

На правах рукописи

ШАМШУРИН ДМИТРИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ

**НОВЫЕ АРИЛАМИДНЫЕ ХИРАЛЬНЫЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ
СЕЛЕКТОРЫ В ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ**

02.00.02. – аналитическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2006



Работа выполнена на кафедре аналитической химии Химического факультета
Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

Научный руководитель:

кандидат химических наук, доцент Шаповалова Елена Николаевна

Официальные оппоненты:

Доктор химических наук Староверов Сергей Михайлович

Кандидат химических наук, доцент Гурковская Елена Александровна

Ведущая организация:

Институт высокомолекулярных соединений РАН, г. Санкт-Петербург

Защита состоится 20 сентября 2006 г. в 16 час 15 минут в ауд. 344 на заседании
диссертационного Совета Д.501.001.88 по химическим наукам при Московском
государственном университете им. М.В. Ломоносова по адресу: 119992, Москва,
Ленинские горы, д.1, стр. 3, МГУ им. М.В. Ломоносова, Химический факультет.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Химического факультета МГУ
им М.В.Ломоносова

Автореферат разослан «14» августа 2006 г.

Ученый секретарь
диссертационного Совета,
кандидат химических наук



Торочешникова И.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Феномен оптической изомерии является неизменным атрибутом живого мира. Бурное развитие биохимических исследований, возросшие требования фармацевтической промышленности и новые возможности современной медицинской химии требуют разработки методов получения оптически-чистых форм соединений. ВЭЖХ является одним из наиболее мощных методов разделения веществ с близкими свойствами, в том числе и энантиомеров. Разделение оптических изомеров принципиально возможно только в системах, содержащих хиральный селектор.

Для того чтобы молекула, содержащая оптически активный центр, могла проявить себя как селектор, способный специфично «распознавать» пространственную конфигурацию энантиомеров, в ней необходимо наличие нескольких функциональных групп, взаимодействующих с разделяемыми молекулами. Причем, расположение этих групп в пространстве должно в большей степени соответствовать строению одного из оптических изомеров.

Метод ВЭЖХ с хиральными неподвижными фазами (ХНФ) широко применяется для разделения оптических изомеров органических соединений. Наибольшее распространение получили ХНФ на основе низкомолекулярных хиральных селекторов, закрепленных на силикагеле. Строение хиральных селекторов в этих неподвижных фазах строго задается схемой синтеза, что позволяет целенаправленно изменять их структуру и изучать энантиоселективные свойства на вполне рациональной основе. Наибольшее развитие получили низкомолекулярные селекторы на основе образования комплексов с переносом заряда (так называемые фазы Пиркла) и селекторы, работающие по принципу образования водородных связей. Пока немногочисленный класс ариламидных селекторов, сочетающий в себе свойства обоих типов является наиболее перспективным. Поэтому создание новых ариламидных хиральных селекторов и изучение возможностей их применения является весьма актуальной задачей.

Разница в силах взаимодействия пары оптических изомеров с хиральным селектором незначительна. В связи с этим необходимо тщательно подбирать условия хроматографического разделения. В первую очередь - состав подвижной фазы. Компоненты подвижной фазы влияют не только на «элюирующую силу», но и активно участвуют в процессе энантиораспознавания разделяемых оптических изомеров. Понимание процессов, лежащих в основе энантиораспознавания, и прогнозирование оптимальных условий разделения оптических изомеров возможно только при детальном изучении закономерностей удерживания и разделения энантиомеров различных классов органических соединений.

Цель работы состояла в разработке и синтезе новых низкомолекулярных хиральных селекторов и изучении хроматографических и энантиоселективных свойств силикагелей, модифицированных этими селекторами. Для достижения этой цели были решены следующие задачи:

Разработаны методики синтеза хиральных неподвижных фаз путем модификации аминопропилсиликагелей N-(S)-пропил-N-(O)-(1-фенилэтил)-тиооксамидом и N-(3,5-динитрофенил)фенилalaniнолом;

Изучена возможность хирального распознавания энантиомеров различной структуры и полярности (*транс*-стильбеноксида, флаванона, бензоина, 1-фенил-1-пропанола, 1-фенил-2-пропанола, 1-фенил-1,2-этандиола, 1,1'-бинафтил-2,2'-диола и основания «Трёгера») на синтезированных хиральных неподвижных фазах в условиях нормально-фазовой жидкостной хроматографии;

Исследована зависимость энантиоселективных свойств от строения молекул хирального селектора и от плотности их пришивки к поверхности сорбента на примере разделения оптических изомеров основания «Трёгера» и 1,1'-бинафтил-2,2'-диола;

Установлены закономерности влияния природы и концентрации полярной добавки в подвижной фазе на удерживание и энантиоселективность разделения модельных соединений.

Изучены энантиоселективные свойства хиральной неподвижной фазы на основе N-(3,5-динитрофенил)фенилalaniнола по отношению к оптически-активным амидам и предложены условия хроматографического разделения оптических изомеров, определено их соотношение для N-(фенилэтил)-фенилацетамида, N-[1-(1-нафтил)этил]фенилацетамида и N-[1-(4-хлорфенил)этил]фенилацетамида.

Научная новизна. Получены хиральные неподвижные фазы для жидкостной хроматографии на основе N-(S)-пропил-N-(O)-(1-фенилэтил)-тиооксамидом и N-(3,5-динитрофенил)фенилalaniнола, энантиоселективность которых определяется суммарным эффектом водородных связей и π - π взаимодействий с оптическими изомерами. Созданные сорбенты могут успешно применяться для разделения энантиомеров 1,1'-бинафтил-2,2'-диола, основания «Трёгера» и ряда ароматических амидов в условиях нормально-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии. Показано, что с увеличением плотности пришивки молекул хирального селектора на поверхности энантиоселективные свойства сорбента улучшаются.

