

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

რუსუდან კაკავა

ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი
ქიმიის მიმართულება

დისერტაცია თემაზე:

ახალი ქირალური სულფოქსიდების სინთეზი, მათი ენანტიომერების დაყოფა
მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიის მეთოდით და ქირალური
გამოცნობის მოლეკულური მექანიზმების კვლევა

წარმოდგენილი დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად ქიმიაში

სადოქტორო პროგრამის კოორდინატორი:

ქიმიის მეცნიერებათა დოქტორი,

პროფესორი, საქართველოს

მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის აკადემიკოსი

შოთა სამსონია

სამეცნიერო ხელმძღვანელი:

ქიმიის მეცნიერებათა დოქტორი,

პროფესორი, საქართველოს

მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის აკადემიკოსი

ბეჟან ჭანკვეტაძე

თბილისი

2018 წელი

Ivane Javakhishvili Tbilisi State University

Rusudan Kakava

Faculty of Exact and Natural Sciences, Department of Chemistry

Thesis on the theme:

**Synthesis of novel chiral sulfoxides,
study of their enantioseparation by high-performance liquid chromatographic
method
and chiral recognition mechanisms**

Presented to obtain academic degree of Doctor of Chemistry

Coordinator of Doctoral Program:

Doctor of Chemical Sciences, Professor,

Full Member of the Georgian National Academy of Sciences Shota Samsonia

Scientific Supervisor:

Doctor of Chemical Sciences, Professor,

Full Member of the Georgian National Academy of Sciences Bezhan
Chankvetadze

Tbilisi
2018

ანოტაცია

სადოქტორო ნაშრომის ძირითად მიზანს წარმოადგენდა ახალი ქირალური სულფოქსიდების მიზნობრივი სინთეზი და ენანტიომერული გარჩევითობის მექანიზმების კვლევა პოლისაქარიდული ტიპის ქირალური სელექტორების გამოყენებით.

ენანტიომერები წარმოადგენს მოლეკულებს, რომლებსაც აბსოლუტურად იდენტური სტრუქტურული აგებულება, მაგრამ ატომების შეერთების განსხვავებული სივრცითი ორიენტაცია გააჩნია და აგებულებით ერთმანეთის სარკულ გამოსახულებებს წარმოადგენს. მიუხედავად ორგანოზომილებიან სიბრტყეში მსგავსი სტრუქტურული ფორმულისა, ენანტიომერებს ქირალურ გარემოში განსხვავებული ბიოლოგიური აქტივობა - ფარმაკოკინეტიკა, ფარმაკოდინამიკა და ტოქსიკურობა ახასიათებს. რაცემულ სამკურნალო საშუალებაში, როგორც წესი, მხოლოდ ერთი ენანტიომერი ხასიათდება ფარმაკოლოგიური აქტივობით, მეორე ენანტიომერი განაპირობებს პრეპარატის არასასურველ გვერდით ეფექტებს, ზოგიერთ შემთხვევებში კი - ტოქსიკურობას. არასასურველი ენანტიომერის მოცილება მნიშვნელოვნად ზრდის პრეპარატის ეფექტურობას და უსაფრთხოებას. თუმცა ენანტიომერების დაყოფა, მათი მსგავსი ფიზიკურ-ქიმიური თვისებებიდან გამომდინარე, დიდ სირთულეს წარმოადგენს. სინთეზურად მიღებული სამკურნალო საშუალებების ნახევარზე მეტი ქირალური ნივთიერებაა და არსებობს რაცემული ნარევის, ანუ ენანტიომერების 50:50 პროცენტული შედგენილობის ნარევის სახით.

სადოქტორო თემის ფარგლებში, ენანთოსელექტივობასა და ქირალური ნივთიერების / ქირალური სელექტორის ქიმიურ სტრუქტურას შორის კავშირის დადგენის მიზნით, დასინთეზებულია სტრუქტურული თვალსაზრისით საინტერესო 43 ქირალური სულფოქსიდი, რომელთა ენანტიომერული დაყოფა შესწავლილია მაღალეფექტური სითხური, ზეკრიტიკული სითხეების, ნანო- და კაპილარული ელექტროქრომატოგრაფიით. გამოვლენილია კავშირი საანალიზო ნივთიერების, სტაციონარული და მოძრავი ფაზების სტრუქტურასა და ენანთოსელექტივობას შორის.

Summary

The major goal of the present PhD thesis was the synthesis of novel chiral sulfoxides and study of their enantioselective recognition mechanisms using polysaccharide-based chiral selectors in liquid-phase separation techniques.

Enantiomers are the molecules with the same structural formula but different spatial arrangement of atoms, so that a pair of enantiomers represents nonsuperimposable mirror-images of one another. Enantiomers of a given chiral compound exhibit different biological activity – pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicity. As a rule, in racemic drug, just one enantiomer is biologically active, while the other may cause unwanted side effects, or even toxic effects. Removing of the unwanted enantiomer from the racemic drug significantly increases drug efficacy and safety. The problem is that the resolution of enantiomers is very complicated process due to almost the same physical and chemical properties of enantiomers. Nowadays, more than half of synthetic drugs are marketed as racemic mixture with 50:50 % ratio of enantiomers.

In the frame of the present study, in order to investigate relationships between enantioselectivity and structure of chiral compound / chiral selector, 43 chiral sulfoxides have been synthesized. Their enantiomeric resolution was studied by high-performance liquid chromatography, supercritical fluid chromatography, nano liquid chromatography and capillary electrochromatography methods using chiral stationary phases. The relationships between the structure of analyte, stationary and mobile phases and enantioselectivity were revealed.

მადლიერება

პირველ რიგში, მინდა უსაზღვრო მადლიერება გამოვხატო ჩემი სამეცნიერო ხელმძღვანელის, პროფესორ ბეჟან ჭანკვეტაძის მიმართ გაწეული სამეცნიერო დახმარებისთვის, მუდმივი მხარდაჭერისთვის და საინტერესო, ჯანსაღი სამეცნიერო გარემოს შექმნისთვის ფიზიკური და ანალიზური ქიმიის კათედრაზე.

დიდ მადლობას ვუხდით მილანის პოლიტექნიკური უნივერსიტეტის პროფესორს, ალესანდრო ვოლონტერიოს, გაწეული დახმარებისთვის ქირალური სულფოქსიდების სინთეზში.

ასევე, დიდი სიყვარულით მოვიხსენიებ და მადლობას ვუხდით ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტის სამეცნიერო კვლევებისა და განვითარების სამსახურის უფროსს, ქ-ნ რუსუდან ინწკირველს დაუზარელი თანადგომისთვის.

უღრმეს მადლობას მოვახსენებ ჩვენი კათედრის თანამშრომლებს, სამეცნიერო კვლევაში ჩართულ სტუდენტებს, ჩემს მეგობრებს სიყვარულისა და საუკეთესო ატმოსფეროსათვის.

ბოლოს, მადლობას ვუხდით ჩემს ოჯახს წარმოუდგენელი მხარდაჭერისთვის.

ნაშრომს ვუძღვნი მამის ხსოვნას.

სარჩევი

გამოყენებული შემოკლებები.....	9
შესავალი.....	10
თავი I.....	13
1. ლიტერატურის მიმოხილვა	13
1.1 ქირალური სულფოქსიდები	13
1.1.1 ქირალური სულფოქსიდების გამოყენება	14
1.1.2 პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორები.....	15
1.2 ქირალობა. ენანტიომერები	17
1.2.1 ოპტიკური აქტივობა	17
1.2.2 R, S ნომენკლატურა.....	19
1.2.3 დიასტერეოიზომერები. ეპიმერები.....	20
1.3 ქირალური სამკურნალო საშუალებები.....	21
1.4 ენანტიომერულად სუფთა სულფოქსიდები და მათი მიღების გზები	23
1.4.1 სულფოქსიდების ასიმეტრული სინთეზი.....	24
1.5 ენანტიომერული ნარევების დაყოფის მეთოდები.....	28
1.5.1 დაყოფის ქრომატოგრაფიული მეთოდის ზოგადი მიმოხილვა	29
1.5.2 გაზური ქრომატოგრაფია.....	31
1.5.3 ზეკრიტიკული სითხეების ქრომატოგრაფია	32
1.5.4 კაპილარული ელექტროფორეზი.....	33
1.5.5 კაპილარული ელექტროქრომატოგრაფია	34
1.5.6 ნანოქრომატოგრაფია	34
1.5.7 მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია.....	35
1.5.7.1 ძირითადი ქრომატოგრაფიული პარამეტრები.....	36
1.5.7.2 ქრომატოგრაფიული დაყოფის თეორიული საფუძვლები	
.....	39
1.5.8 ქირალური სელექტორები	40

1.5.8.1 პოლისაქარიდული ბუნების ქირალური სელექტორები	43
1.5.9 ენანტიომერების ადსორბციის თერმოდინამიკური მახასიათებლების გაანგარიშება	46
თავი II.....	47
2. ექსპერიმენტული ნაწილი.....	47
2.1 ქირალური სულფოქსიდების სინთეზი	47
2.1.1 მერკაპტოზენზოის მჟავების S-ალკილირება / S-ბენზილირება	48
2.1.2. თიოზენზამიდების და თიოზენზოატების მიღება თიოზენზოის მჟავების ამიდირების და ესტერიფიკაციის რეაქციებით	52
2.1.3 პირველადი ბენზილსულფინილ ამიდების მიღება.....	61
2.1.4 სულფოქსიდების მიღება სულფიდების დაჟანგვით	62
2.2 ქირალური სულფოქსიდების ენანტიომერების დაყოფა	69
2.2.1 ექსპერიმენტი მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიის მეთოდით	69
2.2.1.1 ენანტიომერების სწრაფი დაყოფის შესწავლა	70
2.2.1.2 ტემპერატურის გავლენა შეკავებისა და დაყოფის სელექტივობაზე	71
2.2.1.3 ენანტიოსელექტიური ადსორბცია.....	71
2.2.2 ექსპერიმენტი ზეკრიტიკული სითხეების ქრომატოგრაფიის მეთოდით	72
2.2.3 ექსპერიმენტი კაპილარული ელექტროქრომატოგრაფიის და ნანოსითხური ქრომატოგრაფიის მეთოდებით	74
2.3. რეაქტივები და მასალები	76
თავი III.....	77
3. შედეგები და განსჯა.....	77
3.1 ქირალური სულფოქსიდების ენანტიომერების დაყოფის შესწავლა მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიით	77

3.1.1 საანალიზო ნივთიერების სტრუქტურის გავლენა ენანტიოსელექტივობაზე	77
3.1.1.1 ბენზოლის ბირთვის მიმართ სულფინილის და ამიდის ჯგუფის პოზიციის გავლენა	78
3.1.1.2 ამიდის ჯგუფთან დაკავშირებული ჩამნაცვლებლის ტიპის გავლენა.....	79
3.1.1.3 სულფინილის ჯგუფთან დაკავშირებული ჩამნაცვლებლის ტიპის გავლენა.....	83
3.1.2. მოძრავი ფაზის შედგენილობის გავლენა ენანტიოსელექტივობაზე	89
3.1.3 ენანტიომერების სწრაფი დაყოფის შესწავლა	95
3.1.4 ტემპერატურის გავლენა შეკავებისა და დაყოფის სელექტივობაზე	96
3.1.5 ენანტიოსელექტიური ადსორბცია.....	97
3.2 ქირალური სულფოქსიდების ენანტიომერების დაყოფის შესწავლა ზევრიტიკული სითხეების ქრომატოგრაფიაში	99
3.3 ქირალური სულფოქსიდების ენანტიომერების დაყოფის შესწავლა ნანოსითხური ქრომატოგრაფიის მეთოდით	109
3.4 ენანტიომერების დაყოფა წნევის დახმარებით მიმდინარე კაპილარული ელექტროქრომატოგრაფიის მეთოდით	113
დასკვნა.....	114
გამოყენებული ლიტერატურა:.....	116
 <i>დანართი 1. დასინთეზებული ქირალური სულფოქსიდების ქიმიური სტრუქტურები.....</i>	<i>129</i>
<i>დანართი 2. ქირალური სელექტორების ქიმიური სტრუქტურები.....</i>	<i>138</i>
<i>დანართი 3. ზოგიერთი ქირალური სულფოქსიდის ბმრდა მას-სპექტრი ...</i>	<i>144</i>

გამოყენებული შემოკლებები

მესქ	მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია
გქ	გაზური ქრომატოგრაფია
ზესქ	ზეკრიტიკული სითხეების ქრომატოგრაფია
ქს	ქირალური სელექტორი
ალკ.	ალკილის ჯგუფი
არილ.	არილის ჯგუფი
დცკ	დიციკლოჰექსილკარბოდიიმიდი
4-დმაპ	4-N,N-დიმეთილამინოპირიდინი
პმზ	პარა-მეთოქსიბენზილი
ტფმმ	ტრიფტორმმარმჟავა
ACN	აცეტონიტრილი
MeOH	მეთანოლი
EtOH	ეთანოლი
Hex	ჰექსანი

შესავალი

თემის აქტუალობა: ნაშრომის აქტუალობა განპირობებულია ორი ფაქტორით. პირველი, ეს არის ქირალური სულფოქსიდების მნიშვნელობა ბიოლოგიური, ფარმაცევტული და ორგანული სინთეზის თვალსაზრისით. როგორც ცნობილია, სულფოქსიდების წარმომადგენლებს ახასიათებს სხვადასხვა ბიოლოგიური აქტივობა, მათ შორის კიბოს საწინააღმდეგო, ანტივირუსული, ანტიბაქტერიული, შიზოფრენიის საწინააღმდეგო მოქმედება და სხვა. ნაერთთა ამ კლასს მიეკუთვნება პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორები. სულფინილის ჯგუფში შემავალი გოგირდის ატომის სტერეოგენულობა, მისი კონფიგურაციული სტაბილურობა და S-O ბმის მაღალი პოლარობა განაპირობებს სულფოქსიდების ინტენსიურ გამოყენებას ასიმეტრულ სინთეზში. მეორე ფაქტორს წარმოადგენს სადისერტაციო ნაშრომში გამოყენებული ენანტიომერული დაყოფის ტექნიკა და დაყოფის მექანიზმების კვლევის მნიშვნელობა. დღეისათვის, ენანტიოსელექტივობის კვლევა განსაკუთრებით აქტუალური საკითხია ფარმაცევტულ მრეწველობაში, ვინაიდან სინთეზურად მიღებული სამკურნალო საშუალებების 50 %-ზე მეტი ქირალური ნივთიერებაა და არსებობს რაცემატის სახით. მიუხედავად მსგავსი ორგანოზომილებიანი სტრუქტურული ფორმულისა, ენანტიომერებს განსხვავებული ბიოლოგიური აქტივობა ახასიათებს. როგორც წესი, მხოლოდ ერთი ენანტიომერი ხასიათდება ფარმაცოლოგიური აქტივობით. ხოლო მეორე ენანტიომერი ხშირად განაპირობებს პრეპარატის არასასურველ გვერდით ეფექტებს, ასევე შეიძლება იყოს ტოქსიკური. არასასურველი ენანტიომერის მოცილება მნიშვნელოვნად ზრდის პრეპარატის ეფექტურობას და უსაფრთხოებას.

სამუშაოს მიზანი: სადისერტაციო ნაშრომის მიზანს წარმოადგენდა:

1. ენანტიომერული დაყოფის თვალსაზრისით საინტერესო სტრუქტურის საანალიზო ნივთიერებების - ახალი ქირალური სულფოქსიდების სინთეზი;
2. დასინთეზებული საანალიზო ნივთიერებების ენანტიომერული დაყოფის შესწავლა მაღალეფექტური სითხური, ზეკრიტიკული სითხეების, ნანო- და კაპილარული ელექტროქრომატოგრაფიის მეთოდით;
3. კორელაციური კავშირის დადგენა საანალიზო ნივთიერების, სტაციონარული და მოძრავი ფაზების სტრუქტურასა და ენანტიოსელექტივობას შორის.

სამეცნიერო სიახლე: მოცემული სადოქტორო თემის ფარგლებში მიზნობრივად იქნა დასინთეზებული 40-ზე მეტი ქირალური სულფოქსიდი, რომელთაგანაც ზოგიერთი ლიტერატურაში დღემდე აღწერილი არ ყოფილა და პირველად იქნა დასინთეზებული*.

საანალიზო ნითიერებების სტრუქტურულმა მრავალფეროვნებამ საშუალება მოგვცა დაგვეხასიათებინა ის ძირითადი ფაქტორები, რომლებიც განაპირობებს ენანტიომერების შეკავებას ქირალურ სელექტორზე და დაყოფის სელექტივობას.

ნაშრომის თეორიული და პრაქტიკული მნიშვნელობა:

1. დასინთეზებული და შესწავლილია 43 ახალი ქირალური სულფოქსიდის ენანტიომერული დაყოფა ქირალური ქრომატოგრაფიის მეთოდებით, რომელიც შესაძლებელია გადატანილი იქნას ფარმაცოქიმიურ ანალიზში;
2. დადგენილია კორელაციური კავშირი საანალიზო ნითიერების სტრუქტურასა და ენანტიოსელექტივობას შორის;
3. გარკვეულწილად გამოვლენილია მოლეკულათშორისი ურთიერთქმედების ძალები, რომლებიც განაპირობებს ენანტიოსელექტიურ გამოცნობას და შედეგად მათ ქრომატოგრაფიულ დაყოფას.

ნაშრომის აპრობაცია: კვლევის შედეგების წარმოდგენილი იყო შემდეგ კონფერენციებზე:

- მე-3 საერთაშორისო კონფერენცია ორგანულ ქიმიაში, ზეპირი მოხსენება, ICOC-2014, თბილისი, 2014;
- ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტის ფიზიკური და ანალიზური ქიმიის მიმართულების მე-4 კონფერენცია, თბილისი, 2014;
- მე-3 საერთაშორისო კონფერენცია ფარმაცევტულ მეცნიერებებში, თბილისი, 2015;
- 26-ე საერთაშორისო სიმპოზიუმი ბიოსამედიცინო და ფარმაცევტულ ანალიზში, თბილისი, 2015;

*სინთეზის ნაწილი განხორციელებულია მილანის პოლიტექნიკურ უნივერსიტეტში ქიმიის, მასალებისა და ქიმიური ტექნოლოგიის დეპარტამენტში, ლაბორატორიაში „ჯულიო ნატა“, ხოლო ნაწილი თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტში, ქიმიის დეპარტამენტის ფიზიკური და ანალიზური ქიმიის კათედრაზე.

- მე-11 საერთაშორისო სიმპოზიუმი ფარმაცევტულ მეცნიერებებში, ანკარა, თურქეთი, 2015;
- ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტის ფიზიკური და ანალიზური ქიმიის მიმართულების მე-7 კონფერენცია, თბილისი, 2016;
- ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტის მე-5 საფაკულტეტო კონფერენცია, თბილისი, 2017;
- საქართველოს მეცნიერებათა აკადემია, ახალგაზრდა ქიმიკოსთა სამეცნიერო კონფერენცია, თბილისი, 2017;
- ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის სტუდენტთა 77-ე სამეცნიერო კონფერენცია, თბილისი, 2017;
- ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტის ფიზიკური და ანალიზური ქიმიის მიმართულების მე-8 კონფერენცია, ზეპირი მოხსენება, თბილისი, 2017;
- საერთაშორისო მინი-სიმპოზიუმი “Bioactive Compounds, Antimicrobial And Biomedical Products & Materials For Protection Of Human And Environment” IMS-2018, თბილისი, 2018;
- მე-12 საერთაშორისო სიმპოზიუმი ფარმაცევტულ მეცნიერებებში, ანკარა, თურქეთი, 2018.

პუბლიკაციები: დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებულია 3 სტატია მაღალი რეიტინგის იმპაქტ ფაქტორიან ჟურნალში, ხოლო 4 დაბეჭდილია კონფერენციის თეზისის სახით.

ნაშრომის მოცულობა: სადისერტაციო ნაშრომი შედგება 5 თავისგან: შესავალი, ლიტერატურის მიმოხილვა, ექსპერიმენტული ნაწილი, შედეგები და მათი განსჯა და დასკვნები. ნაშრომი განთავსებულია 151 გვერდზე, მოიცავს 166 ციტირებულ ლიტერატურას, 44 ნახაზს, 17 ფორმულას, 16 სქემას, 3 ცხრილს და 3 დანართს. მათგან,

- თავში „ლიტერატურის მიმოხილვა“ მოცემულია 10 ნახაზი, 6 სქემა და 17 ფორმულა,

- თავში „ექსპერიმენტული ნაწილი“ – 10 სქემა და 4 ნახაზი,

- თავში - „შედეგები და მათი განსჯა“ – 30 ნახაზი და 3 ცხრილი.

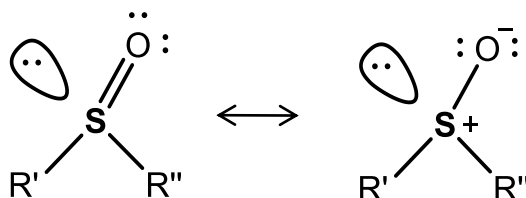
ნახაზების, ფორმულების, სურათების ნუმერაცია თავებში ავტონომიურია.

თავი I

1. ლიტერატურის მიმოხილვა

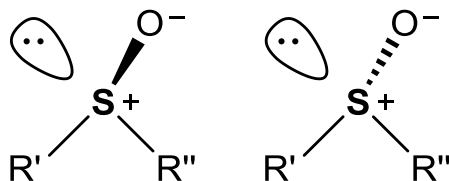
1.1 ქირალური სულფოქსიდები

ქირალური სულფოქსიდები წარმოადგენს გოგირდშემცველ ორგანულ ნაერთებს, რომლის მოლეკულაში ტეტრაედრული გოგირდის ატომი შემოსაზღვრულია ოთხი განსხვავებული ჯგუფით, მათ შორის ორს ჟანგბადის ატომი და ელექტრონული წყვილი წარმოადგენს. ჯგუფებს შორის ელექტრონული წყვილის არსებობის გამო მოლეკულის გეომეტრია ტრიგონალური პირამიდაა, რომლის მწვერვალზე გოგირდის ატომი მდებარეობს. სულფოქსიდების ელექტრონული სტრუქტურა კარგად არ არის შესწავლილი. ავტორების [1-3] მოსაზრებით, გოგირდის თავისუფალი d ორბიტალები ერთვება ჟანგბადთან კოორდინაციულ ბმაში ამ უკანასკნელის გაუზიარებელი ელექტრონული წყვილის ხარჯზე. ამიტომ, სულფოქსიდებს ხშირად ალტერნატიული, ეკვივალენტური ორი სტრუქტურით გამოსახავენ (ნახ. 1.1).



ნახ.1.1 სულფოქსიდის ზოგადი ფორმულა.

ასიმეტრული სულფოქსიდები, განსხვავებული R' და R'' ჩამნაცვლებელი ჯგუფებით, ქირალურ ნივთიერებებია, სადაც ქირალობის ცენტრს გოგირდის ატომი წარმოადგენს (ნახ. 1.2).



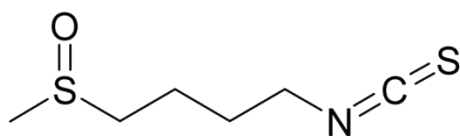
ნახ.1.2. ქირალური სულფოქსიდის ენანტიომერები.

1.1.1 ქირალური სულფოქსიდების გამოყენება

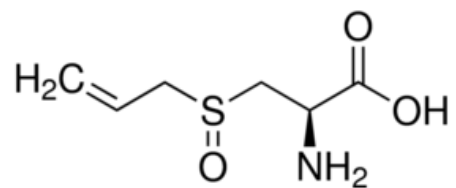
სულფოქსიდები ხასიათდება სხვადასხვა ბიოლოგიური აქტივობით, მათ შორისაა კიბოს საწინააღმდეგო [4-5], ანტივირუსული [6-7], ანტიბაქტერიული მოქმედება [8-9] და სხვ.

ქირალური სულფოქსიდების მიმართ ინტერესი განსაკუთრებით დიდია ორგანულ სინთეზში და საბოლოო გამოყენება აქვს ფარმაცევტულ სფეროში, კვების ინდუსტრიაში და სხვ. სულფოქსიდები წარმატებით გამოიყენება რეაგენტებად C-C [10-11], C-O [12] ბმის წარმოქმნის, ციკლო-დამატების [13], რადიკალის დამატების რეაქციებში [14-15] და ასიმეტრულ კატალიზში [16]. სულფოქსიდის გამოყენება ზემოთჩამოთვლილ რეაქციებში გამოწვეულია სულფოქსიდების კონფიგურაციული სტაბილურობით ოთახის ტემპერატურაზე (ძირითადად სტაბილურია დაახლოებით 200°C-მდე) და ორივე ენანტიომერული ფორმის ხელმისაწვდომობით [17].

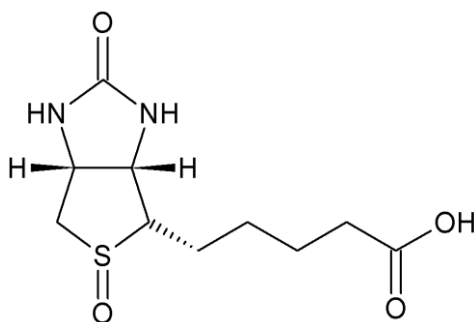
ბუნებრივ სულფოქსიდებს წარმოადგენს L-სულფორაფენი, (+)-L-ალიინი [18], ბიოტინი 1-სულფოქსიდი, S-მეთილ-L-ცისტეინსულფოქსიდი და სხვ. [19] მათგან, L-სულფორაფენი არის პირველად აღმოჩენილ ქირალური ნივთიერება, სადაც ნივთიერების ქირალობა განპირობებულია არა ნახშირბადის ატომით. ამჟამად მიმდინარეობს ინტენსიური კვლევები L-სულფორაფენის კიბოს და დეგენერაციული დაავადებების საწინააღმდეგო მოქმედების შესასწავლად [20-21].



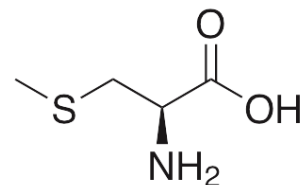
სულფორაფენი



(+)-L-ალიინი

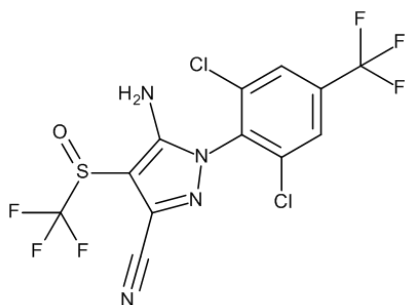


ბიოტინი 1-სულფოქსიდი

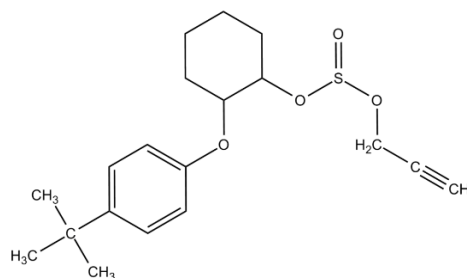


S-მეთილ-L-
ცისტეინსულფოქსიდი

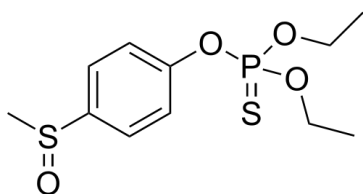
ზოგიერთი აგროქიმიური საშუალება, როგორცაა ფიპრონილი, პროპარგიტი, ფენსულფოთიონი, მეთიოკარბის სულფოქსიდი და სხვ. ქირალურ სულფოქსიდებს წარმოადგენს [22-25].



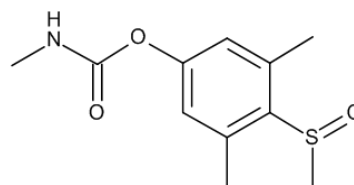
ფიპრონილი



პროპარგიტი

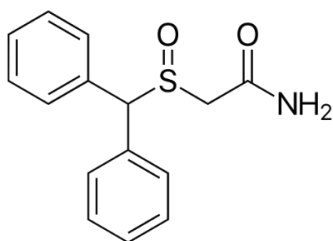


ფენსულფოთიონი

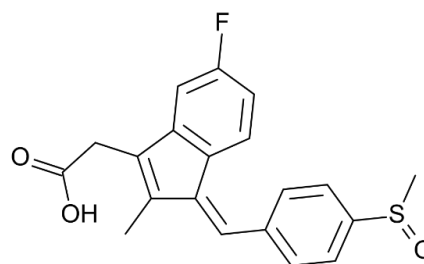


მეთიოკარბის სულფოქსიდი

ასევე, სულფინილის ჯგუფის შემცველი პრეპარატებია მოდაფინილი და სულინდაკი [26-27]. მოდაფინილი წარმოადგენს ნეიროსტიმულატორს, რომელიც გამოიყენება ნარკოლეპსიის სამკურნალოდ, ძილის და კვებითი აშლილობების დროს. სულინდაკი არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატია.



მოდაფინილი

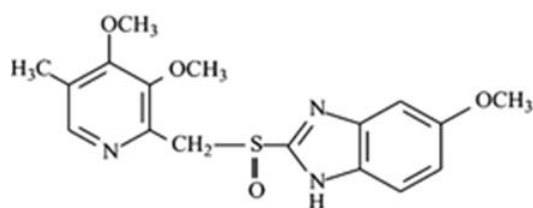


სულინდაკი

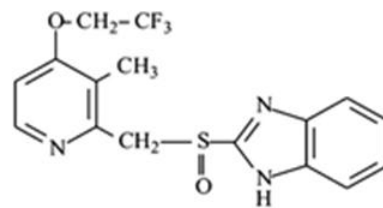
1.1.2 პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორები

პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორები წარმოადგენს სამკურნალო საშუალებების კლინიკურ-ფარმაკოლოგიურ ჯგუფს, რომელიც გამოიყენება

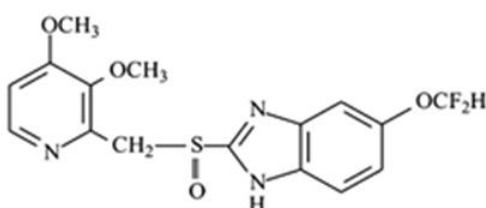
კუჭისა და თორმეტგოჯა ნაწლავის წყლულოვანი დაავადებების მკურნალობის მიზნით, რაც დაკავშირებულია *Helicobacter pylori*-ის არსებობასთან და კუჭის წვენის მომატებულ მჟავიანობასთან.



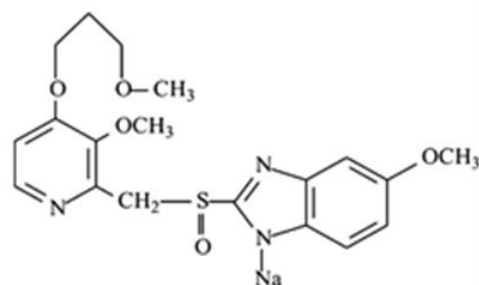
ომეპრაზოლი



ლანსოპრაზოლი



პანტოპრაზოლი



რაბეპრაზოლი

ნახ.1.3 პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორების წარმომადგენლების ქიმიური სტრუქტურები. ომეპრაზოლი, ლანსოპრაზოლი, პანტოპრაზოლი და რაბეპრაზოლი.

პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორები წარმოადგენს სუსტ ფუძეებს, რომლებიც აქტიურ ფორმას მჟავა არეში პროტონირების შედეგად იღებს. კუჭში მოხვედრისას ისინი გარდაიქმნება სულფენის მჟავად ან სულფენამიდად, რომელიც დისულფიდური ბმებით უკავშირდება კუჭის პარიეტული უჯრედების სეკრეტორული მემბრანის H^+/K^+ -ატფაზას, კერძოდ, მის ზედაპირზე ცისტეინის ნაშთების თიოლის ჯგუფებს, რითაც ახდენს H^+/K^+ -ატფაზას ბლოკირებას, შესაბამისად, H^+ -ის ტრანსპორტირების შეფერხებას პარიეტული უჯრედების მემბრანის გავლით და კუჭის წვენის მჟავიანობის შემცირებას. დისულფიდური ბმების კოვალენტური ბუნების გამო კომპლექსწარმოქმნის პროცესი შეუქცევადია, ხოლო მათი ინჰიბიტორული ეფექტი - ხანგრძლივი [28].

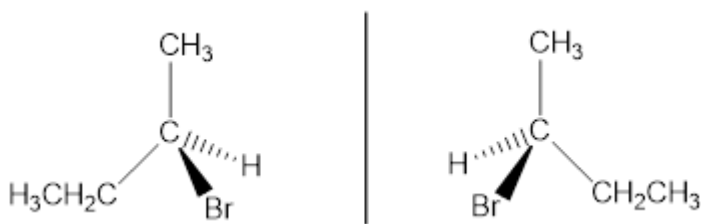
პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორების წარმომადგენლებია მაგალითად, ომეპრაზოლი, ლანსოპრაზოლი, პანტოპრაზოლი და რაბეპრაზოლი. მსგავსი სტრუქტურული აგებულების გამო (შეიცავს ბენზიმიდაზოლისა და პირიდინის ფრაგმენტების), მსგავსი ფარმაკოკინეტიკა და ფარმაკოდინამიკა ახასიათებს (ნახ. 1.3) [29]. ჯგუფის ახალი წარმომადგენლებია ენანტიომერულად სუფთა

აქტიური ნივთიერების შემცველი ესომეპრაზოლი, დესლანსოპრაზოლი და დექსრაბეპრაზოლი.

1.2 ქირალობა. ენანტიომერები

მოლეკულას (ან ნებისმიერ სხეულს), რომელსაც გააჩნია საკუთარ სტრუქტურასთან არათავსებადი / არაიდენტური სარკული გამოსახულება, *ქირალური* ეწოდება. სახელწოდება ბერძნული წარმოშობისაა, ქიროს (χειρ) ხელს ნიშნავს. მარჯვენა და მარცხენა ხელის მსგავსად, ქირალური მოლეკულა მისი სარკული გამოსახულების არაიდენტურია. შესაბამისად, საწყისი მოლეკულის სარკული გამოსახულება მისგან განსხვავებული მოლეკულაა. არაიდენტური სარკული გამოსახულების მოლეკულების წყვილს *ენანტიომერები* ეწოდება (enantíōs ბერძ. - საწინააღმდეგო) [30-31].

ნახ. 1.4-ზე გამოსახული 2-ბრომბუტანის ქირალობა განპირობებულია მის შემადგენლობაში შემავალი ოთხი განსხვავებული ჩამნაცვლებლის მქონე sp^3 ჰიბრიდიზებული ნახშირბადატომით. ასეთ ატომს *ქირალობის ცენტრს* უწოდებენ და ხშირად ვარსკვლავით აღნიშნავენ (*). ქირალობის ცენტრი, ნახშირბადატომის გარდა, შეიძლება იყოს სხვა ელემენტის ატომი, მაგალითად, გოგირდის, აზოტის, ფოსფორის ატომი და სხვ. ამ შემთხვევაში, ჯგუფების ტეტრაედრულ განლაგებას ცენტრალური ატომის გარშემო, და შესაბამისად, მოლეკულის ქირალობას, სამი განსხვავებული ჩამნაცვლებელი ჯგუფი და ერთი გაუზიარებელი ელექტრონული წყვილი განაპირობებს [32-38].



ნახ. 1.4.1-ბრომბუტანის ენანტიომერები

1.2.1 ოპტიკური აქტივობა

ოპტიკური აქტივობის აღმოჩენის ისტორია სითხეებში ჟან-ბატისტ ბიოს უკავშირდება (1815 წ), რომელიც მარტივი პოლარიმეტრის გამოყენებით

ზოგიერთი ნივთიერების ხსნარის მიერ ბრტყლადპოლარიზებული სინათლის შემობრუნების მოვლენას აკვირდებოდა[39].

ბრტყლად პოლარიზებული სინათლე ქირალური ნივთიერების ხსნარში გავლის დროს იცვლის პოლარიზაციის სიბრტყეს. ამ მოვლენას *ოპტიკური ბრუნვა* ეწოდება. ხოლო ნივთიერებებს, რომლებსაც ეს თვისება გააჩნია, *ოპტიკურად აქტიური*. თითოეული ენანტიომერის მოლეკულაში ატომების განსხვავებული ორიენტაციის გამო, ქიმიურ ბმებში მონაწილე ელექტრონები განსხვავებულად ურთიერეთქმედებს სინათლის ელექტრულ და მაგნიტურ ველთან. შესაბამისად, ენანტიომერები პოლარიზაციის სიბრტყეს ერთიდაიგივე კუთხით, მაგრამ განსხვავებული მიმართულებით აბრუნებს. ენანტიომერს, რომელიც სინათლეს საათის ისრის მოძრაობის მიმართულებით აბრუნებს, (+) ენანტიომერი, ან *დექსტროროტატორული (d)*, მარჯვნივმბრუნავი ეწოდა. ხოლო ენანტიომერს, რომელიც სინათლეს საათის ისრის მოძრაობის საწინააღმდეგო მიმართულებით აბრუნებს - (-) ენანტიომერი, ან *ლევოროტატორული (l)*, მარცხნივმბრუნავი [40-41]. თუმცა ეს ნომენკლატურა დაფუძნებულია ნივთიერების ოპტიკურ თვისებზე და არ გვამლევს ინფორმაციას მოლეკულის აბსოლუტური სტერეოქიმიური კონფიგურაციის შესახებ. ენანტიომერების კონფიგურაციის აღსანიშნავად შემოტანილია კან-ინგოლდ-პრელოგის ნომენკლატურა, რომელიც განხილულია პარაგრაფში 1.2.2.

ცალკეული ენანტიომერის მიერ სინათლის პოლარიზაციის სიბრტყის *ბრუნვის კუთხე* α დამოკიდებულია ოპტიკურად აქტიური ნივთიერების კონცენტრაციასა და სტრუქტურაზე, კიუვეტის სიგრძეზე, სინათლის ტალღის სიგრძეზე, გამხსნელზე და ტემპერატურაზე. გაურკვევლობის თავიდან აცილების მიზნით შემოტანილია *ხვედრითიბრუნვის* ცნება $[\alpha]$, რომელიც ოპტიკურად აქტიური მოლეკულის ფიზიკური მახასიათებელია და შემდეგნაირად გამოითვლება:

$$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = \frac{\alpha}{l \cdot c} \quad (1)$$

სადაც,

$[\alpha]$ - ხვედრითიბრუნვაა, უგანზომილებო სიდიდე;

α - ბრუნვის კუთხე, გრადუსი;

l - კიუვეტის სიგრძე, დმ;

c - ხსნარის კონცენტრაცია, გ/მლ;

D - ნატრიუმის ნათურის გამოსხივების D ზოლი, 589 ნმ.

ენანტიომერების თანაბარი რაოდენობის ნარევეს *რაცემატი*, ან *რაცემული ნარევი* ეწოდება და ნივთიერების დასახელებასთან წინ ($\pm$) პრეფიქსით გამოისახება. ვინაიდან, ენანტიომერების ხვედრითი ბრუნვა სიდიდით ტოლი, მაგრამ განსხვავებული ნიშნის სიდიდეებია, *რაცემატს* ოპტიკური აქტივობა არ გააჩნია.

1.2.2 R, S ნომენკლატურა

ენანტიომერების თანამედროვე, *R, S* ნომენკლატურის წესები ცნობილია კან-ინგოლდ-პრელოგის ნომენკლატურის სახელით [42]. ენანტიომერების წყვილის იდენტიფიცირების მიზნით:

1) ქირალობის ცენტრთან დაკავშირებულ ოთხ ჩამნაცვლებელ ჯგუფს ალაგებენ პრიორიტეტულობის მიხედვით, ყველაზე მაღალპრიორიტეტულ ჩამნაცვლებელ ჯგუფს პირველი რიგი ენიჭება, ხოლო ყველაზე დაბალ-პრიორიტეტულს - მე-4;

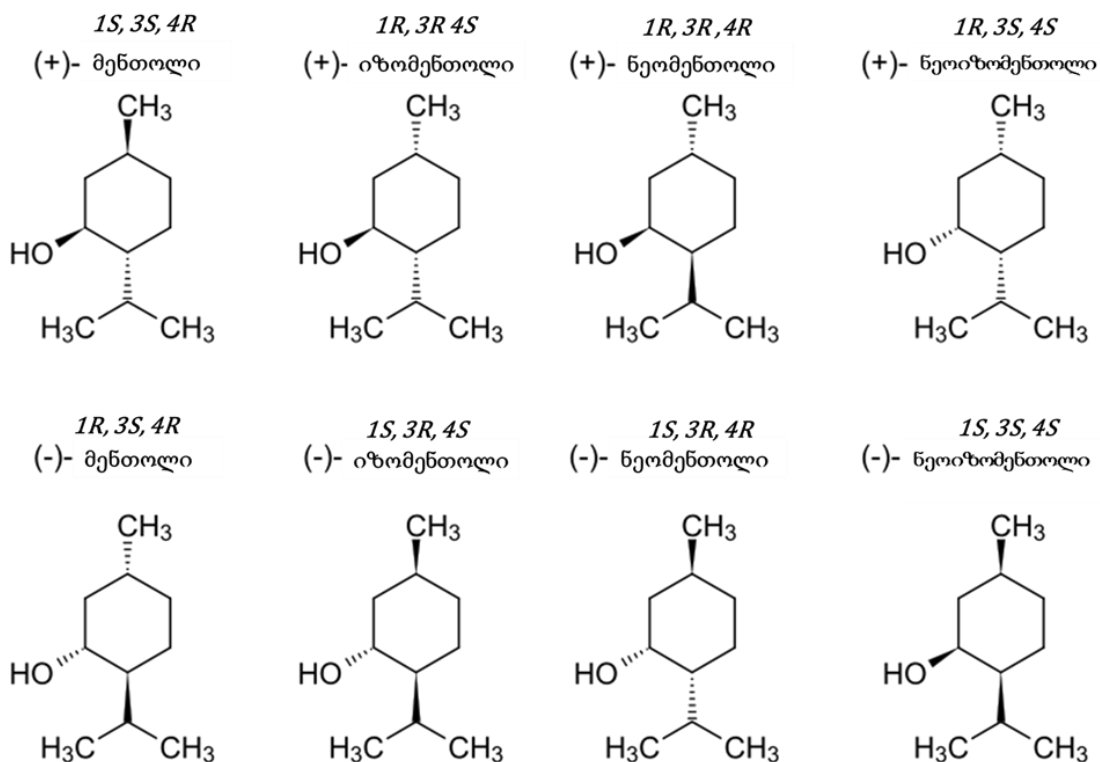
- ჯგუფების პრიორიტეტულობის შეფასების მიზნით, პირველ რიგში აფასებენ ჩამნაცვლებელი ჯგუფის პირველ ატომს, რომელიც უშუალოდ არის დაკავშირებული ქირალობის ცენტრთან. ატომთა პრიორიტეტულობა იზრდება ქიმიური ელემენტის ატომური ნომრის ზრდასთან ერთად. ხოლო ერთი და იმავე ელემენტის იზოტოპებიდან მაღალი პრიორიტეტულობა ენიჭება მაღალი მასური რიცხვის მქონე იზოტოპის ატომს. თუ ერთ-ერთი ჩამნაცვლებელი ელექტრონული წყვილია, მას აკუთვნებენ ყველაზე დაბალ პრიორიტეტს;
- თუ ჯგუფების პრიორიტეტულობა ვერ ისაზღვრება უშუალოდ პირველი ატომის შეფასებით, გადაწყვეტილებას იღებენ მასთან დაკავშირებული ატომების მიხედვით. თუ ამ ეტაპზეც ჯგუფების პრიორიტეტულობა თანაბრად იქნა შეფასებული, გადადიან მომდევნო ატომზე და ასე აგრძელებენ ჯგუფის პრიორიტეტულობის განსაზღვრამდე;
- როდესაც ქირალურ ცენტრთან მდგარი ატომები ჯერადი ბმებით უკავშირდება სხვა ატომებს, მაშინ ამ უკანასკნელთა რიცხვი ორმაგდება (ორმაგი ბმების შემთხვევაში) ან სამმაგდება (სამმაგი ბმების შემთხვევაში)

2) ჯგუფების პრიორიტეტულობის განსაზღვრის შემდგომ აკვირდებიან მოლეკულას ყველაზე დაბალპრიორიტეტული მე-4 ჩამნაცვლებლის

საპირისპირო მხრიდან, ისე რომ ყველაზე დაბალპრიორიტეტული ჯგუფი იმყოფებოდეს ფურცლის / ეკრანის სიბრტყის მიღმა. თუ დამკვირვებლისაკენ მიმართული ტეტრაედრის ტრიგონალურ ფუძეზე დარჩენილი სამი ჯგუფის პრიორიტეტულობა საათის ისრის მოძრაობის მიმართულებით მცირდება, თვლიან რომ მოლეკულას გააჩნია R კონფიგურაცია (ლათინური სიტყვისგან რექტუს - მარჯვენა), ხოლო თუ საათის ისრის საწინააღმდეგო მიმართულებით მცირდება - S კონფიგურაცია (ლათინური სიტყვისგან სინისტერ - მარცხენა) [43].

1.2.3 დიასტერეოიზომერები. ეპიმერები

როდესაც მოლეკულაში ერთზე მეტი ქირალობის ცენტრია, სტერეო-იზომერების რიცხვი ორზე მეტია და გამოითვლება მარტივი პრინციპით: n ქირალობის ცენტრის მქონე მოლეკულის *სტერეოიზომერების მაქსიმალური რიცხვი* 2^n -ის ტოლია. მაგალითისათვის, 2 ქირალური ცენტრის მქონე მოლეკულაში, ყოველი ქირალური ცენტრი შეიძლება იყოს R ან S აბსოლუტური კონფიგურაციით, და ჯამში, ქირალური ცენტრების კონფიგურაციის ოთხი კომბინაციით - RR , SS , RS და SR . მათგან RR და SS , RS და SR მოლეკულებს საწინააღმდეგო კონფიგურაცია გააჩნია, ამიტომ ენანტიომერების წყვილს წარმოადგენს. ხოლო RR და RS სტერეოიზომერები არ არის ერთმანეთის სარკისებრი გამოსახულების მქონე მოლეკულები. მათ *დიასტერეოიზომერები* ეწოდება. დიასტერეოიზომერებს წარმოადგენს ასევე SS და SR იზომერები. ანუ, დიასტერეოიზომერები არის ისეთი სტერეოიზომერები, რომლებსაც გააჩნია საწინააღმდეგო კონფიგურაცია ზოგიერთ, მაგრამ არა ყველა ქირალობის ცენტრთან. დიასტერეოიზომერების ერთ-ერთ სახეობას წარმოადგენს *ეპიმერები*, სადაც კონფიგურაციის ცვლილებას ადგილი აქვს ქირალობის მხოლოდ ერთ ცენტრთან. დიასტერეოიზომერებს მსგავსი, მაგრამ არაიდენტური ქიმიური თვისებები და განსხვავებული ფიზიკური თვისებები ახასიათებს [44].



ნახ. 1.5. მენტოლის სტერეოიზომერები.

მაგალითად, მენტოლს, სამი ქირალობის ცენტრის გამო, 8 სტერეოიზომერი გააჩნია (ნახ. 1.5). ნახაზზე ვერტიკალურ ხაზზე განლაგებულია ენანტიომერების 4 წყვილი. არავერტიკალურ ხაზზე განლაგებული სტერეოიზომერები დიასტერეოიზომერებს წარმოადგენს. მათგან, (+)-იზომენტოლი (+)-მენტოლის ეპიმერს წარმოადგენს, რადგან კონფიგურაციის ცვლილება მოხდა მხოლოდ ერთ ქირალობის ცენტრთან - მე-4 ნახშირბადატომთან. ასევე, მაგალითად, (+)-მენტოლისა და (-)-ნეოიზომენტოლის წყვილი ეპიმერებს წარმოადგენს (კონფიგურაციის ცვლილება C 1-თან) და სხვ.

1.3 ქირალური სამკურნალო საშუალებები

სამკურნალო საშუალების ფარმაცოლოგიური აქტივობა აიხსნება მათი მოლეკულების ურთიერთქმედებით უჯრედის მემბრანაზე ან ციტოპლაზმაში არსებულ რეცეპტორებთან. ბიოლოგიურ სისტემაში რეცეპტორებთან ურთიერთქმედებს ენდოგენური მოლეკულები (ჰორმონები, ნეირომედიატორები), ანუ ლიგანდები, რომლებიც განაპირობებს უჯრედის ბუნებრივ რეაქციას და ბიოქიმიური რეაქციების ინიცირებას/გენერირებას.

ეგზოგენური ნივთიერებები, ანუ სამკურნალო ნივთიერებები, მსგავსი მოლეკულური აგებულების და ელექტრონული სიმკვრივის გადანაწილების გამო, წარმოქმნის კომპლექსებს, რომლებიც ახდენს ენდოგენური მოლეკულების იმიტირებას და იწვევს შესაბამის უჯრედულ რეაქციას (აგონისტები), ან რეცეპტორების ბლოკირებას (ანტაგონისტები). აღსანიშნავია, რომ წამლების ასეთი ურთიერთქმედება რეცეპტორებთან ხშირად სელექტიურია, ანუ წამლის ფარმაკოლოგიური აქტივობა თავს იჩენს მაშინ, როდესაც რეცეპტორის და წამლის მოლეკულები ხასიათდება კომპლემენტურობით [45-53].

რაცემული სახით არსებულ ქირალურ პრეპარატში შემავალი ენანტიომერები განსხვავებულ ფარმაკოლოგიურ აქტივობას ავლენს, ვინაიდან რეცეპტორები შერჩევითად, სხვადასხვა სიძლიერით ურთიერთქმედებს რაცემული ნარევის ცალკეულ ენანტიომერებთან. მაგალითად, დექსეტიმიდს გააჩნია 10 000-ჯერ მეტი სწრაფვა მუსკარინული აცეტილქოლინის რეცეპტორისადმი, და შესაბამისად მეტი ფარმაკოლოგიური აქტივობა, ვიდრე მის ენანტიომერულ ანტიპოდს - ლევეტიმიდს [46].

რაცემული პრეპარატის ენანტიომერული წყვილიდან უფრო მაღალი ფარმაკოლოგიური აქტივობის ენანტიომერი *ეუტომერის*, ხოლო მისი ანტიპოდი - *დისტომერის* სახელითაა ცნობილი. თუმცა, ხშირია შემთხვევები, როდესაც ენანტიომერებს მკვეთრად განსხვავებული ბიოლოგიური აქტივობა, მათ შორის ფარმაკოკინეტიკა, ფარმაკოდინამიკა და ტოქსიკურობა ახასიათებს [54-59].

1992 წელს ამერიკის საკვები პროდუქტებისა და წამლის ადმინისტრაციამ (FDA) გამოსცა რეგულაცია ენანტიომერულად სუფთა სამკურნალო საშუალებების შემუშავების შესახებ [60], რასაც 1993 წელს მოყვა მსგავსი ევროპული კანონპროექტი [61]. მსგავსი რეგულაციები არ კრძალავს პრეპარატების რაცემატის სახით წარმოებას, თუმცა მოითხოვს რაცემული პრეპარატების შემადგენელი ენანტიომერების ცალკეულ დახასიათებას და შრომატევადი კვლევების ჩატარებას. ამიტომ, დღესდღეობით, სუფთა ენანტიომერულ პრეპარატებთან ერთად, ბაზარზე ისევ არსებობს და გამოიყენება პრეპარატები რაცემატის სახით.

სუფთა ენანტიომერული პრეპარატების გამოყენება, შედარებით მარტივი ფარმაკოლოგიური პროფილის გამო, ზრდის პრეპარატის უსაფრთხოებას და ეფექტურობას. კლინიკურმა კვლევებმა არაერთგზის დაადასტურა მრავალი ენანტიომერულად სუფთა ენანტიომერის უპირატესობა მის რაცემულ ფორმასთან შედარებით. მხოლოდ გამონაკლისის სახით არსებობს რამდენიმე

რაცემული პრეპარატი, რომლებიც თანაბრად ბიოაქტიურ ენანტიომერებს შეიცავს (მაგალითად, ციკლოფოსფამიდი, ფლეკაინიდი, ფლუოქსეტინი). ენანტიომერების განსხვავებული სწრაფვის გამო ბიოლოგიური რეცეპტორებისადმი, უმეტეს შემთხვევებში ისინი განსხვავებულ ბიოლოგიური აქტივობით, მათ შორის ტოქსიკურობით ხასიათდება [56-58].

მაგალითად, ყველა ბეტა-ბლოკატორების მარცხნივმბრუნავი იზომერი გაცილებით აქტიურია მის ენანტიომერულ ანტიპოდთან შედარებით, მათ შორის S(-)-პროპრანოლოლი 100-ჯერ მეტი ბიოლოგიური აქტივობით ხასიათდება მის R(-) ანტიპოდთან შედარებით [63]. ასევე, კალციუმის არხის ბლოკატორი S(-)-ვერაპამილის აქტივობა 10-20-ჯერ მაღალია R(-)-ვერაპამილის აქტივობაზე. თუმცა, R(-)-ვერაპამილი შესაძლოა გამოყენებული იქნას სხვა მიზნებისთვისაც, კერძოდ, კიბოს ქიმიოთერაპიის დროს წამლების მიმართ რეზისტენტობის მოდიფიცირებისთვის [64-65]. საანესთეზიო და ტკივილგამაყუჩებელი საშუალება კეტამინის S(+)-იზომერი, ესკეტამინი უფრო ეფექტური და ნაკლებად ტოქსიკურია მის ანტიპოდთან შედარებით. პარკინსონის დაავადების საწინააღმდეგო პრეპარატი დოფა (დიჰიდროქსი-3,4-ფენილალანინი) დღეს მხოლოდ ენანტიომერულად სუფთა პრეპარატის - ლევოდოფას სახით გამოიყენება, მისი (+) ენანტიომერის მაღალი ტოქსიკურობის გამო (იწვევს აგრანულოციტოზს) [66-67].

1.4 ენანტიომერულად სუფთა სულფოქსიდები და მათი მიღების გზები

რაცემული პრეპარატების მიმართ გამკაცრებული რეგულაციების და ენანტიომერულად სუფთა პრეპარატების წარმოების მოთხოვნის გაზრდის შემდეგ განსაკუთრებით აქტუალური გახდა ენანტიომერულად სუფთა ქირალური ნივთიერებების, მათ შორის სულფოქსიდების, მიღების გზების მოძიების საკითხი.

ენანტიომერულად სუფთა სულფოქსიდების მიღების ორი ძირითადი გზა არსებობს:

- ასიმეტრული სინთეზი;
- ენანტიომერების დაყოფა, მათ შორის ქირალური ქრომატოგრაფიის მეთოდებით.

1.4.1 სულფოქსიდების ასიმეტრული სინთეზი

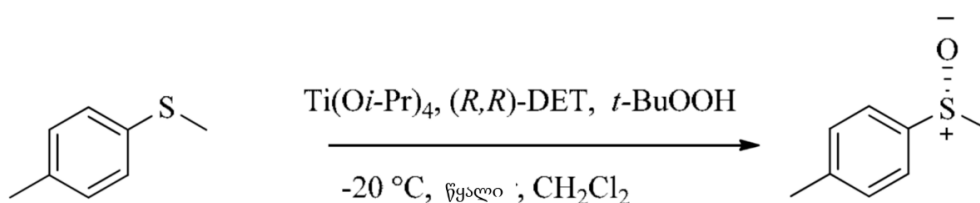
ასიმეტრული სინთეზი, შეიძლება მიღწეული იქნას სულფიდების ენანტიოსელექტიური დაჟანგვით და ნუკლეოფილური ჩანაცვლებით გოგირდის ატომთან [68-71].

