

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

თამარ ლემონჯარია

ქირალური სულფოქსიდების სინთეზი და ენანტიომერული დაყოფის შესწავლა
ქირალურ ქრომატოგრაფიაში

ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი
ქიმიური ექსპერტიზის მიმართულება

სამაგისტრო ნაშრომი შესრულებულია ქიმიის მაგისტრის ხარისხის მოსაპოვებლად

სამეცნიერო ხელმძღვანელი:

ქიმიის მეცნიერებათა დოქტორი,

პროფესორი, საქართველოს

მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის აკადემიკოსი :

ბეჟან ჭანკვეტაძე

თბილისი

2019

ანოტაცია

სამაგისტრო ნაშრომის ძირითად მიზანს წარმოადგენდა ახალი სულფოქსიდის სინთეზი და ენანტიომერული დაყოფის კვლევა პოლისაქარიდული ტიპის ქირალური სელექტორების გამოყენებით.

სამაგისტრო თემის ფარგლებში განხორცილდა ცნობილი ფარმაკოლოგიური საშუალების - სულკონაზოლის დაჟანგვა 3-ქლორპერბენზოის მჟავით 0° C ტემპერატურაზე სულკონაზოლის სულფოქსიდამდე. მიღებული პროდუქტი გასუფთავებულ იქნა სვეტური ქრომატოგრაფიით. ნივთიერებების იდენტიფიკაციის მიზნით გამოყენებულ იქნა ელექტრონული, ინფრაწითელი და ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსული სპექტროსკოპია.

ენანტიოსელექტივობასა და ქირალური სელექტორის ქიმიურ სტრუქტურას შორის კავშირის დადგენის მიზნით, დასინთეზებული სულფოქსიდის ენანტიომერული დაყოფა შესწავლილ იქნა მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიით, მოძრავ ფაზად გამოყენებულ იქნა მეთანოლი და აცეტონიტრილი. სტაციონარულ ფაზად კი შემდეგი სვეტები : ამილოზა 1, ამილოზა 2, ცელულოზა 2, ცელულოზა 3, ცელულოზა 4, SP1 , iSP5, SP10, iSP11 .

Summary

The main goal of the master thesis was the synthesis of new sulfoxide and study of its enantioseparation using polysaccharide-based chiral selectors.

In the frame of the current thesis pharmaceutical drug compound – sulconazole was oxidized to sulconazole sulfoxide using 3-chloroperbenzoic acid at 0°C. Reaction product was purified using flash chromatography. Final product was identified and characterized using UV-VIS, IR and NMR spectroscopic methods.

In order to establish relationship between structure of chiral selector and enantioselectivity, enantiomeric separation of synthesized compound was studied using high-performance liquid chromatographic method. Methanol and acetonitrile were used as mobile phases. As stationary phases the following columns were utilized: Amylose-1, Amylose-2, Celulose-2, Celulose-3, Celulose-4, SP1, iSP5, SP10, iSP11.

ს ა რ ჩ ე ვ ი

ანოტაცია	2
შესავალი	6
თავი 1	7
1. ლიტერატურის მიმოხილვა	7
1.1. ქირალური სულფოქსიდები და მათი გამოყენება	7
1.2. ქირალობა. ენანტიომერები და მათი ოპტიკური აქტიურობა	8
1.3. R, S ნომენკლატურა	8
1.4. ქირალური სამკურნალო საშუალებები	10
1.5. ენანტიომერულად სუფთა სულფოქსიდები და მათი მიღების გზები	11
1.6. ენანტიომერული ნარეგების დაყოფის მეთოდები	14
1.6.1. დაყოფის ქრომატოგრაფიული მეთოდის ზოგადი მიმოხილვა	15
1.6.2. მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია	17
1.6.3. ძირითადი ქრომატოგრაფიული პარამეტრები	19
1.7. პოლისაქარიდული ბუნების ქირალური სელექტორები	21
თავი 2	24
2. ექსპერიმენტული ნაწილი	24
2.1. სულკონაზოლის სულფოქსიდის სინთეზი	24
2.2. გამოყენებული რეაქტივები და აპარატურა	25
თავი 3	26
3. შედეგები და განსჯა	26
3.1. ნივთიერების სპექტროსკოპული ანალიზი	26
3.1.1. ულტრაიისფერი და ხილული სპექტრომეტრია	26
3.1.2. ინფრაწითელი სპექტრომეტრია	27
3.1.3. ბირთვულ-მაგნიტურ რეზონანსული სპექტრომეტრია	28
3.2. ნივთიერების ქრომატოგრაფიული ანალიზი	30

3.2.1. ნარევის დაყოფის შედეგად მიღებული ნივთიერებების ქრომატო- გრაფიული ანალიზი-----	30
3.2.2. ქირალური სელექტორის სტრუქტურის გავლენა შეკავების ფაქტორსა და ენანტიოსელექტივობაზე-----	32
3.2.3. ძირითადი ჯაჭვის ბუნების გავლენა ენანტიოსელექტივობაზე-----	38
3.2.4. მოძრავი ფაზის შედგენილობის გავლენა შეკავების ფაქტორსა და ენანტიოსელექტივობაზე-----	40
დასკვნა -----	41
გამოყენებული ლიტერატურა -----	42

შესავალი

ქირალური სულფოქსიდები წარმოადგენს უმნიშვნელოვანეს ნივთიერებათა კლასს 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.

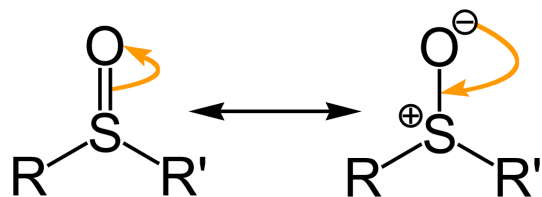
სულფინილის ჯგუფში შემავალი გოგირდის ატომი განსაზღვრავს მოლეკულის ქირალობას, რაც ნიშნავს იმას, რომ კლასიკური სინთეზური გზით მიღებული სულფოქსიდები რაცემული ნარევის სახით არსებობს. როგორც ცნობილია, სინთეზურად მიღებული სამკურნალო საშუალებების 50 %-ზე მეტი ქირალური ნივთიერებაა და არსებობს რაცემატის სახით. მიუხედავად მსგავსი ორგანოზომილებიანი სტრუქტურული ფორმულისა, ენანტიომერებს განსხვავებული ბიოლოგიური აქტივობა ახასიათებს. როგორც წესი, მხოლოდ ერთი ენანტიომერი ხასიათდება ფარმაკოლოგიური აქტივობით. ხოლო მეორე ენანტიომერი ხშირად განაპირობებს პრეპარატის არასასურველ გვერდით ეფექტებს, ასევე შეიძლება იყოს ტოქსიკური. არასასურველი ენანტიომერის მოცილება მნიშვნელოვნად ზრდის პრეპარატის ეფექტურობას და უსაფრთხოებას.

გამომდინარე აქედან, განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ენანტიომერული დაყოფის და სელექტივობის კვლევა.

1. ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1 ქირალური სულფოქსიდები და მათი გამოყენება

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:



სქემა 1.1 სულფოქსიდების ზოგადი ფორმულა

ასიმეტრული სულფოქსიდები, განსხვავებული R და R' ჩამნაცვლებელი ჯგუფებით, ქირალურ ნივთიერებებია, სადაც ქირალობის ცენტრს გოგირდის ატომი წარმოადგენს. სულფოქსიდები ხასიათდება სხვადასხვა ბიოლოგიური აქტივობით, მათ შორისაა კიბოს საწინააღმდეგო, ანტივირუსული, ანტიბაქტერიული მოქმედება 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, C-O ბმის წარმოქმნის, ციკლო-დამატების, რადიკალის დამატების რეაქციებში და ასიმეტრულ კატალიზში. სულფოქსიდის გამოყენება ზემოთჩამოთვლილ რეაქციებში გამოწვეულია სულფოქსიდების კონფიგურაციული სტაბილურობით ოთახის ტემპერატურაზე (ძირითადად სტაბილურია დაახლოებით 200°C-მდე) და ორივე ენანტიომერული ფორმის ხელმისაწვდომობით.

1.2 ქირალობა. ენანტიომერები და მათი ოპტიკური აქტიურობა

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 (enantíós ბერძ. - საწინააღმდეგო) [4-5] ქირალურ მოლეკულაში შეიძლება გვექონდეს ქირალობის ცენტრი, იგივე ასიმეტრიული ცენტი. ორგანული ნივთიერებების შემთხვევაში ხშირად ასეთ ცენტრს წარმოადგენს ნახშირბადის ატომი, რომელსაც ოთხი სხვადასხვა ჩამნაცვლებელი გააჩნია. ასეთ ატომს სტერეოგენულ ნახშირბადს უწოდებენ. თუმცა ხშირია შემთხვევები, როდესაც ქირალური ცენტრის როლს გოგორდი, ფოსფორი და აზოტი ასრულებს, ამ შემთხვევაში, ჯგუფების ტეტრაედრულ განლაგებას ცენტრალური ატომის გარშემო, და შესაბამისად, მოლეკულის ქირალობას, სამი განსხვავებული ჩამნაცვლებელი ჯგუფი და ერთი გაუზიარებელი ელექტრონული წყვილი განაპირობებს [6-12]. როგორც აღვნიშნეთ, ენანტიომერების ფიზიკური და ქიმიური თვისებები იდენტურია, გარდა პოლარიზებული სინათლის მობრუნების კუთხის ნიშნისა. ამ ოპტიკური აქტიურობის გამო, ენანტიომერებს ხშირად ოპტიკურ იზომერებსაც უწოდებენ, თუმცა ეს ტერმინი მოძველებულია და უმჯობესია მის გამოყენებას თავი ავარიდოთ. ოპტიკურ თვისებაზე დაფუძნებული კლასიფიკაციის მიხედვით, ენანტიომერები იყოფა მარცხნივ მბრუნავ (levorotary- l იზომერი) და მარჯვნივ მბრუნავ (dextrorotary- d იზომერი) იზომერებად. მარცხნივ მბრუნავი ხშირად აღინიშნება „-“ ნიშნით, ხოლო მარჯვნივ მბრუნავი „+“ ნიშნით, ხოლო d და l იზომერების ექვიმოლური (50/50) ნარევის რაციმატი ეწოდება და აღინიშნება „±“ ნიშნით, ან (d,l). რაციმატს არ გააჩნია ოპტიკური აქტიურობა.

1.3 R, S ნომენკლატურა

ენანტიომერების თანამედროვე, R, S ნომენკლატურის წესები ცნობილია კან-ინგოლდ-პრელოგის ნომენკლატურის სახელით [13]. ენანტიომერების წყვილის იდენტიფიცირების მიზნით:

- ქირალობის ცენტრთან დაკავშირებულ ოთხ ჩამნაცვლებელ ჯგუფს ალაგებენ პრიორიტეტულობის მიხედვით, ყველაზე მაღალპრიორიტეტულ ჩამნაცვლებელ ჯგუფს პირველი რიგი ენიჭება, ხოლო ყველაზე დაბალპრიორიტეტულს - 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) [14].

1.4 ქირალური სამკურნალო საშუალებები

სამკურნალო საშუალებების ნახევარზე მეტი შეიცავს ერთი ქირალურ ცენტრს მაინც. მიუხედავად ენანტიომერების ქიმიური და ფიზიკური თვისებების იდენტურობისა, ისინი ავლენენ მკვეთრად განსხვავებული ბიოაქტივობებს, როგორცაა ფარმაკოლოგიური, ტოქსიკოლოგიური, ფარმაკოკინეტიკური და მეტაბოლიტური აქტივობები [15]. უკეთეს შემთხვევაში ერთი ენანტიომერის სასარგებლო აქტივობა გაცილებით მეტია ვიდრე მეორის. ხშირ შემთხვევებში არასამკურნალო ენანტიომერს არ გააჩნია შესამჩნევი ფიზიოლოგიური აქტივობა და მხოლოდ უსარგებლო მინარევია, ხოლო არის შემთხვევები, როდესაც მეორე ენანტიომერს გააჩნია ტოქსიკური ან სხვა ტიპის მავნე ზემოქმედება. ამის მაგალითია გასული საუკუნის 60-იან წლებში პრეპარატი თალიდომიდის შემთხვევა. ეს პრეპარატი რაცემული სახით ენიშნებოდათ ორსულ ქალებს როგორც გულისრევის საწინააღმდეგო საშუალება, თუმცა შემდეგ გაირკვა, რომ თალიდომიდის ერთ-ერთი ენანტიომერი იწვევდა ნაყოფში ფოკომელიას - კიდურების განუვითარებლობას. მსოფლიო მასშტაბით 10 000-მდე ასეთი შემთხვევაა რეგისტრირებული, სამწუხაროდ დაავადებული ახალშობილების მხოლოდ 50 % გადარჩა [16]. თუმცა შემდგომი კვლევებით გაირკვა, რომ თუნდაც სუფთა ენანტიომერული თალიდომიდის მიღების შემდეგ ორგანიზმში მეტაბოლიზმის შედეგად ის განიცდის გარდაქმნას მის მავნე ქირალურ ანალოგში და წარმოადგენს საფრთხეს ნაყოფისათვის, ეს პრეპარატი დღეს-დღეობით აკრძალულია ფეხმძიმეებისთვის. ამ შემთხვევის შედეგად განვითარდა სამკურნალო საშუალებების შემუშავების და გავრცელების უფრო სტრუქტურირებული და გამკაცრებული რეგულაციები [17]. უკვე ოც წელიწადზე მეტია, რაც ამერიკის შეერთებული შტატების წამლისა და საკვები პროდუქტების სააგენტო -FDA რეკომენდაციას უწევს თითოეული ენანტიომერის ფარმაკოლოგიური თვისებების კვლევას ახალი სამკურნალო პრეპარატის დამუშავებისას, ან მხოლოდ ერთი ენანტიომერის გამოყენებას [18] 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 [19-24] 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 რაციმული პრეპარატი, რომლებიც თანაბრად ბიოაქტიურ ენანტიომერებს შეიცავს (მაგალითად, ციკლოფოსფამიდი, ფლეკანიდი, ფლოქსეტინი). ენანტიომერების განსხვავებული სწრაფვის გამო ბიოლოგიური რეცეპტორებისადმი, უმეტეს შემთხვევებში ისინი განსხვავებულ ბიოლოგიური აქტივობით, მათ შორის ტოქსიკურობით ხასიათდება [21-23].

