილი და რაღაც ტემპერატურაზე, რომელსაც იზოენანტიოსელექტიურ ტემპერატურას უწოდებენ (T_{iso}),

$$T_{iso} = \frac{\Delta_{S,R}\Delta H^0}{\Delta_{S,R}\Delta S^0}, \text{ ენთალპიური ნაწილი და ენტროპიული ნაწილი ერთმანეთს}$$

გაუტოლდება:

$$\Delta_{S,R}\Delta H^0 = T\Delta_{S,R}\Delta S^0$$

ამ დროს ადსორბციის თავისუფალი ენერჯის ცვლილება იქნება ნული

$$\Delta_{S,R}\Delta G^0 = 0$$

და ენანტიომერების დაყოფა არ მოხდება. T_{iso} -ზე მაღლა ტემპერატურის მატებით ენანტიომერების ელუირების რიგი იცვლება.

დაყოფის ფაქტორის α -ს მნიშვნელობის გათვალისწინებით ($\alpha = K_S/K_R$), შეიძლება ჩაიწეროს დაყოფის ფაქტორის ლოგარითმის დამოკიდებულება აბსოლუტური ტემპერატურის შერბრუნებულ სიდიდეზე და აგებული გრაფიკიდან გამოითვალოს ადსორბციის ენთალპიის და ადსორბციის ენტროპიის ცვლილებები:

$$\ln \alpha = -\frac{\Delta_{S,R}\Delta H^0}{R} \cdot \frac{1}{T} + \frac{\Delta_{S,R}\Delta S^0}{R}$$

4. ექსპერიმენტული ნაწილი

4.1. გამოყენებული ხელსაწყოები

ანალიზების ნაწილი ჩატარებულია Agilent-ის 1200 სერიის მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფზე, აღჭურვილი G1367C HiP ALS-SL ავტოსემპლერით, G1316 B TCC-SL თერმოსტატით, G1311A ტუმბოთი და G1314DVWD ცვალებადი ტალღის სიგრძის ულტრაიისფერი ხილული დეტექტორით. კომპიუტერული პროგრამა Agilent Chemstation (version B.03.02-SR2) გამოყენებულია ხელსაწყოს კონტროლისთვის, მონაცემების მიღებისთვის და მონაცემების დამუშავებისთვის ქრომატოგრაფიული დაყოფები ჩატარდა ოთახის ტემპერატურაზე და მოძრავი ფაზის ნაკადის მოცულობითი სიჩქარე იყო 1მლ/წთ. ულტრაიისფერი დეტექტორი მუშაობს 254ნმ ტალღის სიგრძეზე. კვლევის თერმოდინამიკურ ნაწილში ქრომატოგრაფიული დაყოფები ჩატარდა 10-75°C-ზე.

აგრეთვე, ქრომატოგრაფიული კვლევებისთვის გამოყენებულია Agilent Technologies წარმოების 1220 სერიის მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფი, რომელიც შეიცავს ბინარულ ტუმბოს, ნიმუშების ავტომატურ მიმწოდებელს, სვეტის თერმოსტატს, ერთტალღიან ულტრაიისფერ-ხილულ დეტექტორს. ხელსაწყოს პროგრამულად მართვისა და მონაცემთა დამუშავებისთვის გამოყენებულია Agilent Chemstation. ამ შემთხვევაშიც, ქრომატოგრაფიული დაყოფები ჩატარდა ოთახის ტემპერატურაზე და მოძრავი ფაზის ნაკადის მოცულობითი სიჩქარე იყო 1მლ/წთ. ულტრაიისფერი დეტექტორი მუშაობს 254ნმ ტალღის სიგრძეზე.

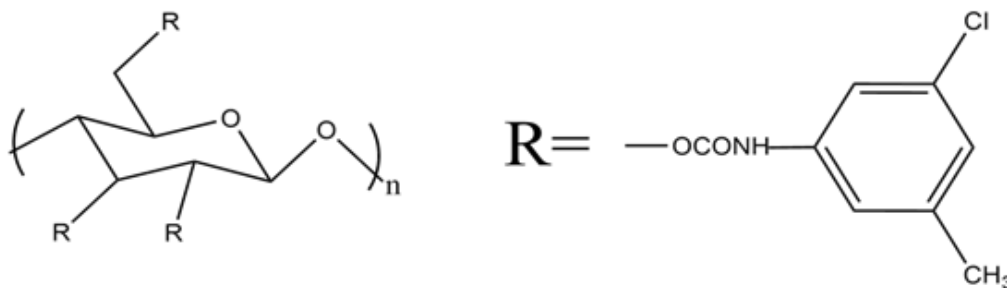
4.2. გამოყენებული მასალები

ა) ექსპერიმენტში გამოყენებული იყო შემდეგი მოძრავი ფაზები: მეთანოლი და ჰექსან/იზოპროპანოლის (სხვადასხვა მოცულობითი თანაფარდობით).

ორივე ელუენტზე გამოყენებული იყო ფუძე და მჟავე დანამატები:

1. დიეთილამინის დანამატი 0,1% (DEA)
2. ჭიანჭველმჟავას დანამატი 0,1% (FA)

ბ) ექსპერიმენტში გამოყენებული ქირალური სელექტორი:



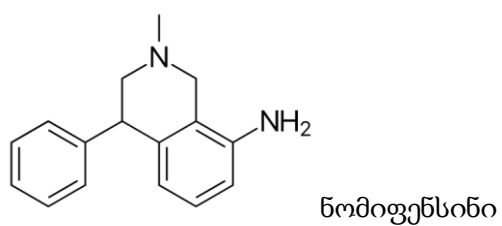
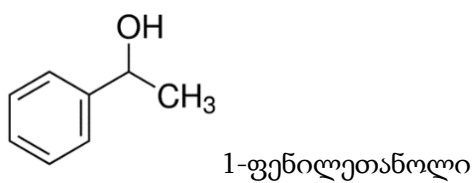
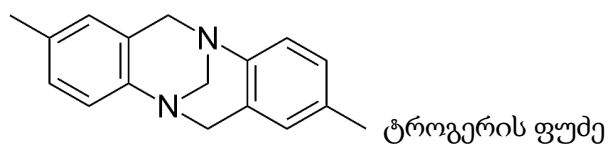
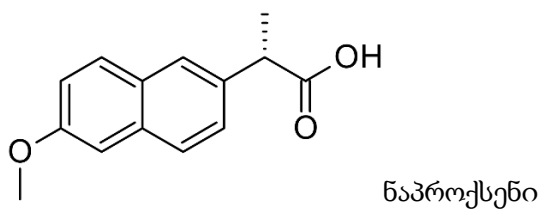
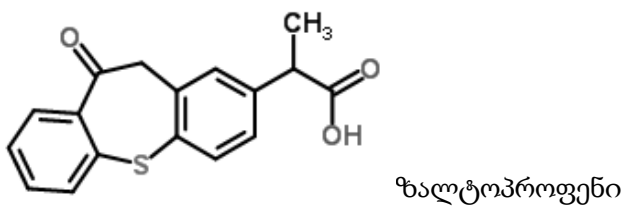
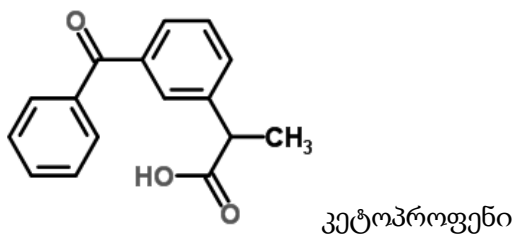
სურ.3 ცელულოზა ტრის(3-ქლორ-5-მეთილფენილკარბამატი)-ს სტრუქტურა. [21]

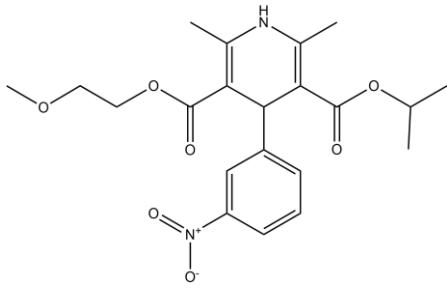
ექსპერიმენტში გამოყენებული იყო სტანდარტული 25 სმ-ის სიგრძის სვეტები 4,6 მმ შიგა დიამეტრით. ნაწილაკების ზომა 3 მკმ. ქირალური სელექტორის დაფენის ხარისხი 25%, ფორების ზომა 1000 ანგსტრემი.

ექსპერიმენტში გამოყენებული სვეტები შევსებულია თსუ-ს ფიზიკური და ანალიზური ქიმიის კათედრის ლაბორატორიაში.

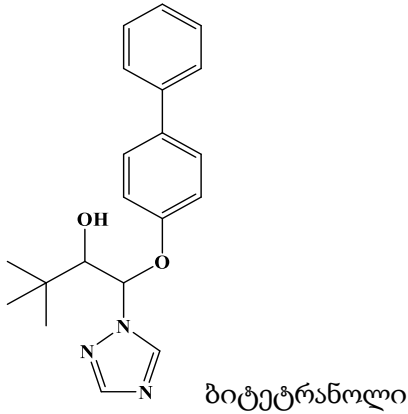
გ) ექსპერიმენტში გამოყენებული იყო 230-ზე მეტი ქირალური ნივთიერება.

ქვემოთ მოცემულია აღნიშნული ქირალური ნივთიერებების მცირე ნაწილის სტრუქტურული ფორმულები:





ნიმოდისპინი



ბიტეტრანოლი

დანარჩენი ქირალური ნივთიერებების სტრუქტურული ფორმულები იხილეთ დანართ 1-ში.

დ) ტემპერატურა: ოთახის ტემპერატურა, ხოლო ტემპერატურული კვლევის დროს: 10-75 °C,

ბიჯით - 5°C და 75 °C-ის შემდეგ ტემპერატურის დადმავალი მიმართულებით ისევ 10°C - მდე.

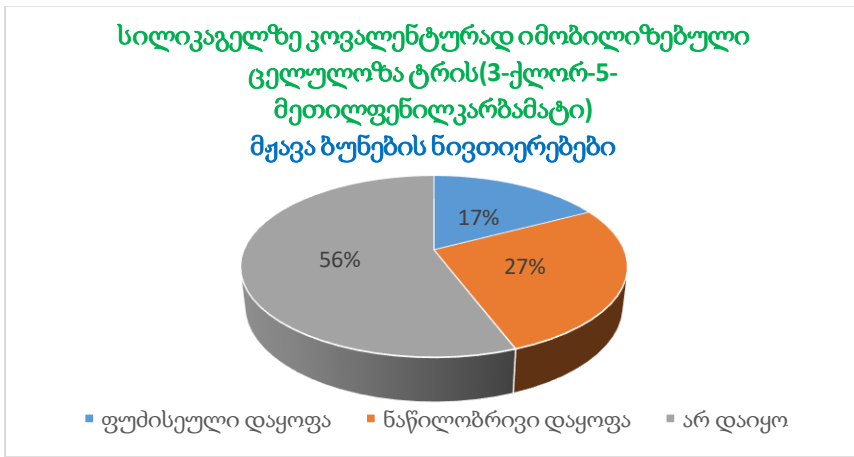
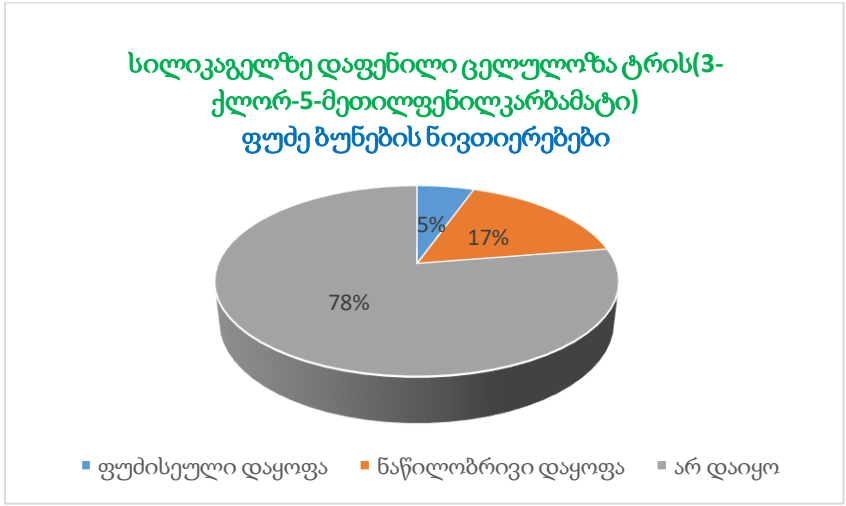
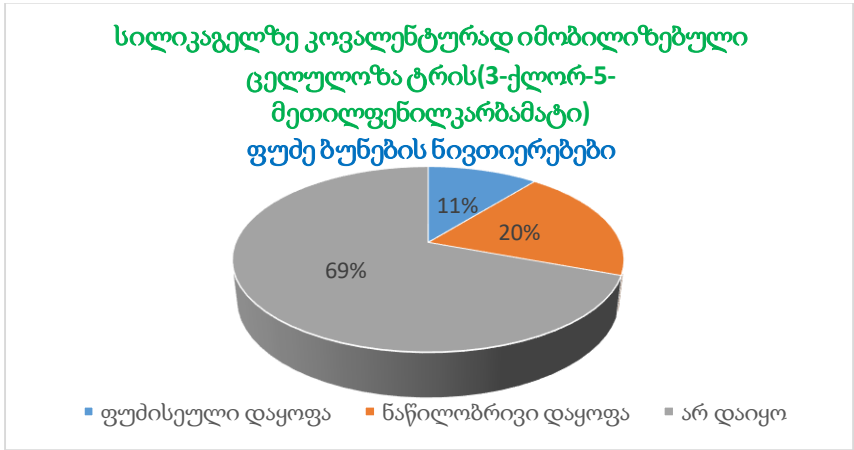
ე) ნაკადის სიჩქარე: 1 მლ/წთ.