По изотермам адсорбции индивидуальных изомеров 1,1'-бинафтил-2,2'-диола оценены вклады в удерживание энантиоселективных и неселективных взаимодействий между молекулами сорбата и сорбента.

Проведено систематическое изучение влияния природы полярной добавки на удерживающие и на энантиоселективные свойства синтезированных сорбентов. Установлено, что молекулы полярной добавки участвуют в процессе хиральной дискриминации и оказывают значительное влияние на разделение оптических изомеров, основной вклад в удерживание вносит образование водородных связей.

Практическая значимость: Предложены простые схемы синтеза хиральных неподвижных фаз из доступных и недорогих реактивов и материалов. Проведена оптимизация состава подвижной фазы (концентрации и природы полярной добавки) для повышения селективности и эффективности разделения оптических изомеров. Выбраны подвижные фазы, позволяющие разделить с разрешением больше 1,0 энантиомеры ряда соединений, играющих важную роль в качестве промежуточных хиральных соединений при синтезе биологически активных структур: 1,1'-бинафтил-2,2'-диола, основания «Трёгера», трифтороантранилэтанол, N-(фенилэтил)-фенилацетамида, N-[1-(1-нафтил)этил]фенилацетамида и N-[1-(4-хлорфенил)этил]фенилацетамида.

На защиту выносятся следующие положения:

- Методики синтеза хиральных неподвижных фаз на основе аминопропилсиликагеля и низкомолекулярных селекторов (S)-пропил-(N)-(α-фенилэтил)-тиооксамида и N-(3,5-динитробензоил)-фенилаланинола.
- Данные по расчету изотерм адсорбции и термодинамических параметров адсорбции оптических изомеров 1,1'-бинафтил-2,2'-диола на хиральных неподвижных фазах.
- Закономерности удерживания ряда кислород- и азотсодержащих органических соединений, обладающих оптической изомерией, на синтезированных сорбентах в условиях нормально-фазовой ВЭЖХ.
- Зависимости энантиоселективных свойств сорбентов от строения молекул хирального селектора, их плотности пришивки к поверхности матрицы и состава подвижной фазы.
- Данные по энантиоразделению ряда ароматических амидов на хиральной неподвижной фазе с селектором на основе N-(3,5-динитробензоил)-фенилаланинола, условия и результаты определения их энантиомерного состава.

Апробация работы. Результаты работы доложены на международных конференциях и симпозиумах. Результаты работы доложены на международных конференциях и симпозиумах: Euroanalysis, Dortmund, Germany, 8-13 september, 2002, Седьмая Международная конференция "Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана", Санкт-Петербург – Релино, 15-18 сентября 2003 г., Всероссийский симпозиум "Хроматография и хроматографические приборы", Москва, 15-19 марта 2004 г., Всероссийская конференция по аналитической химии "Аналитика России 2004", Москва,

27 сентября – 1 октября 2004 г., Международная конференция студентов и аспирантов по фундаментальным наукам “Ломоносов-2002”. Секция “Химия” Москва, 9-12 апреля 2002 г., Всероссийская конференция «Теория и практика хроматографии. Применение в нефтехимии», Самара, 3-8 июня 2005 г., II Международного симпозиума “Разделение и концентрирование в аналитической химии и радиохимии”, Краснодар, 25-30 сентября 2005 г., X международная конференция «Теоретические проблемы химии поверхности, адсорбции и хроматографии», Москва, 24-28 апреля 2006 г.

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 3 статьи и 9 тезисов докладов.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 10 глав экспериментальной части, общих выводов и списка цитируемой литературы. Материал диссертации изложен на 148 страницах машинописного текста, содержит 91 рисунок и 22 таблицы, в списке литературы 120 наименований.

Основное содержание работы

Обзор литературы

Обсуждены основы теории хирального разделения методом ЖХ. Систематизированы сведения об основных типах низкомолекулярных хиральных селекторов. Проанализировано влияние строения молекул низкомолекулярных хиральных селекторов на их энантиоселективные свойства на примере селекторов, работающих по принципу образования комплексов с переносом заряда («фаз Пиркла»). На основании литературных данных сформулированы требования к структурам и методам синтеза новых низкомолекулярных хиральных селекторов для ВЭЖХ. Рассмотрены новые подходы к синтезу хиральных неподвижных фаз.

Экспериментальная часть

Исследование проводили на ВЭЖХ системе, состоящей из насоса, спектрофотометрического детектора, контроллера (Shimadzu GmbH, Германия), инжектора Rheodyne 7725i с петлей 20 мкл. Для заполнения колонок использовали насос высоких давлений фирмы «Клауег» К-1900.

В качестве матрицы для синтеза хиральных сорбентов для ВЭЖХ применяли аминопропилсиликагель Silasorb SPH Amin (LACHEMA CHEMAPOL, Praha, Czechoslovakia) средний размер частиц 5,0 мкм, диаметр пор 80 Å, удельная площадь поверхности 250 м²/г и силикагель Kromasil 100-5-sil 6 μm (AKZO NOBEL, Bohus, Sweden), средний размер частиц 5,5 мкм, диаметр пор 100 Å, удельная площадь поверхности 300 м²/г.

В работе использовали стальные колонки размерами 250x4,6 мм, 150x3 мм и 150x2 мм и коммерческую колонку «Nucleosil-Chiral 2» (150*4,0 мм)

Синтез хиральных неподвижных фаз

Синтез ХНФ проводили в соответствии со схемами, приведенными на рис.1-4.

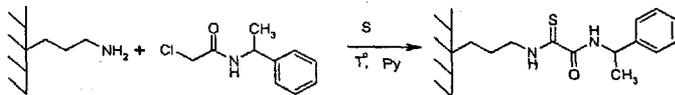


Рис.1. Схема синтеза ХНФ 1.