1.5 ენანტიომერულად სუფთა სულფოქსიდები და მათი მიღების გზები

რაციმული 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:

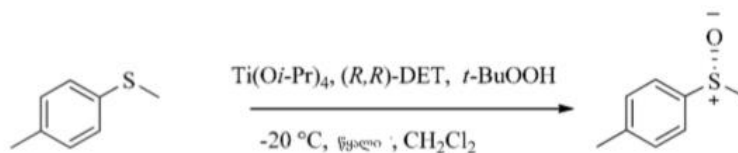
- ასიმეტრული სინთეზი;
- ენანტიომერების დაყოფა, მათ შორის ქირალური ქრომატოგრაფიის მეთოდებით.

სულფოქსიდების ასიმეტრული სინთეზი

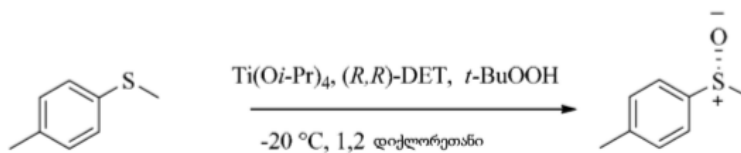
ასიმეტრული სინთეზი, შეიძლება მიღწეული იქნას სულფიდების ენანტიოსელექტიური დაჟანგვით და ნუკლეოფილური ჩანაცვლებით გოგირდის ატომთან [26]. სულფიდების ენანტიოსელექტიური დაჟანგვა ენანტიომერულად სუფთა სულფოქსიდების მიღების ერთ-ერთ ყველაზე გამოყენებადი მეთოდია. მეთოდის პოპულარობა განპირობებულია იმ ფაქტით, რომ ერთიდაიგივე მეთოდი შეიძლება გამოყენებული იქნას განსხვავებული სტრუქტურის სულფიდების დასაჟანგად. დაჟანგვის ზოგიერთი მეთოდი გამოიყენება სამრეწველო მასშტაბითაც . სულფიდების ასიმეტრული დაჟანგვა პირველად ჩატარებულია პეროქსიმჟავების გამოყენებით, თუმცა მიღებული პროდუქტის ენანტიომერულმა სიჭარბემ დაახლოებით 10 % შეადგინა [27-28]. მას შემდეგ შემოთავაზებულია დაჟანგვის ძალიან ბევრი პრაქტიკული და ეფექტური მეთოდი [29-30].

სულფიდების ჟანგვის მეტალის მიერ კატალიზებული ასიმეტრული რეაქციები

პირველად მეტალის მიერ კატალიზებული სულფიდების ასიმეტრული ჟანგვის რეაქციები ჩატარებული იქნა 1984 წელსკაგანის [31] (სქემა 1) და მისგან დამოუკიდებლად მოდენას [32] მიერ (სქემა 2). ორივე მეთოდი დამყარებულია შარპლესის ასიმეტრული ეპოქსიდაციის რეაქციაზე [33] დატარდება ტიტანის 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.

Активация
Чтобы активировать
раздел "Пара"

ტიტანის კატალიზატორის გარდა, ასევე წარმატებით გამოიყენებავანადიუმის, მანგანუმის, რკინის, სპილენძის, ვოლფრამის, ოსმიუმის, მოლიბდენის და ალუმინის კატალიზატორები.

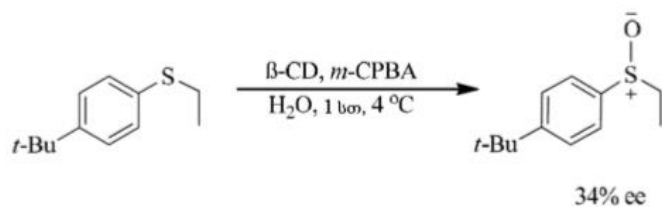
ქირალური დამჟანგავები ქირალური პეროქსიმჟავები

სულფიდების ასიმეტრული დაჟანგვის ადრეული მცდელობები ჩატარებულია პეროქსიმჟავების გამოყენებით [27]. ფოლის [34] მიერ შესწავლილია ოპტიკურად აქტიური პეროქსიმჟავების გამოყენება ასიმეტრული დაჟანგვის რეაქციებში, თუმცა რეაქციის სასურველი გამოსავლიანობა იქნა მიღწეული. 1977 წელს პირკლესა და რინალდის მიერ გამოქვეყნებულ შრომაში [35] დამჟანგავ რეაგენტად გამოყენებულია მონოპეროქსი ქაფურის მჟავას (MPCA) ცაკლეული ენანტიომერი. პირკლეს მოსაზრებით, მონოპეროქსი ქაფურის მჟავას ენანტიომერებს დაჟანგვის რეაქციებში ურთიერთსაწინააღმდეგო სტერეოსელექტიურობა უნდა გამოევიდინათ, რაც დადასტურდა მისი ექსპერიმენტით. ქირალური ჰიდროპეროქსიდები . აოკისა და თანაავტორების მიერ [36] სულფიდების ასიმეტრული დაჟანგვისთვის გამოყენებული იყო (4R,5R) 5[(ჰიდროპეროქსიდიფენილ)მეთილ]-2,2-დიმეთილ-1,3-დიოქსოლან-4ილ} დიფენილმეთანოლი. მიღებული იქნა მაღალი ენანტიომერული სისუფთავის პროდუქტი, ენანტიომერულმა სიჭარბემ 86 % შეადგინა, ხოლო რეაქციის გამოსავლიანობამ - 73 %.

ქირალური კატალიზატორები

ქირალური კატალიზატორები პირველი ნაშრომი სულფიდების ასიმეტრულ სინთეზში ქირალური კატალიზატორის გამოყენების შესახებ გამოქვეყნებულია პიტმანის მიერ [37]. ექსპერიმენტში დამჟანგავ რეაგენტად გამოყენებულია იოდი, ხოლო D-2მეთილ-2-ფენილსუქცინატი, როგორც ბუფერი. ციკლოდექტრინები . სურენდრასა და თანაავტორების მიერ შესწავლილია ციკლოდექტრინების მიერ კატალიზებული სულფიდების დაჟანგვის რეაქციები [38]. კატალიზატორად გამოყენებული იყო β-ციკლოდექტრინი (β-CD), ხოლო დამჟანგავ 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 3). დამჟანგავ რეაგენტად გამოყენებულია 3-ქლორპერბენზოის მჟავა (*m*-CPBA) [39].



სქემა 3

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 [40]. თუმცა მიღებული პროდუქტის ენანტიომერულმა სიჭარმებ მხოლოდ 30 % შეადგინა. ხარის შრატის ალბუმინი . სუგიმოტოს მიერ განხორციელებულია რიგი არომატული სულფიდების დაჟანგვის რეაქციები ხარის შრატის ალბუმინის თანაობისას [41]. დამჟანგავ რეაგენტად გამოყენებულია ნატიუმის მეტაპერიოდატი. ამ რეაქციით მიღებული იქნა მაღალი ენანტიომერული სისუფთავის სულფოქსიდი (ენანტიომერული სიჭარბე 81 %). ვინაიდან ხარის შრატის ალბუმინის მოქმედება სპეციფიურია და გამოსადეგია მხოლოდ ზოგიერთი სუბსტრატისთვის, მან ფართო გამოყენება ვერ მოიპოვა სულფიდების ასიმეტრულ სინთეზში.

1.6 ენანტიომერული ნარეგების დაყოფის მეთოდები

1849 წელს ლუი პასტერმა პირველმა განახორციელა ენანტიომერების გამოყოფა რაცემული ნარევიდან და მათი ოპტიკური აქტივობის შესწავლა. კერძოდ, მან შეისწავლა ღვინის ფერმენტაციის და დაძველების დროს გამოყოფილი კრისტალები, ნატრიუმ-ამონიუმის ტარტრეტი. 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 [42]. დღეისათვის არსებული ენანტიომერების დაცილების ხერხები შეიძლება დავეყოს 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 [43].
- პირდაპირი დაყოფის ერთ-ერთ კლასიკურ მეთოდს წარმოადგენს ენანტიომერების ფერმენტული დაყოფა [44]. 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 [45-47], მაღალეფექტური სითხური [48-49] და ზეკრიტიკული სითხეების ქრომატოგრაფია [50-51]. დაყოფის ქრომატოგრაფიულ მეთოდებს კონკურენციას უწევს კაპილარული ელექტროფორეზი [152].

1.6.1 დაყოფის ქრომატოგრაფიული მეთოდის ზოგადი მიმოხილვა

ქრომატოგრაფია არის ნარევის შემადგენელი კომპონენტების გადანაწილების პროცესი ორ, უძრავ და მოძრავ ფაზას შორის [53-60]. 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. ქრომატოგრაფიული პროცესის ჩატარების პრინციპის მიხედვით განასხვავებენ ელუენტურ, გამოძევებით და ფრონტალურ

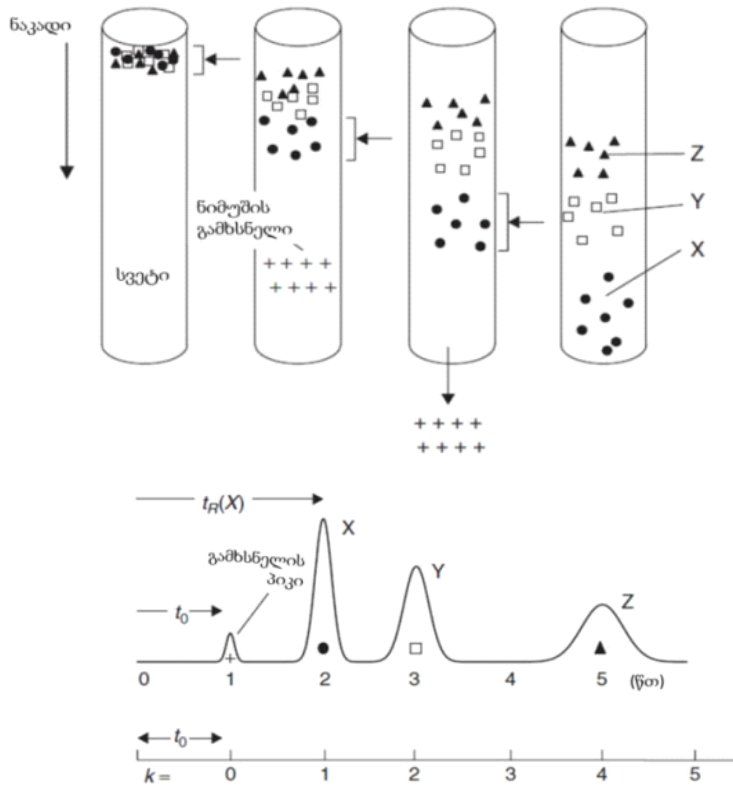
ქრომატოგრაფიას. მათგან ელუენტური ქრომატოგრაფია ყველაზე გავრცელებულია. ელუენტური ქრომატოგრაფიის დროს ქრომატოგრაფიულ სვეტში ატარებენ სუფთა მოძრავ ფაზას, რომელიც ხასიათდება ყველაზე დაბალი ადსორბციული უნარით საანალიზო კომპონენტებთან შედარებით. სვეტის ზედა ნაწილში შეჰყავთ საანალიზო ნარევი, რომლის შემადგენელი 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:

(1)

$$K = \frac{C_{სტ}}{C_{მ}}$$

სადაც, $C_{სტ}$ - ნივთიერების კონცენტრაცია უძრავ (სტაციონარულ) ფაზაში;
 $C_{მ}$ - 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. 1.2) [56].

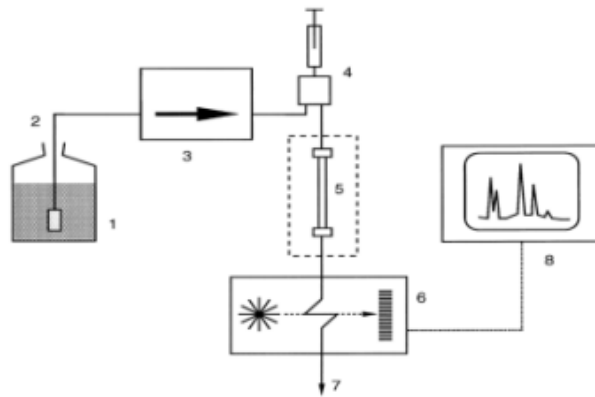


ნახ. 1.2 ნარევის (კომპონენტები: $x + y + z$) ქრომატოგრაფიული დაყოფის პროცესი

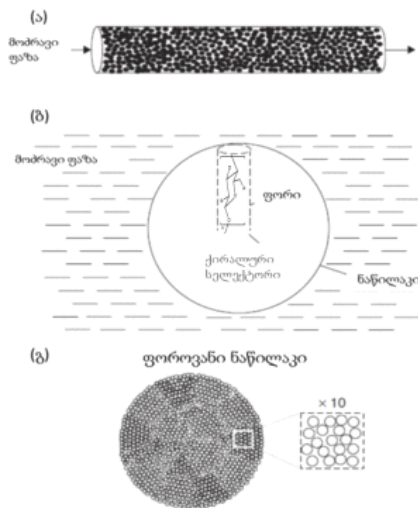
1.6.2 მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია

ქრომატოგრაფის სქემა წარმოდგენილია ნახ. 1.3-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 [55].