ვ) დეტექტორის ტალღის სიგრძე: 254 ნმ.

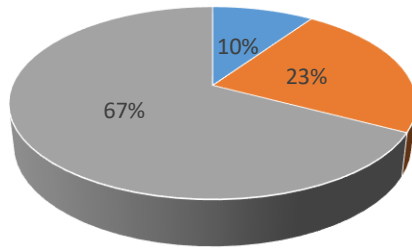
5. კვლევის შედეგები და მათი განსჯა

5.1. სილიკაგელზე დაფენილი და კოვალენტურად იმობილიზებული ცელულოზა ტრის(3-ქლორ-5-მეთილფენილკარბამატის) შედარებითი დახასიათება ენანტიომერული ნარევების დასაყოფად მოძრავ ფაზად მეთანოლის გამოყენებით.

მოცემულ ექსპერიმენტში გამოყენებული იყო 222 ქირალური ნივთიერება. აქედან 147 იყო ფუძე ბუნების, 52 მჟავა ბუნების და 23 ნეიტრალური ბუნების. კოვალენტურად იმობილიზებულ სვეტზე გამოვლინდა უფრო მეტი ფუძისეული და ნაწილობრივი დაყოფა, როგორც ფუძე, ასევე მჟავა და ნეიტრალური ბუნების ნივთიერებების შემთხვევაში სილიკაგელზე დაფენილ სვეტთან შედარებით.

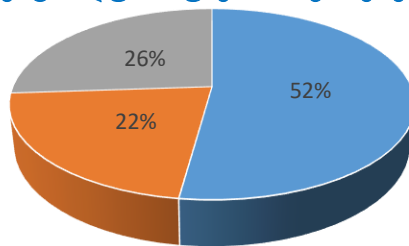


სილიკაგელზე დაფენილი ცელულოზა ტრის(3-ქლორ-5-მეთილფენილკარბამატი) მჟავა ბუნების ნივთიერებები



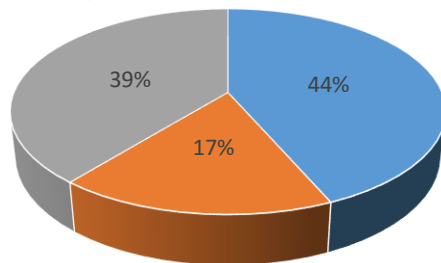
■ ფუძისეული დაყოფა ■ ნაწილობრივი დაყოფა ■ არ დაიყო

სილიკაგელზე კოვალენტურად იმობილიზებული ცელულოზა ტრის(3-ქლორ-5-მეთილფენილკარბამატი) ნეიტრალური ბუნების ნივთიერებები



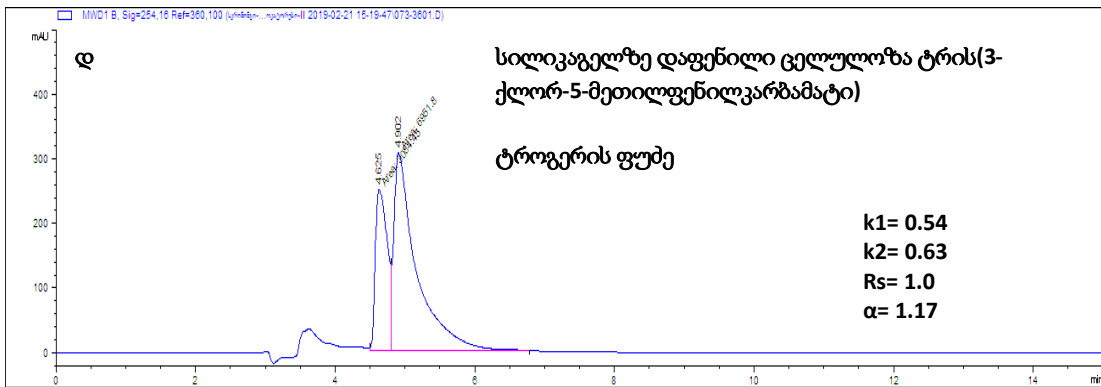
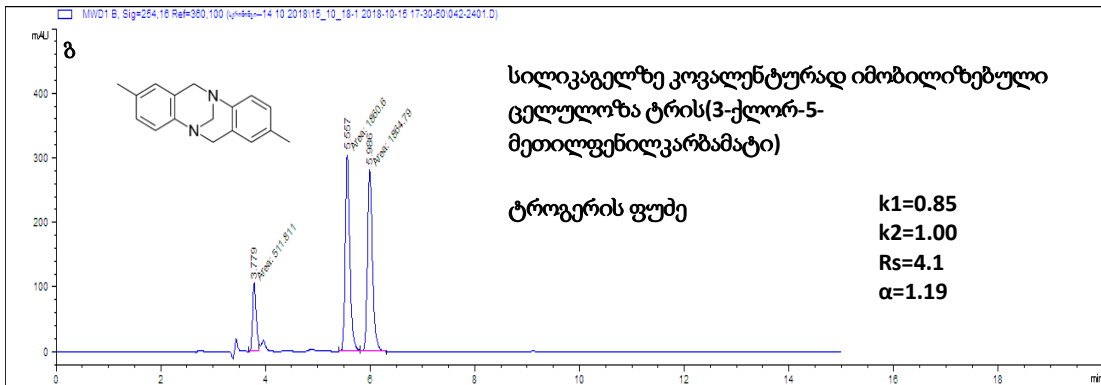
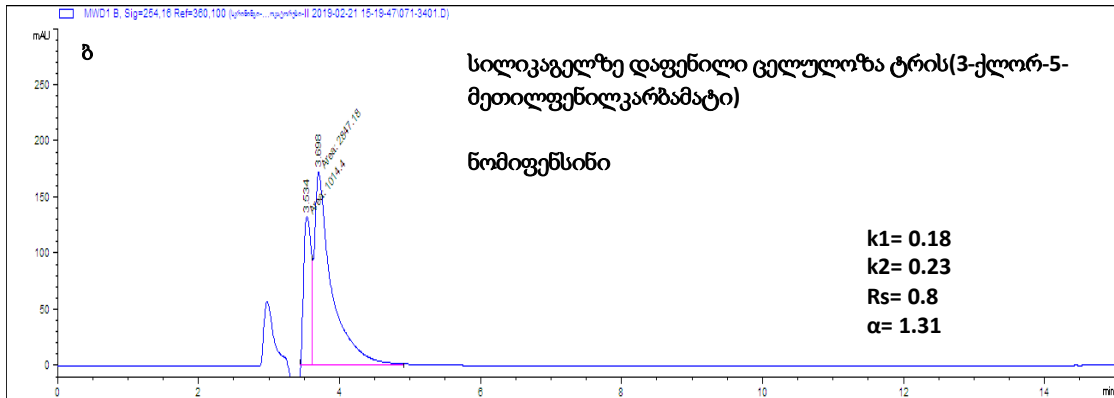
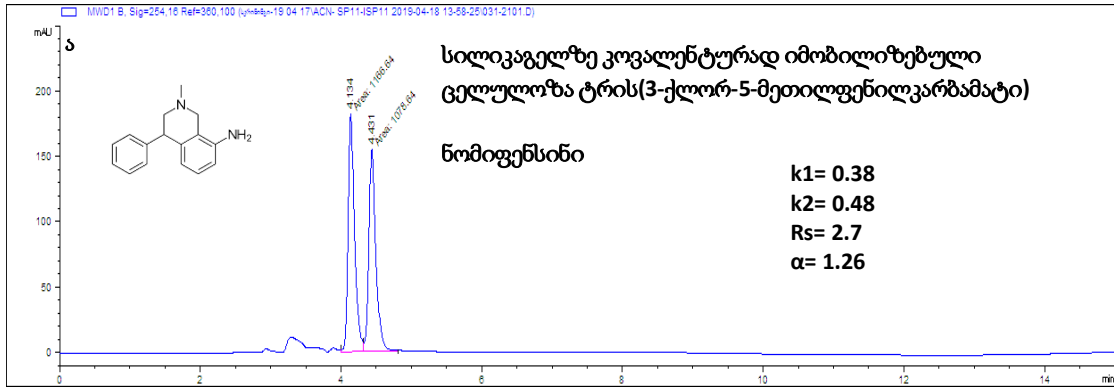
■ ფუძისეული დაყოფა ■ ნაწილობრივი დაყოფა ■ არ დაიყო

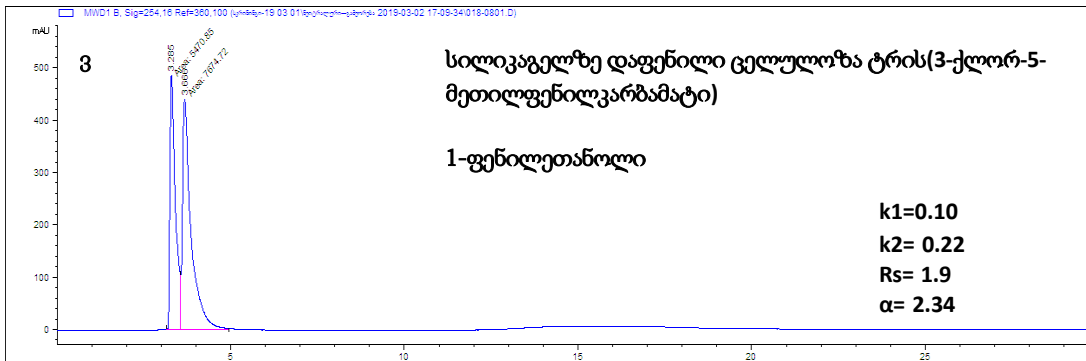
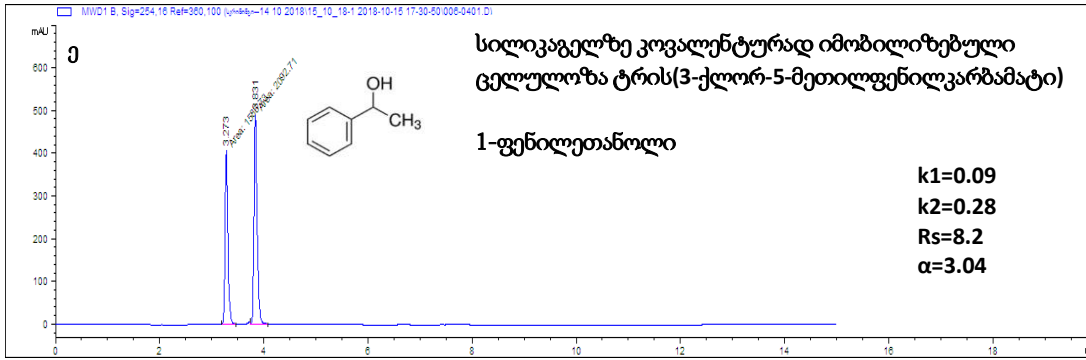
სილიკაგელზე დაფენილი ცელულოზა ტრის(3-ქლორ-5-მეთილფენილკარბამატი) ნეიტრალური ბუნების ნივთიერებები



■ ფუძისეული დაყოფა ■ ნაწილობრივი დაყოფა ■ არ დაიყო

მაგალითისთვის შევადაროთ სილიკაგელზე დაფენილი და კოვალენტურად იმობილიზებული ნომიფენსინის, ტრეგერის ფუძის და 1-ფენილეთანოლის ენანტიომერების დაყოფა მოძრავ ფაზად მეთანოლის გამოყენებით.





