



ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

**იბუპროფენის ადსორბციის ქრომატოგრაფიული კვლევა
პოლისაქარიდული ბუნების ზოგიერთ ქირალურ ადსორბენტზე**

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

გიორგი კობიძე

**ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი, ქიმიური
ექსპერტიზის სასწავლო პროგრამა**

ხელმძღვანელები:

ქიმიის მეცნიერებათა დოქტორი, საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის
აკადემიკოსი, ფიზიკური და ანალიზური ქიმიის კათედრის ხელმძღვანელი, სრული

პროფესორი - ბეჟან ჭანკვეტაძე

ქიმიის აკადემიური დოქტორი რუსუდან კაკავა

თბილისი

2021 წელი

სარჩევი

| | |
|---|------|
| ანოტაცია | 3 |
| Summary | 4 |
| 1. შესავალი | 5 |
| 2. ლიტერატურული მიმოხილვა | 6 |
| 1.1 ქირალური ნივთიერებების ენანტიომერების დაყოფის მნიშვნელობა | 6 |
| 1.2 ქირალური სამკურნალო საშუალებები | 7 |
| 1.3 მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია | 9 |
| 1.4 ძირითადი ქრომატოგრაფიული მახასიათებლები | 10 |
| 2. თერმოდინამიკა | 14 |
| 2.1 ზოგადი განხილვა [3, 4] | 14 |
| 2.2 ენანტიომერული ნარევების თერმოდინამიკური პარამეტრები | 166 |
| 3 ექსპერიმენტული ნაწილი | 19 |
| 3.1 გამოყენებული აპარატურა | 19 |
| 3.2 სტაციონარული და მოძრავი ფაზა | 20 |
| 3.3 საანალიზო ნივთიერებები | 21 |
| 4. კვლევის შედეგები და მათი განხილვა | 22 |
| 4.1. ანალიზის პირობები: | 22 |
| 4.2. ტემპერატურის როლის შესწავლა ენანტიომერული ნარევების დაყოფაში და პროცესის თერმოდინამიკური დახასიათება | 23 |
| 5. დასკვნები | 34 |
| 6. გამოყენებული ლიტერატურა: | 3535 |

ანოტაცია

ჩვენი კვლევის მიზანი იყო იზუპროფენის ენანტიომერების დაყოფის თერმოდინამიკური პარამეტრების შესწავლა მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში, რაც საშუალებას იძლევა მოცემული ნივთიერებისთვის, მოცემულ სვეტზე წინასწარ განისაზღვროს ანალიზისთვის საჭირო პირობები და მიღწეულ იქნას სასურველი სელექტიურობა და ელუირების რიგი.

თერმოდინამიკური პარამეტრების შედარება მოვახდინეთ ერთსა და იმავე მოძრავ ფაზაში სამ განსხვავებულ სტაციონალურ ფაზაზე. გაანალიზებული ნივთიერებების შეკავების და დაყოფის ფაქტორების ნატურალური ლოგარითმის დამოკიდებულების გრაფიკის მიხედვით აბსოლუტური ტემპერატურის შებრუნებულ სიდიდეზე, გამოვთვალეთ ადსორბციის ენთალპიისა და ენტროპიის მნიშვნელობები და მათი სხვაობები ორივე ენანტიომერისთვის. შევისწავლეთ ენტოპიულ თუ ენთალპიურ ხასიათს ატარებს მოცემულ სვეტზე ენანტიომერების დაყოფა და როგორია ტემპერატურის გავლენა შეკავებისა და დაყოფის პროცესებზე.

იმისათვის რომ გამოგვეთვალა თერმოდინამიკური პარამეტრები, ექსპერიმენტი ჩავატარეთ სხვადასხვა ტემპერატურაზე. ამავდროულად ჩვენ დავინახეთ, რომ ტემპერატურა მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ქირალურ გამოცნობის მექანიზმზე. ჩვენი ინტერესი მდგომარეობდა იმაში, რომ გაგვერკვია ქირალური გამოცნობის მექანიზმის ცვლილება ხომ არ იყო გამწვეული ქირალური სელექტორის სტრუქტურის ცვლილებით. ამისათვის ანალიზი ჩავატარეთ 10-60°C ტემპერატურულ შუალედში 5° ინტერვალით.

ექსპერიმენტებისთვის შეირჩა რამდენიმე მჟავა ბუნების ნივთიერება, კერძოდ არილპროპიონის მჟავას ნაწარმები, რომლებიც არასტეროიდული, ანთების საწინააღმდეგო საშუალებებია. მოცემულ ნაშრომში განხილული იქნება არილპროპიონის მჟავას ერთ-ერთი ნაწარმი იზუპროფენი. ამ ჯგუფის წამლები გამოიყენება, როგორც ტკივილგამაყუჩებელი პრეპარატები. მათი სტერეოიზომერების დაყოფა მნიშვნელოვანია, რადგან ხშირად მხოლოდ ერთი ენანტიომერი ხასიათდება ფარმაკოლოგიური აქტიურობით, ხოლო მეორე უმოქმედო ან ზოგიერთ შემთხვევაში ტოქსიკურიც კი არის.

Summary

Chromatographic study of ibuprofen adsorption on polysaccharide-based chiral adsorbents

The goal of our research was the calculation of thermodynamic parameters of enantioseparation of ibuprofen in high-performance liquid chromatography. This can help to predict the suitable analytical conditions for the given compound on given column and to achieve the desired selectivity and enantiomer elution order.

Also we compared thermodynamic parameters in the same mobile phase with different stationary phases. For analyzed compounds, the molar values of adsorption enthalpy and adsorption entropy, as well as their differences for enantiomers were calculated using the plot of natural logarithm of the retention and separation factors, respectively, versus the reciprocal of the absolute temperature. We studied if the enantioseparation mechanism was controlled by enthalpic or entropic term and what was the influence of temperature on retention and separation.

In order to calculate thermodynamic parameters this experiment was conducted at different temperatures. The results of this study have confirmed that a temperature significantly affects chiral recognition pattern of polysaccharide phenylcarbamates. The question is if the change of chiral recognition pattern is caused by any chemical or structural change in the chiral selector, chiral analyte, both of them or is the results of enthalpy-entropy compensation. In order to get some idea on this regard, the enantioseparation of ibuprofen was recorded in the temperature range 10-60°C when increasing the column temperature with 5° increments.

For the experiment several acidic compounds were chosen, particularly arylpropionic acid derivatives, which are nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSIDs). They are used as painkillers and antipyretics. It is important to separate their stereoisomers, as frequently only one enantiomer has pharmacological activity and the other is inactive or even toxic.

შესავალი

დღესდღეისობით ძალზედ აქტუალური არის ქირალური ნივთიერებების ენანტიომერების დაყოფა. ამ საკითხის აქტუალობას განპირობებს ის, რომ ქიმიური ნივთიერებების ენანტიომერებს ხშირ შემთხვევაში მკვეთრად განსხვავებული ფიზიოლოგიური მოქმედება ახასიათებთ [1]. აქედან გამომდინარე, მნიშვნელოვანია ასეთი ნივთიერებების ენანტიომერული სისუფთავის ანალიზი ან ენანტიომერულად სუფთა სახით მიღება. პრაქტიკული თვალსაზრისის გარდა, ენანტიომერული ნარევების დაყოფას მნიშვნელოვანი თეორიული დატვირთვაც აქვს, რადგან მიუხედავად კარგად განვითარებული ქირალური დაყოფის მეთოდებისა, ჯერ კიდევ ბოლომდე არ არის გარკვეული ენანტიომერების დაყოფის მექანიზმები.

ენანტიომერები სივრცული იზომერებია, რომლებიც ერთმანეთისგან განსხვავდება ატომთა ჯგუფების განლაგებით სივრცეში. აქირალურ გარემოში ენანტიომერების ფიზიკური და ქიმიური თვისებები იდენტურია. ამ იდენტურობის გამო, ენანტიომერული ნივთიერებები საუკეთესო ნაერთებს წარმოადგენენ არაკოვალენტური მოლეკულათაშორისი ურთიერთქმედების ნატიფი მექანიზმების კვლევების თვალსაზრისით.

შეუძლებელია ენანტიომერული ნივთიერებების დაყოფა აქირალურ გარემოში, რადგან მოცემულ გარემოში მათ ერთნაირი ფიზიკური და ქიმიური თვისებები აქვთ. 1970-იანი წლებიდან განვითარდა ენანტიომერული ნარევების დაყოფის სითხურ-ქრომატოგრაფიული მეთოდები [2, 3], ხოლო 80-იანი წლების ბოლოდან კაპილარული ელექტროფორეზული მეთოდები.

საანალიზო პირობების სწორი შერჩევა და შედეგების წინასწარი პროგნოზირება მთავარი მიზნებია ნებისმიერი ანალიზისათვის, მათ შორის მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში ენანტიომერული ნარევების დაყოფისათვის. საკმარისი რაოდენობის შედეგების დაგროვებისა და დამუშავების შემთხვევაში შესაძლებელია თერმოდინამიკური პარამეტრების დათვლა, რაც საშუალებას იძლევა კონკრეტული ნივთიერებისთვის მოცემულ სვეტზე წინასწარ განისაზღვროს ანალიზის ისეთი პირობები, როგორცაა ტემპერატურა, ნაკადის ოპტიმალური სიჩქარე, მოძრავ ფაზაში კომპონენტების თანაფარდობა და ა.შ. პირობების ვარირებით შესაძლებელია სასურველი ელუირების რიგის მიღება. ხანდახან

შეკავების დრო მაღალ მნიშვნელობებს აღწევს, თუმცა ნაკადის სიჩქარის გაზრდის გზით შედარებით სწრაფი ანალიზის საშუალებას სელექტივობის მოცემული მნიშვნელობა არ იძლევა; ასევე ხშირია არასრული დაყოფის შემთხვევები. ამ დროს, რა თქმა უნდა, შესაძლებელია სვეტის შეცვლა ან ახალი მოძრავი ფაზის მოძებნა, თუმცა ანალიზიდან ანალიზზე გადასვლისას სვეტისა და ელუენტის მუდმივი ცვლილება როგორც დროის, ასევე ორგანული გამხსნელების დიდი რაოდენობით ხარჯს იწვევს. დაყოფის ენთალპიისა და ენტროპიის სხვაობის ცოდნის შემთხვევაში წინასწარ შეიძლება განისაზღვროს თუ რომელ ტემპერატურაზე მიაღწევს დაყოფის ფაქტორი საჭირო მნიშვნელობას და ამგვარად სტაციონარული და მოძრავი ფაზის შეცვლის გარეშე მხოლოდ ტემპერატურის ვარირებით შესაძლებელია სასურველი შედეგის მიღება.