ქრომატოგრაფიული სვეტი არის ცილინდრული მილი, რომელიც, როგორც წესი, შევსებულია მცირე ზომის (1,5-5 მკმ დიამეტრის) სფერული ნაწილაკებით (ნახ.1.4). ნაწილაკებს ძირითადად წარმოადგენს ფოროვანი სილიკაგელი.



ნახ.1.3 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



ნახ.1.4 მესქ-ის სვეტი. ა-სფერული ნაწილაკებით შევსებული მესქ-ის სვეტი, ბ-ინდივიდუალური ნაწილაკის სქემა, გ-სფერული, ფოროვანი ნაწილაკის დეტალური სქემა.

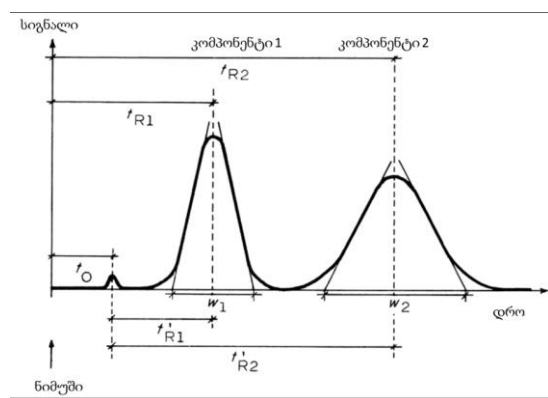
1.6.3 ძირითადი ქრომატოგრაფიული პარამეტრები

- ერთ-ერთ ქრომატოგრაფიულ პარამეტრს წარმოადგენს შეკავების დრო t_R , რომელიც არის დროის ინტერვალი ნიმუშის ქრომატოგრაფიულ სვეტში შეყვანიდან ქრომატოგრამაზე პიკის მაქსიმუმის მიღებამდე .

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. 1.5 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:

(2)

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

ფორმულიდან გამომდინარეობს, რომ

(3)

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

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

(4)

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

როგორც ჩანს, ერთიდაიგივე სიდიდის შეკავების ფაქტორის მქონე კომპონენტების შემთხვევაში 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 თევზების რიცხვთან N :

(5)

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

(6)

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

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

(7)

$$W = 4 \sigma$$

შესაბამისად,

(8)

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

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

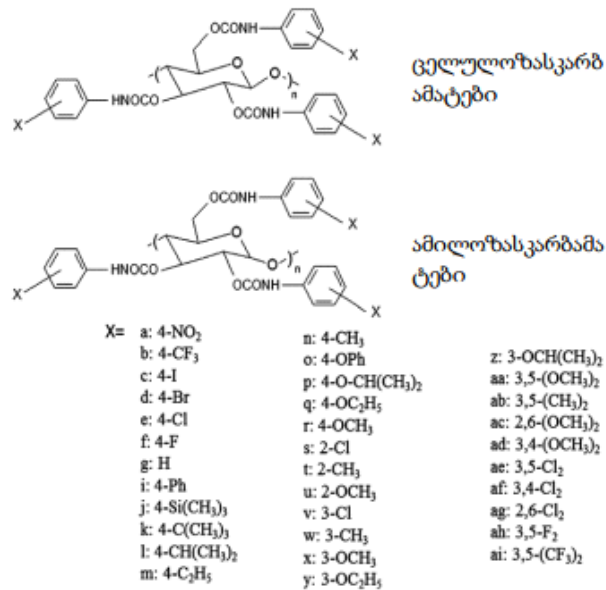
(9)

$$R = 2 \frac{t_{R2} - t_{R1}}{W_1 + W_2} = 1.18 \frac{t_{R2} - t_{R1}}{W_{0.5_1} + W_{0.5_2}}$$

1.7 პოლისაქარიდული ბუნების ქირალური სელექტორები

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 -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 [61-64]. 1984 წელს, ოკამოტოსა და მისი ჯგუფის მიერ შემუშავებული იქნა ცელულოზას ნაწარმის ფოროვანი სილიკაგელის მარცვლებზე დაფენის ტექნოლოგია, რითაც გარკვეულწილად გადაიჭრა ცელულოზას ტრიაცეტატის მექანიკური უმდგრადობის პრობლემა [65]. 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 [65-68]. ბენზოატები, სადაც ბენზოლის ბირთვში შეყვანილია ელექტრონ-დონორული, მაგალითად, ალკილის ჯგუფები, ავლენს გაცილებით მაღალი ენანტიომერული გარჩევითობის უნარს ელექტრონ - აქცეპტორული ბუნების ჯგუფების შემცველ ანალოგებთან შედარებით [66-67]. ცელულოზას და ამილოზას კარბამატების ქირალური სელექტორები წარმოდგენილია ნახ. 1.6-ზე.



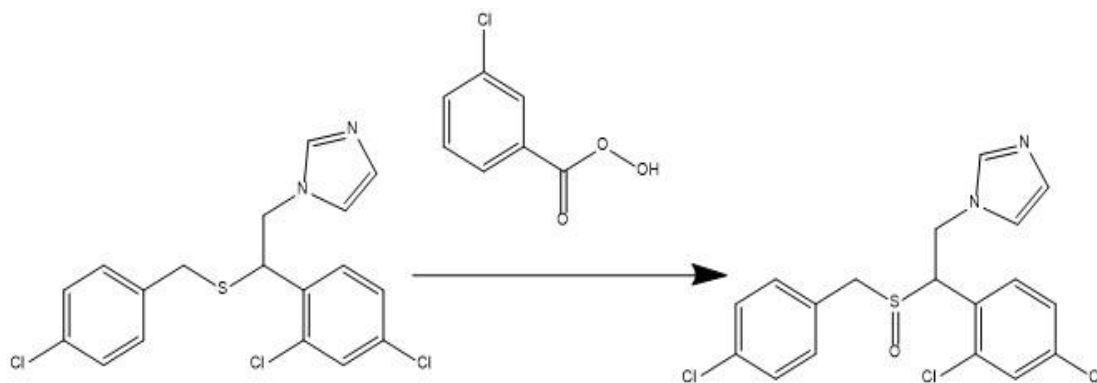
ნახ. 1.6 ცელულოზას და ამილოზას კარბამატების ქირალური სელექტორები

ფენილის ჯგუფი სხვადასხვა სახის ჩამნაცვლებლებით მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ქირალური სელექტორის ენანტიომერული გამოცნობის უნარზე [67]. 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 [69, 68-71]. 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 მათ ორთო-ჩანაცვლებულ ანალოგებთან შედარებით [72]. ამილოზას ფენილკარბამატების შემთხვევაშიც, მეთილის ან ქლორის ჩამნაცვლებლებმა გაზარდა სელექტორების ქირალური გამოცნობის უნარი [73].

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 შიგა- მოლეკულურ კავშირებში ჩართული კარბამატის ჯგუფებისა და საანალიზო ნივთიერებებთან ურთიერთობისთვის თავისუფალი NH ჯგუფების კარგი ბალანსის მისაღწევად [73-74].

2. ექსპერიმენტული ნაწილი

ჩატარებულ იქნა სულკონაზოლის დაჟანგვის რეაქცია შემდეგი სქემის მიხედვით.



ნახ. 1.7 სულკონაზოლის დაჟანგვის რეაქცია სულკონაზოლის სულფოქსიდადმდე

2.1 სულკონაზოლის სულფოქსიდის სინთეზი

303.7 გ (0.659 მმოლი) სულკონაზოლი გავხსენით 100 მლ ქლოროფორმში და მრგვალძირა კოლბით მოვათავსეთ ყინულის აბაზანაზე, მაგნიტულ სარეველაზე. სარეაქციო არის ტემპერატურა მივიყვანეთ 0 ° C-მდე და მუდმივი მორევის პირობებში, წვეთ-წვეთობით დავამატეთ 113.72 გ (0.659 მმოლი) 77 %-იანი 3-ქლორპერბენზოის მჟავას ხსნარი 40 მლ ქლოროფორმში. რეაქციის მსვლელობა შევამოწმეთ თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიით 1 და 3 საათის გასვლის შემდეგ. ქრომატოგრაფიულ ფირფიტაზე ჩანდა საწყისი ნივთიერების ლაქა, შესაბამისად, სარეაქციო არე დავტოვეთ კიდევ დამატებით 24, და საბოლოოდ 48 საათის განმავლობაში.

სარეაქციო არე დავამუშავეთ ნატრიუმის ჰიდროკარბონატის ნაჯერი ხსნარით და გავაკეთეთ სამჯერადი ექსტრაქცია ქლოროფორმით. ორგანული ფაზა შევავროვეთ და გავაშრეთ უწყლო ნატრიუმის სულფატით, გავფილტრეთ და ამოვაშრეთ როტაციული ამორთქლებლით.

მიღებული ნივთიერების სისუფთავე შევამოწმეთ თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიით (ნ-ჰექსანი : ეთილაცეტატი 1:4). ქრომატოგრაფიულ ფირფიტაზე მივიღეთ ორი განსხვავებული ლაქა.

მიღებული ნაერთის გასასუფთავებლად გამოვიყენეთ სვეტური ქრომატოგრაფია (ნ-ჰექსანი : ეთილაცეტატი 1:4). ნარევის დაყოფის შედეგად მიღებული იქნა ა და ბ ნივთიერება. ა) საწყისი სულკონაზოლი რომელიც არ გარდაიქმნა რეაქციის მსვლელობისას და ბ) სულკონაზოლის ოქსიდი - 220 მგ, მოყვითალო ფერის ზეთოვანი ნივთიერება (რეაქციის გამოსავლიანობა 73 %).

მიღებული ა და ბ ნივთიერებების იდენტიფიცირების მიზნით ჩატარებული იქნა სპექტროსკოპული და ქრომატოგრაფიული ანალიზი.

2.2 გამოყენებული რეაქტივები და აპარატურა

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.

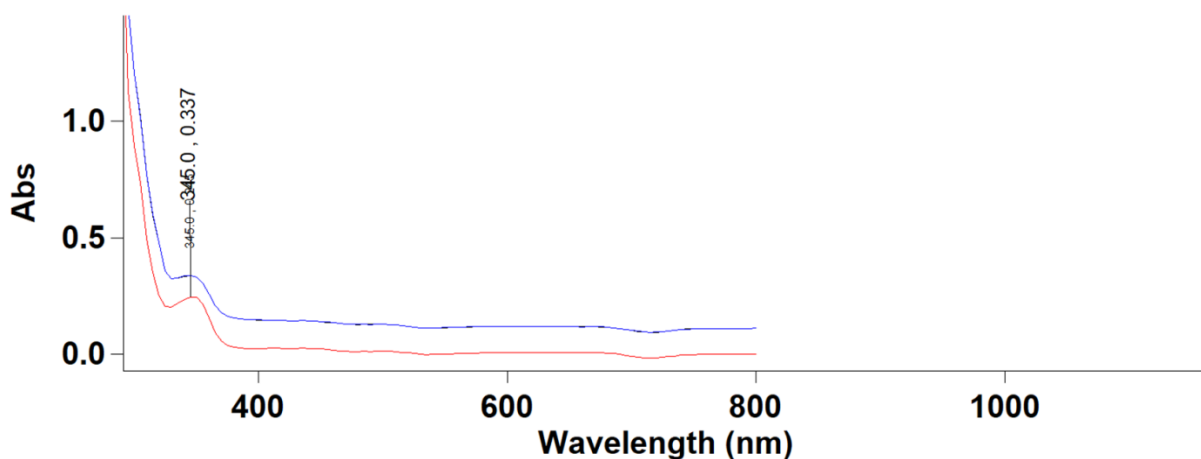
3. შედეგები და განსჯა

3.1 ნივთიერების სპექტროსკოპული ანალიზი

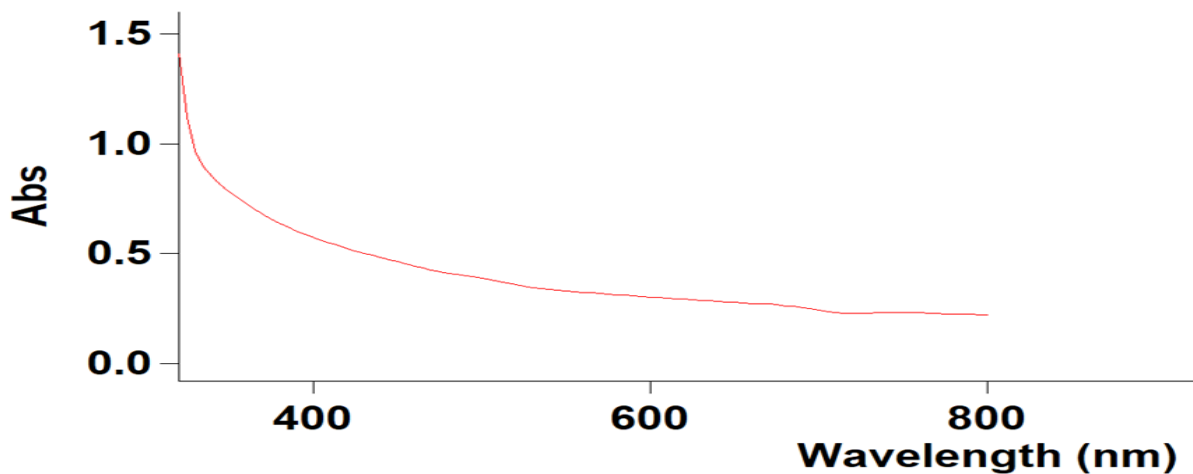
3.1.1 ულტრაიისფერი და ხილული სპექტომეტრია - UV-Vis

ულტრაიისფერი-ხილული სპექტრის გადაღებამ კიდევ ერთხელ დაგვიდასტურა ის ფაქტი, რომ მიღებული ა ნივთიერება არის საწყისი ნივთიერება - სულკონაზოლი.