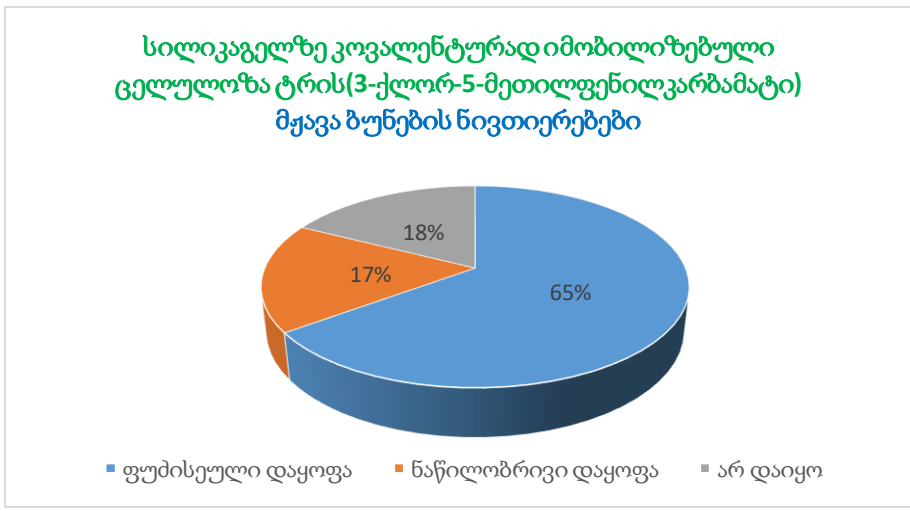
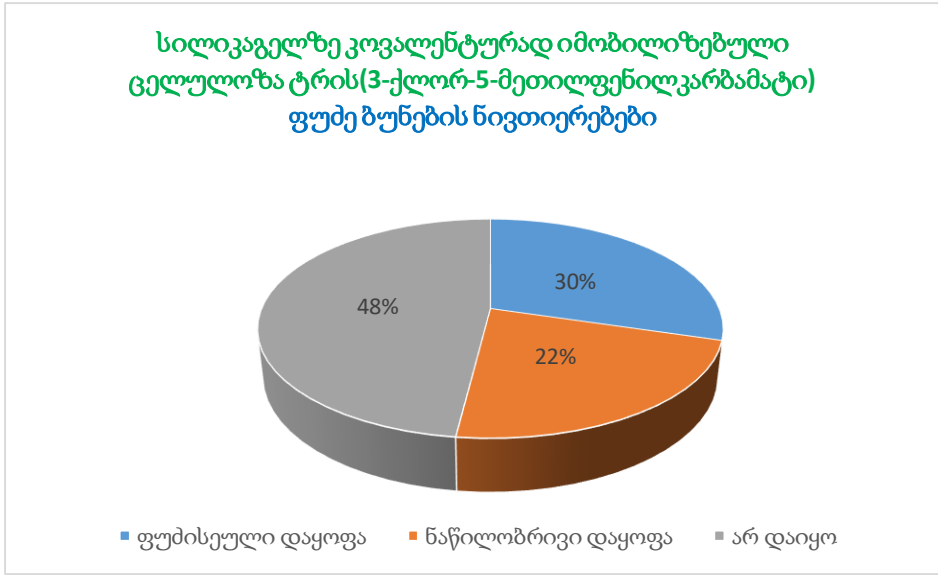
ნახ.1. ნომიფენსინის (ა,ბ), ტროგერის ფუმის (გ,დ) და 1-ფენილეთანოლის (ე,ვ) ენანტიომერების დაყოფა მეთანოლში სილიკაგელზე დაფენილი და კოვალენტურად იმობილიზებული ცელულოზა ტრის(3-ქლორ-5-მეთილფენილკარბამატი)-ს გამოყენებით.

სამივე ნივთიერების შემთხვევაში აშკარაა სილიკაგელზე კოვალენტურად იმობილიზებული ქირალური სტაციონარული ფაზის უპირატესობა სილიკაგელზე დაფენილ ქირალურ სტაციონარულ ფაზასთან შედარებით. სილიკაგელზე კოვალენტურად იმობილიზებული ქირალური სტაციონარული ფაზის გამოყენებისას მივიღეთ ფუმისეული დაყოფები, ხოლო სილიკაგელზე დაფენილი ქირალური სტაციონარული ფაზის გამოყენებისას ადგილი აქვს ნაწილობრივ დაყოფებს.

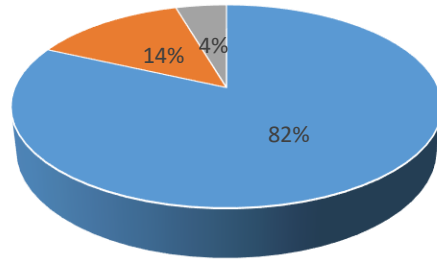
5.2. სილიკაგელზე კოვალენტურად იმობილიზებული ცელულოზა ტრის(3-ქლორ-5-მეთილფენილკარბამატის) დახასიათება ენანტიომერული ნარევეების დასაყოფად მოძრავ ფაზად ჰექსან/იზოპროპანოლის (სხვადასხვა მოცულობითი თანაფარდობით) გამოყენებით.

მოცემულ ექსპერიმენტში გამოყენებული იყო 231 ქირალური ნივთიერება. აქედან 152 იყო ფუმე ბუნების, 57 მჟავა ბუნების და 22 ნეიტრალური ბუნების. ექსპერიმენტი ჩავატარეთ

მხოლოდ კოვალენტურად იმოზილიზებულ სვეტზე, რადგან სილიკაგელზე დაფენილი ქირალური სელექტორი არ არის მდგრადი ჰექსან/იზოპროპანოლის (სხვადასხვა მოცულობითი თანაფარდობით) მიმართ, ამიტომ ქირალური სელექტორი სვეტიდან გამოირეცხება.



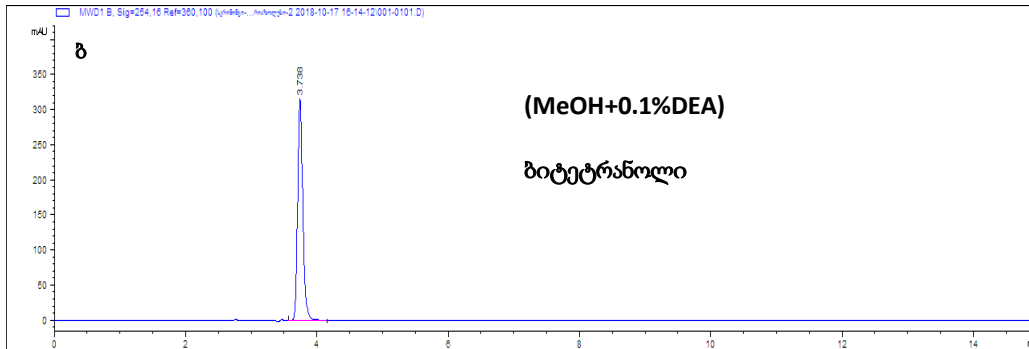
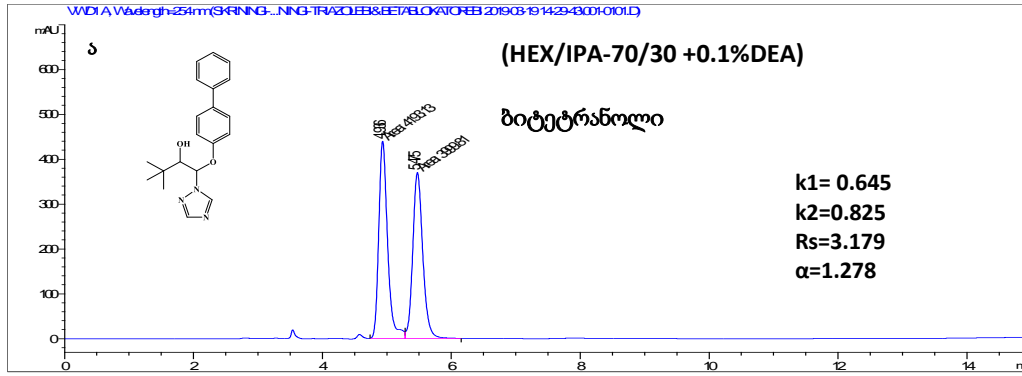
სილიკაგელზე კოვალენტურად იმობილიზებული
ცელულოზა ტრის(3-ქლორ-5-მეთილფენილკარბამატი)
ნეიტრალური ბუნების ნივთიერებები



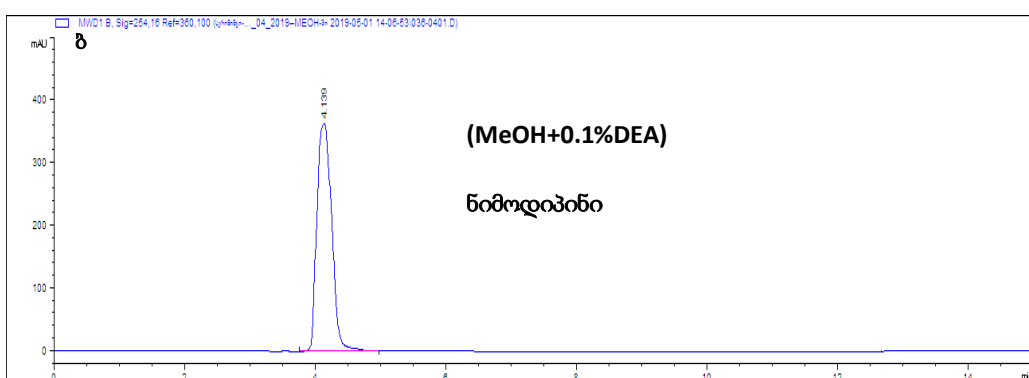
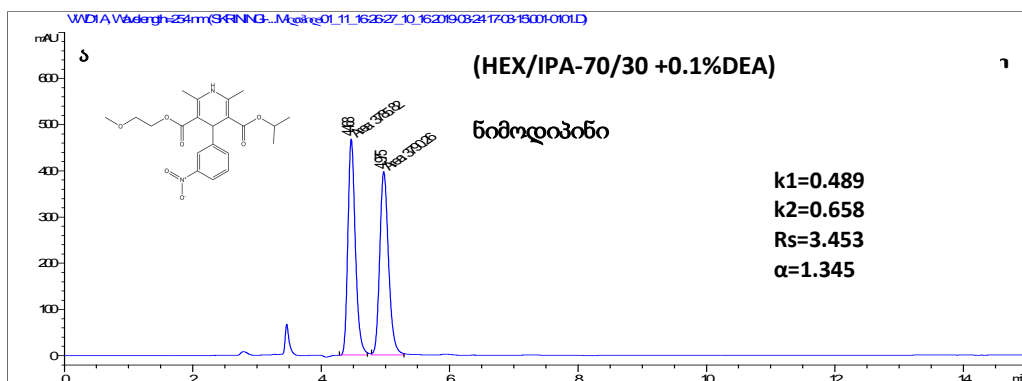
აღსანიშნავია, რომ მოძრავ ფაზად ჰექსან/იზოპროპანოლის (სხვადასხვა მოცულობითი თანაფარდობით) გამოყენების შემთხვევაში მყავა ბუნების ნივთიერებების 65%, ხოლო ნეიტრალური ბუნების ნივთიერებების 82% ფუძისეულად დაიყო.

5.3. მოძრავი ფაზის ოპტიმიზაცია

უძრავ ფაზად ექსპერიმენტში გამოყენებულია სილიკაგელზე კოვალენტურად იმობილიზებული ქირალური სტაციონარული ფაზა. როგორც ბიტეტრანოლის, ასევე ნიმოდიპინის ენანტიომერების დაყოფის დროს მივიღეთ ფუძისეული დაყოფები ჰექსან/იზოპროპანოლის-70/30 გამოყენებისას, ხოლო მოძრავ ფაზად მეთანოლის გამოყენებისას არ ქონდა ადგილი ენანტიომერების დაყოფას.