სულფიდების ენანტიოსელექტიური დაჟანგვა ენანტიომერულად სუფთა სულფოქსიდების მიღების ერთ-ერთ ყველაზე გამოყენებადი მეთოდია. მეთოდის პოპულარობა განპირობებულია იმ ფაქტით, რომ ერთიდაიგივე მეთოდი შეიძლება გამოყენებული იქნას განსხვავებული სტრუქტურის სულფიდების დასაჟანგად. დაჟანგვის ზოგიერთი მეთოდი გამოიყენება სამრეწველო მასშტაბითაც [69].

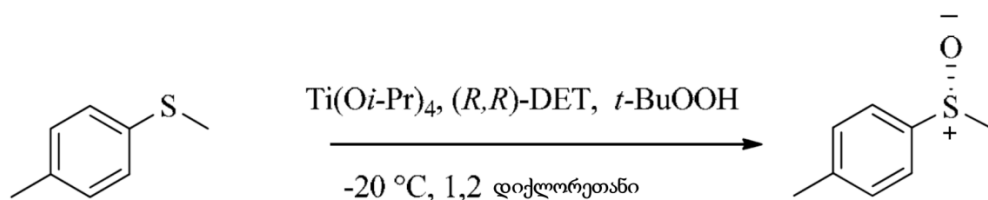
სულფიდების ასიმეტრული დაჟანგვა პირველად ჩატარებულია პეროქსიმჟავების გამოყენებით, თუმცა მიღებული პროდუქტის ენანტიომერულმა სიჭარბემ დაახლოებით 10 % შეადგინა [72-73]. მას შემდეგ შემოთავაზებულია დაჟანგვის ძალიან ბევრი პრაქტიკული და ეფექტური მეთოდი [74-75].

სულფიდების ჟანგვის მეტალის მიერ კატალიზებული ასიმეტრული რეაქციები

პირველად მეტალის მიერ კატალიზებული სულფიდების ასიმეტრული ჟანგვის რეაქციები ჩატარებული იქნა 1984 წელს კაგანის [76] (სქემა 1) და მისგან დამოუკიდებლად მოდენას [77] მიერ (სქემა 2). ორივე მეთოდი დამყარებულია შარპლესის ასიმეტრული ეპოქსიდაციის რეაქციაზე [78] დატარდებატიტანის კატალიზატორის გამოყენებით, რეაგენტ დიეთილტარტრატისთანაობისას (DET), -20°C ტემპერატურაზე. დამჟანგავ რეაგენტად გამოიყენება მესამეული-ბუტილის ჰიდროპეროქსიდი (TBHP). განსხვავება იმაში მდგომარეობს, რომ კაგანის რეაქცია მიმდინარეობს დიქლორმეთანის არეში წყლის დამატებით, ხოლო მოდენას რეაქცია - დიქლორეთანში წყლის დანამატის გარეშე.

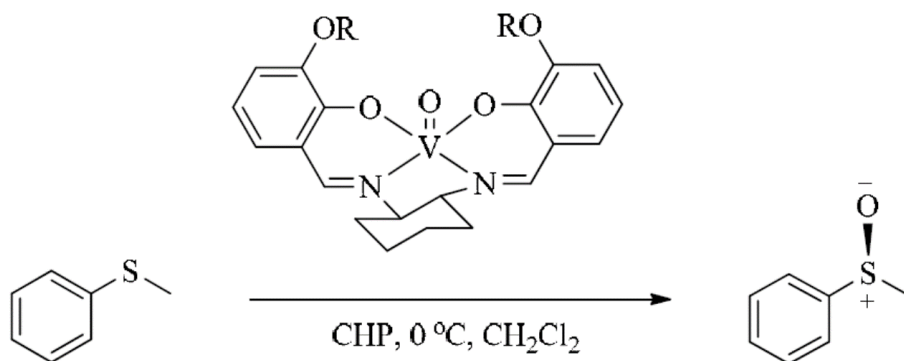


სქემა 1.



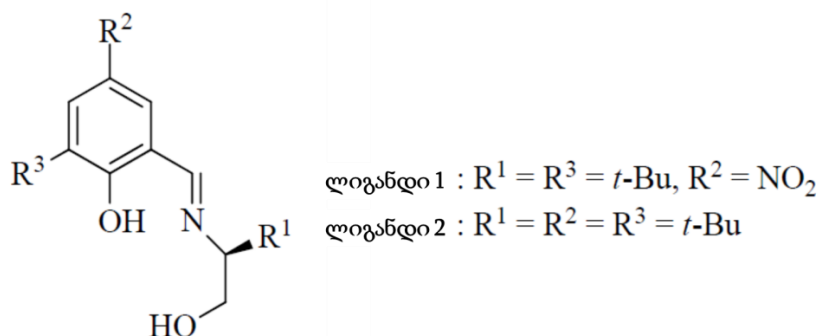
სქემა 2.

სულფიდების ასიმეტრული ჟანგვის რეაქციებში ტიტანის კატალიზატორებთან ერთად ფართოდ გამოიყენება ვანადიუმის კატალიზატორები. ფუჯიტას მიერ 1980 წელს [79] პირველად იქნა გამოყენებული ვანადიუმის კატალიზატორი, კერძოდ, ვანადიუმის შიფის ფუძის კომპლექსი, დამჟანგავ რეაგენტად გამოყენებული იყო კუმოლის ჰიდროპეროქსიდი (CHP) (სქემა 3). რეაქციის პროდუქტის ენანტიომერულმა სიჭარბემ 40 % შეადგინა.



სქემა 3.

მას შემდეგ სხვადასხვა ავტორის მიერ [80-82] შემოთავაზებულია განსხვავებული შედგენილობის შიფის ფუძეების საფუძველზე მომზადებული ვანადიუმის კატალიზატორები. შესწავლილია შიფის ფუძის ლიგანდის ჩანაცვლების ოპტიმალური პოზიციები [83]:



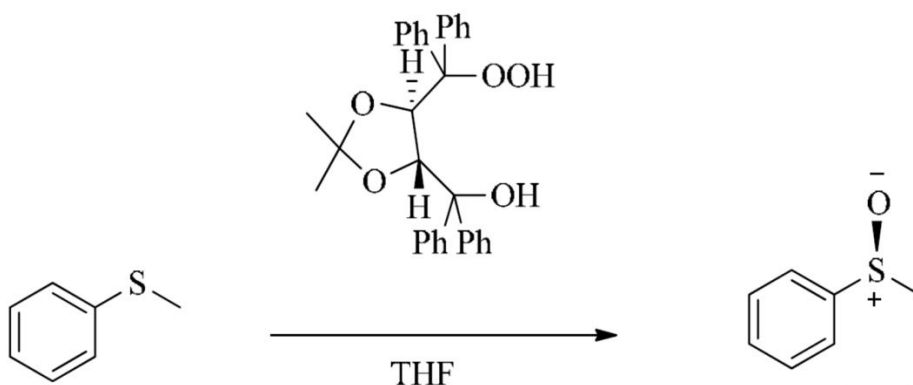
ტიტანის და ვანადიუმის კატალიზატორების გარდა, ასევე წარმატებით გამოიყენება მანგანუმის, რკინის, სპილენძის, ვოლფრამის, ოსმიუმის, მოლიბდენის და ალუმინის კატალიზატორები.

ქირალური დამჟანგავები

ქირალური პეროქსიძეგები. სულფიდების ასიმეტრული დაჟანგვის ადრეული მცდელობები ჩატარებულია პეროქსიძეგების გამოყენებით [72]. ფოლის [84] მიერ შესწავლილია ოპტიკურად აქტიური პეროქსიძეგების გამოყენება ასიმეტრული დაჟანგვის რეაქციებში, თუმცა რეაქციის სასურველი გამოსავლიანობა იქნა მიღწეული.

1977 წელს პირკლესა და რინალდის მიერ გამოქვეყნებულ შრომაში [85] დამჟანგავ რეაგენტად გამოყენებულია მონოპეროქსი ქაფურის მჟავას (MPCA) ცაკლეული ენანტიომერი. პირკლეს მოსაზრებით, მონოპეროქსი ქაფურის მჟავას ენანტიომერებს დაჟანგვის რეაქციებში ურთიერთსაწინააღმდეგო სტერეოსელექტიურობა უნდა გამოეწვივინათ, რაც დადასტურდა მისი ექსპერიმენტით.

ქირალური ჰიდროპეროქსიდები. აოკისა და თანაავტორების მიერ [86] სულფიდების ასიმეტრული დაჟანგვისთვის გამოყენებული იყო (4R,5R)-5-[(ჰიდროპეროქსიდიფენილ)მეთილ]-2,2-დიმეთილ-1,3-დიოქსოლან-4-ილ}დიფენილმეთანოლი. მიღებული იქნა მაღალი ენანტიომერული სისუფთავის პროდუქტი, ენანტიომერულმა სიჭარბემ 86 % შეადგინა, ხოლო რეაქციის გამოსავლიანობამ - 73 %.



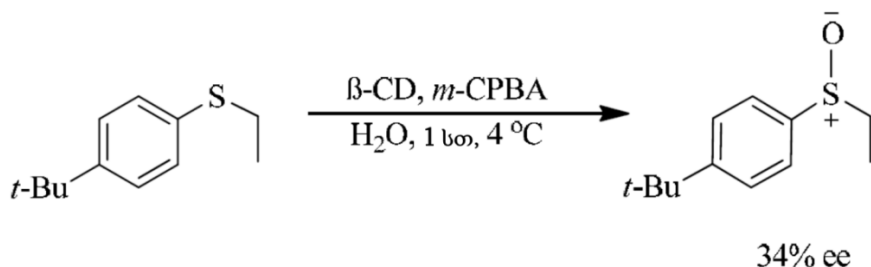
სქემა 4.

ქირალური კატალიზატორები

პირველი ნაშრომი სულფიდების ასიმეტრულ სინთეზში ქირალური კატალიზატორის გამოყენების შესახებ გამოქვეყნებულია პიტმანის მიერ [87]. ექსპერიმენტში დამუანგავ რეაგენტად გამოყენებულია იოდი, ხოლო D-2-მეთილ-2-ფენილსუქცინატი, როგორც ბუფერი.

ციკლოდექტრინები. სურენდრასა და თანაავტორების მიერ შესწავლილია ციკლოდექტრინების მიერ კატალიზებული სულფიდების დაჟანგვის რეაქციები [88]. კატალიზატორად გამოყენებული იყო β -ციკლოდექტრინი (β -CD), ხოლო დამუანგავ რეაგენტად - N-ბრომსუქცინატი (NBS). მიუხედავად იმისა, რომ რეაქციის ენანტიოსელექტიურობა დაბალია (პროდუქტის ენანტიომერული სიჭარბე 10 %-ზე ნაკლებია), რეაქცია მიმდინარეობს რბილ პირობებში და შემდგომი ოპტიმიზაციით შესაძლებელია უკეთესი შედეგების მიღწევა.

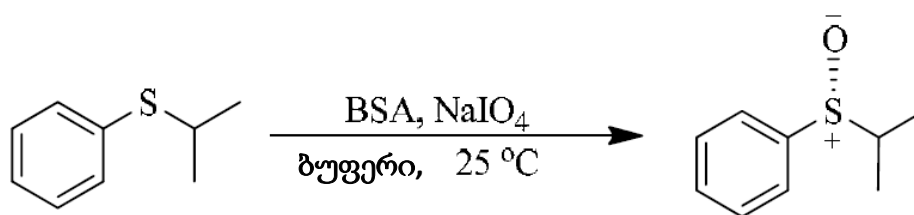
სქემაზე მითითებული პირობების გამოყენებით შესაძლებელი გახდა გაცილებით მაღალი ენანტიომერული სისუფთავის პროდუქტის მიღება (სქემა 5). დამუანგავ რეაგენტად გამოყენებულია 3-ქლორპერბენზოის მჟავა (m-CPBA) [89]:



სქემა 5.

3-ქლორპერბენზოის მჟავას გარდა შესწავლილია β -ციკლოდექტრინის მიერ კატალიზებული რეაქციები სხვა დამჟანგავი რეაგენტების - წყალბადის პეროქსიდის, *მესამეული*-ბუტილის ჰიდროპეროქსიდის და (დიაცეტოქსიოდ) ბენზოლის $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ გამოყენებით [90]. თუმცა მიღებული პროდუქტის ენანტიომერულმა სიჭარმემ მხოლოდ 30 % შეადგინა.

ხარის შრატის ალბუმინი. სუგიმოტოს მიერ განხორციელებულია რიგი არომატული სულფიდების დაჟანგვის რეაქციები *ხარის შრატის ალბუმინის* თანაობისას [91]. დამჟანგავ რეაგენტად გამოყენებულია ნატიუმის მეტაპერიოდატი. სქემა 6-ზე გამოსახული რეაქციით მიღებული იქნა მაღალი ენანტიომერული სისუფთავის სულფოქსიდი (ენანტიომერული სიჭარბე 81 %).



სქემა 6.

ვინაიდან *ხარის შრატის ალბუმინის* მოქმედება სპეციფიურია და გამოსადეგიამხოლოდ ზოგიერთი სუბსტრატისთვის, მან ფართო გამოყენება ვერ მოიპოვა სულფიდების ასიმეტრულ სინთეზში.

1.5 ენანტიომერული ნარევების დაყოფის მეთოდები

1849 წელს ლუი პასტერმა პირველმა განახორციელა ენანტიომერების გამოყოფა რაცემული ნარევიდან და მათი ოპტიკური აქტივობის შესწავლა. კერძოდ, მან შეისწავლა ღვინის ფერმენტაციის და დამკვლელების დროს გამოყოფილი კრისტალები, ნატრიუმ-ამონიუმის ტარტრატი. მიკროსკოპით შესწავლისას აღმოჩნდა, რომ *რაცემის* მჟავა (ღვინის მჟავას ძველი სახელწოდება), შედგება ორი განსხვავებული ფორმის კრისტალებისგან, რომლებიც ფორმით ერთმანეთის სარკულ გამოსახულებს წარმოადგენს. პასტერმა დიდი ძალისხმევით შედეგად მექანიკურად შეძლო განსხვავებული კრისტალების ერთმანეთისგან გამოცალკავება. კრისტალების შესწავლის შედეგად, ლუი პასტერმა პირველმა დაადგინა, რომ გასხვავებულ კრისტალებს აბსოლუტურად იდენტური ფიზიკური და ქიმიური თვისებები გააჩნდა, გარდა

მათი ხსნარების მიერ პოლარიზებული სინათლის შემობრუნების კუთხის ნიშნისა [92].

დღეისათვის არსებული ენანტიომერების დაცილების ხერხები შეიძლება დავყოთ *არაპირდაპირი* და *პირდაპირი დაყოფის* მეთოდებად.

- *დაყოფის არაპირდაპირ მეთოდს* წამოადგენს მჟავურ-ფუძური რეაქციის საფუძველზე ენანტიომერების გადაყვანა დიასტერეომერულ ფორმაში და შემდგომი დაყოფა კრისტალიზაციით ან აქირალური ქრომატოგრაფიით. მეთოდის ნაკლს წარმოადგენს ის ფაქტი, რომ მისი გამოყენება მხოლოდ შეზღუდული რაოდენობის ნივთიერებებისთვის არის შესაძლებელი [93].

- *პირდაპირი დაყოფის* ერთ-ერთ კლასიკურ მეთოდს წარმოადგენს ენანტიომერების ფერმენტული დაყოფა [94]. მეთოდის არსი მდგომარეობს იმაში, რომ ბიოლოგიური უჯრედის ან გამოყოფილი ფერმენტის საშუალებით ხდება ერთ-ერთი ენანტიომერის გარდაქმნა და მოცილება რაცემული ნარევიდან.

- დღესდღეობით, ენანტიომერების დაყოფის ყველაზე გავრცელებულდა ეფექტურ საშუალებას წარმოადგენს დაყოფის ქრომატოგრაფიული მეთოდები *ქირალური სელექტორების* გამოყენებით. ქრომატოგრაფიულ მეთოდებს შორის გამორჩეულია *გაზური* [95-97], *მაღალეფექტური სითხური* [98-99] და *ზეკრიტიკული სითხეების ქრომატოგრაფია* [100-101]. დაყოფის ქრომატოგრაფიულ მეთოდებს კონკურენციას უწევს *კაპილარული ელექტროფორეზი* [102].

1.5.1 დაყოფის ქრომატოგრაფიული მეთოდის ზოგადი მიმოხილვა

ქრომატოგრაფია არის ნარევის შემადგენელი კომპონენტების გადანაწილების პროცესი ორ, *უძრავ* და *მოძრავ ფაზას* შორის [103-110].

უძრავი ფაზა წარმოადგენს ფოროვანი და აქტიური ზედაპირის მქონე მყარ ნივთიერებას ან მყარ სარჩულზე / სვეტის კედლებზე დაფენილ თხევად ნივთიერებას.

მოძრავი ფაზა შეიძლება იყოს თხევადი ან აირადი ნივთიერება. აირადი მოძრავი ფაზა გამოიყენება *გაზურ ქრომატოგრაფიაში*, ხოლო თხევადი - *სითხურ ქრომატოგრაფიაში*, მაგალითად, *ქაღალდის, თხელფენოვანი, სვეტური, მაღალეფექტური* და *ზეკრიტიკული სითხეების ქრომატოგრაფია*.

სითხური ქრომატოგრაფიის აღმოჩენა უკავშირდება მიხაილ ცვეტს, ვინც 1900-იან წლებში პირველად დაყო ნარევი შემადგენელ კომპონენტებად [112-

113]. ცვეტმა უძრავ ფაზად გამოიყენა მინის სვეტში ჩატვირთული ფხვნილოვანი კალციუმის კარბონატი, რომელშიც ჩატვირთა ნარევი (ფოთლის ექსტრაქტი) და გაატარა მოძრავი ფაზა. ნარევის შემადგენელი ნივთიერებების ნაწილაკები განსხვავებული ქიმიური ბუნების გამო უძრავი ფაზის ნაწილაკებთან განსხვავებულად ურთიერთქმედებდა. შედეგად იმ ნივთიერების ნაწილაკები, რომლებიც სუსტად ურთიერთქმედებდა უძრავ ფაზასთან სწრაფად ელუირდა სვეტიდან, ხოლო რომლებიც ძლიერად - შესაბამისად, გვიან. ნივთიერების სხვადასხვა სიჩქარით ელუირების შედეგად, ცვეტმა სვეტში სხვადასხვა ფერის ზოლები მიიღო. მან ცალკეული ფერადი უბანი ცალკეულ ნივთიერებას მიაკუთვნა და მეთოდს ქრომატოგრაფია უწოდა (ბერძნულად *ქრომა* ფერს ნიშნავს, ხოლო *გრაფია* აღწერას). დღეისათვის სითხური ქრომატოგრაფია ანალიზური ქიმიის ერთ-ერთ უმძლავრეს იარაღად იქცა.

ქრომატოგრაფიული პროცესის ჩატარების პრინციპის მიხედვით განასხვავებენ *ელუენტურ*, *გამოძევებით* და *ფრონტალურ* ქრომატოგრაფიას. მათგან ელუენტური ქრომატოგრაფია ყველაზე გავრცელებულია.

ელუენტური ქრომატოგრაფიის დროს ქრომატოგრაფიულ სვეტში ატარებენ სუფთა მოძრავ ფაზას, რომელიც ხასიათდება ყველაზე დაბალი ადსორბციული უნარით საანალიზო კომპონენტებთან შედარებით. სვეტის ზედა ნაწილში შეჰყავთ საანალიზო ნარევი, რომლის შემადგენელი კომპონენტები უძრავი ფაზის ფენაში მოხვედრისას მასზე სორბირდება. ადსორბციის და დესორბციის ეტაპების მრავალჯერადი განმეორების შედეგად საანალიზო ნიმუშის შემადგენელი კომპონენტები მოძრავ ფაზასთან ერთად გადაადგილდება ქრომატოგრაფიული სვეტის გასწვრივ.

ქრომატოგრაფიული მეთოდის თავისებურებას წარმოადგენს მოძრავ ფაზაში გახსნილი კომპონენტების უძრავი ფაზის ზედაპირზე მრავალჯერადი ადსორბცია-დესორბციის პროცესის განმეორებადობა. დროის გარკვეულ მომენტში მყარდება დინამიკური წონასწორობა უძრავ და მოძრავ ფაზებში გადანაწილებული ნივთიერების კონცენტრაციებს შორის. გადანაწილების მუდმივა შემდეგნაირად გამოისახება:

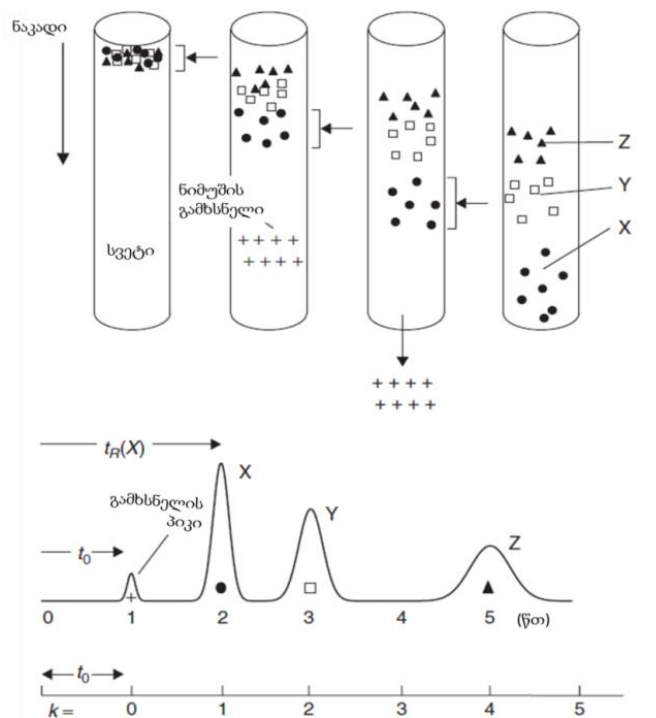
(2)

$$K = \frac{C_{\text{სტ}}}{C_{\text{ფ}}}$$

სადაც, $C_{\text{სტ}}$ - ნივთიერების კონცენტრაცია უძრავ (სტაციონარულ) ფაზაში;

$C_{\text{ფ}}$ - ნივთიერების კონცენტრაცია მოძრავ ფაზაში.

ნარევის დასაყოფად საჭიროა ქრომატოგრაფიული პირობების შერჩევა იმგვარად, რომ ნარევის შემადგენელ თითოეულ კომპონენტს გააჩნდეს განსხვავებული გადანაწილების მუდმივას მნიშვნელობა. შედეგად, ნარევის კომპონენტები სხვადასხვა სიჩქარით გაივლის ქრომატოგრაფიულ სვეტში, რადგან სხვადასხვა დროის მონაკვეთს დაჰყოფს უძრავ ფაზაში. გამოცალკავებული კომპონენტები ქმნის ზონებს ქრომატოგრაფიულ სვეტში, რომლებიც დროის განსხვავებულ მონაკვეთში ელუირდება სვეტიდან (ნახ.1.6) [106].



ნახ.1.6. ნარევის (კომპონენტები: $X + Y + Z$) ქრომატოგრაფიული დაყოფის პროცესი.

1.5.2 გაზური ქრომატოგრაფია

პირველად ენანტიომერების დაყოფა ინსტრუმენტული მეთოდით განხორციელებული იქნა 1966 წელს გაზური ქრომატოგრაფიის (გქ) მეთოდით გილ-ავისა და თანამშრომლების მიერ [96]. მას შემდეგ, გაზური ქრომატოგრაფიული დაყოფის მეთოდში გამოყენებული ქირალური სელექტორების ტიპები საკმაოდ დაიხვეწა და განვითარდა.

გაზური ქრომატოგრაფიის მეთოდში ქირალური გარჩევითობა დაფუძნებულია ქირალური სტაციონარული ფაზისა და სამუშაო ტემპერატურის შერჩევაზე. დღესდღეობით, გაზური ქრომატოგრაფიით

ენანტიომერების დასაყოფად ორი მიდგომაა გამოყენებული: პირდაპირი მიდგომისას ენანტიომერების დაყოფა ხდება ქირალური სტაციონარული ფაზების გამოყენებით, ხოლო არაპირდაპირი მიდგომის დროს ხდება საანალიზო ენანტიომერების ნარევის დერივატიზაცია ენანტიომერულად სუფთა ქირალური დანამატით და ხდება მიღებული დიასტერეომერების ანალიზი სტანდარტული არაქირალური სტაციონარული ფაზების გამოყენებით. ასევე გამოიყენება ორგანოზომილებიანი გაზური ქრომატოგრაფია: სხვადასხვა სტაციონარული ფაზების მქონე სვეტების კონფიგურაციების გამოყენება ერთ ანალიზში. გაზური ქრომატოგრაფიის მაღალი ეფექტურობა საშუალებას იძლევა ერთ ანალიზში დაიყოს არა მარტო ენანტიომერები, არამედ აქირალური მინარევები და დამაბინძურებლები, ანუ ხდება არა მარტო ქირალური, არამედ ქიმიური დაყოფაც.

გაზური ქრომატოგრაფიის უპირატესობას წარმოადგენს გამოყენებული სვეტების მაღალი ეფექტურობა, ანალიზის სისწრაფე, სვეტის გაწონასწორების მცირე დრო და ხელსაწყო მას-სპექტრომეტრთან შეუღლების შესაძლებლობის სიმარტივე. მეთოდი გამოირჩევა სიმარტივით, მგრძნობიარობით და განმეორებადობით.

გაზური ქრომატოგრაფია წარმატებით გამოიყენება დაბალი მოლეკულური მასის მქონე აქროლადი ნივთიერებებისთვის, ხოლო მაღალი მოლეკულური მასის მქონე არააქროლადი ნივთიერებებისთვის მისი გამოყენება შეზღუდულია [114].

1.5.3 ზეკრიტიკული სითხეების ქრომატოგრაფია

მოძრავ ფაზად ზეკრიტიკული სითხეების გამოყენების უპირატესობები ქრომატოგრაფიაში პირველად აღწერილია 1950-იან წლებში კლესპერისა და თანამშრომლების მიერ [115], ხოლო ქირალურ ქრომატოგრაფიაში ის პირველად იქნა გამოყენებული 1985 წელს კაუდის და თანაავტორების მიერ [116]. დღეისათვის ზეკრიტიკული სითხეების ქრომატოგრაფიას (ზკსქ) მნიშვნელოვანი ადგილი უჭირავს ენანტიომერების დაყოფის ტექნიკაში.

ზეკრიტიკული სითხეების ქრომატოგრაფიის მეთოდს გააჩნია მსგავსება როგორც გაზურ, ისე სითხურ ქრომატოგრაფიასთან, თუმცა მათგან განსხვავებით ზკსქ-ში გადამწყვეტ როლს მოძრავი ფაზის სიმკვრივე და სიბლანტე ასრულებს. მეთოდში მოძრავ ფაზად გამოყენებულია ზეკრიტიკული სითხე, რომლის წნევა და ტემპერატურა ფაზურ დიაგრამაზე კრიტიკულ

წერტილზე მაღლაა. ზეკრიტიკულ მდგომარეობაში, სითხის დაბალი სიბლანტის გამო, იზრდება დიფუზიის კოეფიციენტის მნიშვნელობა, რაც დადებით გავლენას ახდენს მოძრავი ფაზის სიჩქარეზე და ნივთიერებათა დაყოფის ეფექტურობაზე.

მოძრავ ფაზად ყველაზე ხშირად გამოიყენება ზეკრიტიკული ნახშირბადის დიოქსიდი. ამის მიზეზია ნახშირბადის დიოქსიდის თითქმის სრული ქიმიური ინერტულობა, უსაფრთხოობა, ფასი, ადვილია კრიტიკული წერტილის მიღწევა. ასევე, ადვილია ელუენტის სიმკვრივის და სიბლანტის რეგულირება კრიტიკული უბანში ტემპერატურის და წნევის ვარირებით.

მეთოდის დადებით მხარეს წარმოადგენს ის ფაქტიც, რომ შესაძლებლობას იძლევა პირდაპირ იქნას გადმოტანილი მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიისთვის შემუშავებული ქირალური სვეტების მრავალი სახეობა. ძირითადად, პოლისაქარიდული, ჯაგრისის ტიპის პირკლეს ფაზები, მაკროციკლური ანტიბიოტიკური ქირალური სტაციონარული ფაზები და სხვ.

1.5.4 კაპილარული ელექტროფორეზი

კაპილარული ელექტროფორეზი წარმოადგენს ქრომატოგრაფიული დაყოფის ალტერნატიულ მეთოდს და წარმატებით გამოიყენება ენანტიომერული ნარევების დაყოფაში.

კაპილარული ელექტროფორეზის მთავარ უპირატესობას წარმოადგენს საანალიზო ნიმუშის და რეაქტივების მცირე ხარჯი, ანალიზის მცირე დრო, დაყოფის მაღალი ეფექტურობა და ისეთი ნივთიერებების დაყოფის შესაძლებლობა, რომელთა დაყოფაც გართულებულია, ან საერთოდ შეუძლებელია გაზური, ან სითხური ქრომატოგრაფიის მეთოდებით. მეთოდი იაფია და ეკოლოგიურად სუფთა.

მეთოდი საშუალებას იძლევა დაფიქსირებული იქნას საანალიზო ნივთიერებასა და სელექტორს შორის ურთიერთქმედების სტერეოსელექტიური ეფექტები, რომელთა დანახვაც შეუძლებელია ქრომატოგრაფიული, ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსის ან წრიული დიქროიზმის მეთოდებით.

მეთოდის ნაკლია დაბალი მგრძნობიარობა ქრომატოგრაფიულ მეთოდებთან შედარებით, თუმცა ნიმუშის წინასწარი კონცენტრირების მეთოდების

განვითარების ხარჯზე მგრძნობიარობაში განსხვავებაც მნიშვნელოვნად მცირდება. მეთოდი შეზღუდულია პრეპარატული მასშტაბებისთვის.

თანამედროვე კაპილარული ელექტროფორეზის ხელსაწყოები საშუალებას იძლევა ჩატარდეს არა მარტო ელექტროფორეტული, არამედ კაპილარული ელექტროქრომატოგრაფიული ექსპერიმენტები, რომელიც წარმოადგენს კაპილარული სითხური ქრომატოგრაფიის და კაპილარულ ელექტროფორეზის კომბინაციას [117].

1.5.5 კაპილარული ელექტროქრომატოგრაფია

კაპილარული ელექტროქრომატოგრაფია არის მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიის და კაპილარული ელექტროფორეზის ტექნიკის ჰიბრიდული მეთოდი. სტაციონარული ფაზით შევსებულ კაპილარზე მოდებული ძაბვა იწვევს ელექტროოსმოსური ნაკადის აღძვრას, რომელიც განაპირობებს მოძრავი ფაზის გადაადგილებას კაპილარის გასწვრივ.

მეთოდის უპირატესობას წარმოადგენს სითხური ქრომატოგრაფიული მეთოდისთვის დამახასიათებელი სელექტიურობა და კაპილარული ელექტროფორეტული მეთოდისთვის დამახასიათებელი დაყოფის მაღალი ეფექტურობა, საანალიზო ნიმუშის და მოძრავი ფაზის ძალიან მცირე დანახარჯი.

კაპილარული ელექტროქრომატოგრაფიის ნაკლია შესაბამისი სტაციონარული ფაზების და კომერციული სვეტების შეზღუდული რაოდენობა [118].

1.5.6 ნანოქრომატოგრაფია

ნანოქრომატოგრაფია არის სითხური ქრომატოგრაფიის მინიატურისებული ვარიანტი, რომელიც ძალიან მცირე მოცულობებით მუშაობის საშუალებას იძლევა.

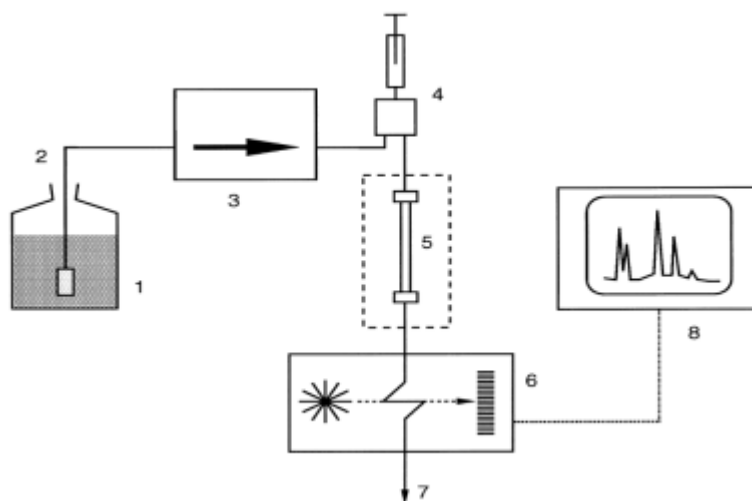
მეთოდის უპირატესობას წარმოადგენს გამოყენებული უძრავი და მოძრავი ფაზის მცირე მოცულობები, შესაბამისად, ტოქსიკური ნივთიერებების ნაკლები მოხმარება, საანალიზო ნივთიერების მცირე რაოდენობა, დაყოფის მაღალი ეფექტურობა, ნარჩენების სიმცირე და ხელსაწყოს მას-სპექტრომეტრთან შესაძლებლობის შეუღლების სიმარტივე.

ნანოქრომატოგრაფიის უარყოფით მხარედ შეიძლება ჩაითვალოს ინსტრუმენტის სირთულე და სიძვირე [119].

1.5.7 მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია

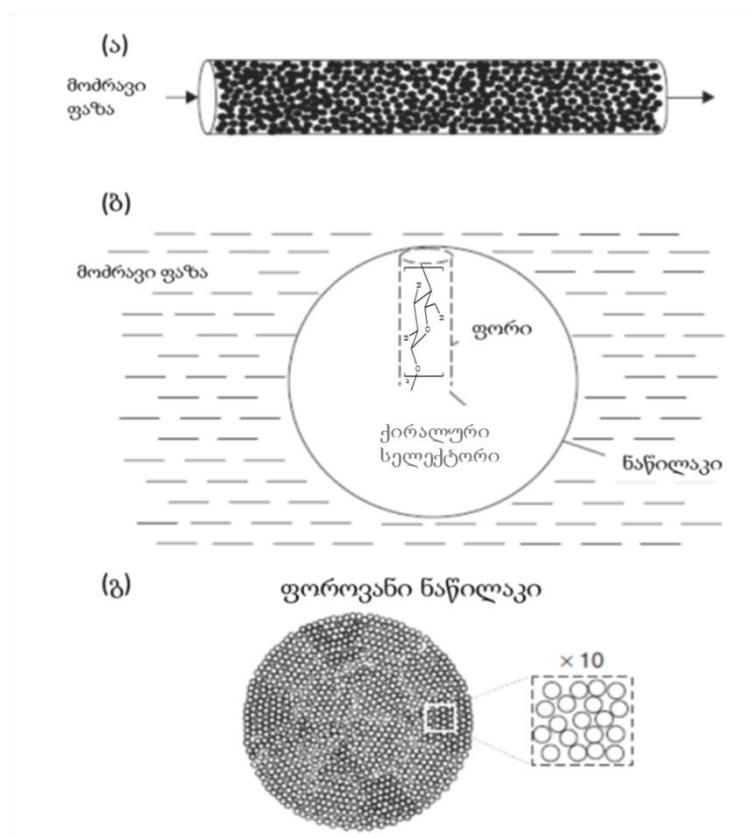
მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფის სქემა წარმოდგენილია ნახ. 1.7-ზე. გამხსნელების რეზერვუარიდან (1) მოძრავი ფაზა ტუმბოს (3) საშუალებით გადაადგილდება სისტემაში და უზრუნველყოფს საანალიზო ნიმუშის (4) გავლას ქრომატოგრაფიულ სვეტში (5). სვეტზე ხდება ნარევის დაყოფა შემადგენელ კომპონენტებად, ხოლო დეტექტორის (6) გამოყენებით ხდება სვეტიდან გამოსული ნარევის შემადგენელი ცალკეული კომპონენტების რეგისტრირება, რომლებიც იდენტიფიცირდება ქრომატოგრამაზე (8). ქრომატოგრამა წარმოადგენს მრუდს, რომელზეც თითოეული პიკი ცალკეულ ნივთიერებას შეესაბამება [105].

ქრომატოგრაფიული სვეტი არის ცილინდრული მილი, რომელიც, როგორც წესი, შევსებულია მცირე ზომის (1,5-5 მკმ დიამეტრის) სფერული ნაწილაკებით (ნახ.1.8.ა). ნაწილაკებს ძირითადად წარმოადგენს ფოროვანი სილიკაგელი. ნახ.1.8.ბ-ზე ნაჩვენებია სილიკაგელის ზედაპირზე სილანურ ჯგუფებზე მიბმული ქირალური სელექტორის ჯგუფები. ნახ.1.8.გ-ზე გამოსახული ნაწილაკები მიღებულია უფრო მცირე ზომის ნაწილაკების აგრეგაციით, რაც იწვევს დიდი ზედაპირის მქონე ფორების გაჩენას აგრეგატებში და ნაწილაკების ზედაპირის ფართობის გაზრდას. მსგავსი ნაწილაკების ზედაპირის ფართობი ძირითადად სწორედ ფორების ფართობზე მოდის ($>>99\%$) [106].



ნახ. 1.7 მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფის სქემა

1-გამხსნელის რეზერვუარი, 2-გამხსნელის გამანაწილებელი, 3-ტუმბო, 4-ნიმუშის შესაყვანი სისტემა, 5-სვეტი თერმოსტატით, 6-დეტექტორი, 7-ნარჩენები, 8-მონაცემთა დამუშავების ბლოკი.



ნახ.1.8. მესქ-ის სვეტი.

ა-სფერული ნაწილაკებით შევსებული მესქ-ის სვეტი, ბ-ინდივიდუალური ნაწილაკის სქემა, გ-სფერული, ფოროვანი ნაწილაკის დეტალური სქემა.

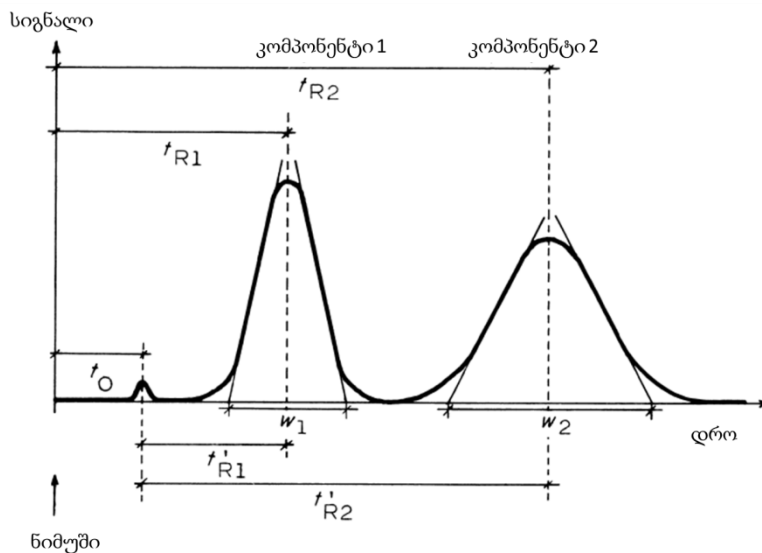
1.5.7.1 ძირითადი ქრომატოგრაფიული პარამეტრები

- ერთ-ერთ ქრომატოგრაფიულ პარამეტრს წარმოადგენს შეკავების დრო t_R , რომელიც არის დროის ინტერვალი ნიმუშის ქრომატოგრაფიულ სვეტში შეყვანიდან ქრომატოგრამაზე პიკის მაქსიმუმის მიღებამდე (ნახ. 1.9) [103-107];

- t_0 არის არასორბირებადი კომპონენტის შეკავების დრო;

- შეკავების მოცულობა V_R - მოძრავი ფაზის მოცულობა, რომელიც საჭიროა ნიმუშის სვეტიდან ელუირებისთვის;

- მკვდარი მოცულობა V_0 - არასორბირებადი კომპონენტის შეკავების მოცულობა, სვეტში მოძრავი ფაზის მოცულობა მისი სვეტში შეყვანიდან დეტექტირებამდე;



ნახ.1.9. ქრომატოგრამა და მისი პარამეტრები.

- შეკავების ფაქტორი k , რომელსაც ზოგჯერ ტევადობის ფაქტორსაც უწოდებენ, ნივთიერების მახასიათებელია და გამოხატავს ნივთიერების მოლურ თანაფარდობას უძრავ და მოძრავ ფაზებში. k -ს მნიშვნელობები დაყოფის ეფექტურობის შეფასების და გაუმჯობესების საშუალებას იძლევა. იგი შეიძლება შემდეგნაირად გამოისახოს:

(3)

$$k = \frac{t_R - t_0}{t_0} = \frac{t_R}{t_0} - 1$$

ფორმულიდან გამომდინარეობს, რომ

(4)

$$t_R = t_0(1 + k)$$

- ნარევის შემადგენელი კომპონენტების დაყოფის სისრულეს რიცხობრივად გამოსახავს დაყოფის ფაქტორი, ანუ ფარდობითი შეკავება α :

(5)

$$\alpha = \frac{k_2}{k_1} = \frac{t_{R2} - t_0}{t_{R1} - t_0}$$

როგორც ჩანს, ერთიდაიგივე სიდიდის შეკავების ფაქტორის მქონე კომპონენტების შემთხვევაში $\alpha = 1$ და დაყოფა არ ხდება. დაყოფის ფაქტორი წარმოადგენს ქრომატოგრაფიული სისტემის მიერ ნარევის კომპონენტებად

დაყოფის უნარის საზომს, ანუ მის *სელექტივობას*. უძრავი და მოძრავი ფაზების შედგენილობა გავლენას ახდენს α -ს მნიშვნელობაზე;

- საანალიზო ნივთიერება სვეტში გადაადგილების დროს, დიფუზიისა და მასის გადატანის გამო მოძრავ და უძრავ ფაზებს შორის, სვეტში გარკვეული სიგანის უბანს - ზოლს იკავებს. შესაბამისად, ელუირებისას ქრომატოგრამაზე მიიღება განსახვავებული სიგანის პიკები. ნარევის შემადგენელი კომპონენტების *პიკების სიგანეები* W_1 და W_2 მოცემულია ნახ.1.9-ზე. ხშირად, მოსახერხებელია პიკის სიგანის განსაზღვრა პიკის სიმაღლის ნახევარზე (*პიკის ნახევარსიგანე* - $W_{0.5}$). სვეტის უნარი, ნივთიერების ელუირებისას ქრომატოგრამაზე წარმოქმნას ვიწრო სიგანის პიკები, განისაზღვრება მისი ეფექტურობით, რაც დაკავშირებულია თეორიული თეფშების რიცხვთან N :

(6)

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

(7)

$$N = 5.54 \left(\frac{t_R}{W_{0.5}} \right)^2$$

ვინაიდან, იდეალურ ქრომატოგრაფიულ პიკს გაუსის მრუდის ფორმა აქვს, პიკის სიგანე ზოგ შემთხვევაში შეიძლება დახასიათდეს გაუსის მრუდის სტანდარტული გადახრით σ , სადაც,

(8)

$$W = 4 \sigma$$

შესაბამისად,

(9)

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

- *გარჩევითობა* R , რომელიც ნარევის შემადგენელი კომპონენტების დაყოფის სისრულეს გამოხატავს, განისაზღვრება მეზობელი პიკების დამორების ფარდობით პიკების სიგანეების ჯამთან:

(10)

$$R = 2 \frac{t_{R2} - t_{R1}}{W_1 + W_1} = 1.18 \frac{t_{R2} - t_{R1}}{W_{0.51} + W_{0.52}}$$

1.5.7.2 ქრომატოგრაფიული დაყოფის თეორიული საფუძვლები

ქრომატოგრაფიული დაყოფის პროცესი შეიძლება აღიწეროს ორი მიდგომით:

- თეორიული თეფშების თეორიით და
- სიჩქარეების, ანუ კინეტიკური თეორიით.

ა. მარტინისა და რ. სინჯის მიერ შემუშავებული იქნა *თეორიული თეფშების თეორია*, რომელიც ქრომატოგრაფიულ სვეტს განიხილავს, როგორც ცალკეული დისკრეტული ჰორიზონტალური ფენების, ანუ თეორიული თეფშების ერთობლიობას. ქრომატოგრაფიაში ტერმინი *თეორიული თეფში* ნასესხებია რექტიფიკაციის პროცესების თეორიიდან და იგი შეესაბამება სარექტიფიკაციო სვეტის იმ ნაწილს, სადაც ორთქლი და სითხე იმყოფება წონასწორულ მდგომარეობაში. რექტიფიკაციის პროცესის მსგავსად, ქრომატოგრაფირების დროს იგულისხმება, რომ თითოეულ თეფშზე ხდება წონასწორობის დამყარება უძრავ და მოძრავ ფაზას შორის, ხოლო ნიმუშის მოლეკულების გადაადგილება განიხილება როგორც ნივთიერების საფეხურებრივი გადასვლა ერთი თეფშიდან მეორეზე. რაც უფრო მცირეა შესაბამისი ზონა სვეტში, ანუ მცირეა თეორიული თეფშის ეკვივალენტური სიმაღლე H , მით მეტია დაყოფის ეფექტურობა. შესაბამისად, დაყოფის ეფექტურობა იზრდება დამყარებული წონასწორობების რიცხვის, ანუ თეორიული თეფშების რიცხვის ზრდასთან ერთად N . ის ფუნქციურად შემდეგნაირად გამოისახება:

(11)

$$N = \frac{L}{H}$$

სადაც, N არის თეორიული თეფშების რიცხვი;

L - ქრომატოგრაფიული სვეტის სიგრძე, მმ ან სმ;

H - თეორიული თეფშების ეკვივალენტური სიმაღლე.

N არის ქრომატოგრაფიული სვეტის ეფექტურობის რაოდენობრივი მახასიათებელი და გარკვეულწილად განსაზღვრავს ქრომატოგრამაზე მიღებული პიკების სივრცულ განლაგებას.

ამრიგად, თეორიული თეფშების თეორია საშუალებას იძლევა შეფასდეს ქრომატოგრაფიული სვეტის ეფექტურობა, თუმცა ის არ იძლევა ქრომატოგრაფიული დაყოფის ეფექტურობის გაზრდის პრაქტიკულ რეკომენდაციებს. ამ მიზნით, ვან-დეემტერისა და კლინგერბერგის მიერ შემუშავებული

იქნა კინეტიკური თეორია, რომელიც აღწერს ქრომატოგრაფიულ სვეტში კავშირს ნივთიერების კონცენტრაციას, გადაადგილების სიჩქარეს, ნივთიერების დიფუზიას და პიკების დისპერსიას (გაფართოებას) შორის.

ვან-დეემტერის განტოლება აერთიანებს ფაქტორებს, რომლებიც გავლენას ახდენს პიკების გაფართოებაზე:

(12)

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

სადაც, H - თეორიული თეფშის ეკვივალენტური სიმაღლე

u - მოძრავი ფაზის ხაზოვანი სიჩქარე,

ხოლო A , B და C კოეფიციენტები წარმოადგენენ მუდმივებს სხვადასხვა ნიმუშის, სვეტისა და ექსპერიმენტული პირობებისთვის. უფრო ზუსტად,

ტურბულენტური (გრიგალისებური) დიფუზიის წვლილი: $A = 2 \lambda d_p$ (13)

მოლეკულური დიფუზიის წვლილი: $B = 2 \gamma D$ (14)

მასის გადატანის წინააღმდეგობის წვლილი: $C = 2 \omega d_p^2 / D_p$ (15).

1.5.8 ქირალური სელექტორები

ქირალური სელექტორების სტერეოსელექტიური გარჩევითობის უნარი განპირობებულია ქირალური სელექტორისა და საანალიზო ნივთიერების მოლეკულებს შორის გარდამავალი დიასტერეომერული კომპლექსების წარმოქმნით. დიასტერეომერული კომპლექსების წარმოქმნა, თავის მხრივ, გამოწვეულია იონური, იონ-დიპოლური, წყალბადური და ვან დერ ვაალსის, ანუ დიპოლ-დიპოლური, ლონდონის დისპერსიული და $\pi - \pi$ ურთიერთქმედების ძალებით [120-122]. ჩამოთვლილი ბმების ეფექტურობა განისაზღვრება სტერიული შეთავსებადობით (მოლეკულების ფორმების და ზომების კომპლემენტურობა), ელექტროსტატიკური შეთავსებადობით (ფუნქციონალური შეთავსებადობა) და ჰიდროფობური შეთავსებადობით (მაგალითად, წყლიან გარემოში მოლეკულების ჰიდროფობური ფრაგმენტები უახლოვდებიან ერთმანეთს) [121].

ძირითად შემთხვევებში დიასტერეომერული კომპლექსის სტაბილურობა განპირობებულია არაკოვალენტური ურთიერთქმედებების სიმძლიერით. მოძრავი ფაზის შემადგენელი კომპონენტები ასევე მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ურთიერთქმედების ხასიათზე და საბოლოო ჯამში ქირალური სელექტორის გარჩევითობის უნარზე. მაგალითად, მაღალი პოლარობის

გამხსნელები აფერხებს ელექტროსტატიკურ ურთიერთქმედებას. ჰიდრო-ფობური ურთიერთქმედების ძალები კი პირიქით, თავს იჩენს მხოლოდ წყლიან ან ჰიდრო-ორგანულ მოძრავ ფაზებში. აღმოჩნდა, რომ ჰიდროფობური გარემო მნიშვნელოვნად ზრდის ელექტროსტატიკური ურთიერთქმედების ძალების მოქმედებას.

იონური ურთიერთქმედება, რომელიც ძლიერია პოლარულ პროტონულ გამხსნელშიც კი, დიდ დისტანციებზე მოქმედების გამო, განაპირობებს ქირალური სელექტორისა და საანალიზო ნივთიერების პირველ კონტაქტს, დაახლოებას. ასეთ ძალებს „წამყვან“ (დომინანტურ) ძალებს უწოდებენ. თუმცა იონურ ხასიათის ურთიერთქმედებას მიმართულება არ გააჩნია, შესაბამისად, არასტერეოსპეციფიკურია და ქირალურ სელექტორთან ერთნაირად აახლოებს ენანტიომერების წყვილს. მოკლე დისტანციებზე მოქმედი ძალები, როგორიცაა დიპოლ-დიპოლური, წყალბადური ბმები და $\pi - \pi$ ურთიერთქმედების ძალები კი პირიქით, დამოკიდებულია მოლეკულების სივრცით აგებულებაზე, შესაბამისად განარჩევს ენანტიომერებს და განაპირობებს ქირალური სელექტორის მოლეკულურ გარჩევითობას. ასეთ ურთიერთქმედებას ხშირად „მეორად ურთიერთქმედებას“ უწოდებენ [121].

წარმატებული ენანტიომერული დაყოფის საწინდარს ქირალური სელექტორის სწორად შერჩევა წარმოადგენს. დღესდღეობით ლიტერატურაში აღწერილია ბუნებრივი და სინთეზური წარმოშობის უამრავი ქირალური სელექტორი. სხვადასხვა ტიპის ქირალური სელექტორებიდან აღსანიშნავია პოლისაქარიდული ბუნების, ცილოვანი, ციკლოდექსტრინები, ციკლო-ფრუქტანები, მაკროციკლური გლიკოპეპტიდები, ქირალური კრაუნ-ეთერები და სხვ.

ციკლოდექსტრინები

ციკლოდექსტრინები წარმოადგენს ციკლურ ოლიგოსაქარიდებს, რომლებიც შეიცავს α -1,4 ბმებით დაკავშირებულ D-გლუკოპირანოზას ერთეულებს. ალფა-ციკლოდექსტრინი შეიცავს 6, ხოლო ბეტა-ციკლოდექსტრინი - 7 და გამა-ციკლოდექსტრინი გლუკოპირანოზას 8 ერთეულს. ციკლოდექტრინის მოლეკულები წარმოქმნის ტოროიდულ-ლიპოფილურ ღრუს ჰიდროფილური გარსით. შესაძლებელია გლუკო-

პირანოზას ჰიდროქსილის ჯგუფების ჩანაცვლება სხვადასხვა სახის ჩანაცვლებებით, ამ ჯგუფების გადაყვანა სხვადასხვა ტიპის არაიონურ და იონურ ნაწარმებში ან ციკლოდექსტრინების იმობილიზაცია მყარ სარჩულზე. მოლეკულათმორისი კომპლექსწარმოქმნის უნარის გამო ციკლოდექსტრინებს მრავალმხრივი გამოყენება აქვს ნარევების დაყოფის სფეროში, განსაკუთრებით გაზურ [123-124] და მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში [123, 126-127], ასევე კაპილარულ ელექტროფორეზსა [127-132] და კაპილარულ ელექტროქრომატოგრაფიაში [125].

ციკლოფრუქტანები

ციკლოფრუქტანები წარმოადგენს ციკლურ ოლიგოსაქარიდებს, რომლებიც შეიცავს β -2,1 ბმებით დაკავშირებულ D-ფრუქტოფურანოზას ერთეულებს. ციკლოფრუქტანები და მათი ალკილ-, აცილ- და კარბამოილნაწარმები აქტიურად გამოიყენება ქრომატოგრაფიასა და კაპილარულ ელექტროფორეზში [133-134]. ციკლოფრუქტანებს კრაუნ-ეთერის მსგავსი სტრუქტურა გააჩნია. კვლევები აჩვენებს, რომ კომპლექსების წარმოქმნა სელექტორისა და საანალიზო ნივთიერების მოლეკულებს შორის განპირობებულია ძირითადად დიპოლ-დიპოლური და წყალბადური ურთიერთქმედების ძალებით [135-136].

მაკროციკლური გლიკოპეპტიდები

თავდაპირველად მაკროციკლური გლიკოპეპტიდები ქირალურ სელექტორებად გამოყენებული იქნა მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიასა და კაპილარულ ელექტროფორეზში [136-141]. ანალიზური თვალსაზრისით ყველაზე მნიშვნელოვან გლიკოპეპტიდებს წარმოადგენს ვანკომიცინი, რისტოცეტინ A და ტეიკოპლანინი. ვანკომიცინი შედგება სამი, ხოლო რისტოცეტინ A – ოთხი მაკროციკლისგან. გლიკოპეპტიდების სტრუქტურა, რომელიც კალათისებური ფორმისაა, მრავალი სახის ურთიერთქმედების საშუალებას იძლევა სელექტორსა და საანალიზო ნივთიერების მოლეკულას შორის, ესენია იონური ურთიერთქმედებები, წყალბადური ბმები, π - π , დიპოლ-დიპოლური, იონ-დიპოლური და ჰიდროფობური ურთიერთქმედებები [141].

ცილები

ცილების სტერეოსელექტიური ურთიერთქმედების უნარმა ქირალურ მოლეკულებთან განაპირობა ცილოვანი ქირალური სელექტორების შემუშავება და დანერგვა [142-143]. ცილოვანი სელექტორის ურთიერთქმედება ქირალური

საანალიზო ნივთიერების მოლეკულებთან განპირობებულია წყალბადური, π - π , დიპოლ-დიპოლური, ჰიდროფობური და იონური ურთიერთქმედების ძალებით.