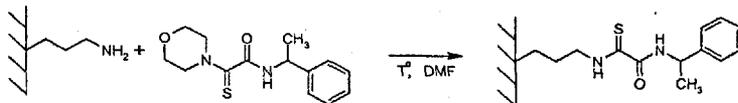


Рис.2. Схема синтеза ХНФ 2.

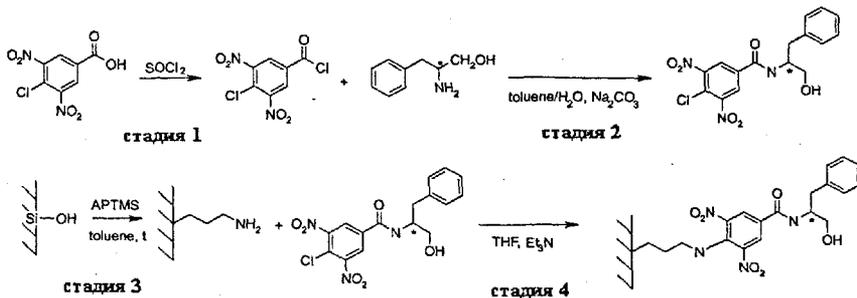


Рис.3. Схема синтеза ХНФ 3.

ХНФ 4 получали в соответствии со схемой синтеза ХНФ 3. Отличие в схеме синтеза заключалось в дополнительной стадии восстановления L-аминокислоты до соответствующего аминспирта (стадия 5, рис.4) и двукратным повторением стадии модифицирования аминопропилсиликагеля N-(3,5-динитро,4-хлорбензоил)-(L)-фенилаланинолом (стадия 4, рис.3).

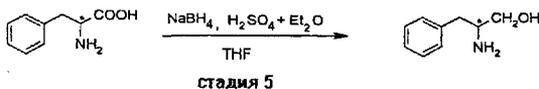


Рис. 4. Реакция восстановления аминокислоты до аминспирта.

В качестве исходных хиральных соединений в нашей работе для синтеза селектора А использовали N-(α-фенилэтил)хлорацетамид и N-(S)-морфолин-N-(O)-(α-

фенилэтил)гиооксамид, а для синтеза селектора Б - фенилalaniнол и фенилalaniн. Во всех схемах синтеза (рис.1-4) использовали реакции, не затрагивающие оптически активный центр, что является обязательным условием при синтезе хиральных селекторов.

При получении ХНФ 1,2 в качестве носителя использовали аминопропилсиликагель Silasorb SPH Amin (АМПС-1), для ХНФ 3,4 - аминопропилсиликагель (АМПС-2) получали предварительно, модифицируя силикагелевую матрицу Kromasil 100-5-sil. Полученные сорбенты охарактеризованы данными элементного анализа (табл.1). Несмотря на избыток селектора по отношению к аминогруппам аминопропилсиликагеля, дополнительная обработка N-(3,5-динитро,4-хлорбензоил)-(L)-фенилalaniнолом при синтезе ХНФ 4 увеличивает плотность пришивки в 1,5 раза.

Таблица 1. Данные по содержанию органического модификатора в синтезированных ХНФ.

Сорбент	Модификатор	Данные элементного анализа, %				Плотность привитых групп	
		С	Н	N	S	групп/нм ²	мкмоль/м ²
АМПС-1	Аминопропил	3,75	1,21	0,88	-	1,68	2,8
АМПС-2	Аминопропил	3,53	0,78	1,12	-	1,82	3,03
ХНФ 1	Селектор А	7,3	1,4	1,38	1,2	1,08	1,8
ХНФ 2	Селектор А	6,35	1,3	1,31	0,92	0,82	1,36
ХНФ 3	Селектор Б	5,7	0,84	1,56	-	0,27	0,45
ХНФ 4	Селектор Б	6,62	0,96	1,77	-	0,414	0,69

Была сделана попытка использовать в качестве полимера, образующего поверхностный слой, хитозан. Однако, исследование хроматографических параметров силикагелей, модифицированных хитозаном, фталилхитозаном и сульфокамфарохитозаном, показало, что они характеризуются низкой эффективностью. Это заставило нас отказаться от более детального исследования данных сорбентов и использования хитозана в качестве спейсера для закрепления низкомолекулярных селекторов на силикагелевой матрице.

Построение изотерм адсорбции

Положение и форма хроматографических пиков описываются основными термодинамическими закономерностями, что позволяет использовать хроматографические данные для изучения равновесия в системе компонент в растворе -

адсорбент. При построении изотерм сорбции использовали метод расчета по элюентной хроматограмме (рис.5).

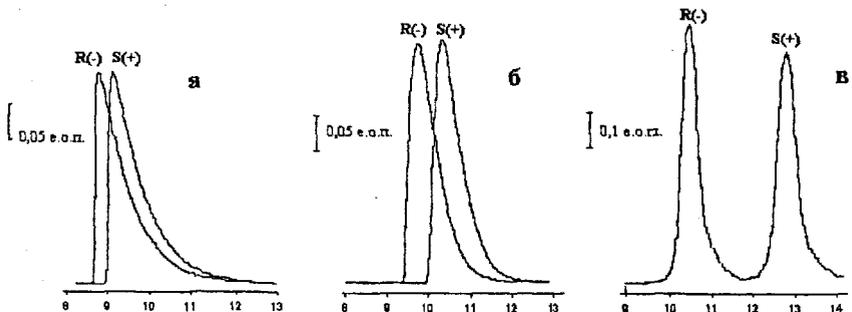


Рис.5. Хроматограммы (R), (S)- изомеров 1,1'-бинафтил-2,2'-диола на ХНФ 1 (а), ХНФ 4 (б) и на сорбенте с привитым хиральным селектором на основе (N)-(3,5-динитробензоил) фенилглицина (в). Подвижная фаза гексан-пропанол-2 (20%). Скорость подвижной фазы 1 мл/мин. Длина волны детектирования 254 нм. Колонка 250*4,6 мм.