სულკონაზოლისა და ა ნივთიერების შთანთქმის მაქსიმუმები ერთმანეთს დაემთხვა როგორც ნაჩვენებია მოცემულ სპექტრზე.



ბ ნივთიერების სპექტრს აქვს შემდეგი სახე :

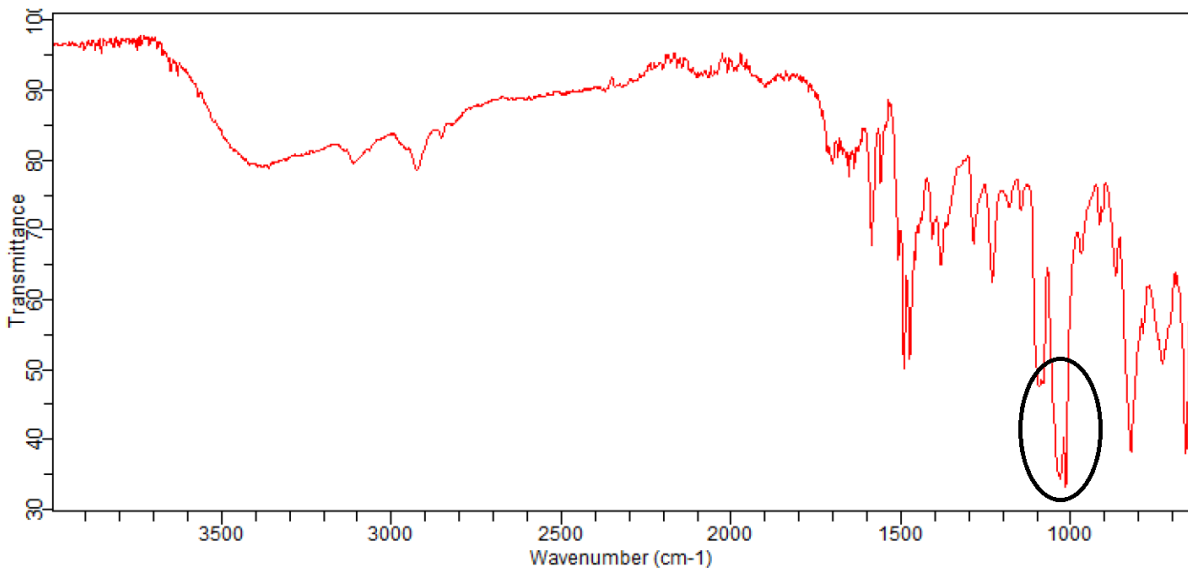
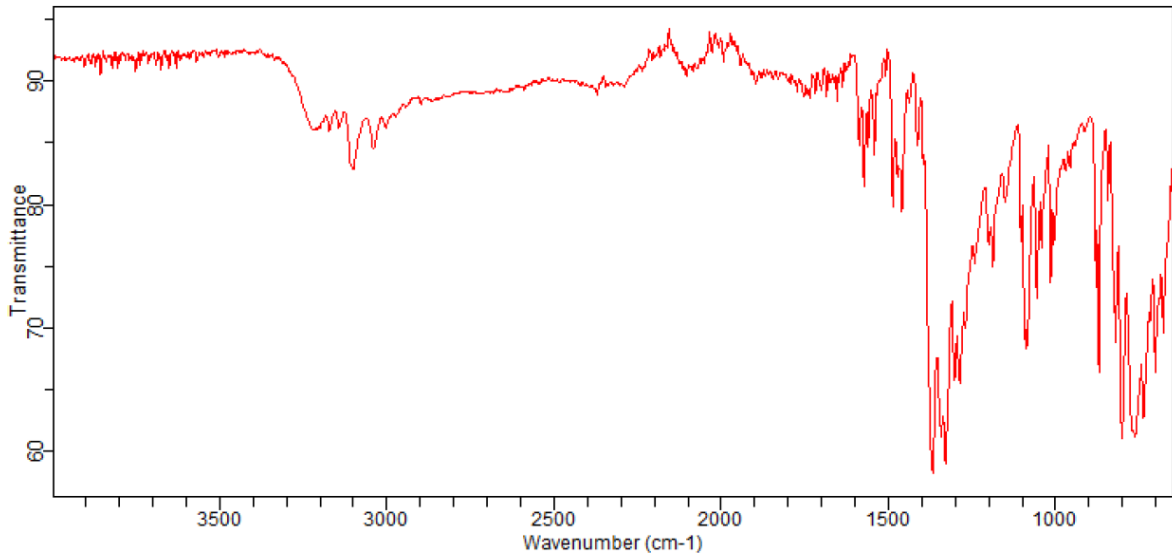


3.1.2 ინფრაწითელი სპექტროსკოპია

S=O ბმის წარმოქმნის დადასტურების მიზნით გამოყენებული იქნა ინფრაწითელი სპექტროსკოპია.

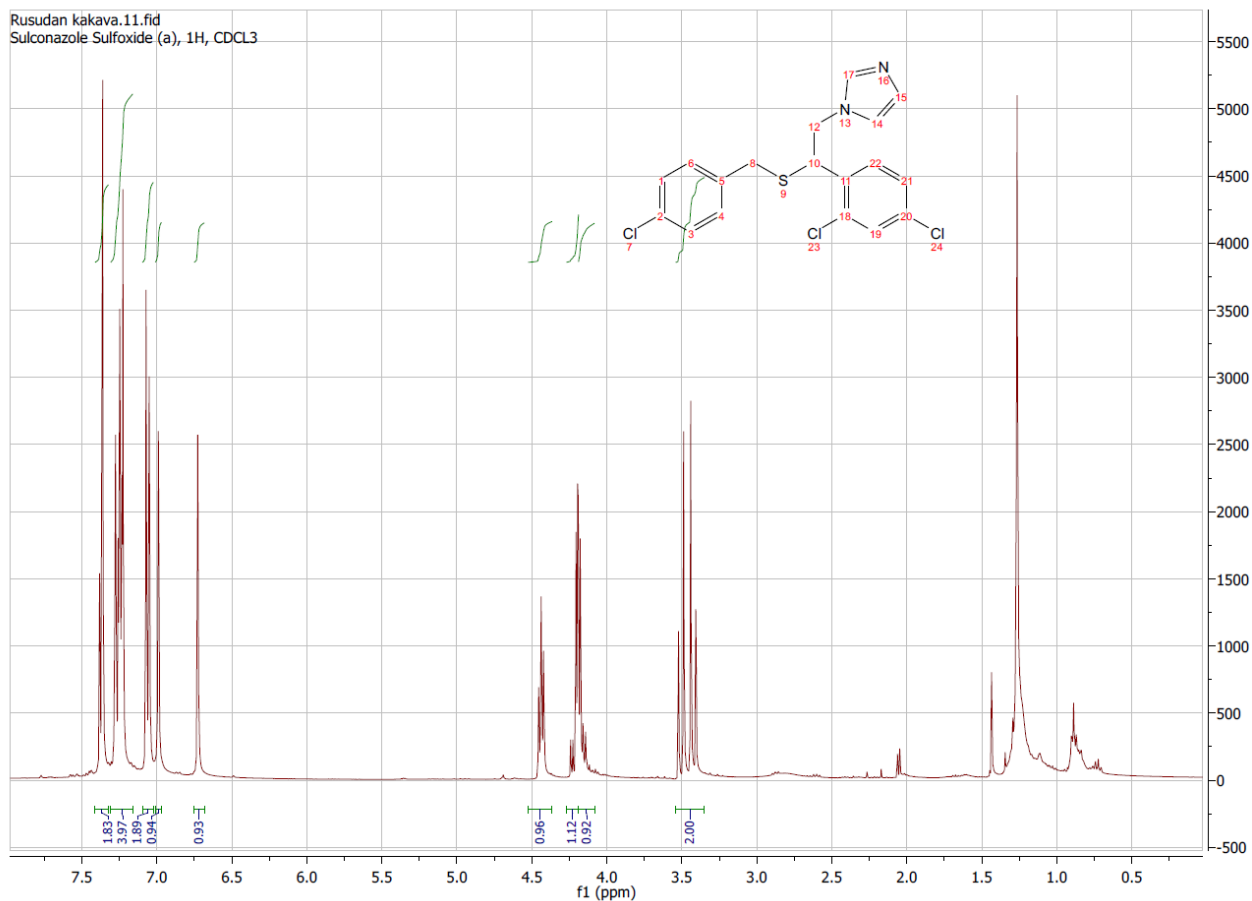
ქვემოთ მოცემულია საწყისი ნივთიერებისა და მიღებული ბ ნივთიერების იწ სპექტრები. ამ უკანასკნელის სპექტრზე კი შეინიშნება შთანთქმა 1030-1070 cm^{-1} უბანში.

მოცემულმა სპექტრმა დაადასტურა S=O ბმის წარმოქმნა .



3.1.3 ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსული სპექტროსკოპია

პროტონული მაგნიტურ რეზონანსული სპექტროსკოპიით გაანალიზებული იქნა მიღებული ა (სულკონაზოლი) და ბ (სულკონაზოლის სულფოქსიდი) ნივთიერებები. სპექტრების გაანალიზების შედეგად დაფიქსირებული იქნა გოგირდის ატომთან მიერთებული ჟანგბადატომის გავლენა მეზობელი მეთილენური და მეთინური ჯგუფების წყალბადატომების ქიმიურ წანაცვლებაზე.



ა ნივთიერების (სულკონაზოლის) სპექტრზე C8, C10, C12 ნახშირბადატომთან მყოფი პროტონების სიგნალები ჩანს შესაბამისად 3.5, 4.2 და 4.4 ვმნ-ში.

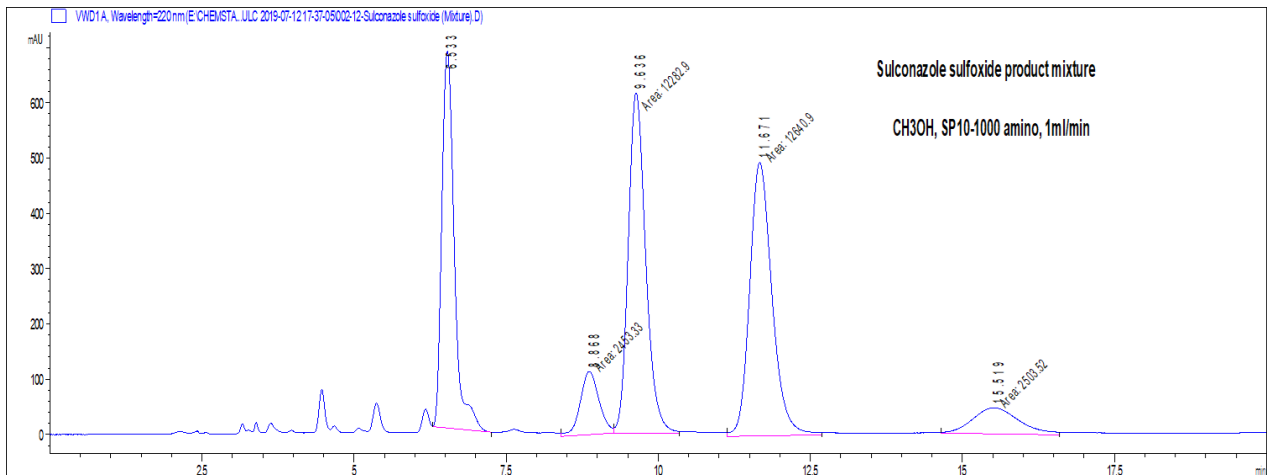
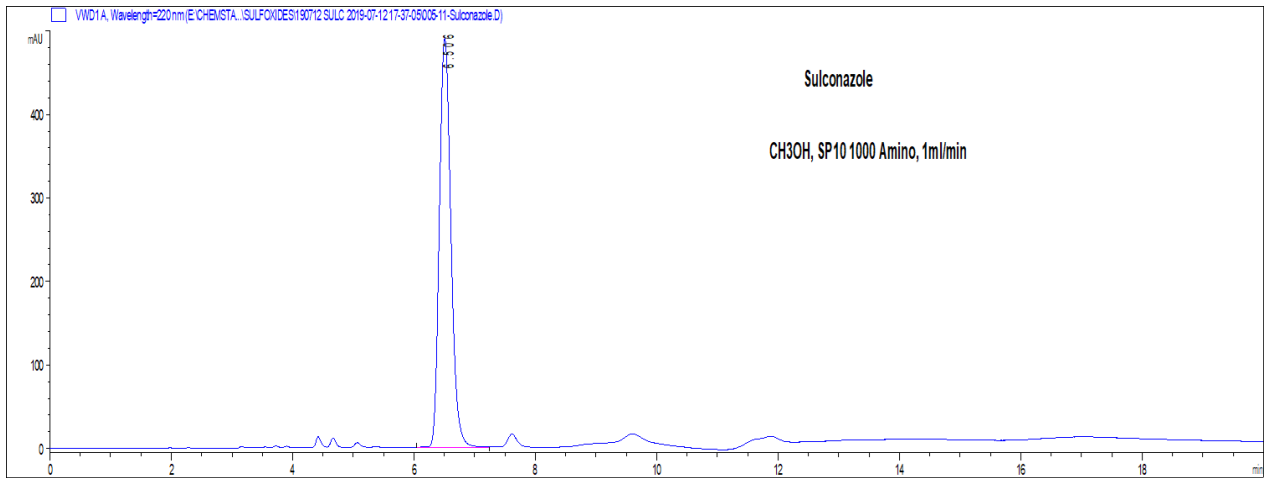
ხოლო ბ ნივთიერების (სულკონაზოლის სულფოქსიდი) სპექტრზე იგივე პროტონების სიგნალები წანაცვლებულია სუსტი ველის უბანში, რაც გამოიწვია სულფინილის ჯგუფის ფორმირებამ. კერძოდ, ელექტროუარყოფითი ჟანგბადატომის მიერთებით მოხდა მოცემული პროტონების ეკრანირების შემცირება.