თერმოდინამიკური პარამეტრების დათვლით ასევე გარკვეული წარმოდგენა გვექმნება შეკავებისა და დაყოფის მექანიზმების შესახებ, რაც მნიშვნელოვანი ინფორმაციაა სელექტორისა და სელექტანდის ურთიერთქმედების შესწავლისას.

2. ლიტერატურული მიმოხილვა

2.1 ქირალური ნივთიერებების ენანტიომერების დაყოფის მნიშვნელობა

დღეისათვის გამოყენებული სინთეზურ ფარმაცევტულ მოქმედ საფუძველთა უმეტესობა წარმოადგენს ქირალურ ნივთიერებებს და ხშირ შემთხვევაში რაცემული ნარევის (ორი ენანტიომერის ნარევი 50/50-ზე) სახით გამოიყენება. ენანტიომერები ერთმანეთისგან განსხვავდება ბიოლოგიური შეთვისების, განაწილების, ცილებთან შეკავშირების და რეცეპტორებთან ურთიერთქმედების უნარით და ხშირ შემთხვევაში მათ განსხვავებული მეტაბოლიზმი ახასიათებთ [4]. ძირითადად ენანტიომერები სამი განსხვავებული მიმართულებით მოქმედებს ცოცხალ გარემოში: 1) მხოლოდ ერთ ენანტიომერს აქვს დადებითი ფარმაკოლოგიური ეფექტი, მეორე ენანტიომერი ან ბალასტია, ან უარეს შემთხვევაში შეიძლება ჰქონდეს უარყოფითი გვერდითი ეფექტიც. მაგალითად ნაპროქსენის და ომეპრაზოლის შემთხვევებში მხოლოდ ერთ ენანტიომერს (S ფორმა) აქვს სამკურნალო მოქმედება. 2) ერთი ენანტიომერის ფარმაკოლოგიური მოქმედება ბევრად აღემატება მეორე ენანტიომერისას, როგორც კეტოპროფენის შემთხვევაში, კერძოდ, კეტოპროფენის S-

ენანტიომერს გააჩნია ბევრად ძლიერი ფარმაკოლოგიური მოქმედება, ვიდრე R-ენანტიომერს;

3) მესამე შემთხვევაში შეიძლება მხოლოდ ერთ ენანტიომერს ჰქონდეს დადებითი ფარმაკოლოგიური ეფექტი, მაგრამ ორგანიზმში ენზიმების მოქმედების შედეგად მეორე ფარმაკოლოგიურად არააქტიური ენანტიომერი ასევე გარდაიქმნებოდეს აქტიურ ენანტიომერად, ანუ ადგილი ჰქონდეს რაცემიზაციის მოვლენას. ამის მაგალითად გამოდგება იბუპროფენის შემთხვევა, რომლის (R- ფორმა)- ს არ აქვს დადებითი ფარმაკოლოგიური მოქმედება, მაგრამ ცოცხალ ორგანიზმში მეტაბოლიზმის შედეგად გარდაიქმნება R-CoA-თიოეთერად, რომელიც შემდეგ განიცდის ეპიმერიზაციას S-CoA-თიოეთერად და საბოლოოდ გარდაიქმნება S-იბუპროფენად, რომელსაც გააჩნია დადებითი ფარმაკოლოგიური მოქმედება

1.2 ქირალური სამკურნალო საშუალებები

სამკურნალო საშუალების ფარმაკოლოგიური 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.

ენდოგენური 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 [5].

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 [6].

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 [7].

1992 წელს ამერიკის საკვები პროდუქტებისა და წამლის ადმინისტრაციამ (FDA) გამოსცა რეგულაცია ენანტიომერულად სუფთა სამკურნალო საშუალებების შემუშავების შესახებ, რასაც 1993 წელს მოყვა მსგავსი ევროპული კანონპროექტი. მსგავსი რეგულაციები არ კრძალავს პრეპარატების რაცემატის სახით წარმოებას, თუმცა მოითხოვს რაცემული პრეპარატების შემადგენელი ენანტიომერების ცალცალკე დახასიათებას და მვირადღირებული ხანგრძლივი 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, ფლეკანიდი, ფლუოქსეტინი). ენანტიომერების განსხვავებული სწრაფვის გამო ბიოლოგიური რეცეპტორებისადმი, უმეტეს შემთხვევებში ისინი განსხვავებულ ბიოლოგიური აქტივობით, მათ შორის ტოქსიკურობით ხასიათდება [8].

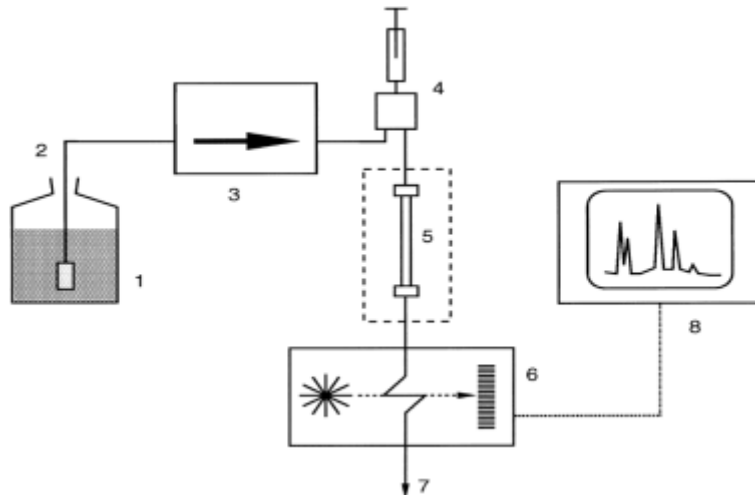
მაგალითად, ყველა ბეტა-ბლოკატორების მარცხნივმბრუნავი იზომერი გაცილებით აქტიურია მის ენანტიომერულ ანტიპოდთან შედარებით, მათ შორის S(-)-პროპრანოლოლი 100-ჯერ მეტი ბიოლოგიური აქტივობით ხასიათდება მის R(-) ანტიპოდთან შედარებით. ასევე, კალციუმის არხის ბლოკატორი S(-)-ვერაპამილის აქტივობა 10-20-ჯერ მაღალია R(-)-

ვერაპამილის აქტივობაზე. თუმცა, R(-)-ვერაპამილი შესაძლოა გამოყენებული იქნას სხვა მიზნებისთვისაც, კერძოდ, კიბოს ქიმიოთერაპიის დროს წამლების მიმართ რეზისტენტობის მოდიფიცირებისთვის. 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 ტოქსიურობის გამო (იწვევს აგრანულოციტოზს) [9].

1.3 მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია

მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფის სქემა წარმოდგენილია ნახ. 1-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 ორგანოზომილებიან ჩანაწერს, რომელზეც თითოეული პიკი იდეალურ შემთხვევაში ცალკეულ ნივთიერებას შეესაბამება [10].

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



ნახ. 1 მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფის სქემა

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

1.4 ძირითადი ქრომატოგრაფიული მახასიათებლები

ნიმუში - საანალიზო ნივთიერება, უფრო ხშირად ნივთიერებათა ნარევი.

უძრავი (სტაციონალური) ფაზა - არის განსაზღვრული შედგენილობის და სტრუქტურის ადსორბციული უნარის მქონე მასალა. მასზე ხდება საანალიზო ნივთიერების კომპონენტების შეკავება განსხვავებული დროით.

მოძრავი ფაზა (ელუენტი) - არის ორგანული, არაორგანული გამხსნელი ან მათი ნარევი. მოძრავი ფაზის მიწოდება ხდება უწყვეტად ქრომატოგრაფიული ანალიზის პროცესის განმავლობაში. ის აიძულებს კომპონენტებს გადაადგილდნენ სისტემაში ინიცირების

მომენტიდან. მოძრავი ფაზა პოლარული ან არაპოლარული ბუნებისაა და ეს დამოკიდებულია იმაზე, თუ რა ამოცანა აქვს მკვლევარს შესასრულებელი.

ქრომატოგრამაზე ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი პარამეტრი არის შეკავების დრო. შეკავების დრო წარმოადგენს ნივთიერების თვისებრივ მახასიათებელს და შესაძლებელია გამოვიყენოთ მის გამოსაცნობად, ხოლო სიგნალის ინტენსივობა დამოკიდებულია ნიმუშში არსებული მოცემული კომპონენტის რაოდენობაზე და შეიძლება გამოვიყენოთ მისი რაოდენობის საზომად [11]. ქრომატოგრამის ძირითადი მახასიათებლებია:

- **შეკავების დრო t_R** – არის დროის მონაკვეთი ნიმუშის სვეტში შეყვანის მომენტიდან ქრომატოგრამაზე პიკის მაქსიმუმის მიღწევამდე. თუ პიკი სიმეტრიულია, შეკავების დრო არ არის დამოკიდებული ნიმუშის რაოდენობაზე. მისი გამოთვლა შეიძლება ფორმულით [12]:

$$t_R = t_0 + t'_R \quad (1)$$

სადაც t_0 არის არაადსორბირებადი კომპონენტის ელუირების დრო; t'_R არის შესწორებული შეკავების დრო და გამოხატავს სტაციონალურ ფაზაზე ყოფნის დრო კომპონენტისთვის.

t_R მოძრავი ფაზის წრფივი სიჩქარის ფუნქციაა, იგი სვეტის სიგრძეზეა დამოკიდებული, ამიტომ შეკავების უფრო ზოგადი პარამეტრია:

- **შეკავების მოცულობა V_R** - შეკავების ზოგადი პარამეტრია, ის მოძრავი ფაზის მილილიტრების რიცხვია, რომელიც უნდა გავატაროთ სვეტში, რათა ნიმუში ელუირდეს. იგი გამოითვლება ფორმულით [12]:

$$V_R = F t_R \quad (2)$$

სადაც F - მოძრავი ფაზის მოცულობითი სიჩქარეა [მლ/წთ]. **სვეტის მკვდარი მოცულობა V_M** – არის სვეტში მოძრავი ფაზის საერთო მოცულობა დეტექტორის ფანჯრამდე [12].

$$V_M = F t_0 \quad (3)$$

- **შეკავების ფაქტორი k** – არის შეკავების ძირითადი პარამეტრი, ის არ არის დამოკიდებული მოძრავი ფაზის სიჩქარეზე და სვეტის სიგრძეზე. თუ მოძრავი ფაზა ნელა გადაადგილდება ან სვეტი გრძელია, მაშინ ერთნაირად იზრდება t_0 და შესაბამისად t_R -იც [12].

$$k = \frac{(t_R - t_0)}{t_0} \quad (4)$$

k წარმოადგენს ნივთიერების მოლური კონცენტრაციების ფარდობას სტაციონალურ და მოძრავ ფაზებში.

$$k = \frac{n_{სტატ.}}{n_{მოძრ.}} \quad (5)$$

სასურველია პარამეტრი k იყოს $1 \div 5$ შუალედში, თუ $k < 1$ ნიშნავს, რომ ნიმუშმა სვეტი ძალიან მალე გაიარა ანუ არ შეკავდა სტაციონალურ ფაზაზე, ხოლო თუ $k > 5$ ნიშნავს, რომ ანალიზს სჭირდება დიდი დრო. თუ ადსორბენტი წვრილფოროვანია მაშინ k -ს აქვს უფრო დიდი მნიშვნელობა ნაკლებად ფოროვან და უფრო ადსორბენტებთან შედარებით[12].