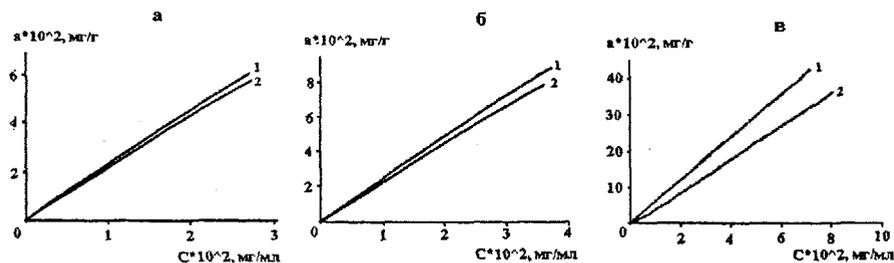


Рис.6. Изотермы адсорбции: (S)- 1,1'-бинафтил-2,2'-диола (1) и -(R)-1,1'-бинафтил-2,2'-диола (2) на ХНФ 1 (а), ХНФ 4 (б) и на сорбенте с привитым хиральным селектором на основе (N)-(3,5-динитробензоил) фенилглицина (в).

Полученные изотермы адсорбции (рис.6) хорошо описываются линейной зависимостью типа $y = k \cdot x$, что позволяет отнести их к изотермам Генри. Вычисленные значения констант Генри приведены в табл.2.

По найденным значениям были рассчитаны дифференциальные молярные изменения энергии Гиббса для процесса адсорбции по уравнению 1.

$$\Delta G_i^0 = -RT_c \ln(K_H) \quad (1)$$

Разница между полученными значениями дифференциальных молярных энергий Гиббса для энантиомеров находится в хорошем соответствии с величиной коэффициента селективности, полученной экспериментально.

Как видно, полученные значения константы Генри и энергий Гиббса для разных оптических изомеров статистически различимы. Как и следовало ожидать из полученных хроматограмм, различие констант Генри оптических изомеров 1,1'-бинафтил-2,2'-диола

Таблица 2. Рассчитанные значения констант Генри и энергий Гиббса оптических изомеров 1,1'-бинафтил-2,2'-диола. N=3, P=0,95

Сорбент \ Изомер	K_H , мл/г		ΔG^0 , Дж/моль	
	(R)-1,1'-бинафтил-2,2'-диол	(S)-1,1'-бинафтил-2,2'-диол	(R)-1,1'-бинафтил-2,2'-диол	(S)-1,1'-бинафтил-2,2'-диол
N-(S)-пропил-N-(O)-(1-фенилэтил) тиооксамид	2,18±0,02	2,30±0,02	-1910±20	-2040±20
N-(3,5-динитробензоил)-(L)-фенилаланинол	2,25±0,02	2,46±0,02	-2010±20	-2230±20
(N)-(3,5-динитробензоил) фенилглицин	4,41±0,06	5,90±0,06	-3640±40	-4350±40

выше при использовании в качестве хирального селектора N-(3,5-динитро)-(L)-фенилаланинола и (N)-(3,5-динитробензоил) фенилглицина. Это обусловлено присутствием в молекуле хирального селектора ярко выраженной π -акцепторной группы (динитрофенильной), образующей достаточно прочные π - π - комплексы с π -донорной ароматической системой молекулы адсорбата (1,1'-бинафтил-2,2'-диола). Кроме того присутствие динитрофенильной группы обеспечивает лучшее разделение оптических изомеров, что выражается в большей разнице между величинами констант Генри и энергий Гиббса.

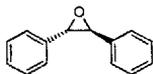
Стоит отметить, что разница в величинах энергий Гиббса ($\Delta\Delta G^0$) для оптических изомеров 1,1'-бинафтил-2,2'-диола для всех изучаемых сорбентов значительно меньше самих значений энергий Гиббса для процесса адсорбции-десорбции. То есть основной вклад в удерживание сорбатов на колонке вносят неселективные (для хирального распознавания) взаимодействия. Энантиселективные свойства сорбентов обеспечиваются присутствием молекул хиральных селекторов на поверхности силикагеля, но вклад в общее удерживание сорбатов за счет «полезного» трехточечного взаимодействия мал.

Изучение хроматографических свойств полученных сорбентов

Для изучения хроматографических свойств сорбентов использовали ряд тестовых соединений, структуры которых приведены на рис.7.

В качестве подвижной фазы в нашей работе использовали следующие смеси: гексан : пропанол-2 (95:5,06%), гексан : пропанол-2 (90:10,06%) (А), гексан : пропанол-2 :

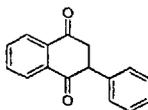
этилацетат (90:5:5,06%) (Б), гексан : пропанол-2 : этилацетат (80:10:10,06%), гексан : пропанол-2 : трифторуксусная кислота (ТФУК) (94,9:5:0,1,06%), гексан : пропанол-2 : трифторуксусная кислота (ТФУК) (94,5:5:0,5,06%) (В), гексан : этилацетат (95:5,06%), гексан : этилацетат (90:10,06%) (Г).



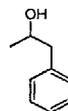
транс-стильбеноксид (1)



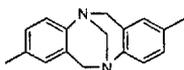
1-фенил-1-пропанол (2)



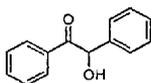
Флаванон (3)



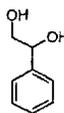
1-фенил-2-пропанол (4)



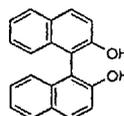
основание «Трёгера» (5)



Бензоин (6)



1-фенил-1,2-этанediол (7)



1,1'-бинафтил-2,2'-диол (8)

Рис.7. Структурные формулы тестовых соединений.