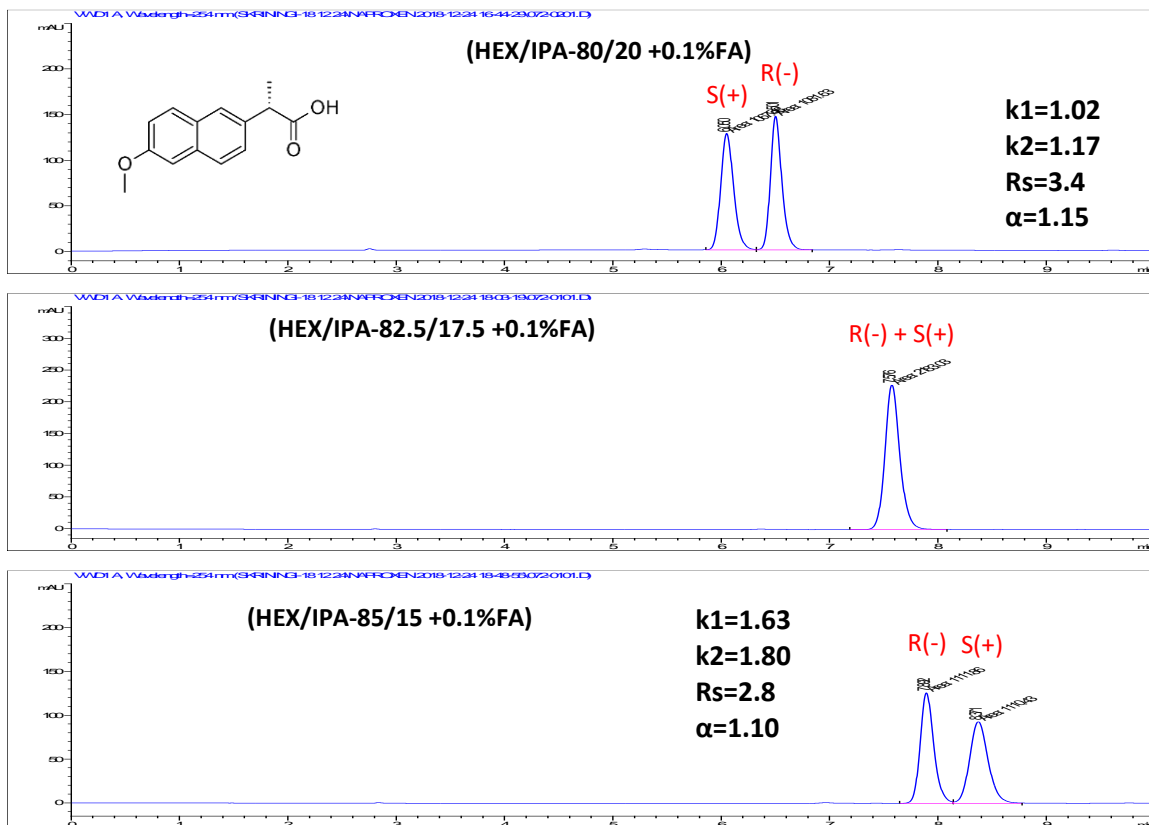
ნახ.2. ბიტეტრანოლის ენანტიომერების დაყოფა მოძრავ ფაზად ჰექსან/იზოპროპანოლის-70/30+0.1%DEA (ა) და მეთანოლის (ბ) გამოყენებით სილიკაგელზე კოვალენტურად იმოზილიზებული ქირალური სტაციონარული ფაზის დროს.



ნახ.3. ნიმოდიპინის ენანტიომერების დაყოფა მოძრავ ფაზად ჰექსან/იზოპროპანოლის-ჰექსან/იზოპროპანოლის-70/30+0.1%DEA (ა) და მეთანოლის (ბ) გამოყენებით სილიკაგელზე კოვალენტურად იმობილიზებული ქირალური სტაციონარული ფაზის დროს.

5.4. ენანტიომერების ელუირების რიგის ცვლილება მოძრავი ფაზის შემცვლობის ცვლილებით

მოძრავ ფაზაში ჰექსანის შემცვლობის ზრდისას საინტერესო შედეგები დაფიქსირდა ნაპროქსენის ენანტიომერების დაყოფისას.



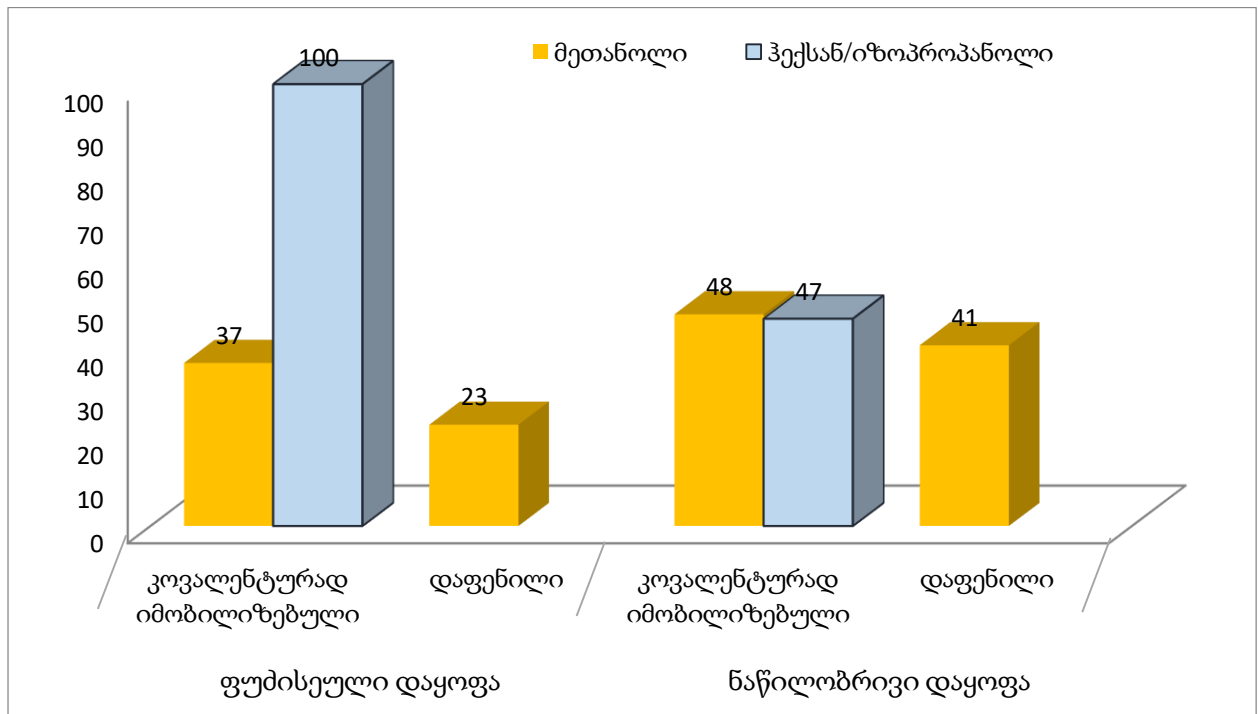
ნახ.4. ნაპროქსენის ენანტიომერების ელუირების რიგის ცვლილება სილიკაგელზე კოვალენტურად იმობილიზებული ქირალური სტაციონარული ფაზის გამოყენებით.

ჰექსან/იზოპროპანოლი-80/20+0.1%FA მოძრავი ფაზიდან, ჰექსან/იზოპროპანოლი-82.5/17.5+0.1%FA მოძრავ ფაზაზე გადასვლისას მოხდა პიკების კოელუირება, ხოლო ჰექსან/იზოპროპანოლი-85/15+0.1%FA მოძრავ ფაზაზე გადასვლისას შეიცვალა

ენანტიომერების ელუირების რიგი. ჰექსანი ძალიან არაპოლარული გამხსნელია, მისი დამატებით იზრდება ჰიდროფობური ურთიერთქმედება, ხოლო წყალბადური ურთიერთქმედება სუსტდება. ზემოთ აღნიშნულის გამო მოძრავ ფაზაში ჰექსანის შემცველობის გაზრდით მოხდა ენანტიომერების ელუირების რიგის ცვლილება.

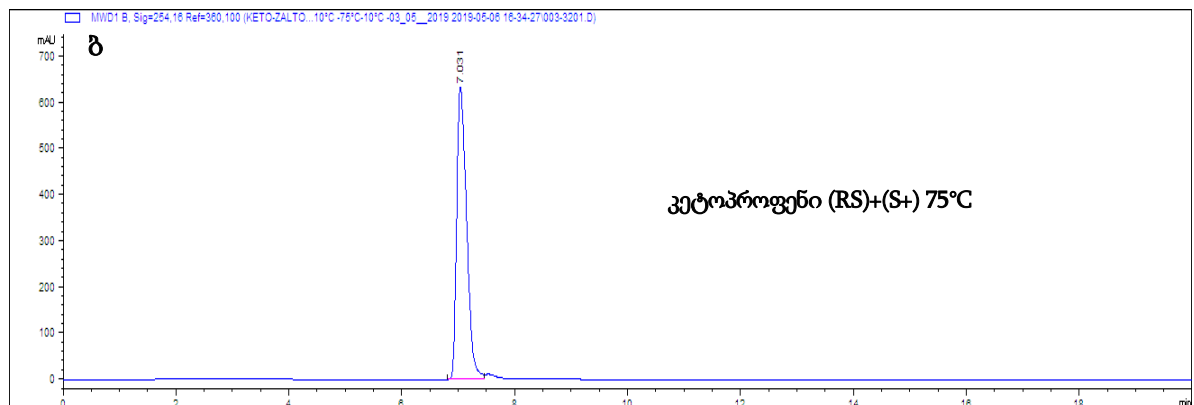
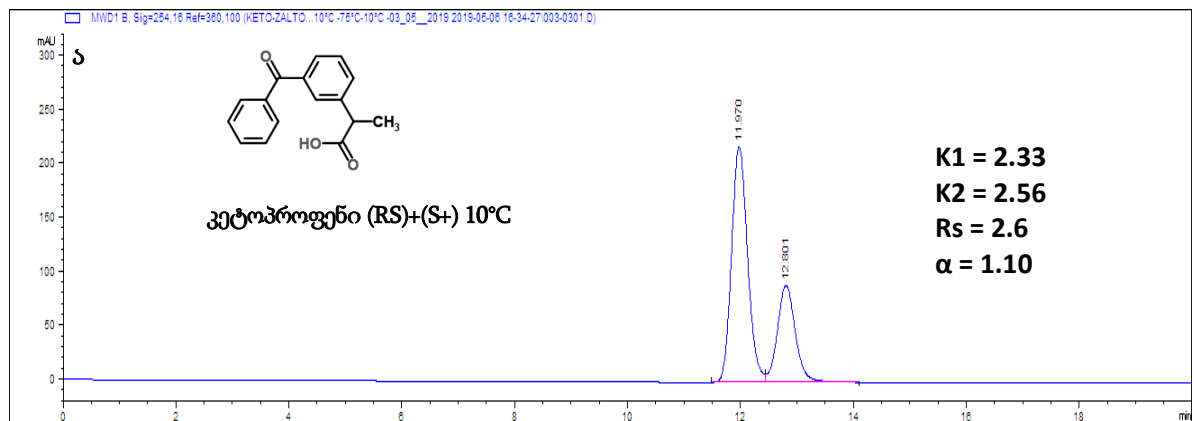
5.5. სილიკაგელზე დაფენილი თუ კოვალენტურად იმობილიზებული ცელულოზა ტრის(3-ქლორ-5-მეთილფენილკარბამატი)?