დონორულ-აქცეპტორული ტიპის ქირალური სელექტორები

დონორულ-აქცეპტორული ტიპის ქირალური სელექტორები, რომელიც ცნობილია როგორც ჯაგრისის ტიპის ან პირკლეს ტიპის სელექტორები, შემოთავაზებულია უილიამ პირკლეს მიერ და წარმოადგენს სილიკაგელზე დაფენილ დაბალმოლეკულურ ნეიტრალურ სინთეზურ მასალას. მოცემული ტიპის ქირალურ სელექტორსა და საანალიზო ნივთიერების მოლეკულებს შორის ძირითადად ადგილი აქვს დონორულ-აქცეპტორული ხასიათის ურთიერთქმედებას. ასევე მყარდება წყალბადური ბმები, π - π (ელექტრონულად მდიდარ და ელექტრონულად ღარიბ არომატულ ჯგუფებს შორის), დიპოლ-დიპოლური ურთიერთქმედება [144].

ქირალური იონ-მიმომცვლელეები

ქირალური იონ-მიმომცვლელეები შეიძლება განვიხილოთ, როგორც პირკლეს ტიპის ფაზების ქვეჯგუფი, რომელიც შემოტანილი იქნა ლინდნერის და თანამშრომლების მიერ [145-146]. იონ-მიმომცვლელი (კატიონური და ანიონური) ფაზები ურთიერთქმედებს დამუხტულ საანალიზო ნივთიერებებთან იონური ბმებით, თუმცა წყალბადური ბმები და π - π ურთიერთქმედების ძალები ასევე მნიშვნელოვან როლს ასრულებს კომპლექსწარმოქმნაში.

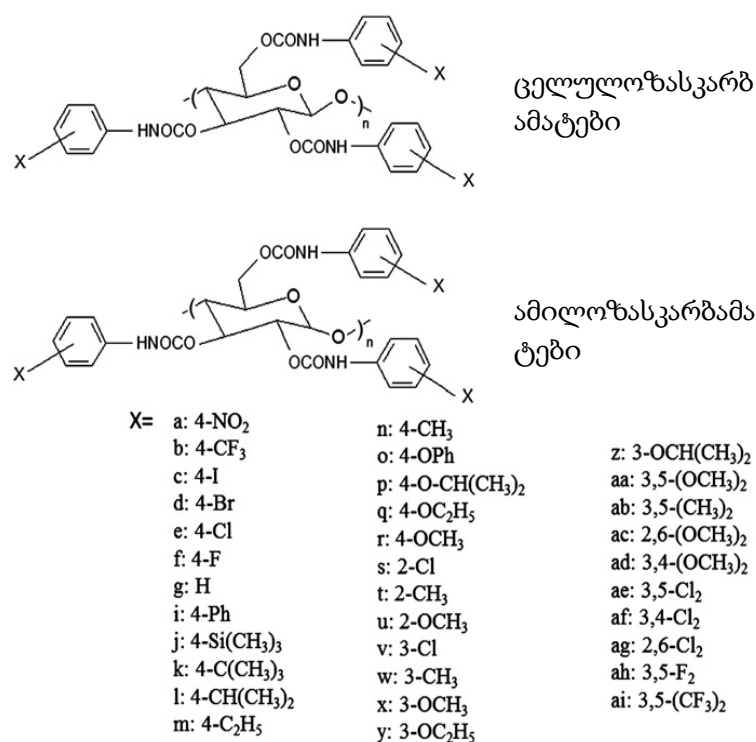
1.5.8.1 პოლისაქარიდული ბუნების ქირალური სელექტორები

პოლისაქარიდული ბუნების სტაციონარულ ფაზებს სითხურ ქრომატოგრაფიაში გამოყენების დიდი ისტორია აქვს. პოლისაქარიდული ქირალური სელექტორებიდან განსაკუთრებით საინტერესო აღმოჩნდა ცელულოზასა და ამილოზას ნაწარმები. პოლისაქარიდები წარმოადგენს პოლიმერებს, სადაც გლუკოპირანოზას ერთეულები ერთმანეთთან დაკავშირებულია α -1,4' გლიკოზიდური ბმებით - ამილოზას, ხოლო β -1,4' გლიკოზიდური ბმებით ცელულოზას მაკრომოლეკულაში.

პირველად 1970-იან წლებში ჰესესა და ჰაგელის მიერ გამოყენებული იქნა ცელულოზას ნაწარმი - მიკროკრისტალური ცელულოზას ტრიაცეტატი, როგორც პოლიმერული სელექტორის მასალა მარცვლოვანი სარჩულის გარეშე

[147-150]. 1984 წელს, ოკამოტოსა და მისი ჯგუფის მიერ შემუშავებული იქნა ცელულოზას ნაწარმის ფოროვანი სილიკაგელის მარცვლებზე დაფენის ტექნოლოგია, რითაც გარკვეულწილად გადაიჭრა ცელულოზას ტრიაცეტატის მექანიკური უმდგრადობის პრობლემა [151].

ცელულოზასა და ამილოზას ნაწარმების მისაღებად მასში შემავალ ჰიდროქსილის ჯგუფებს ანაცვლებენ ბენზოატის ან ფენილკარბამატის ფრაგმენტებით. მიღებული ეთერები და კარბამატები ცელულოზასა და ამილოზასთან შედარებით გაცილებით უკეთესი ენანტიომერული გარჩევითობით ხასიათდება. ამავე დროს, ნაწარმების გარჩევითობის უნარის გაუმჯობესება შესაძლებელია თავის მხრივ ბენზოლის ბირთვის სხვადასხვა პოზიციაში ელექტრონ-დონორული და/ან ელექტრონ-აქცეპტორული ბუნების ჯგუფების შეყვანით [151-154]. ბენზოატები, სადაც ბენზოლის ბირთვში შეყვანილია ელექტრონ-დონორული, მაგალითად, ალკილის ჯგუფები, ავლენს გაცილებით მაღალი ენანტიომერული გარჩევითობის უნარს ელექტრონ-აქცეპტორული ბუნების ჯგუფების შემცველ ანალოგებთან შედარებით [152-153]. ცელულოზას და ამილოზას კარბამატების ქირალური სელექტორები წარმოდგენილია ნახ. 1.10-ზე.



ნახ. 1.10 ცელულოზას და ამილოზას კარბამატების ქირალური სელექტორები.

ფენილის ჯგუფი სხვადასხვა სახის ჩამნაცვლებლებით მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ქირალური სელექტორის ენანტიომერული გამოცნობის უნარზე [153]. გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ ფენილკარბამატები, სადაც არომატული ბირთვში მე-4 პოზიციაში ჩანაცვლებულია ელექტრონ-აქცეპტორული ან ელექტრონ-დონორული ჯგუფი, ავლენს გაცილებით მაღალი გარჩევითობის უნარს ჩაუნაცვლებელ კარბამატებთან შედარებით. ეს შეიძლება აიხსნას ჩამნაცვლებლების გავლენით კარბონილის ჯგუფის ელექტრონულ სიმკვრივეზე. მაგალითად, ბენზოლის ბირთვში ელექტრონ-აქცეპტორული ჯგუფების შეყვანით, NH პროტონის მჟავურობა იზრდება. ამის გამო, ელექტრონ-აქცეპტორული ჯგუფების შემცველი საანალიზო ნივთიერებების მოლეკულების შეკავების დროები იზრდება ქირალურ სელექტორთან წყალბადური ბმების რიცხვის გაზრდის ხარჯზე, ხოლო ფენილკარბამატის არომატულ ბირთვში ელექტრონ-დონორული ჯგუფების შეყვანით, იზრდება კარბონილის ჯგუფში ჟანგბადის ატომზე ელექტრონული სიმკვრივე, რაც ზრდის ელექტრონ-დონორული ჯგუფების შემცველი საანალიზო ნივთიერების მოლეკულებთან ურთიერთქმედებას და შეკავების დროს [125, 154-156].

აღმოჩნდა, რომ არა მარტო ჩამნაცვლებლის ტიპი, არამედ ჩანაცვლების პოზიცია არომატულ ბირთვში მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს პოლისაქარიდული ფენილკარბამატების გარჩევითობის უნარზე. კერძოდ, *მეტა*- და *პარა*-ჩანაცვლებულმა ფენილკარბამატებმა აჩვენა გაცილებით მაღალი გარჩევითობის უნარი მათორთო-ჩანაცვლებულ ანალოგებთან შედარებით [123].

ამილოზას ფენილკარბამატების შემთხვევაშიც, მეთილის ან ქლორის ჩამნაცვლებლებმა გაზარდა სელექტორების ქირალური გამოცნობის უნარი [157].

ბ. ჭანკვეტაძისა და თანაავტორების მიერ 1990-იანი წლების დასაწყისში დასინთეზებული იქნა პოლისაქარიდების ფენილკარბამატების ახალი ნაწარმები, რომლებიც არომატულ ბირთვში ერთდროულად შეიცავს როგორც ელექტრონ-დონორულ, ისე ელექტრონ-აქცეპტორულ ჩამნაცვლებლებს შიგამოლეკულურ კავშირებში ჩართული კარბამატის ჯგუფებისა და საანალიზო ნივთიერებებთან ურთიერთობისთვის თავისუფალი NH ჯგუფების კარგი ბალანსის მისაღწევად [157-158].

1.5.9 ენანტიომერების ადსორბციის თერმოდინამიკური მახასიათებლების გაანგარიშება

სითხური ქრომატოგრაფიის მეთოდით რაცემული ნარევეების ადსორბციის დამოკიდებულება ტემპერატურაზე პირველადპირკლესდა წიპოურასის მიერ იქნა შესწავლილი დინიტრობენზოლის ტიპის სორბენტებზე β -ნაფტოლის და მისი ტეტრამეთილანალოგის ენანტიომერებად დაყოფისას [159]. შემჩნეული იქნა, რომ დაბალ ტემპერატურაზე მაღალი იყო ენანტიოსელექტივობა, თუმცა ამ დროს უარესდებოდა სვეტის ეფექტურობა.

იმის გათვალისწინებით, რომ თითოეული ენანტიომერი წონასწორობაშია უძრავ და მოძრავ ფაზასთან, ორი ენანტიომერის თავისუფალ ენერგიებს შორის სხვაობა გამოითვლება თავისუფალი ენერგიის განმსაზღვრავი ფორმულიდან:

(16)

$$\Delta\Delta G^0 = \Delta G_R^0 - \Delta G_S^0 = -RT \ln \frac{K'_R}{K'_S} = -RT \ln \alpha$$

თავისუფალ ენერგიასა და ენანტიოსელექტივობას შორის დამოკიდებულებიდან ჩანს, თუ რამდენად მცირე განსხვავებაა საჭირო თავისუფალ ენერგიებს შორის ენანტიომერების დასაყოფად, როცა სვეტი ეფექტურია.

გიბს-ჰელმჰოლცის განტოლების გამოყენებით განისაზღვრება დამოკიდებულება ენტროპიას, ენტალპიას და სელექტიურობას შორის:

(17)

$$\ln \alpha = - \frac{\Delta_{j,i} \Delta H^0}{RT} + \frac{\Delta_{j,i} \Delta S^0}{R}$$

კ. სინგის ჯგუფის მიერ შესწავლილი იქნა ცელულოზა ტრის (3,5-დიმეთილკარბამატზე) β -ბლოკატორების ენანტიომერების ქრომატოგრაფიული დაყოფისას მიმდინარე ადსორბციული პროცესის ტემპერატურაზე დამოკიდებულება. მიღებული შედეგებით (-)-იზომერებისთვის დიდი იყო შეკავების დრო და ადსორბციის სითბო, რაც აიხსნა იმით, რომ ადსორბციისას ქირალურ ფაზაზე უფრო მეტად ყოვნდება კომპონენტი, რომელიც ნაკლებად მოძრაობისუნარიანია [160].

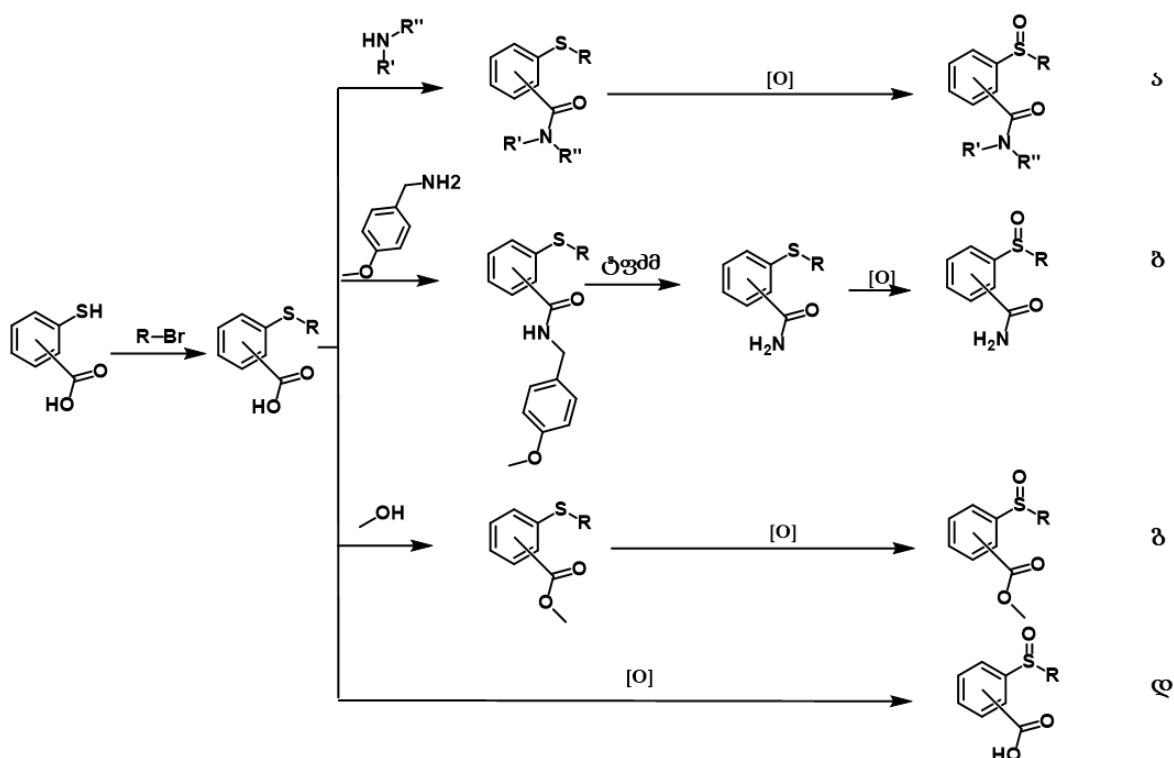
ლოვის მიერ შესწავლილი იქნა 1-მეთილაკრილამიდურ ფაზებზე დიჰიდროპირიდინის ენანტიომერული დაყოფის ადსორბციული პროცესის ტემპერატურაზე დამოკიდებულება. ტემპერატურის გაზრდით მცირდებოდა ენანტიომერთა შეკავების დრო, იზრდებოდა ეფექტურობა, მაგრამ მცირდებოდა სელექტივობა. პროცესის ოპტიმალური ტემპერატურა იყო 23°C [161].

თავი II

2. ექსპერიმენტული ნაწილი

2.1 ქირალური სულფოქსიდების სინთეზი

ექსპერიმენტის ფარგლებში დასინთეზებული იქნა 43 ახალი სულფოქსიდი (დანართი 1). მათგან 37 სულფინილ ბენზამიდი (**1-5**; **11-43**), სამი სულფინილ ბენზოატი (**9-11**) და სამი სულფინილ ბენზოის მჟავა (**6-8**) (სქემა 7).



ა) მეორეული და მესამეული სულფინილ ბენზამიდები (**2-5**; **11-19**; **22-26**; **30-32**; **34-36**; **38-40**; **42-43**)

ბ) პირველადი სულფინილ ბენზამიდები (**1**; **20-21**; **27-29**; **33**; **37**; **41**)

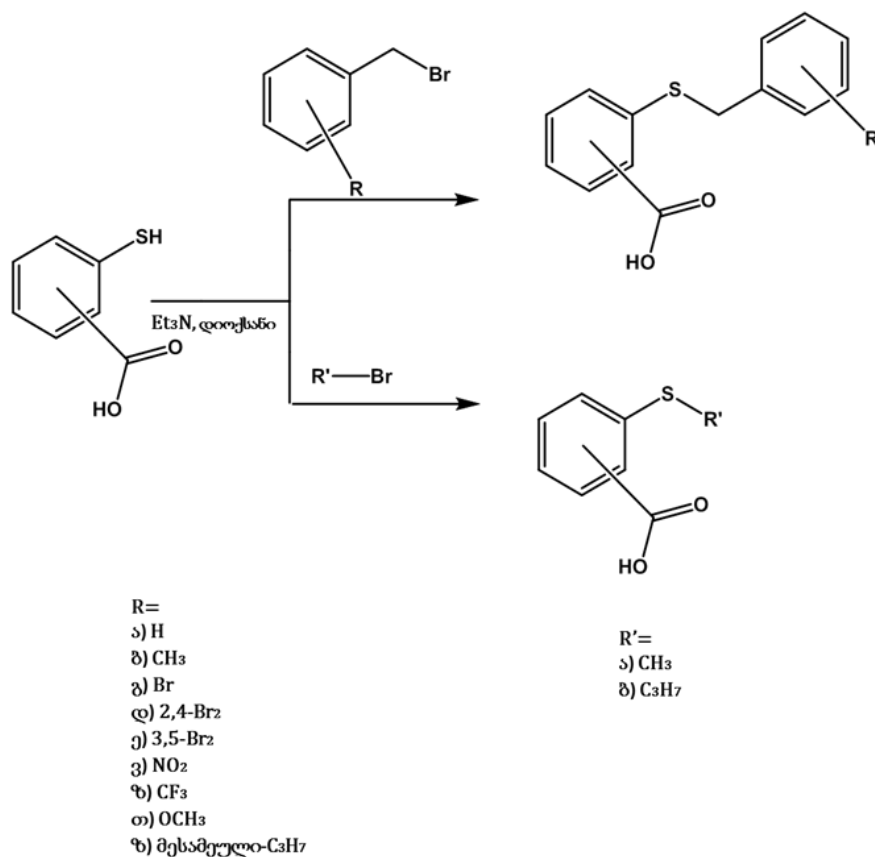
გ) სულფინილ ბენზოატები (**9-11**)

დ) სულფინილ ბენზოის მჟავები (**6-8**)

სქემა 7. სულფოქსიდების მიღების განზოგადებული სქემა

2.1.1 მერკაპტობენზოის მჟავების S-ალკილირება / S-ბენზილირება

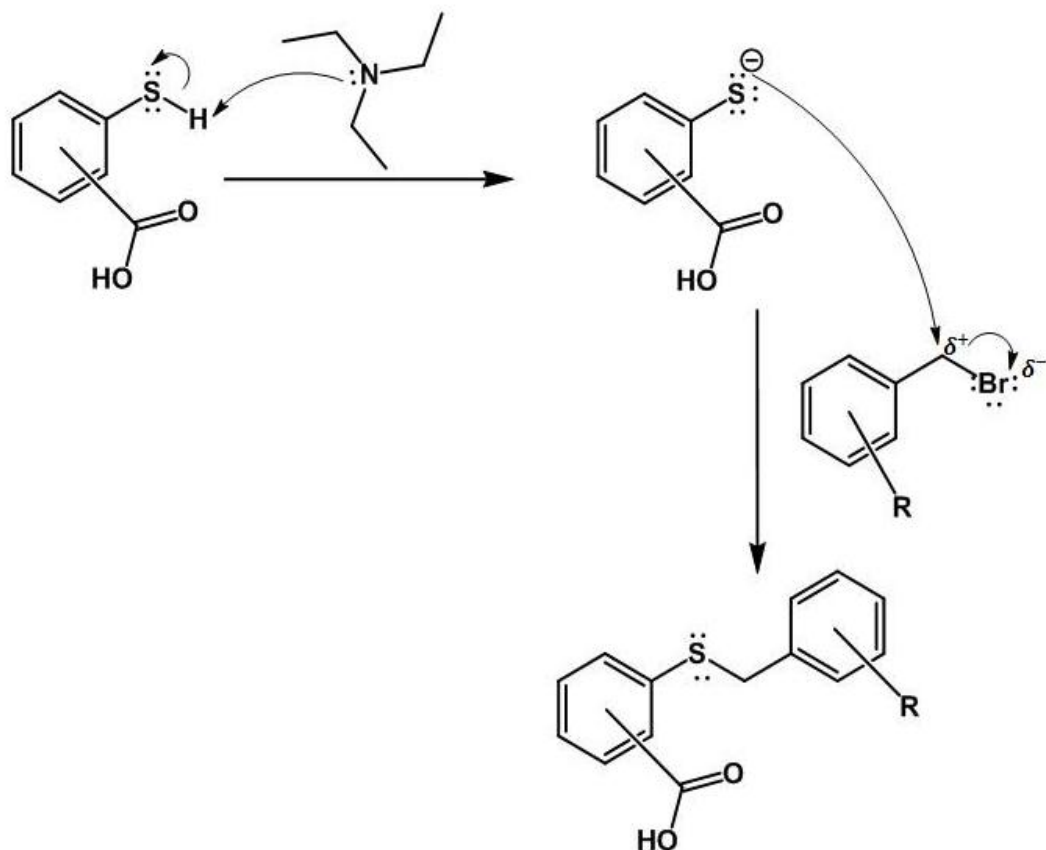
ქირალური სულფოქსიდების სინთეზისთვის საწყის ნედლეულად გამოყენებულია ორთო, მეტა და პარა-მერკაპტობენზოის მჟავები, რომლებიც კომერციულად ხელმისაწვდომ რეაქტივებს წარმოადგენს. სინთეზის პირველ ეტაპზე განხორციელდა მერკაპტობენზოის მჟავების S-ალკილირება და S-ბენზილირება ალკილ- და არილჰალოგენიდების გამოყენებით, მიღებული იქნა შესაბამისი თიოეთერები - თიობენზოის მჟავები (სქემა 8).



სქემა 8. თიობენზოის მჟავების მიღება შესაბამისი 2-,3- და 4-მერკაპტობენზოის მჟავებიდან.

S-ალკილირების / S-ბენზილირების რეაქცია ტარდება აპროტონულ გამხსნელში - დიოქსანში და ორ ეტაპად მიმდინარეობს. ორივე ეტაპზე რეაქცია ნუკლეოფილური მექანიზმით მიმდინარეობს. პირველ ეტაპზე ნუკლეოფილის როლს ასრულებს ტრიეთილამინი, სადაც აზოტის ელექტრონული წყვილი უტევს თიოლის ჯგუფში შემავალ წყალბადის ატომს (პროტონს) და განაპირობებს მის ძვრადობას. წარმოქმნილი თიოფენოლატის ანიონი სუსტი ფუძე, მაგრამ ძლიერი ნუკლეოფილია და რეაქციის მეორე ეტაპზე

(ნუკლეოფილური ჩანაცვლების S_N2 მექანიზმი) უტევს ალკილ/ბენზილ ბრომიდის მოლეკულაში C-Br ბმის პოლარიზაციის გამო ნაწილობრივ დადებითი მუხტის მქონე ნახშირბადის ატომს (სქემა 9). რეაქცია ხასიათდება სისწრაფით (დაახლ. 10 წთ) და მაღალი გამოსავლიანობით (65-96 %).



სქემა 9. მერკაპტობენზოის მჟავების S-ალკილირების / S-ბენზილირების რეაქციის მექანიზმი.

2-(ბენზილთიო)ბენზოის მჟავა

1.00 გ (6.5 მმოლი) 2-მერკაპტობენზოის მჟავას ათავსებენ მრგვალძირა კოლბაში, ხსნიან 65 მლ დიოქსანში და ათავსებენ ყინულის აბაზანაზე. შემდეგ უმატებენ 1.9 მლ (13.65 მმოლი) ტრიეთილამინს და მუდმივი მორევის პირობებში, წვეთ-წვეთობით 0.85 მლ (7.15 მმოლი) ბენზილბრომიდს. რეაქციის დასრულების შემდეგ (დაახლოებით 10 წთ) სარეაქციო არედან დიოქსანს აცილებენ როტაციული ამორთქლებლით. ნაშთს ხსნიან 0.1 N მარილმჟავაში და წყალხსნარის ექსტრაქციას ახდენენ 3-ჯერ ეთილაცეტატით. ორგანულ ფაზას

აგროვებენ და აშრობენ უწყლო ნატრიუმის სულფატით, ფილტრავენ და აშრობენ როტაციული ამოორთქლებლით.

რეაქციის მსვლელობას და მიღებული ნივთიერების სისუფთავეს ამოწმებენ თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიით ($CHCl_3:MeOH$ 9.5:0.5). ნაერთების გასუფთავებას მინარევებისგან ახდენენ სვეტური ქრომატოგრაფიით. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 1.40 გ (87 %). $t_{\text{ლღ.}} = 179-182^\circ C$. მიღებული ნაერთის სტრუქტურა დადასტურებული იქნა ბირთვულ-მაგნიტურ რეზონანსული სპექტროსკოპიით და მას-სპექტრომეტრიით (დანართი 3).

3-(ბენზილთიო)ბენზოის მჟავა

3-(ბენზილთიო)ბენზოის მჟავას სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილთიო)ბენზოის მჟავას ანალოგიურად. საწყის ნედლეულად გამოყენებულია 3-მერკაპტობენზოის მჟავა. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 1.38 გ (87 %).

4-(ბენზილთიო)ბენზოის მჟავა

4-(ბენზილთიო)ბენზოის მჟავას სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილთიო)ბენზოის მჟავას ანალოგიურად. საწყის ნედლეულად გამოყენებულია 4-მერკაპტობენზოის მჟავა. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 1.30 გ (82 %).

2-(4-ნიტრობენზილთიო)ბენზოის მჟავა

2-(4-ნიტრობენზილთიო)ბენზოის მჟავას სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილთიო)ბენზოის მჟავას ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (6.5 მმოლი) 2-მერკაპტობენზოის მჟავას, 1.9 მლ (13.65 მმოლი) ტრიეთილამინს და 1.07 მლ (7.15 მმოლი) 4-ნიტრობენზილბრომიდს. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 1.40 გ (75 %). $t_{\text{ლღ.}} = 204-206^\circ C$.

2-(4-ტრიფტორმეთილბენზილთიო)ბენზოის მჟავა

2-(4-ტრიფტორმეთილბენზილთიო)ბენზოის მჟავას სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილთიო)ბენზოის მჟავას ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (6.5 მმოლი) 2-მერკაპტობენზოის მჟავას, 1.9 მლ (13.65 მმოლი) ტრიეთილამინს და 1.20 მლ (7.15 მმოლი) 4-ტრიფტორმეთილბენზილბრომიდს. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 1.32 გ (65 %).

2-(2-მეთილბენზილთიო)ბენზოის მჟავა

2-(2-მეთილბენზილთიო)ბენზოის მჟავას სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილთიო)ბენზოის მჟავას ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (6.5 მმოლი) 2-მერკაპტობენზოის მჟავას, 1.9 მლ (13.65 მმოლი) ტრიეთილამინს და 0.96 მლ (7.15 მმოლი) 2-მეთილბენზილბრომიდს. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 1.45 გ (87 %).

2-(3-მეთილბენზილთიო)ბენზოის მჟავა

2-(3-მეთილბენზილთიო)ბენზოის მჟავას სინთეზი ხორციელდება 2-(2-მეთილბენზილთიო)ბენზოის მჟავას ანალოგიურად. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 1.35 გ (80.8 %).

2-(4-მეთილბენზილთიო)ბენზოის მჟავა

2-(4-მეთილბენზილთიო)ბენზოის მჟავას სინთეზი ხორციელდება 2-(2-მეთილბენზილთიო)ბენზოის მჟავას ანალოგიურად (იღებენ 1.32 გ 4-მეთილბენზილბრომიდს). იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 1.30 გ (77.8 %).

2-(4-მესამეული-ბუტილბენზილთიო)ბენზოის მჟავა

2-(4-მესამეული-ბუტილბენზილთიო)ბენზოის მჟავას სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილთიო)ბენზოის მჟავას ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (6.5 მმოლი) 2-მერკაპტობენზოის მჟავას, 1.9 მლ (13.65 მმოლი) ტრიეთილამინს და 1.31 მლ (7.15 მმოლი) 4-მესამეული-ბუტილბენზილბრომიდს. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 1.42 გ (65 %).

2-(3-ბრომბენზილთიო)ბენზოის მჟავა

2-(3-ბრომბენზილთიო)ბენზოის მჟავას სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილთიო)ბენზოის მჟავას ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (6.5 მმოლი) 2-მერკაპტობენზოის მჟავას, 1.9 მლ (13.65 მმოლი) ტრიეთილამინს და 1.80 გ (7.15 მმოლი) 3-ბრომბენზილბრომიდს. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 1.80 გ (85.7 %).

2-(4-ბრომბენზილთიო)ბენზოის მჟავა

2-(4-ბრომბენზილთიო)ბენზოის მჟავას სინთეზი ხორციელდება 2-(3-ბრომბენზილთიო)ბენზოის მჟავას ანალოგიურად. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 1.45 გ (69.0 %).

2-(2,4-დიბრომბენზილთიო)ბენზოის მჟავა

2-(2,4-დიბრომბენზილთიო)ბენზოის მჟავას სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილთიო)ბენზოის მჟავას ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (6.5 მმოლი) 2-მერკაპტობენზოის მჟავას, 1.9 მლ (13.65 მმოლი) ტრიეთილამინს და 2.35 გ (7.15 მმოლი) 2,4-დიბრომბენზილბრომიდს. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 1.70 გ (65.1 %).

2-(3,5-დიბრომბენზილთიო)ბენზოის მჟავა

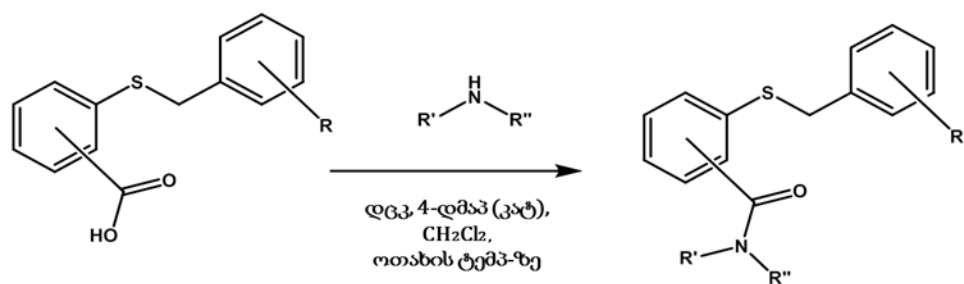
2-(3,5-დიბრომბენზილთიო)ბენზოის მჟავას სინთეზი ხორციელდება 2-(2,4-დიბრომბენზილთიო)ბენზოის მჟავას ანალოგიურად. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 1.62 გ (62.1 %).

2-(3-მეთოქსიბენზილთიო)ბენზოის მჟავა

2-(3-მეთოქსიბენზილთიო)ბენზოის მჟავას სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილთიო)ბენზოის მჟავას ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (6.5 მმოლი) 2-მერკაპტობენზოის მჟავას, 1.9 მლ (13.65 მმოლი) ტრიეთილამინს და 1.0 მლ (7.15 მმოლი) 3-მეთოქსიბენზილბრომიდს. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 1.43 გ (80.3 %).

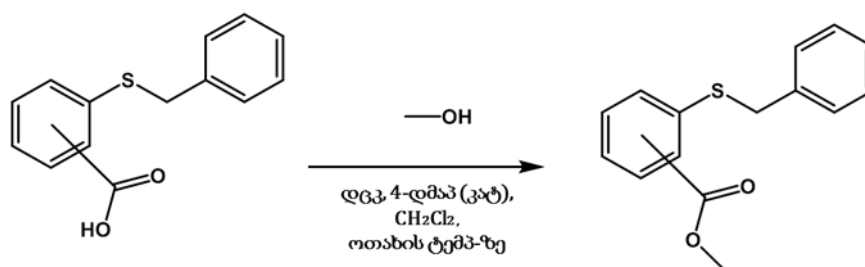
2.1.2. თიობენზამიდების და თიობენზოატების მიღება თიობენზოის მჟავების ამიდირების და ესტერიფიკაციის რეაქციებით

ქირალური სულფინილ ბენზამიდების და ბენზოატების მისაღებად ჩატარებული იქნა სინთეზის პირველ ეტაპზე მიღებული თიობენზოის მჟავების ამიდირების (სქემა 10) და ესტერიფიკაციის რეაქციები (სქემა 11).



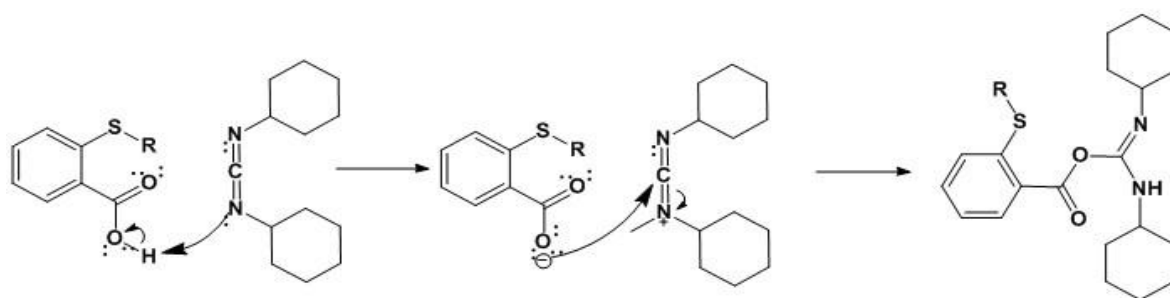
- ა) $\text{R} = \text{CH}_3$; $\text{R}' = \text{H}$
 ბ) $\text{R}, \text{R}' = \text{CH}_3$;
 გ) $\text{R} = 4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$; $\text{R}' = \text{H}$

სქემა 10. თიოზენზამიდების მიღება შესაბამისი თიოზენზოის მჟავების ამიდირების რეაქციით.

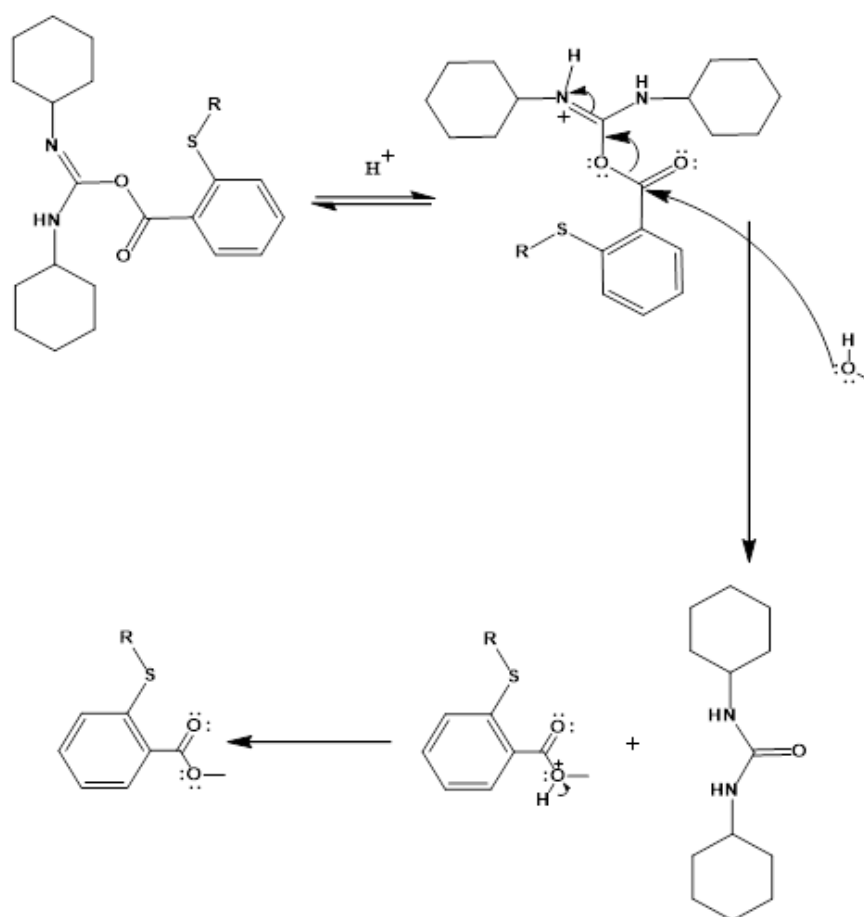


სქემა 11. თიოზენზოატების მიღება შესაბამისი თიოზენზოის მჟავების ესტერიფიკაციის რეაქციით.

ზემოთმოყვანილი ესტერიფიკაციისა და ამიდირების რეაქციები მსგავსი მექანიზმით მიმდინარეობს. ესტერიფიკაციის რეაქცია შტეგლიხის მიერ იქნა შემუშავებული და მის სახელს ატარებს [162]. რეაქცია მიმდინარეობს ნუკლეოფილური აგენტის - დიციკლოჰექსილკარბოდიმიდის (დცკ) და კატალიზატორის - 4-N,N-დიმეთილამინოპირიდინის (4-დმპ) თანაობისას. დიციკლოჰექსილკარბოდიმიდი კარბოქსილთან წარმოქმნის შუალედურ პროდუქტს, O-აცილშარდოვანას (სქემა 12), წარმოქმნილი კარბოქსილატის ანიონი ალკოჰოლის (ესტერიფიკაციის რეაქცია) ან ამინის (ამიდირების რეაქცია) დამატებით წარმოქმნის სტაბილურ დიციკლოშარდოვანას და შესაბამის რთულ ეთერს ან ამიდს (სქემა 13).



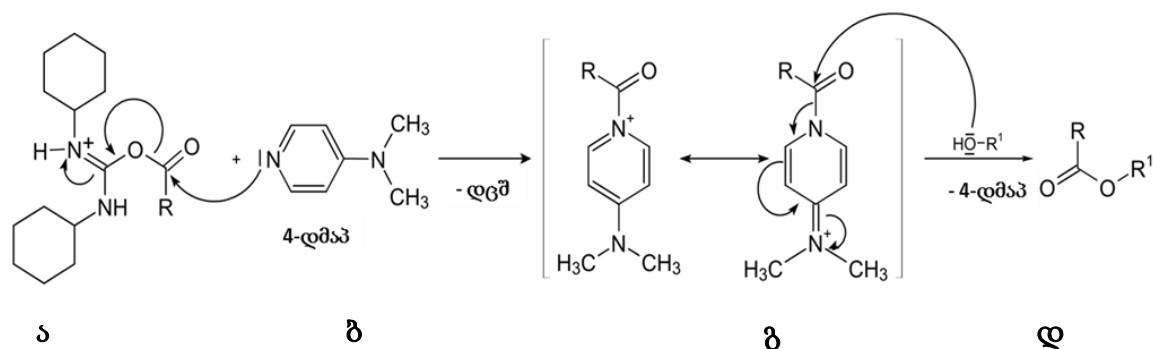
სქემა 12.



სქემა 13.

რეაქციის თანამდევი პროდუქტია N-აცილზარდოვანა, რომელიც წარმოიქმნება O-აცილზარდოვანას მოლეკულაში აცილის ჯგუფის გადაჯგუფებით ჟანგბადის ატომიდან აზოტის ატომზე (გადაჯგუფების რეაქციის სიჩქარე ძალიან დაბალია). ამ პროცესის თავიდან აცილების მიზნით გამოიყენება კატალიზატორი 4-N,N-დიმეთილამინოპირიდინი (ზ), რომელიც უფრო ძლიერი ნუკლეოფილია ვიდრე სპირტი და გაცილებით სწრაფად ურთიერთქმედებს O-აცილზარდოვანასთან (ა). წარმოქმნილი პროდუქტი (გ) ასევე სწრაფად

ურთიერთქმედებს სპირტის მოლეკულასთან შესაბამისი ესტერის (დ) წარმოქმნით (კატალიზატორის გამოყენება განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ესტერიფიკაციის რეაქციის დროს, ამინთან შედარებით ალკოჰოლის ნაკლებად ნუკლეოფილური ბუნების გამო) (სქემა 14).



სქემა 14.

სქემა 12, 13, 14. ესტერიფიკაციის რეაქცია.

2-(ბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდი

1.00 გ (4.1 მმოლი) 2-(ბენზილთიო)ბენზოის მჟავასათავსებენ მრგვალძირა კოლბაში, ხსნიან 80 მლ დიქლორმეთანში და ათავსებენ მაგნიტურ სარეველაზე. უმატებენ 0.85 გ (4.1 მმოლი) დიციკლოკარბოდიმიდს (დცკ), მცირე რაოდენობით კატალიზატორს - 4-N,N-დიმეთილამინოპირიდინს (4-დმაპ) დაწვეთ-წვეთობით 2.26 მლ (4.5 მმოლი) 2 M მეთილამინის ხსნარს მეთანოლში. სარეაქციო არეს აყოვნებენ ოთახის ტემპერატურაზე 2 საათის განმავლობაში, მუდმივი მორევის პირობებში.

რეაქციის დასრულების შემდეგ სარეაქციო არედან გამხსნელის ფაზას აცილებენ როტაციული ამოორთქლებლით. ნაშთს ხსნიან 0.1 N მარილმჟავაში და წყალხსნარის ექსტრაქციას ახდენენ 3-ჯერ ქლოროფორმით. შემდეგ ორგანულ ფაზას ამუშავებენ ნატრიუმის ჰიდროკარბონატის ნაჯერი ხსნარით (ფუძე ბუნების მინარევების მოსაცილებლად) და ისევ აკეთებენ ექსტრაქციას ქლოროფორმით. ორგანულ ფაზას აგროვებენ და აშრობენ უწყლო ნატრიუმის სულფატით, ფილტრავენ და აშრობენ როტაციული ამოორთქლებლით.

რეაქციის მსველობას და მიღებული ნივთიერების სისუფთავს ამოწმებენ თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიით (ნ-ჰექსანი : ეთილაცეტატი - 1:1). ნაერთების

გასუფთავებას მინარევებისგან ახდენენ სვეტური ქრომატოგრაფიით გამ-
ხსნელთა იმავე სისტემაში. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 0.88 გ (83.8 %).
 $t_{\text{გლ.}} = 134-136^{\circ}\text{C}$. მიღებული ნაერთის სტრუქტურა დადასტურებული იქნა
ბირთვულ-მაგნიტურ რეზონანსული სპექტროსკოპიით და მას-სპექტრო-
მეტრიით (დანართი 3).

3-(ბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდი

3-(ბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-
(ბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდის ანალოგიურად. საწყის ნედლეულად
გამოყენებულია 3-(ბენზილთიო)ბენზოის მჟავა. იღებენ თეთრი ფერის
კრისტალებს 0.80 გ (76.1 %).

4-(ბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდი

4-(ბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენ-
ზილთიო)-N-მეთილბენზამიდის ანალოგიურად. საწყის ნედლეულად გა-
მოყენებულია 4-(ბენზილთიო)ბენზოის მჟავა. იღებენ თეთრი ფერის კრის-
ტალებს 0.79 გ (75.2 %).

2-(ბენზილთიო)-N,N-დიმეთილბენზამიდი

2-(ბენზილთიო)-N,N-დიმეთილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-
(ბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდის ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად
იღებენ 1.00 გ (4.1 მმოლი) 2-(ბენზილთიო)ბენზოის მჟავას, 0.85 გ (4.1 მმოლი)
დიციკლოკარბოდიმიდს (დცკ), მცირე რაოდენობით კატალიზატორს და 2.30
მლ (4.5 მმოლი) 2 M დიმეთილამინის ხსნარს მეთანოლში. იღებენ მოყვითალო
ფერის ზეთოვან ნივთიერებას 0.93 გ (83.8 %).

2-(ბენზილთიო)-N-4-მეთოქსიბენზილბენზამიდი

2-(ბენზილთიო)-N-4-მეთოქსიბენზილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდე-
ბა 2-(ბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდის ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატა-
რებლად იღებენ 1.00 გ (4.1 მმოლი) 2-(ბენზილთიო)ბენზოის მჟავას, 0.85 გ (4.1
მმოლი) დიციკლოკარბოდიმიდს (დცკ), მცირე რაოდენობით კატალიზატორს
და 0.59 მლ (4.5 მმოლი) 4-მეთოქსიბენზილამინს. იღებენ თეთრი ფერის
კრისტალებს 1.01 გ (67.8 %).

2-(ბენზილთიო)-N-ფენილბენზამიდი

2-(ბენზილთიო)-N-ფენილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდის ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (4.1 მმოლი) 2-(ბენზილთიო)ბენზოის მჟავას, 0.85 გ (4.1 მმოლი) დიციკლოკარბოდიმიდს (დცკ), მცირე რაოდენობით კატალიზატორს და 0.40 მლ (4.5 მმოლი) ანილინს. იღებენთეთრი ფერის კრისტალებს 0.95 გ (73.1 %).

2-(3-ბრომბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდი

2-(3-ბრომბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდის ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (3.1 მმოლი) 2-(3-ბრომბენზილთიო)ბენზოის მჟავას, 0.64 გ (3.1 მმოლი) დიციკლოკარბოდიმიდს (დცკ), მცირე რაოდენობით კატალიზატორს და 1.70 მლ (3.4 მმოლი) 2 M მეთილამინის ხსნარს მეთანოლში. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 0.81 გ (77.9 %).

2-(4-ბრომბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდი

2-(4-ბრომბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(3-ბრომბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდის ანალოგიურად. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 0.75 გ (72.1 %).

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

2-(3-ბრომბენზილთიო)-N,N-დიმეთილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდის ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (3.1 მმოლი) 2-(ბენზილთიო)ბენზოის მჟავას, 0.85 გ (3.1 მმოლი) დიციკლოკარბოდიმიდს (დცკ), მცირე რაოდენობით კატალიზატორს და 1.70 მლ (3.4 მმოლი) 2 M დიმეთილამინის ხსნარს მეთანოლში. იღებენ მოყვითალო ფერის ზეთოვან ნივთიერებას 0.82 გ (75.9 %).

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

2-(4-ბრომბენზილთიო)-N,N-დიმეთილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება (3-ბრომბენზილთიო)-N,N-დიმეთილბენზამიდის ანალოგიურად. იღებენ მოყვითალო ფერის ზეთოვან ნივთიერებას 0.74 გ (68.5 %).

2-(3-ბრომბენზილთიო)-N-4-მეთოქსიბენზილბენზამიდი

2-(3-ბრომბენზილთიო)-N-4-მეთოქსიბენზილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდის ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (3.1 მმოლი) 2-(3-ბრომბენზილთიო)ბენზოის მჟავას, 0.64 გ (3.1 მმოლი) დიციკლოკარბოდიმიდს (დცკ), მცირე რაოდენობით კატალიზატორს და 0.44 მლ (3.4 მმოლი) 4-მეთოქსიბენზილამინს. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 0.94 გ (69.1 %).

2-(2,4-დიბრომბენზილთიო)-N-მეთოქსიბენზილბენზამიდი

2-(2,4-დიბენზილთიო)-N-მეთოქსიბენზილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდის ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (2.5 მმოლი) 2-(2,4-დიბრომბენზილთიო)ბენზოის მჟავას, 0.52 გ (2.5 მმოლი) დიციკლოკარბოდიმიდს (დცკ), მცირე რაოდენობით კატალიზატორს და 0.44 მლ (2.75 მმოლი) 4-მეთოქსიბენზილამინს. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 0.85 გ (65.4 %).

2-(3,5-დიბრომბენზილთიო)-N-მეთოქსიბენზილბენზამიდი

2-(3,5-დიბრომბენზილთიო)-N-მეთოქსიბენზილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(2,4-დიბენზილთიო)-N-მეთოქსიბენზილბენზამიდის ანალოგიურად. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 0.82 გ (63.1 %).

2-(2-მეთილბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდი

2-(2-მეთილბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდის ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (3.9 მმოლი) 2-(2-მეთილბენზილთიო)ბენზოის მჟავას, 0.80 გ (3.9 მმოლი) დიციკლოკარბოდიმიდს (დცკ), მცირე რაოდენობით კატალიზატორს და 2.15 მლ (4.3 მმოლი) 2 M მეთილამინის ხსნარს მეთანოლში. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 0.91 გ (86.7 %).

2-(3-მეთილბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდი

2-(3-მეთილბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(2-მეთილბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდის ანალოგიურად. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 0.88 გ (83.08 %).

2-(4-მეთილბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდი

2-(4-მეთილბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(2-მეთილბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდის ანალოგიურად. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 0.80 გ (76.2 %).

2-(2-მეთილბენზილთიო)-N,N-დიმეთილბენზამიდი

2-(2-მეთილბენზილთიო)-N,N-დიმეთილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდის ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (3.9 მმოლი) 2-(2-მეთილბენზილთიო)ბენზოის მჟავას, 0.80 გ (3.9 მმოლი) დიციკლოკარბოდიიმიდს (დცკ), მცირე რაოდენობით კატალიზატორს და 2.15 მლ (4.3 მმოლი) 2 M დიმეთილამინის ხსნარს მეთანოლში. იღებენ მოყვითალო ფერის ზეთოვან ნივთიერებას 0.89 გ (80.9 %).

2-(2-მეთილბენზილთიო)-N-4-მეთოქსიბენზილბენზამიდი

2-(2-მეთილბენზილთიო)-N-4-მეთოქსიბენზილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდის ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (3.9 მმოლი) 2-(2-მეთილბენზილთიო)ბენზოის მჟავას, 0.80 გ (3.9 მმოლი) დიციკლოკარბოდიიმიდს (დცკ), მცირე რაოდენობით კატალიზატორს და 0.54 მლ (4.3 მმოლი) 4-მეთოქსიბენზილამინს. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 1.02 გ (70.0 %).

2-(3-მეთილბენზილთიო) N-4-მეთოქსიბენზილბენზამიდი

2-(3-მეთილბენზილთიო)-N-4-მეთოქსიბენზილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(2-მეთილბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდის ანალოგიურად. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 0.98 გ (67.1 %).

2-(4-მეთილბენზილთიო)-N-4-მეთოქსიბენზილბენზამიდი

2-(4-მეთილბენზილთიო)-N-მეთოქსიბენზილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(2-მეთილბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდის ანალოგიურად. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 0.96 გ (65.8 %).

2-(3-მეთოქსიბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდი

2-(3-მეთოქსიბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდის ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატა-

რეზლად იღებენ 1.00 გ (3.65 მმოლი) 2-(3-მეთოქსიბენზილთიო)ბენზოის მჟავას, 0.75 გ (3.65 მმოლი) დიციკლოკარბოდიიმიდს (დცკ), მცირე რაოდენობით კატალიზატორს და 2.00 მლ (4.0 მმოლი) 2 M მეთილამინის ხსნარს მეთანოლში. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 0.84 გ (80.0 %).

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

2-(3-მეთოქსიბენზილთიო)-N,N-დიმეთილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდის ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (3.65 მმოლი) 2-(3-მეთოქსიბენზილთიო)ბენზოის მჟავას, 0.75 გ (3.65 მმოლი) დიციკლოკარბოდიიმიდს (დცკ), მცირე რაოდენობით კატალიზატორს და 2.00 მლ (4.0 მმოლი) 2 M დიმეთილამინის ხსნარს მეთანოლში. იღებენ მოყვითალო ფერის ზეთოვან ნივთიერებას 0.86 გ (78.1 %).

2-(4-მესამეული-ბუტილბენზილთიო)-N-4-მეთოქსიბენზილბენზამიდი

2-(4-მესამეული-ბუტილბენზილთიო)-N-4-მეთოქსიბენზილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდის ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (3.3 მმოლი) 2-(4-მესამეული-ბუტილბენზილთიო) ბენზოის მჟავას, 0.68 გ (3.3 მმოლი) დიციკლოკარბოდიიმიდს (დცკ), მცირე რაოდენობით კატალიზატორს და 0.48 მლ (3.7 მმოლი) 4-მეთოქსიბენზილამინს. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 0.77 გ (59.2 %).

2-(4-ტრიფტორმეთილბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდი

2-(4-ტრიფტორმეთილბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდის ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (3.2 მმოლი) 2-(4-ტრიფტორმეთილბენზილთიო) ბენზოის მჟავას, 0.66 გ (3.2 მმოლი) დიციკლოკარბოდიიმიდს (დცკ), მცირე რაოდენობით კატალიზატორს და 1.75 მლ (3.5 მმოლი) 2 M მეთილამინის ხსნარს მეთანოლში. იღებენ მოყვითალო ფერის ზეთოვან ნივთიერებას 0.84 გ (80.8 %).

2-(4-ნიტრობენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდი

2-(4-ნიტრობენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდის ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (3.5 მმოლი) 2-(4-ნიტრობენზილთიო)ბენზოის მჟავას, 0.71 გ (3.5 მმოლი) დიციკლოკარბოდიიმიდს (დცკ), მცირე რაოდენობით

კატალიზატორს და 1.90 მლ (3.8 მმოლი) 2 M მეთილამინის ხსნარს მეთანოლში. მოყვითალო ფერის ზეთოვან ნივთიერებას 0.80 გ (76.9 %).

2-(მეთილთიო)-N-მეთილბენზამიდი

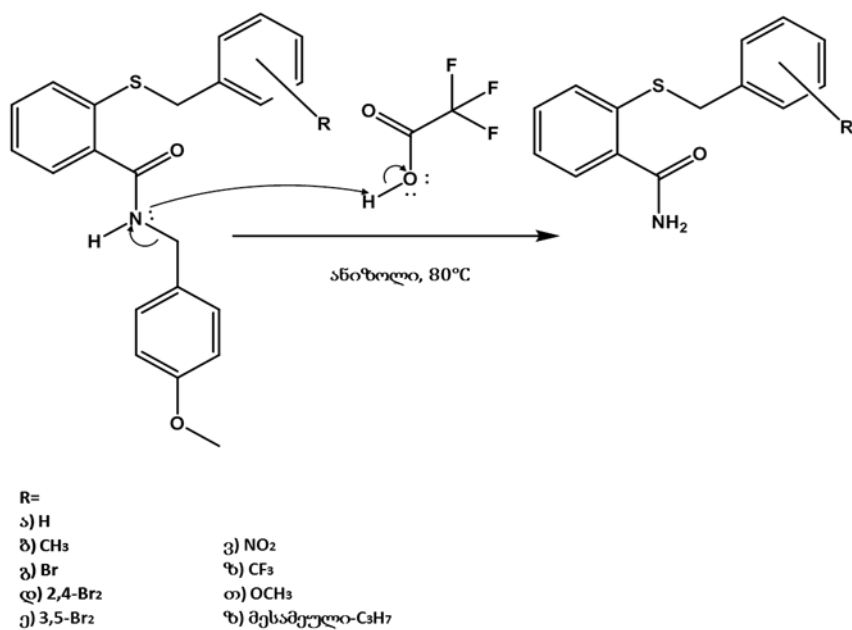
2-მეთილთიო-N-მეთილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდის ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (6.0 მმოლი) 2-მეთილბენზოის მჟავას, 1.24 გ (6.0 მმოლი) დიცკლოკარბოდიმიდს (დცკ), მცირე რაოდენობით კატალიზატორს და 3.30 მლ (6.6 მმოლი) 2 M მეთილამინის ხსნარს მეთანოლში. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 1.87 გ (80.5 %).

2-(პროპილთიო)-N-მეთილბენზამიდი

2-პროპილთიო-N-მეთილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდის ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (5.1 მმოლი) 2-პროპილბენზოის მჟავას, 1.05 გ (5.1 მმოლი) დიცკლოკარბოდიმიდს (დცკ), მცირე რაოდენობით კატალიზატორს და 2.80 მლ (5.6 მმოლი) 2 M მეთილამინის ხსნარს მეთანოლში. იღებენ მოყვითალო ფერის ზეთოვან ნივთიერებას 0.88 გ (82.2 %).