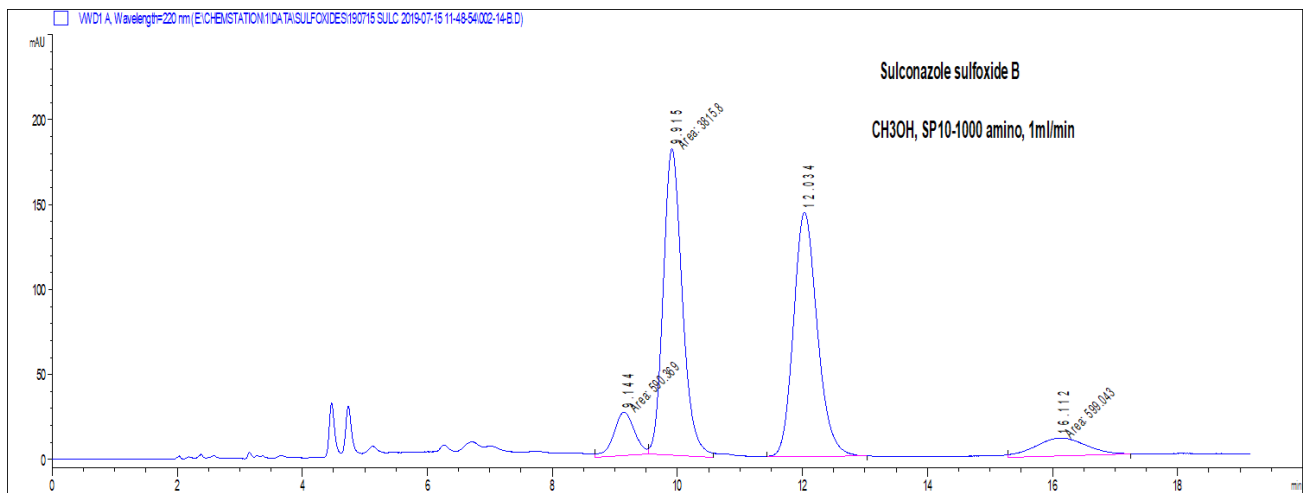
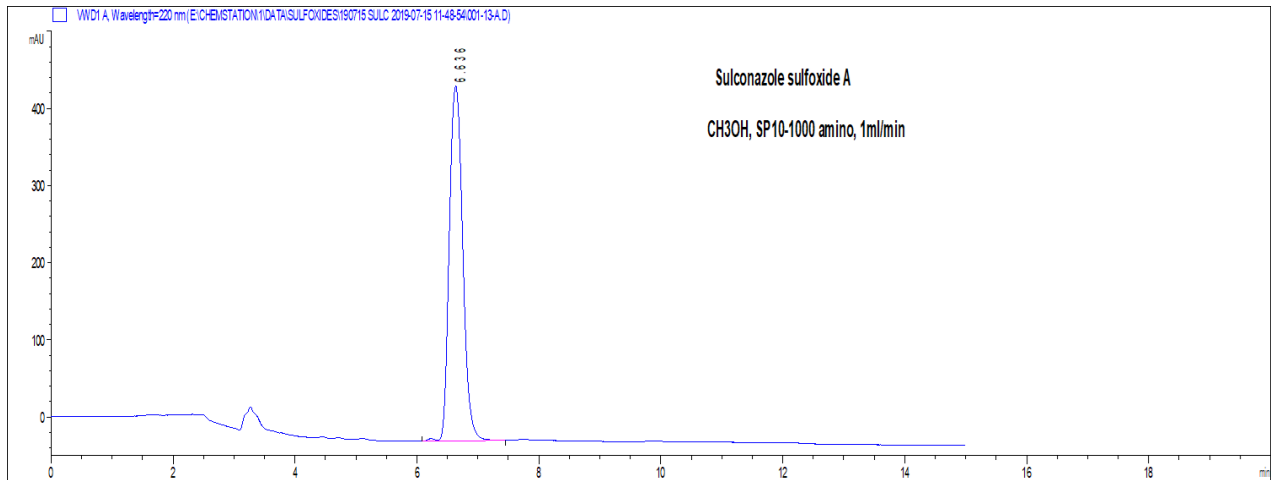
3.2 ნივთიერების ქრომატოგრაფიული ანალიზი

3.2.1 ნარევის დაყოფის შედეგად მიღებული ნივთიერებების ქრომატოგრაფიული ანალიზი

როგორც საწყისი, ასევე მიღებული პროდუქტის ნარევი და სვეტური ქრომატოგრაფიით გასუფთავების შედეგად მიღებული ნივთიერებები გავაანალიზეთ SP10 სვეტზე.

SP10 სვეტი მოძრავი ფაზა მეთანოლი





საწყისი ნივთიერება სულკონაზოლი გამოსვლის დროით 6.5 წთ ასახულია პირველ ქრომატოგრამაზე. მეორე ქრომატოგრამაზე ნაჩვენებია მიღებული პროდუქტის ნარევი, სადაც ჩანს საწყისი ნივთიერება და მასთან ერთად 4 დიასტერეოიზომერი. რეაქციის პროდუქტის ნარევის დაყოფის შედეგად მიღებული ა და ბ ნივთიერებების ქრომატოგრამები კი მოცემულია შესაბამისად მე-3 და მე-4 ქრომატოგრამაზე. მე-3 ქრომატოგრამაზე მიღებული პიკის შეკავების დრო ემთხვევა სულკონაზოლის შეკავების დროს, ხოლო მე-4 ქრომატოგრამაზე ჩანს მიღებული სულკონაზოლის სულფოქსიდის 4 სტერეოიზომერი.

3.2.2 ქირალური სელექტორის სტრუქტურის გავლენა შეკავების ფაქტორსა და ენანტიოსელექტივობაზე

ქირალური სელექტორის სტრუქტურასა და მის ენანტიომერულ გარჩევითობას შორის კავშირის დასადგენად გამოყენებულ იქნა 10 პოლისაქარიდული ბუნების ქირალური სელექტორი. მათგან 7 არის ცელულოზას ნაწარმი, 3 კი ამილოზას ნაწარმი. ქრომატოგრაფიული ანალიზის შედეგად მიღებული პარამეტრები გათვლილია და მოცემულია ცხრილში 1 და 2.

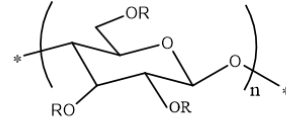
სულკონაზოლის სულფოქსიდი (ბ) მეთანოლი								
ქირალური სელექტორები		t0	t1	t2	k1	k2	α	შენიშვნა
1	ცელულოზა ტრის(4-მეთილბენზოატი)	3	5.611	5.911	0.87033333	0.97033	1.11	
2	ცელულოზა ტრის(3,5-დიმეთილფენილკარბამატი)	3	6.651	8.568	1.217	1.856	1.53	
3	ცელულოზა ტრის(3-ქლორ, 4-მეთილფენილკარბამატი)	3	11.22	12.71	2.74	3.23667	1.18	
4	ცელულოზა ტრის(3,5-დიქლორმეთილფენილკარბამატი)	3	8.909	9.116	1.96966667	2.03867	1.04	
5	ცელულოზა ტრის(4-ქლორ, 3-მეთილფენილკარბამატი)	3	12.199	15.092	3.06633333	4.03067	1.31	
6	ამილოზა ტრის(3,5-დიმეთილფენილკარბამატი)	3	6.298	7.022	1.09933333	1.34067	1.22	
7	ამილოზა ტრის(3-ქლორ, 6-მეთილფენილკარბამატი)	3	4.722	5.013	0.574	0.671	1.17	
8	ამილოზა ტრის(3-ქლორ, 5-მეთილფენილკარბამატი)	3	9.915	12.031	2.305	3.01033	1.31	
9	ცელულოზა ტრის(3-ქლორ, 5-მეთილფენილკარბამატი)	3	10.103	11.448	2.36766667	2.816	1.19	
10	ცელულოზა ტრის(3,4-დიმეთილმეთილფენილკარბამატი)	3	7.352	7.75	1.45066667	1.58333	1.09	

ცხრილი 1

სულკონაზოლის სულფოქსიდი (ბ) აცეტონიტრილი							
ქირალური სელექტორები		t0	t1	t2	k1	k2	α
1	ცელულოზა ტრის(4-მეთილბენზოატი)	3	4.376	4.376	0.46	0.46	1.00
2	ამილოზა ტრის(3,5-დიმეთილფენილკარბამატი)	3	11.512	19.56	2.84	5.52	1.95
3	ამილოზა ტრის(3-ქლორ, 6-მეთილფენილკარბამატი)	3	15.054	15.054	4.02	4.02	1.00
4	ამილოზა ტრის(3-ქლორ, 5-მეთილფენილკარბამატი)	3	18.446	30.755	5.15	9.25	1.80

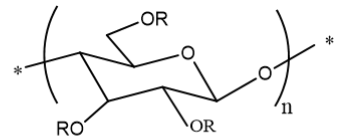
ცხრილი 2

ცელულოზას საფუძველზე დამზადებული
ქირალური სელექტორები



N	სვეტი	ქირალური სელექტორების სახელწოდებები	სტრუქტურა
1	ცელულოზა-1	ცელულოზა ტრის(3,5-დიმეთილფენილკარბამატი)	
2	ცელულოზა-2	ცელულოზა ტრის(3-ქლორ, 4-მეთილფენილკარბამატი)	
3	ცელულოზა-3	ცელულოზა ტრის(4-მეთილბენზოატი)	
4	ცელულოზა-4	ცელულოზა ტრის(4-ქლორ, 3-მეთილფენილკარბამატი)	
5	iSP5	ცელულოზა ტრის(3,5-დიქლორმეთილფენილკარბამატი)	
6	iSP11	ცელულოზა ტრის(3-ქლორ, 5-მეთილფენილკარბამატი)	
7	-	ცელულოზა ტრის(3,4-დიმეთილმეთილფენილკარბამატი)	

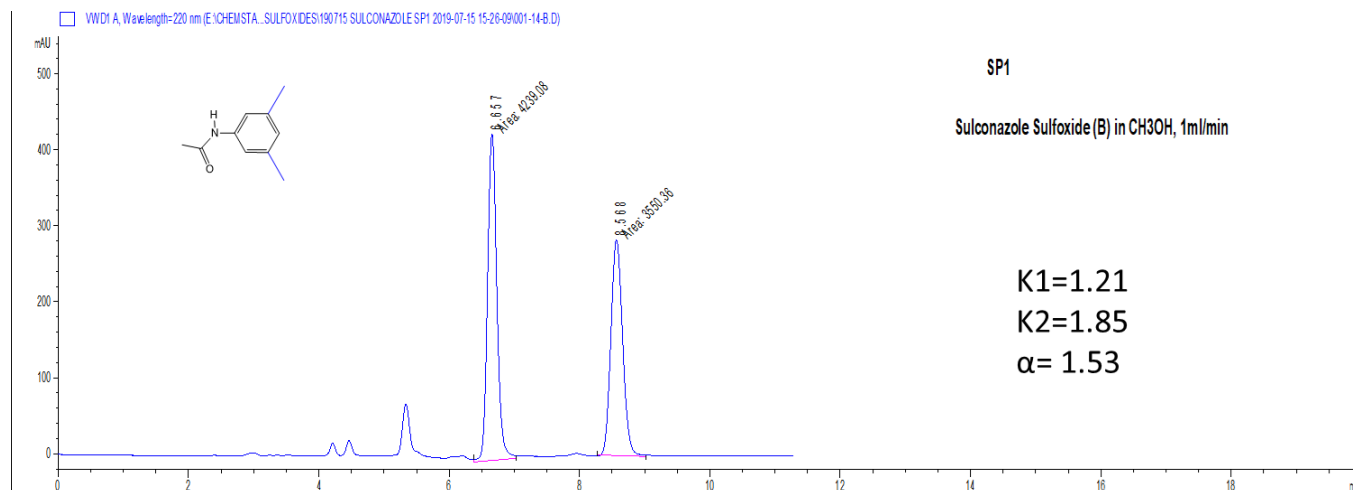
ამილოზას საფუძველზე დამზადებული
ქირალური სელექტორები