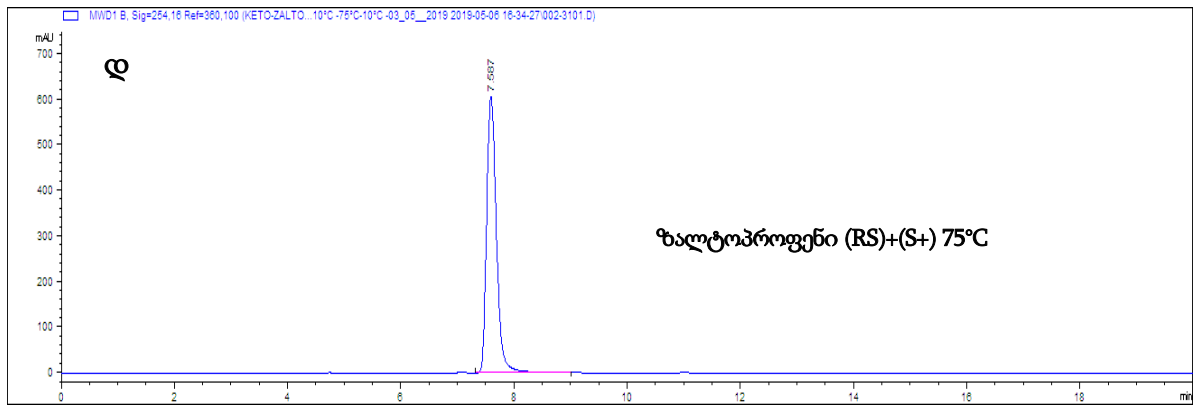
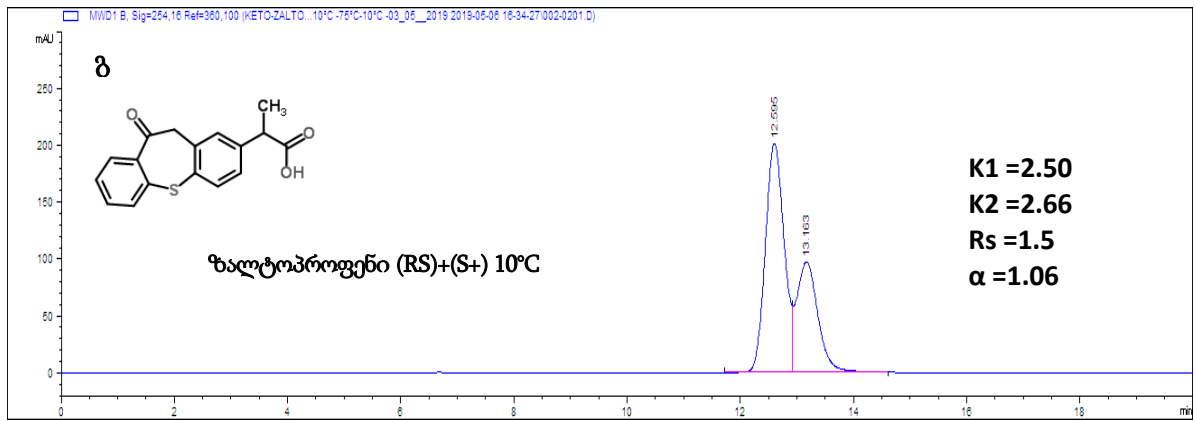
ფუძისეული დაყოფების დროს აშკარად იგრძნობა სილიკაგელზე კოვალენტურად იმობილიზებული ქირალური სტაციონარული ფაზის უპირატესობა სილიკაგელზე დაფენილ ქირალურ სტაციონარულ ფაზასთან შედარებით. ენანტიომერების ნაწილობრივი დაყოფის დროსაც სილიკაგელზე კოვალენტურად იმობილიზებული ქირალური სტაციონარული ფაზა უკეთეს შედეგს გვაძლევს, ვიდრე სილიკაგელზე დაფენილი ქირალური სტაციონარული ფაზა.



5.6. ტემპერატურის როლის შესწავლა ენანტიომერული ნარეგების დაყოფაში

ამ ექსპერიმენტებისთვის შეირჩა ორი მჟავა ბუნების ნივთიერება, კერძოდ არილპროპიონის მჟავას ნაწარმები, რომლებიც არასტეროიდული, ანთების საწინააღმდეგო საშუალებებია. შევისწავლეთ კეტოპროფენის და ზალტოპროფენის ენანტიომერების დაყოფის თერმოდინამიკური პარამეტრები. ანალიზები ჩატარდა სხვადასხვა ტემპერატურაზე ჰექსანი/იზოპროპანოლი-90/10+0.1%FA მოძრავი ფაზის და სილიკაგელზე კოვალენტურად იმობილიზებული ქირალური სტაციონარული ფაზის გამოყენებით. გაანალიზებული ნივთიერებების დაყოფის ფაქტორის ნატურალური ლოგარითმის დამოკიდებულების გრაფიკის მიხედვით აბსოლუტური ტემპერატურის შებრუნებულ სიდიდეზე, გამოვთვალეთ ადსორბციის ენთალპიისა და ენტროპიის სხვაობათა მნიშვნელობები. შევისწავლეთ ენტოპიულ თუ ენთალპიურ ხასიათს ატარებს მოცემულ სვეტზე ენანტიომერების დაყოფის მექანიზმი და როგორია ტემპერატურის გავლენა შეკავებისა და დაყოფის პროცესებზე.

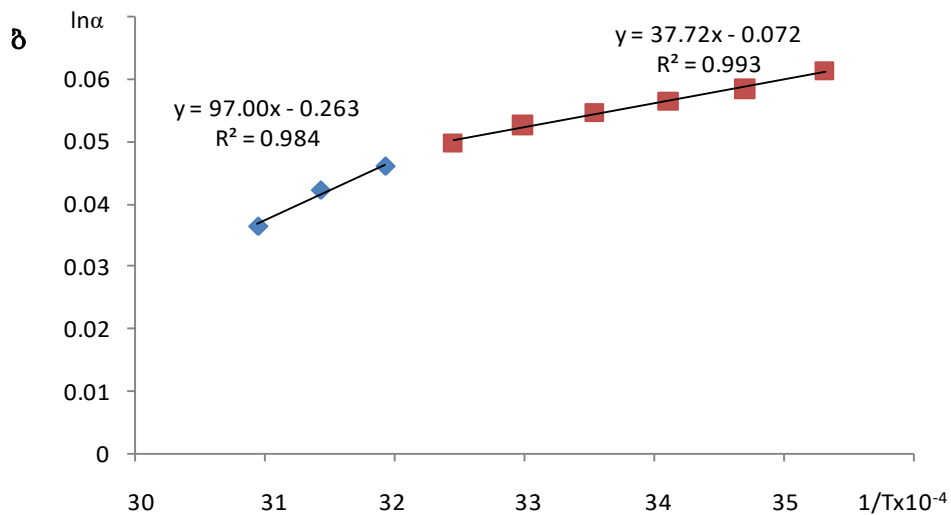
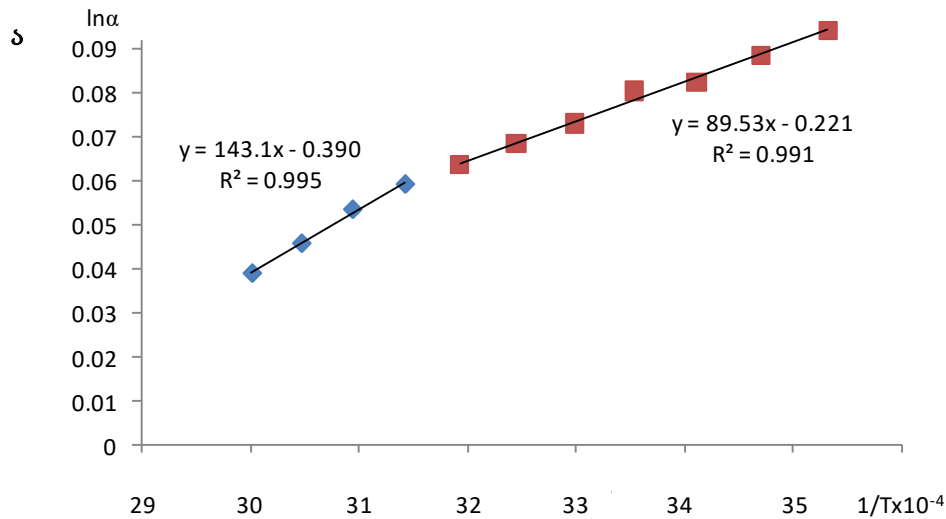




ნახ.5. კეტოპროფენის (ა, ბ) და ზალტოპროფენის (გ, დ) ენანტიომერების დაყოფა სხვადასხვა ტემპერატურებზე მოძრავ ფაზად ჰექსანი/იზოპროპანოლი-90/10+0.1%FA-ს და სილიკაგელზე კოვალენტურად იმობილიზებული ქირალური სტაციონარული ფაზის გამოყენებით.

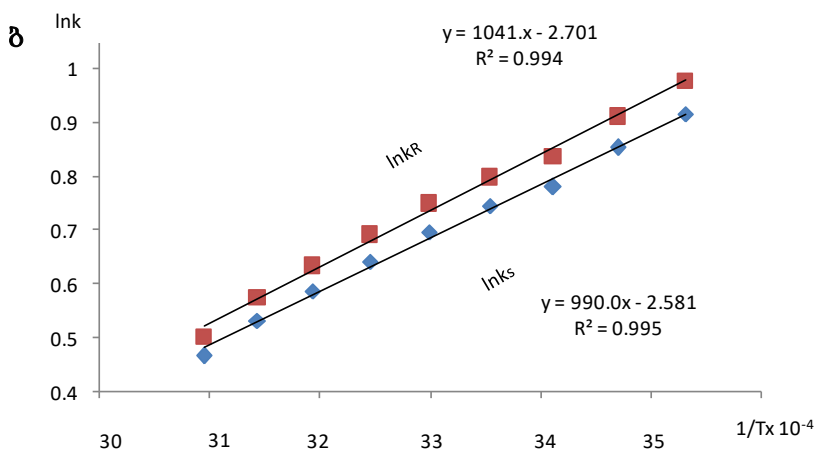
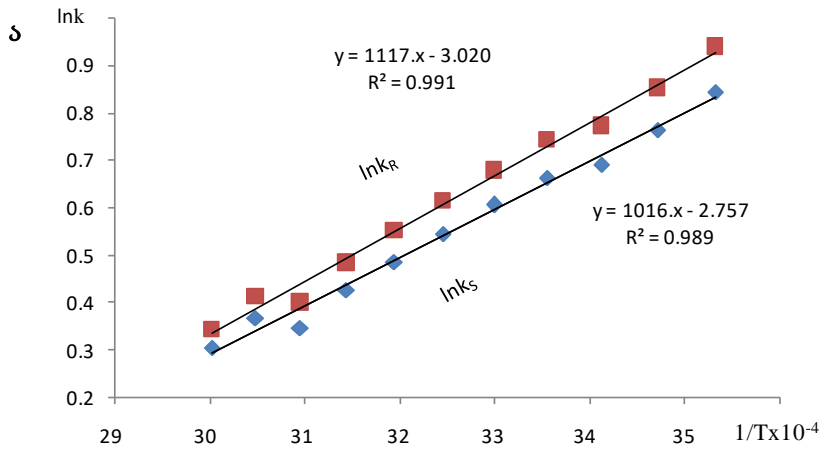
აღსანიშნავია, რომ ტემპერატურის მომატებით ადგილი აქვს კოელუირებას, მაგრამ არ მოხდა ენანტიომერების ელუირების რიგის ცვლილება.

შესაბამისი გრაფიკი დაყოფის ფაქტორის ნატურალური ლოგარითმისა აბსოლუტური ტემპერატურის შებრუნებულ სიდიდეზე და გამოთვლილი დაყოფის ენთალპიისა და ენტროპიის სხვაობები იქნება:



ნახ.6. დაყოფის ფაქტორის ნატურალური ლოგარითმისა დამოკიდებულება აბსოლუტური ტემპერატურის შებრუნებულ სიდიდეზე კეტოპროფენის (ა) და ზალტოპროფენის (ბ) მაგალითზე.

ამით ვითვლით ორივე ენანტიომერის (ანუ ჯამურ) ენთალპიის ცვლილების ცვლილებას და ენტროპიის ცვლილების ცვლილებას. შეკავების ფაქტორის ნატურალური ლოგარითმის დამოკიდებულებით აბსოლუტური ტემპერატურის შებრუნებულ სიდიდეზე, კი გამოვითვლილით ცალკეული ენანტიომერის ენთალპიის ცვლილებას და ენტროპიის ცვლილებას თხევადი ფაზიდან ადსორბირებულ მდგომარეობაში გადასვლისას.



ნახ.7. შეკავების ფაქტორის ნატურალური ლოგარითმისა დამოკიდებულება აბსოლუტური ტემპერატურის შებრუნებულ სიდიდეზე კეტოპროფენის (ა) და ზალტოპროფენის (ბ) მაგალითზე.

მე-6 ნახაზზე მოცემული გრაფიკებიდან ვაკეთებთ დასკვნას, რომ როგორც კეტოპროფენის, ასევე ზალტოპროფენის შემთხვევაში **დაყოფას** ენთალპია აკონტროლებს. აღსანიშნავია, რომ მე-6 ნახაზზე მოცემული გრაფიკებიდან აღსორბცაზე ინფორმაციას ვერ ვიღებთ. მე-7 ნახაზზე მოცემული გრაფიკებიდან კი ვაკეთებთ დასკვნას, რომ როგორც კეტოპროფენის, ასევე ზალტოპროფენის შემთხვევაში **აღსორბციას** (ასევე დაყოფას) ენთალპია აკონტროლებს.