2.1.3 პირველადი ბენზილსულფინილ ამიდების მიღება

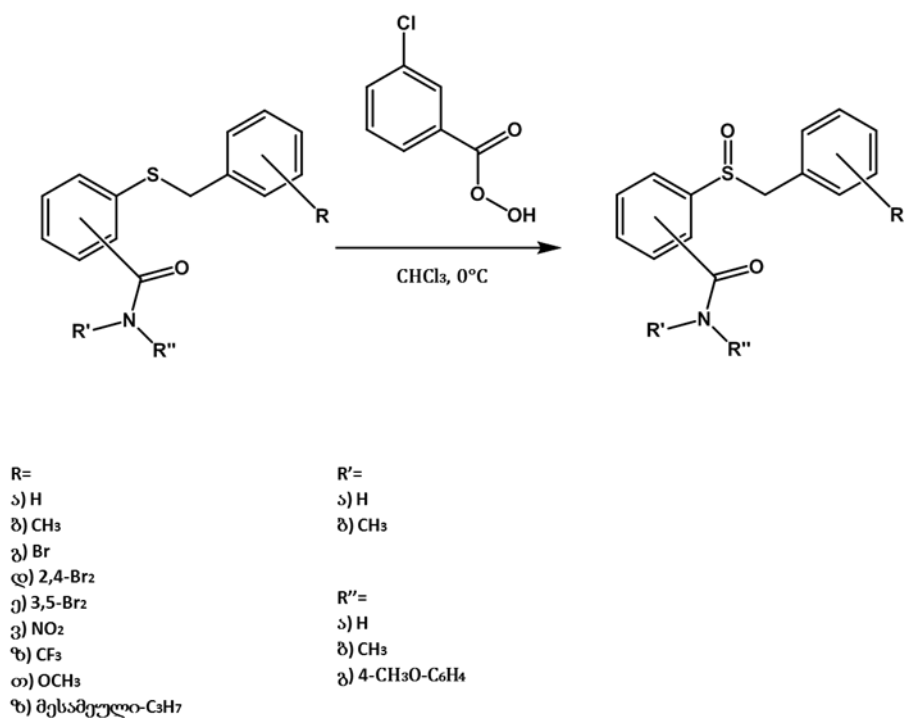
პირველადი ბენზილსულფინილ ამიდების მიღების მიზნით, გამოყენებული იქნა პარა-მეთოქსიბენზილი (პმბ), როგორც დამცავი ჯგუფი. ამიდირების შემდეგ, სტრუქტურიდან დამცავი ჯგუფი მოცილებული იქნა C-N ბმის გაწყვეტით მაღალი წნევისა და ტემპერატურის პირობებში, ტრიფტორმმარმჟავას გამოყენებით (ტფმ) (სქემა 15).



სქემა 15. პირველადი ბენზილთიო ბენზამიდების მიღება ბენზილთიო N-4-მეთოქსი ბენზილ ბენზამიდებიდან

2.1.4 სულფოქსიდების მიღება სულფიდების დაჟანგვით

საბოლოო ეტაპზე განხორციელდა მიღებული თიობენზამიდების დაჟანგვა შესაბამისი სულფოქსიდების მიღებით, დამჟანგავ აგენტად 3-ქლორპერბენზოის მჟავას გამოყენებით (სქემა 16).



სქემა 16. სულფინილბენზამიდების მიღება თიობენზამიდების დაჟანგვით

2-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდი

1.00 გ (4.1 მმოლი) 2-(ბენზილთიო) ბენზამიდსათავსებენ მრგვალძირა კოლბაში, ხსნიან 70 მლ ქლოროფორმში და ათავსებენ ყინულის აბაზანაზე, მუდმივი მორევის პირობებში. 0°C-მდე მიყვანის შემდეგ სარეაქციო არეს წვეთ-წვეთობით უმატებენ 0.92 გ (4.1 მმოლი) 77 %-იანი 3-ქლორპერბენზოის მჟავას ხსნარს 10 მლ ქლოროფორმში.

დაახლოებით ნახევარი საათის შემდეგ სარეაქციო არეს ამუშავებენ ნატრიუმის ჰიდროკარბონატის ნაჯერი ხსნარით და აკეთებენ ექსტრაქციას ქლოროფორმით. ორგანულ ფაზას აგროვებენ და აშრობენ უწყლო ნატრიუმის სულფატით, ფილტრავენ და აშრობენ როტაციული ამოღობის საშუალებით.

რეაქციის მსველობას და მიღებული ნივთიერების სისუფთავეს ამოწმებენ თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიით (ნ-ჰექსანი : ეთილაცეტატი 2:8). ნაერთების გასუფთავებას მინარევებისგან ახდენენ სვეტური ქრომატოგრაფიით. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 1.02 გ (95.3 %). $t_{\text{ლღ.}} = 180-181^{\circ}\text{C}$. მიღებული ნაერთის სტრუქტურა დადასტურებული იქნა ბირთვულ მაგნიტურ რეზონანსული სპექტროსკოპიით და მას-სპექტრომეტრიით (დანართი 3).

3-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდი

3-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდის ანალოგიურად. საწყის ნედლეულად გამოყენებულია 3-(ბენზილთიო)ბენზამიდი. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 1.00 გ (93.5 %).

2-(ბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდი

2-(ბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდის ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (3.9 მმოლი) 2-(ბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდს და 0.87 გ (3.9 მმოლი) 77 %-იანი 3-ქლორპერბენზოის მჟავას. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 1.04 გ (98.1 %). $t_{\text{ლღ.}} = 167-169^{\circ}\text{C}$.

3-(ბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდი

3-(ბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის ანალოგიურად. საწყის ნედლე-

ულად გამოყენებულია 3-(ბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდი. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 1.02 გ (96.2 %).

4-(ბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდი

4-(ბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის ანალოგიურად. საწყის ნედლეულად გამოყენებულია 4-(ბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდი. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 0.99 გ (93.4 %).

2-(ბენზილსულფინილ)-N,N-დიმეთილბენზამიდი

2-(ბენზილსულფინილ)-N,N-დიმეთილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდის ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (3.9 მმოლი) 2-(ბენზილთიო)-N,N-დიმეთილბენზამიდს და 0.87 გ (3.9 მმოლი) 77 %-იანი 3-ქლორპერბენზოის მჟავას. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 1.03 გ (97.2 %). $t_{\text{გლ.}} = 90-91^{\circ}\text{C}$.

2-(მეთილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდი

2-(მეთილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდის ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (5.5 მმოლი) 2-(მეთილთიო)-N-მეთილბენზამიდს და 1.23 გ (5.5 მმოლი) 77 %-იანი 3-ქლორპერბენზოის მჟავას. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 1.05 გ (96.3 %).

2-(პროპილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდი

2-(პროპილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდის ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (4.8 მმოლი) 2-(პროპილთიო)-N-მეთილბენზამიდს და 1.10 გ (5.5 მმოლი) 77 %-იანი 3-ქლორპერბენზოის მჟავას. იღებენ მოყვითალო ფერის ზეთოვან ნივთიერებას 1.04 გ (96.3 %).

2-(4-ნიტრობენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდი

2-(4-ნიტრობენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდის ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (3.3 მმოლი) 2-(4-ნიტრობენზილთიო)-N-

მეთილბენზამიდს და 0.74 გ (3.3 მმოლი) 77 %-იანი 3-ქლორპერბენზოის მჟავას. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 0.96 გ (91.4 %). $t_{\text{გლ.}} = 177-179^{\circ}\text{C}$.

2-(4-ტრიფტორმეთილბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდი

2-(4-ტრიფტორმეთილბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდის ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (3.1 მმოლი) 2-(4-ტრიფტორმეთილბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდს და 0.70 გ (3.1 მმოლი) 77 %-იანი 3-ქლორპერბენზოის მჟავას. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 0.92 გ (87.6 %). $t_{\text{გლ.}} = 204-205^{\circ}\text{C}$.

2-(ბენზილსულფინილ)-N-ფენილბენზამიდი

2-(ბენზილსულფინილ)-N-ფენილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდის ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (3.2 მმოლი) 2-(ბენზილთიო)-N-ფენილბენზამიდს და 0.72 გ (3.2 მმოლი) 77 %-იანი 3-ქლორპერბენზოის მჟავას. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 0.89 გ (85.0 %). $t_{\text{გლ.}} = 194-195^{\circ}\text{C}$.

2-(ბენზილსულფინილ)-N-4-მეთოქსიბენზილბენზამიდი

2-(ბენზილსულფინილ)-N-4-მეთოქსიბენზილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდის ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (2.8 მმოლი) 2-(ბენზილთიო)-N-4-მეთოქსიბენზილბენზამიდს და 0.62 გ (2.8 მმოლი) 77 %-იანი 3-ქლორპერბენზოის მჟავას. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 0.88 გ (84.6 %). $t_{\text{გლ.}} = 198-199^{\circ}\text{C}$.

2-(3-ბრომბენზილსულფინილ)-N-4-მეთოქსიბენზილბენზამიდი

2-(3-ბრომბენზილსულფინილ)-N-4-მეთოქსიბენზილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდის ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (2.3 მმოლი) 2-(3-ბრომბენზილთიო) N-4-მეთოქსიბენზილბენზამიდს და 0.52 გ (2.3 მმოლი) 77 %-იანი 3-ქლორპერბენზოის მჟავას. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 0.86 გ (83.0 %).

2-(3-ბრომბენზილსულფინილ) ბენზამიდი

2-(3-ბრომბენზილსულფინილ) ბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდის ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (3.1 მმოლი) 2-(3-ბრომბენზილთიო) ბენზამიდს და 0.70 გ (3.1 მმოლი) 77 %-იანი 3-ქლორპერბენზოის მჟავას. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 0.98 გ (93.3 %). $t_{\text{გლ.}} = 175-176^{\circ}\text{C}$.

2-(4-ბრომბენზილსულფინილ) ბენზამიდი

2-(4-ბრომბენზილსულფინილ) ბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(3-ბრომბენზილსულფინილ) ბენზამიდის ანალოგიურად. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 0.95 გ (90.5 %). $t_{\text{ლღ.}} = 202-203^{\circ}\text{C}$.

2-(3-ბრომბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდი

2-(3-ბრომბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდის ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (3.0 მმოლი) 2-(3-ბრომბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდს და 0.67 გ (3.0 მმოლი) 77 %-იანი 3-ქლორპერბენზოის მჟავას. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 0.94 გ (89.5 %). $t_{\text{ლღ.}} = 194-195^{\circ}\text{C}$.

2-(4-ბრომბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდი

2-(4-ბრომბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(3-ბრომბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის ანალოგიურად. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 0.95 გ (90.5 %). $t_{\text{ლღ.}} = 180-182^{\circ}\text{C}$.

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

2-(3-ბრომბენზილსულფინილ)-N,N-დიმეთილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდის ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (2.8 მმოლი) 2-(3-ბრომბენზილსულფინილ)-N,N-დიმეთილბენზამიდს და 0.64 გ (2.8 მმოლი) 77 %-იანი 3-ქლორპერბენზოის მჟავას. იღებენ მოყვითალო ფერის ზეთოვან ნივთიერებას 0.93 გ (88.6 %).

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

2-(4-ბრომბენზილსულფინილ)-N,N-დიმეთილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(3-ბრომბენზილსულფინილ)-N,N-დიმეთილბენზამიდის ანალოგიურად. იღებენ მოყვითალო ფერის ზეთოვან ნივთიერებას 0.90 გ (85.7 %).

2-(2,4-დიბრომბენზილსულფინილ) ბენზამიდი

2-(2,4-დიბრომბენზილსულფინილ) ბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდის ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (2.5 მმოლი) 2-(2,4-დიბრომბენზილსულფინილ) ბენზამიდს და 0.56 გ (2.5 მმოლი) 77 %-იანი 3-ქლორპერბენზოის მჟავას. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 0.92 გ (88.5 %). $t_{\text{ლღ.}} = 190-192^{\circ}\text{C}$.

2-(3,5-დიბრომბენზილსულფინილ) ბენზამიდი

2-(3,5-დიბრომბენზილსულფინილ) ბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(2,4-დიბრომბენზილსულფინილ)ბენზამიდის ანალოგიურად. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 0.90 გ (86.5 %). $t_{\text{ლღ.}} = 217-218^{\circ}\text{C}$.

2-(4-მესამეული-ბუტილბენზილსულფინილ) ბენზამიდი

2-(4-მესამეული-ბუტილბენზილსულფინილ) ბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდის ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (2.6 მმოლი) 2-(4-მესამეული-ბუტილბენზილთიო) ბენზამიდს და 0.58 გ (2.6 მმოლი) 77 %-იანი 3-ქლორპერბენზოის მჟავას. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 1.80 გ (76.9 %). $t_{\text{ლღ.}} = 174-175^{\circ}\text{C}$.

2-(2-მეთილბენზილსულფინილ) ბენზამიდი

2-(2-მეთილბენზილსულფინილ)ბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდის ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (3.9 მმოლი) 2-(2-მეთილბენზილთიო)ბენზამიდს და 0.87 გ (3.9 მმოლი) 77 %-იანი 3-ქლორპერბენზოის მჟავას. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 1.01 გ (95.3 %). $t_{\text{ლღ.}} = 187-188^{\circ}\text{C}$.

2-(3-მეთილბენზილსულფინილ) ბენზამიდი

2-(3-მეთილბენზილსულფინილ)ბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(2-მეთილბენზილსულფინილ)ბენზამიდის ანალოგიურად. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 0.97 გ (91.5 %). $t_{\text{ლღ.}} = 197-198^{\circ}\text{C}$.

2-(4-მეთილბენზილსულფინილ) ბენზამიდი

2-(4-მეთილბენზილსულფინილ)ბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(2-მეთილბენზილსულფინილ)ბენზამიდის ანალოგიურად. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 0.94 გ (88.7 %).

2-(2-მეთილბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდი

2-(2-მეთილბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდის ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (3.7 მმოლი) 2-(2-მეთილბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდს და 0.83 გ (3.7 მმოლი) 77 %-იანი 3-ქლორპერბენზოის მჟავას. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 0.98 გ (92.4 %).

2-(3-მეთილბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდი

2-(3-მეთილბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(2-მეთილბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის ანალოგიურად. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 0.96 გ (90.6 %).

2-(4-მეთილბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდი

2-(4-მეთილბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(2-მეთილბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის ანალოგიურად. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 0.86 გ (81.1 %).

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

2-(2-მეთილბენზილსულფინილ)-N,N-დიმეთილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდის ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (3.5 მმოლი) 2-(2-მეთილბენზილთიო)-N,N-დიმეთილბენზამიდს და 0.79 გ (3.5 მმოლი) 77 %-იანი 3-ქლორპერბენზოის მჟავას. იღებენ მოყვითალო ფერის ზეთოვან ნივთიერებას 0.95 გ (89.6 %).

2-(2-მეთილბენზილსულფინილ)-N-4-მეთოქსიბენზილბენზამიდი

2-(2-მეთილბენზილსულფინილ)-N-4-მეთოქსიბენზილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდის ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (2.7 მმოლი) 2-(2-მეთილბენზილთიო)-N-4-მეთოქსიბენზილბენზამიდს და 0.60 გ (2.7 მმოლი) 77 %-იანი 3-ქლორპერბენზოის მჟავას. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 0.88 გ (84.6 %).

2-(3-მეთილბენზილსულფინილ)-N-4-მეთოქსიბენზილბენზამიდი

2-(3-მეთილბენზილსულფინილ)-N-4-მეთოქსიბენზილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(2-მეთილბენზილსულფინილ)-N-4-მეთოქსიბენზილბენზამიდის ანალოგიურად. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 0.88 გ (84.6 %).

2-(4-მეთილბენზილსულფინილ)-N-4-მეთოქსიბენზილბენზამიდი

2-(4-მეთილბენზილსულფინილ)-N-4-მეთოქსიბენზილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(2-მეთილბენზილსულფინილ)-N-4-მეთოქსიბენზილბენზამიდის ანალოგიურად. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 0.80 გ (76.9 %).

2-(3-მეთოქსილბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდი

2-(3-მეთოქსილბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდის ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (3.3 მმოლი) 2-(3-მეთოქსილბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდს და 0.75 გ (3.3 მმოლი) 77 %-იანი 3-ქლორპერბენზოის მჟავას. იღებენ თეთრი ფერის კრისტალებს 0.99 გ (93.4 %). $t_{\text{გ.}} = 175-176^{\circ}\text{C}$.

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

2-(3-მეთოქსილბენზილსულფინილ)-N,N-დიმეთილბენზამიდის სინთეზი ხორციელდება 2-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდის ანალოგიურად. რეაქციის ჩასატარებლად იღებენ 1.00 გ (3.3 მმოლი) 2-(3-მეთოქსილბენზილთიო)-N,N-დიმეთილბენზამიდს და 0.78 გ (3.3 მმოლი) 77 %-იანი 3-ქლორპერბენზოის მჟავას. იღებენ მოყვითალო ფერის ზეთოვან ნივთიერებას 0.97 გ (92.4 %).

2.2 ქირალური სულფოქსიდების ენანტიომერების დაყოფა

მიღებული ქირალური სულფოქსიდების ენანტიომერების დაყოფა შესწავლილია მაღალეფექტური სითხური, ზეკრიტიკული სითხეების, კაპილარული ელექტრო- და ნანოსითხური ქრომატოგრაფიის მეთოდებით.

2.2.1 ექსპერიმენტი მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიის მეთოდით

შესწავლილია დასინთეზებული 43 ქირალური სულფოქსიდის ენანტიომერების დაყოფა მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიის მეთოდით (საანალიზო ნივთიერებების სტრუქტურული ფორმულები მოცემულია დანართ 1-ში).

მოდრავ ფაზად გამოყენებული იყო როგორც პოლარულ-ორგანული (მეთანოლი, ეთანოლი, 2-პროპანოლი, აცეტონიტრილი), ასევე ჰექსანისა და სპირტების ნარევი სხვადასხვა მოცულობითი თანაფარდობით: ა) 2-პროპანოლისა და ჰექსანის ნარევი 50 : 50 მოცულობითი თანაფარდობით და ბ) 2-პროპანოლისა და ჰექსანის ნარევი 20 : 80 მოცულობითი თანაფარდობით.

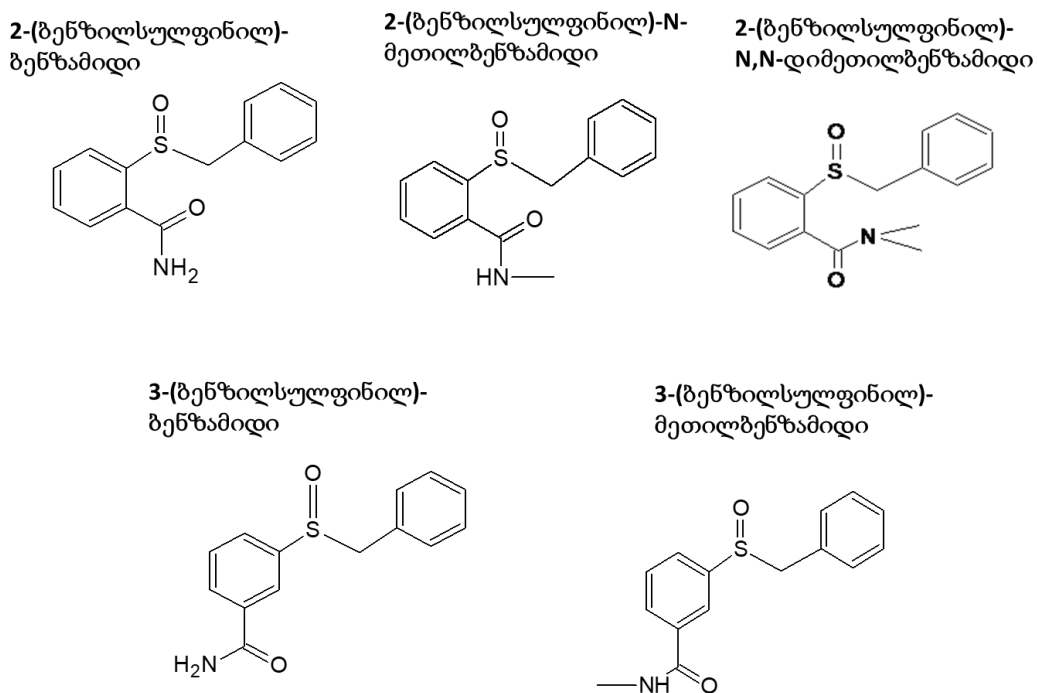
ექსპერიმენტის ფარგლებში გამოყენებული 14 არაკომერციული სვეტი მომზადებულია ნაშრომში [159] აღწერილი მეთოდის მიხედვით. სვეტები შევსებულია 5 მკმ ზომის სილიკაგელის მარცვლებზე დაფენილი შემდეგი

ქირალური სელექტორებით: ცელულოზა ტრის(ფენილკარბამატი), ცელულოზა ტრის(2-ქლორფენილკარბამატი), ცელულოზა ტრის(3-ქლორფენილკარბამატი), ცელულოზა ტრის(4-ქლორფენილკარბამატი), ცელულოზა ტრის(2,3-დიქლორფენილკარბამატი), ცელულოზა ტრის(2,4-დიქლორფენილკარბამატი), ცელულოზა ტრის(2,5-დიქლორფენილკარბამატი), ცელულოზა ტრის(2,6-დიქლორფენილკარბამატი), ცელულოზა ტრის(3,4-დიქლორფენილკარბამატი), ცელულოზა ტრის(3,5-დიქლორფენილკარბამატი), ცელულოზა ტრის(2-მეთილფენილკარბამატი), ცელულოზა ტრის(3-მეთილფენილკარბამატი), ცელულოზა ტრის(4-მეთილფენილკარბამატი), ცელულოზა ტრის(3,4-დიმეთილფენილკარბამატი).

ასევე, გამოყენებულია ქირალური კომერციული სვეტები Lux Cellulose-2 და Lux Cellulose-4 და ამილოზას ნაწარმები Lux Amylose-1 და Lux Amylose-2 (Phenomenex, ტორანსი, კალიფორნია, აშშ). ქირალური სელექტორების სტრუქტურები მოცემულია დანართ 2-ში.

2.2.1.1 ენანტიომერების სწრაფი დაყოფის შესწავლა

ენანტიომერების სწრაფი დაყოფის შესწავლის მიზნით შერჩეული იყო 5 ქირალური სულფოქსიდი (ნახ.2.1) [163].



ნახ.2.1. გამოყენებული სულფოქსიდების სტრუქტურები.

სწრაფი დაყოფის ექსპერიმენტი ჩატარებულია ქირალური სელექტორზე ცელულოზა ტრის (4-ქლორ-3-მეთილფენილკარბამატი) შემდეგი პირობების ოპტიმიზაციით: ა) სტაციონარულ ფაზაში ქირალური სელექტორის შემცველობისა და სვეტის სიგრძის შემცირება, და ბ) მოძრავი ფაზის სიჩქარის გაზრდა.

2.2.1.2 ტემპერატურის გავლენა შეკავებისა და დაყოფის სელექტივობაზე

ენანტიომერების დაყოფის მექანიზმის შესწავლის მიზნით, შესწავლილია ტემპერატურის გავლენა შეკავებისა და დაყოფის სელექტივობაზე. დაყოფის დიფერენციალური ენთალპიისა და ენტროპიის მნიშვნელობები გამოთვლილია (17) ფორმულის მიხედვით:

$$\ln \alpha = - \frac{\Delta_{j,i} \Delta H^0}{RT} + \frac{\Delta_{j,i} \Delta S^0}{R}$$

სადაც, α დაყოფის ფაქტორია, $\Delta_{j,i} \Delta H^0$ და $\Delta_{j,i} \Delta S^0$ ორივე ენანტიომერის ადსორბციასთან დაკავშირებული ენთალპიის და ენტროპიის ცვლილების სხვაობებია, T - აბსოლუტური ტემპერატურა, R კი - აირების უნივერსალური მუდმივა.

2.2.1.3 ენანტიოსელექტიური ადსორბცია

ნივთიერებათა ნარევის ქრომატოგრაფიულ დაყოფის პროცესს საფუძვლად უდევს ნარევის შემადგენელი კომპონენტების ადსორბცია-დესორბციის მრავალჯერადი პროცესი ქრომატოგრაფიული სვეტის გასწვრივ, რაც საბოლოო ჯამში განაპირობებს ნარევის დაყოფას. მოცემულ ექსპერიმენტში შესწავლილი იქნა, არის თუ არა საკმარისი ერთჯერადი ადსორბციის პროცესი ხსნარიდან ერთ-ერთი ენანტიომერის ენანტიოსპეციფიურად მოსაშორებლად.

ენანტიოსელექტიური ადსორბციის ექსპერიმენტი ჩატარებულია თერმოსტატირებულ 100 მლ მოცულობის კიუვეტაში, 20 °C-ზე მუდმივი მორევის პირობებში. გარკვეულ მოცულობა ნ-ჰექსან/2-პროპანოლის ნარევი გახსნილი 2 მგ რაცემული 2-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდი და 1 მგ 1,3,5-ტრი-მესამეული-ბუტილბენზოლი მოთავსებული იქნა საადსორბციო სინჯარაში და ადსორბენტის დამატებამდე გაანალიზებული იქნა ნიმუშის ენანტიომერული შედ-

გენილობა. მომზადებულ ხსნარს ემატება ადსორბენტის წონაკი მუდმივი მორევის პირობებში. დროის გარკვეული ინტერვალით აღებული ალიქვოტი დაუყონებლივ იფილტრება 0.45 მკმ პოლიპროპილენის ფილტრში და ნიმუშის ენანტიომერულ შედგენილობის ანალიზი ტარდება მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიით.

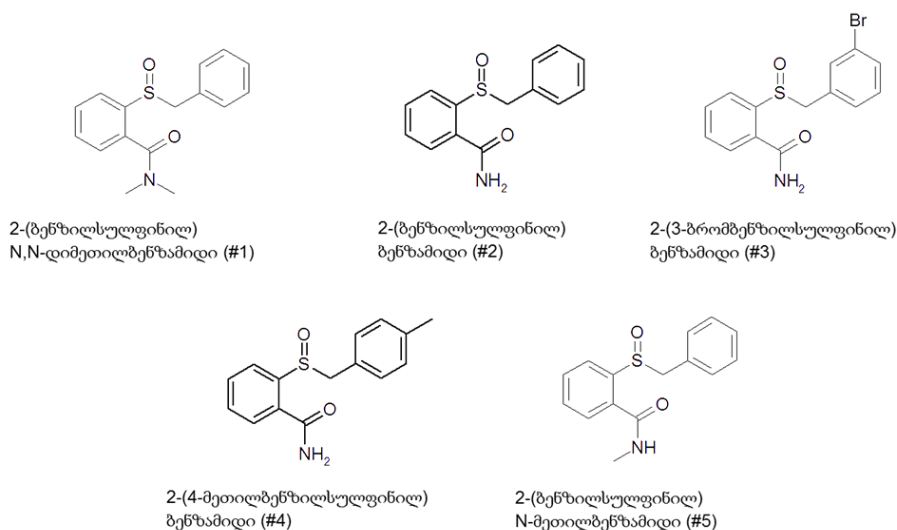
2.2.2 ექსპერიმენტი ზეკრიტიკული სითხეების ქრომატოგრაფიის მეთოდით

ზეკრიტიკული სითხეების ქრომატოგრაფიული მეთოდით გაანალიზებულია 24 ქირალური სულფოქსიდი (ნახ.2.2) 7 პოლისაქარიდული ბუნების ქირალური სტაციონარული ფაზის გამოყენებით (ნახ. 2.3). მოძრავ ფაზად გამოყენებული იყო ზეკრიტიკული ნახშირორჟანგის და მეთანოლის ნარევი სხვადასხვა თანაფარდობით.

ექსპერიმენტის ფარგლებში გამოყენებული ყველა საანალიზო ქირალური სულფოქსიდი შეიცავს ბენზოლის ბირთვს (A ბირთვი), რომელთან უშუალოდაა დაკავშირებული სულფინილის ჯგუფი. თავის მხრივ სულფინილის ჯგუფთან დაკავშირებულია მეთილის და პროპილის, ან ბენზილის ჯგუფი (B ბირთვი, ყველა დანარჩენი სულფოქსიდი). B ბირთვთან თავის მხრივ დაკავშირებულია ბრომის ატომი მეტა ან პარა პოზიციაში, ტრიფტორმეთილის ან ნიტრო ჯგუფი პარა პოზიციაში. ყველა დანარჩენ შემთხვევაში კი B ბირთვი არ შეიცავს ჩამნაცვლებელს. A ბირთვთან სულფინილის ჯგუფის მიმართ ორთო, მეტა და პარა-მდგომარეობაში დაკავშირებულია კარბოქსილის ჯგუფი, ამიდი ან მეთილის ესტერი [164].

2.2.3 ექსპერიმენტი კაპილარული ელექტროქრომატოგრაფიის და ნანოსითხური ქრომატოგრაფიის მეთოდებით

მოცემული ექსპერიმენტის მიზანს წარმოადგენდა სწრაფი ენანტიომერული დაყოფის მიღწევა ნანოსითხური ქრომატოგრაფიისა და კაპილარული ელექტროქრომატოგრაფიის მეთოდით. შესწავლილი იქნა 5 ქირალური სულფოქსიდი [165].



ნახ.2.4. მოცემულ ექსპერიმენტში გამოყენებული ქირალური სულფოქსიდების სტრუქტურები

ენანტიომერული დაყოფის მიღწევას ასეთ მცირე დროში გარკვეულად პრაქტიკული დატვირთვა აქვს, განსაკუთრებით ქირალური ნივთიერებების დიდი ჯგუფის ანალიზის, ბიოანალიზური ნიმუშების კლინიკური გამოცდების დროს და სხვ.

რამდენიმე წუთში და ზოგჯერ 1 წუთზე ნაკლებ დროში ენანტიომერული დაყოფის მისაღწევად საჭიროა რომ გამოყენებული მასალები, სვეტები და ინსტრუმენტები აკმაყოფილებდეს გარკვეულ ფუნდამენტურ და ტექნიკურ მოთხოვნებს. მათ შორის, ქირალური სელექტორი უნდა ხასიათდებოდეს ძალიან მაღალი გარჩევითობის უნარით იმისთვის, რომ შეძლოს ენანტიომერების გარჩევა დროის უმოკლეს მონაკვეთში. სტაციონარული ფაზის სარჩული (სილიკაგელი ან სხვა არაორგანული ან ორგანული მასალა) უნდა უზრუნველყოფდეს სვეტის მაღალ ეფექტურობას თერმოდინამიკური და კინეტიკური თვალსაზრისით. სვეტი უნდა იყოს შევსებული მინიმალური მკვდარი მოცულობით, შეიცავდეს ქირალურ სელექტორს იმ რაოდენობით, რომელიც საკმარისია ენანტიომერების დასაყოფად, მაგრამ ამავდროულად არ

იწვევს საანალიზო ნივთიერების (განსაკუთრებით მეორე ენანტიომერის) ძალიან დიდი დროით შეკავებას. ასევე, სვეტი უნდა იყოს საკმარისად მოკლე იმისთვის, რომ უზრუნველყოს მოძრავი ფაზის სწრაფი გავლა სვეტში და არ წარმოშვას მაღალი უკუწნევა მოძრავი ფაზის მაღალი სიჩქარეების დროსაც კი (10 მლ/წთ). გამოყენებული ინსტრუმენტი უნდა იძლეოდეს მოკლე სვეტების გამოყენების შესაძლებლობას, ასევე, მაღალ სიჩქარეებზე და მაღალ წნევებზე (1000 ბარ-ზე მეტი) მუშაობის შესაძლებლობას, ნიმუშის შესაყვანი სისტემა პირდაპირ უნდა უერთდებოდეს სვეტში შემავალ არხს, ხოლო სვეტიდან გამომავალი არხი - დეტექტორს. უი-ხილული დეტექტორების შემთხვევაში დეტექტორის კიუვეტის მოცულობა უნდა იყოს მინიმალური, ხოლო დეტექტორების სიხშირე უნდა უზრუნველყოფდეს მონაცემთა სწრაფ აკუმულირებას ქრომატოგრამის სახით. ამ მოთხოვნებს მეტნაკლებად აკმაყოფილებს ზემოაღნიშნული ეფექტურობის მქონე თანამედროვე სითხური ქრომატოგრაფიული ინსტრუმენტი, თუმცა, ნანოსითხური ქრომატოგრაფია ასევე საინტერესო ალტერნატიულ ტექნიკას წარმოადგენს სწრაფი დაყოფებისადმი არსებული მაღალი ინსტრუმენტული მოთხოვნების ფონზე. ნანოსითხური ქრომატოგრაფიის ტექნიკა საშუალებას იძლევა ენანტიომერების დამყოფი კაპილარი უშუალოდ იქნას მიერთებული ნიმუშის შესაყვან სისტემასთან, ხოლო დეტექტირება მოხდეს უშუალოდ დაყოფის კაპილარში, რაც საშუალებას იძლევა, იდეალურ შემთხვევაში საერთოდ გამოირიცხოს მკვდარი მოცულობა. ნანოსითხური ქრომატოგრაფიის კაპილარული ელექტროქრომატოგრაფიით ჩანაცვლება საშუალებას იძლევა გადაიჭრას მაღალი უკუწნევების პრობლემა და კიდევ უფრო გაზარდოს სვეტების ეფექტურობა (თეორიული თეფშების რიცხვი).

პირველ ეტაპზე ექსპერიმენტის მიზანს წარმოადგენდა გამოყენებული ხუთი ქირალური სულფოქსიდის (ნახ.3.23) ენანტიომერების დაყოფა უმოკლეს დროში ნანოსითხური ქრომატოგრაფიით, სხვადასხვა პარამეტრის ოპტიმიზაციის ხარჯზე, მათ შორის ქირალური სელექტორის რაოდენობრივი შემცველობა სტაციონარულ ფაზაში და შევსებული სვეტის სიგრძე.

ექსპერიმენტის მეორე ეტაპზე, ენანტიომერების შეკავების დროის შემცირების მიზნით, სვეტის სიგრძე შემცირებული იქნა 5 სმ-მდე.

ექსპერიმენტის შემდეგ ეტაპზე, მომზადებული იქნა იგივე სტაციონარული ფაზა ქირალური სელექტორის უფრო დაბალი შემცველობით (0.1 % წ/წ). ხოლო შემდეგ ეტაპზე, საანალიზო დროის კიდევ უფრო შემცირების მიზნით, სვეტის სიგრძე შემცირებული იქნა 1 სმ-მდე.

წნევის დახმარებით მიმდინარე კაპილარული ელექტროქრომატოგრაფიული ანალიზი ჩატარებული იყო 1 სმ სიგრძის კაპილარის გამოყენებით. გამოყენებულია ორი ტიპის მოძრავი ფაზა: აცეტონიტრილი დანამატის გარეშე და 5 მმოლი ამონიუმის აცეტატის შემცველი ხსნარი აცეტონიტრილში.

სტაციონარულ ფაზაში გამოყენებული სილიკაგელის ბუნების გამო, მოდებული ძაბვით შესაძლებელი იყო მხოლოდ სუსტი ელექტროოსმოსური ნაკადის შექმნა. ამიტომ, ენანტიომერული დაყოფის შესწავლა განხორციელდა ძაბვის და წნევის ერთდროული გამოყენებით (10 ბარი წნევა და სხვადასხვა ძაბვის სიდიდე) ან მხოლოდ კაპილარში შემავალ არხში წნევის შექმნით (10 ბარი).

2.3. რეაქტივები და მასალები

ნაშრომში გამოყენებული რეაქტივები შეძენილია კომპანიებისგან Sigma-Aldrich (შტაინჰაიმი, გერმანია) და Carl Roth (კარლსრუე, გერმანია). თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიისთვის გამოყენებული იქნა ალუმინის ზედაპირზე დაფენილი სილიკაგელი Silica gel 60 UV 254 (Macherey Nagel, დიურენი, გერმანია). სვეტური ქრომატოგრაფიისთვის სილიკაგელის მარცვლები Silica gel 60 35-70 მკმ ნაწილაკების ზომით შეძენილია კომპანიისგან Carl Roth-სგან (კარლსრუე, გერმანია). ^1H და ^{13}C ბირთვულ-მაგნიტურ რეზონანსული სპექტრები გადაღებული იქნა სპექტრომეტრზე Varian (400 MHz). შინაგან სტანდარტად გამოიყენებული იქნა ტეტრამეთილსილანი.

სითხურ-ქრომატოგრაფიული კვლევებისთვის გამოყენებული იქნა Agilent Technologies (ვალდბრონი, გერმანია) წარმოების მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფები.

თავი III

3. შედეგები და განსჯა

3.1 ქირალური სულფოქსიდების ენანტიომერების დაყოფის შესწავლა მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიით

როგორც ექსპერიმენტულ ნაწილშია აღწერილი, 43 საანალიზო ნივთიერების ანალიზი განხორციელდა ახლად მომზადებული ქირალურ სვეტების დასხვადასხვა ტიპის მოძრავი ფაზების გამოყენებით მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიის მეთოდით. გამოვლენილი იქნა კორელაციური კავშირი ერთის მხრივ

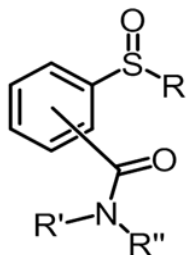
- საანალიზო ნივთიერების სტრუქტურას;
- ქირალური სელექტორის სტრუქტურას;
- მოძრავი ფაზის შედგენილობას

და მეორეს მხრივ

ენანტიომერების დაყოფის სელექტივობას შორის.

3.1.1 საანალიზო ნივთიერების სტრუქტურის გავლენა ენანტიოსელექტივობაზე

საანალიზო ნივთიერებებად გამოყენებული ქირალური სულფოქსიდები - ბენზამიდები ერთმანეთისგან განსხვავდება სულფინილის და ამიდის ჯგუფების ურთიერთგანლაგებით ბენზოლის ფრაგმენტში და გარდა ამისა ა) სულფინილის ჯგუფთან და ბ) ამიდის ჯგუფთან დაკავშირებული სხვადასხვა ჩამნაცვლებელით (ნახ.3.1). შესაბამისად, მათი ენანტიომერების დაყოფის სელექტივობაზე საანალიზო ნივთიერების სტრუქტურის გავლენის შესასწავლად, ცალ-ცალკე იქნა შეფასებული საანალიზო ნივთიერების სტრუქტურული ცვლილება სულფინილის ჯგუფთან და ამიდის ჯგუფთან.

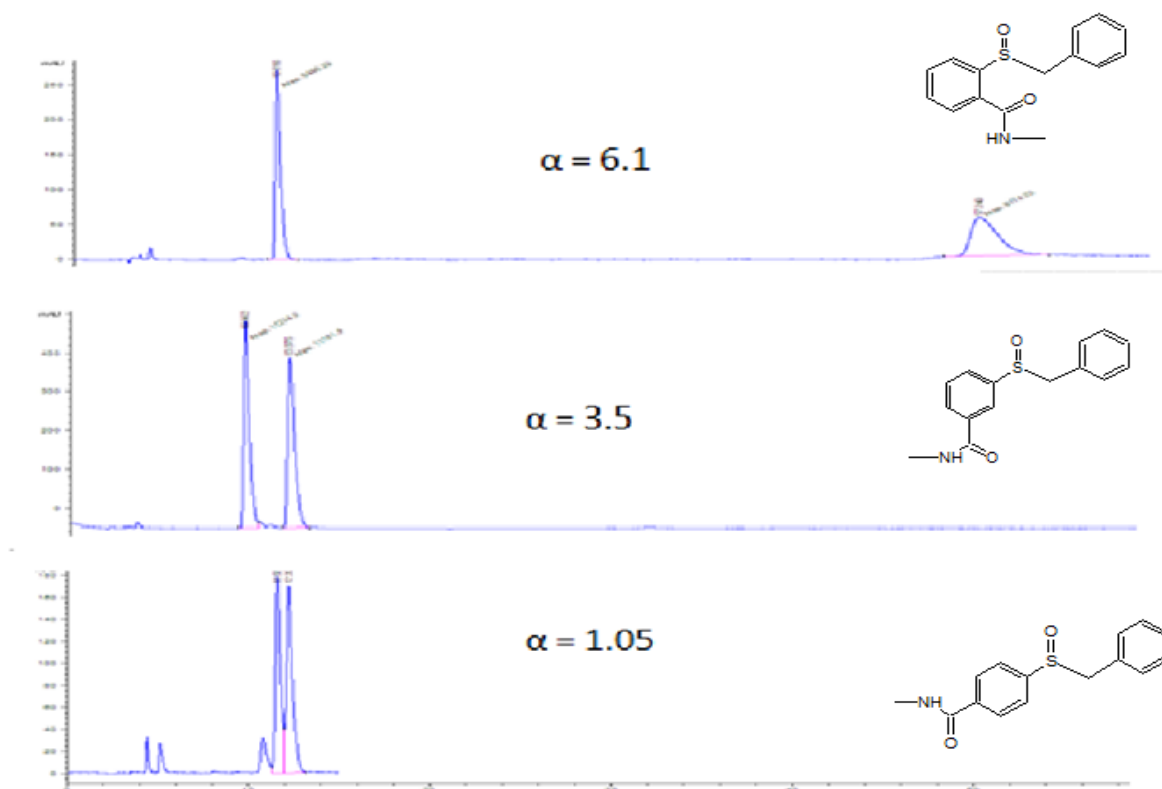


R=ალკ.; არილ.
R'=H; ალკ.
R''=H; ალკ.; არილ.

ნახ.3.1. საანალიზო ნივთიერებების ზოგადი სტრუქტურა

3.1.1.1 ბენზოლის ბირთვის მიმართ სულფინილის და ამიდის ჯგუფის პოზიციის გავლენა

მიღებული შედეგებიდან ჩანს, რომ საანალიზო ნივთიერების ბენზოლის ბირთვში სულფინილის და ამიდის ჯგუფის ურთიერთგანლაგებამ (ორთო-, მეტა- და პარა-პოზიცია) მნიშვნელოვნად შეცვალა ენანტიოსელექტივობა. ნახ.3.2-ზე ნაჩვენებია 2-(ბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის, 3-(ბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის და 4-(ბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის ენანტიომერების დაყოფის ამსახველი ქრომატოგრამები.



ნახ.3.2. ბენზოლის ჯგუფის მიმართ სულფინილის და ამიდის ჯგუფის პოზიციის ცვლილების გავლენა ენანტიოსელექტივობაზე.

სტაციონარული ფაზა - ცელულოზა-4 (50 × 2 მმ), დაფენის ხარისხი - 25%

მოძრ. ფაზა - აცეტონიტრილი, ნაკადის სიჩქარე - 1 მლ/წთ

როგორც მიღებული შედეგებიდან ჩანს, ქირალური სელექტორის ენანტიომერული გარჩევის უნარი ყველაზე დიდია საანალიზო სულფოქსიდის სტრუქტურაში სულფინილის ჯგუფის მიმართ ჩამნაცვლებლების ორთო-განლაგების დროს (ენანტიოსელექტივობა- 6.1) და ყველაზე ნაკლები - პარა-განლაგების დროს (ენანტიოსელექტივობა - 1.05). ეს გავლენა შეიძლება აიხსნას

საანალიზო ნივთიერების გეომეტრიის ცვლილებით. 2-(ბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდი მის მეტა და პარა იზომერებთან შედარებით, კომპაქტური მოლეკულაა, შესაბამისად, დაბალი სივრცითი ფაქტორის გამო, უფრო ადვილად უახლოვდება ქირალური სელექტორის ღრუებს, სადაც განთავსებულია კარბამატის ფრაგმენტები. ეს შემდგომ ეტაპზე ხელს უწყობს წყალბადური ბმების, დიპოლ-დიპოლური და π - π ურთიერთქმედების ძალების აღმვრას ქირალურ სელექტორსა და საანალიზო ნივთიერების ცალკეულ ენანტიომერს შორის. ურთიერთქმედების ეს ძალები, როგორც ნაშრომის პირველ თავში იქნა განხილული, განაპირობებს ქირალური სელექტორის ენანტიომერული გარჩევითობის უნარს, ანუ ერთ-ერთი ენანტიომერი დროის მეტ ნაწილს დაჰყოფს ქირალური სელექტორთან შეკავშირებულ მდგომარეობაში, რაც განაპირობებს ენანტიომერების გასხვავებული შეკავების დროებს (t_r) და ენანტიოსელექტივობის 1-ზე მაღალ რიცხვით მნიშვნელობას (α).

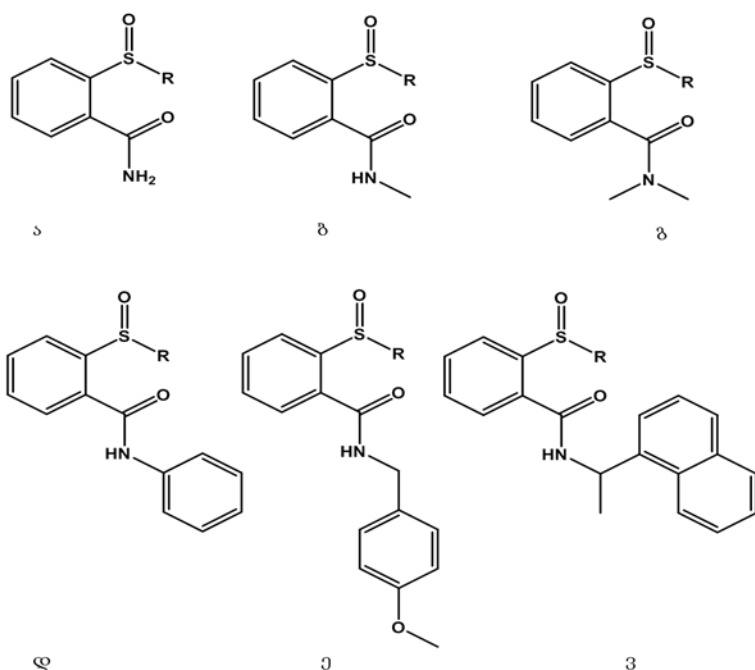
აღსანიშნავია, რომ ეს ეფექტი ნარჩუნდება მოძრავი ფაზისგან დამოუკიდებლად (ცხრილი 1). შედეგებიდან ჩანს, რომ საანალიზო ნივთიერების სტრუქტურული ცვლილება და შესაბამისად დაშორება საანალიზო ნივთიერების მოლეკულის ფუნქციონალურ ჯგუფებსა და ქირალურ სელექტორს შორის, მნიშვნელოვნად განსაზღვრავს ენანტიომერული გარჩევითობის უნარს.

საანალიზო ნივთიერება	ACN			MeOH			2-Propanol			2-Prop/ n-Hex=30/70			ACN/H ₂ O=80/20		
	k_1'	k_2'	$\alpha < \beta >$	k_1'	k_2'	α	k_1'	k_2'	α	k_1'	k_2'	α	k_1'	k_2'	α
2-(ბენზილსულფინილ)-ბენზამიდი	4.0	242.1	59.9	0.3	6.2	23.1	0.8	78.1	96.3	6.9	1400	202.6	0.5	13.3	26.0
2-(ბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდი	4.6	27.5	6.0	0.3	1.4	4.1	0.7	10.6	16.0	5.3	129.3	24.3	0.5	3.0	5.6
2-(ბენზილსულფინილ)-N,N-დიმეთილბენზამიდი	2.3	53.5	22.8	0.6	3.1	5.2	1.7	32.5	19.4	8.4	312	37.0	0.5	6.5	13.6
3-(ბენზილსულფინილ)-ბენზამიდი	3.5	3.5	1.0	0.3	0.3	1.0	1.3	1.3	1.0	9	10.9	1.2	0.3	0.3	1.0
3-(ბენზილსულფინილ)-მეთილბენზამიდი	3.6	4.7	1.3	0.4	0.4	1.0	1.1	1.1	1.0	6.5	8.0	1.2	0.4	0.5	1.1

ცხრილი 1. ხუთი ქირალური სულფოქსიდის ენანტიომერული დაყოფის შედეგები 5 სხვადასხვა მოძრავ ფაზაში.

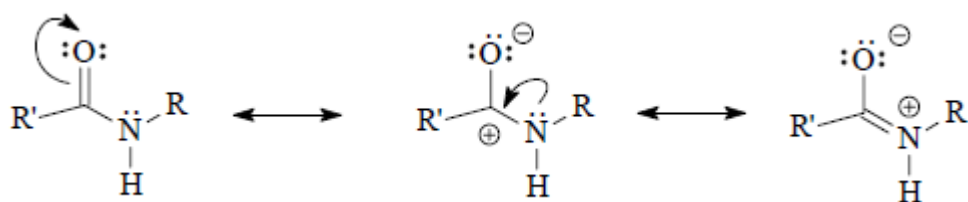
3.1.1.2 ამიდის ჯგუფთან დაკავშირებული ჩამნაცვლების ტიპის გავლენა

ექსპერიმენტის ფარგლებში დასინთეზებული და შესწავლილია როგორც პირველადი სულფინილბენზამიდები, ასევე მისი ალკილირებული და არილირებული N-ჩამნაცვლებული და N,N-დიჩამნაცვლებული ნაწარმები (ნახ. 3.3).



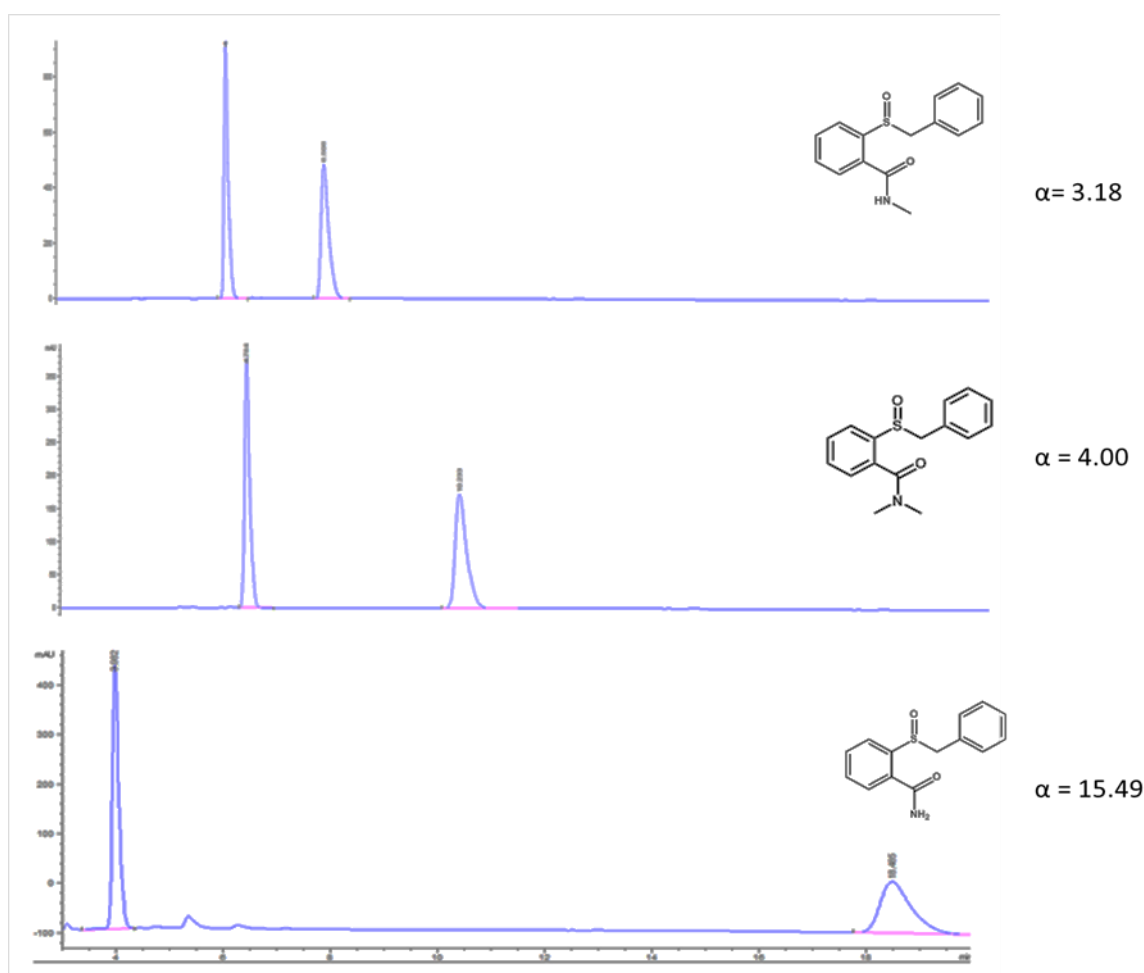
ნახ.3.3. ჩამნაცვლებლის ტიპის ცვლილება ამიდის ჯგუფთან.

როგორც აღნიშნული იყო, წყალბადური ბმები, სხვა ურთიერთქმედების ძალებთან ერთად, მნიშვნელოვნად განაპირობებს სელექტორის ქირალური გამოცნობის უნარს. ნახ.3.3 ა-ზე მოცემული ამიდი შეიცავს კარბონილის ($C=O$) და ორ N-H ბმას. შესაბამისად, შეუძლია მონაწილეობა მიიღოს წყალბადური ბმების წარმოქმნაში როგორც წყალბადის დონორის (ელექტროუარყოფით აზოტთან დაკავშირებული ორი წყალბადატომის ხარჯზე), ისე წყალბადის აქცეპტორის სახით (კარბონილის ჯგუფში შემავალი ჟანგბადატომის გაუზიარებელი ელექტრონული წყვილის ხარჯზე). ამიდის ჯგუფში შემავალი აზოტი ვერ შეასრულებს წყალბადური ბმის აქცეპტორის როლს, ვინაიდან მისი გაუზიარებელი ელექტრონული წყვილი დელოკალიზებულია კარბონილის ჯგუფში და განაპირობებს ამიდის ჯგუფის რეზონანსულ სტაბილიზაციას (ნახ. 3.4). ამის გამო ამიდის ჯგუფს აზოტის გარშემო ჯგუფების (3 ჯგუფი) ბრტყელი ტრიგონალური განლაგება აქვს ტეტრაედრულის ნაცვლად. წინააღმდეგ შემთხვევაში, N-მონოჩანაცვლებულ ბენზამიდებს მეორე ქირალობის ცენტრიც ექნებოდა აზოტის ატომის სახით.