Следует отметить, что удерживание тестовых соединений возрастает с увеличением их полярности. Для всех рассматриваемых тестовых соединений времена удерживания уменьшаются с увеличением концентрации полярной добавки в элюенте. Наиболее ярко этот эффект выражен для соединений 7 и 8, содержащих две гидроксигруппы, а в меньшей степени – для соединений 1 и 3, не содержащих гидроксигрупп. Исключение составляет рост удерживания соединения 5 (основание «Трёгера»), при увеличении концентрации ТФУК в подвижной фазе.

Таким образом, полученные сорбенты на основе силикагелей, модифицированных селекторами А и Б, представляют собой полярные неподвижные фазы, которые могут успешно применяться для разделения сорбатов в нормально - фазовом варианте жидкостной хроматографии. Подобное разделение тестовых соединений приведено на рис.8,9.

Несмотря на сложность зависимостей времени удерживания от строения анализируемых веществ, следует выделить некоторые закономерности. Все используемые нами тестовые соединения содержат полярные, либо малополярные группы: соединения 2, 4, 6, 7, 8 – полярные гидроксильные группы, соединение 1 – малополярную эпокси-группу, соединения 3 и 5 две кето- и две третичных амино- группы соответственно.

Наиболее удерживаемыми оказались, как и ожидалось, соединения, имеющие в своем составе две гидроксильные группы: 7 и 8.

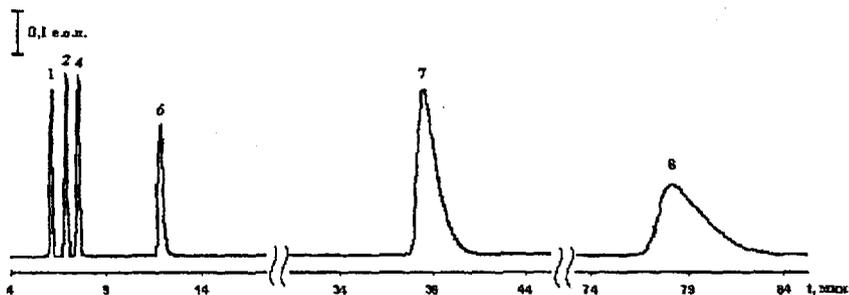


Рис.8. Разделение смеси тестовых соединений 1, 2, 4, 6, 7 и 8 на ХНФ 1. Подвижная фаза гексан – пропанол-2 (5%). Скорость подвижной фазы 0,5 мл/мин. Длина волны детектирования 254 нм. Колонка 250*4,6 мм.

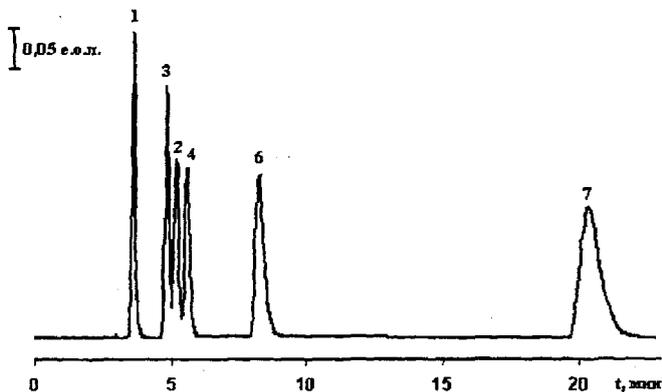


Рис.9. Разделение смеси тестовых соединений 1, 3, 2, 4, 6 и 7 на ХНФ 4. Подвижная фаза гексан – пропанол-2 (10%). Скорость подвижной фазы 1 мл/мин. Длина волны детектирования 254 нм. Колонка 250*4,6 мм.

Соединение 1 с наименее полярной эпокси-группой удерживается слабее всех, причем, для всех типов используемых подвижных фаз. Порядок выхода соединений, имеющих в своем составе гидроксигруппу, следующий: 2-4-6-8-7. Он сохраняется для большинства подвижных фаз.

Природа полярной добавки оказывает значительное влияние на удерживание тестовых соединений. Замена пропанола-2 на этилацетат, или введение в подвижную

фазу, содержащую пропанол-2, добавки ТФУК приводят к резкому изменению времен удерживания (рис.10).

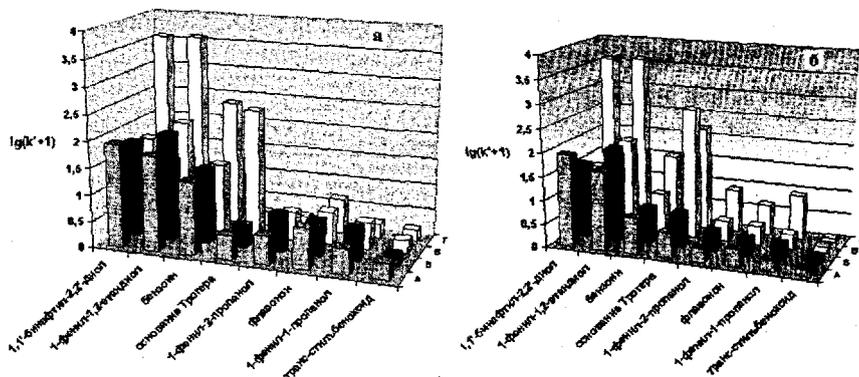


Рис.10. Влияние природы полярной добавки на удерживание тестовых соединений на ХНФ 4 (а) и ХНФ 1 (б).