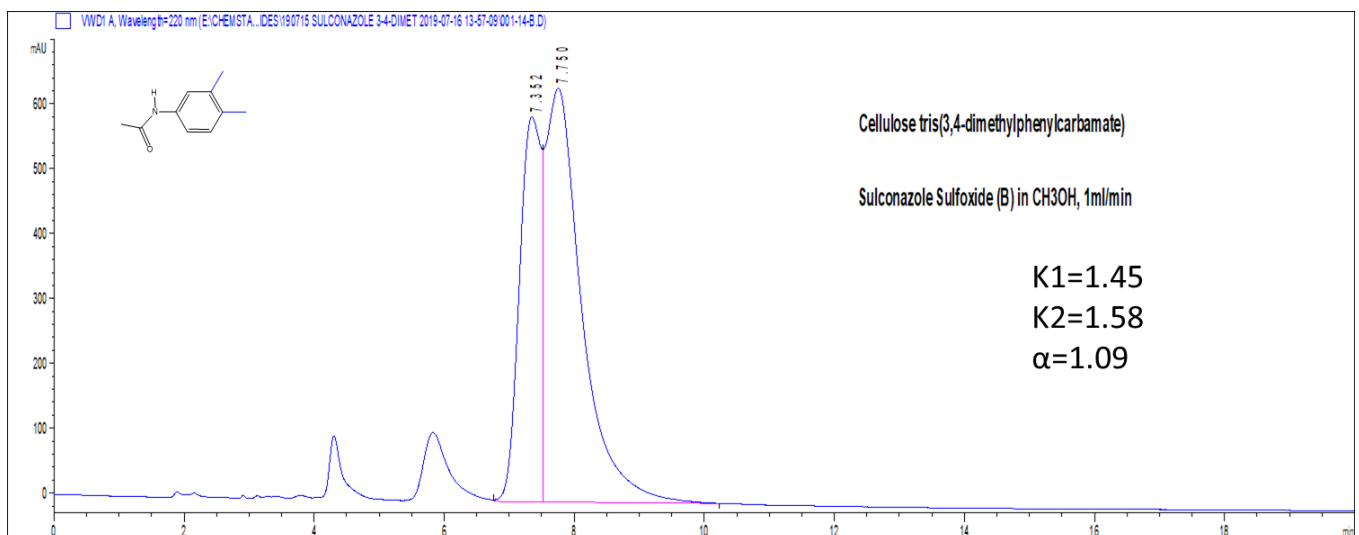
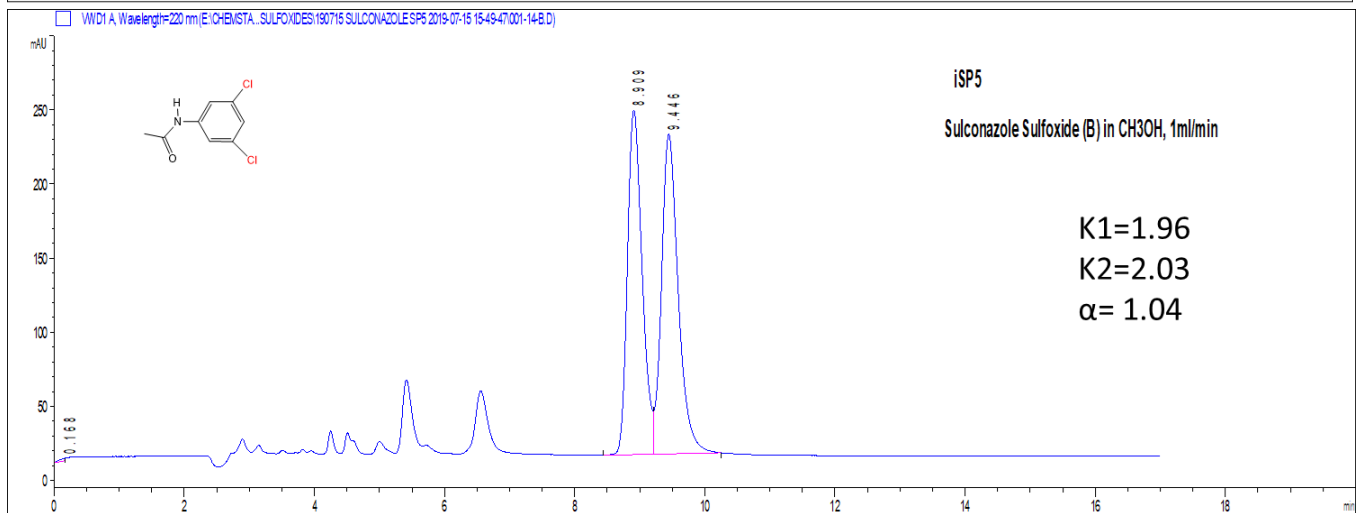
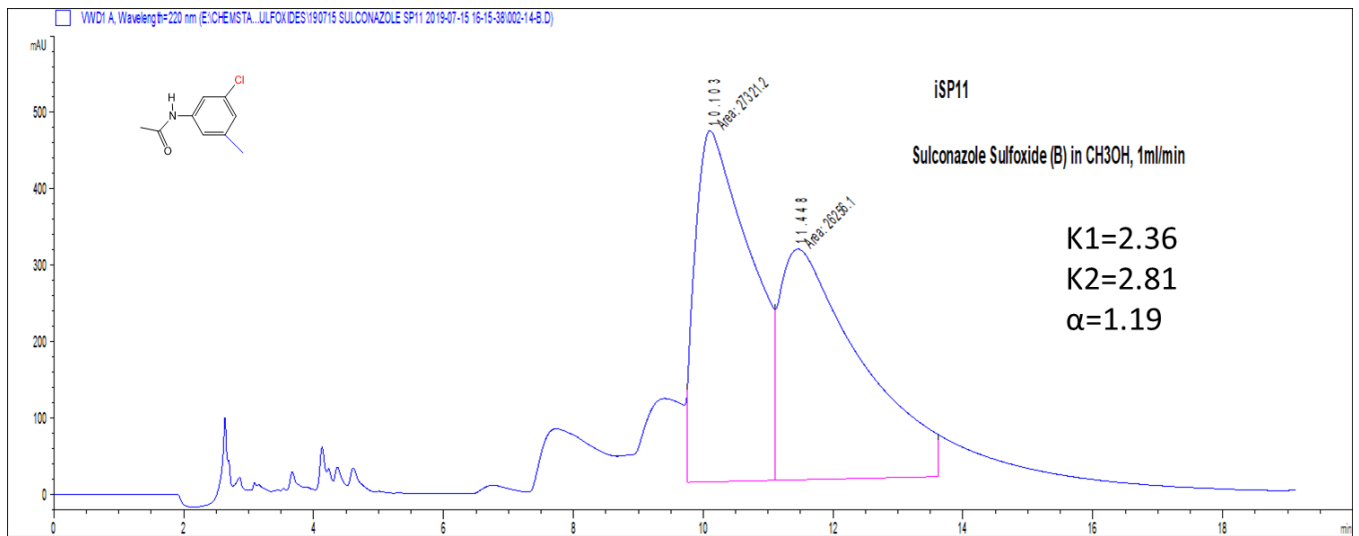


N	სვეტი	ქირალური სელექტორების სახელწოდებები	სტრუქტურა
1	ამილოზა-1	ამილოზა ტრის(3,5-დიმეთილფენილკარბამატი)	
2	ამილოზა-2	ამილოზა ტრის(3-ქლორ, 6-მეთილფენილკარბამატი)	
3	SP10	ამილოზა ტრის(3-ქლორ, 5-მეთილფენილკარბამატი)	

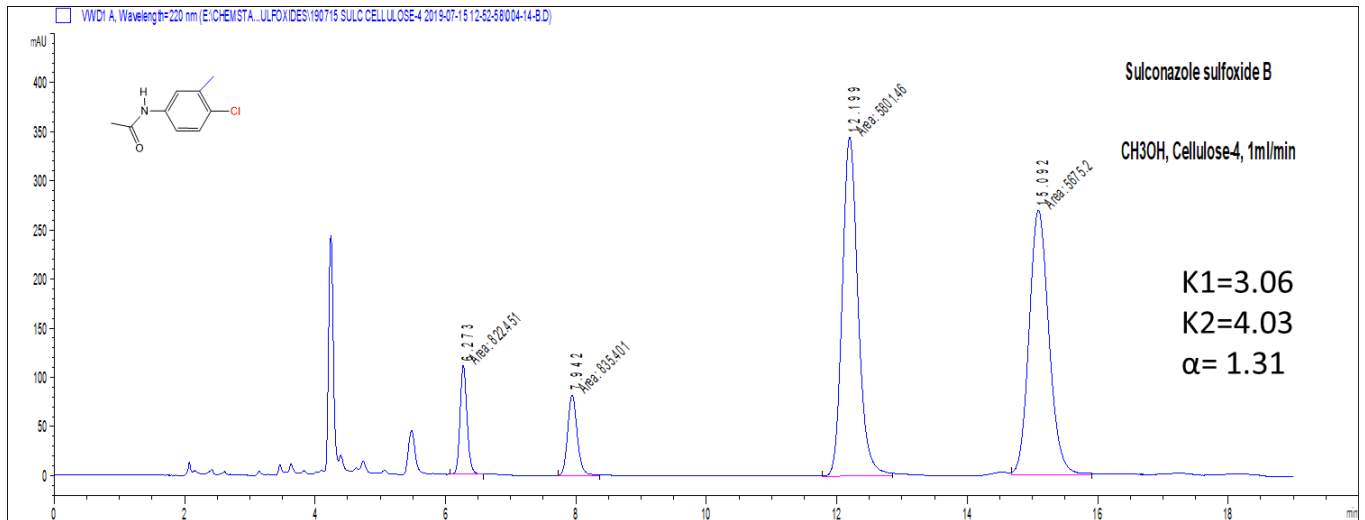
მიღებული სულკონაზოლის სულფოქსიდის ქრომატოგრაფიული ანალიზის დროს აღმოჩნდა, რომ ქირალური სელექტორების სტრუქტურის ცვლილება მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს როგორც შეკავების ფაქტორზე, ასევე ენანტიოსელექტივობაზე.

ქვემოთ მოყვანილია ქრომატოგრამები სადაც ნაჩვენებია თითოეული სვეტზე ნივთიერების დაყოფის ქრომატოგრაფიული მახასიათებლები. საწყის ეტაპზე განვიხილოთ სტაციონარული ფაზა- ცელულოზა ტრის(3,5-დიმეთილფენილკარბამატი), მოზრავი ფაზა მეთანოლი. ჩამნაცვლებლის როლში დიმეთილის ჯგუფის არსებობისას ენანტიომერული დაყოფა იყო მოცემულ შემთხვევაში საუკეთესო. ელექტროდადებითი მეთილის რადიკალის შეცვლამ ელექტროუარყოფითი ქლორის რადიკალით დაყოფა საგრძნობლად გააუარესა და α 1.53 დან 1.19-მდე შემცირდა. ორივე რადიკალის ელექტროუარყოფითი ქლორით შეცვლის დროს კი ვერ იქნა მიღწეული ფუძისეული დაყოფა და α 1.04 გახდა.



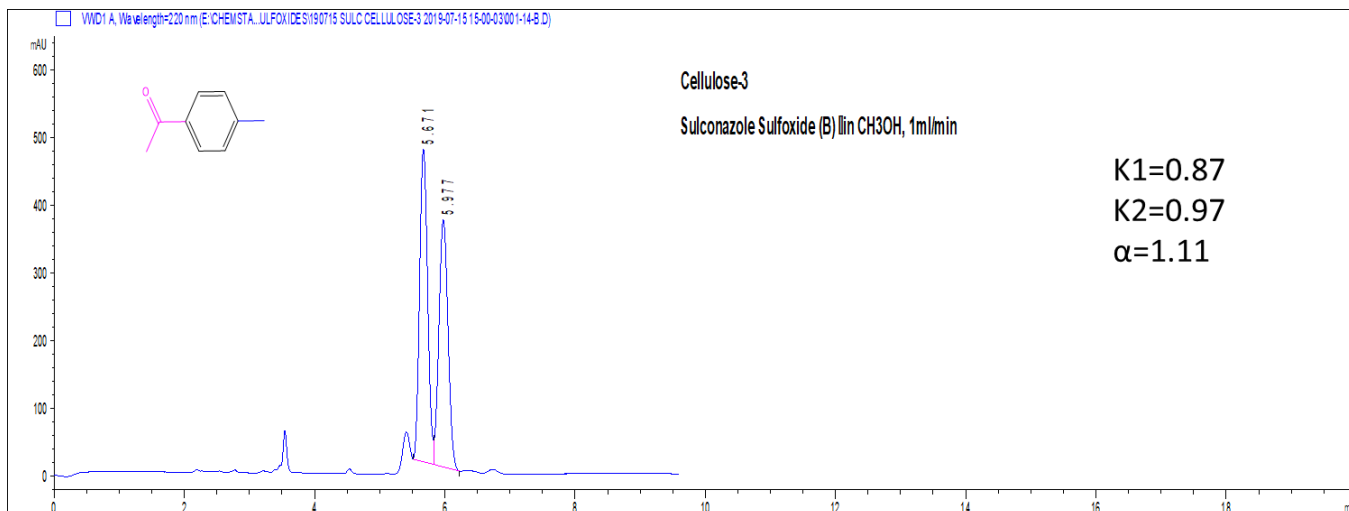


ცელულოზა ტრის(3,5-დიმეთილფენილკარბამატი) სტაციონარული ფაზის შეცვლამ ცელულოზა ტრის(3,4-დიმეთილმეთილფენილკარბამატი)-ით ანუ მეთილის რადიკალის ერთი პოზიციით გადანაცვლებამ, ასევე გამოიწვია ენანტიოსელექტივობის სიდიდის მკვეთრი გაუარესება, α შემცირდა 1.09 -მდე.

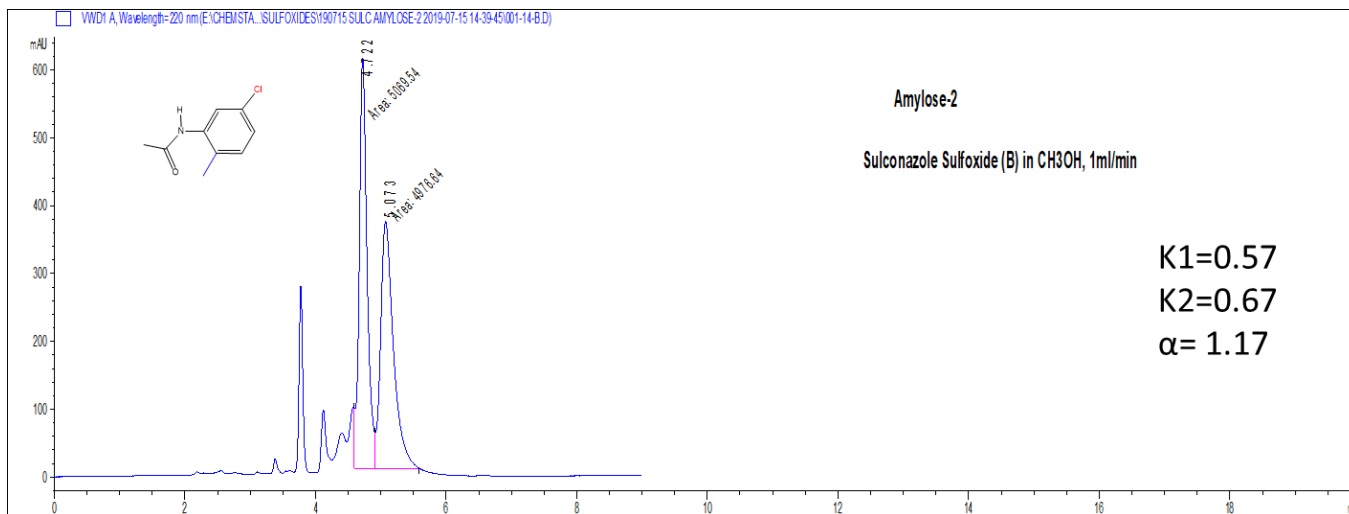


ცელულოზა ტრის(3,4-დიმეთილმეთილფენილკარბამატი)- ის მე-4 პოზიციაში მეთილის რადიკალის ცვლილებით ელექტროუარყოფითი ქლორის ატომით კი დაყოფა პირიქით გააუმჯობესა და α 1.31 მდე გაიზარდა .