- დაყოფის ფაქტორი ანუ სელექტივობა α - შეკავების ფაქტორების ფარდობაა, შესაბამისად თუ კომპონენტებს აქვთ ერთნაირი k -ს მნიშვნელობა ისინი ვერ დაიყოფა.

$$\alpha = \frac{k_2}{k_1} = \frac{(t_{R_2} - t_0)}{(t_{R_1} - t_0)} \quad (6)$$

სადაც $k_2 > k_1$ თუ $\alpha = 1$, ნიშნავს რომ ნარევი არ დაიყო. α -ზე გავლენას ახდენს სტაციონალური და მოძრავი ფაზები, მათი ცვლილებით α იცვლება.

- გარჩევითობა Rs - ნივთიერებათა ქრომატოგრაფიული დაყოფის ხარისხის დასახასიათებლად საუკეთესო პარამეტრს წარმოადგენს, რადგან შედის როგორც პიკებს შორის დაშორების დამახასიათებელი პარამეტრი $(t_{R_2} - t_{R_1})$, ასევე პიკების სიგანეები. Rs გამოითვლება მეზობელი პიკების მაქსიმუმებს შორის მანძილის ფარდობით პიკების სიგანეების ჯამთან[12]:

$$Rs = 2 \frac{(t_{R_2} - t_{R_1})}{(W_1 + W_2)} \quad (7)$$

$$Rs = 1.18 \frac{(t_{R_2} - t_{R_1})}{(W_{(1/2)_1} + W_{(1/2)_2})} \quad (8)$$

სადაც W არის პიკის სიგანე ფუძესთან ხოლო $W_{(1/2)}$ არის პიკის სიგანე პიკის ნახევარ სიგანეზე. თუ $Rs = 1.25$ მაშინ დაყოფა სრულია, თუ $Rs > 1.5$ ნიშნავს, რომ შესაძლებელია ანალიზის დროის ისე შემცირება, რომ შევინარჩუნოთ ფუძისეული დაყოფისთვის საჭირო გარჩევითობის მინიმალური მნიშვნელობა..

- თეორიული თეფშების რიცხვი N - ამ პარამეტრით ქრომატოგრაფიული პიკის ეფექტურობა ხასიათდება. ქრომატოგრაფიული სვეტის მათემატიკურ ეკვივალენტს

წარმოადგენს სვეტი თეფშებით, რომელთაგან თითოეულზე ხდება კომპონენტის წონასწორული განაწილება თეფშსა და მოძრავ ფაზას შორის[12].

$$N = 16 \left(\frac{t_R}{W} \right)^2 \quad (10)$$

$$N = 5.54 \left(\frac{t_R}{W_{(1/2)}} \right)^2 \quad (11)$$

თეორიული თეფშების რიცხვი დაკავშირებულია ქრომატოგრაფიულ სვეტში ზონის გაფართოებასთან. რაც უფრო გრძელია სვეტი, უკეთესია გარჩევითობა, მაგრამ ხანგრძლივდება ანალიზი.

- თეორიული თეფშების ექვივალენტური სიმაღლე H – არის მანძილი, რომელზედაც მიიღწევა ქრომატოგრაფიული წონასწორობა. გამოითვლება ფორმულით[12]:

$$H = L/N \quad (12)$$

თეორიული თეფშების ექვივალენტური სიმაღლე H უკავშირდება ვან-დეემტერის განტოლებას [3]:

$$H = A + B/U + CU \quad (13)$$

სადაც U არის მოძრავი ფაზის სიჩქარე, A - გრიგალისებური დიფუზია; B - დიფუზია ქრომატოგრაფიული სვეტის გასწვრივ (ლონგიტუდინალური დიფუზია); C - მასის გადატანა.

მოძრავი ფაზის ნაკადის ოპტიმალური მნიშვნელობის პოვნა შესაძლებელია ვან-დეემტერის განტოლების დიფერენციალური ფორმიდან:

$$\frac{dH}{dU} = -\frac{B}{U^2} + C \quad (14)$$

ოპტიუმის პირობიდან გამომდინარე, ოპტიუმის წერტილში: $dH/dU = 0$, ანუ

$$U^2 = B/C \quad (15)$$

2. თერმოდინამიკა

2.1 ზოგადი განხილვა[11,12]

ყოველი სისტემა ხასიათდება მისი თერმოდინამიკური პარამეტრებით: წნევა, მოცულობა, ტემპერატურა, ქიმიური შედგენილობა და სხვა. ამ პარამეტრების მნიშვნელობათა ერთობლიობა განსაზღვრავს სისტემის მდგომარეობას. თუნდაც ერთი პარამეტრის მნიშვნელობის შეცვლა ნიშნავს სისტემის მდგომარეობის ცვლილებას.

- **ტემპერატურა (T)** - წარმოადგენს მოლეკულათა სითბური მოძრაობის ინტენსიურობის რიცხვით საზომს, მისი ერთეულია კელვინი.
- **შინაგანი ენერგია (U)** - წარმოადგენს თერმოდინამიკური სისტემის შემადგენელ ნაწილაკთა ყველა სახის ენერგიას ჯამს. ერთეულთა საერთაშორისო SI სისტემაში მისი ერთეულია ჯოული.
- **ენერგიის შენახვის კანონი** - ენერგია არაფრისგან არ წარმოიქმნება და არც უკვალოდ ქრება, ენერგია შეიძლება გარდაიქმნას ერთი ფორმიდან მეორეში ეკვივალენტური რაოდენობით.
- **თერმოდინამიკის I კანონი** - სისტემისათვის მიწოდებული სითბო იხარჯება შინაგანი ენერგიის გაზრდასა და სისტემის მიერ მუშაობის შესრულებაზე.

$$\delta q = dU + \delta A \quad (16)$$

სადაც, q არის სისტემის მიერ გარემოდან მიღებული სითბო

A - სისტემის მიერ შესრულებული მუშაობა

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

$$A = A_{გაფ.} + A^* \quad (17)$$

$$\delta A_{გაფ.} = PdV \quad (18)$$

როდესაც სისტემა არ ასრულებს სასარგებლო მუშაობას, მაშინ

$$\delta A^* = 0 \quad (19)$$

და შესაბამისად:

$$\delta q = dU + \delta A_{\text{გაგ}} = dU + PdV \quad (20)$$

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

$$\delta q = dU + d(PdV) = d(U + PV) \quad (21)$$

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

- დაყვანილი სითბო - სისტემის მიერ მიღებული სითბოს შეფარდებაა იმ ტემპერატურასთან, რომელზედაც მოხდა სითბოს მიღება.
- ენტროპია S - სისტემის მოუწესრიგებლობის გარკვეული საზომია, რომელიც შექცევადი პროცესების დროს უტოლდება დაყვანილ სითბოთა ჯამს.

$$dS \equiv \left(\frac{\delta q}{T} \right)_{\text{შესე}} \quad (22)$$

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

$$TdS \geq \delta q \quad (23)$$

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

$$dA^* \leq -(dU + PdV - TdS) \quad (24)$$

იზოთერმულ-იზობარული პროცესის დროს:

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

$$PdV = d(PV)$$

$$TdS = d(TdS)$$

$$dA^* \leq -\partial(U + PV - TS)_{T,P} = -\partial(H - TS)_{T,P} \quad (25)$$

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

$$G = U - PV - TS = H - TS \quad (26)$$

ანუ

$$H = G + TS \quad (27)$$

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

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

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (28)$$

- **ქიმიური წონასწორობა** არის მორეაგირე ნარევის ისეთი მდგომარეობა, როდესაც დროის ერთეულის განმავლობაში პირდაპირი რეაქციის შედეგად წარმოქმნილი პროდუქტის მოლეკულათა რიცხვი უტოლდება საპირისპირო რეაქციის შედეგად ამავე პროდუქტის გარდაქმნილ მოლეკულათა რიცხვს.
- **რეაქციის სტანდარტული იზობარული პოტენციალი ΔG^0** უტოლდება ΔG -ის, როცა გარდაქმნაში მონაწილე ყველა ნივთიერების პარციალური წნევა რჩება 1 ატმოსფეროს ტოლი.

$$\Delta G = -RT \ln K_p \quad (29)$$

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

ვანტ-ჰოფის იზობარის განტოლება მდგომარეობს შემდეგში:

$$\frac{d \ln K_p}{dT} = \frac{\Delta H^0}{RT^2} \quad (30)$$

2.2 ენანტიომერული ნარევების თერმოდინამიკური პარამეტრები

გიბს-ჰელმჰოლცის განტოლების მიხედვით:

$$\Delta G^0 = \Delta H^0 - T\Delta S^0 = -RT \ln K \quad (31)$$

ამასთან, წონასწორობის მუდმივა უკავშირდება ქრომატოგრაფიულ პარამეტრებს, შეკავების ფაქტორსა (k), და სვეტის ფაზურ თანაფარდობას (ϕ), ანუ სვეტში არსებული სტაციონარული ფაზის შეფარდებას სვეტში არსებული მოძრავ ფაზასთან [13, 14, 15]:

$$k = K\phi \quad (32)$$

ვანტ-ჰოფის განტოლების გამოყენებით შეიძლება აღიწეროს შეკავების ფაქტორის ტემპერატურაზე დამოკიდებულება [13, 14]:

$$\ln k = -\frac{\Delta H^0}{R} \cdot \frac{1}{T} + \frac{\Delta S^0}{R} + \ln \phi \quad (33)$$

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

ენანტიომერების დაყოფისას ადსორბციის თავისუფალი ენერგიის ცვლილება ჩაიწერება, როგორც [13, 16, 17]:

$$\Delta_{S,R}\Delta G^0 = \Delta_{S,R}\Delta H^0 - T\Delta_{S,R}\Delta S^0 = -RT \ln \frac{K_S}{K_R} \quad (34)$$

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

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

ტემპერატურის ზრდისას ნელ-ნელა იზრდება ენტროპიული წილი და რაღაც ტემპერატურაზე, რომელსაც **იზოენანტიოსელექტიურ ტემპერატურას** უწოდებენ (T_{iso}), ენთალპიური ნაწილი და ენტროპიული ნაწილი ერთმანეთს გაუტოლდება:

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

ამ დროს ადსორბციის თავისუფალი ენერგიის ცვლილება იქნება ნული

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

და ენანტიომერების დაყოფა არ მოხდება. T_{iso} -ზე მაღლა ტემპერატურის მატებით ენანტიომერების ელუირების რიგი იცვლება [13].