ა

$\Delta H_s,$ cal/mol	$\Delta H_r,$ cal/mol	$\Delta S_s,$ cal/mol	$\Delta S_r,$ cal/mol	$\Delta S_r \Delta H,$ cal/mol	$\Delta S_r \Delta S,$ cal/mol	TisoK
-2019	-2219.71	-5.479	-6.001	-177.914	-0.439	405
				-284.369	-0.775	367
				-200.71	-0.522	385

ბ

$\Delta H_s,$ cal/mol	$\Delta H_r,$ cal/mol	$\Delta S_s,$ cal/mol	$\Delta S_r,$ cal/mol	$\Delta S_r \Delta H,$ cal/mol	$\Delta S_r \Delta S,$ cal/mol	TisoK
-1967.33	-2068.68	-5.13	-5.37	-74.957	-0.143	524
				-192.759	-0.523	369
				-101.35	-0.24	422

ცხრილი 1. კეტოპროფენის (ა) და ზალტოპროფენის (ბ) თერმოდინამიკური პარამეტრები.

ა და ბ ცხრილებში ლურჯი ფერით აღნიშნულია სელექტივობის მიხედვით გამოთვლილი თერმოდინამიკური პარამეტრები, ხოლო წითელი ფერით აღნიშნულია შეკავების ფაქტორების მიხედვით გამოთვლილი თერმოდინამიკური პარამეტრები. სელექტივობის მიხედვით გამოთვლილ თერმოდინამიკურ პარამეტრებს აქვს ორი სხვადასხვა მნიშვნელობა: დაბალი ტემპერატურების დროს და მაღალი ტემპერატურების დროს. აღსანიშნავია, რომ სელექტივობის მიხედვით გამოთვლილი თერმოდინამიკური პარამეტრების ამ ორი მნიშვნელობიდან, დაბალი ტემპერატურების დროს გამოთვლილი

თერმოდინამიკური პარამეტრების მნიშვნელობა უფრო ახლოს არის შეკავების ფაქტორების მიხედვით გამოთვლილი თერმოდინამიკური პარამეტრების მნიშვნელობასთან.

ენანტიომერების დაყოფა ხდება, როდესაც მათი თავისუფალი ენერგიების სხვაობა უარყოფითია. თავისუფალი ენერგიის უარყოფითი მნიშვნელობა შეიძლება განპირობებული იყოს ენთალპიის შემცირებით და/ან ენტროპიის გაზრდით. მოცემულ ანალიზში, თავდაპირველად ენთალპიური წევრი ხელს უწყობს დაყოფას, ხოლო ენტროპიული, პირიქით, უარყოფითად მოქმედებს მასზე, ანუ პროცესს აქვს ენთალპიური კონტროლი. ორივე შემთხვევაში როგორც ენთალპიური, ასევე ენტროპიული წევრი უარყოფითია, ამიტომ დაყოფის პროცესი მიმდინარეობს ენთალპიური კონტროლით.

6. დასკვნები

წინამდებარე გამოკვლევაში ნაჩვენებია, რომ სილიკაგელზე დაფენილი ქირალური სტაციონარული ფაზიდან სილიკაგელზე კოვალენტურად იმობილიზებულ ქირალურ სტაციონარულ ფაზაზე გადასვლამ, გამოიწვია ძირეული ცვლილებები ენანტიომერების დაყოფისას მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში.

აღსანიშნავია, რომ სილიკაგელზე კოვალენტურად იმობილიზებულმა ქირალურმა სტაციონარულმა ფაზამ გამოავლინა უპირატესობა სილიკაგელზე დაფენილ ქირალური სტაციონარულ ფაზასთან შედარებით. ყველაზე მეტი ფუძისეული დაყოფა გამოვლინდა მოძრავ ფაზად ჰექსანი/იზოპროპანოლის და სილიკაგელზე კოვალენტურად იმობილიზებულ ქირალური სტაციონარული ფაზის კომბინაციის დროს.

საგულისხმოა ისიც, რომ ჰექსანი/იზოპროპანოლის შემცველ მოძრავ ფაზაში ჰექსანის შემცველობის ზრდამ გამოიწვია ნაპროქსენის ენანტიომერების ელუირების რიგის ცვლილება სილიკაგელზე კოვალენტურად იმობილიზებული ქირალური სტაციონარული ფაზის გამოყენებით.

ენანტიომერების დაყოფა ჩატარდა სხვადასხვა ტემპერატურაზე, რამაც საშუალება მოგვცა გამოგვეთვალა თერმოდინამიკური პარამეტრები. ორივე ჩატარებულ ექსპერიმენტში, თავდაპირველად ენთალპიური წევრი ხელს უწყობს დაყოფას, ხოლო ენტროპიული, პირიქით, უარყოფითად მოქმედებს მასზე. ყველა ჩატარებულ ანალიზში, როგორც დაყოფა, ასევე ადსორბცია ენთალპიური კონტროლით მიმდინარეობს.

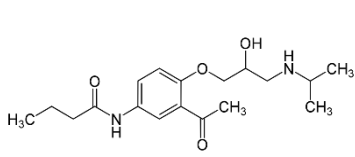
7. გამოყენებული ლიტერატურა

- [1] C. Yamamoto, Y. Okamoto, Optically Active Polymers for Chiral Separation, Bull.Chem. Soc Jap. 77 (2004) 227-257.
- [2] S. Ma, H.-W.Tsui, E. Spinelli, C.A. Bussaca, E.I. Franses, N.H.L. Wang, L. Wu, H. Lee, C. Senanayake, N. Yee, N. Gonella, K. Fandrick, N. Grinberg, Insights into chromatographic enantiomeric separation of allenes on cellulose carbamate stationary phase J. Chromatogr. A 1362 (2014) 119-128.
- [3] E. Evertsson, J. Rönnberg, J. Stålring, L. Thunberg, A hierarchical screening approach to enantiomeric separation, Chirality 29(2017) 202-212.
- [4] K. De Klerck, Y. Vander Heyden, D. Mangelings, Exploratory data analysis as a tool for similarity assessment and clustering of chiral polysaccharide-based systems used to separate pharmaceuticals in supercritical fluid chromatography, J Chromatogr. A 1326 (2014) 110-124..
- [5] Y. Okamoto, M. Kawashima, K. Hatada, Controlled chiral recognition of cellulose triphenylcarbamate derivatives as stationary phases for HPLC, J. Chromatogr. 363(1986) 173-186.
- [6] B. Chankvetadze, Recent developments on polysaccharide-based chiral stationary phases for liquid-phase separation of enantiomers, J. Chromatogr. A, 1269 (2012) 26–51.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] B. Chankvetadze, L. Chankvetadze, Sh. Sidamonidze, E. Kasashima, E. Yashima and Y. Okamoto, 3-Fluoro-, 3-bromo-, and 3-chloro-5-methylphenylcarbamates of cellulose and amylose as chiral stationary phases for HPLC enantioseparation, J. Chromatogr. A 787 (1997) 67-77.
- [10] ე. კაცაძე, „ზოგადი სტერეოქიმიის სალექციო კურსი,“ თბილისი, 2017.

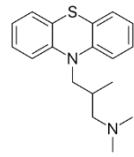
- [11] მ. რუხაძე, „ნარევთა დაყოფის ინსტრუმენტული მეთოდები, სალექციო კურსი,“ თბილისი, 2015.
- [12] მარინა რუხაძის სალექციო კურსი (ნარევთა დაყოფის ინსტრუმენტალური მეთოდები, 2014 წელი).
- [13] გ. ჯიბუტი, „რაოდენობრივი ანალიზი სითხურ ქრომატოგრაფიაში,“ *ფიზიკური ქიმია 4, ლაბორატორიულის კურსი*, თბილისი, 2017.
- [14] ბ. ჭანკვეტაძე, გ. ბეზარაშვილი, ფიზიკური ქიმია 1, ლექციების კურსი, თბილისი, 2011, pp. 22, 23, 26, 30, 32, 34, 41, 72, 74, 75, 77, 81, 82, 83, 85, 89, 203, 210, 211, 213.
- [15] ვ. კოკოჩაშვილი, ფიზიკური ქიმია, ტII, თბილისი: თსუ გამომცემლობა, 1972.
- [16] P. Atkins, J. de Paula, Physical Chemistry, Oxford: University Press , 2006.
- [17] Ф. Даниэльс, Р. Олберти, Физическая Химия / Пер. с англ., Москва: Мир, 1978.
- [18] А. Мюнстер, Химическая Термодинамика / Пер. с немецкого, Москва: Мир, 1971.
- [19] Е. Ерёмин, Основы Химической Термодинамики, Москва: Высшая школа, 1978.
- [20] Я. Герасимова, Курс Физической Химии, Т. I, Москва: Химия, 1969.
- [21] B. Chankvetadze, L. Chankvetadze, S. Sidamonidze, E. Kasashima, E. Yashima, Y. Okamoto, 3-Fluoro-, 3-chloro- and 3-bromo-5-methylphenylcarbamates of cellulose and amylose as chiral stationary phases for high- performance liquid chromatographic enantioseparation, J. Chromatogr. A, 787 (1997) 67-77.