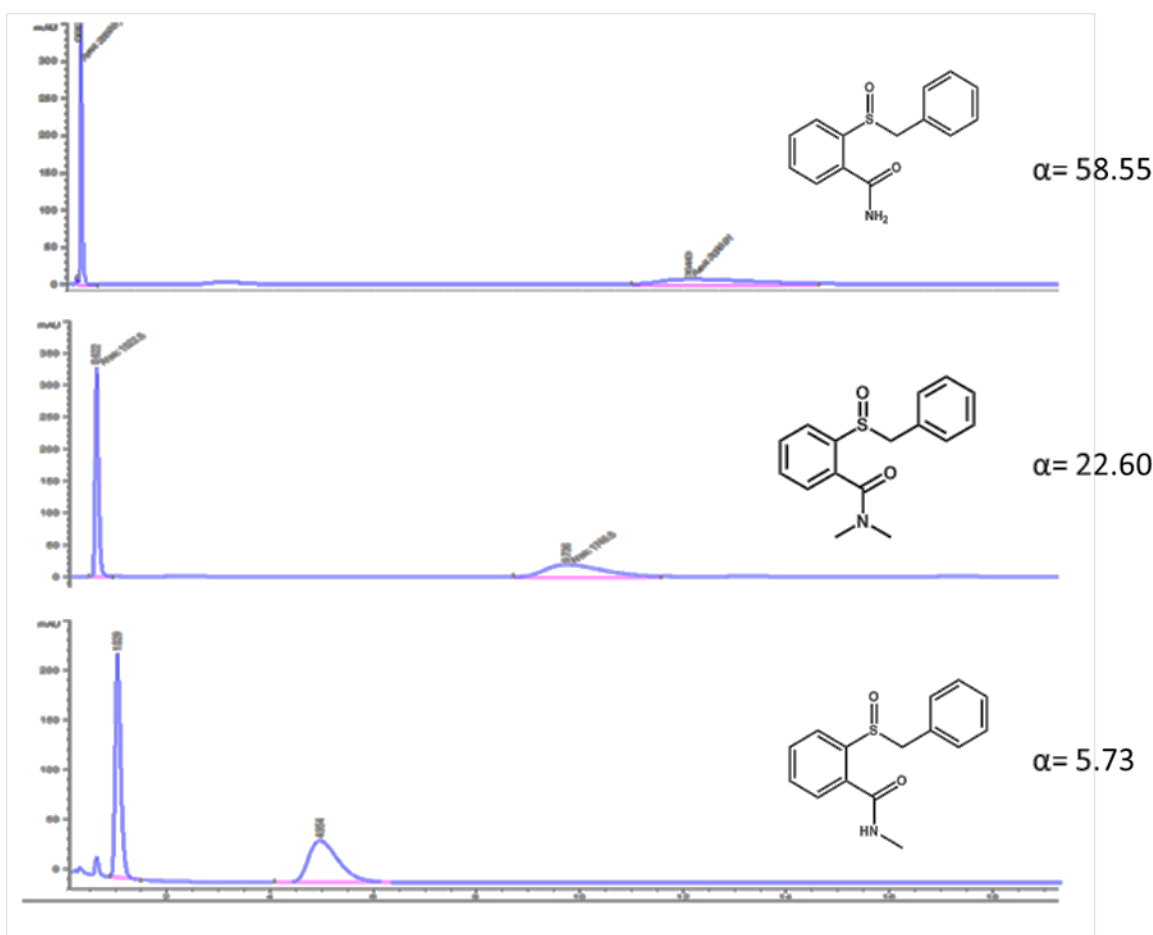


ნახ.3.4. ამიდის რეზონანსული სტაბილიზაცია.

საინტერესო აღმოჩნდა ა, ბ და გ ტიპის ნივთიერებების (ნახ.3.3): პირველადი ბენზამიდის, N-მეთილ და N,N-დიმეთილბენზამიდის ენანტიომერების დაყოფის შედარება მოძრავ ფაზად 1) მეთანოლის და 2) აცეტონიტრილის გამოყენებისას. ლუქს ცელულოზა 4 სვეტზე მოძრავ ფაზად მეთანოლის გამოყენების დროს, ქირალური სელექტორის ენანტიოსელექტივობამ 2-(ბენზილსულფინილ)ბენზამიდისთვის 15.5 შეადგინა, ხოლო N-მეთილირების შედეგად იკლო რიგში: 2-(ბენზილსულფინილ)-N,N-დიმეთილბენზამიდი - 4.0 და 2-(ბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდი - 3.2 (ნახ. 3.5). ხოლო იგივე სვეტზე მოძრავ ფაზად აცეტონიტრილის გამოყენების დროს, ენანტიოსელექტივობა უფრო მაღალია და შემდეგ მკვეთრად იკლებს რიგში: 2-(ბენზილსულფინილ)ბენზამიდი - 58.6, 2-(ბენზილსულფინილ)-N,N-დიმეთილბენზამიდი - 22.6 და 2-(ბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდი - 5.7 (ნახ. 3.6).



ნახ.3.5. 2-(ბენზილსულფინილ)ბენზამიდის, 2-(ბენზილსულფინილ)-N,N-დიმეთილბენზამიდის და 2-(ბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის ენანტიომერების დაყოფა, სტაციონარული ფაზა - ცელულოზა-4 (50 × 2 მმ), დაფენის ხარისხი - 25%, მოძრ. ფაზა - მეთანოლი, ნაკადის სიჩქარე - 1 მლ/წთ



ნახ.3.6. 2-(ბენზილსულფინილ)ბენზამიდის, 2-(ბენზილსულფინილ)-N,N-დიმეთილბენზამიდის და 2-(ბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის ენანტიომერების დაყოფა;

სტაციონარული ფაზა - ცელულოზა-4 (50 × 2 მმ), დაფენის ხარისხი - 25%
 მოძრ. ფაზა - აცეტონიტრილი, ნაკადის სიჩქარე - 1 მლ/წთ.

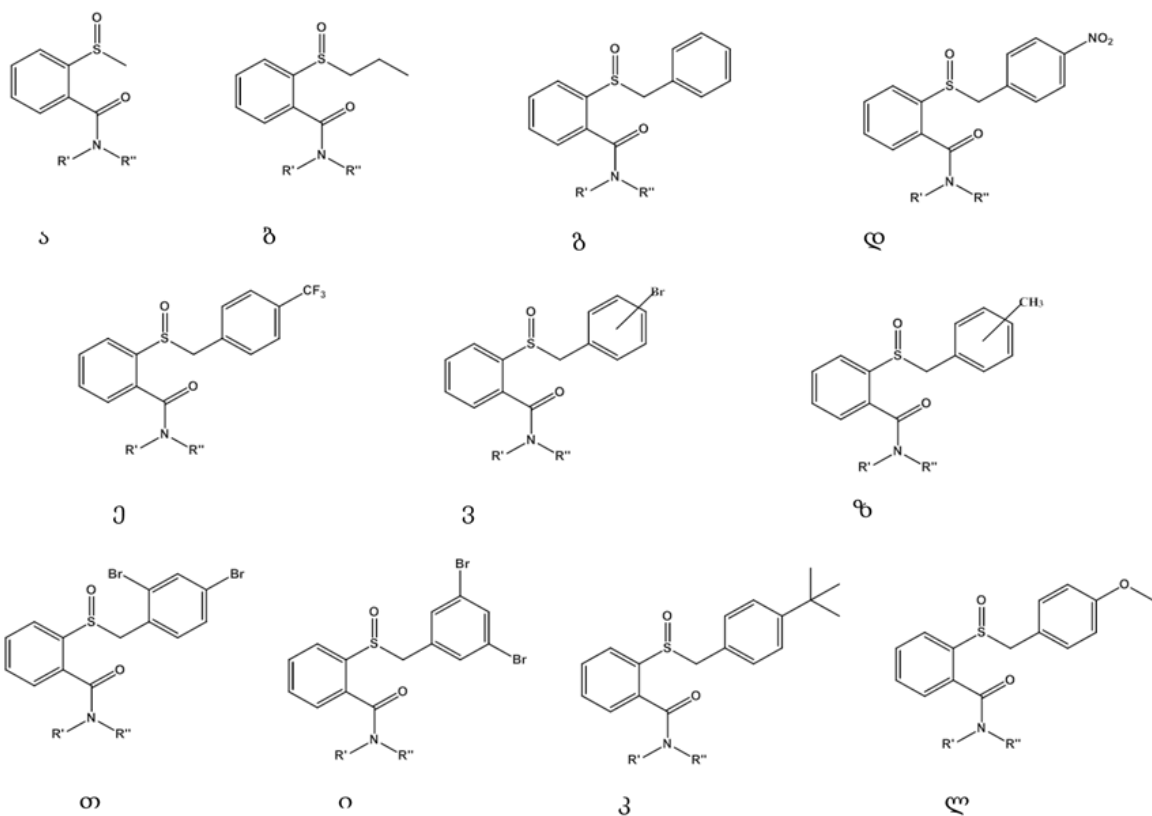
ვინაიდან ქრომატოგრაფია არის საანალიზო ნივთიერების გადანაწილების პროცესი ორ - უძრავ და მოძრავ ფაზებს შორის, მნიშვნელოვანია ურთიერთქმედების ძალების შეფასება როგორც საანალიზო ნივთიერებასა და ქირალურ სელექტორს შორის, ასევე, საანალიზო ნივთიერებასა და მოძრავ ფაზას შორის. ზემოთმოყვანილი მაგალითის პირველ შემთხვევაში, მოძრავ ფაზად პოლარული პროტონული გამხსნელის - მეთანოლის გამოყენების დროს, თავის მხრივ გამხსნელის მოლეკულებიც იღებს მონაწილეობას წყალბადური ბმების დამყარებაში როგორც საანალიზო ნივთიერებასთან, ისე ქირალური სელექტორის გარკვეულ ფრაგმენტებთან (კარბამატის C=O და N-H ჯგუფები), შესაბამისად, კონკურენციას უწევს წყალბადური ბმების დამყარებას უშუალოდ უძრავ ფაზასა და საანალიზო ნივთიერებას შორის. ამიტომ, აპროტონული აცეტონიტრილის მოძრავ ფაზასთან შედარებით, საანალიზო ნივთიერების

ენანტიომერების შეკავების ფაქტორი და ენანტიოსელექტივობის რიცხვითი მნიშვნელობებიც ნაკლებია მეთანოლის მოძრავ ფაზაში.

ა ტიპის ნივთიერებები - პირველადი ამიდები, აზოტის ატომთან დაკავშირებული ორი წყალბადატომის გამო, მეტად ერთვება წყალბადურ ბმებში ვიდრე მისი N-მეთილირებული ანალოგები, ამიტომ ენანტიოსელექტივობის მნიშვნელობები მათ შემთხვევაში ყველაზე მაღალია. N-მეთილირების შემდეგ ენანტიოსელექტივობის რიცხვითი მნიშვნელობა მცირდება, მაგრამ იზრდება შემდეგი N,N-დიმეთილირებით, რომელიც უკვე აღარ წარმოადგენს წყალბადური ბმის დონორს. ეს, ერთი შეხედვით ალოგიკური ტენდენცია, შეიძლება აიხსნას ორი ფაქტორით: 1) N-მეთილირების შედეგად მეორეული ამიდის სივრცითი ფაქტორით - მეთილის ჯგუფი ზღუდავს აზოტთან დაკავშირებული ერთი წყალბადატომის ჩართვას წყალბადურ ბმაში. ხოლო შემდეგი N,N-მეთილირებით, მეთილის ჯგუფების დადებითი ინდუქციური ეფექტის გამო იზრდება ელექტრონული სიმკვრივე კარბონილის ჯგუფის ჟანგბადატომზე, რაც ზრდის მისი წყალბადურ ბმებში (ბმის აქცეპტორი) და სხვა დიპოლ-დიპოლურ ურთიერთქმედებებში ჩაბმას, საბოლოო ჯამში კი ენანტიოსელექტივობის ზრდას; 2) ალკილირების ხარისხის გაზრდით იზრდება ნივთიერების ჰიდროფობური ხასიათი, რაც ხელს უწყობს ჰიდროფობური ურთიერთქმედების დამყარებას საანალიზო ნივთიერებასა და ქირალურ სელექტორს შორის.

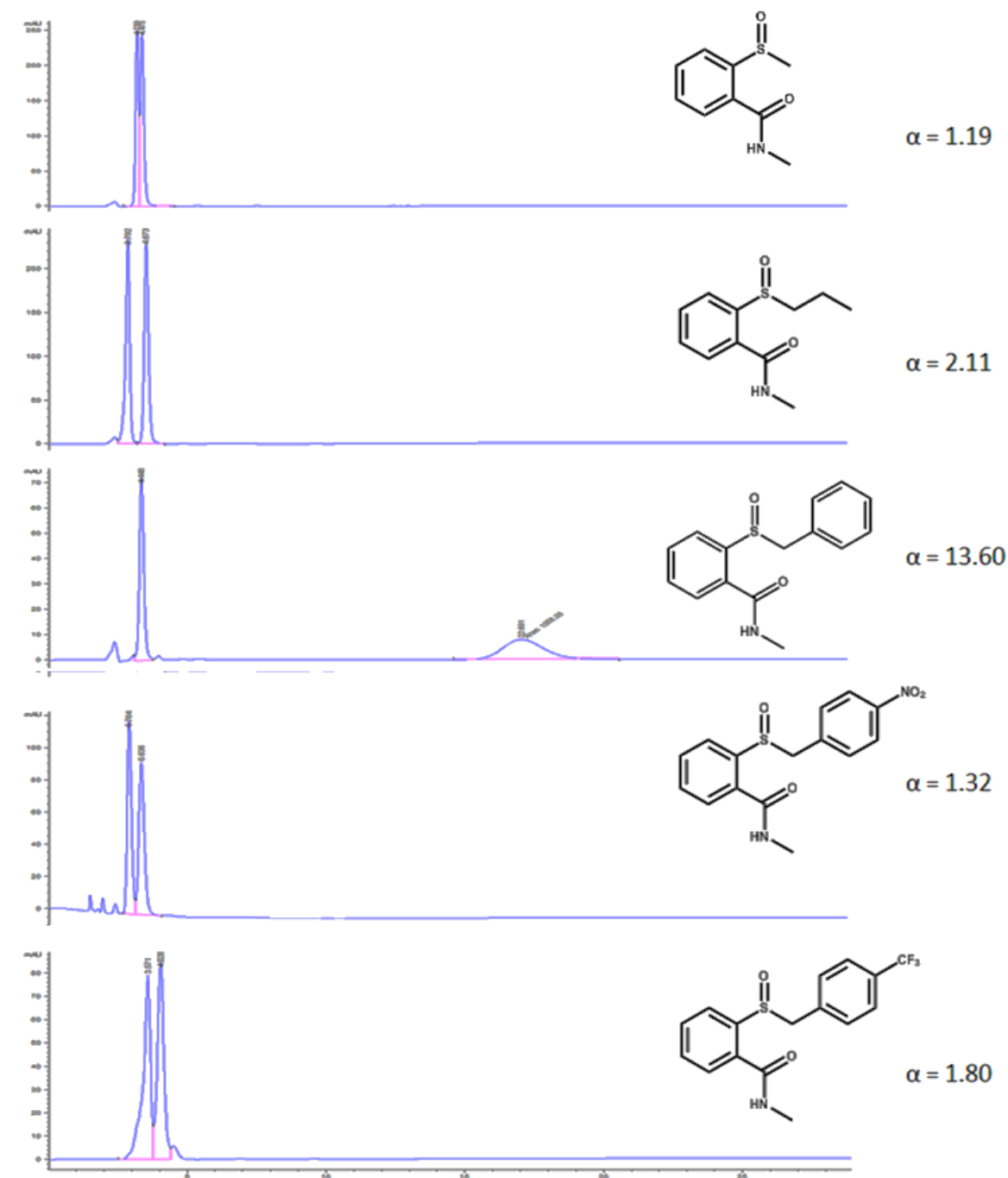
3.1.1.3 სულფინილის ჯგუფთან დაკავშირებული ჩამნაცვლებლის ტიპის გავლენა

საანალიზო ქირალური სულფოქსიდების სტრუქტურაში სულფინილის ჯგუფთან დაკავშირებულია როგორც ალკილის - მეთილის და პროპილის ჯგუფები, ისე არილის - ბენზილის ჯგუფი, სადაც თავის მხრივ ფენილის ჯგუფთან დაკავშირებულია სხვადასხვა ჩამნაცვლებელი, მაგალითად, ელექტრონ-დონორული ბუნების - მეთილის, მესამეული-ბუტილის, მეთოქსი ჯგუფები, ასევე ელექტრონ-აქცეპტორული ბუნების - ნიტრო, ტრიფტორ-მეთილის, ბრომის და დიბრომის ჯგუფები (ნახ.3.7).



ნახ.3.7. ჩამნაცვლებლის ტიპის ცვლილება სულფინილის ჯგუფთან.

ბენზოლის ბირთვთან დაკავშირებულ ჩამნაცვლებლებს გააჩნია როგორც ელექტრონული (ინდუქციური და რეზონანსული), ისე სივრცული ეფექტი, შესაბამისად, ცვლის ელექტრონული სიმკვრივის გადანაწილებას მოლეკულის ცალკეულ ფრაგმენტზე და საბოლოო ჯამში, განსაზღვრავს საანალიზო ნივთიერების მოლეკულათშორის ურთიერთქმედებებში ჩაბმის ხასიათს. მაგალითად, მეთილის და მეთოქსი ჯგუფებს გააჩნია დადებითი ინდუქციური ეფექტი, შესაბამისად, სიგმა ბმების პოლარიზაციის ხარჯზე, ზრდის ბენზოლის ბირთვის ელექტრონულ სიმკვრივეს, ხოლო ნიტრო და ტრიფტორმეთილის ჯგუფები, უარყოფითი ინდუქციური (ტრიფტორმეთილის ჯგუფი) და უარყოფითი რეზონანსული (ნიტრო ჯგუფი) ეფექტის გამო, იწვევს ბენზოლის ბირთვის გადარიბებას ელექტრონული თვალსაზრისით. ჰალოგენის ატომებს კი გააჩნია ორივე, ინდუქციური და მეზომერული (რეზონანსული) ეფექტი. მაღალი ელექტროუარყოფითობის გამო, ჰალოგენის ატომი უარყოფით ინდუქციურ ეფექტს ავლენს, და ამავდროულად, გაუზიარებელი ერთ-ერთი ელექტრონული წყვილის p ორბიტალით შეუძლია შეუღლდეს ბენზოლის π -სექსტეტთან და გამოიწვიოს ელექტრონული სიმკვრივის გაზრდა გარკვეულ პოზიციებში.



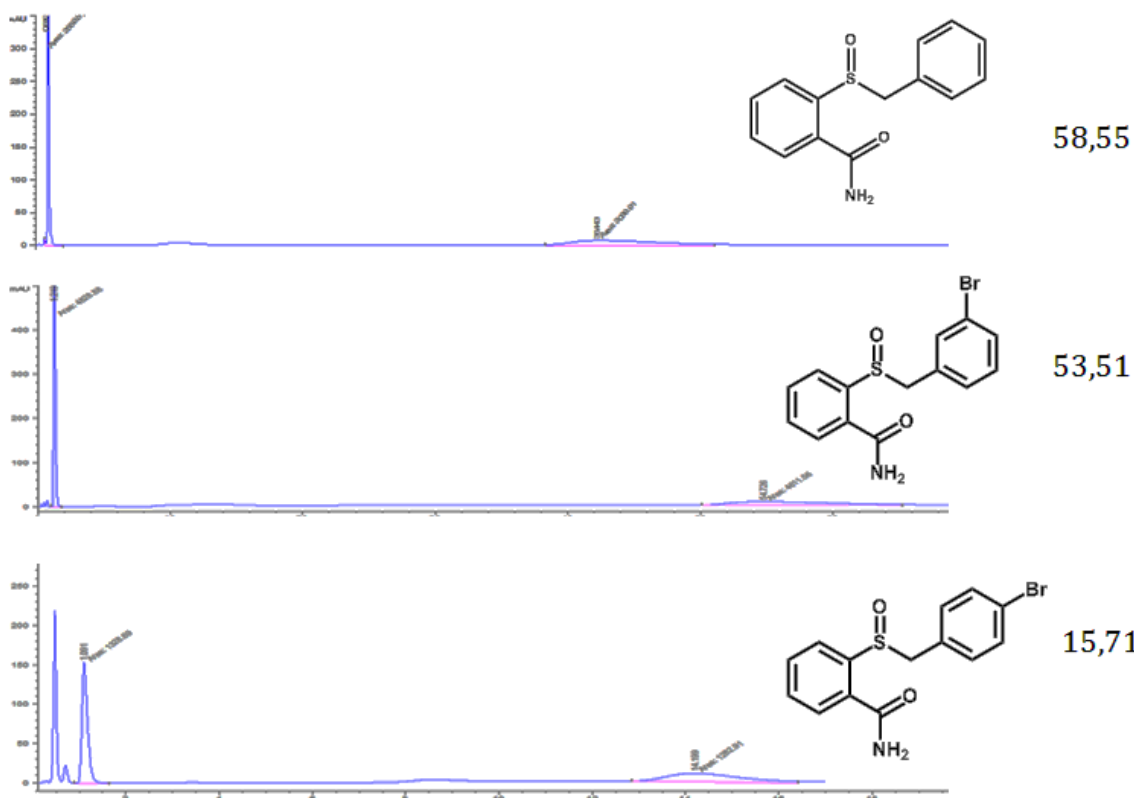
ნახ.3.8. სულფინილის ჯგუფთან დაკავშირებული ჯგუფების გავლენა ენანტიოსელექტივობაზე, შესაბამისი სულფოქსიდების ქრომატოგრამები მესქ-ში.
 სვეტი: ცელოლოზა-2 (300 × 4.6 მმ),
 მოძრავი ფაზა: იზოპროპანოლი, ნაკადის სიჩქარე - 1 მლ/წთ

ნახ. 3.8-ზე ნაჩვენებია N-მეთილირებული სულფოქსიდების ენანტიომერების დაყოფის ქრომატოგრამები. შედეგებიდან ჩანს, რომ სულფოქსიდის სტრუქტურაში სულფინილის ჯგუფთან დაკავშირებულმა ბენზილის ჯგუფმა, ალკილის ჯგუფებთან შედარებით, მნიშვნელოვნად გაზარდა ენანტიო-

სელექტივობა. ხოლო შემდგომისტრუქტურული ცვლილებით, ბენზოლის ბირთვის პარა მდგომარეობაში ელექტრონ-უარყოფითი ჯგუფების ჩანაცვლებით, ისევ საგრძნობლად შემცირდა ქირალური სელექტორის ენანტიომერული გარჩევითობის უნარი სულფოქსიდების მიმართ (α შემცირდა 13.60-დან 1.32-მდე). ეს ტენდენცია სავარაუდოდ გამოწვეულია ელექტრონული სიმკვრივის შემცირებით ბენზოლის ბირთვში, რაც თავის მხრივ გავლენას ახდენს სულფინილის ჯგუფში შემავალი ჟანგბადის ატომზე. კერძოდ, ამცირებს მის ელექტრონულ სიმკვრივეს და შესაბამისად, ასუსტებს მისი წყალბადური ბმის აქცეპტორის თვისებას.

ნახ. 3.9.-ზე წარმოდგენილია 2-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდის, 2-(3-ბრომბენზილსულფინილ) ბენზამიდის და 2-(4-ბრომბენზილსულფინილ) ბენზამიდის ენანტიომერების დაყოფის ქრომატოგრამები ცელულოზა-4-ზე, აცეტონიტრილის ფაზაში. როგორც შედეგებიდან ჩანს, ბრომის ატომმა მეტა პოზიციაში მცირედ, მაგრამ მაინც შეამცირა ენანტიოსელექტივობა (58.6-დან 53.5-მდე), ხოლო პარა-პოზიციაში ენანტიომერული დაყოფა მნიშვნელოვნად გაუარესდა ($\alpha=15.71$). შეიძლება დავასკვნათ, რომ მოხდა ბენზოლის ბირთვის ელექტრონული გადარიბება, რადგან ბრომის ატომის შემთხვევაში მეზომერულ ეფექტს (დადებითი) სჭარბობს ინდუქციური (უარყოფითი).

მეზომერული ეფექტი ძალიან მცირედ ან საერთოდ არ ვლინდება ბრომის ატომის ზომების გამო. მისი ელექტრონული წყვილის p ორბიტალი, ნახშირბადატომის p ორბიტალთან შედარებით გაცილებით დიდი ზომის გამო, ძალიან რთულად ან ვერ განიცდის შეუღლებას ბენზოლის π -სექსტეტთან და შესაბამისად ვერ ავლენს დადებით რეზონანსულ ეფექტს. ხოლო პარა-პოზიციაში ამ მიზეზს ემატება სივრცული ფაქტორი, რადგან მოლეკულის კონფიგურაციის ცვლილებით მნიშვნელოვნად იცვლება მისი გეომეტრია. ირღვევა მოლეკულის კომპაქტურობა და შესაბამისად რთულდება კონტაქტი ქირალური სელექტორის ჩადრმავებულ უბნებთან.



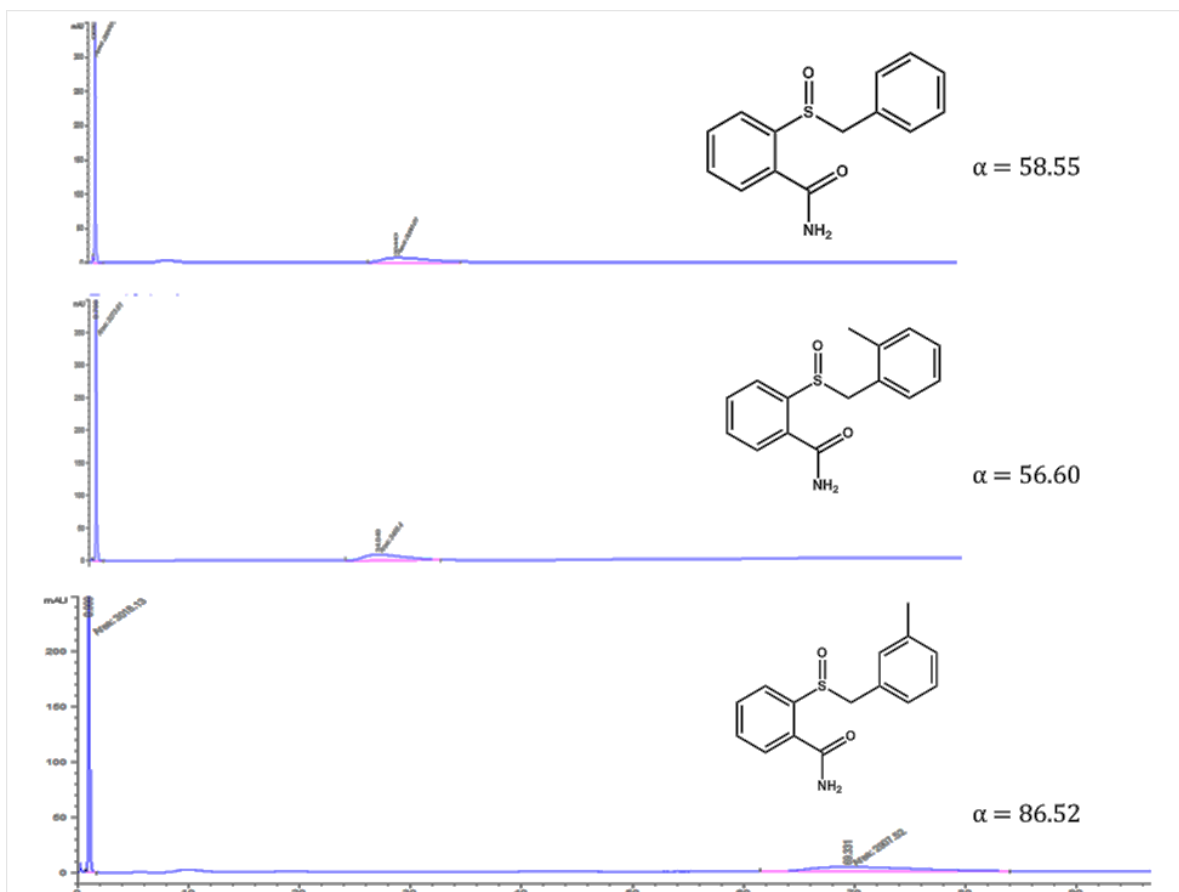
ნახ.3.9. ბენზოლის ბირთვში ბრომის ატომის დაკავშირების გავლენა

ენანტიოსელექტივობაზე

სტაციონარული ფაზა - ცელულოზა-4 (50 × 2 მმ), დაფენის ხარისხი - 25%

მოძრ. ფაზა - აცეტონიტრილი.

ბენზოლის ბირთვის ელექტრონული სიმკვრივის და ენანტიოსელექტივობის გაზრდის თვალსაზრისით საინტერესო აღმოჩნდა დადებითი ინდუქციური ეფექტის მქონე მეთილის ჯგუფის ჩანაცვლება ორთო-, მეტა- და პარა-პოზიციაში. ნახ.3.10-ზე გამოსახულია 2-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდის, 2-(2-მეთილსულფინილ) ბენზამიდის და 2-(3-მეთილბენზილსულფინილ) ბენზამიდის ენანტიომერების დაყოფის ქრომატოგრამები ცელულოზა-4 სვეტზე აცეტონიტრილის ფაზაში.

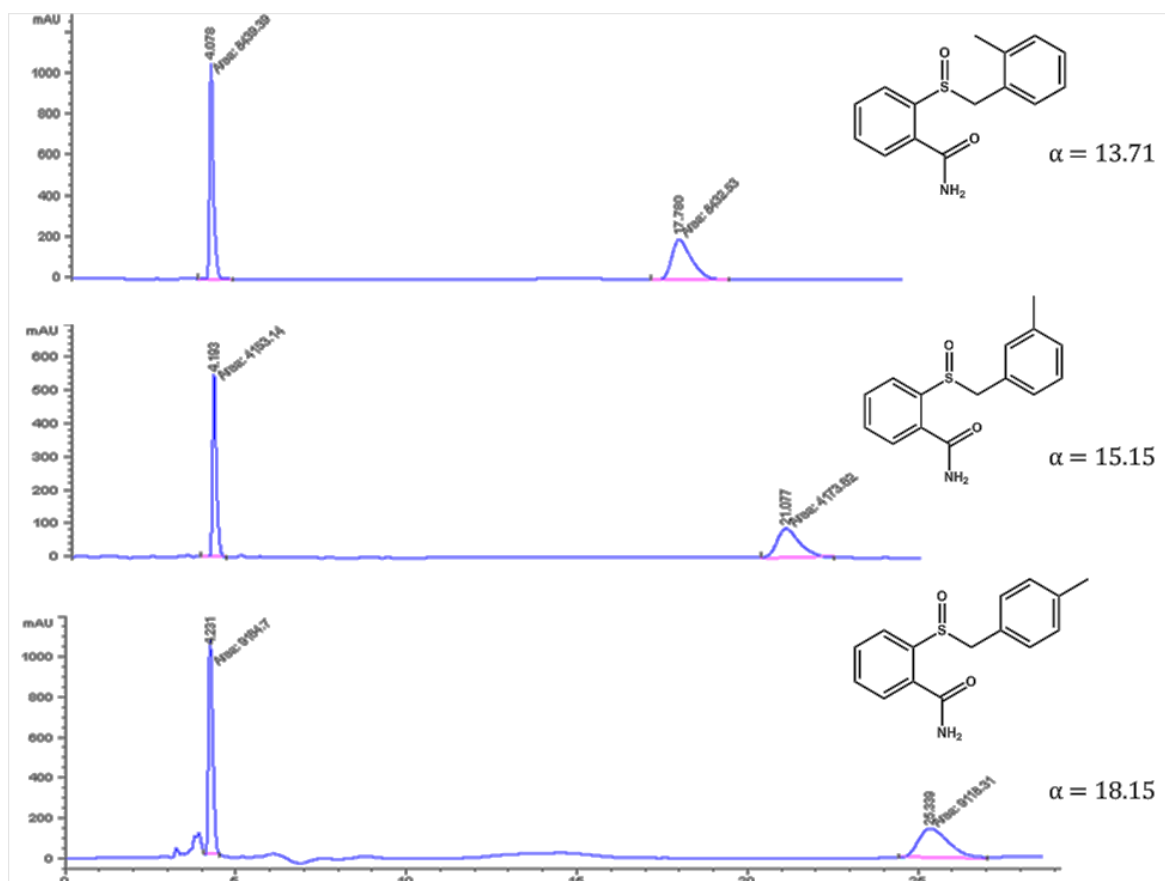


ნახ.3.10. ბენზოლის ბირთვში მეთილის ჯგუფის დაკავშირების გავლენა ენანტიოსელექტივობაზე

სტაციონარული ფაზა - ცელულოზა-4 (50 × 2 მმ), დაფენის ხარისხი - 25%
 მოძრ. ფაზა - აცეტონიტრილი, ნაკადის სიჩქარე - 1 მლ/წთ.

აღმოჩნდა, რომ ორთო და მეტა-მდგომარეობასთან შედარებით, მეთილის პარა-პოზიციაში ჩანაცვლება ყველაზე მეტად ზრდის ბენზოლის ბირთვის ელექტრონულ სიმკვრივეს და შესაბამისად ენანტიოსელექტიური დაყოფის ხარისხს.

ნახ.3.11.-ზე გამოსახულია 2-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდის, 2-(2-მეთილსულფინილ) ბენზამიდის და 2-(3-მეთილბენზილსულფინილ) ბენზამიდის ენანტიომერების დაყოფის ქრომატოგრამები ცელულოზა-4-ზე, მეთანოლის ფაზაში.

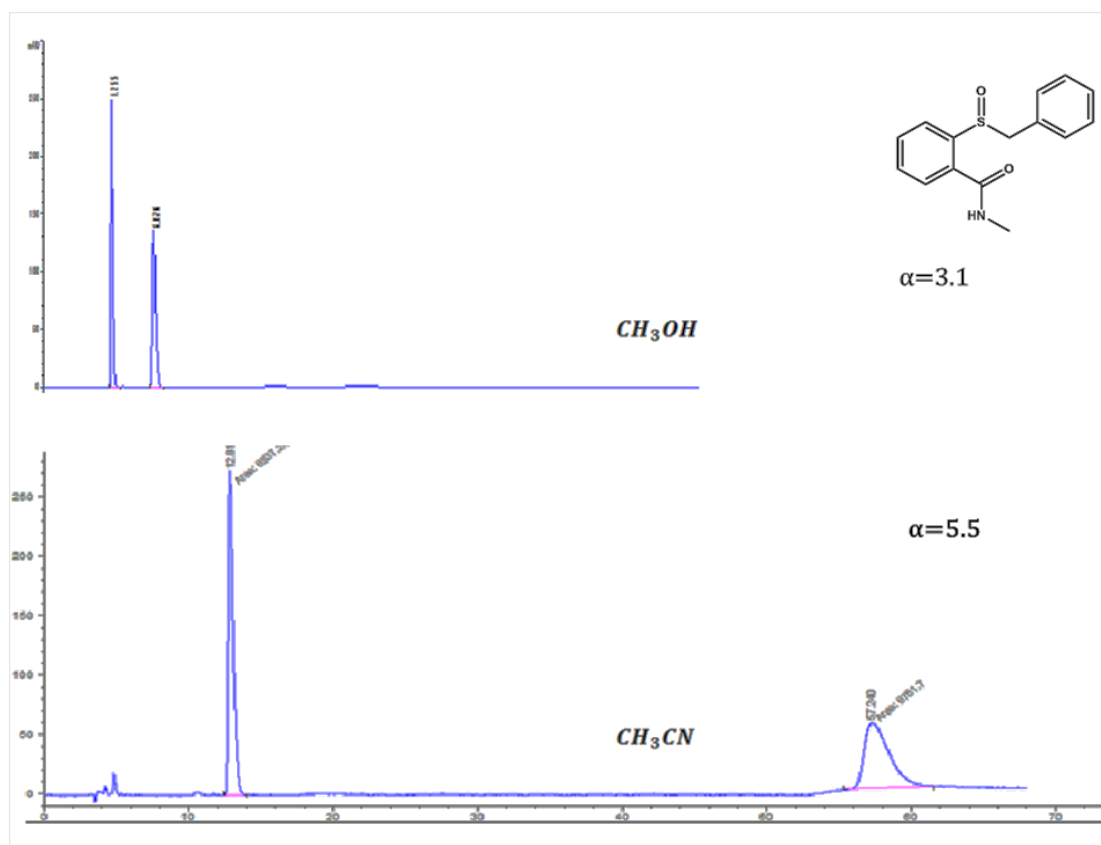


ნახ.3.11. ბენზოლის ბირთვში მეთილის ჯგუფის პოზიციის ცვლილების გავლენა ენანტიოსელექტივობაზე
 სტაციონარული ფაზა - ცელულოზა-4 (300 × 4,6 მმ), დაფენის ხარისხი - 25%
 მოძრ. ფაზა - მეთანოლი, ნაკადის სიჩქარე - 1 მლ/წთ

3.1.2. მოძრავი ფაზის შედგენილობის გავლენა ენანტიოსელექტივობაზე

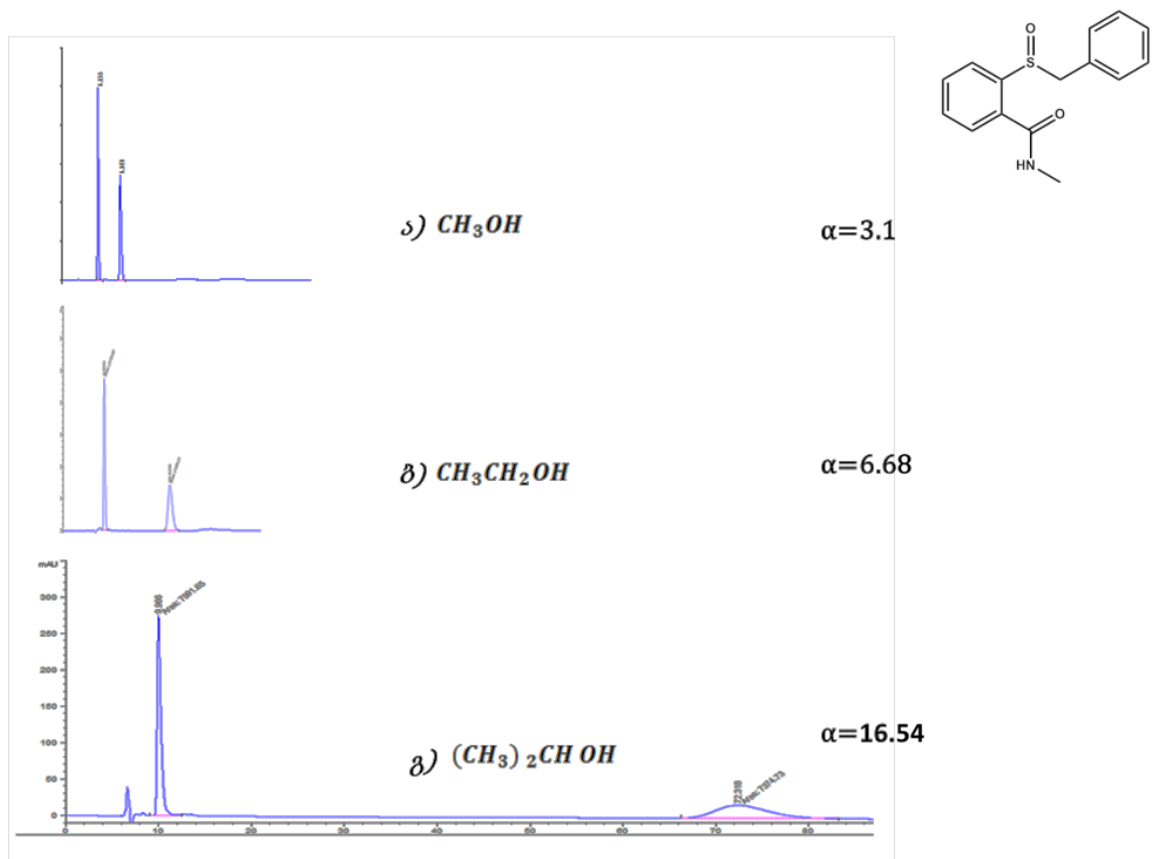
ნახ. 3.12.-ზე გამოსახულია 2-(ბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის ენანტიომერული დაყოფის შედარება მეთანოლის და აცეტონიტრილის მოძრავ ფაზაში, სვეტზე ცელულოზა-4. როგორც შედეგებიდან ჩანს, მეთანოლის მოძრავ ფაზაში ენანტიოსელექტივობის მნიშვნელობამ 3.1 შეადგინა, აცეტონიტრილის მოძრავ ფაზაში კი - 5.5. როგორც პარაგრაფ 3.1.2-ში იქნა აღწერილი, ეს განსხვავება გამოწვეულია მეთანოლის უნარით, აცეტონიტრილისგან განსხვავებით, მონაწილეობა მიიღოს წყალბადური ბმების დამყარებაში როგორც საანალიზო ნივთიერებასთან, ისე ქირალური სელექტორის გარკვეულ უბნებთან. შესაბამისად, კონკურენციას უწევს წყალბადური ბმების დამყარებას უშუალოდ ქირალურ სელექტორსა და საანალიზო ნივთიერებას შორის. რაც იწვევს იმას, რომ აცეტონიტრილის მოძრავ ფაზაში ორივე ენანტიომერის

შეკავების ფაქტორის მნიშვნელობები ($k_1 = 3.27$ და $k_2 = 18.08$) გაცილებით მაღალია მეთანოლის ფაზასთან შედარებით ($k_1 = 0.42$ და $k_2 = 1.29$).



ნახ.3.12. 2-(ბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის ენანტიომერული დაყოფის შედარება მეთანოლის და აცეტონიტრილის მოძრავ ფაზაში, სტაციონარული ფაზა - ცელულოზა-4 ($300 \times 4,6$ მმ), დაფენის ხარისხი - 25% მოძრავი ფაზის ნაკადის სიჩქარე - 1 მლ/წთ

ნახ. 3.13-ზე გამოსახულია 2-(ბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის ენანტიომერული დაყოფის შედარება სხვადასხვა სპირტის (მეთანოლის, ეთანოლის და 2-პროპანოლის) მოძრავ ფაზაში, სვეტზე ცელულოზა-4. როგორც შედეგებიდან ჩანს, მოძრავი ფაზის პოლარულობის შემცირებასთან ერთად მნიშვნელოვნად გაიზარდა ენანტიომერების შეკავება სტაციონარულ ფაზაზე და ენანტიოსელექტივობა.

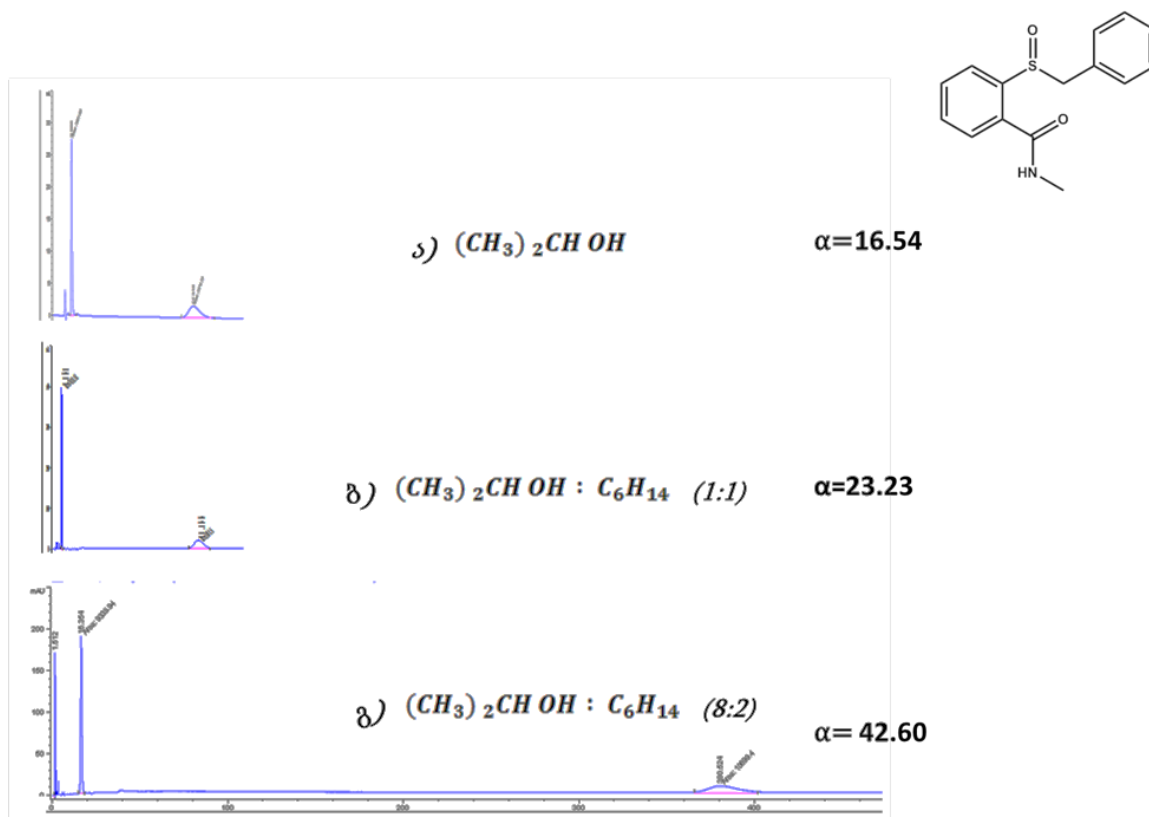


ნახ.3.13. 2-(ბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის ენანტიომერული დაყოფის შედარება სხვადასხვა ალკოჰოლის მოძრავ ფაზაში, სტაციონარული ფაზა - ცელულოზა-4 (300 × 4,6 მმ), დაფენის ხარისხი - 25%, მოძრავი ფაზის ნაკადის სიჩქარე - ა) და ბ) 1 მლ/წთ, გ) 0.5 მლ/წთ.

სპირტის შემცველ მოძრავ ფაზაში არაპოლარული ჰექსანის დამატებით კიდევ უფრო გაიზარდა ენანტიომერების შეკავების ფაქტორი და ენანტიოსელექტივობა. ნახ. 3.14.-ზე გამოსახულია 2-(ბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის ენანტიომერული დაყოფის შედარება იზოპროპანოლისა და ჰექსანის სხვადასხვა მოცულობითი თანაფარდობის მოძრავ ფაზაში, სვეტზე ცელულოზა-4.

საანალიზო ნივთიერებასა და ქირალურ სელექტორს შორის ურთიერთქმედების ხასიათი კარგად ვლინდება ენანტიოსელექტივობის მაღალი მნიშვნელობების დროს. ნახ. 3.15-ზე გამოსახულია 2-(ბენზილსულფინილ) N,N-დიმეთილბენზამიდის ენანტიომერების დაყოფა მოძრავ ფაზად აცეტონიტრილის (აპროტონული გამხსნელი), მეთანოლის (პროტონული გამხსნელი) დროს, ასევე, ენანტიომერების დაყოფის ფაქტორის მნიშვნელოვანი შემცირება წყალი / აცეტონიტრილი მოძრავ ფაზაში აცეტონიტრილთან შედარებით. მიღებული შედეგებით კიდევ ერთხელ დასტურდება, რომ

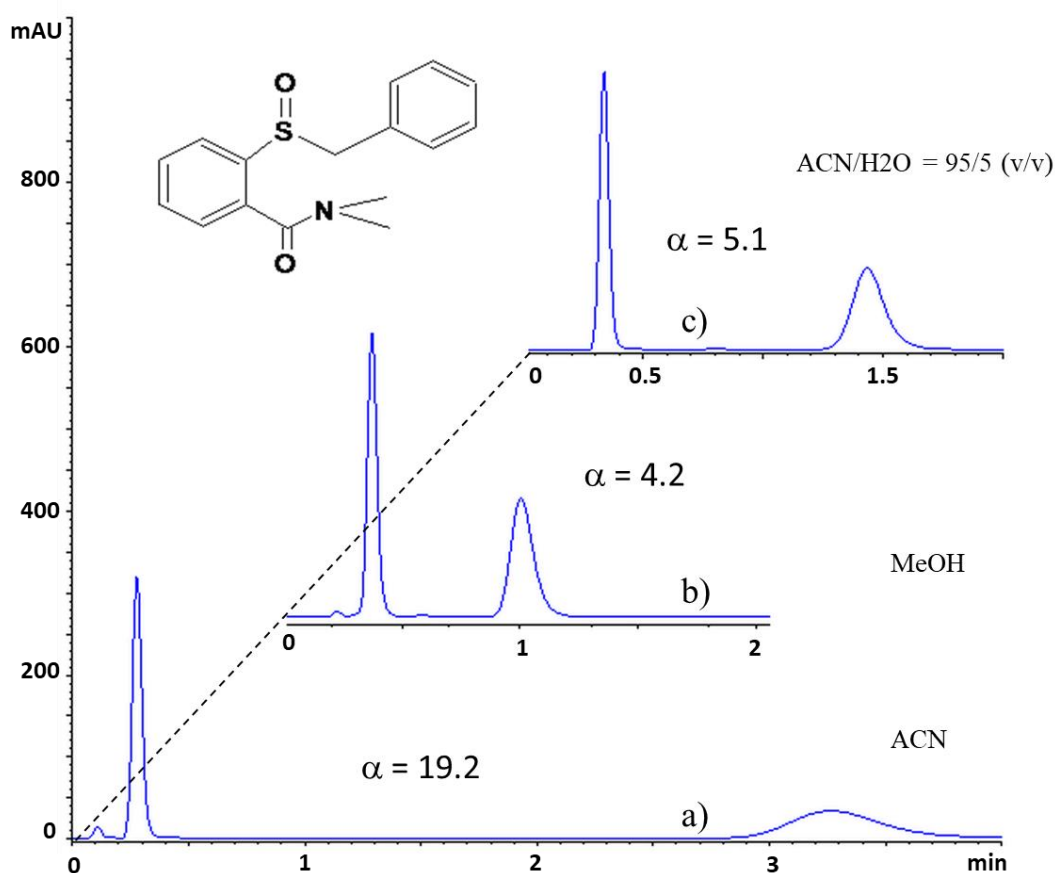
ქირალური სელექტორის ენანტიომერული გარჩევითობის უნარს, ქირალურ სელექტორსა და საანალიზო ნივთიერებას შორის ურთიერთქმედების ძალებიდან, მნიშვნელოვნად განსაზღვრავს წყალბადური ბმები.



ნახ.3.14. 2-(ბენზილსულფინილ)-*N*-მეთილბენზამიდის ენანტიომერული დაყოფის შედარება იზოპროპანოლისა და *n*-ჰექსანის სხვადასხვა მოცულობითი თანაფარდობის მოძრავ ფაზაში,

სტაციონარული ფაზა - ცელულოზა-4 (300 × 4,6 მმ), დაფენის ხარისხი - 25%,

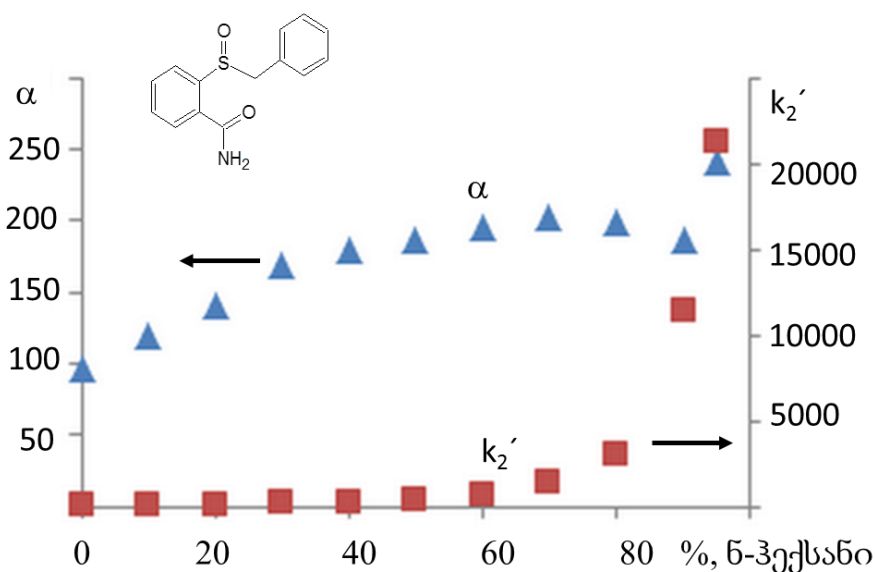
მოძრავი ფაზის ნაკადის სიჩქარე - ა) 0.5 მლ/წთ, ბ) და გ) 2 მლ/წთ.



ნახ. 3.15.2-(ბენზილსულფინილ)-*N,N*-დიმეთილბენზამიდის ენანტიომერების დაყოფა მოძრავ ფაზად ა) აცეტონიტრილის, ბ) მეთანოლის და გ) აცეტონიტრილი/წყალი 95/5% გამოყენების დროს ქირალურ სვეტზე (4.6×30 მმ), რომელიც შევსებულია 5 მკმ ამინოპროპილსილანიზებული სილიკაგელის მარცვლებით; ქირალური სელექტორი - ცელულოზა ტრის (4-ქლორ, 3-მეთილფენილკარბამატი); დაფენის ხარისხი - 20 %.

ნაშრომ [166]-ში გამოქვეყნებული, იმ დროისთვის რეკორდული ენანტიოსელექტივობის მნიშვნელობა მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში, მიღწეული იქნა ცელულოზა ტრის(3,5-დიქლორფენილკარბამატი-ზე) დაფუძნებული ქირალური სვეტის გამოყენებით. თუმცა, ზემოთხსენებული ქირალური სელექტორი ხსნადია ნ-ჰექსანი/2-პროპანოლის ნებისმიერი თანაფარდობის ნარევი. შესაბამისად, ნ-ჰექსანის შემცველი მოძრავი ფაზის გამოყენება ენანტიომერების დაყოფის ფაქტორის უფრო მაღალი მნიშვნელობის გამოყენების მიზნით შეუძლებელი იყო. ამ მიზნით, გამოყენებული იქნა ქირალური სელექტორი - ცელულოზა ტრის (4-ქლორ, 3-მეთილ-

ფენილკარბამატი), რომელიც, ცელულოზა ტრის(3,5-დიქლორფენილ-კარბამატისგან) განსხვავებით, უხსნადია ნ-ჰექსანი/2-პროპანოლის ნებისმიერი თანაფარდობის ნარევი. რაც ენანტიომერების დაყოფის ფაქტორის მნიშვნელობის გაზრდის საშუალებას იძლევა მოცემული მოძრავი ფაზის შედგენილობის ოპტიმიზაციის გზით. ნ-ჰექსანის შემცველობის გაზრდით (80 %-მდე) მოძრავ ფაზაში, მნიშვნელოვნად გაიზარდა შესწავლილი სულფოქსიდეების ორივე ენანტიომერის შეკავების ფაქტორი (ნახ. 3.16). ნ-ჰექსანის 80 %-იანი შემცველობის გადაჭარბების შემდეგ კი ტენდენცია გაურკვეველია და საჭიროებს დამატებით გამოკვლევას.



ნახ.3.16. 2-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდის მეორე ენანტიომერის შეკავების ფაქტორის და დაყოფის ფაქტორის დამოკიდებულება მოძრავ ფაზაში ნ-ჰექსანის შემცველობაზე.

4.6 × 30 მმ ზომის ქირალური სვეტი, რომელიც შევსებულია 5 მკმ

ამინპროპილსილანზებული სილიკაგელის მარცვლებით;

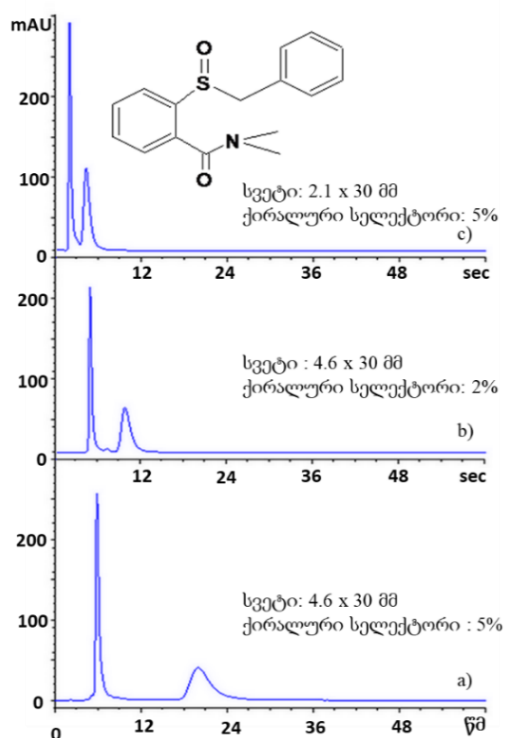
ქირალური სელექტორი - ცელულოზა ტრის (4-ქლორ, 3-მეთილფენილკარბამატი);

დაფენის ხარისხი - 20 %.