დაყოფის ფაქტორის α -ს მნიშვნელობის გათვალისწინებით ($\alpha = K_S/K_R$ (35)), შეიძლება ჩაიწეროს დაყოფის ფაქტორის ლოგარითმის დამოკიდებულება აბსოლიტური ტემპერატურის შერბრუნებულ სიდიდეზე და აგებული გრაფიკიდან გამოითვალოს ადსორბციის ენთალპიის და ადსორბციის ენტროპიის სხვაობები ენანტიომერებს შორის [13, 16, 17]:

$$\ln \alpha = -\frac{\Delta_{S,R}\Delta H^0}{R} \cdot \frac{1}{T} + \frac{\Delta_{S,R}\Delta S^0}{R} \quad (37)$$

საბოლოოდ როდესაც უკვე ცნობილი იქნება ადსორბციის ენთალპიის და ადსორბციის ენტროპიის სხვაობათა მნიშვნელობები ენანტიომერებს შორის, ჩვენ შევძლებთ გამოვთვალოთ იზოენანტიოსელექტიური ტემპერატურა (T_{iso}):

$$T_{iso} = \frac{\Delta_{S,R}\Delta H^0}{\Delta_{S,R}\Delta S^0} \quad (38)$$

ეს არის ის ტემპერატურული წერტილი, რომელზედაც ხდება ენანტიომერების ელუირების რიგის ცვლილება.

3 ექსპერიმენტული ნაწილი

3.1 გამოყენებული აპარატურა

სითხურ-ქრომატოგრაფიული კვლევებისთვის გამოყენებული იქნა Agilent Technologies წარმოების მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფი, რომელიც ნაჩვენებია 1 სურათზე.



Agilent 1200 სერიის მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფი

შემადგენლობა:

ბინარული ტუმბო

ნიმუშების ავტომატური მიწოდებელი

სვეტების თერმოსტატი

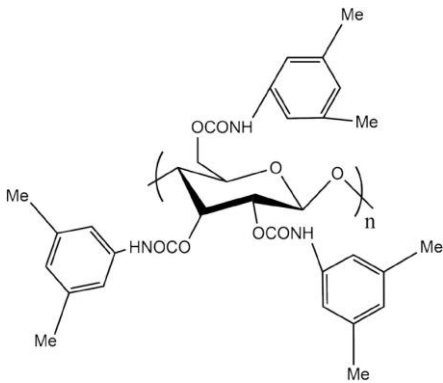
ერთტალღიანი დეტექტორი

ხელსაწყოს მართვის და მონაცემთა დამუშავების პროგრამა

სურ. 1 მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფი

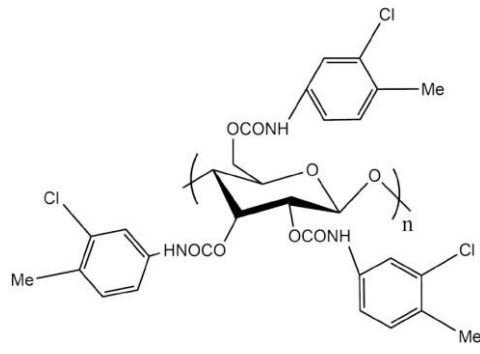
3.2 სტაციონარული და მოძრავი ფაზა

ექსპერიმენტში გამოყენებული გვაქვს ამილოზას ერთ-ერთი წარმოებული-ამილოზა ტრის(3,5-დიმეთილფენილკარბამატი) (ამილოზა 1), ასევე ცელულოზას ორი წარმოებული: ცელულოზა ტრის(3,5-დიმეთილფენილკარბამატი) (ცელულოზა 1) და ცელულოზა ტრის(3-ქლორო-4-მეთილფენილკარბამატი) (ცელულოზა 2), რომლებიც დაფენილი არის სილიკაგელზე.



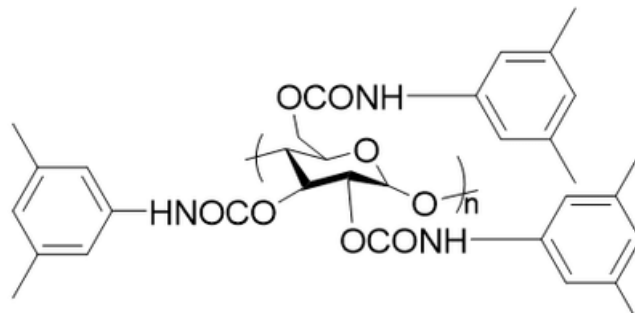
ცელულოზა ტრის (3,5- დიმეთილფენილკარბამატი)

Lux Cellulose 1



ცელულოზა ტრის (3-ქლორო-4- მეთილფენილკარბამატი)

Lux Cellulose 2



ამილოზა ტრის (3,5- დიმეთილფენილკარბამატი)

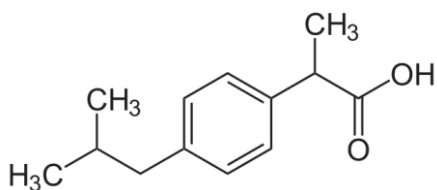
Lux Amylose 1

მოცემულ ექსპერიმენტში მოძრავ ფაზად გამოვიყენეთ ჰექსანი-ეთანოლის ნარევი 98,5/1,5 თანაფარდობით. რადგანაც ჩვენი საანალიზო ნივთიერება არის მჟავა ბუნების მქონე, ამიტომ მოძრავ ფაზას დავამატეთ 0,1% მჟავა დანამატი ჰიანაჰველმჟავა. საერთოდ, მჟავა ან ფუძე დანამატების დამატება მოძრავ ფაზაში ფართოდ გავრცელებული მოვლენაა და მიიჩნევა, რომ ისინი აუმჯობესებენ დაყოფას, შესაბამისად, მჟავა ბუნებისა და ფუძე ბუნების ნაერთებისთვის.

3.3 საანალიზო ნივთიერება

მოცემულ ექსპერიმენტში საანალიზო ნივთიერებას წარმოადგენს არილპროპიონის მჟავას ნაწარმი იბუპროფენი. ამ ჯგუფის რამდენიმე ნივთიერება გამოიყენება, როგორც არასტეროიდული, ანთების საწინააღმდეგო საშუალება, მათ „პროფენებსაც“ უწოდებენ. იყენებენ, როგორც ტკივილგამაყუჩებელს, ასევე შეშუპების, ართრიტისგან გამოწვეული ქსოვილების დაზიანების სამკურნალოდ. ანალგეზიური და ანთების საწინააღმდეგო მოქმედება განაპირობებს მათ სიცხის დამწვევ მოქმედებასაც .

მოცემულ ნაშრომში განხილული იქნება არილპროპიონის მჟავას ერთ-ერთი ნაწარმი, კერძოდ იბუპროფენი.



იბუპროფენი

4. კვლევის შედეგები და მათი განხილვა

4.1 ანალიზის პირობები:

ქრომატოგრაფიული სვეტები:

ამილოზა-1 (ამილოზა ტრის (3,5-დიმეთილფენილკარბამატი))

ცელულოზა-1 (ცელულოზა ტრის(3,5-დიმეთილფენილკარბამატი))

ცელულოზა-2 (ცელულოზა ტრის(3-ქლორო-4-მეთილფენილკარბამატი))

მოძრავი ფაზა:

- HEX/EtOH 98.5/1.5% + 0.1% FA

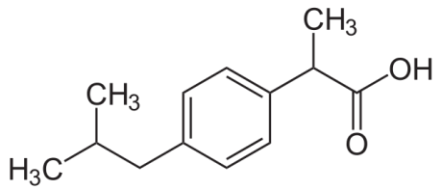
ტემპერატურა: 10-60 °C დიაპაზონი, ტემპერატურებს შორის ინტერვალი 5 °C.

ნაკადის სიჩქარე: 2 მლ/წთ.

დეტექტორის ტალღის სიგრძე: 220 ნმ და რეაგირების დრო >0.01 წთ-ზე (0.25 წმ)

4.2 ტემპერატურის როლის შესწავლა ენანტიომერული ნარეგების დაყოფაში და პროცესის თერმოდინამიკური დახასიათება