ცელულოზას ნაწარმებიდან სტაციონარულ ფაზად გამოყენებულ იქნა ასევე ცელულოზა-3 - ცელულოზა ტრის(4-მეთილბენზოატი) რომელიც სტრუქტურულად საკმაოდ განსხვავდება დანარჩენებისაგან, ბენზოლის ბირთვთან არსებული ჟანგბადი ამინისგან განსხვავებით უკვე აღარ მონაწილეობს წყალბადური ბმების წარმოქმნაში და შესაბამისად შეკავების ფაქტორის მაჩვენებლებიც მცირეა $K1=0.87$ $K2=0.97$ და დაყოფის ფაქტორიც შემცირებულია $\alpha=1.11$.



საკვლევი ნივთიერება გაანალიზებული იქნა ასევე ამილოზას ბაზაზე დამზადებულ შემდეგ სტაციონარულ ფაზაზე ამილოზა ტრის(3-ქლორ, 6-მეთილფენილკარბამატი) სადაც დაყოფის ფაქტორისა და სელექტივობის მაჩვენებლები ორივე შედარებით დაბალია.

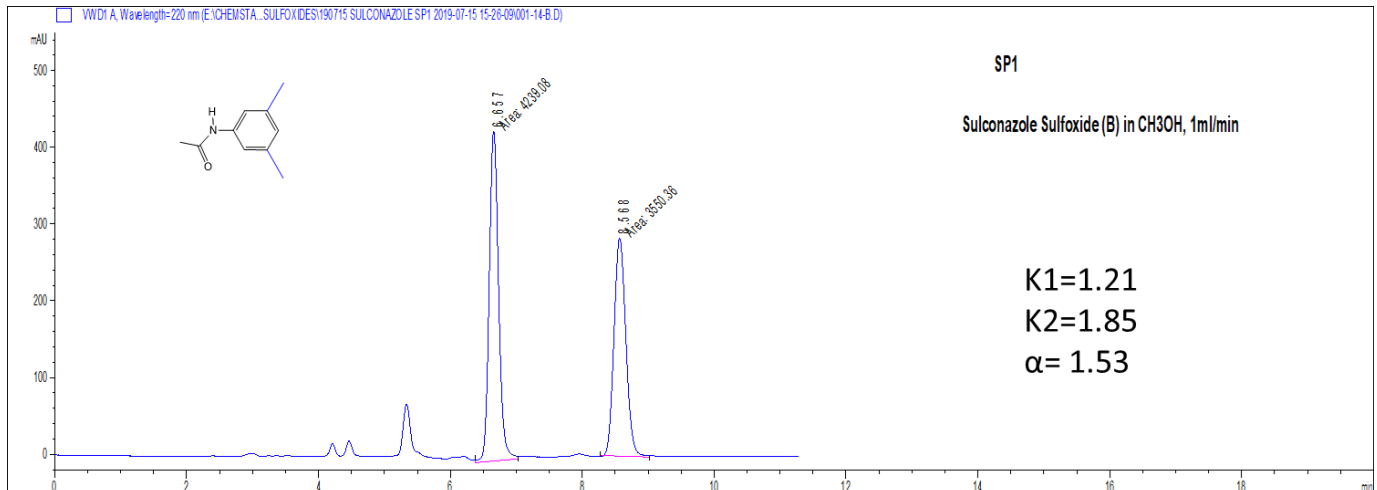
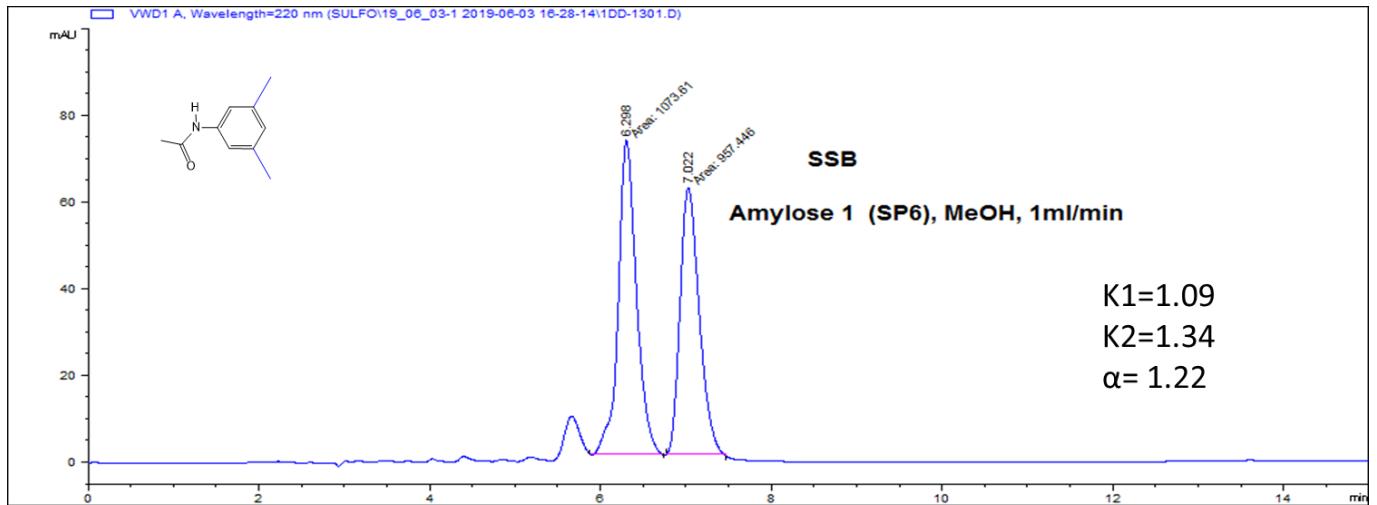


დანარჩენი ქრომატოგრამები ამილოზას ნაწარმებზე მოყვანილია შემდეგ ქვეთავში.

3.2.3 ქირალური სელექტორის ძირითადი ჯაჭვის ბუნების გავლენა ენანტიოსელექტივობაზე

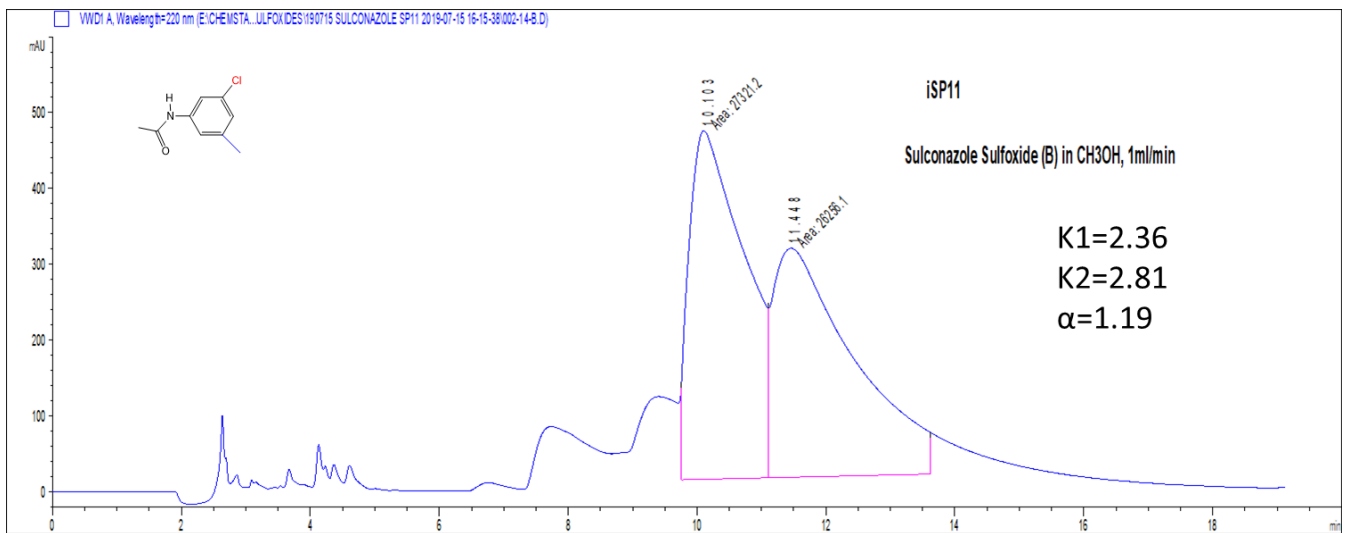
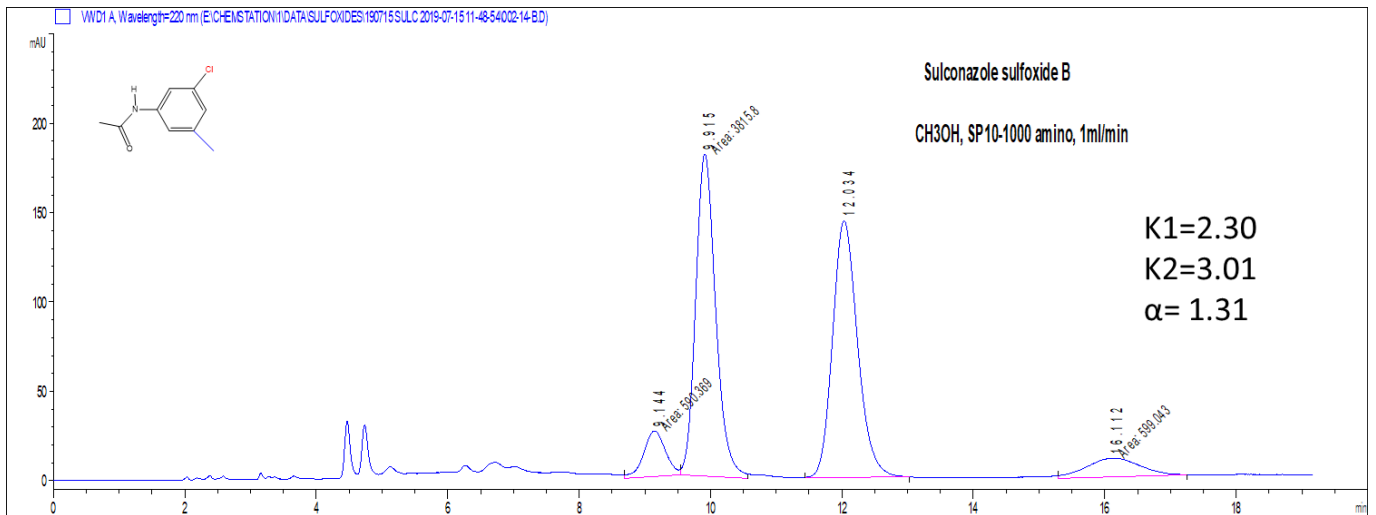
ქვემოთ მოცემულ ქრომატოგრამებზე შეგვიძლია დავინახოთ თუ რა გავლენა იქონია დაყოფის მაჩვენებლებზე ერთი და იგივე ჩამნაცვლებელი ჯგუფების, მაგრამ განსხვავებული ძირითადი ჯაჭვის არსებობამ სტაციონარულ ფაზაში .