ენანტიომერების დაყოფის ფაქტორის შთამბეჭდავი მნიშვნელობა (700-ზე მაღალი) მიღწეული იქნა Lux Cellulose-4 სვეტზე (250 * 4.6 მმ) ნორმალური ფაზის რეჟიმში. ანალიზის დრო რამდენიმე დღეს აღწევდა, რაც ძალიან ართულებდა მეორე ენანტიომერის შეკავების დროის განსაზღვრას. შესაბამისად, გამოყენებული უნდა იქნას უფრო მოკლე სვეტები ან სელექტივობის განსაზღვრის სხვა რეჟიმი.

3.1.3 ენანტიომერების სწრაფი დაყოფის შესწავლა

ცელულოზა ტრის (4-ქლორ-3-მეთილფენილკარბამატის) მაღალმა ენანტიოსელექტივობამ შესწავლილი სულფოქსიდების მიმართ საშუალება მოგვცა ჩაგვეტარებინა სწრაფი დაყოფის ექსპერიმენტი შემდეგი პირობების ოპტიმიზაციით: ა) სტაციონარულ ფაზაში ქირალური სელექტორის შემცველობისა და სვეტის სიგრძის შემცირება და ბ) მოძრავი ფაზის სიჩქარის გაზრდა. მოცემული სტრატეგია მეტ-ნაკლებად წარმატებით იქნა განხორციელებული. მიღწეული იქნა ენანტიომერების ფუძისეული დაყოფა ერთ წუთზე ნაკლებ დროში. სინამდვილეში, ანალიზის დროის შემცირება სტაციონარულ ფაზაში ქირალური სელექტორის შემცირების ხარჯზე, შეიძლება ყოველთვის ეფექტური არ აღმოჩნდეს მაღალი ენანტიოსელექტივობის დროს, მეორე ენანტიომერის შესაძლო მაღალი შეკავების ფაქტორის გამო. ამიტომ, 2-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდთან ერთად, რომელიც მოცემული სულფოქსიდებიდან ყველაზე მაღალი ენანტიოსელექტივობით ხასიათდება, შესწავლილი იქნა 2-(ბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდისა და 2-(ბენზილსულფინილ)-N,N-დიმეთილბენზამიდის ენანტიომერების დაყოფა, სადაც მიღწეული იქნა 1 წთ-ზე ნაკლები ანალიზის დრო (ნახ. 3.17).



ნახ.3.17. 2-(ბენზილსულფინილ)-N,N-დიმეთილბენზამიდის ენანტიომერების სწრაფი დაყოფა სვეტზე, რომელიც შევსებულია ფოროვანი სილიკაგელის მარცვლებზე დაფენილი ქირალური სელექტორით - ცელულოზა ტრის(4-ქლორ, 3-მეთილფენილკარბამატი)

ა) სვეტის ზომა: 4.6 x 30 მმ; დაფენის ხარისხი: 5 %;

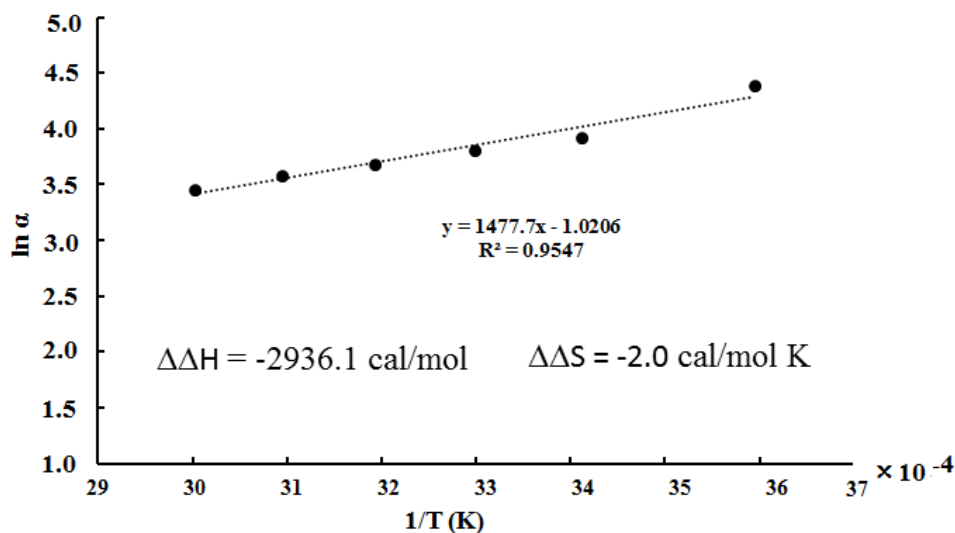
ბ) სვეტის ზომა: 4.6 x 30 მმ; დაფენის ხარისხი: 2 %;

გ) სვეტის ზომა: 2.1 x 50 მმ; დაფენის ხარისხი: 5 %;

მოძრავი ფაზის ნაკადის სიჩქარე: 5 მლ/წთ.

3.1.4 ტემპერატურის გავლენა შეკავებისა და დაყოფის სელექტივობაზე

ნახ. 3.18-ზე მოყვანილია 2-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდის დაყოფის პროცესის ხაზოვანი დამოკიდება $\ln \alpha$ და $\frac{1}{T}$ -ს შორის, მოძრავ ფაზად აცეტონიტრილის გამოყენების დროს.



ნახ.3.18. თერმოდინამიკური მახასიათებლების გაანგარიშების მაგალითი.

საანალიზო ნივთიერება - 2-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდი;

4.6 x 30 მმ ზომის ქირალური სვეტი, რომელიც შევსებულია 5 მკმ

ამინოპროპილსილანიზებული სილიკაგელის მარცვლებით;

ქირალური სელექტორი - ცელულოზა ტრის (4-ქლორ, 3-მეთილფენილკარბამატი);

დაფენის ხარისხი - 20 %; მოძრავი ფაზა - აცეტონიტრილი; ნაკადის სიჩქარე - 2 მლ/წთ.

პროცესის თერმოდინამიკური მახასიათებლები $\Delta\Delta H^0$, $\Delta\Delta S^0$ და ენანტიომერების თანაფარდობების მოსალოდნელი ტემპერატურები მოტანილია ცხრილში 2. შედეგებიდან ჩანს, 2-(ბენზილსულფინილ)ბენზამიდისთვის, რომლის ენანტიომერები ყველაზე კარგად იყოფა ყველა მოძრავ ფაზაში, დაყოფის პროცესი არის ენთალპიურად მართული ყველა ტიპის მოძრავ ფაზაში. რაც შეეხება პროცესის ენტროპიას, აღნიშნული ნივთიერებისთვის ის ხელს უწყობს ენანტიომერების დაყოფას ყველა მოძრავ ფაზაში, გარდა აცეტონიტრილისა და ხელს უშლის მას ყველა სხვა შესწავლილი ნივთიერებისთვის ყველა ფაზაში.

საანალიზო ნივთიერება	ACN			MeOH			2-Propanol			Hex/2-Prop=70/30			Hex/2-Prop = 30/70			ACN/H2O=95/5			ACN/H2O=80/20		
	ΔH , kcal/mol	ΔS , cal/mol x K	T_{m} , K	ΔH , kcal/mol	ΔS , cal/mol x K	T_{m} , K	ΔH , kcal/mol	ΔS , cal/mol x K	T_{m} , K	ΔH , kcal/mol	ΔS , cal/mol x K	T_{m} , K	ΔH , kcal/mol	ΔS , cal/mol x K	T_{m} , K	ΔH , kcal/mol	ΔS , cal/mol x K	T_{m} , K	ΔH , kcal/mol	ΔS , cal/mol x K	T_{m} , K
2-(ბენზილსულფინილ)-ბენზამიდი	-2.94	-2.03	1448	-1.37	1.57	-873	-1.71	3.13	-548	-2.36	1.50	-1562	-2.09	2.09	-1002	-2.34	-1.14	2052	-2.71	-2.90	936
2-(ბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდი	-2.35	-4.60	510	-1.00	-0.60	1660	-1.86	-1.11	1677	-2.05	-1.39	1466	-2.05	-1.58	1297	-2.32	-4.47	519	-2.42	-4.95	489
2-(ბენზილსულფინილ)-N,N-დიმეთილბენზამიდი	-3.37	-5.33	632	-1.68	-2.42	696	-2.35	-2.32	1009	-2.88	-3.26	881	-2.78	-3.25	854	-3.86	-7.60	508	-4.20	-9.32	451
3-(ბენზილსულფინილ)-ბენზამიდი	-0.65	-2.00	326	-	-	-	-	-	-	-0.37	-0.88	422	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3-(ბენზილსულფინილ)-მეთილბენზამიდი	-1.49	-4.80	310	-	-	-	-	-	-	-0.29	-0.60	477	-	-	-	-4.05	-0.96	420	-0.63	-1.75	359

ცხრილი 2. ხუთი ქირალური სულფოქსიდის ენანტიომერული დაყოფის შედეგები 5 სხვადასხვა მოძრავ ფაზაში.

ამასთანავე, შედეგებიდან ჩანს, რომ ენტროპიის როლი იზრდება მოძრავი ფაზის მეთანოლიდან 2-იზოპროპანოლზე გადასვლის დროს და მცირდება 2-იზოპროპანოლი/ნ-ჰექსანი ნარევიში ნ-ჰექსანის წილის ზრდასთან ერთად. მოცემული ექსპერიმენტის ფარგლებში შესწავლილი ყველა საანალიზო ნივთიერებების ენანტიომერების დაყოფის პროცესი (2-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდის გარდა), ენთალპიურად და არაენტროპიულად მართულია (ცხრილი 3). ასევე, გაანგარიშებებით ნაწინასწარმეტყველები 3-(ბენზილ-სულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის ენანტიომერების ელუირების რიგის ცვლილება 37°C ტემპერატურაზე არ დადასტურდა ექსპერიმენტულად. უფრო ზუსტად, მოცემული ნივთიერების ენანტიომერები სრულად იყოფა 5°C-ზე და თანა-ელუირდება 40 °C -ზე, და არ ფიქსირდება ენანტიომერების რიგის ცვლილება ტემპერატურის შემდგომი ზრდით 60°C-მდე.

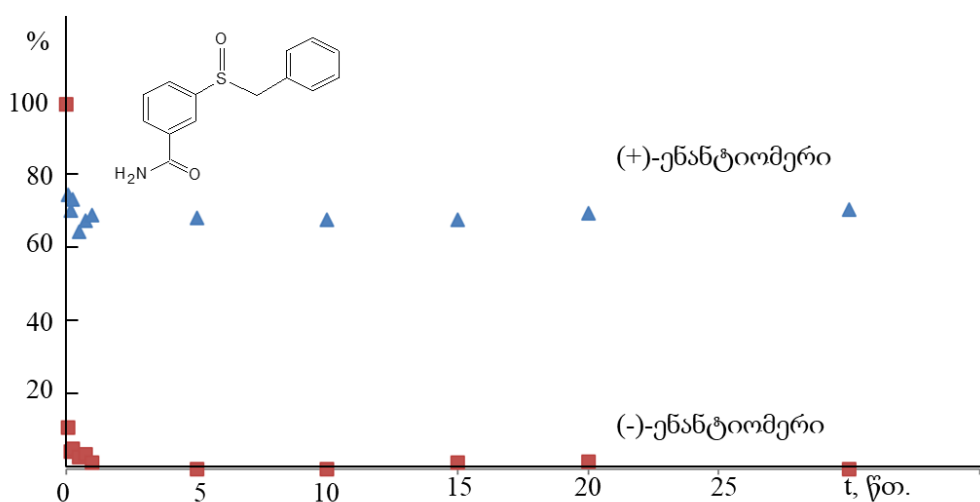
უნდა აღინიშნოს, რომ (18) განტოლება სიფრთხილით უნდა იქნას გამოყენებული მოცემულ გამოთვლებში. კერძოდ, მოცემული განტოლება სამართლიანია იმ დაშვებით, რომ ტემპერატურული ცვლილების დროს ქირალური სელექტორის ან საანალიზო ნივთიერების აღნაგობაში რაიმე სახის ცვლილებას ადგილი არ აქვს. თუმცა, პოლისაქარიდული ფენილკარბამატების თერმოდინამიკური შესწავლის საფუძველზე შეიძლება გაკეთდეს დასკვნა, რომ ადგილი აქვს მოცემული მასალების მორფოლოგიის გარკვეულ ცვლილებებს 30°C-ზე უფრო მაღალ ტემპერატურებზე.

3.1.5 ენანტიოსელექტიური ადსორბცია

ენანტიოსელექტიური ადსორბციის ექსპერიმენტისთვის გამოყენებული იყო 1) ქირალური სტაციონარული ფაზა, რომელიც შეიცავს 25 % ქირალურ

სელექტორს - ცელულოზა ტრის(4-ქლორ-3-მეთილფენილკარბამატი) და 2) ცელულოზა ტრის(4-ქლორ-3-მეთილფენილკარბამატი) სუფთა პოლიმერის სახით. გამოყენებული იყოსტაციონარული ფაზისა და პოლიმერის სხვადასხვა რაოდენობები და სხვადასხვა ტიპის გამხსნელი. შედეგები მოტანილია ნახ. 3.19-ზე.

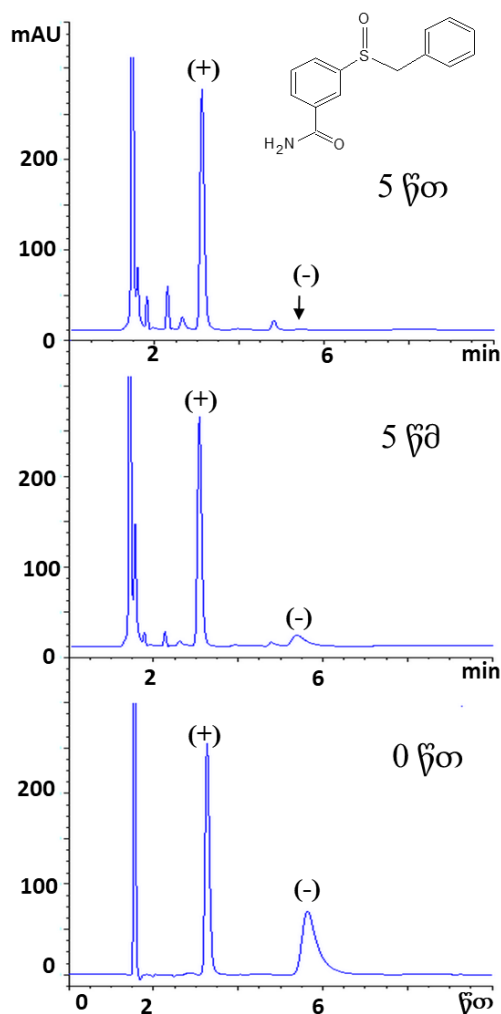
საინტერესოა, რომ ენანტიოსელექტიური ადსორბცია ხსნარიდან ძალიან სწრაფად მოხდა: ფილტრატი შეიცავდა ძირითადად მხოლოდ პირველ ენანტიომერს ადსორბენტთან 5 წამიანი კონტაქტის შემდეგ (ნახ. 3.19 და 3.20). 5 წთ-ის შემდეგ კი მეორე ენანტიომერი ხსნარში მხოლოდ კვალის სახით არსებობდა.



ნახ.3.19. 2-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდის ხსნარში თითოეული ენანტიომერის წილის დროზე დამოკიდებულების გრაფიკი.

მოცემულ ექსპერიმენტში 1 მგ 2-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდი გახსნილი იქნა 50 მლ ნ-ჰექსანი/2-პროპანოლის ნარევი (7:3). ადსორბენტად გამოყენებული იქნა 0.3 გ ცელულოზა ტრის (4-ქლორ, 3-მეთილფენილკარბამატი). ნიმუშები გაანალიზებული იქნა ქირალურ სვეტზე - Lux Cellulose-3, მოძრავი ფაზა - ნ-ჰექსანი/2-პროპანოლის ნარევი (7:3), ნაკადის სიჩქარე - 2 მლ/წთ. სვეტი თერმოსტატირებული იყო 25°C-ზე, დეტექტირება - 240 ნმ.

მოცემული კვლევა ადასტურებს, რომ შესწავლილი ქირალური სელექტორები შეიძლება წარმატებით იქნას გამოყენებული როგორც ეფექტური და იაფი საშუალება ნარევიდან ენანტიომერების ექსტრაქციისთვის, განსაკუთრებით პრეპარატიული მასშტაბით.



ნახ.3.20. რაცემული ხსნარიდან ენანტიოსელექტიური ადსორბციის შედეგები.

ა) საწყისი რაცემული ხსნარის ქრომატოგრამა, რომელსაც დამატებული აქვს შიდა სტანდარტი;
 ბ) ფილტრატის ქრომატოგრამა ადსორბენტთან 5 წმ-იანი კონტაქტის შემდეგ;
 გ) ფილტრატის ქრომატოგრამა ადსორბენტთან 5 წთ-იანი კონტაქტის შემდეგ;
 მოძრავი ფაზის ნაკადის სიჩქარე: 5 მლ/წთ.
 ქრომატოგრაფირების პირობები: იგივე, რაც აღწერილის ნახ.3.19-ზე.

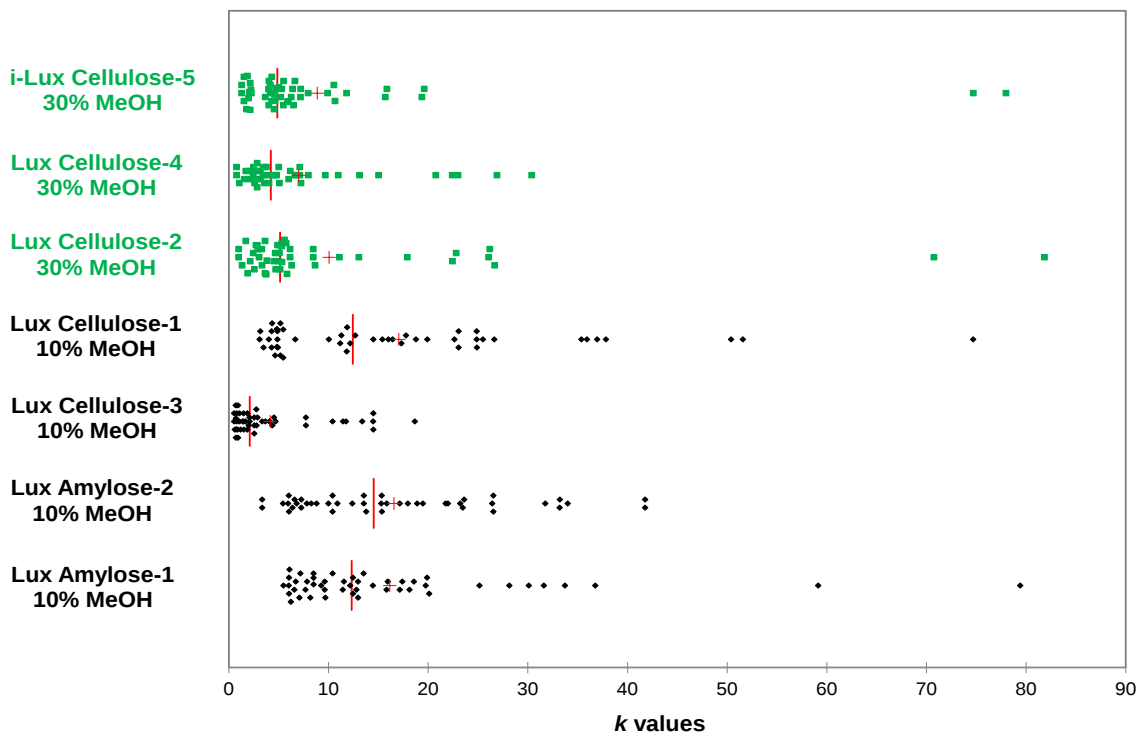
3.2 ქირალური სულფოქსიდების ენანტიომერების დაყოფის შესწავლა ზეკრიტიკული სითხეების ქრომატოგრაფიაში

ზეკრიტიკული სითხეების ქრომატოგრაფიული მეთოდით გაანალიზებულია 24 ქირალური სულფოქსიდი (ნახ.2.2) 7 პოლისაქარიდული ბუნების ქირალური სტაციონარული ფაზის გამოყენებით (ნახ.2.3). მოძრავ ფაზად გამოყენებულია ზეკრიტიკული ნახშირორჟანგის და მეთანოლის ნარევი სხვადასხვა თანაფარდობით. თითოეულ სვეტზე შესაძლებელი გახდა ქირალური სულფოქსიდების დიდი ჯგუფის ენანტიომერული დაყოფა, თუმცა, ყველაზე მაღალი შეკავების დროები და ენანტიომერული სელექტივობა გამოავლინა ქლორჩანაცვლებულმა ქირალურმა სტაციონარულმა ფაზებმა.

მოლეკულური მოდელირებით გამოვლენილია მაღალი ენანტიოსელექტივობის თვალსაზრისით უპირატესი მოლეკულური კონფორმაციები. აღმოჩნდა, რომ მოცემულ სისტემაში უფრო მაღალი ენანტიოსელექტივობის

მნიშვნელობა მიიღწევა U-ფორმის კონფორმაციებისთვის, ვიდრე Z-ფორმის (ხაზოვანი) კონფორმაციების შემთხვევაში.

გამოყენებული სტაციონარული ფაზებიდან სამმა ქლორჩანაცვლებულმა ქირალურმა სელექტორმა აჩვენა ყველაზე მაღალი შეკავების ფაქტორის მნიშვნელობა. ესენია, ცელულოზა-2, ცელულოზა-4 და i-ცელულოზა-5 (ცელულოზა ტრის(3,5-დიქლოროფენილკარბამატი)). ძირითად შემთხვევებში, 10 % მეთანოლის შემცველობა მოძრავ ფაზაში საკმარისი აღმოჩნდა ქირალური ნივთიერების ორივე ენანტიომერის ელუირებისთვის არაქლორჩანაცვლებული სტაციონარული ფაზებიდან მისაღებ საანალიზო დროში. თუმცა ქლორჩანაცვლებული სტაციონარული ფაზებისთვის იგივე საანალიზო დროის მისაღებად საჭირო გახდა მეთანოლის შემცველობის 30 %-მდე გაზრდა. ხოლო 2-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდის და 2-(3-ბრომბენზილსულფინილ) ბენზამიდის შემთხვევაში საჭირო გახდა მეთანოლის შემცველობის 50 %-მდე გაზრდა (მიუხედავად ამისა, მეორე ენანტიომერის შეკავების დრო 1 საათზე ნაკლებად არ შემცირდა). ქლორჩანაცვლებულმა ამილოზას ნაწარმებმა ცელულოზას ნაწარმებისგან განსხვავებით არ გამოავლინა ქირალური გამოცნობის დიდი უნარი. შედეგები მოცემულია ნახ. 3.21-ზე.

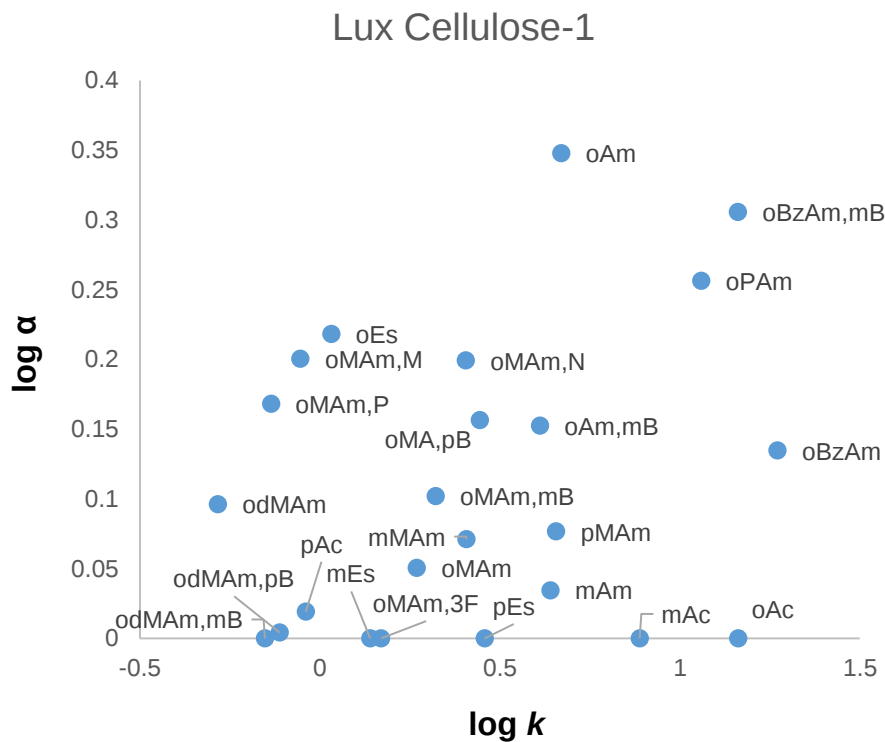


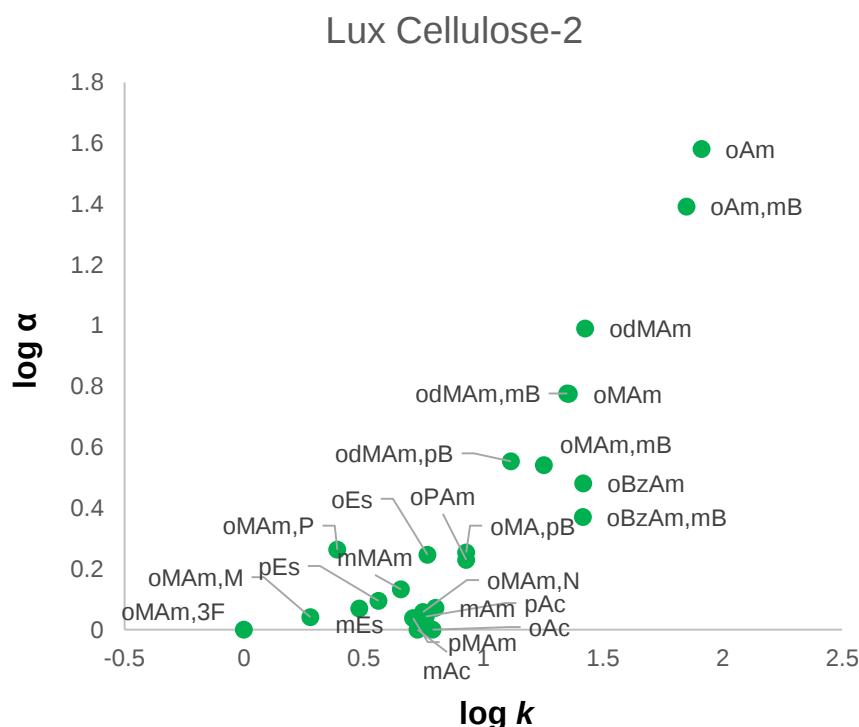
ნახ. 3.21. საანალიზო 24 ქირალური სულფოქსიდის ენანტიომერების შეკავების ფაქტორის შედარება აღწერილი 7 სტაციონარული ფაზის გამოყენებით, მოძრავი ფაზა: CO₂-მეთანოლი 90:10 ან 70:30, 25°C, 150 ბარი, 3 მლ/წთ.

მაღალი შეკავების ფაქტორის მნიშვნელობები ქლორჩანაცვლებული სტაციონარული ფაზების გამოყენებით შეიძლება აიხსნას წყალბადური ბმების დამყარებით ქირალური სელექტორის კარბამატის ჯგუფსა და ქირალური სულფოქსიდის ამიდის ჯგუფს შორის. ასევე, ჰალოგენური ბმების დამყარებით ქირალური სელექტორის ქლორის ატომსა და საანალიზო ნივთიერების გოგირდის, ჟანგბადის, აზოტის ატომს ან არომატულ ბირთვს შორის.

ქირალურ ქრომატოგრაფიაში საანალიზო ნივთიერების შეკავების ფაქტორი ძირითადად არ მოდის კორელაციაში ენანტიოსელექტივობასთან, ვინაიდან, მიუხედავად შესაძლო ძლიერი ურთიერთქმედებისა საანალიზო ნივთიერებასა და ქირალურ სელექტორს შორის, ურთიერთქმედებას შეიძლება არ ქონდეს ენანტიოსელექტიური ხასიათი. ენანტიოსელექტივობასა და შეკავების ფაქტორს შორის დამოკიდებულების წერტილოვან დიაგრამაზე, სვეტებისთვის ამილოზა-1, ამილოზა-2, ცელულოზა-1 და ცელულოზა-3, არ ჩანს რაიმე სახის კანონზომიერი დამოკიდებულება ამ ორ სიდიდეს შორის. ხოლო ცელულოზა-2, ცელულოზა-4 და i-ცელულოზა-5 სტაციონარული ფაზებისთვის გარკვეული კანონზომიერება გამოვლინდა. კერძოდ, მაღალი შეკავების ფაქტორის მნიშვნელობები დაკავშირებულია ენანტიოსელექტივობის მაღალ რიცხვით მნიშვნელობებთან. ტენდენცია სვეტებისთვის ცელულოზა-1 და ცელულოზა-2 მოცემულია ნახ.3.22-ზე. როგორც შედეგებიდან ჩანს, ქლორჩანაცვლებული სტაციონარული ფაზებისთვის მცირე ენანტიოსელექტივობის მნიშვნელობები ძირითადად თავმოყრილია დიაგრამის მცირე ფართობზე, მაშინ როდესაც მაღალი ენანტიოსელექტივობის მნიშვნელობები პროპორციულად იზრდება შეკავების ფაქტორის მნიშვნელობის ზრდასთან ერთად. მიუხედავად იმისა, რომ დიაგრამაზე გამოსახულია მხოლოდ მეორე ენანტიომერის შეკავების მახასიათებლები, იგივე სურათი მიიღება დიაგრამაზე პირველი ენანტიომერის შედეგების დატანის დროს. შედეგებიდან გამომდინარე შეიძლება ითქვას, რომ გაზრდილი ენანტიოსელექტივობის მნიშვნელობები განპირობებულია არა მხოლოდ ენანტიოსელექტიური ხასიათის ურთიერთქმედებით (ეს გამოიწვევდა ორივე ენანტიომერის შეკავების ფაქტორის გაზრდას), არამედ არაენანტიოსელექტიური ხასიათის ურთიერთქმედებით. ეს დასკვნა შესაბამისობაში მოდის წინა დაკვირვებასთან იმის შესახებ, რომ ქლორჩანაცვლებული სტაციონარული ფაზები ძლიერ წყალბადურ ბმებს ამყარებს ელექტრონების დონორებთან, თუმცა ეს ურთიერთქმედება არ არის აუცილებლად ენანტიოსელექტიური ხასიათის, განსაკუთრებით მაღალი შეკავების ფაქტორის მქონე საანალიზო ნივთიერებებისთვის.

ზემოთნახსენები სამი სტაციონარული ფაზა, რომელზეც გამოვლინდა ყველაზე მაღალი შეკავების ფაქტორის მნიშვნელობები, ასევე წარმატებული აღმოჩნდა სულფოქსიდების ენანტიომერების დაყოფაში (30 % მეთანოლი ნახშირორჟანგის ფაზაში). ქლორჩანაცვლებული ცელულოზას ფაზებისთვის საშუალო ენანტიოსელექტივობა იყო 4.9, 2.7 და 3.0 შესაბამისად ცელულოზა-2, ცელულოზა-4 და i-ცელულოზა-5-თვის, ხოლო დანარჩენი ოთხი სტაციონარული ფაზისთვის იცვლებოდა 1.1-დან 1.3-ის ზღვრებში. საბოლოო ჯამში, შესწავლილი საანალიზო ნივთიერებების 80 %-ზე მეტი დაიყო ენანტიომერულად ($\alpha > 1$) ქლორჩანაცვლებულ სტაციონარულ ფაზებზე, ხოლო არა-ქლორჩანაცვლებულ ფაზებზე დაიყო 70-75 %.





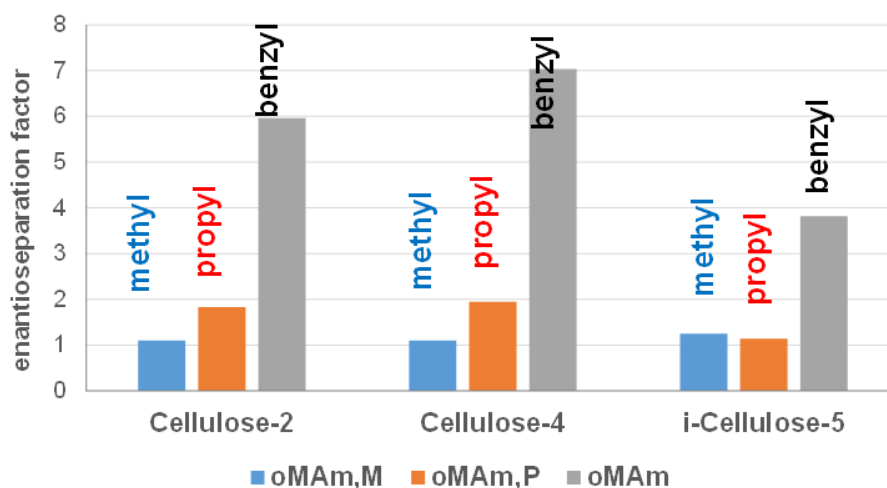
ნახ.3.22. ენანტიოსელექტივობასა და მეორე ენანტიომერის შეკავების ფაქტორს შორის დამოკიდებულება არაქლორჩანაცვლებულ (*Lux Cellulose-1*) და ქლორჩანაცვლებულ სტაციონარულ ფაზაზე (*Lux Cellulose-2*).

სტრუქტურასა და ენანტიოსელექტივობას შორის კავშირის ანალიზის დროს გამოვლენილი იქნა, რომ უშუალოდ სულფინილის ჯგუფთან დაკავშირებული ჩამნაცვლებელი დიდ გავლენას ახდენს ენანტიოსელექტივობის მნიშვნელობაზე. სულფოქსიდებმა, სადაც მეთილის და პროპილის ჯგუფია დაკავშირებული სულფინილის ჯგუფთან, აჩვენა დაბალი ენანტიოსელექტივობა ბენზილის ჯგუფით ჩანაცვლებულ ანალოგებთან შედარებით, თუმცა მათი ენანტიომერებიც დაიყო ქლორჩანაცვლებულ სტაციონარულ ფაზაზე. შედეგებზე დაყრდნობით შეიძლება ითქვას რომ ბენზოლის ჯგუფი დადებით როლს ასრულებს საანალიზო ნივთიერებასა და ქირალურ სელექტორს შორის გარკვეული სახის ურთიერთქმედებების დამყარებაში (ნახ.3.23 ა). მოცემული ექსპერიმენტის ფარგლებში ასევე შედარებული იქნა თავის მხრივ ბენზოლის ბირთვთან დაკავშირებული ჩამნაცვლებლის გავლენა ენანტიომერულ სელექტივობაზე. შედარებული იქნა სულფინილის ჯგუფთან დაკავშირებული 4-ტრიფტორმეთილ-, 4-ნიტრო-, 4-ბრომ- და 3-ბრომბენზილის შემცველი სულფოქსიდების მიმართ გამოვლენილი ენანტიოსელექტივობის მნიშვნელობები. შედეგების საფუძველზე გაკეთდა დასკვნა, რომ სულფოქსიდის სტრუქტურაში ბენზოლის ბირთვთან სხვადასხვა ბუნების ჯგუფების

დაკავშირება უარყოფით გავლენას ახდენს საანალიზო ნივთიერების და ქირალური სელექტორის არომატულ ბირთვებს შორის შესაძლო π - π ურთიერთქმედებაზე და შესაბამისად მათ ენანტიომერულ დაყოფაზე (ნახ.3.19 ბ). ამიდის ჯგუფში ბენზილის და ფენილის ჯგუფების შეყვანამ კი პირიქით, გააუარესა ქირალური სულფოქსიდების ენანტიომერული დაყოფა (ნახ.3.23გ).

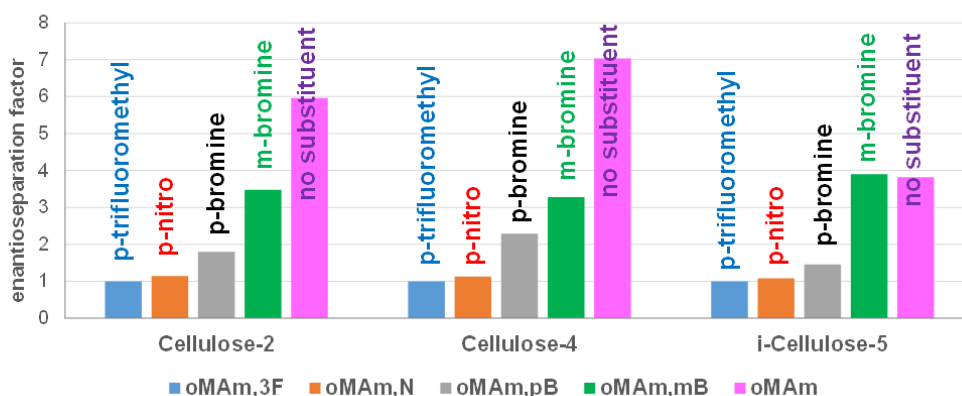
(ა)

სულფოქსიდთან დაკავშირებული ჯგუფი

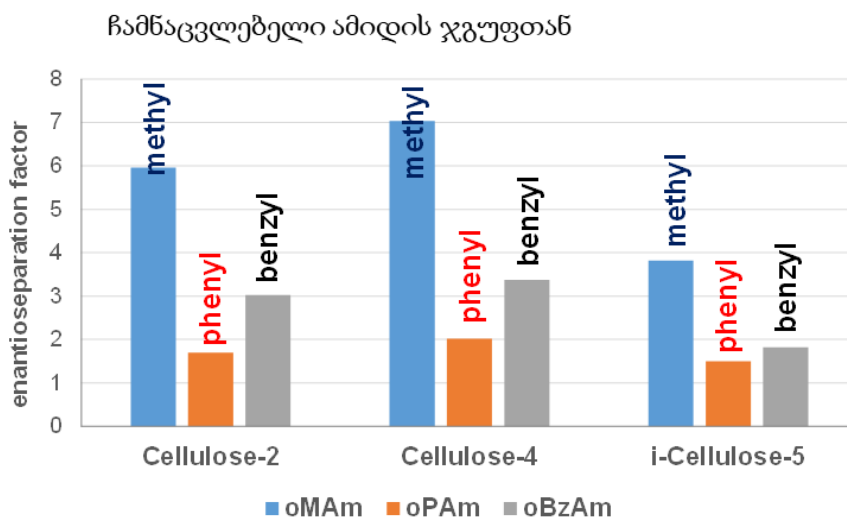


(ბ)

ჩამნაცვლებელი B ბირთვთან

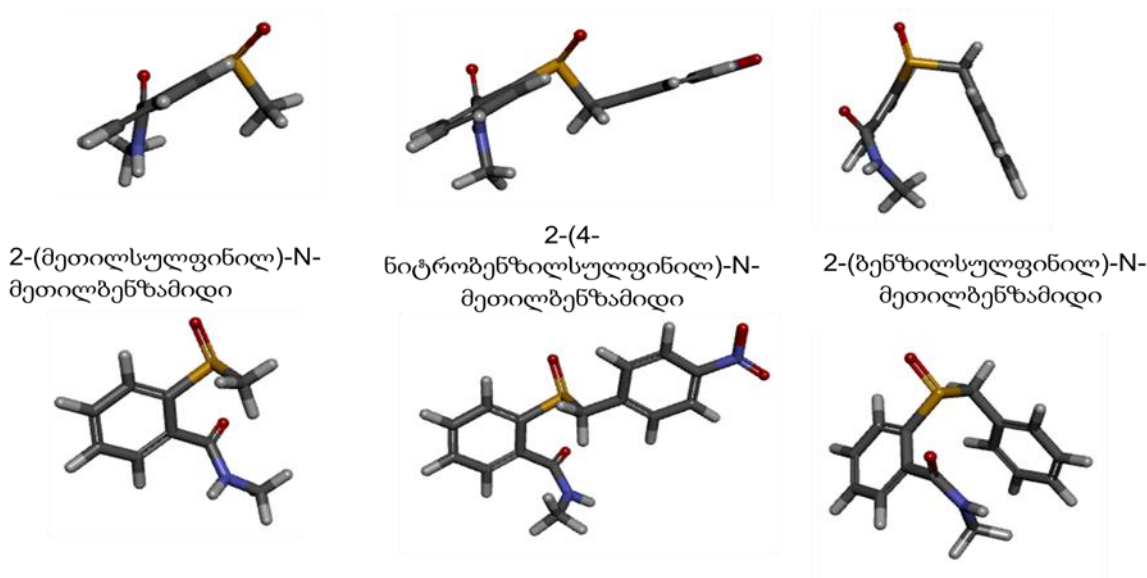


(8)



ნახ. 3.23. სულფინილის ჯგუფთან დაკავშირებული ჯგუფის გავლენა ენანტიოსელექტივობაზე, CO_2 -მეთანოლი 70:30, 25°C , 150 ბარი, 3 მლ/წთ.

ენანტიოსელექტივობაზე საანალიზო ნივთიერების სტრუქტურის გავლენის ასახსნელად, გაკეთდა თითოეული რაცემატის კომპიუტერული სამგანზომილებიანი კომფორმაციული ანალიზი და გამოვლენილი იქნა მინიმალური თავისუფალი ენერგიის მქონე კონფორმაციები. S-C ბმის გარშემო თავისუფალი ბრუნვის შესაძლებლობის გათვალისწინებით შესაძლო კონფორმაციები დაიყო ორ ძირითად ჯგუფად, ესენია: U-ფორმის და ხაზოვანი ან Z-ფორმის (გაწელილი) კონფორმაციები. ნახ.3.24-ზე გამოსახულია 2-(მეთილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის, 2-(4-ნიტრობენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის და 2-(ბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის სამგანზომილებიანი მოლეკულური მოდელები. მათგან 2-(მეთილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის სტრუქტურაში სულფინილის ჯგუფთან არ არის დაკავშირებული ბენზილის ჯგუფი, ამიტომ ის არ ჯდება არც U-ფორმის და არც ხაზოვანი კონფორმაციების ჯგუფში. აღმოჩნდა, რომ მოყვანილი სამი სულფოქსიდიდან ყველაზე მაღალი ენანტიოსელექტივობის მქონე 2-(ბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდი ხასიათდება U-ფორმის კონფორმაციით, ხოლო დაბალი ენანტიოსელექტივობის მქონე 2-(4-ნიტრობენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდს ახასიათებს Z-ფორმის კონფორმაცია.

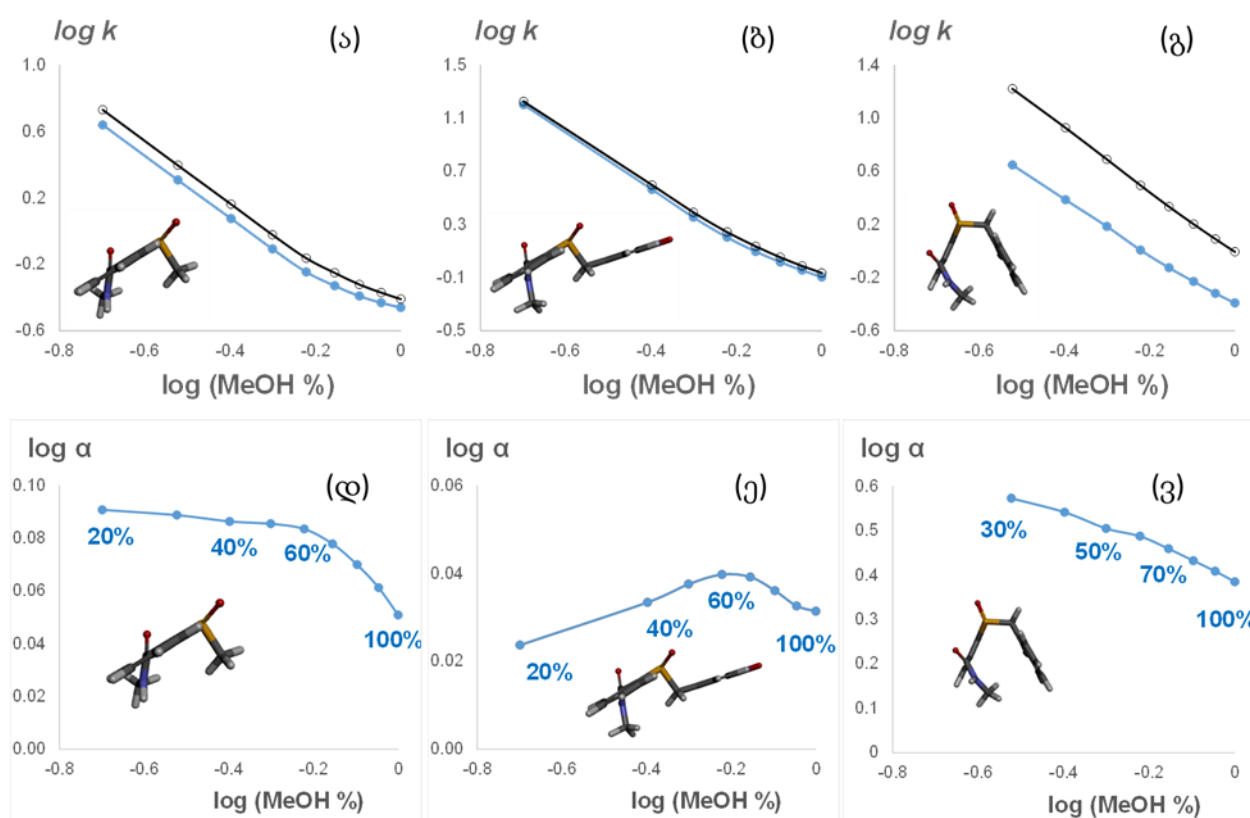


ნახ. 3.24. 2-(მეთილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის, 2-(4-ნიტრობენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის და 2-(ბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის სამგანზომილებიანი მოლეკულური მოდელები

გამოვლენილია, რომ მოცემული ექსპერიმენტის ფარგლებში შესწავლილი 24 რაცემატიდან U-ფორმის კონფორმაციების ენანტიოსელექტივობის სიდიდეები მნიშვნელოვნად აღემატება Z-ფორმის კონფორმაციების იგივე მახასიათებელს. U-ფორმის და Z-ფორმის კონფორმაციების საშუალო ენანტიოსელექტივობის სიდიდეები არის შესაბამისად 9.2 და 1.8 სვეტზე ცელულოზა-2, 4.2 და 1.9 სვეტზე ცელულოზა-4 და 5.2 და 1.5 – i-ცელულოზა-5-ზე. კონფორმაციების მიხედვით ენანტიოსელექტივობის სიდიდეებს შორის ასეთი განსხვავება შეიძლება აიხსნას იმით, რომ U-ფორმის კონფორმაციებს აქვს შესაძლებლობა უკეთ მოერგოს ქირალური სელექტორის ჩაღრმავებულ ფრაგმენტებს, განსაკუთრებით მაშინ, როდესაც შესაძლებელი ხდება ურთიერთქმედება ქირალური სულფოქსიდის ორ არომატულ ბირთვსა და ქირალური სელექტორის არომატულ ბირთვებს ან ჰალოგენის ატომებს შორის (ჰალოგენური ბმები).

ზეკრიტიკული სითხეების ქრომატოგრაფიაში ენანტიოსელექტივობასა და მოძრავი ფაზის შედგენილობას შორის დამოკიდებულების ამსახველი შედეგები გამოსახულია ნახ.3.25-ზე. როგორც მოსალოდნელი იყო, მოძრავ ფაზაში მეთანოლის წილის გაზრდამ შეამცირა შეკავების ფაქტორის სიდიდეები, რაც გამოწვეულია მოძრავი ფაზის მაელუირებელი ძალის გაზრდით. თხევად-ფაზური ადსორბციული პროცესების მსგავსად, ზეკრიტიკული სითხეების ქრომატოგრაფიაში შეკავების ფაქტორის ლოგარითმული მნიშვნელობები

შეიძლება სწორხაზოვან დამოკიდებულებაში იყოს მოძრავი ფაზის შედგენილობის ლოგარითმულ მნიშვნელობასთან. მოცემულ შემთხვევაში, შედარებული სამი ქირალური სულფოქსიდიდან ყველაზე სწორხაზოვანი მრუდი იქნა მიღებული 2-(ბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდისთვის (ნახ.3.25გ). დანარჩენი კონფორმაციებისთვის მრუდის სწორხაზოვნება მიღწეული იქნა მხოლოდ მეთანოლის წილის 20-60%-იან ინტერვალში. ხოლო მეთანოლის 100 % შემცველობის დროს ადგილი ქონდა მრუდის სწორ-ხაზოვნების დარღვევას (ნახ.3.25. ა და ბ).



ნახ.3.25 შეკავების ფაქტორის (ა,ბ,გ) და ენანტიოსელექტივობის (დ,ე,ვ) ცვლილება ზეკრიტიკული სითხეების ქრომატოგრაფიიდან პოლარული მოძრავი ფაზების რეჟიმზე გადასვლისას, სამი რაცემატის მაგალითზე: (ა,დ) oMAm,M ; (ბ,ე) oMAm,N ; (გ,ვ) oMAm.

ენანტიოსელექტივობასა და მოძრავი ფაზის შედგენილობას შორის დამოკიდებულება მკვეთრად განსხვავებულია საანალიზო ნივთიერების მიხედვით (ნახ.3.25 დ-ვ). ენანტიოსელექტივობის ლოგარითმული მნიშვნელობა თითქმის სწორხაზოვნად მცირდება U-ფორმის კონფორმაციებისთვის მოძრავ ფაზაში მეთანოლის შემცველობის ზრდასთან ერთად (ნახ.3.25 ვ). სხვა

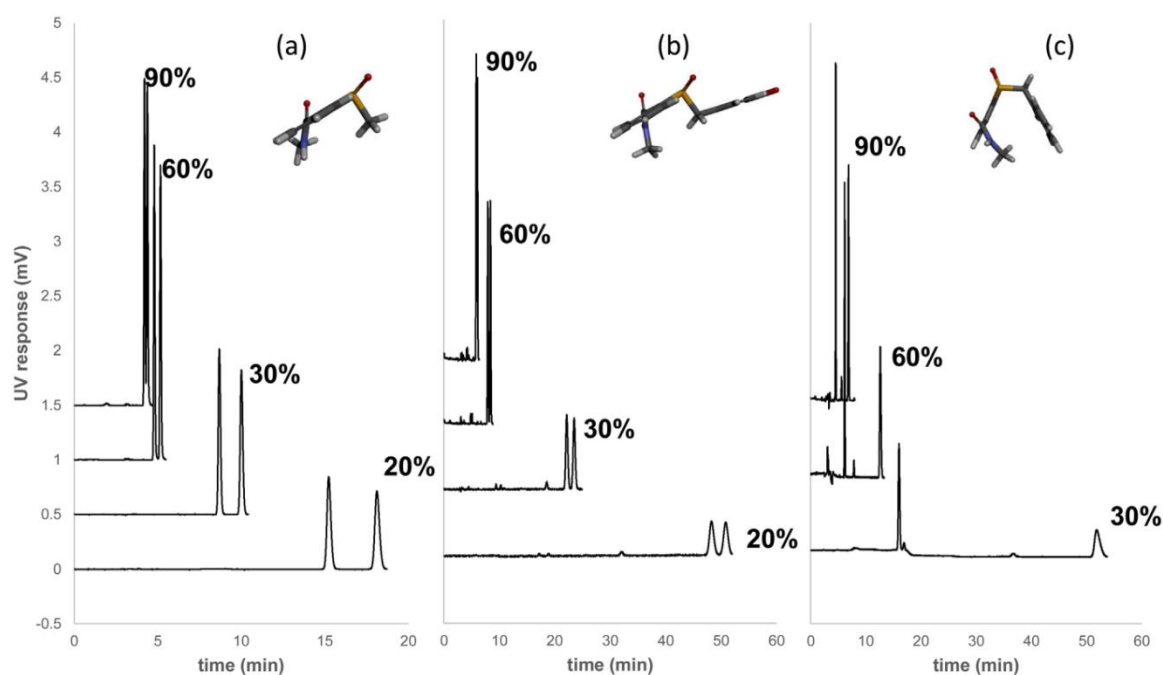
კონფორმაციების შემთხვევაში მრუდის სწორხაზოვნება მკვეთრად ირღვევა მეთანოლის შემცველობის 60 %-მდე გაზრდით. Z-ფორმის კონფორმაციებისთვის (2-(4-ნიტრობენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდი) ენანტიოსელექტივობასა და მოძრავი ფაზის შედგენილობას შორის დამოკიდებულებას შებრუნებული ხასიათი აქვს (ნახ.3.25 ე). მოძრავ ფაზაში მეთანოლის შემცველობის 20-დან 60% ზრდასთან ერთად იზრდება ენანტიოსელექტივობის ლოგარითმული მნიშვნელობა, 60-დან 100%-მდე კი მცირდება.

ასევე დაკვირვებამ აჩვენა, რომ ადგილი აქვს სვეტის მკვდარი მოცულობის მკვეთრ ცვლილებას მოძრავ ფაზაში მეთანოლის 60%-იანი შემცველობის დროს. საწყის ეტაპზე, მოძრავ ფაზაში მეთანოლის შემცველობის 20-დან 60% ზრდასთან ერთად ადგილი ქონდა მკვდარი მოცულობის ზრდას. რაც შეიძლება აიხსნას სტაციონარული ფაზის მოცულობის შემცირებით (ნახ.3.26). ხოლო სტაციონარული ფაზის მოცულობის შემცირების მიზეზი შეიძლება იყოს 1) სტაციონარული ფაზის მიერ მოძრავი ფაზის კომპონენტების ადსორბცია ან 2) პოლისაქარიდის კონფორმაციის ცვლილება. შემდეგ ეტაპზე, მეთანოლის შემცველობის 60-დან 100% ინტერვალში მკვდარი მოცულობა დასტაბილურდა და აღარ შეცვლილა. რაც შეიძლება აიხსნას იმით, რომ მოხდა სტაციონარი ფაზის გაჯერება მოძრავი ფაზის კომპონენტებით და/ან სტაციონარი ფაზა აღარ განიცდის კონფორმაციის ცვლილებას.

შედეგებზე დაკვირვებით შეიძლება ითქვას, რომ 1) U-ფორმის კონფორმაციის მქონე საანალიზო ნივთიერების მოლეკულებს აქვთ უფრო მაღალი შეღწევადობის უნარი სტაციონარული ფაზის სხვადასხვა უბანში Z-ფორმის კონფორმაციებთან შედარებით, 2) სტაციონარული ფაზა განიცდის გარკვეულ კონფორმაციულ ცვლილებას მოძრავ ფაზაში მეთანოლის 60%-იანი შემცველობის დროს, რითაც შეიძლება აიხსნას Z-ფორმის კონფორმაციის მოლეკულების შეკავების ფაქტორის და ენანტიოსელექტივობის ცვლილების კანონზომიერება მოძრავი ფაზის შედგენილობის ცვლილების დროს.