იბუპროფენი

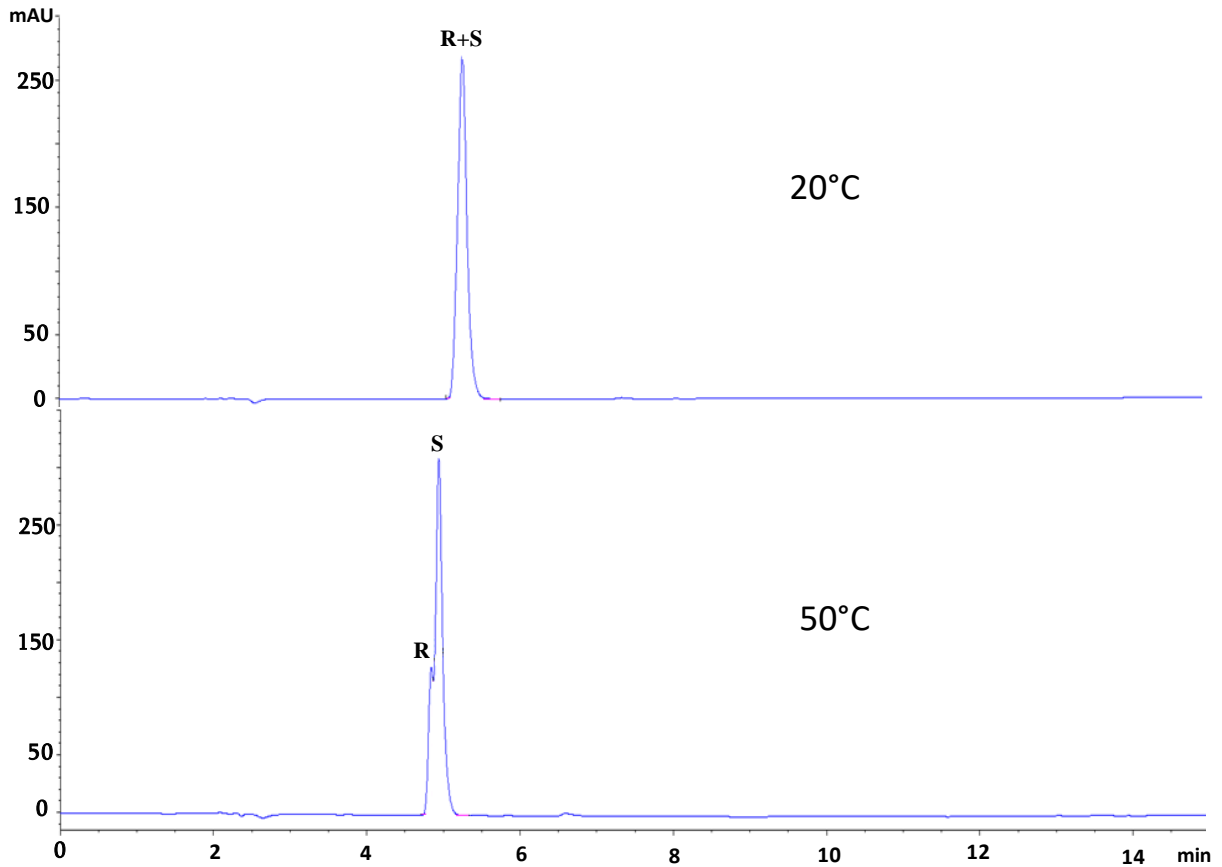


იბუპროფენის ნიმუშის დასამზადებლად S-ენანტიომერი ავიღეთ ჭარბად. იბუპროფენის ენანტიომერების დაყოფა მოცემულ სტაციონალურ ფაზებზე განსხვავებულად მოხდა, ამილოზა 1 სვეტზე 40 გრადუს ტემპერატურამდე ხდებოდა ორივე ენანტიომერის კოელუირება, მხოლოდ 40 გრადუსის ზემოთ მოხდა მისი ნაწილობრივი დაყოფა.

ცელულოზა 1 სვეტზე იბუპროფენის ენანტიომერები ფუძისეულად დაიყო ჩვენს სამუშაო ტემპერატურულ შუალედში.

რაც შეეხება ცელულოზა 2 სვეტს, მოცემულ სვეტზე დაბალ ტემპერატურებზე ხდებოდა ენანტიომერების ფუძისეული დაყოფა, დაახლოებით 25 გრადუსზე მოხდა ენანტიომერების ნაწილობრივი დაყოფა, ხოლო 60 გრადუსზე ადგილი ჰქონდა ენანტიომერების კოელუირებას.

ამილოზა 1

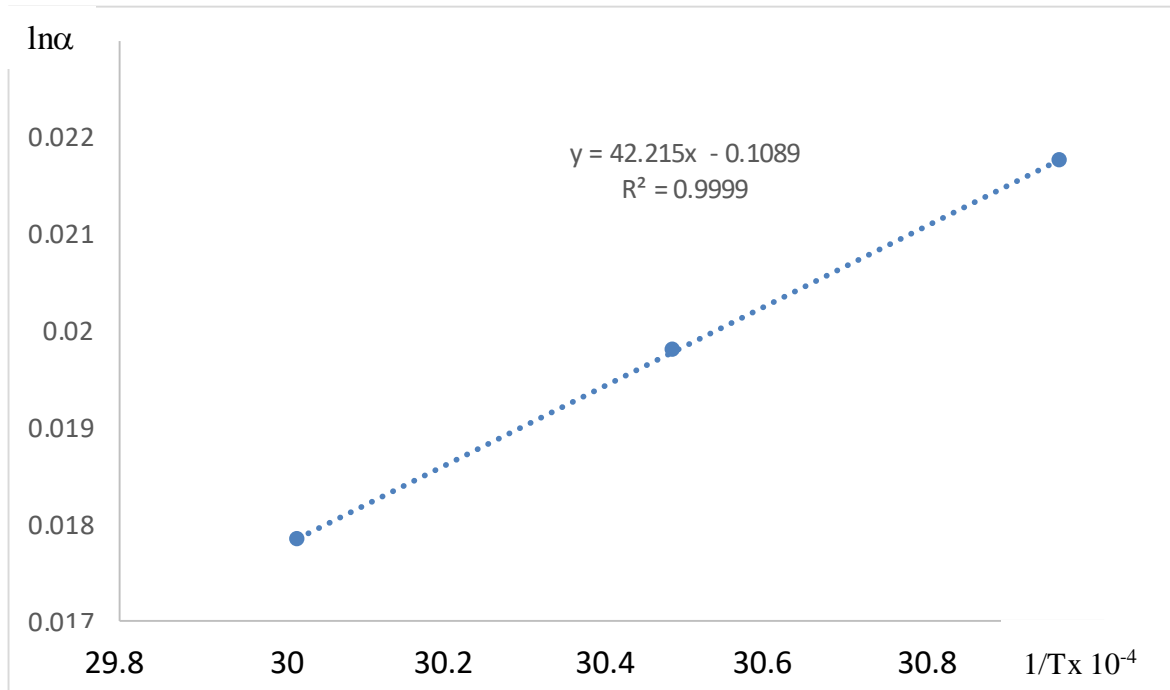


ნახაზი. 2 იბუპროფენის ქრომატოგრამები, მოძრავი ფაზა: ჰექსანი/ეთანოლი-98,5/1,5+0,1% ჭიანჭველმჟავა. ამილოზა 1 სვეტი.

როგორც მოცემული ნახაზიდან ჩანს დაბალ ტემპერატურებზე ხდება ორივე ენანტიომერის კოელუირება. შედარებით მაღალ ტემპერატურაზე იწყება ენანტიომერების ერთმანეთისაგან დაყოფა.

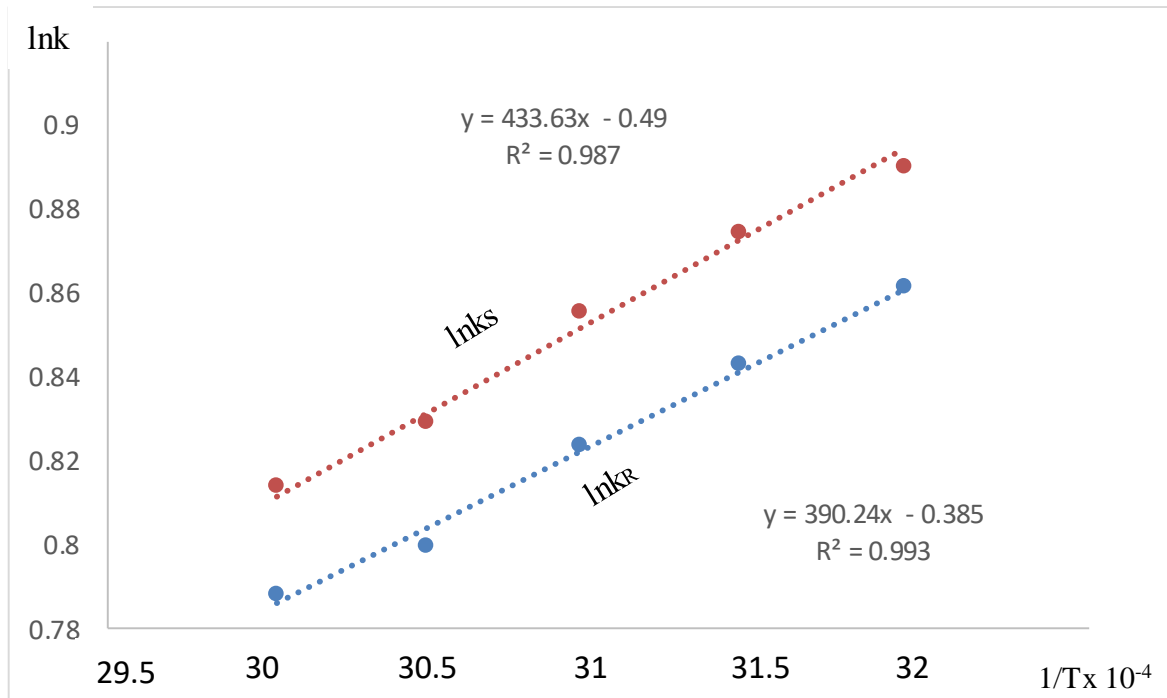
მაგრამ აქ გასათვალისწინებელი არის ის, რომ ქრომატოგრამებზე დაკვირვებით ჩვენ ვერ შევძლებთ ცალსახად ვთქვათ თუ რომელ გრადუსზე მოხდა ენანტიომერების ელუირების რიგის ცვლილება. ამისათვის საჭირო არის გამოვთვალოთ თერმოდინამიკური პარამეტრები (33) და (37) ფორმულების დახმარებით.

სანამ უშუალოდ გამოთვლებზე გადავალთ აუცილებელი არის ავადგოთ გრაფიკები, ერთ შემთვევაში გრაფიკის Y ღერძზე გადათვლილი გვექნება დაყოფის სელექტივობის ნატურალური ლოგარითმი, X ღერძზე კი ტემპერატურის შებრუნებული სიდიდე (ნახაზი 3):



ნახ. 3 იზოპროფენის გრაფიკი, დაყოფის სელექტივობის ნატურალური ლოგარითმის დამოკიდებულება აბსოლუტური ტემპერატურის შებრუნებულ სიდიდეზე. ამილოზა 1 სვეტი.

(35) ფორმულის გათვალისწინებით თერმოდინამიკური პარამეტრების გამოთვლა ასევე შესაძლებელი არის თუ ავაგებთ თითოეული ენანტიომერისთვის დაყოფის ფაქტორის ტემპერატურის შებრუნებულ სიდიდეზე დამოკიდებულების გრაფიკს, რომელიც მოცემული არის 4 ნახაზზე:



ნახ. 4 იზოპროფენის გრაფიკი, დაყოფის ფაქტორის ნატურალური ლოგარითმის დამოკიდებულება აბსოლუტური ტემპერატურის შებრუნებულ სიდიდეზე. ამილოზა 1 სვეტი.