Элюирующая сила смеси гексан – этилацетат (Г) значительно слабее смеси гексан – пропанол-2 (А) при использовании ХНФ 1. Удерживание всех соединений, содержащих полярные группы, значительно (даже в логарифмических координатах) возрастает при использовании смеси Г. Исключение составляет *транс*-стильбеносид (1), имеющий в своем составе малополярную эпокси-группу. Для ХНФ 4 при переходе от подвижной фазы А к фазе Г увеличение удерживания наблюдается для соединений, содержащих две гидроксигруппы (7, 8), либо одну гидроксигруппу и одну кетогруппу (6) в своем составе. Добавка ТФУК в подвижную фазу с 5% пропанола-2 даже в минимальных количествах приводит к значительному изменению времен удерживания соединений 5 и 8 для всех ХНФ: удерживание наиболее основного соединения 5 увеличивается, а проявляющего кислотные свойства 8 – уменьшается. Пятикратное изменение концентрации ТФУК также приводит к разнонаправленным изменениям факторов емкости соединений 5 и 8. Таким образом, кислотно-основные свойства молекул сорбатов также влияют на их удерживание.

Характеристика свойств синтезированных хиральных селекторов

В нашей работе впервые синтезированы два новых хиральных селектора: N-(O)-пропил-N-(S)-(1-фенилэтил)-тиооксамид (селектор А) и N-(3,5-динитрофенил)фенилаланинол (селектор Б), на основе которых были синтезированы 4 ХНФ. В молекуле селектора А присутствуют ароматическая фенильная и полярная

тиооксамидная группа в непосредственной близости от хирального атома углерода. Присутствие тиооксамидной группы в хиральном селекторе интересно по нескольким причинам. Формально тиооксамидную группу можно рассматривать как сочетание амидной и сульфамидной групп, или как мочевинную группу с «проставкой» из сульфоксидного звена. Известны низкомолекулярные хиральные селекторы, содержащие две амидные, либо амидную и мочевинную группы в составе молекулы селектора. Присутствие двух амидных групп расширяет круг разделяемых соединений. Однако в некоторых случаях присутствие второй амидной группы вносит неселективный вклад в удерживание оптических изомеров, который является негативным для энантиораспознавания. Этого недостатка лишены мочевинные группы, в которых два NH-фрагмента связаны через жесткую связь -карбонильный атом углерода, с соответствующей sp^2 -гибридизации геометрией. В тиооксамидной группе вращение вокруг С-С связи сульфоксидного и карбонильного углерода затруднено, оба атома углерода тиооксамидной группы находятся в sp^2 -гибридизованном состоянии, что обеспечивает конформационную «жесткость» молекулы. До сих пор ХНФ, содержащие сульфоксидные, либо сульфамидные группы, так и не были синтезированы, мы решили восполнить этот пробел. Уникальное строение тиооксамидной полярной группы дает все основания полагать, что селектор А обладает интересными энантиоселективными свойствами.

Селектор Б состоит из π -акцепторного фрагмента динитробензойной кислоты, и остатка аминоспирта, включающего хиральный центр. Синтезированная нами структура имеет существенные отличия от классических селекторов Пиркла.

Первое отличие заключается в обратном порядке следования π -акцепторной группы и фрагмента, несущего хиральный центр. Если в фазах Пиркла молекула селектора связана с силикагелем через аминокислотный хиральный остаток, то в **селекторе Б** ковалентное связывание осуществляется через динитробензойный фрагмент. Тем самым хиральный остаток аминоспирта занимает концевое положение в молекуле селектора и оказывается пространственно более доступным для молекул сорбата. Селекторы на основе динитробензоил-производных аминокислот (селекторы Пиркла) известны более 20 лет. Хроматографические, в том числе энантиоселективные, свойства ХНФ на основе этих селекторов были подробно изучены и описаны на примере разделения рацемических смесей огромного числа органических соединений. ХНФ с обратным порядком следования описаны в единичных работах.

Второе существенное отличие заключается в наличии свободной гидроксильной группы в молекуле селектора. Для этой группы характерно образование водородных

связей с карбонильным атомом кислорода амидных групп. Такой тип взаимодействий, возникающий дополнительно к взаимодействиям, проявляемым амидной группой, может оказаться полезным при хиральном распознавании оптических изомеров сорбатов, содержащих амидную группу. Кроме того, наличие амидной группы вместе с гидроксильной в составе одной молекулы селектора, а также их взаимное расположение способствуют образованию внутримолекулярной водородной связи. В результате, молекула хирального селектора может принимать достаточно устойчивую конформацию, которая будет способствовать хиральной дискриминации пары оптических изомеров.

Изучение энантиоселективных свойств хиральных неподвижных фаз на основе селектора А (ХНФ 1 и 2)

Молекулы всех тестовых соединений (рис.7) хиральны. Эти соединения содержат группы, необходимые для реализации трехточечного взаимодействия: полярные гидроксильные и карбонильные группы, обеспечивающие образование водородных связей, а также ароматические системы, реализующие π - π взаимодействия. Гидроксильные группы способны проявлять взаимодействия с карбонильным атомом кислорода, присутствующим как в тиооксамидной, так и в амидной группах молекул хирального селектора. Для изучения энантиоселективных свойств сорбентов использовали рацемические смеси соединений.

При использовании подвижных фаз с полярной добавкой пропанола-2 наблюдалось частичное разделение рацемических смесей **8** и **5** на колонке, заполненной ХНФ **1**, и рацемической смеси **8** на колонке с ХНФ **2**. Разделить оптические изомеры других исследованных веществ в этих условиях не удалось. В случае соединения **8** по удерживанию оптически чистых изомеров был определен порядок выхода изомеров, *S*(-)-изомер элюируется первым для обеих ХНФ. К сожалению, из-за отсутствия индивидуальных энантиомеров соединения **5**, порядок выхода изомеров не был установлен.