მოცემული ექსპერიმენტის ფარგლებში დასკვნის სახით შეიძლება ითქვას, რომ ქლორჩანაცვლებულმა სტაციონარულმა ფაზებმა აჩვენა როგორც მაღალი შეკავების ფაქტორის, ისე ენანტიოსელექტივობის მნიშვნელობები ქირალური სულფოქსიდების მიმართ. ძირითადად U-ფორმის კონფორმაციის მქონე მოლეკულებმა გამოავლინა უპირატესობა Z-ფორმის კონფორმაციებთან შედარებით ეფექტური ენანტიომერული დაყოფის თვალსაზრისით. რაც იმაზე მეტყველებს, რომ ქირალური სელექტორის ენანტიომერული გარჩევითობისთვის განმსაზღვრელია არა მხოლოდ საანალიზო ნივთიერებასა და

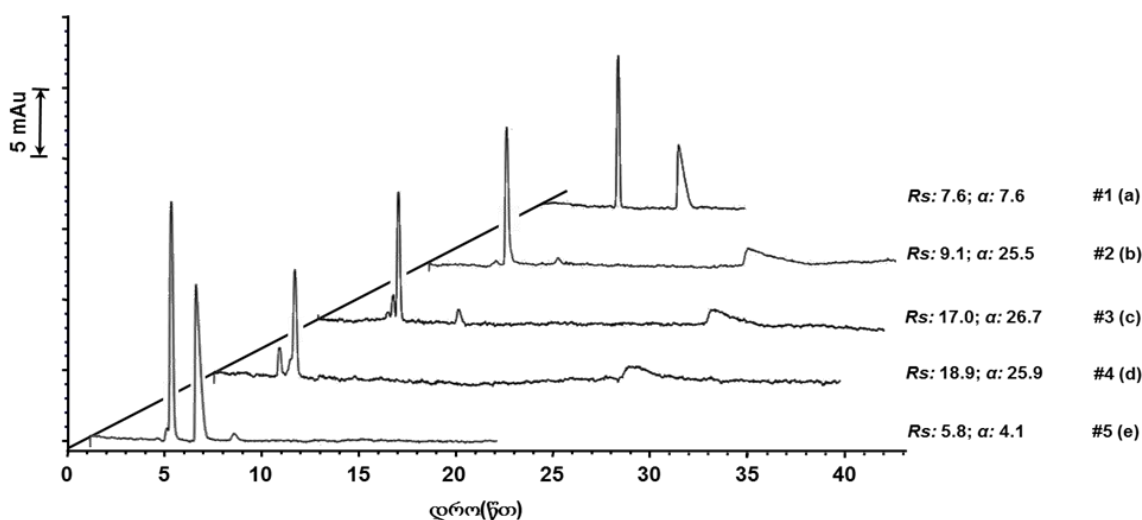
ქირალური სელექტორის სტრუქტურას შორის ურთიერთქმედების ტიპი, არამედ საანალიზო მოლეკულის სივრცული მორგება ქირალური სელექტორის ჩაღრმავებულ ფრაგმენტებთან. თუმცა, არაქლორჩანაცვლებულმა ქირალური სელექტორებმა ვერ გამოავლინა საანალიზო ნივთიერების განსხვავებული კონფორმაციების - U-ფორმის ან Z-ფორმის კონფორმაციების გარჩევის უნარი.



ნახ.3.26. შერჩეული სამი, სხვადასხვა კონფორმაციის მქონე რაციმატის ქრომატოგრამები.

3.3 ქირალური სულფოქსიდების ენანტიომერების დაყოფის შესწავლა ნანოსითხური ქრომატოგრაფიის მეთოდით

ქირალური საანალიზო ნივთიერების სტრუქტურის გავლენის შესასწავლად ჩატარებულია სტრუქტურულად მსგავსი ხუთი ქირალური სულფოქსიდის (ნახ.2.4) ენანტიომერების დაყოფა ნანოსითხური ქრომატოგრაფიის მეთოდით ნახ.3.27.



ნახ.3.27. სულფოქსიდების ენანტიომერების ქრომატოგრამები ნანოსითხურ

ქრომატოგრაფიული მეთოდით.

კაპილარული სვეტი: 75მკმ შიდა დიამეტრი, შევსებული 1 % (წ/წ); Lშევს.= 25.0 სმ; Lეფ.= 26.5 სმ;

ქირალური სტაციონარული ფაზა: სილიკაგელზე დაფენილი ცელულოზა ტრის(4-ქლორ-3-მეთილფენილკარბამატი) 1 % (წ/წ);

მოძრავი ფაზა: აცეტონიტრილი 410 ნლ/წთ.

მოცემული ხუთი ქირალური სულფოქსიდის ენანტიომერული დაყოფის შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ ამიდის ჯგუფის მეთილირებით შემცირდა ენანტიოსელექტივობის მნიშვნელობა, ხოლო ბენზოლის ბირთვში ელექტრონულ-აქცეპტორული (ბრომის ატომი) და ელექტრულ-დონორული (მეთილის ჯგუფი) ბუნების ჩამნაცვლებლებმა მცირედ გაზარდეს მოცემული ნივთიერებების მიმართ სელექტორის ენანტიოსელექტივობა. როგორც ქრომატოგრამებიდან ჩანს, ხუთივე ნივთიერების ენანტიომერები ფუძისეულად დაიყო ცელულოზა ტრის(4-ქლორ-3-მეთილფენილკარბამატზე) 1%-იანი დაფენის ხარისხით 6-დან 25 წთ-მდე საანალიზო დროში. როგორც ჩანს, გრძელი სვეტების გამოყენება არა მხოლოდ ზრდის ენანტიომერების შეკავების ფაქტორს, არამედ, განაპირობებს მაღალ უკუწნევას და არ იძლევა მოძრავი ფაზის ნაკადის მაღალი სიჩქარის გამოყენების საშუალებას. მოცემულ ანალიზში მიღებული ენანტიომერების შეკავების დროები, რომელიც 4.1-26.7 წამის ზღვრებში იცვლება, იძლევა იმის საშუალებას, რომ ენანტიომერების დაყოფა მიღწეული იქნას ქირალური სელექტორის უფრო დაბალი დაფენის ხარისხითაც. ამ პარამეტრის ოპტიმიზაცია განხორციელებული იქნა ექსპერიმენტის შემდეგ ეტაპზე.

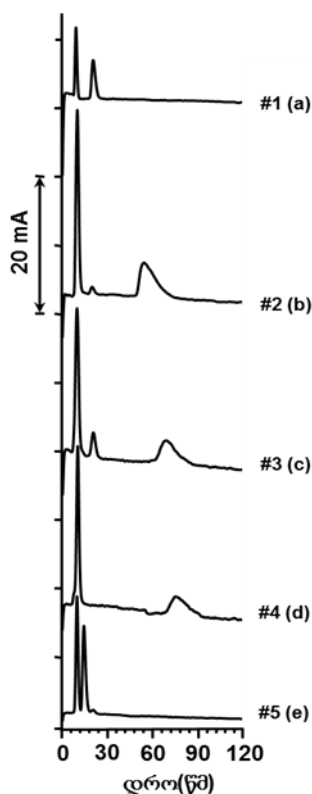
ექსპერიმენტის მეორე ეტაპზე, ენანტიომერების შეკავების დროის შემცირების მიზნით, განხორციელდა ქირალური სელექტორის შემცველობის და სვეტის სიგრძის ოპტიმიზაცია. კერძოდ, სვეტის სიგრძე შემცირებული იქნა 5 სმ-მდე. ამ პირობებში, 2-(ბენზილსულფინილ)-N,N-დიმეთილ-ლბენზამიდი-სათვის მიღწეული იქნა ენანტიომერების დაყოფა 24 წმ-ზე ნაკლებ დროში. ძალიან კარგი დაყოფის ხარისხი იქნა მიღწეული # 1-4 სულფოქსიდებისთვის ($R_s = 1.9-3.3$) შეკავების დროით 0.40-1.20 წთ-ის ინტერვალში. ხოლო მე-5 სულფოქსიდის - 2-(ბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის ენანტიომერები, მიუხედავად იმისა რომ ელუირდა 0.37 წთ-ზე ნაკლებ დროში, დაიყო უფრო დაბალი გარჩევითობით $R_s = 0.9$.

ექსპერიმენტის შემდეგ ეტაპზე, დამზადებული იქნა იგივე სტაციონარული ფაზა ქირალური სელექტორის უფრო დაბალი შემცველობით (0.1 % წ/წ). ქირალური სელექტორის შემცველობის შემცირებამ გამოიწვია ხუთივე სულფოქსიდის ენანტიომერების შეკავების დროების შემცირება, თუმცა გარჩევითობა არ გაუარესებულა, პირიქით - მცირედ გაუმჯობესდა ($R_s = 1.5-5.1$). შედეგები მოყვანილია ნახ. 3.28 და ცხრილში 1. შედეგებზე დაყრდნობით უნდა ითქვას, რომ ქირალური სელექტორის მცირე რაოდენობის დაფენა სილიკაგელის მარცვლებზე ძალიან ეფექტურია საანალიზო სულფოქსიდების ფუძისეული დაყოფისთვის.

#	ნაკადის სიჩქარე (მკლ/წთ)	t_1 (წთ)	t_2 (წთ)	α	N_1/m	N_2/m	R_s
1		0.155	0.344	7.23	6655	524	3.2
2		0.170	0.904	23.88	7261	250	4.3
3	1.9	0.167	1.150	27.29	3941	277	4.6
4		0.175	1.248	25.25	6414	299	5.1
5		0.168	0.243	4.32	6461	477	1.5

კაპილარული სვეტი: 75მკმშიდა დიამეტრი, შევსებული 0.1 % (წ/წ) SP4; $L_{შევს.} = 5.0$ სმ; $L_{ფ.} = 6.5$ სმ.

ცხრილი 3. სულფოქსიდების ენანტიომერების დაყოფის ქრომატოგრაფიული მახასიათებლები.



ნახ.3.28. სულფოქსიდების

ენანტიომერების ქრომატოგრამები ნანოსითხურ ქრომატოგრაფიული მეთოდით.

კაპილარული სვეტი: 75მკმშიდა

დიამეტრი, შევსებული 0.1 % (წ/წ);

Lშევს.= 5.0 სმ; Lეფ.= 6.5 სმ;

ქირალური სტაციონარული ფაზა:

სილიკაგელზე დაფენილი ცელულოზა

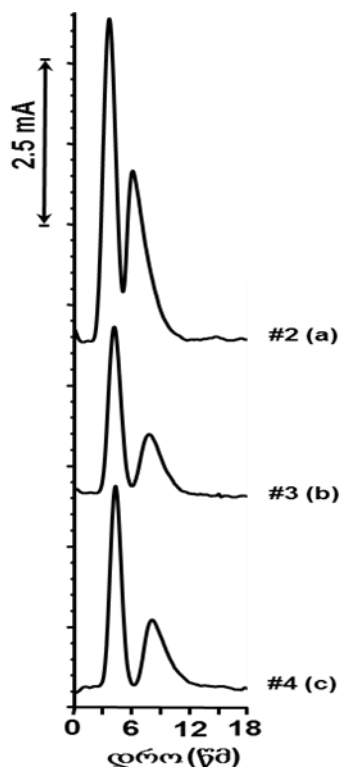
ტრის(4-ქლორ-3-

მეთილფენილკარბამატი) 0.1 % (წ/წ);

მოდრაფი ფაზა: აცეტონიტრილი 1.9

მკლ/წთ.

საანალიზო დროის კიდევ უფრო შემცირების მიზნით სვეტის სიგრძე შემცირებული იქნა 1 სმ-მდე. მოცემულ პირობებში დაიყო მხოლოდ სამი სულფოქსიდი - #2, #3 და #4. შესაბამისი Rs მნიშვნელობებით 0.93, 1.05 და 1.16, 12 წმ-ზე ნაკლებ დროში. ქრომატოგრამები მოცემულია ნახ.3.29-ზე.



ნახ.3.29. სულფოქსიდების

ენანტიომერების ქრომატოგრამები ნანოსითხურ ქრომატოგრაფიული მეთოდით.

კაპილარული სვეტი: 75 მკმშიდა

დიამეტრი, შევსებული 0.1 % (წ/წ);

Lშევს.= 1.0 სმ; Lეფ.= 8.4სმ;

ქირალური სტაციონარული ფაზა:

სილიკაგელზე დაფენილი ცელულოზა

ტრის(4-ქლორ-3-

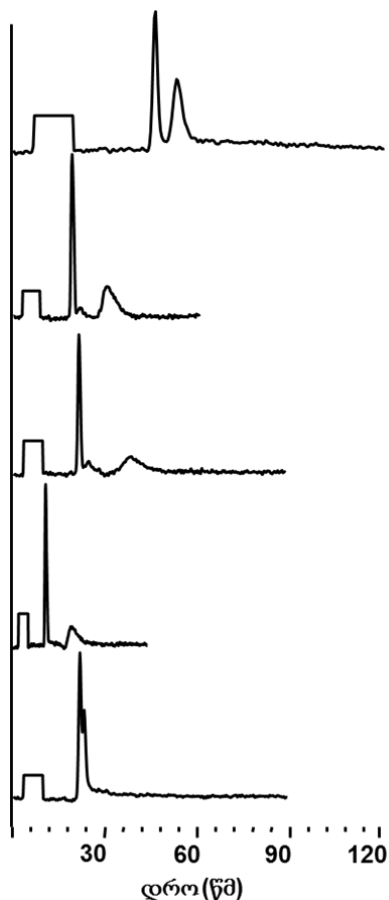
მეთილფენილკარბამატი) 0.1 % (წ/წ);

მოდრაფი ფაზა: აცეტონიტრილი 3.7

მკლ/წთ.

3.4 ენანტიომერების დაყოფა წნევის დახმარებით მიმდინარე კაპილარული ელექტროქრომატოგრაფიის მეთოდით

წნევის დახმარებით მიმდინარე კაპილარული ელექტროქრომატოგრაფიული ანალიზი ჩატარებული იქნა 1 სმ სიგრძის კაპილარის გამოყენებით. გამოყენებული იყო ორი ტიპის მოძრავი ფაზა: აცეტონიტრილი დანამატის გარეშე და 5 მმოლი ამონიუმის აცეტატის შემცველი ხსნარი აცეტონიტრილში. ელექტროოსმოსური ნაკადის მარკერის მიგრაციის დრო იყო შესაბამისად 11.68 და 9.37 წმ. ენანტიომერული დაყოფის შესწავლა განხორციელდა ძაბვის და წნევის ერთდროული გამოყენებითან მხოლოდ კაპილარში შემავალ არხში წნევის შექმნით. როგორც ნახ.3.30-დან ჩანს, ხუთივე სულფოქსიდი დაიყო ენანტიომერულად, ხოლო პირველი ოთხი დაიყო ფუძისეულად ($R_s = 1.69-3.26$). ძაბვის გამოყენებამ მნიშვნელოვნად გაზარდა დაყოფის ეფექტურობა. უნდა აღინიშნოს, რომ 1 სმ სიგრძის კაპილარზე 2-(ბენზილსულფინილ)-N,N-დიმეთილბენზამიდის პირველი და მეორე ენანტიომერისთვის მიღწეული იქნა თეორიული თეფშების რიცხვი 300 000 /მ და 100 000/მ, შესაბამისად, 30 წმ-ზე ნაკლებ საანალიზო დროში.



ნახ.3.30. სულფოქსიდების

ენანტიომერების

ელექტროქრომატოგრაფიული წნევის

დახმარებით მიმდინარე კაპილარული

ელექტროქრომატოგრაფიის მეთოდით

კაპილარული სვეტი: 75 მკმ შიდა

დიამეტრი;

$L_{შეეს.} = 1.0$ სმ; $L_{ეფ.} = 8.4$ სმ;

მოძრავი ფაზა: 5 მმოლი ამონიუმის

აცეტატი აცეტონიტრილში ;

$P = 10$ ბარი;

$V = 10$ კვ; $I = 0.3$ მკამპ.

დასკვნა

1. დასინთეზებულია 43 ქირალური სულფოქსიდი, მათგან უმრავლესობა ლიტერატურაში უცნობია.
2. შესწავლილია დასინთეზებული ყველა ქირალური სულფოქსიდის ენანტიომერების დაყოფა მაღალეფექტური სითხური, ზეკრიტიკული სითხეების, ნანო- და კაპილარული ელექტროქრომატოგრაფიის მეთოდებით.
3. გამოვლენილია კორელაციური კავშირი ა) საანალიზო ნივთიერების, ბ) ქირალური სელექტორის სტრუქტურას, გ) მოძრავი ფაზის შედგენილობასა და ქირალური სელექტორის ენანტიომერულ გარჩევითობას შორის.
4. ცელულოზას საფუძველზე დამზადებული ქლორირებული სტაციონარული ფაზები ავლენს მაღალი ენანტიომერული გარჩევითობის უნარს ქირალური სულფოქსიდების დაყოფის დროს.
5. დადგენილია, რომ საანალიზო ნივთიერების - ქირალური სულფოქსიდის სტრუქტურული ცვლილება მნიშვნელოვნად ცვლის ენანტიოსელექტივობას:
 - ა) ბენზოლის ბირთვში სულფინილის და ამიდის ჯგუფის ურთიერთგანლაგება მკვეთრად ცვლის ენანტიოსელექტივობას. ენანტიოსელექტივობა ყველაზე მაღალია საანალიზო სულფოქსიდის სტრუქტურაში ფენილის ჯგუფის მიმართ ჩამნაცვლებლების ორთო განლაგების დროს და ყველაზე ნაკლები - პარა განლაგების დროს;
 - ბ) ამიდის ჯგუფში N-ჩანაცვლება აუარესებს ენანტიოსელექტივობას. სავარაუდოდ შეზღუდულია საანალიზო ნივთიერებასა და ქირალური სელექტორის ცალკეულ ფრაგმენტებს შორის წყალბადური ბმების წარმოქმნა;
 - გ) სულფინილის ჯგუფთან დაკავშირებული ბენზოლის ბირთვში ჩანაცვლებული ჯგუფის ბუნება მნიშვნელოვნად ცვლის ენანტიოსელექტივობას. ელექტრონ-დონორული ბუნების მეთილის ჯგუფი ზრდის ენანტიოსელექტივობას, ხოლო ელექტრონ-აქცეპტორული ბუნების ნიტრო და ტრიფტორმეთილის ჯგუფები პირიქით - ამცირებს;

- დ) მოლეკულური მოდელირებით დასტურდება, რომ U-ფორმის კონფორმაციების ენანტიოსელექტივობა მნიშვნელოვნად აღემატება Z-ფორმის კონფორმაციების იმავე მახასიათებელს. U-ფორმის კონფორმაციების კომპაქტურობა ზრდის ქირალური სელექტორის ჩარმავებულ უბნებთან მიახლოების შესაძლებლობას.
6. დადგენილია მოძრავი ფაზის შედგენილობის გავლენა ენანტიოსელექტივობაზე:
- ა) მოძრავი ფაზის პოლარობის შემცირება ზრდის ენანტიომერების შეკავების ფაქტორს და ენანტიოსელექტივობას;
- ბ) პროტონული მეთანოლისგან განსხვავებით აპროტონული აცეტონიტრილის მოძრავ ფაზაში უფრო მაღალია ენანტიოსელექტივობა. სავარაუდოდ, მეთანოლი მონაწილეობს წყალბადური ბმების დამყარებაში როგორც საანალიზო ნივთიერებასთან, ისე ქირალური სელექტორის გარკვეულ უბნებთან, რითაც აფერხებს უშუალოდ საანალიზო ნივთიერებასა და ქირალურ სელექტორს შორის ურთიერთქმედებას.
7. შესწავლილია ტემპერატურის გავლენა შეკავებისა და დაყოფის სელექტივობაზე. გამოთვლილია ქირალურ სტაციონარულ ფაზაზე საანალიზო ნივთიერების ადსორბციის თერმოდინამიკური მახასიათებლები. ენანტიომერების დაყოფის პროცესი აცეტონიტრილის მოძრავ ფაზაში ოთახის ტემპერატურაზე არის ენთალპიურად მართული, ხოლო მეთანოლსა და 2-პროპანოლში - ენტროპიულად მართული.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Doering W. von E., Schreiber K. C., d-Orbital Resonance. II. Comparative Reactivity of Vinyltrimethylsulfonium and Vinyltrimethylammonium Ions, J. Amer. Chem. Soc. 1955, 77, 59, 514-521;
2. Szmant H. H., Suld G., Concerning the Variable Character of the Sulfone Group, J. Amer. Chem. Soc., 1956, 3400-3403;
3. Organic Sulfur Compounds, ed. Kharasch N., Oxford, Pergamon Press, 1961, 1, 625;
4. Chen K-M., Sun Y-W., Tang Y.-W., Sun Z.-Y., Kwon C-H., Synthesis and Antitumor Activity of Sulfur-Containing 9-Anilinoacridines, New York, Mol. Pharm. , 2005, 2 (2), 118-128;
5. Tang L., Peng T., Wang G., Wen X., Sun Y., Zhang S., Liu S., Wang L., Design, Synthesis and Preliminary Biological Evaluation of Novel Benzyl Sulfoxide 2-Indolinone Derivatives as Anticancer Agents, Molecules, 2017, 22, 11, 1979-1989;
6. Lake R. J., Brennan M. M., Blunt J. W., Munro M. H.G., Pannell L. K., Eudistomin K sulfoxide - an antiviral sulfoxide from the New Zealand ascidian *Ritterella sigillinoides*, Tetrahedron Letters, 1988, 29, 18, 2255-2256;
7. Krol E., Pastuch-Gawolek G, Nidzworski D, Rychlowski M, Szeja W, Gryniewicz G, Szewczyk B., Synthesis and antiviral activity of a novel glycosyl sulfoxide against classical swine fever virus, Bioorg Med Chem. 2014, 22, 9, 2662-2670;
8. Ansel H. C., Norred W. P., Roth I. L., Antimicrobial Activity of Dimethyl Sulfoxide Against *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Bacillus megaterium*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 1969, 58, 7, 836-839;
9. Kyung K. H., Lee Y. C., Antimicrobial activities of sulfur compounds derived from s-alk(en)yl-L-cysteine sulfoxides in allium and brassica, Journal Food Reviews International, 2001, 2, 183-198;
10. Asymmetric Synthesis, Solladie, G.H., New York, Academic press, 1983, 2, 157;
11. Sklute, G., Amsallem, D., Shabli, A., Varghese, J. P., Marek, I. J., Four-Component Reactions for a New Diastereoselective Synthesis of Chiral Quaternary Centers, Am. Chem. Soc. 2003, 125, 11776-11777;
12. Carreno M. C., Ruano G. J. L., Martin, A. M., Pedregal C., Rodriguez, J. H., Rubio, A., Sanchez J., Solladie G. J., Stereoselective reductions of 2-keto sulfoxides with hydrides, J. Org. Chem., 1990, 55, 2120-2128;

13. Ruano G. J. L., Plata, B. C., Asymmetric [4+2] Cycloadditions Mediated by Sulfoxides, *Organosulfur Chemistry I, Topics in Current Chemistry*, 1999, 204, 1-126;
14. Renaud P., Gerster M., Use of Lewis Acids in Free Radical Reactions, *Angewandte Chemie International Edition*, 1998, 37, 2562-2579;
15. Toru T., Watanabe Y., Mase N., Tsusaka M., Hayakawa T., Ueno Y., Diastereofacial control in the radical addition to chiral α -sulfinyl enones, *Pure Appl. Chem.* 1996, 68, 3, 711-714;
16. Fernández I., Valdivia V., Leal, M. P., Khair N., C2-Symmetric Bissulfoxides as Organocatalysts in the Allylation of Benzoyl Hydrazones: Spacer and Concentration Effects, *Organic Letters*, 2007, 9, 2215-2218;
17. Fernández I., Khair N., Recent Developments in the Synthesis and Utilization of Chiral Sulfoxides, *Chemical Reviews*, 2003, 103, 3651-3706;
18. Iberl B., Winkler G., Müller B., Knobloch K., Quantitative Determination of Allicin and Alliin from Garlic by HPLC, *Planta Med.* 1990, 56, 3, 320-326;
19. Taoa J., Lia Y., Lib S., Li H-B., Plant foods for the prevention and management of colon cancer, *Journal of Functional Foods*, 2018, 42, 95-110;
20. Pocasap P., Weerapreeyakul N., Sulforaphene and sulforaphane in commonly consumed cruciferous plants contributed to antiproliferation in HCT116 colon cancer cells, *Asian Pac J Trop Biomed* 2016, 6, 2, 119-124;
21. Pawlika A., Wałaa M., Haća A., Felczykowska A., Herman-Antosiewicz A., Sulforaphene, an isothiocyanate present in radish plants, inhibits proliferation of human breast cancer cells, *Phytomedicine* 2017, 29, 1-10
22. Fipronil in Veterinary Toxicology, Gupta R.C., (2nd ed.), San Diego, Elsevier/Academic Press, 2011, 1454;
23. Liu J., Propargite, Reference Module in Biomedical Sciences, *Encyclopedia of Toxicology* (3rd ed.), 2014, 1095;
24. Unger T. A., Fensulfothion in Pesticide Synthesis Handbook, New York, William Andrew Inc, 1996, 1104;
25. Blée E., Casida J. E., Durst F., Sulfoxidation of methiocarb in higher plants, *Biochemical Pharmacology*, 1985, 34, 3, 389-390;
26. Billiarda M., Broughton R., Modafinil: its discovery, the early European and North American experience in the treatment of narcolepsy and idiopathic hypersomnia, and its subsequent use in other medical conditions, *Sleep Medicine*, in press <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1389945718302211?via%3Dihub>;

27. Stepnik M., Ferlinska M., Smok-Pieniazek A., Gradecka-Meesters D., Arkusz J., Stanczyk M., Sulindac and its metabolites: Sulindac sulfide and sulindac sulfone enhance cytotoxic effects of arsenic trioxide on leukemic cell lines, *Toxicology in Vitro*, 2011, 25, 5, 2011, 1075-1084;
28. Besancon M., Shin J.M., Mercier F., Membrane topology and omeprazole labeling of the gastric H⁺, K⁺- adenosinetriphosphatase. *Biochemistry*, 1993, 32, 2345-2355;
29. Fellenius E., Berglindh T., Sachs G., Substituted benzimidazoles inhibit gastric acid secretion by blocking (H⁺ + K⁺) ATPase, *Nature* 1981, 290, 159-161;
30. Stereochemistry of Carbon Compounds, Eliel E.L., New York: McGraw-Hill Book Company, Inc.; 1962, 486;
31. Stereochemistry of Organic Compounds, Eliel E.L., Wilen S.H.. New York: Wiley; 1994, 1267;
32. Baltimore Lectures on Molecular Dynamics and the Wave Theory of Light, Kelvin L., London: Cambridge University Press Warehouse, 1904, 732;
33. Van't Hoff and the Emergence of Chemical Thermodynamics: Centenary of the First Nobel Prize for Chemistry, Hornix, W.J., Mannaerts, S. H. W. M., Delft, Netherlands: DUP Science, 2001, 307;
34. Bonner, W.A., Origins of Chiral Homogeneity in Nature. *Topics in Stereochemistry*, 1988, 18, 1-96;
35. Maureen R. A., Cover Story: Chiral Roundup, *Chem Eng News*, 2002, 80, 23, 43-50;
36. The Chemistry of Organic Compounds: A Year's Course in Organic Chemistry, Conant J.B., and Blatt A. H., New York, Macmillan, 4th ed., 1952, 665;
37. Chirality in Natural and Applied Science, Lough W.J, Wainer I.W.: New Jersey, Blackwell Science; 1st edition; 2002, 336;
38. The Development of Modern Chemistry, Ihde, A. J., New York: Harper & Row, 1964, 401;
39. Biot J. B., Phenomene de polarisation successive, observés dans des fluides homogenes (Phenomenon of successive polarization, observed in homogeneous fluids), *Bulletin des Sciences, par la Société Philomatique de Paris*, 1815, 190-192;
40. Stereochemistry: Basic Concepts and Applications, Nógrádi M., Oxford, Pergamon, 1st ed., 2013, 300;
41. Basic Organic Stereochemistry, Eliel E.L. , Wilen H.S., Doyle P. M. New York, Wiley-Interscience, 2001, 704;

42. Cahn R.S, Ingold C.K., Prelog V., The specification of asymmetric configuration in organic chemistry. *Experientia* 1956, 12:81-124;
43. ორგანული ქიმია, არზიანი ზ., თბილისი, გამომცემლობა ინტელექტი, 2008, 245;
44. Aboul-Enein H.Y., Wainer I.W. (Eds.), *The Impact of Stereochemistry on Drug Development and Use*, New York, Wiley, 1997, 728;
45. Bentley R. Chemical methods for the investigation of stereochemical problems in biology. In: *Stereochemistry*, Gamm CT, Editor, New York, Elsevier Biomedical Press, 1982, 49-112;
46. Challener C.A., Overview of chirality. In: *Chiral drugs*. 1st ed. Aldershot, Ashgate Publisher, 2001, 3-14;
47. Ariens E.J., Stereoselectivity of bioactive agents: general aspects. In: *Stereochemistry and Biological activity of Drugs*, by Ariens EJ, Oxford, Soudijn W & Timmermans, Blackwell Scientific, 1983, 11-33;
48. Drayer D.E., Pharmacodynamic and pharmacokinetic differences between drug enantiomers in human: an overview. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1986, 40, 125-133;
49. Waldeck B. Three-dimensional pharmacology, a subject ranging from ignorance to overstatements. *Pharmacology and Toxicology*, 2003, 93(5), 203-210;
50. Davies NM, Teng XV. Importance of chirality in drug therapy and pharmacy practice. Implication for psychia-try. *Advances in Pharmacy*, 2003, 1(3): 242-252;
51. Powell JR, Ambre JJ, Ruo TI. The efficacy and toxicity of drug stereoisomers. In: *Drug stereochemistry. Analytical methods and pharmacology*. 1st ed., Wainer IW, editor. New York, Marcel Dekker Publisher, 1988, 245-270;
52. Eichelbaum M. Side effects and toxic reactions of chi-ral drugs: a clinical perspective. *Archives of Toxicology, Supplement*, 1995, 17, 514-521;
53. Scott AK., Stereoisomers and drug toxicity. The value of single stereoisomer therapy. *Drug Safety*, 1993, 8(2), 149-159;
54. Lin JH, Lu AYH., Role of Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Discovery and Development. *Pharmacological Reviews*, 1997, 49(4), 403-449;
55. McConalthy J, Owens MJ. Stereochemistry in drug action. *Journal of Clinical Psychiatry – Primary Care Companion*, 2003, 5(2), 70-73;
56. უჯრედული ბიოლოგია ბიოტექნოლოგიებისთვის (ადაპტირებული თარგმანი), სტენლი შ., თბილისი, თბილისის უნივერსიტეტის გამომცემლობა, 2013;

57. ბიორგანული ქიმიის მოკლე კურსი, გახოვიძე რ., სიღამონიძე ნ., თბილისი, თბილისის უნივერსიტეტის გამომცემლობა, 2016 ;
58. ბიოქიმია, კოშორიძე ნ., თბილისი, თბილისის უნივერსიტეტის გამომცემლობა, 2013;
59. Lippincott's illustrated reviews: Pharmacology, Clark, M. A., New Delhi, Baltimore, 2012; 608;
60. FDA's Policy statement for the development of new stereoisomeric drugs. Chirality 4, 1992, 338-340;
61. BRANCH, S.: International regulation of chiral drugs. In: Chiral Separation Techniques. A Practical Approach. 2nd Edition (Subramanian, G. – ed.). Weinheim, Wiley-VCH 2001, 319-342;
62. Hutt AJ, Valentova J. The chiral switch: The development of single enantiomer drugs from racemates. Acta Facultatis Pharmaceuticae Universitatis Comeniae, 2003, 50, 7-23;
63. Rahn K, Hawhina A, Kersting F, Planz G. Studies on the antihypertensive action of propranolol in man. Naunyn Schmirdeberg's, Archives of Pharmacology, 1974, 286, 319-323;
64. Echizen H, Manz M, Eichelbaum M. Electrophysiologic effects of dextro- and levo- verapamil on sinus node and AV node function in humans. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 1988, 12, 543-546;
65. Satoh K, Yanagisawa T, Taira N. Coronary vasodilator and cardiac effects of optical isomers of verapamil in the dog. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 1980, 2, 309-318;
66. Eichelbaum M. Side effects and toxic reactions of chiral drugs: a clinical perspective. Archives of Toxicology, Supplement, 1995, 17, 514-521;
67. Waldeck B., Three-dimensional pharmacology, a subject ranging from ignorance to overstatements, Pharmacology and Toxicology, 2003, 93, 5, 203-210;
68. Fernández, I., Khair N., Recent Developments in the Synthesis and Utilization of Chiral Sulfoxides, Chem. Rev. 2003, 103, 3651-3706;
69. Product Class 12: Aryl Sulfoxides and N Derivatives' In: Science of Synthesis, 31A 31.12. New York: Thieme Publishers, Collins, S. G.; Maguire, A. R. 2007, 31a, 907-948;
70. Mikołajczyk, M. Drabowicz, J.; Kiełbasiński, P.; Topics in Stereochemistry, vol. 13, Allinger, M. L.; Eliel, E. L.; Eds. Interscience New York 1982, 333-468;

71. Drabowicz, J.; Kiełbasiński, P.; Mikołajczyk, M.; Synthesis of Sulfones, Sulfoxides and Cyclic Sulfides, Eds. Patai, S.; Rappaport, Z.; Wiley, Chichester, 1994 , 109-254;
72. Maccioni, A.; Montanari, F.; Secci, M.; Tramontini, M., Asymmetric synthesis and absolute configuration of some sulfoxides, Tetrahedron Lett. 1961, 2, 17, 607-611;
73. Balenovic, K.; Bregant, N.; FranceticD., Oxidation of organic sulphides with optically active peroxy acids. Asymmetric synthesis of sulfoxides, Tetrahedron Lett. 1960, 1, 27, 20-22;
74. Madesclaire, M.Synthesis of sulfoxides by oxidation of thioethers, Tetrahedron, 1986, 42, 20, 5459-5495 ;
75. Kagan, H. B.; Luukas, T. O., Catalytic Asymmetric Sulfide Oxidations. Transition Metals for Organic Synthesis,Beller, M.; Bolm, C., Wiley, Weinheim. 2008,479-496;
76. Pitchen, P.; Kagan, H. B., An efficient asymmetric oxidation of sulfides to sulfoxides, Tetrahedron Lett, 1984, 25, 10, 1049-1052;
77. Di Furia, F.; Modena, G.; Seraglia, R. Synthesis of chiral sulfoxides by metal-catalyzed oxidation with t-butyl hydroperoxide,Synthesis, 1984, 325;
78. Sharpless, K. B., The discovery of asymmetric epoxidation, Chem. Br. 1986, 22, 38-44;
79. Nakajima, K.; Kojima, M.; Fujita, Asymmetric Oxidation of Sulfides to Sulfoxides by Organic Hydroperoxides with Optically Active Schiff Base-Oxovanadium(IV) Catalysts, J. Chem. Lett. 1986, 15, 9, 1483-1486;
80. Nakajima, K.; Kojima, M.; Toriumi, K.; Saito, K.; Fujita, J. Crystal Structures of [VO(sal-L-ala)(OCH₃)(CH₃OH)] (sal-L-ala=N-salicylidene-L-alaninate) and {[VO(sal-L-ala)]₂O}·2CH₂Cl₂, and the Catalytic Activity of These and Related Complexes on Asymmetric Oxidation of Methyl Phenyl Sulfide with t-Butyl Hydroperoxide, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1989, 62, 760-767;
81. Colonna, S.; Manfredi, A.; Spadoni, M.; Casella, L.; Gullotti, M. J., Asymmetric oxidation of sulphides to sulfoxides catalysed by titanium complexes of *N*-salicylidene-L-amino acids, Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1987, 71-73;
82. Khiar, N., Mallouk, S., Valdivia, V., Bougrin, K.; Soufiaoui, M.; Fernández, I. Enantioselective Organocatalytic Oxidation of Functionalized Sterically Hindered Disulfides, Org. Lett. 2007, 9, 7, 1255-1258;

83. Bolm, C., Bienewald, F., Asymmetric Sulfide Oxidation with Vanadium Catalysts and H₂O₂, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 2640-2642;
84. Folli, U.; Iarossi, D.; Montanari, F.; Torre, G. J., Asymmetric induction and configurational correlations in oxidations at sulphur. Part III. Oxidations of aryl alkyl sulphides to sulfoxides by optically active peroxy-acids, *Chem. Soc., C: Organic* 1968, 1317-1322;
85. Pirkle, W. H.; Rinaldi, P. L., Reevaluation of the use of peroxycamphoric acid as an asymmetric oxidizing agent, *J. Org. Chem.* 1977, 42, 2080-2082;
86. Aoki, M.; Seebach, D., Preparation of TADOOH, a Hydroperoxide from TADDOL, and Use in Highly Enantioface- and Enantiomer-Differentiating Oxidations, *Helv. Chim. Acta* 2001, 84, 1, 187-189;
87. Higuchi, T.; Pitman, I. H.; Gensch, K. H., Asymmetric Oxidation of Thioethers to Sulfoxides. Configurational Specificity Induced by Optically Active Organic Catalysts, *J. Am. Chem. Soc.* 1966, 88, 23, 5676-5677;
88. Surendra, K.; Krishnaveni, N. S.; Kumar, V. P.; Sridhar, R.; Rao, K. R., Selective and efficient oxidation of sulfides to sulfoxides with N-bromosuccinimide in the presence of β -cyclodextrin in water, *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 5, 4581-4583;
89. Czarnik, A. W., Cyclodextrin-mediated chiral sulfoxidations, *J. Org. Chem.* 1984, 49, 924-927;
90. Drabowicz, J.; Mikołajczyk, M., Asymmetric Oxidation of Sulfides to Sulfoxides Catalyzed by β -Cyclodextrin, *Phosphorus Sulfur* 1984, 21, 245-248;
91. Sugimoto, T.; Kokubo, T.; Miyazaki, J.; Tanimoto, S.; Okano, M. J., Preparation of optically active aromatic sulfoxides of high optical purity by the direct oxidation of the sulphides in the presence of bovine serum albumin, *Chem. Soc., Chem. Commun.* 1979, 9, 402-404;
92. Flack H. D., Louis Pasteur's discovery of molecular chirality and spontaneous resolution in 1848, together with a complete review of his crystallographic and chemical work, *Acta Crystallographica, Section A*, 2009, vol. 65, pages 371-389;
93. Toyo'oka T., Resolution of chiral drugs by liquid chromatography based upon diastereomer formation with chiral derivatization reagents. *Journal of Biochemical and Biophysical Methods*, 2002, 54 (1-3): 25-56;
94. Stirling D.I. Enzymatic synthesis and resolution of enantiomerically pure compounds. In: *Drug stereochemistry. Analytical methods and pharmacology*. 2nd ed., Wainer IW, editor. New York, Marcel Dekker Publisher, 1993, 213-242;

95. V. Schurig, Chiral separations | Gas Chromatography, Encyclopedia of Separation Science, 2000, 2349-2358;
96. Gil-Av, E.; Feibush, B.; Charles-Sigler, R. Separation of enantiomers by gas liquid chromatography with an optically active stationary phase, Tetrahedron Lett. 1966, 7 (10), 1009–1015;
97. Schurig, V. Separation of enantiomers by gas chromatography. J. Chromatogr. A 2001, 906, 275–299;
98. Aboul-Enein HY, Ali I. Introduction. In: Chiral separations by liquid chromatography and related technologies. New York, Marcel Dekker, 2003, 1-20;
99. Taylor, D.R., Maher, K. Chiral separations by high-performance liquid-chromatography. J. Chromatogr. Sci. 1992, 30 (3), 67–85;
100. Kalíková K., Šlechtová S., Vozka J, Tesařová E., Supercritical fluid chromatography as a tool for enantioselective separation; A review, Analytica Chimica Acta, Volume 821, 22 April 2014, 1-33;
101. Jumhawan U., Bamba T, Chapter 16 – Supercritical Fluid Chromatography, The Application of Green Solvents in Separation Processes, 2017, 483–516;
102. Amini A., Review: recent developments in chiral capillary electrophoresis and applications of this technique to pharmaceutical and biomedical analysis. Electrophoresis 2001, 22, 3107–3130;
103. ქრომატოგრაფიის საწყისები, ანდრონიკაშვილი თ., ამირხანაშვილი კ., ბურკიაშვილი ნ., თბილისი, 2009, 230;
104. Introduction to Modern Liquid Chromatography, Snyder L. R., Kirkland J. J., Dolan J. W., Amsterdam, Wiley, 2010, 957;
105. Practical High-Performance Liquid Chromatography, Meyer V. R., New Jersey, John Wiley & Sons, 2004, 426;
106. Practical HPLC Method Development. Snyder L. R., Kirkland J. J. and Glajch J. L., New York, Wiley-Interscience, 2nd ed., 1997, 800;
107. Liquid Chromatography: Fundamentals and Instrumentation, Fanali S., Haddad P. R., Poole C., Lloyd D. K., Amsterdam, Elsevier; 1 edition, 2013, 520;
108. Chromatography, Part A: Fundamentals and Techniques, Part B: Applications, Elsevier, Heftmann E., Amsterdam, 6th ed, 2004, 712;
109. The Essence of Chromatography, Poole C. F., Amsterdam, Elsevier, 2002, 936
110. Troubleshooting LC Systems, Dolan J. W. and Snyder L. R., New York, Humana Press, 1989, 515;

111. Chromatographic Integration Methods, Dyson N. , London, Royal Society of Chemistry, 2nd ed., 1998, 218;
112. Ettre, L.S. & Sakodinskii, K.I., M. S. Tswett and the discovery of chromatography I: Early work (1899–1903), *Chromatographia*, 1993, 35: 223;
113. Leslie S. Ettre, M.S. Tswett and the Invention of Chromatography, *LC•GC Europe* 2003, 21:498;
114. Introduction to Gas Chromatography, Scott, R. P. W., Marcel Dekker, Inc., New York, 1998;
115. Klesper E., Corwin A. H., Turner D. A., High pressure gas chromatography above critical temperatures, *J. Org. Chem.* 27, 1962, 700-701;
116. Mourier P.A, Eliot E., Caude M.H., Rosset R.H., *Analytical Chemistry*, 1985, 57: 2819 pp.
117. Capillary Electrophoresis in Chiral Analysis, Chankvetadze B., West Sussex, Wiley & Sons, 1997, 555;
118. Declerck S., Heyden Y.V., Mangelings D., Enantioseparations of pharmaceuticals with capillary electrochromatography: A review, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 130, 2016, 81–99;
119. Fanali C., D'Orazio C., fanali S., Nano-liquid chromatography and capillary electrochromatography hyphenated with mass spectrometry for tryptic digest protein analysis: A comparison, *Electrophoresis* 2012, 33, 2553–2560;
120. Scriba G.K.E. , Chiral recognition mechanisms in analytical separation sciences, *Chromatographia*, 2012, 75 , 815-838;
121. Lämmerhofer M., Chiral recognition by enantioselective liquid chromatography: mechanisms and modern chiral stationary phases, *J. Chromatogr. A*, 2010, 1217, 814-856;
122. Chankvetadze B., Recent developments on polysaccharide-based chiral stationary phases for liquid-phase separation of enantiomers, *J. Chromatogr. A*, 2012, 1269 , 26-51;
123. Zhang X. , Zhang Y. , Armstrong D.W., Chromatographic separations and analysis: cyclodextrin-mediated HPLC, GC and CE enantiomeric separations, Carreira E.M. , Yamamoto H. (Eds.), *Compr. Chirality*, 2012, 8, 177-199;
124. Schurig V., Use of derivatized cyclodextrins as chiral selectors for the separation of enantiomers by gas chromatography, *Ann. Pharm. Franc.*, 2010, 68, 82-98;
125. Adly F.G. , Antwi N.Y. , Ghanem A. , Cyclodextrin-functionalized monolithic capillary columns: preparation and chiral applications, *Chirality*, 2016, 28, 97-109;

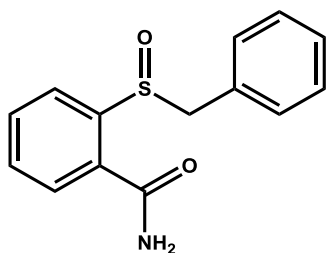
126. Xiao Y. , Ng S.-C. , Tan T.T. , Wang Y., Recent development of cyclodextrin chiral stationary phases and their applications in chromatography, *J. Chromatogr. A*, 2012, 1269, 52-68;
127. Tsioupi D.A. , Stefan-van Staden R.-I. , Kapnissi-Christodoulou C.P., Chiral selectors in CE: recent developments and applications, *Electrophoresis*, 2013, 34, 178-204;
128. Stavrou I.J. , Mavroudi M.C. , Kapnissi-Christodoulou C.P., Chiral selectors in CE: recent developments and applications (2012-mid 2014), *Electrophoresis*, 2015, 36, 101-123;
129. Escuder-Gilabert L. , Martin-Biosca Y. , Medina-Hernandez M.J. , Sagrado S. , Cyclodextrins in capillary electrophoresis: recent developments and new trends, *J. Chromatogr. A*, 2014, 1357, 2-23;
130. Cucinotta V. , Contino A. , Guiffrida A. , Maccarrone G. , Messina M., Application of charged single isomer derivatives of cyclodextrins in capillary electrophoresis for chiral analysis, *J. Chromatogr. A*, 2010, 1217, 953-967;
131. Juvancz Z. , Kendrovics R., Ivanyi R., Szente L., The role of cyclodextrins in chiral capillary electrophoresis, *Electrophoresis*, 29, 2008, 1701-1712;
132. Scriba G.K.E., Cyclodextrins in capillary electrophoresis enantioseparations—recent developments and applications, *J. Sep. Sci.*, 2008, 31, 1991-2011;
133. Sun P., Wang C. , Breitbach Z.S. , Zhang Y. , Armstrong D.W., Development of new HPLC chiral stationary phases based on native and derivatized cyclofructans, *Anal. Chem.*, 2009, 81, 10215-10226;
134. Jiang C. , Tong M. , Breitbach Z.S. , Armstrong D.W., Synthesis and examination of sulfated cyclofructans as a novel class of chiral selectors for CE, *Electrophoresis*, 2009, 30, 3897-3909;
135. Zhang Y. , Breitbach Z.S. , Wang C. , Armstrong D.W., The use of cyclofructans as novel chiral selectors for gas chromatography, *Analyst*, 2010, 135, 1076-1083;
136. Vozka J. , Kalikova K. , Roussel C. , Armstrong D.W. , Tesarova E., An insight into the use of dimethylphenyl carbamate cyclofructan 7 chiral stationary phase in supercritical fluid chromatography: the basic comparison with HPLC, *J. Sep. Sci.*, 2013, 36, 1711-1719;
137. Dominguez-Vega E. , Montealegre C. , Marina M.L., Analysis of antibiotic by CE and their use as chiral selectors: an update, *Electrophoresis*, 2016, 37, 189-201 pp.

138. Dominguez-Vega E. , Perez-Fernandez V. , Crego A.L. , Garcia M.A. , Marina M.L., Recent advances in CE analysis of antibiotics and its use as chiral selectors, *Electrophoresis*, 2014, 35, 28-49;
139. Dixit S. , Park J.H., Application of antibiotics as chiral selectors for capillary electrophoretic enantioseparation of pharmaceuticals: a review, *Biomed. Chromatogr.*, 2014, 28, 10-26;
140. Ilisz I. , Pataj Z. , Aranyi A. , A. Peter Macrocyclic antibiotic selectors in direct HPLC enantioseparations, *Sep. Purif. Rev.*, 2012, 41, 207-249;
141. Chiral Recognition in Separation Methods, Berthod A., Heidelberg, 2010, 337;
142. Bocian S. , Skoczylas M. , Buszewski B., Amino acids, peptides and proteins as chemically bonded stationary phases—a review, *J. Sep. Sci.*, 39, 2016, 83-92;
143. Haginaka J. , Chromatographic separation and analysis: proteins and glycoprotein stationary phases, E.M. Carreira, H. Yamamoto (Eds.), *Comprehensive Chirality*, vol. 8: Separations and Analysis, Elsevier, Amsterdam, 2012, 153-176;
144. Pirkle W.H., Gan K.Z., Brice L.J., The enhancement of enantioselectivity by halogen substituents, *Tetrahedr. Asymm.*, 1996, 7, 2812-2816;
145. Haginaka J., Mechanistic aspects of chiral recognition on protein-based stationary phases, *Advances in Chromatography*, 2011, vol. 49, CRC Press, Boca Raton, 37-70;
146. Lämmerhofer M., Lindner W., Quinine and quinidine derivatives as chiral Selectors, I. Brush type chiral stationary phases for high-performance liquid Chromatography based on cinchonan carbamates and their application as chiral anion exchangers, *J. Chromatogr. A* 1996, 741, 33-48;
147. Y. Okamoto, T. Ikai, Chiral HPLC for efficient resolution of enantiomers *Chem. Soc. Rev.* 2008, 37 , 2593-2608;
148. Y. Okamoto Chiral polymers for resolution of enantiomers *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.*, 2009, 47, 1731-1739;
149. Ikai T., Okamoto Y., Structure control of polysaccharide derivatives for efficient separation of enantiomers by chromatography *Chem. Rev.*, 2009, 109, 6077-6101;
150. Shen J., Ikai T., Okamoto Y., Synthesis and application of immobilized polysaccharide-based chiral stationary phases for enantioseparation by high-performance liquid chromatography *J. Chromatogr. A*, 2014, 1363, 51-61;
151. Okamoto Y., Kawashima M., Yamamoto K., Hatada K., Useful chiral packing materials for high-performance liquid chromatographic resolution cellulose

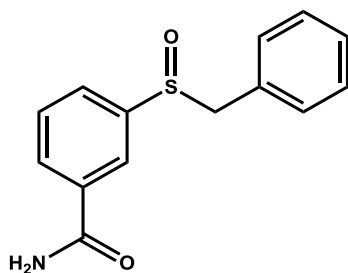
- triacetate and tribenzoate coated on macroporous silica gel, *Chem Lett*, 1984, 13, 739–742;
152. Ichida A., Shibata T., Okamoto I., Yuki Y., Namikoshi H., Toda Y., Resolution of enantiomers by HPLC on cellulose derivatives, *Chromatographia*, 1984, 19, 1, 280–284;
 153. Okamoto Y., Aburatani R., Hatada K., Chromatographic chiral resolution : XIV. Cellulose tribenzoate derivatives as chiral stationary phases for high-performance liquid chromatography, *J. Chromatogr.* 1987, 389, 95–102;
 154. Okamoto Y., Kawashima M., Hatada K., Chromatographic resolution : XI. Controlled chiral recognition of cellulose triphenylcarbamate derivatives supported on silica gel, *J. Chromatogr.* 1986, 363, 2, 173–186;
 155. Chankvetadze B., Yashima E., Okamoto Y., Tris(chloro- and methyl-disubstituted phenylcarbamate)s of cellulose as chiral stationary phases for chromatographic enantioseparation, *Chem. Lett.*, 1993, 4, 617–620;
 156. Chankvetadze B., Yashima E., Okamoto Y., Chloro-methyl-phenylcarbamate derivatives of cellulose as chiral stationary phases for high performance liquid chromatography, *J. Chromatogr. A.*, 1994, 670, 39–49;
 157. Chankvetadze B., Yashima E., Okamoto Y., Dimethyl-, dichloro- and chloromethyl-phenylcarbamate derivatives of amylose as chiral stationary phases for high performance liquid chromatography, *J. Chromatogr. A.*, 1995, 694, 101–109;
 158. Chankvetadze B., Chankvetadze L., Sidamonidze Sh., Kasashima E., Yashima E., Okamoto Y., 3-Fluoro-, 3-bromo-, and 3-chloro-5-methylphenylcarbamates of cellulose and amylose as chiral stationary phases for HPLC enantioseparation, *J. Chromatogr. A*, 1997, 787, 67–77;
 159. Pirkle W., Tsipouras A., Direct liquid chromatographic separation of benzo-dipinone enantiomers. *J. Chromatogr.* 1984, 291, 291–298;
 160. Ching C., Lim B., Lee e and Nc S., Chromatographic resolution of the chiral isomers of several β -blockers over cellulose tris(3,5-dimethylphenylcarbamate) chiral stationary phase, *Chirality*, 1992, 174–177;
 161. Low H., Optimierung polymerbelegter stationärer Phasen für chirale Trennungen dissertation, Saarbrücken, 1990, 151;
 162. Neises B., Steglich W., *Angewandte Chemie-International Edition in English*, 1978, 17, 522–524;

163. Khatiashvili T., Kakava R., Matarashvili I., Tabani H., Fanali C., Volonterio A., Farkas T., Chankvetadze B., Separation of enantiomers of selected chiral sulfoxides with cellulose tris(4-chloro-3-methylphenylcarbamate)-based chiral columns in high-performance liquid chromatography with very high separation factor, *J. Chromatogr. A*, 2018, 1545, 59-66;
164. West C., Konjaria M.-L., Shashviashvili N., Lemasson E., Bonnet P., Kakava R., Volonterio A., Chankvetadze B. , Enantioseparation of novel chiral sulfoxides on chlorinated polysaccharide stationary phases in supercritical fluid chromatography, *J. Chromatogr. A*, 2017, 1499, 174-182;
165. Orazio G. D', Kakava R., Volonterio A., Fanali S., Chankvetadze B., An attempt for fast separation of enantiomers in nano-liquid chromatography and capillary electrochromatography, *Electrophoresis*, 2017, 38(15): 1932-1938;
166. Chankvetadze B., Yamamoto C., Okamoto Y., Extremely high enantiomer recognition in HPLC separation of racemic 2-(benzylsulfinyl)benzamide using cellulose tris (3,5-dichlorophenylcarbamate) as a chiral stationary phase, *Chem. Lett.*, 2000, 1176-1177.

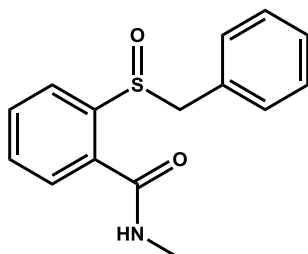
დანართი 1. დასინთეზებული ქირაღური სულფოქსიდების ქიმიური სტრუქტურები.