მიღებული წრფის განტოლებების საფუძველზე ჩვენ შეგვიძლია გამოვთვალოთ მოლური ენთალპიის ცვლილება, მოლური ენტროპიის ცვლილება და აქედან გამომდინარე იზოენანტიოსელექტიური ტემპერატურა (38) ფორმულის გამოყენებით.

თეორიულად არ აქვს მნიშვნელობა, თერმოდინამიკურ პარამეტრებს რომელი ფორმულით გამოვთვალოთ (33) თუ (37), მიღებული შედეგები უნდა ემთხვეოდეს ერთმანეთს, ანუ თუ (33) ფორმულით გამოთვლილ პარამეტრებს გამოვაკლებთ ერთმანეთს უნდა მივიღოთ ისეთივე შედეგი რასაც ვღებულობთ (37) ფორმულით, რადგან ერთ შემთხვევაში ვითვლით

ცალკეული ენანტიომერების მახასიათებლებს, ხოლო მეორე შემთხვევაში ორივე ენანტიომერის საერთო მახასიათებლებს.

გამოთვლების შედეგები მოცემულია 1 ცხრილში:

ცხრილი. 1 იბუპროფენის თერმოდინამიკური პარამეტრები-ჰექსანი/ეთანოლი-98,5/1,5+0,1% ჭიანჭველმჟავა

| T (K) | (1/T) x 10 ⁻⁴ | k _s ' | k _R ' | α | ln k _R ' | ln k _s ' | lnα x 10 ⁻⁴ | ΔH _s , cal/mol | ΔH _R , cal/mol | ΔS _s , cal/mol | ΔS _R , cal/mol | ΔΔH, cal/mol | ΔΔS, cal/mol | TisoK |
|--------|--------------------------|------------------|------------------|-------|---------------------|---------------------|------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------|--------------|--------|
| 313,15 | 31,93 | 2.435 | 2.367 | | 0.86 | 0.89 | | -861.71 | -775.49 | -0.97 | -0.77 | -83.89 | -0.22 | 387.65 |
| 318,15 | 31,43 | 2.397 | 2.323 | | 0.84 | 0.87 | | | | | | | | |
| 323,15 | 30,94 | 2.353 | 2.279 | 1.022 | 0.82 | 0.86 | 217,6 | | | | | | | |
| 328,05 | 30,48 | 2.291 | 2.225 | 1.02 | 0.80 | 0.83 | 198,0 | | | | | | | |
| 333,15 | 30,01 | 2.257 | 2.199 | 1.018 | 0.79 | 0.81 | 178,3 | | | | | | | |

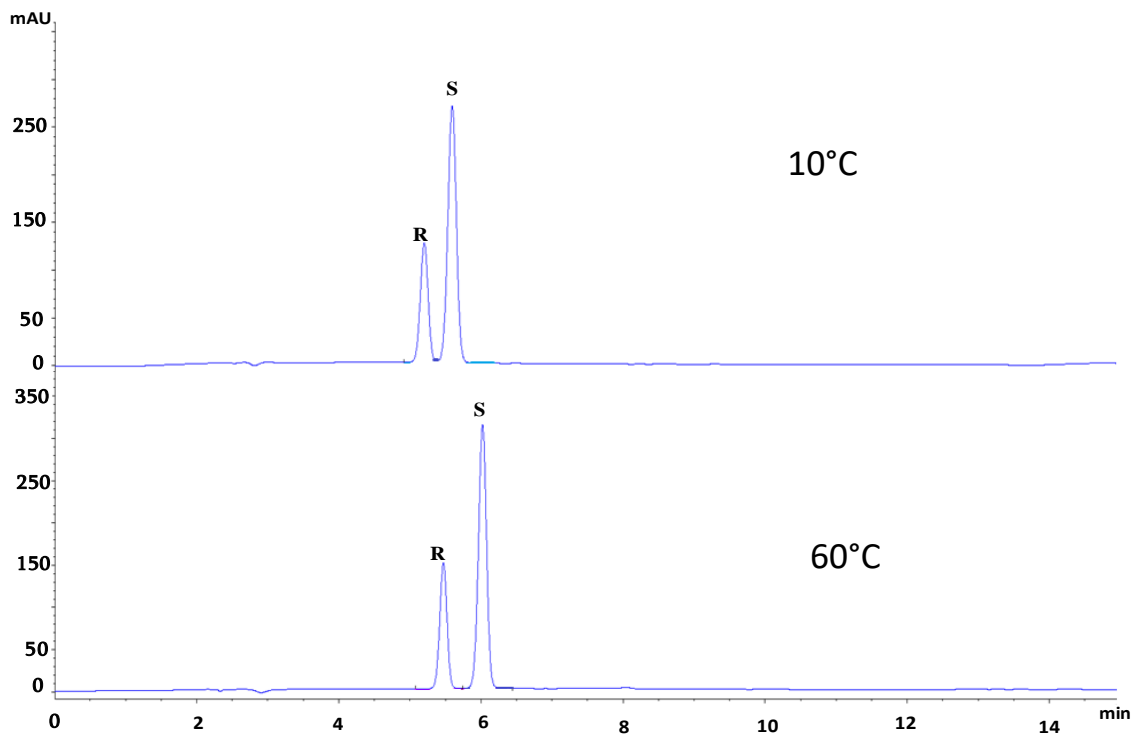
მოცემული გამოთვლების საფუძველზე ჩვენ გამოვთვალეთ ის ტემპერატურული წერტილი რომელზედაც მოხდება ენანტიომერების ელუირების რიგის ცვლილება, რომელიც როგორც ცხრილიდან ჩანს არის 387,7K ე.ი დაახლოებით 114°C

იბუპროფენის ორივე ენანტიომერის ადსორბციას მოცემულ სვეტზე, მთელ ტემპერატურულ შუალედში ხელს უწყობს ენთალპია, ენანტიომერების დაყოფასაც ასევე აკონტროლებს ენთალპიური წევრი.

ზოგადად დაბალ ტემპერატურაზე დაყოფას აკონტროლებს ენთალპიური წევრი, ტემპერატურის ზემოთ აწევით რაღაც კონკრეტულ ტემპერატურაზე (Tiso) ენთალპიური წევრი უტოლდება ენტროპიულ წევრს და ხდება ე.წ ენთალპიურ-ენტროპიული კომპენსაცია, ამ ტემპერატურის ზემოთ კი დაყოფას აკონტროლებს ენტროპიული წევრი, ჩვენს შემთხვევაშიც იგივე ხდება. ზოგადად ჩვენს სამუშაო ტემპერატურულ შუალედში (10°C-60°C) ეს მოვლენა ყოველთვის ასე ხდება, მაგრამ ლიტერატურაში არის აღწერილი ისეთი შემთხვევაც როდესაც მოცემულ ტემპერატურულ შუალედში დაყოფას თავიდანვე აკონტროლებს ენტროპია [16].

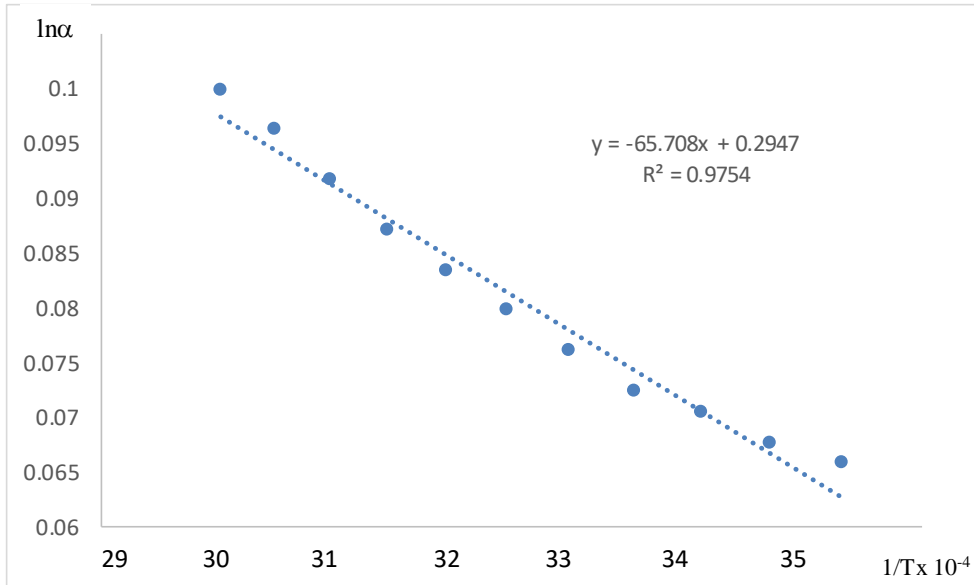
ცელულოზა 1

ანალიზები ასევე ჩავატარეთ ცელულოზა 1 სვეტზეც, მოძრავი ფაზის იგივე თანაფარდობით (ნახაზი 5) :

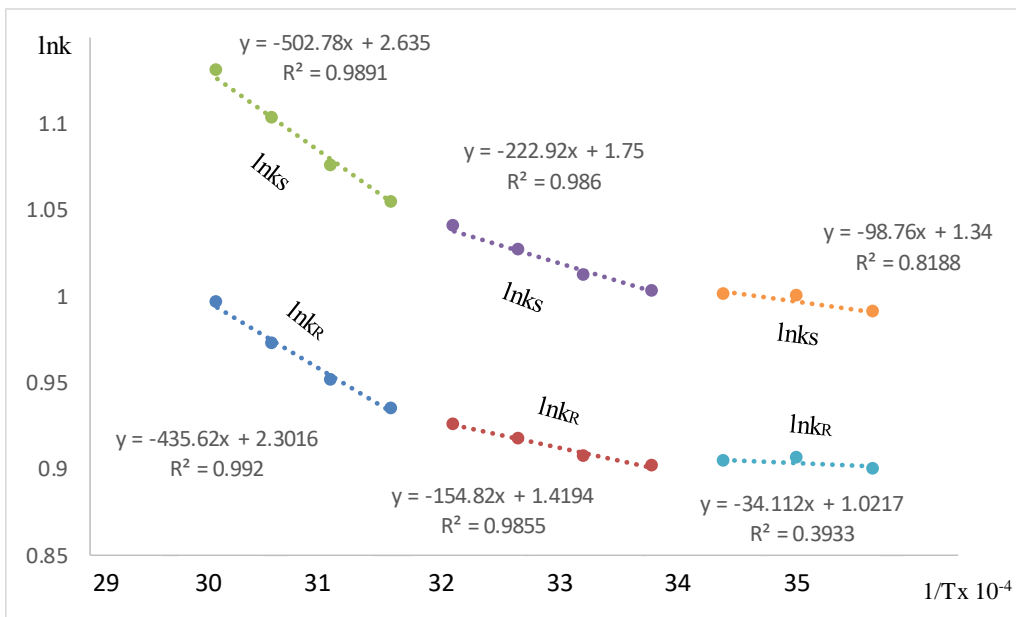


ნახ. 5 იბუპროფენის ქრომატოგრამები, მოძრავი ფაზა: ჰექსანი/ეთანოლი-98,5/1,5+0,1% ჭიანჭველმჟავა. ცელულოზა 1 სვეტი.