დანართი 1. საკვლევი ნივთიერებების სტრუქტურული ფორმულები

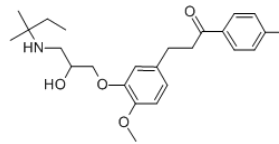
ფუძე ბუნების ნივთიერებები



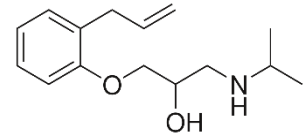
აცეზუტოლოლი



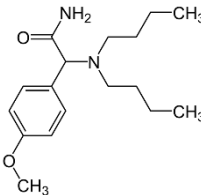
ალიმემაზინი



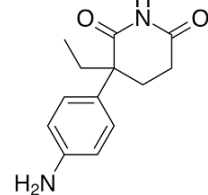
ალპრაფენონი



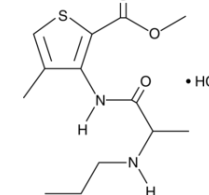
ალპრენოლოლი



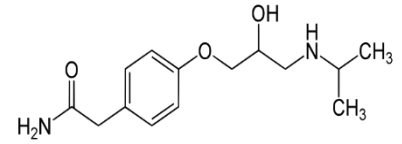
ამფეტამინი



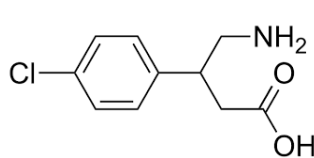
ამინოგლუთეინი



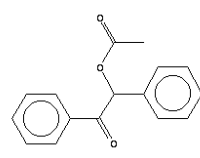
არტიკანი



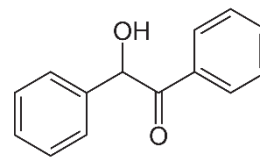
ატენოლოლი



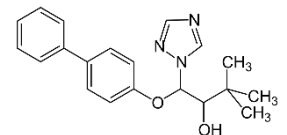
ბაკლოფენი



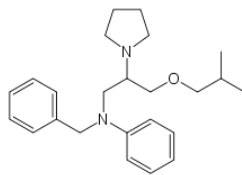
ბენზონის აცეტატი



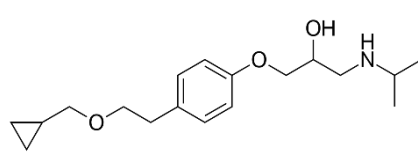
ბენზონი



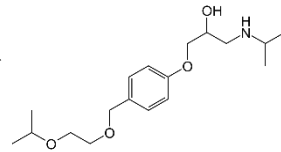
ბიტეტრანოლი



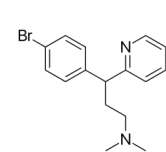
ბუპრიდილი



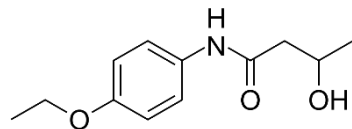
ბუტაქსოლოლი



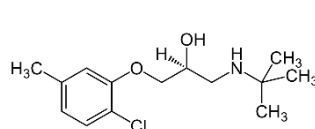
ბისოპროლოლი



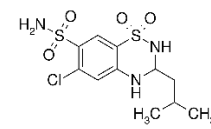
ბრომფენირამინი



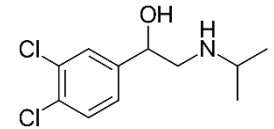
ბუტეტინი



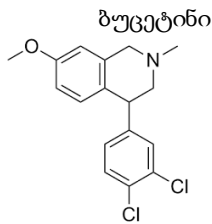
ბუპრანოლოლი



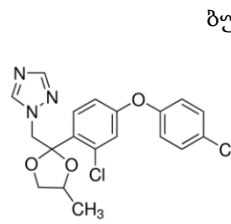
ბუტიპრონი



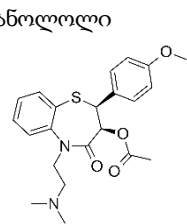
დექლორიზოპრენალინი



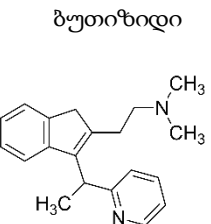
დეკლოფენსინი



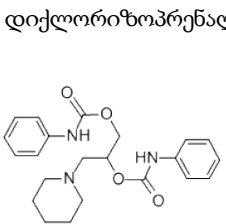
დეფენოკონაზოლი



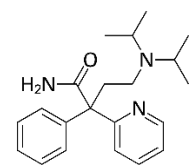
დილტაზემი



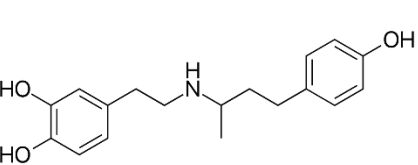
დიმეტილდენი



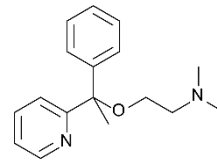
დიპროდონი



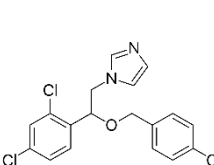
დოზოპირამინი



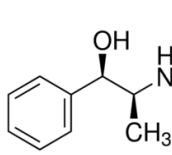
დობუტამინი



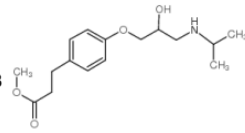
დოქსილამინი



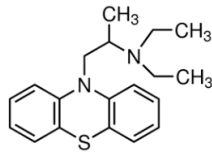
ეკონაზოლი



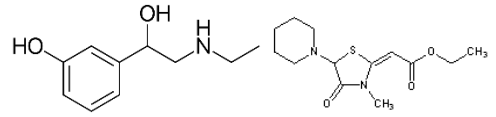
ევედრინი



ესმოლოლი

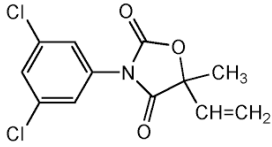


ეთოპრომაზინი

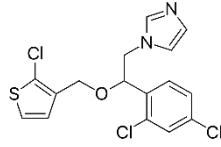


ეთილეფრინი

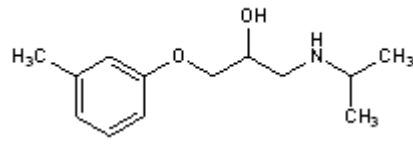
ეთოზოლინი



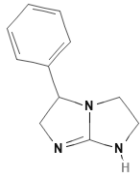
ვინკლოზოლინი



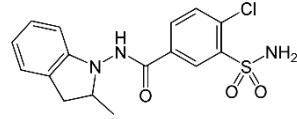
თიოკონაზოლი



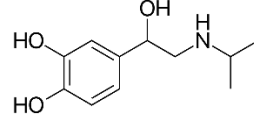
ტოლიპროლოლი



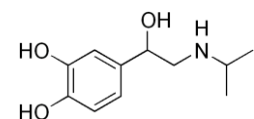
იმაფენი



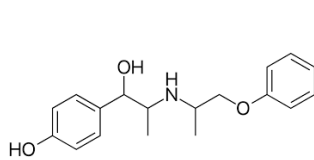
ინდაპამიდი



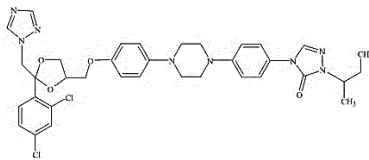
იზოპრენალინი



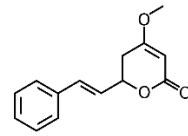
იზოპროტერენოლი



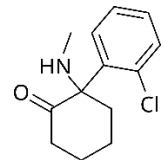
იზოქსურინი



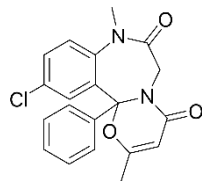
იტრაკონაზოლი



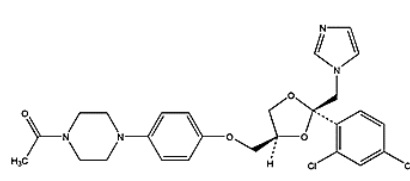
კავანი



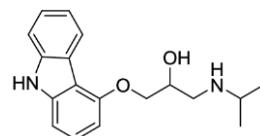
კეტამინი



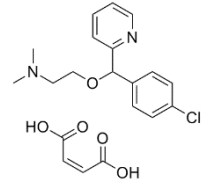
კეტაზოლამი



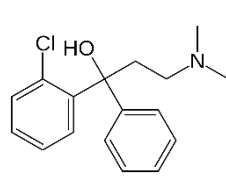
კეტოკონაზოლი



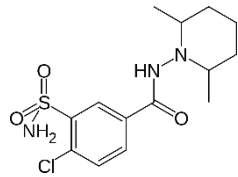
კარაზოლოლი



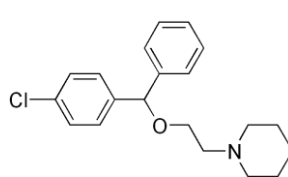
კარბინოქამინი



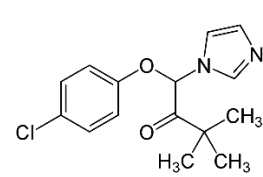
კლოფედანოლი



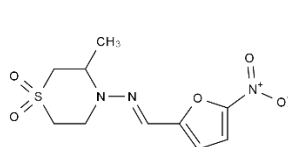
კლოპამიდი



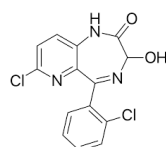
კლოპერასტინი



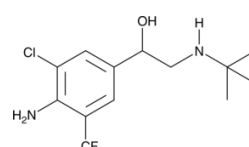
კლიმბაზოლი



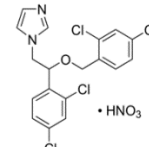
ლამბიტი



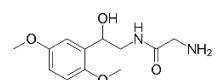
ლოპირაზეკამი



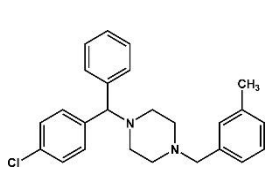
მაბუტეროლი



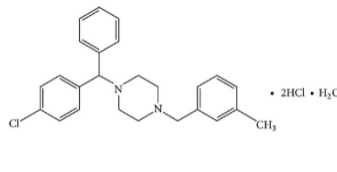
მიკონაზოლი



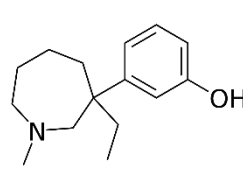
მიდოდრინი



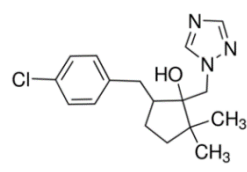
მეკლიზინი



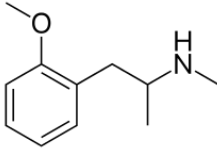
მეკლიზინი



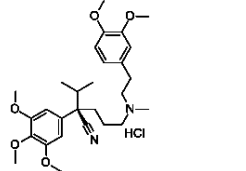
მეპტაზინოლი



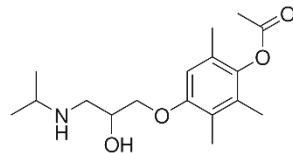
მეტკონაზოლი



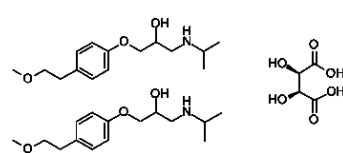
მეთოქსიფენამინი



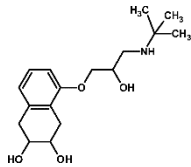
მეთოქსიფერაპამილი



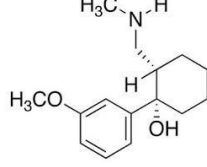
მეთიპრანოლოლი



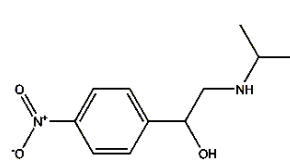
მეთოპროლოლის



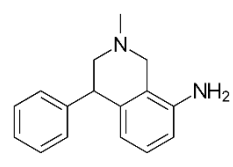
ნადოლოლი



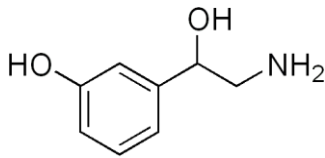
ნ-დესმეთილ ტრამადოლი



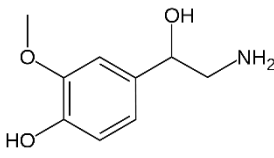
ნიფენალოლი



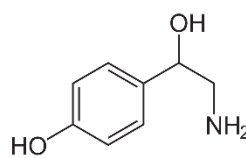
ნომიფენსინი



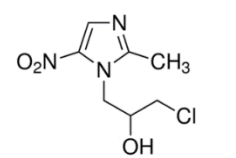
ნორფენფრინი



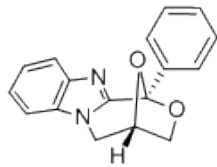
ნორმეთანეფრინი



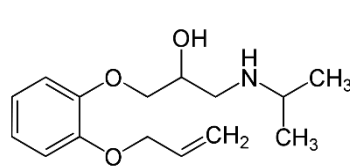
ოკტოპამინი



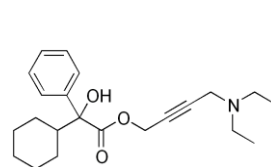
ორნიდაზოლი



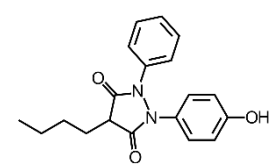
ოქსაპადოლი



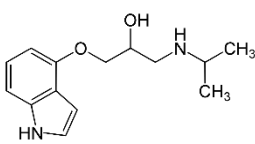
ოქსპრენოლოლი



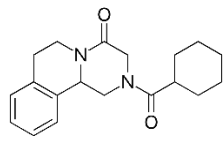
ოქსიბუტინი



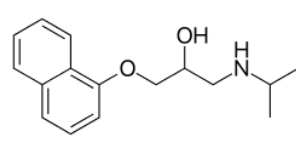
ოქსიფენბუტანოლი



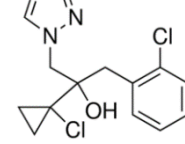
პროპრანოლოლი



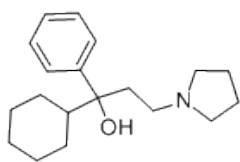
პროთიკონაზოლი



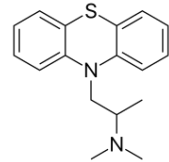
პინდოლოლი



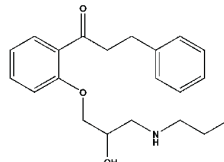
პრაზიქუანტელი



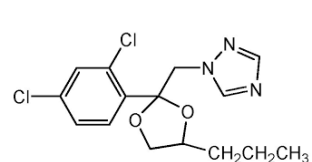
პროციკლიდინი



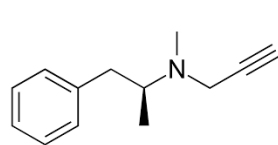
პრომეთაზინი



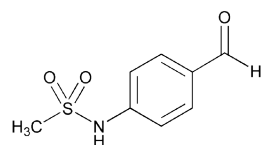
პროპაფენონი



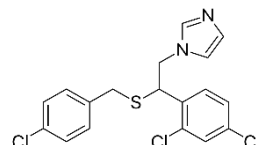
პროპიკონაზოლი



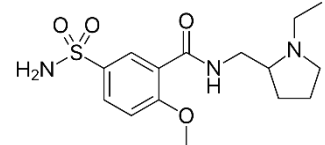
სელიგილინი



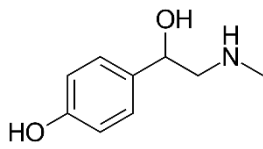
სოტალოლი



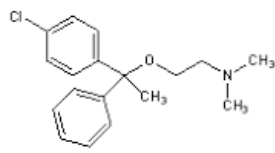