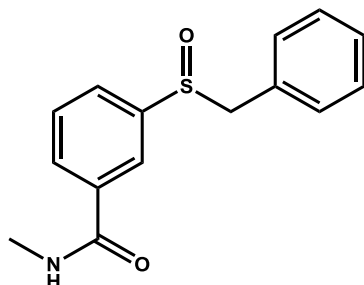
2-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდი (1)



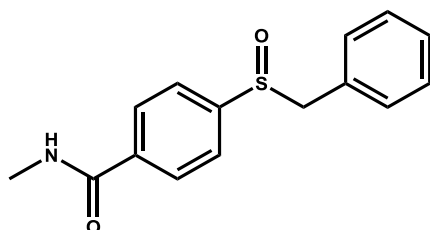
3-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდი (2)



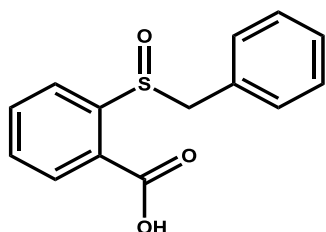
2-(ბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდი (3)



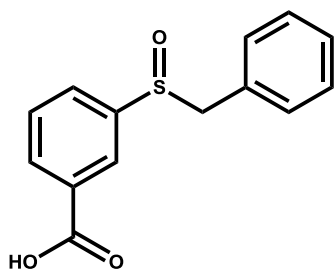
3-(ბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდი (4)



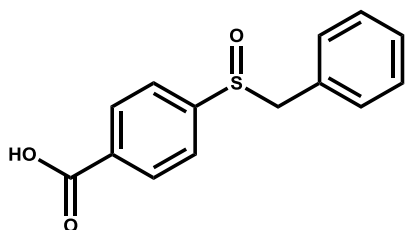
4-(ბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდი (5)



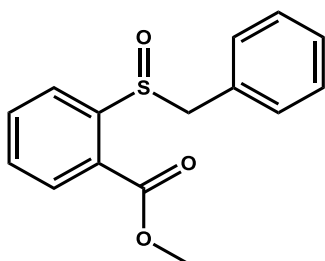
2-(ბენზილსულფინილ) ბენზოისმჟავა (6)



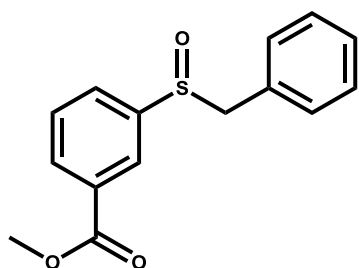
3-(ბენზილსულფინილ) ბენზოისმჟავა (7)



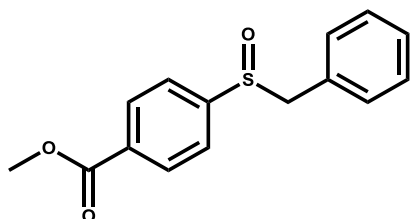
4-(ბენზილსულფინილ) ბენზოისმჟავა (8)



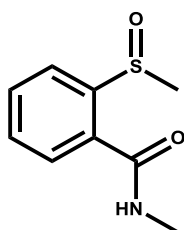
მეთილ-2-(ბენზილსულფინილ) ბენზოატი (9)



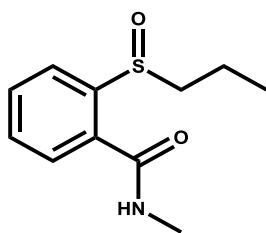
მეთილ-3-(ბენზილსულფინილ) ბენზოატი (10)



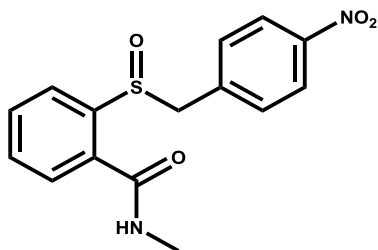
მეთილ-4-(ბენზილსულფინილ) ბენზოატი (11)



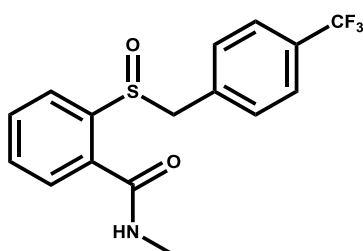
2-(მეთილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდი (12)



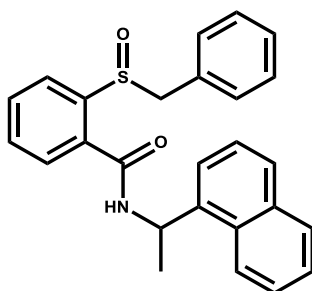
2-(პროპილსულფინილ)-N-
მეთილბენზამიდი (**13**)



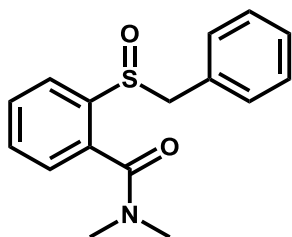
2-(4-ნიტრობენზილსულფინილ)-N-
მეთილბენზამიდი (**14**)



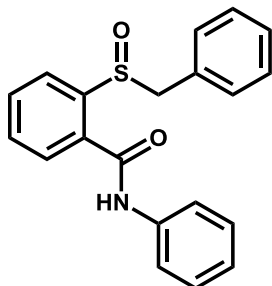
2-(4-ტრიფტორმეთილბენზილსულფინილ)-
N-მეთილბენზამიდი (**15**)



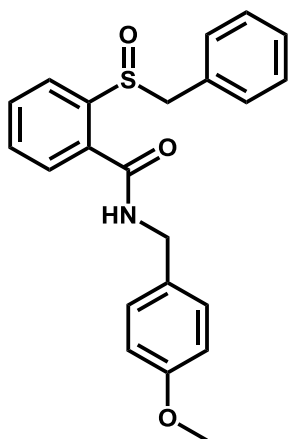
2-(ბენზილსულფინილ)-N-(1-(ნაფტალენ-1-
ილ)ეთილ)ბენზამიდი (**16**)



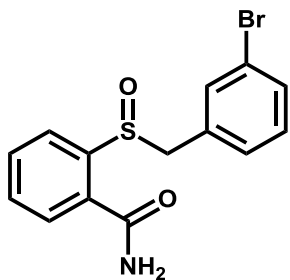
2-(ბენზილსულფინილ)-N,N-
დიმეთილბენზამიდი (**17**)



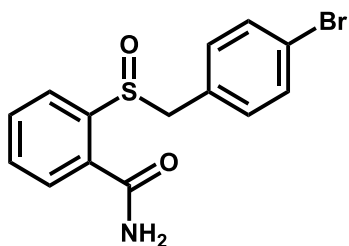
2-(ბენზილსულფინილ)-N-
ფენილბენზამიდი (**18**)



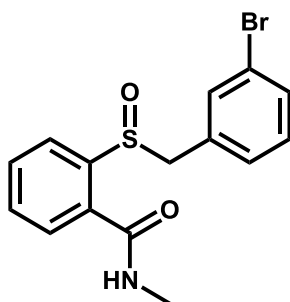
2-(ბენზილსულფინილ)-N-4-
მეთოქსიბენზილბენზამიდი (19)



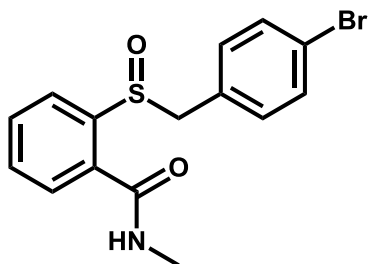
2-(3-ბრომბენზილსულფინილ)
ბენზამიდი (20)



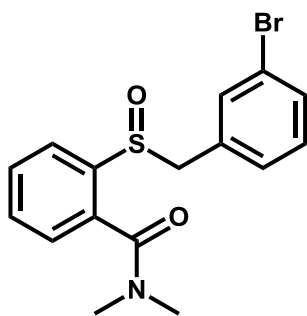
2-(4-ბრომბენზილსულფინილ)
ბენზამიდი (21)



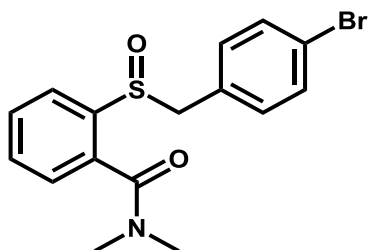
2-(3-ბრომბენზილსულფინილ)-N-
მეთილბენზამიდი (22)



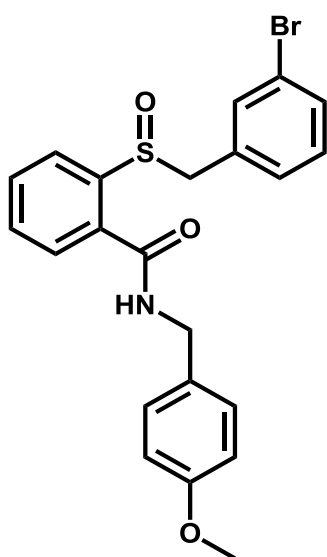
2-(4-ბრომბენზილსულფინილ)-N-
მეთილბენზამიდი (23)



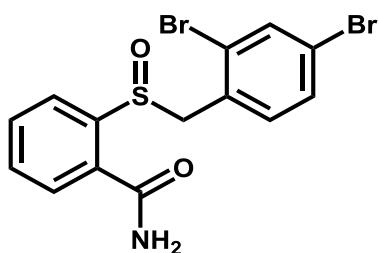
2-(3-ბრომბენზილსულფინილ)-N,N-
დიმეთილბენზამიდი (24)



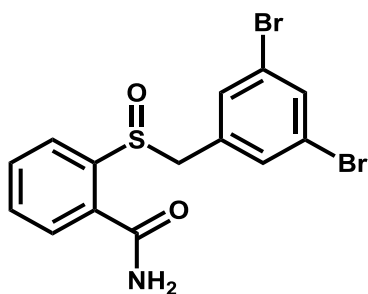
2-(4-ბრომბენზილსულფინილ)-N-
მეთილბენზამიდი (25)



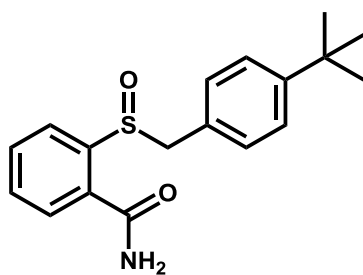
2-(3-ბრომბენზილსულფინილ)-N-4-
მეთოქსიბენზილბენზამიდი (26)



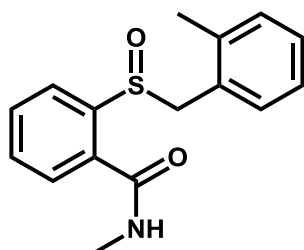
2-(2,4-დიბრომბენზილსულფინილ)
ბენზამიდი (27)



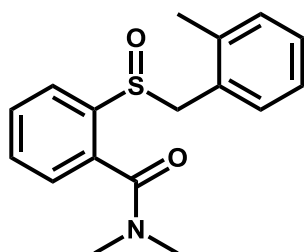
2-(3,5-დიბრომბენზილსულფინილ)
ბენზამიდი (28)



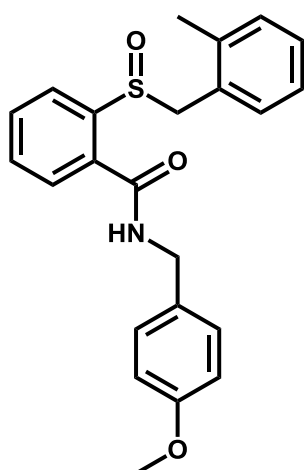
2-(4-მესამეული-ბუტილბენზილსულფინილ)
ბენზამიდი (**29**)



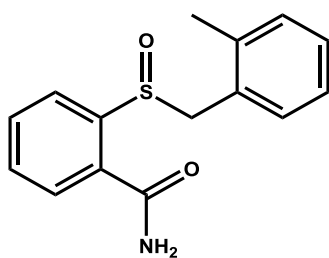
2-(2-მეთილბენზილსულფინილ)-N-
მეთილბენზამიდი (**30**)



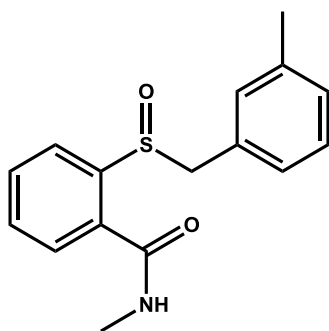
2-(2-მეთილბენზილსულფინილ)-N,N -
დიმეთილბენზამიდი (**31**)



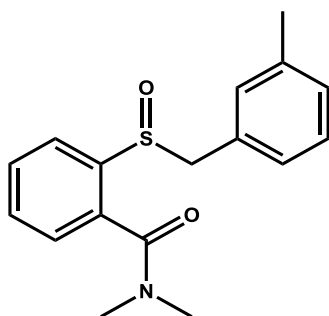
2-(2-მეთილბენზილსულფინილ) N-4-
მეთოქსიბენზილბენზამიდი (**32**)



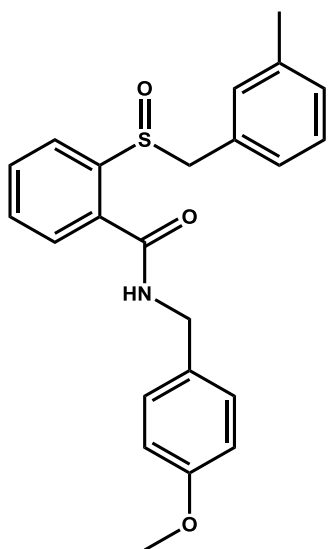
2-(2-მეთილბენზილსულფინილ)
ბენზამიდი (**33**)



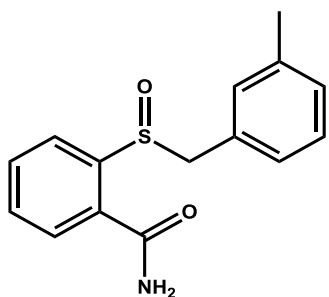
2-(3-მეთილბენზილსულფინილ)-N-
მეთილბენზამიდი (**34**)



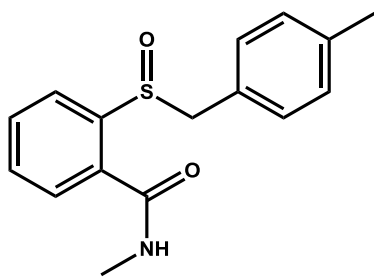
2-(3-მეთილბენზილსულფინილ)-N,N -
დიმეთილბენზამიდი (**35**)



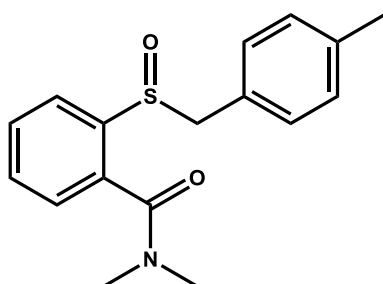
2-(3-მეთილბენზილსულფინილ)-N-4-
მეთოქსიბენზილბენზამიდი (**36**)



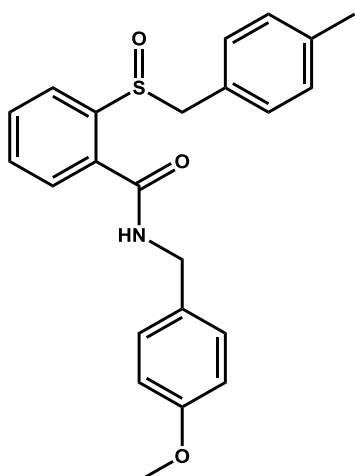
2-(3-მეთილბენზილსულფინილ)
ბენზამიდი (**37**)



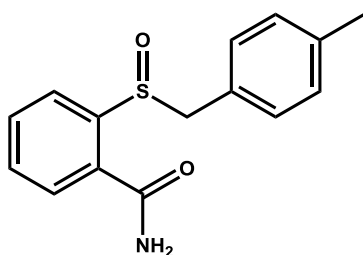
2-(4-მეთილბენზილსულფინილ)-N-
მეთილბენზამიდი (**38**)



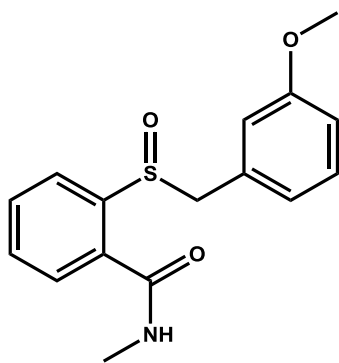
2-(4-მეთილბენზილსულფინილ)-N,N -
დიმეთილბენზამიდი (**39**)



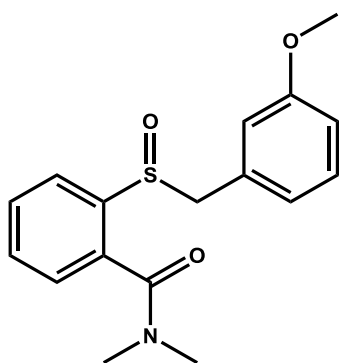
2-(4-მეთილბენზილსულფინილ)-N-4-
მეთოქსიბენზილბენზამიდი (**40**)



2-(4-მეთილბენზილსულფინილ)
ბენზამიდი (**41**)

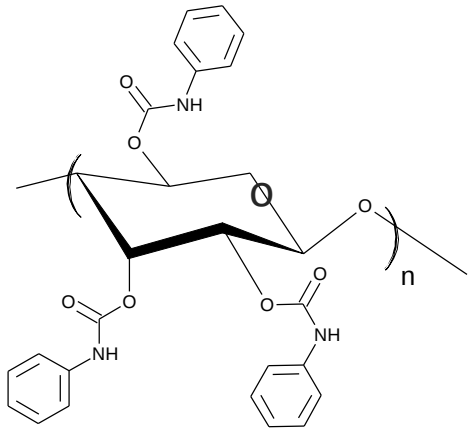
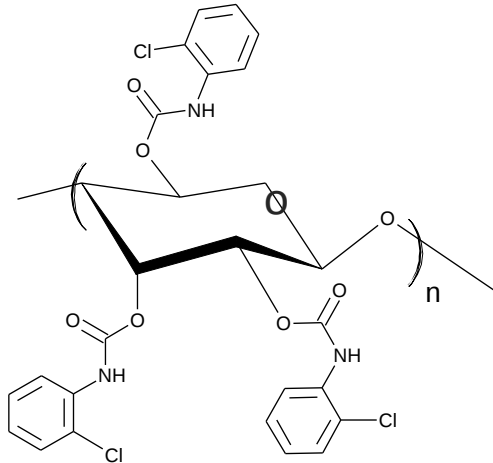
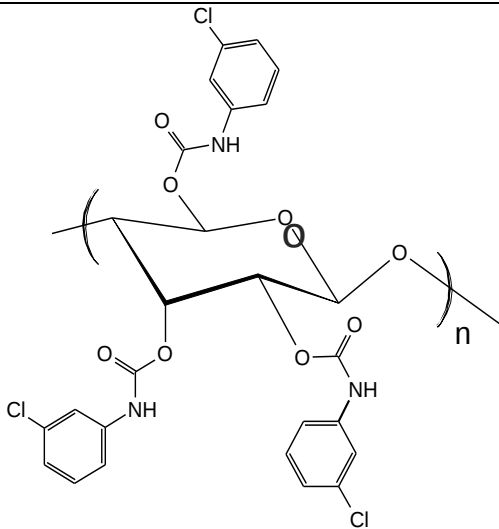


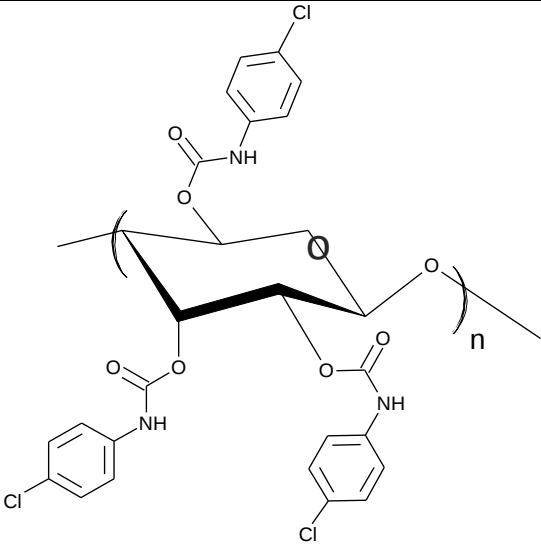
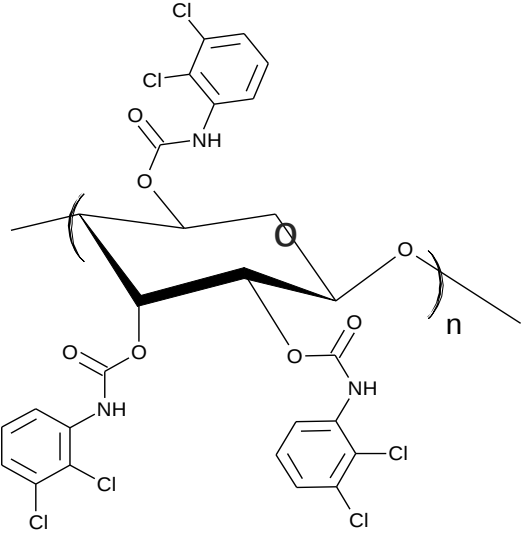
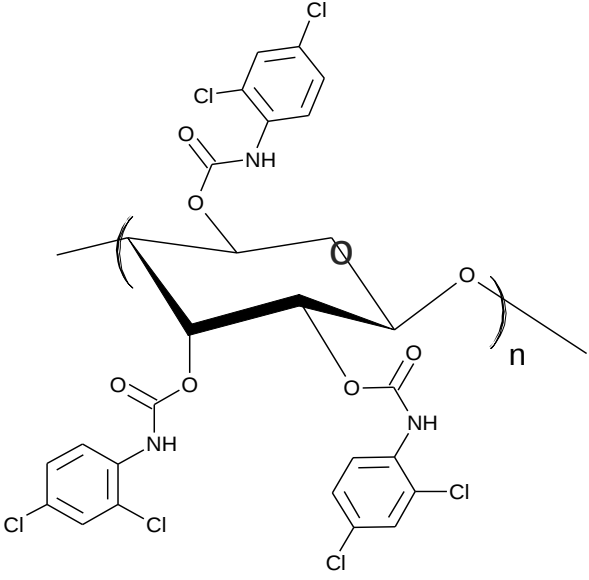
2-(3-მეთოქსილბენზილსულფინილ)-N-
მეთილბენზამიდი (**42**)

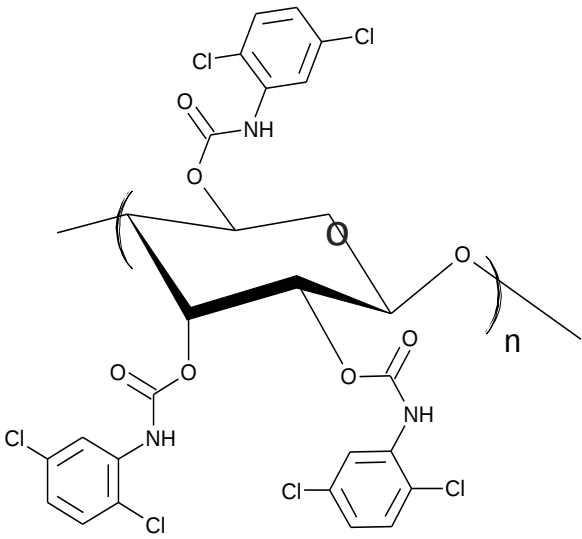
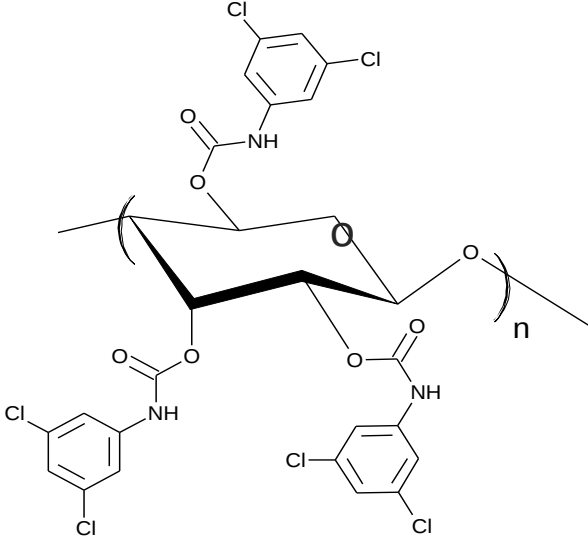
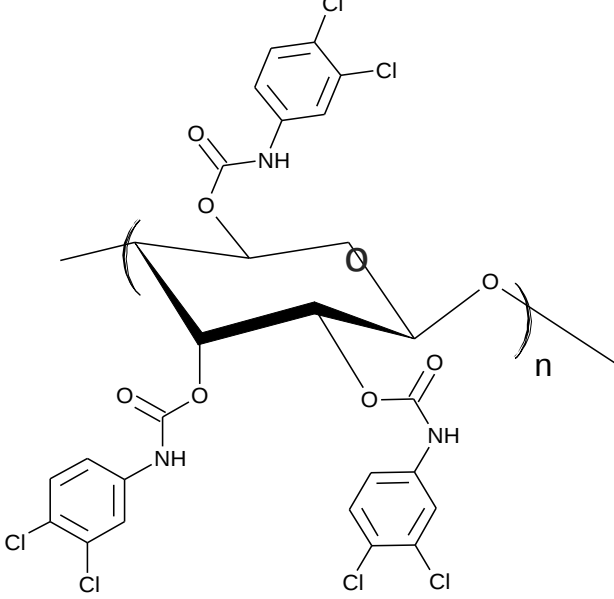


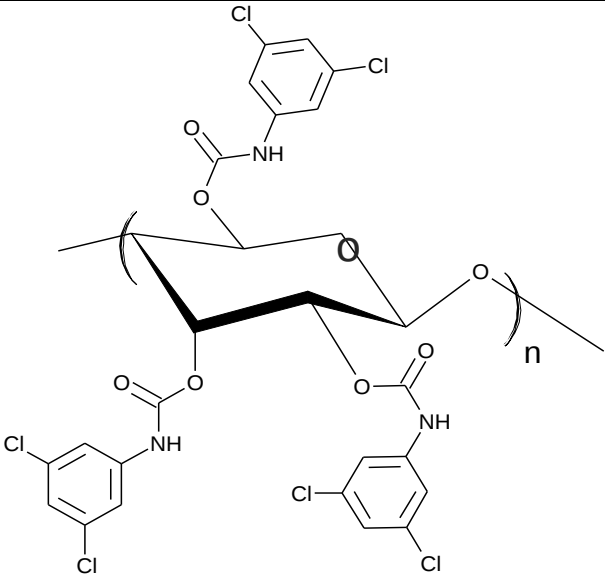
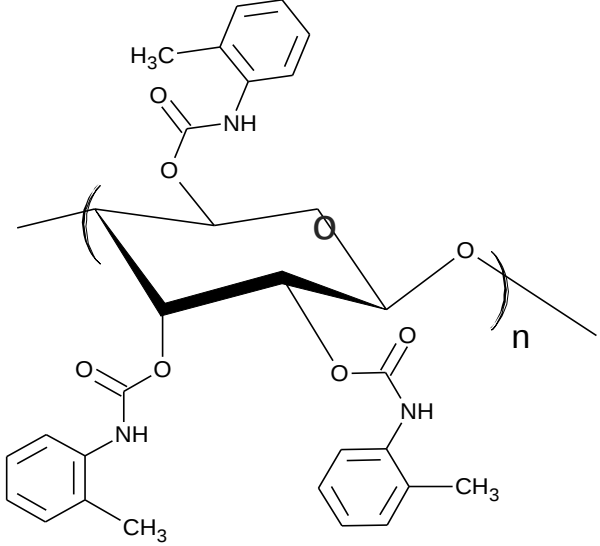
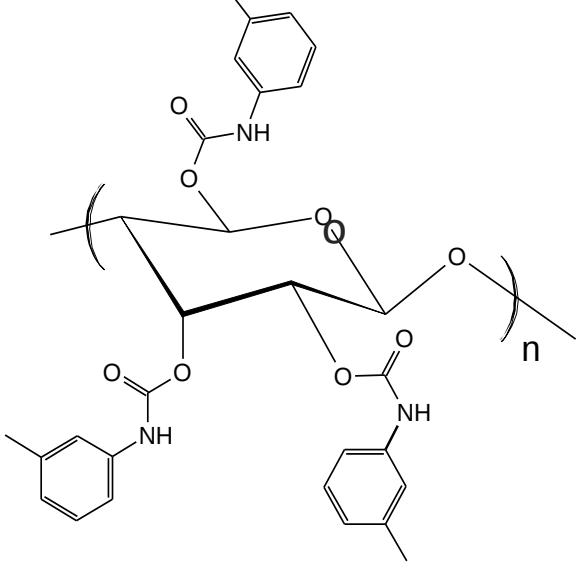
2-(3-მეთოქსილბენზილსულფინილ)-N,N -
დიმეთილბენზამიდი (**43**)

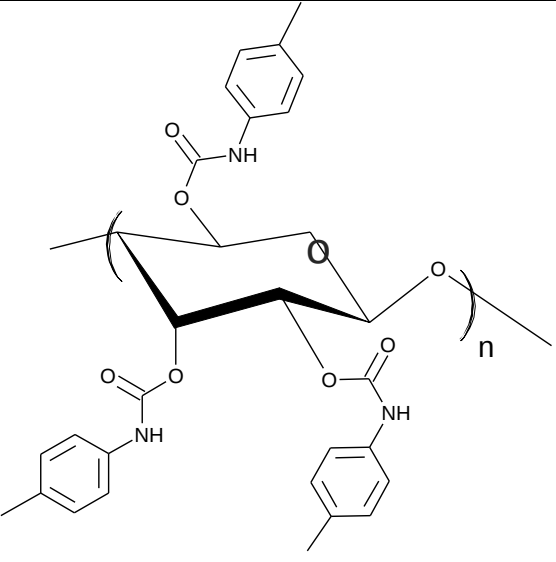
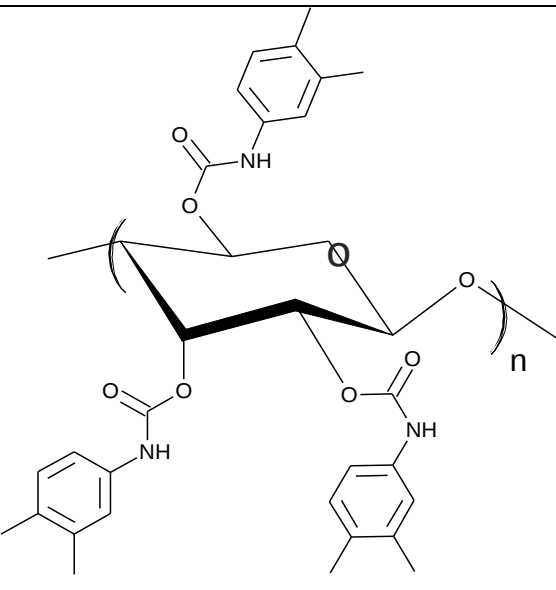
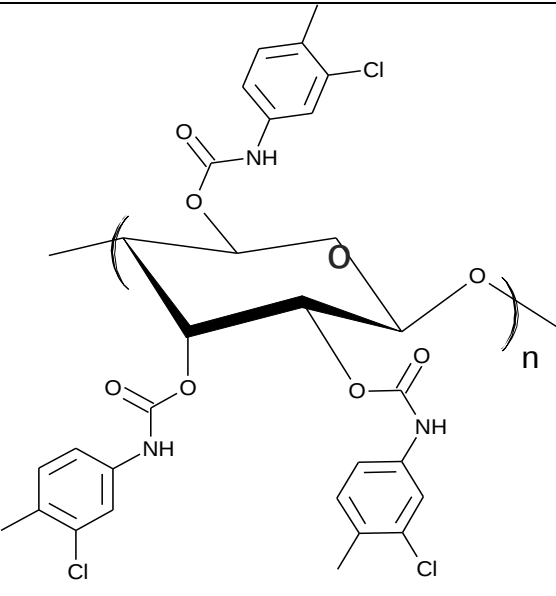
დანართი 2. ქირალური სელექტორების ქიმიური სტრუქტურები.

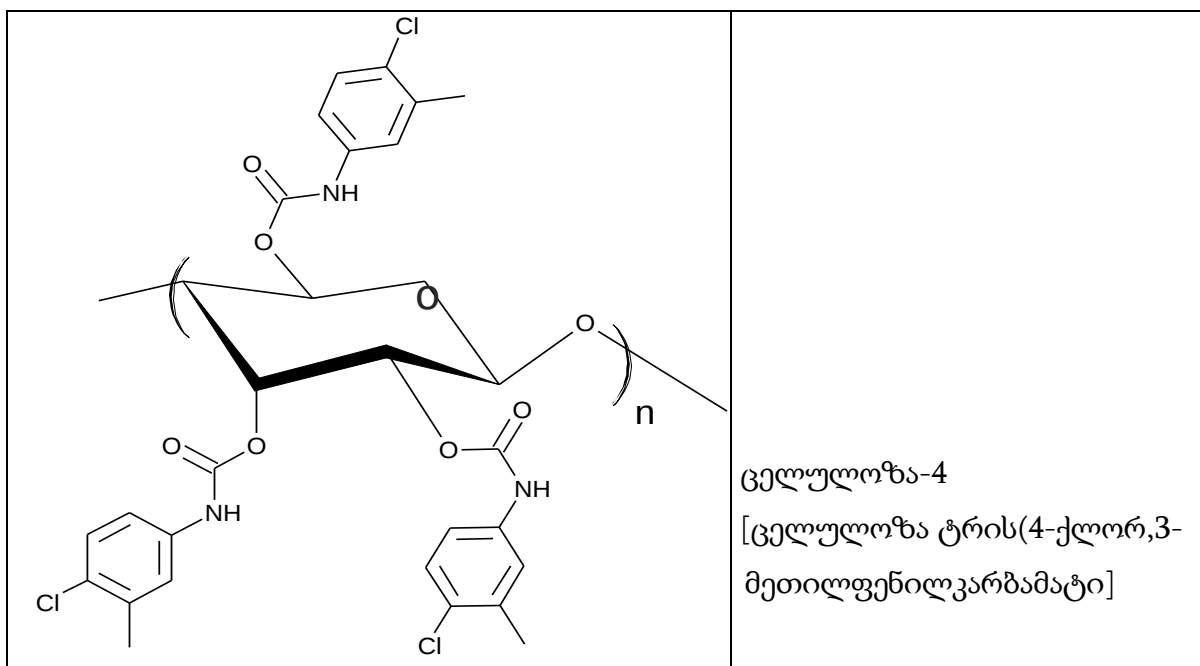
	ცელულოზა ტრის(ფენილკარბამატი)
	ცელულოზა ტრის(2- ქლორფენილკარბამატი)
	ცელულოზა ტრის(3- ქლორფენილკარბამატი)

	ცელულოზა ტრის(4- ქლორფენილკარბამატი)
	ცელულოზა ტრის(2,3- დიქლორფენილკარბამატი)
	ცელულოზა ტრის(2,4- დიქლორფენილკარბამატი)

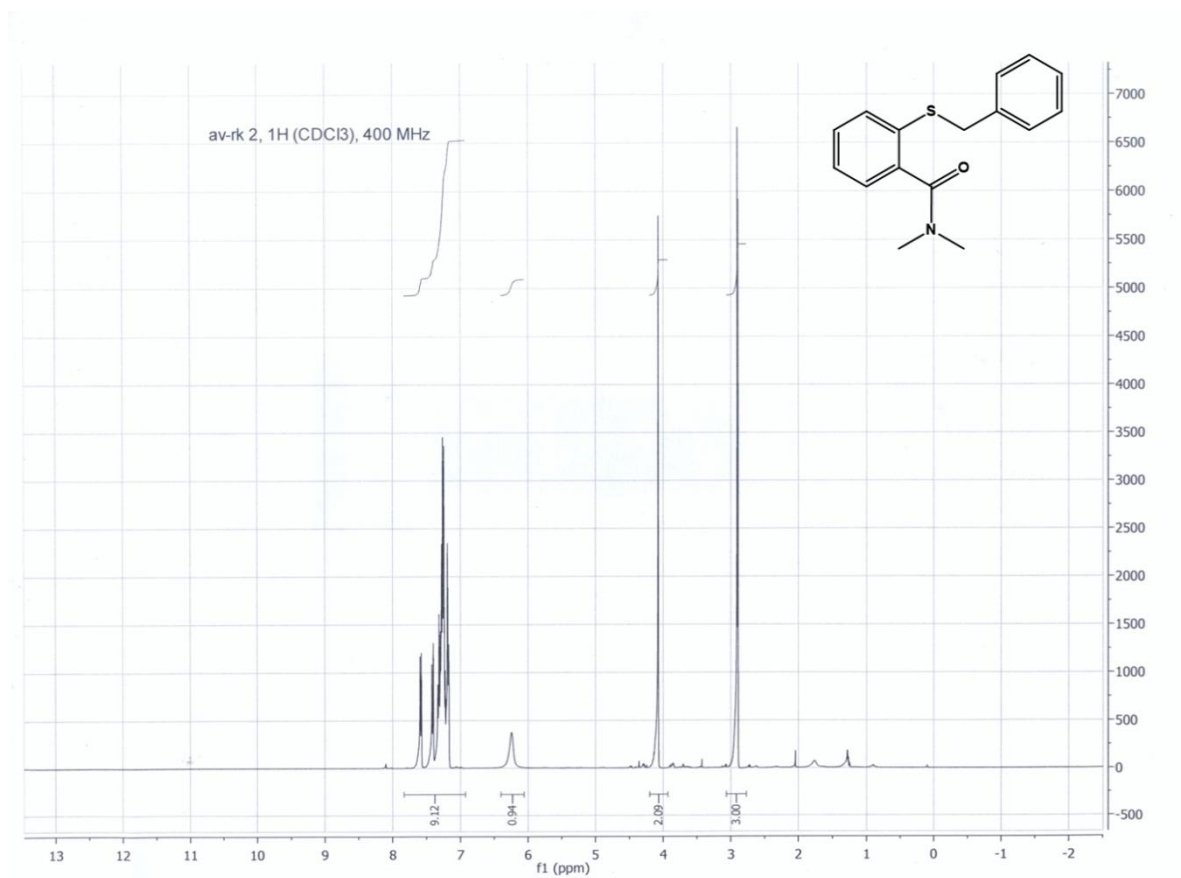
	ცელულოზა ტრის(2,5- დიქლორფენილკარბამატი)
	ცელულოზა ტრის(2,6- დიქლორფენილკარბამატი)
	ცელულოზა ტრის(3,4- დიქლორფენილკარბამატი)

	ცელულოზა ტრის(3,5- დიქლორფენილკარბამატი)
	ცელულოზა ტრის(2- მეთილფენილკარბამატი)
	ცელულოზა ტრის(3- მეთილფენილკარბამატი)

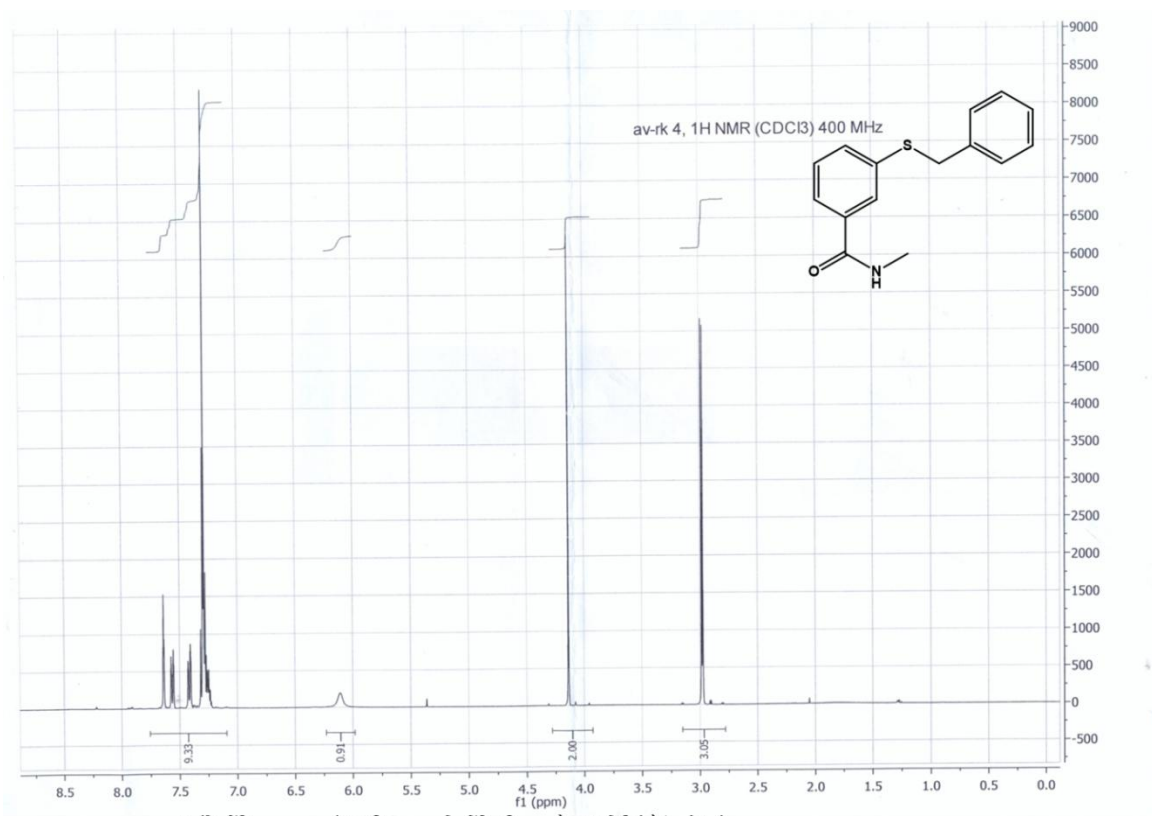
	ცელულოზა ტრის(4- მეთილფენილკარბამატი)
	ცელულოზა ტრის(3,4- დიმეთილფენილკარბამატი)
	ცელულოზა-2 [ცელულოზა ტრის(3-ქლორ,4- მეთილფენილკარბამატი)]



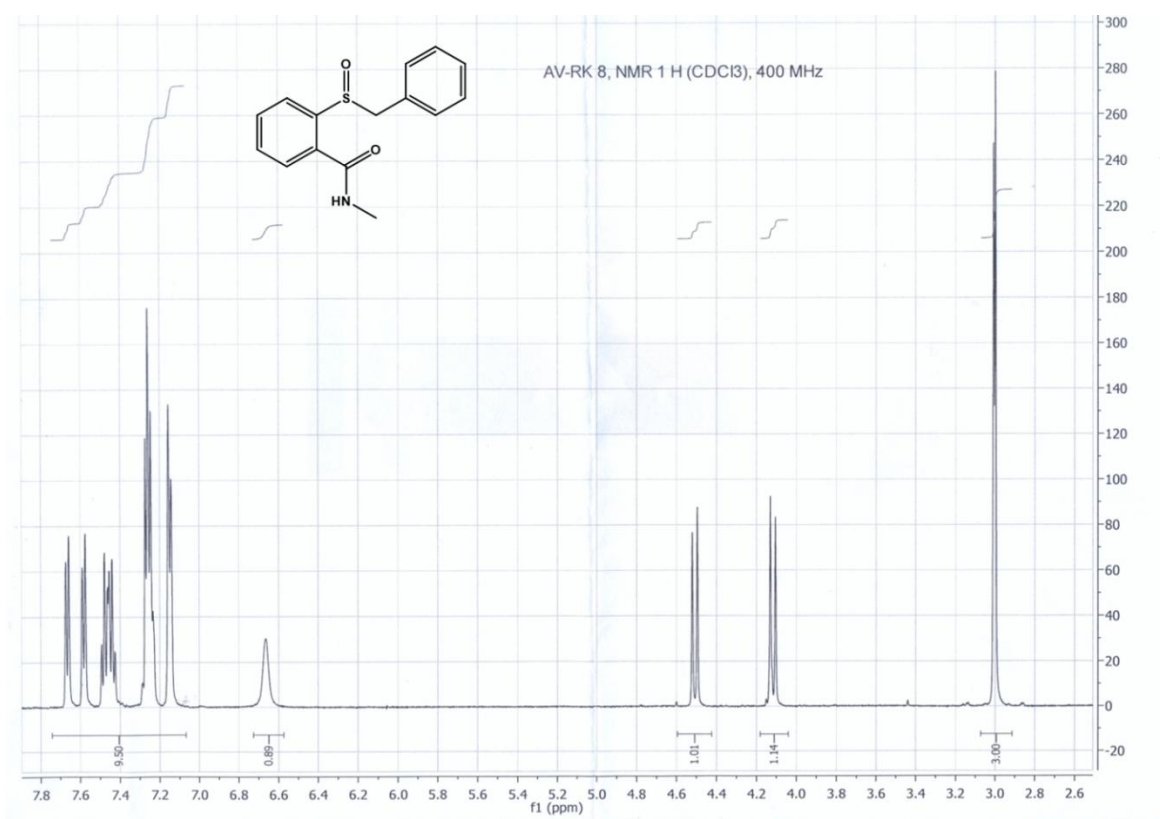
დანართი 3. ზოგიერთი ქირალური სულფოქსიდის ბმრდა მას-სპექტრი



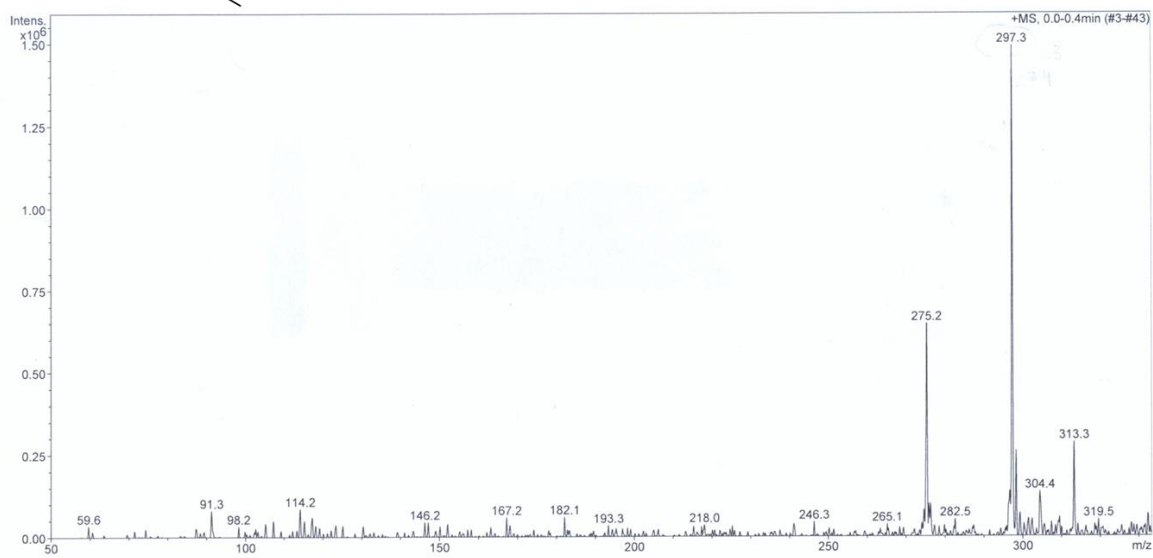
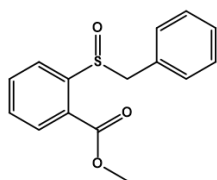
2-(ბენზილთიო)-N,N-დიმეთილბენზამიდის 1H ბმრ სპექტრი



3-(ბენზილთიო)-N-მეთილბენზამიდის 1H ზმრ სპექტრი



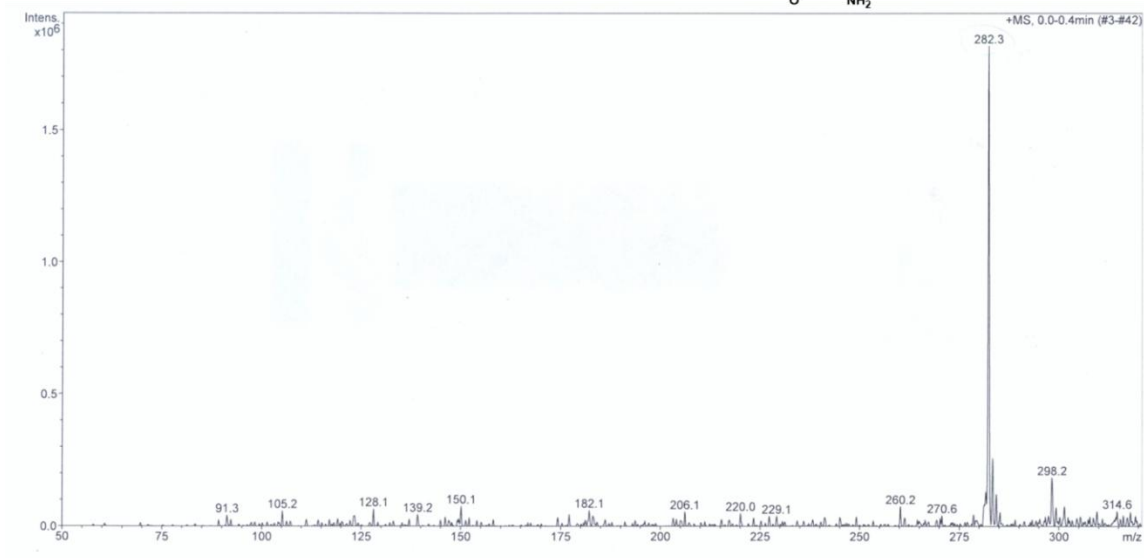
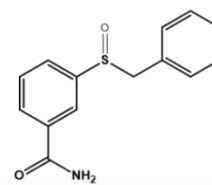
2-(ბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის ¹H ზმრ სპექტრი



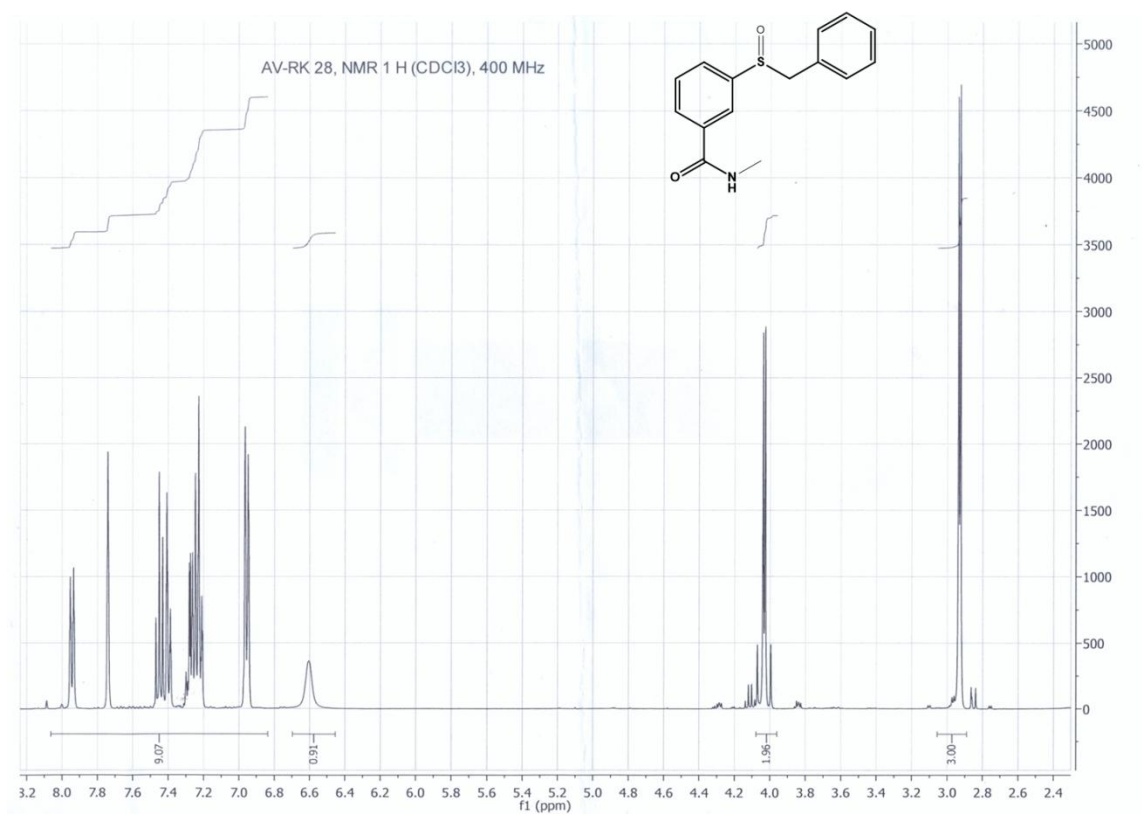
მეთილ 2-(ბენზილსულფინილ)ბენზოატის მას-სპექტრი



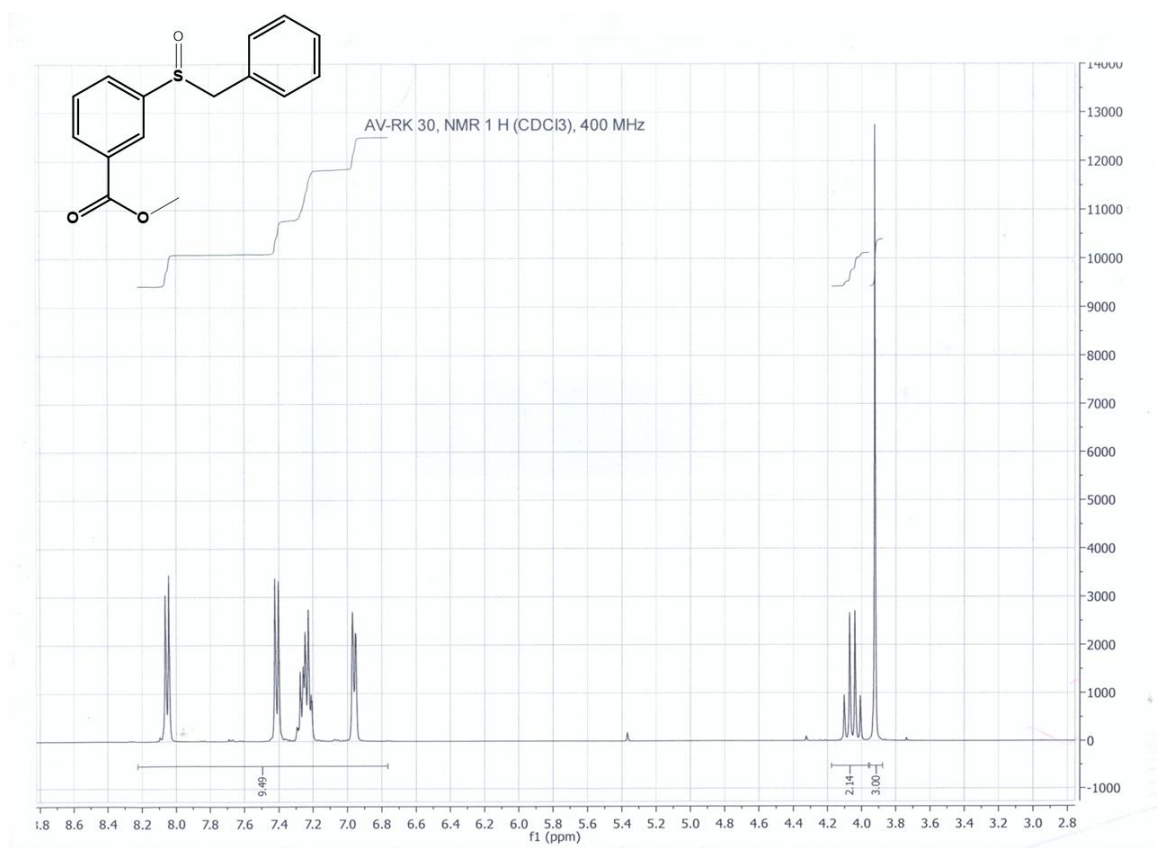
3-(ბენზილსულფინილ)ბენზამიდის 1H ბმრ სპექტრი



3-(ბენზილსულფინილ)ბენზამიდის მას-სპექტრი



3-(ბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის 1H ბმრ სპექტრი



მეთილ 3-(ბენზილსულფინილ)ბენზოატის ¹H ბმრ სპექტრი