იმის გასარკვევად თუ სად მოხდება ელუირების რიგის შებრუნება აუცილებლად უნდა გამოვთვალოთ თერმოდინამიკური პარამეტრები როგორც (33) ასევე (37) ფორმულის დახმარებით (ნახაზი 6-7):



ნახ. 6 იზუპროფენის გრაფიკი, დაყოფის სელექტივობის ნატურალური ლოგარითმის დამოკიდებულება აბსოლუტური ტემპერატურის შებრუნებულ სიდიდეზე. ცელულოზა 1 სვეტი.



ნახ. 7 იზუპროფენის გრაფიკი, დაყოფის ფაქტორის ნატურალური ლოგარითმის დამოკიდებულება აბსოლუტური ტემპერატურის შებრუნებულ სიდიდეზე. ცელულოზა 1 სვეტი.

გამოთვლების შედეგები მოცემული არის ცხრილში 2:

ცხრილი. 2 იზუპროფენის თერმოდინამიკური პარამეტრები-ჰექსანი/ეთანოლი-98,5/1,5+0,1% ჭიანჭველმჟავა

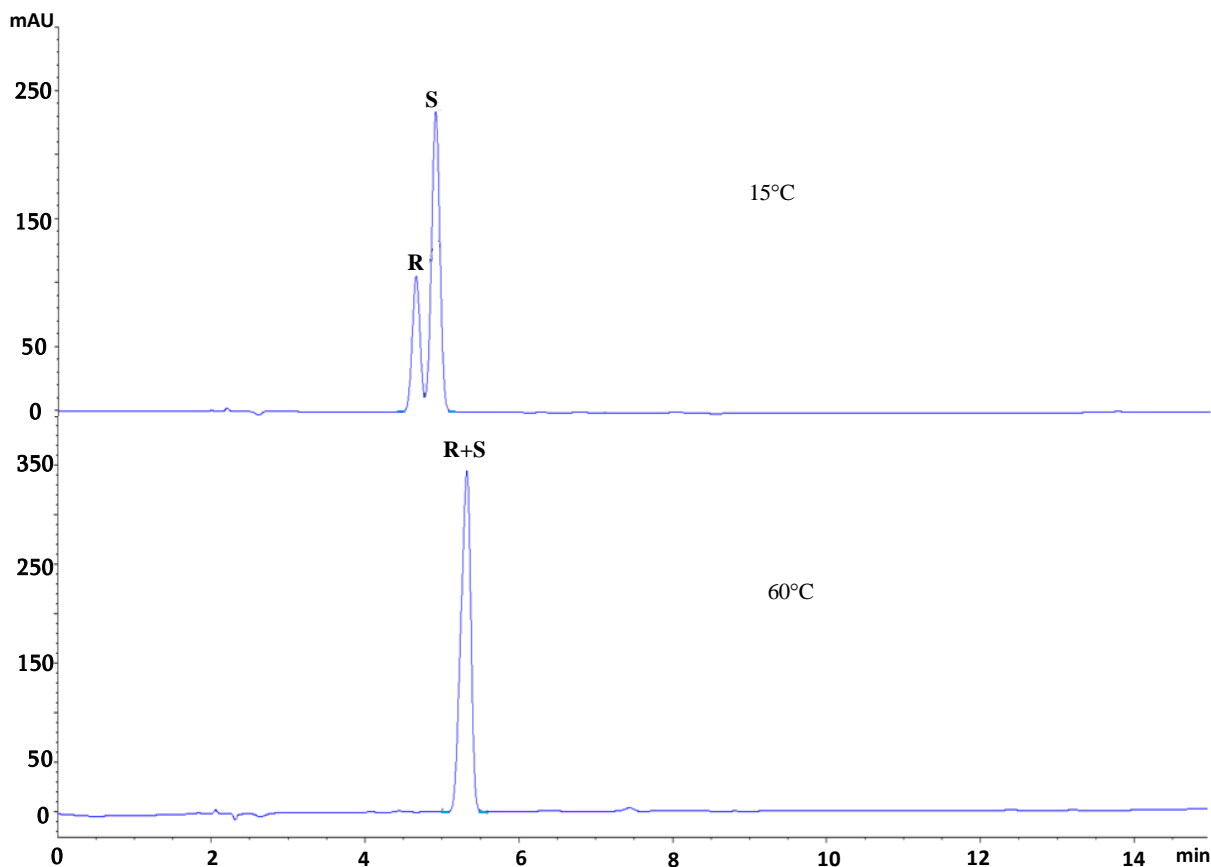
| T (K) | (1/T) x 10 ⁻⁴ | k _s ' | k _R ' | α | ln k _R ' | ln k _s ' | lnα x 10 ⁻⁴ | ΔH _s , cal/mol | ΔH _R , cal/mol | ΔS _s , cal/mol | ΔS _R , cal/mol | ΔΔH, cal/mol | ΔΔS, cal/mol | TisoK |
|--------|-----------------------------|------------------|------------------|------|------------------------|---------------------|---------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------|-----------------|---------|
| 283,15 | 35,3 | 2.693 | 2.459 | 1.06 | 0.899 | 0.990 | 657.9 | 196.26 | 67,787 | 2.66 | 2,030 | 130,575 | 0,586 | 222,966 |
| 288,15 | 34,7 | 2.718 | 2.475 | 1.07 | 0.906 | 0.999 | 676.6 | | | | | | | |
| 293,15 | 34,1 | 2.721 | 2.469 | 1.07 | 0.903 | 1.000 | 704.6 | | | | | | | |
| 298,15 | 33,5 | 2.725 | 2.463 | 1.07 | 0.901 | 1.002 | 723.2 | 442.99 | 307,66 | 3.48 | 2,82 | | | |
| 303,15 | 33 | 2.752 | 2.477 | 1.07 | 0.907 | 1.012 | 760.3 | | | | | | | |
| 308,15 | 32,5 | 2.791 | 2.501 | 1.08 | 0.916 | 1.026 | 797.3 | | | | | | | |
| 313,15 | 31,93 | 2.831 | 2.524 | 1.08 | 0.925 | 1.040 | 834.2 | 999.13 | 865,67 | 5,24 | 4,57 | | | |
| 318,15 | 31,43 | 2.869 | 2.546 | 1.09 | 0.934 | 1.053 | 870.9 | | | | | | | |
| 323,15 | 30,94 | 2.931 | 2.588 | 1.09 | 0.950 | 1.075 | 916.7 | | | | | | | |
| 328,05 | 30,48 | 3.013 | 2.645 | 1.10 | 0.972 | 1.102 | 962.2 | | | | | | | |
| 333,15 | 30,01 | 3.097 | 2.707 | 1.10 | 0.995 | 1.130 | 998.4 | | | | | | | |

როგორც ვხედავთ მოცემულ ქრომატოგრაფიულ სვეტზე იზოენანტიოსელექტიური ტემპერატურა არის დაახლოებით -50გრადუსი. ექსპერიმენტულად შეუძლებელი არის მოცემულ ტემპერატურაზე ანალიზის ჩატარება, რის გამოც მოცემულ ეფექტს ვერ დავინახავთ.

მოცემულ შემთხვევაში ენანტიომერების გადასვლას თხევადი ფაზიდან მყარ ფაზაში, მთელ ტემპერატურულ შუალედში აკონტროლებს ენტროპია, ენანტიომერების დაყოფასაც აკონტროლებს ენტროპიული წევრი.

ცელულოზა 2

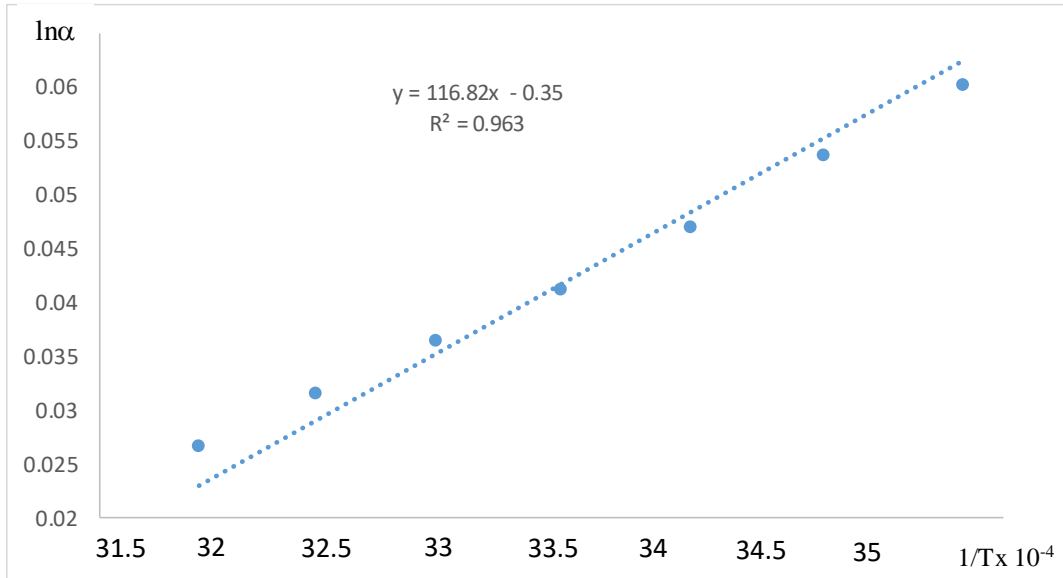
იზუპროფენის ანალიზი ასევე ჩავატარეთ ცელულოზა 2 სვეტზე, იგივე მოძრავი ფაზის გამოყენებით:



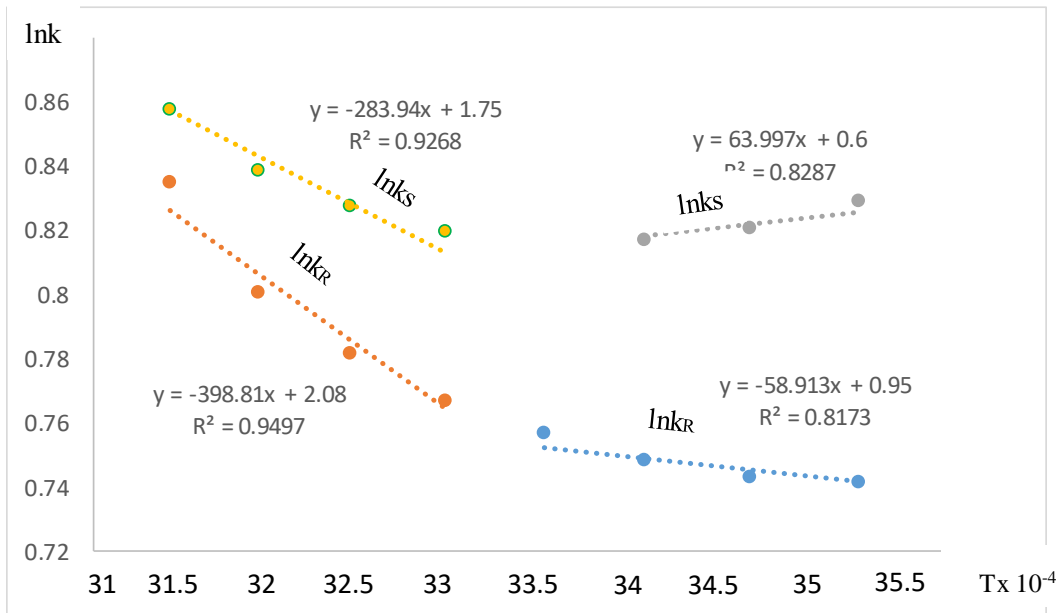
ნახ. 8 იბუპროფენის ქრომატოგრამები, მოძრავი ფაზა: ჰექსანი/ეთანოლი-98,5/1,5+0,1% ჭიანჭველმჟავა. ცელულოზა 2 სვეტი.

წინა ორი შემთხვევისაგან განსხვავებით, როგორც ვხედავთ მოცემულ ქრომატოგრაფიულ სვეტზე, ჩვენს სამუშაო ტემპერატურულ შუალედში მოხდა ენანტიომერების კოელუირება.

თავდაპირველად, დაბალ ტემპერატურებზე სვეტს პირველად ტოვებდა იბუპროფენის R-ენანტიომერი, შემდეგ კი S-ენანტიომერი, მაგრამ როგორც ვხედავთ, მაღლ ტემპერატურაზე მოხდა ორივე ენანტიომერის კოელუირება, ე.ი შეიძლება ადგილი ჰქონდეს ენანტიომერების ელუირების რიგის ცვლილებას. ამის დასადგენად აუცილებელია გამოითვალოს მოცემული პროცესის თერმოდინამიკური პარამეტრები.



ნახ. 9 იზუპროფენის გრაფიკი, დაყოფის სელექტივობის ნატურალური ლოგარითმის დამოკიდებულება აბსოლუტური ტემპერატურის შებრუნებულ სიდიდეზე. ცელულოზა 2 სვეტი.



ნახ. 10 იზუპროფენის გრაფიკი, დაყოფის ფაქტორის ნატურალური ლოგარითმის დამოკიდებულება აბსოლუტური ტემპერატურის შებრუნებულ სიდიდეზე. ცელულოზა 2 სვეტი.

გამოთვლების შედეგები მოცემულია 3 ცხრილში:

ცხრილი. 3 იზოპროფენის თერმოდინამიკური პარამეტრები-ჰექსანი/ეთანოლი-98,5/1,5+0,1% ჰიანჰველმჟავა

| T (K) | (1/T) x 10 ⁻⁴ | k _S ' | k _R ' | α | ln k _R ' | ln k _S ' | lnα x 10 ⁻⁴ | ΔH _s , cal/mol | ΔH _R , cal/mol | ΔS _s , cal/mol | ΔS _R , cal/mol | ΔΔH, cal/mol | ΔΔS, cal/mol | TisoK |
|--------|-----------------------------|------------------|------------------|------|------------------------|---------------------|---------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------|-----------------|-------|
| 283,15 | 35,3 | 2.291 | 2.099 | 1.06 | 0.741 | 0.829 | 601.5 | -127.18 | 117.07 | 1.19 | 1.89 | -231.83 | -0.70 | 333.3 |
| 288,15 | 34,7 | 2.272 | 2.102 | 1.05 | 0.742 | 0.820 | 535.4 | | | | | | | |
| 293,15 | 34,1 | 2.263 | 2.113 | 1.04 | 0.748 | 0.816 | 468.8 | | | | | | | |
| 298,15 | 33,5 | 2.263 | 2.131 | 1.04 | 0.756 | 0.816 | 411.4 | | | | | | | |
| 303,15 | 33 | 2.269 | 2.153 | 1.03 | 0.766 | 0.819 | 363.3 | 564.25 | 792.52 | 3.48 | 4.13 | | | |
| 308,15 | 32,5 | 2.287 | 2.185 | 1.03 | 0.781 | 0.827 | 314.9 | | | | | | | |
| 313,15 | 31,93 | 2.313 | 2.226 | 1.02 | 0.800 | 0.838 | 266.4 | | | | | | | |
| 318,15 | 31,43 | 2.357 | 2.304 | 1.01 | 0.834 | 0.857 | 158.7 | | | | | | | |

როგორც გამოთვლებიდან ჩანს იზოენანტიოსელექტიურ ტემპერატურას ცელულოზა 2 სვეტზე წარმოადგენს 333K, რაც დაახლოებით 60 გრადუსი არის. ექსპერიმენტული მონაცემებიც ემთხვევა გამოთვლილს.

ცელულოზა 2 სვეტზე S ენანტიომერის ადსორბციას შედარებით დაბალ ტემპერატურაზე ხელს უწყობს ენთალპია, ხოლო R ენანტიომერისთვის ხელს უშლის. ენანტიომერების დაყოფას მთელ ტემპერატურულ შუალედში აკონტროლებს ენთალპიური წევრი.

5. დასკვნები

1. ჩატარებული ანალიზებში დაყოფა უმეტესად ენთალპიური კონტროლით მიმდინარეობს.
2. დაბალ ტემპერატურაზე $\Delta S, R \Delta G^0$ -ზე, ძირითადად, გავლენას ახდენს ენთალპიის ცვლილება, ხოლო მაღალ ტემპერატურაზე - ენტროპიის ცვლილება. გადასვლა ენთალპიური კონტროლიდან ენტროპიულ კონტროლზე შეიძლება იმდენად ექსტრემალურ ტემპერატურაზე ხდებოდეს, რომ მისი დაკვირვება მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიის ანალიზით ვერ მოხერხდეს.
3. თუ ენანტიომერები არ დაიყო, ეს არ ნიშნავს, რომ მათი ადსორბციის თავისუფალი ენერჯიის ცვლილება 0-ს გაუტოლდა. $\Delta S, R \Delta G^0$ -ის არანულოვან მნიშვნელობაზეც კი შეიძლება მხოლოდ ერთი პიკი გამოჩნდეს ქრომატოგრამაზე, პიკის გაფართოების მოვლენის გამო.
4. თერმოდინამიკური პარამეტრები იცვლება სტაციონალური ფაზის ცვლილებისას
5. როდესაც უძრავ ფაზად გამოვიყენეთ ცელულოზა ტრის(3,5-დიმეტილფენილ კარბამატი), იზოენანტიოსელექტიური ტემპერატურა არის -50 გრადუსი, ცელულოზა 2 სვეტის შემთხვევაში 60 გრადუსი, ხოლო ამილოზა 1 სვეტის შემთხვევაში 114 გრადუსი.
6. იზოპროფენის ორივე ენანტიომერის ადსორბციას ამილოზა 1 სვეტზე ენთალპია უწყობს ხელს, ცელულოზა 1 სვეტზე ენთალპია ხელს უშლის და ენტროპია ხელს უწყობს, ხოლო ცელულოზა 2 სვეტზე შედარებით დაბალ ტემპერატურაზე S ენანტიომერისთვის ენთალპია ხელს უწყობს, ხოლო R ენანტიომერისთვის ხელს უშლის.

6. გამოყენებული ლიტერატურა:

- [1] ვ. კოკოჩაშვილი, ფიზიკური ქიმია, ტ II, თბილისი: თსუ გამომცემლობა, 1972.
- [2] გ. ჯიბუტი, ქირალური ნივთიერებების დაყოფის ოპტიმიზაცია მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში პოლისაქარიდული ქირალური სტაციონარული ფაზების გამოყენებით, თბილისი, 2014.
- [3] 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
- [8] J. McConathy, Stereochemistry in Drug Action, Prim Care Companion J Clin Psychiatry, 2003; 5(2): 70-73 ;
- [5] R. Bentley, Chemical methods for the investigation of stereochemical problems in biology. In: Stereochemistry, Gamm CT, Editor, New York, Elsevier Biomedical Press, 1982, 49-112;
- [6] C.A. Challener, Overview of chirality. In: Chiral drugs. 1st ed. Aldershot, Ashgate Publisher, 2001, 3-14;
- [7] AK. Scott, Stereoisomers and drug toxicity. The value of single stereoisomer therapy. Drug Safety, 1993, 8(2), 149-159;
- [8] M. A., Clark, Lippincott's illustrated reviews: Pharmacology, New Delhi, Baltimore, 2012; 608;
- [9] A. Hutt, J. Valentova, The chiral switch: The develop-ment of single enantiomer drugs from racemates. Acta Facultatis Pharmaceuticae Universitatis Comeniae, 2003, 50, 7-23;
- [10] V. R. Meyer, Practical High-Performance Liquid Chromatography, New Jersey, John Wiley & Sons, 2004, 426;
- [11] ბ. ჭანკვეტაძე, „ნარევთა დაყოფის ინსტრუმენტული მეთოდები, სალექციო კურსი,“ თბილისი, 2015.
- [12] მ. რუხაძე, „ნარევთა დაყოფის ინსტრუმენტული მეთოდები, სალექციო კურსი,“ თბილისი, 2015.
- [13] K. Fulde, A. W. Frahm, J. Chromatogr. A, 858, 33-43, 1991.
- [14] R.J. Crosse, Chirality and Biological Activity of Drugs, Boca Raton USA, CRC Press. 1995. 199.

[15] J. DeRuiter, "Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs (NSIADs)," in Principles of Drug Action 2, Fall 2002.

[16] I. Matarashvili, G. Kobidze, A. Chelidze, G. Dolidze, N. Beridze, G. Jibuti, T. Farkas, B. Chankvetadze, J. Chromatogr., 1599, 2019, 172-179.

[17] V. Schurig, J. Chromatogr. A, 666, 111, 1994.