სულკონაზოლი



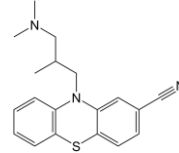
სულპირიდი



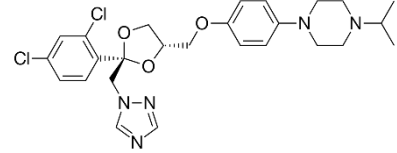
სინეფრინი



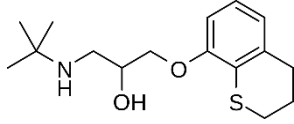
სისტრალი



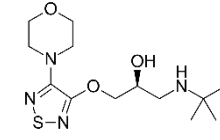
ციამემაზინი



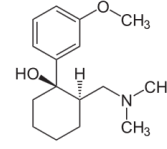
ტერკონაზოლი



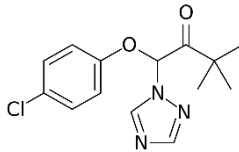
ტერტატოლოლი



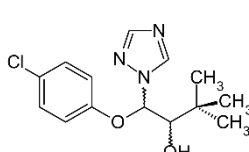
თიმოლოლი



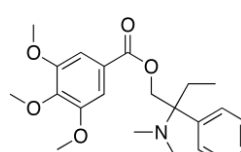
ტრამადოლი



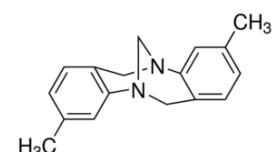
ტრიადიმეფონი



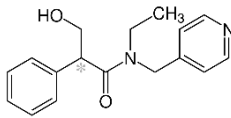
ტრიადიმენოლი



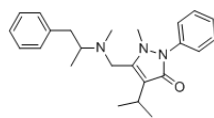
ტრიმეპუტინი



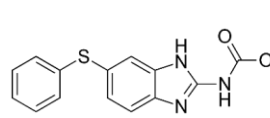
ტროგერის ფუძე



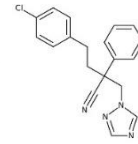
ტროპიკამიდი



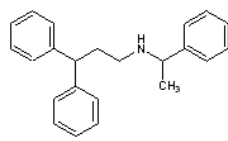
ფამპროფაზონი



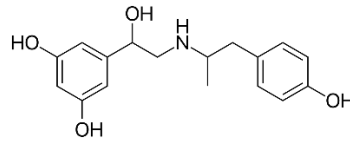
ფენბენდაზოლი



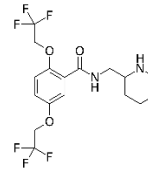
ფენბუნკონაზოლი



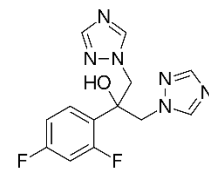
ფენდილინი



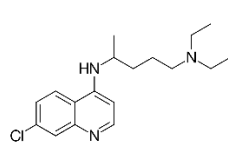
ფენოტეროლი



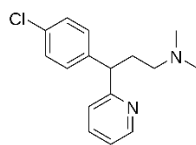
ფლეკანიდი



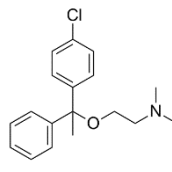
ფლუკონაზოლი



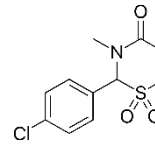
ქლოროქუინი



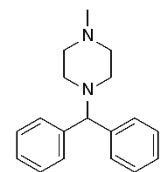
ქლორფენამინი



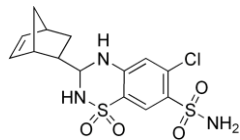
ქლორფენოქსამინი



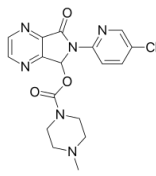
ქლორმეზაზონი



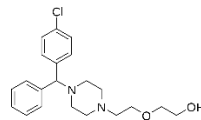
ციკლიზინი



ციკლოთიაზიდი

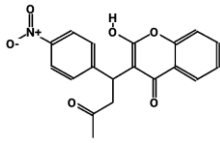


ცოპიკლონი

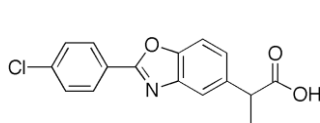


ჰიდროქსიცინი

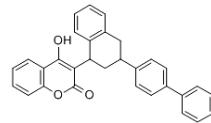
მყავა ბუნების ნივთიერებები



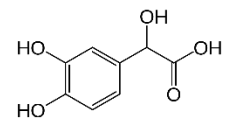
აცენოკუმარინი



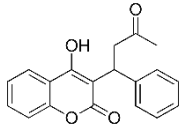
ბენოქსაპროფენი



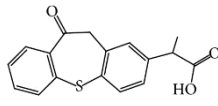
დიფენაკომი



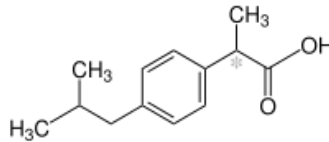
3,4-დიჰიდრონუმის
მყავა



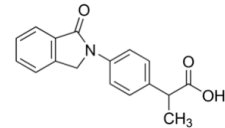
ვარვარინი



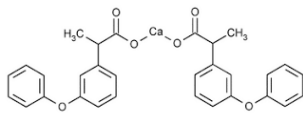
ზოლტოპროფენი



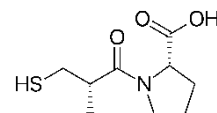
იბუპროფენი



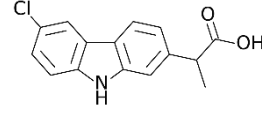
ინდოპროფენი



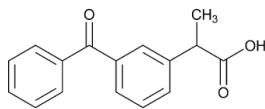
ფენოპროფენი



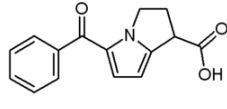
კაპტოპრილი



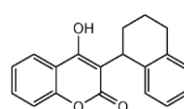
კარპროფენი



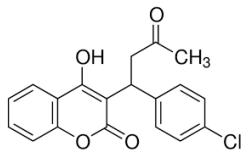
კეტოპროფენი



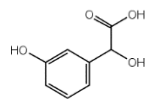
კეტოროლაკი



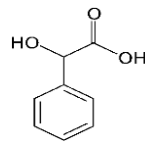
კუმატეტრალი



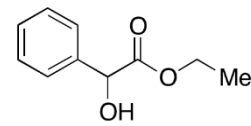
კუმექლორი



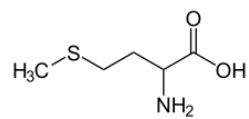
მ-ჰიდროქსინუმის
მყავა



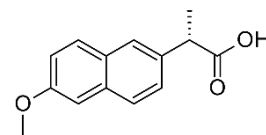
ნუმის მყავა



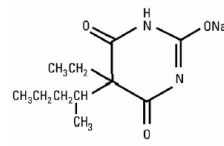
ნუმის მყავის ეთილის ესტერი



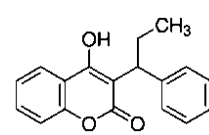
მეთილსულფინის მყავა



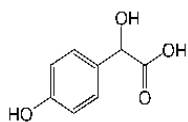
ნაპროქსენი



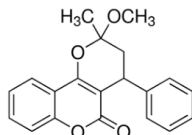
ნემბუტალი



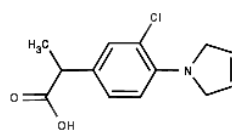
პ-ქლორ ფენპროპოქუმონი



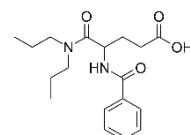
პ-ჰიდროქსი ნუმის
მყავა



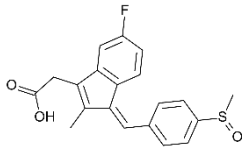
პინაკუმარინი



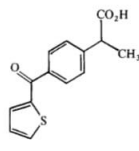
პირპროფენი



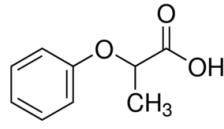
პროგლუმიდი



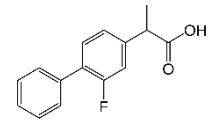
სულინდაკი



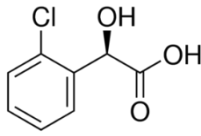
სულპროფენი



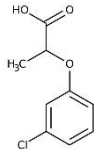
2-ფენოქსიპროპიონის
მჟავა



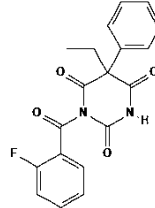
ფლურბიპროფენი



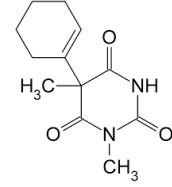
2-ქლორნუჰის
მჟავა



2 (3-ქლორფენოქსი)პროპიონის
მჟავა



ჰალონალი

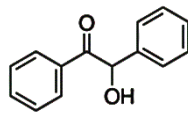


ჰექსობარბიტალი

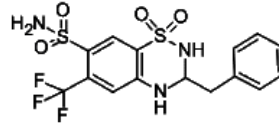
ნეიტრალური ბუნების ნივთიერებები



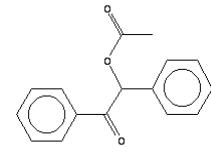
ალთიაზიდი



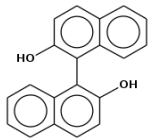
ბენზონი



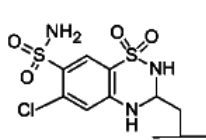
ბენდროფლუმეთიაზიდი



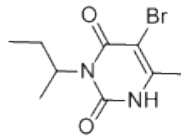
ბენზონის აცეტატი



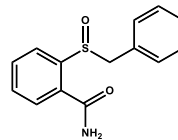
ბინათოლი



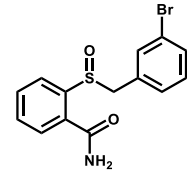
ბუთიზიდი



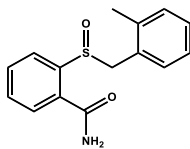
ბრომაცილი



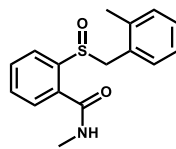
2-(ბენზილსულფინილ)
ბენზამიდი



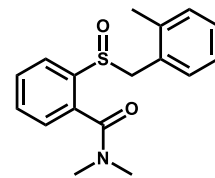
2-(3-ბრომბენზილსულფინილ)
ბენზამიდი



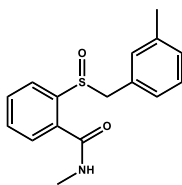
2-(2-მეთილბენზილსულფინილ)
ბენზამიდი



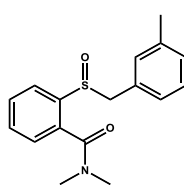
2-(2-მეთილბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდი



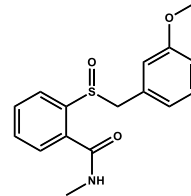
2-(2-მეთილბენზილსულფინილ)-N,N-დიმეთილბენზამიდი



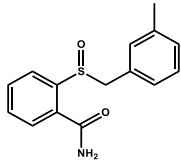
2-(3-მეთილბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდი



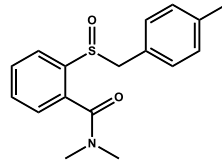
2-(3-მეთილბენზილსულფინილ)-N,N-დიმეთილბენზამიდი



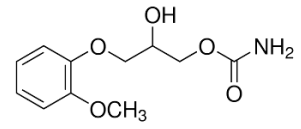
2-(3-მეთოქსილბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდი



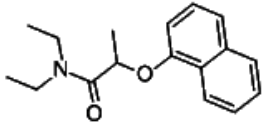
2-(3-მეთილბენზისულფინილ)
ბენზამიდი



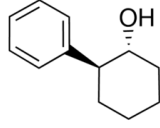
2-(4-მეთილბენზისულფინილ)
N,N-დიმეთილბენზამიდი



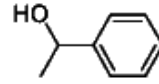
მეთოკარბამოლი



ნაპროპამიდი



ტრანს-2-ფენილციკლო
ჰექსანოლი



1-ფენილეთანოლი