В одинаковых условиях (состав и скорость подвижной фазы) удерживание **8** по сравнению с **5** значительно больше. Удерживание сорбатов на синтезированных ХНФ определяется присутствием в молекулах хирального селектора полярных групп. Тиооксамидная группа, как и амидная, способна проявлять взаимодействия по нескольким механизмам: среди них диполь-дипольные взаимодействия, образование водородных связей как по кислотному, так и по основному механизму. Соединение **8** содержит гидроксильные группы и обладает довольно сильными кислотными свойствами ($pK_a=8,3$), основание «Трегера» напротив, обладает основными свойствами (pK_a сопряженной

кислоты ~ 3,0). По-видимому, для молекулы **селектора А** в большей мере характерны к протоно-акцепторные, чем протоно-донорные свойства. С другой стороны, в молекулах **8** и **5** имеются по две полярных группы, гидрокси и *трет*-амино, соответственно. Для оценки роли образования водородных связей в механизм хирального распознавания изучена возможность разделения энантиомеров метокси- и диметокси- производных **8**. В обоих случаях разделения энантиомеров не наблюдалось. Также не наблюдалось разделения рацемической смеси «спирта Пиркла», содержащего только одну гидрокси-группу. Таким образом, присутствие обеих гидрокси-групп в молекуле **8** необходимо для процесса энантиораспознавания, что подтверждает важную роль образования водородных связей.

Роль донорно-акцепторных водородных связей в удерживании на **ХНФ 1** и **2** также подтверждается эффектом присутствия свободных аминогрупп на поверхности силикагеля. При уменьшении плотности пришивки молекул хирального селектора, и, следовательно, – увеличении свободных основных аминогрупп в **ХНФ 2**, удерживание **8** возрастает, а **5** – уменьшается.

Известно, что молекулы подвижной фазы участвуют в процессе энантиораспознавания и оказывают влияние на селективность разделения. На примере разделения рацемических смесей основания «Трегера» и 1,1'-бинафтил-2,2'-диола в данной работе изучили влияние природы и концентрации полярной добавки подвижной фазы на энантиоселективные свойства системы (табл.3). Полученные данные свидетельствуют о том, что при уменьшении полярности добавки в ряду пропанол-2 > 2-метилпропанол -2 > этилацетат увеличиваются как факторы емкости сорбатов, так и коэффициенты селективности, что обеспечивает улучшение разделения пиков энантиомеров. Аналогичный эффект получен при уменьшении концентрации полярной добавки. Влияние двухкомпонентных добавок (пропанол-2/этилацетат и пропанол-2/ТФУК) определяется суммой эффектов и наиболее интересно для подвижных фаз, содержащих ТФУК. Обладая ярко выраженными кислотными свойствами, ТФУК проявляет высокое сродство к компонентам, содержащим основные группы. Наиболее сильным основанием в составе сорбента являются первичные аминогруппы. Поэтому при установлении равновесия в системе сорбат-элюент, амино-группы будут в значительной мере «дезактивированы» с образованием ассоциатов с молекулами ТФУК. Устранение неселективных взаимодействий между сорбатами и аминогруппами сорбента при использовании подвижной фазы **В** привело к значительному улучшению селективности хирального разделения рацематов **5** и **8**.

Таблица 3. Влияние состава подвижной фазы на хроматографические параметры разделения энантиомеров 5 и 8 на ХНФ 1. Скорость подвижной фазы 1 мл/мин, T=22°C.

Полярная добавка	C, vol.%	A	k _f	N	R _s
1,1'-бинафтил-2,2'-диол					
Пропанол-2	5	1.040	14.04	4000	0.25
	10	1.030	5.99	4900	0.16
	20	1.027	3.04	4100	0.10
2-метилпропанол-2	4	1.049	11.57	8700	0.54
	7.5	1.047	6.98	6640	0.40
	10	1.046	6.14	6800	0.39
Этилацетат	5	-	Не элюируется		-
	10	-	Не элюируется		-
Этилацетат /пропанол-2	5/5	1.046	3,86	8200	0.26
	10/10	1,032	1,29	9300	0,20
Этилацетат /2-метилпропанол-2	5/4	1.046	5.49	9200	0,46
Пропанол-2 /ГФУК	5/0,5	1,048	2,88	7200	0,36
	5/0,1	1,048	3,73	3900	0,28
Основание «Трөгера»					
Пропанол-2	2.5	1.020	0,80	38700	0.20
	5	1,02	0,70	39500	0,20
	10	1.01	0,54	23000	0.10
2-метилпропанол-2	7.5	1.040	1.84	4100	0.20
	10	1.033	1.21	4700	0.15
Этилацетат	10	1.074	8,03	8700	0.95
	5	1.080	18.39	6200	0,85
Этилацетат /пропанол-2	5/5	1.020	1,06	35500	0.20
	10/10	1,020	0,63	22500	0,15
Пропанол-2 /ГФУК	5/0,5	1,069	14,77	13100	0,72
	5/0,1	1,093	12,81	10600	0,84

Эффект улучшения селективности разделения от природы спирта, используемого в качестве полярной добавки также доказывает участие молекул растворителя в процесс энантиораспознавания для синтезированных нами ХНФ. Описанные закономерности получены для колонки, заполненной ХНФ 1. Колонка с ХНФ 2 обладает существенно меньшей способностью к разделению энантиомеров, удалось лишь частично разделить энантиомеры соединения 8. Это связано, прежде всего с низкой эффективностью колонки. Эффективность колонки, заполненной ХНФ 1, также недостаточна для полного разделения пиков энантиомеров соединения 8. Для повышения величины разрешения

пиков энантимеров исследовали влияние скорости и температуры подвижной фазы на селективность и эффективность разделения (табл.4).

Таблица 4. Влияние скорости и температуры подвижной фазы на хроматографические параметры разделения энантимеров 8.