პირველ შემთხვევაში ნაჩვენებია განსხვავება ამილოზა ტრის(3,5-დიმეთილფენილკარბამატი)-სა და ცელულოზა ტრის(3,5-დიმეთილფენილკარბამატი)-ს შორის:



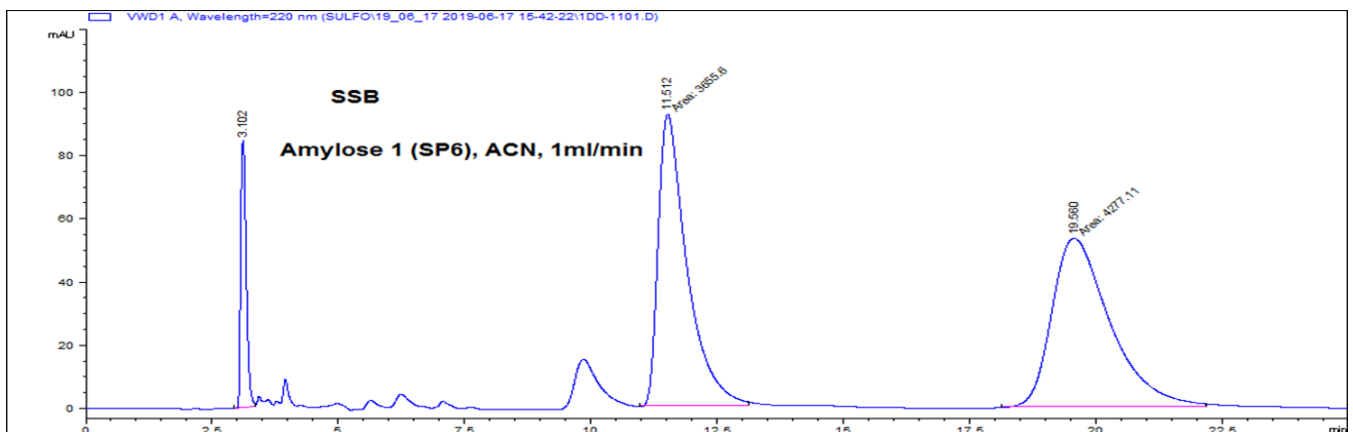
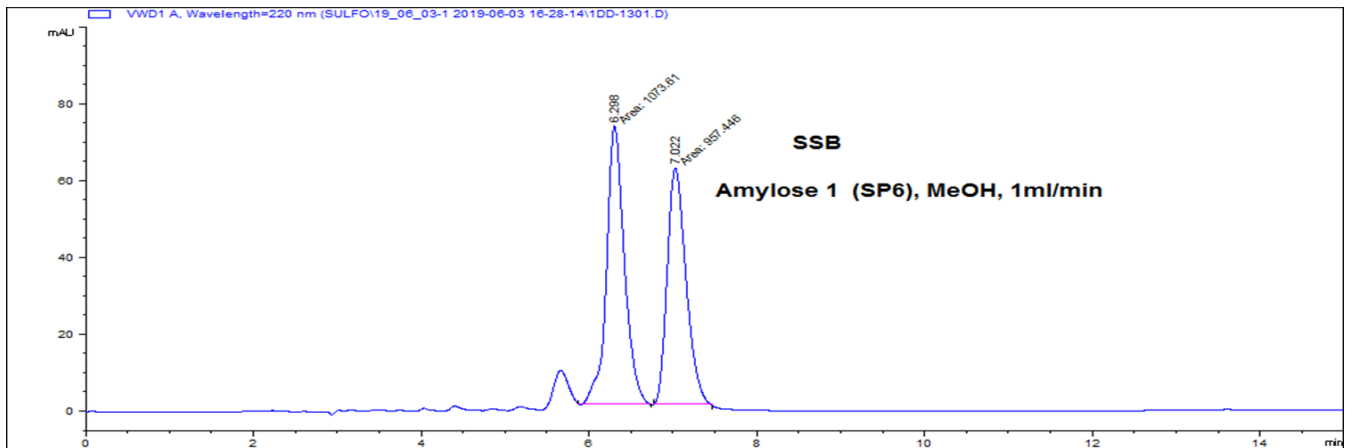
შედეგებიდან ჩანს, დაყოფის მაჩვენებლები ცელულოზა-1-ის შემთხვევაში გაუმჯობესებულია.

თუმცა ქვემოთ მოცემულ ქრომატოგრამებზე სურათი აბსოლუტურად განსხვავებულია. ამ შემთხვევაში უკეთესი დაყოფა გვაქვს ამილოზა ტრის(3-ქლორ, 5-მეთილფენილკარბამატზე) ცელულოზა ტრის(3-ქლორ, 5-მეთილფენილკარბამატთან) შედარებით .



3.2.4 მოძრავი ფაზის შედგენილობის გავლენა შეკავების ფაქტორსა და ენანტიოსელექტივობაზე

ქვემოთ მოცემულ ქრომატოგრამაზე ნაჩვენებია სულკონაზოლის სულფოქსიდის ენანტიომერული დაყოფის შედარება მეთანოლის და აცეტონიტრილის მოძრავ ფაზაში, სვეტზე ამილოზა-1. როგორც შედეგებიდან ჩანს, მეთანოლის მოძრავ ფაზაში ენანტიოსელექტივობის მნიშვნელობამ 1.22 შეადგინა, აცეტონიტრილის მოძრავ ფაზაში კი - 1.95. 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 ($K_1=2.84$ და $K_2=5.52$) გაცილებით მაღალია მეთანოლის ფაზასთან შედარებით ($K_1=1.09$ და $K_2=1.34$).



დასკვნა

- ✓ დასინთეზებულია ნივთიერება სულკონაზოლის სულფოქსიდი.
- ✓ მიღებული ნივთიერების იდენტიფიკაციის მიზნით გამოყენებულია ელექტრონული, ინფრაწითელი და ბირთვულ მაგნიტური რეზონანსული სპექტროსკოპია. რითაც დადასტურებულია სულკონაზოლის სულფოქსიდის მიღება.
- ✓ შესწავლილია დასინთეზებული ქირალური სულფოქსიდის ენანტიომერების დაყოფა მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიით.
 - ✓ შესწავლილია ქირალური სელექტორის სტრუქტურის გავლენა ენანტიომერების შეკავების ფაქტორსა და ენანტიოსელექტივობაზე.
 - ✓ შესწავლილია ქირალური სელექტორის სტრუქტურის გავლენა ენანტიომერების შეკავების ფაქტორსა და ენანტიოსელექტივობაზე.

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. Stereochemistry of Carbon Compounds, Eliel E.L., New York: McGraw-Hill Book Company, Inc.; 1962, 486;
5. Stereochemistry of Organic Compounds, Eliel E.L., Wilen SH.. New York: Wiley; 1994, 1267;
6. Baltimore Lectures on Molecular Dynamics and the Wave Theory of Light, Kelvin L., London: Cambridge University Press Warehouse, 1904, 732;
7. 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;
8. Bonner, W.A., Origins of Chiral Homogeneity in Nature. Topics in Stereochemistry, 1988, 18, 1-96;
9. Maureen R. A., Cover Story: Chiral Roundup, Chem Eng News, 2002, 80, 23, 43- 50;
10. 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;
11. Chirality in Natural and Applied Science, Lough W.J, Wainer I.W.: New Jersey, Blackwell Science; 1st edition; 2002, 336;
12. The Development of Modern Chemistry, Ihde, A. J., New York: Harper & Row, 1964, 401;
13. Cahn R.S, Ingold C.K., Prelog V., The specification of asymmetric configuration in organic chemistry. Experientia 1956, 12:81-124;
14. ორგანული ქიმია, არზიანი ბ., თბილისი, გამომცემლობა ინტელექტი, 2008, 245;
15. Cotton H. Elebring T. Larson M. Li L. Sorensen H. Uge S.Von. Asymmetric synthesis of esomeprazole, Tetrahedron: Asymetry. 2002. Issue 11. 3819-3825.
16. Reversal of Fortune: How a vilified drug became a life-saving agent in the "war" against cancer - Onco'Zine - The International Cancer Network Nov 30, 2013.
17. The Chemical Industry. Heaton C. A. London UK. Springer. 1994. 385

18. Liu J.T. Liu R.H. Enantiomeric composition of abused amine drugs: chromatographic methods of analysis and data interpretation. *Journal of Biochemical and Biophysical Methods*. 2002. Issue 54 (1-3). 115-146.
19. Lin JH, Lu AYH., Role of Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Discovery and Development. *Pharmacological Reviews*, 1997, 49(4), 403-449;
20. McConalhy J, Owens MJ. Stereochemistry in drug action. *Journal of Clinical Psychiatry – Primary Care Companion*, 2003, 5(2), 70-73;
21. უჯრედული ბიოლოგია ბიოტექნოლოგიებისთვის (ადაპტირებული თარგმანი), სტენლი შ., თბილისი, თბილისის უნივერსიტეტის გამომცემლობა, 2013;
22. ბიორგანული ქიმიის მოკლე კურსი, გახაკიძე რ., სიღამონიძე ნ., თბილისი, თბილისის უნივერსიტეტის გამომცემლობა, 2016 ;
23. ბიოქიმია, კოშორიძე ნ., თბილისი, თბილისის უნივერსიტეტის გამომცემლობა, 2013;
24. Lippincott's illustrated reviews: Pharmacology, Clark, M. A., New Delhi, Baltimore, 2012; 608;
25. Waldeck B., Three-dimensional pharmacology, a subject ranging from ignorance to overstatements, *Pharmacology and Toxicology*, 2003, 93, 5, 203-210;
26. Fernández, I., Khair N., Recent Developments in the Synthesis and Utilization of Chiral Sulfoxides, *Chem. Rev.* 2003, 103, 3651-3706;
27. Maccioni, A.; Montanari, F.; Secci, M.; Tramontini, M., Asymmetric synthesis and absolute configuration of some sulphoxides, *Tetrahedron Lett.* 1961, 2, 17, 607- 611;
28. Balenovic, K.; Bregant, N.; FranceticD., Oxidation of organic sulphides with optically active peroxy acids. Asymmetric synthesis of sulphoxides, *Tetrahedron Lett.* 1960, 1, 27, 20-22;
29. Madecleaire, M.Synthesis of sulfoxides by oxidation of thioethers, *Tetrahedron*, 1986, 42, 20, 5459-5495 ;
30. Kagan, H. B.; Luukas, T. O., Catalytic Asymmetric Sulfide Oxidations. *Transition Metals for Organic Synthesis*, Beller, M.; Bolm, C., Wiley, Weinheim. 2008, 479- 496;
31. Pitchen, P.; Kagan, H. B., An efficient asymmetric oxidation of sulfides to sulfoxides, *Tetrahedron Lett*, 1984, 25, 10, 1049-1052;
32. Di Furia, F.; Modena, G.; Seraglia, R. Synthesis of chiral sulfoxides by metalcatalyzed oxidation with t-butyl hydroperoxide, *Synthesis*, 1984, 325;
33. Sharpless, K. B., The discovery of asymmetric epoxidation, *Chem. Br.* 1986, 22, 38- 44;
34. Sharpless, K. B., The discovery of asymmetric epoxidation, *Chem. Br.* 1986, 22, 38- 44;

35. Pirkle, W. H.; Rinaldi, P. L., Reevaluation of the use of peroxykamphoric acid as an asymmetric oxidizing agent, *J. Org. Chem.* 1977, 42, 2080-2082;
36. 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;
37. 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;
38. 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;
39. Czarnik, A. W., Cyclodextrin-mediated chiral sulfoxidations, *J. Org. Chem.* 1984, 49, 924-927;
40. Drabowicz, J.; Mikołajczyk, M., Asymmetric Oxidation of Sulfides to Sulfoxides Catalyzed by β -Cyclodextrin, *Phosphorus Sulfur* 1984, 21, 245-248;
41. Sugimoto, T.; Kokubo, T.; Miyazaki, J.; Tanimoto, S.; Okano, M. J., Preparation of optically active aromatic sulphoxides 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;
42. 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;
43. 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;
44. 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;
45. V. Schurig, Chiral separations | Gas Chromatography, *Encyclopedia of Separation Science*, 2000, 2349-2358;
46. 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;
47. Schurig, V. Separation of enantiomers by gas chromatography. *J. Chromatogr. A* 2001, 906, 275-299;

48. Aboul-Enein HY, Ali I. Introduction. In: Chiral separations by liquid chromatography and related technologies. New York, Marcel Dekker, 2003, 1-20;
49. Taylor, D.R., Maher, K. Chiral separations by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. Sci.* 1992, 30 (3), 67–85;
50. 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;
51. Jumhawan U., Bamba T, Chapter 16 – Supercritical Fluid Chromatography, *The Application of Green Solvents in Separation Processes*, 2017, 483–516;
52. Amini A., Review: recent developments in chiral capillary electrophoresis and applications of this technique to pharmaceutical and biomedical analysis. *Electrophoresis* 2001, 22, 3107–3130;
53. ქრომატოგრაფიის საწყისები, ანდრონიკაშვილი თ., ამირხანაშვილი კ., ბურკიაშვილი ნ., თბილისი, 2009, 230;
54. *Introduction to Modern Liquid Chromatography*, Snyder L. R., Kirkland J. J., Dolan J. W., Amsterdam, Wiley, 2010, 957;
55. *Practical High-Performance Liquid Chromatography*, Meyer V. R., New Jersey, John Wiley & Sons, 2004, 426;
56. *Practical HPLC Method Development*. Snyder L. R., Kirkland J. J. and Glajch J. L., New York, Wiley-Interscience, 2nd ed., 1997, 800;
57. *Liquid Chromatography: Fundamentals and Instrumentation*, Fanali S., Haddad P. R., Poole C., Lloyd D. K., Amsterdam, Elsevier; 1 edition, 2013, 520;
58. *Chromatography, Part A: Fundamentals and Techniques, Part B: Applications*, Elsevier, Heftmann E., Amsterdam, 6th ed, 2004, 712;
59. *The Essence of Chromatography*, Poole C. F., Amsterdam, Elsevier, 2002, 936
60. *Troubleshooting LC Systems*, Dolan J. W. and Snyder L. R., New York, Humana Press, 1989, 515;
61. Y. Okamoto, T. Ikai, Chiral HPLC for efficient resolution of enantiomers *Chem. Soc. Rev.* 2008, 37, 2593-2608;
62. Y. Okamoto Chiral polymers for resolution of enantiomers *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.*, 2009, 47, 1731-1739;
63. Ikai T., Okamoto Y., Structure control of polysaccharide derivatives for efficient separation of enantiomers by chromatography *Chem. Rev.*, 2009, 109, 6077-6101;

64. 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;
65. Okamoto Y., Kawashima M., Yamamoto K., Hatada K., Useful chiral packing materials for high-performance liquid chromatographic resolution cellulose 127 triacetate and tribenzoate coated on macroporous silica gel, *Chem Lett*, 1984, 13, 739-742;
66. 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;
67. 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;
68. 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;
69. Adly F.G. , Antwi N.Y. , Ghanem A. , Cyclodextrin-functionalized monolithic capillary columns: preparation and chiral applications, *Chirality*, 2016, 28, 97-109;
70. 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;
71. 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;
72. 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;
73. 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;
74. 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. Chromatog. A*, 1997, 787, 67-77;