Температура	22 ^o C			0 ^o C	
Скорость подв. фазы, мл/мин	1.0	0.5	0.25	0.5	0.25
<i>k</i>	5.49	5.45	5.41	5.56	5.57
α	1.047	1.050	1.048	1.049	1.050
<i>N</i>	9200	14800	19800	18400	24700
<i>R_s</i>	0.46	0.62	0.68	0.74	0.82

Эффективность колонки растет при уменьшении скорости потока подвижной фазы и это позволяет повысить степень разделения пиков энантимеров. Температура колонки также влияет на разделение энантимеров. Понижение температуры от 22 до 0^o C позволило улучшить разрешение энантимеров в 1,2 раза. Хроматограммы 8 и 5, полученные в найденных оптимальных условиях, приведены на рис. 11.

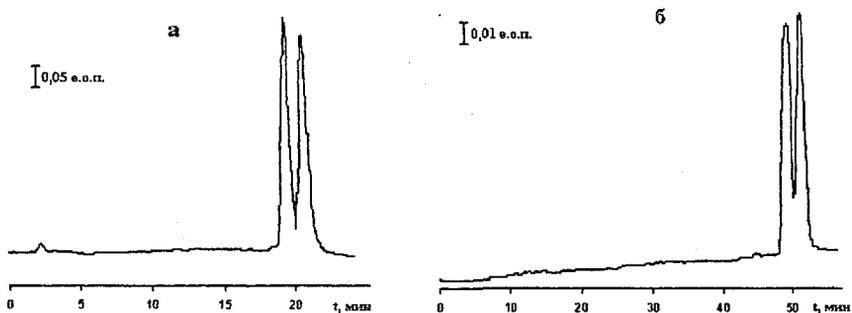


Рис. 11. Хроматограмма разделения энантимеров 5 и 8 на ХНФ 1. Подвижная фаза: гексан : этилацетат (90:10,об.%), скорость подвижной фазы 1 мл/мин, T=22^oC, длина волны детектирования 254 нм (5, а). Подвижная фаза: гексан : 2-метил-пропанол-2 : этилацетат (96:4:5,об.%), скорость подвижной фазы 0,25 мл/мин, T=0^oC, длина волны детектирования 254 нм (8, б). Колонка 250*4,6 мм.

Изучение энантиоселективных свойств хиральных неподвижных фаз на основе селектора Б (ХНФ 3 и 4)

Энантиоселективные свойства синтезированных неподвижных фаз по отношению к тестовым соединениям изучали при использовании в качестве подвижной фазы гексана с добавкой пропанола-2. ХНФ 3 проявляет энантиоселективные свойства по отношению к оптическим изомерам соединения 8, а ХНФ 4 – соединениям 5 и 8.

Показано, что по селективности и эффективности разделения энантиомеров бинафтола ХНФ 4 намного превосходит ХНФ 3. Таким образом, увеличение плотности пришивки молекул хирального селектора улучшает энантиоселективные свойства. На примере разделения рацемических смесей 5 и 8 изучали влияние природы и концентрации полярной добавки подвижной фазы на энантиоселективные свойства системы (табл.5).

Таблица 5. Влияние состава подвижной фазы на хроматографические параметры разделения энантиомеров 5 и 8 на ХНФ 4. Скорость подвижной фазы 1 мл/мин.

Полярная добавка в гексане	C, об.%	α	k_1	R_s
1,1'-бинафтил-2,2'-диол				
Пропанол-2	5	1.082	14.22	0,65
	10	1.063	5.81	0,52
Этилацетат	5	-	Не элюируется	-
	10			
Этилацетат /пропанол-2	5/5	1,053	3,98	0,1
	10/10	1,030	0,23	0,1
Пропанол-2 /ТФУК	5/0,5	1,094	2,88	0,36
	5/0,1	1,088	3,73	0,28
Основание «Трёгера»				
Пропанол-2	5	1,00	1,27	0
	10	1,00	0,60	0
Этилацетат	5	1,012	5,16	0,1
	10	1,010	2,92	0,1
Этилацетат /пропанол-2	5/5	1,00	0,91	0
	10/10	1,00	0,24	0
Пропанол-2 /ТФУК	5/0,5	1,031	8,45	0,2
	5/0,1	1,024	4,50	0,1

Как видно из табл.5 более высокая энантиоселективность для соединения 8 получена в присутствии добавки пропанола-2, соединения 5 – этилацетата. Уменьшение концентрации полярной добавки позволяет повысить энантиоселективность. Подвижные фазы, содержащие смесь пропанола-2 с этилацетатом или ТФУК в качестве полярных добавок, приводили и к ухудшению эффективности колонки. Следовательно, улучшение разрешения пиков могло наблюдаться только при увеличении селективности хирального

разделения. Такое улучшение действительно наблюдается при элюировании подвижными фазами, содержащими ТФУК в качестве добавки в смеси гексана и пропанола-2. Селективность разделения оптических изомеров **8** на **ХНФ 3** увеличилась с $\alpha = 1,02$ до $1,04$, а для **ХНФ 4** с $\alpha = 1,063$ до $1,088$.

Увеличение удерживания соединения **5** на колонке, заполненной **ХНФ 4**, при переходе к подвижной фазе, содержащей добавку ТФУК, схожее с увеличением удерживания на **ХНФ 1**, позволяло надеяться на улучшение энантиоселективных свойств, что действительно наблюдается. Но низкая эффективность хроматографической колонки при использовании подвижной фазы с добавкой ТФУК приводит к получению плохо разрешенных пиков энантиомеров.

Отличительной чертой **ХНФ 4** при сравнении ее свойств с **ХНФ 1** является более ярко выраженная зависимость разделения энантиомеров **8** от концентрации добавки пропанола-2. Мы рассмотрели зависимость селективности разделения оптических изомеров и соединений **8** и трифторантранилэтанол (ТФАЕ) на **ХНФ 4** от концентрации пропанола-2. Полученные данные приведены в табл.6.

Таблица 6. Зависимость параметров разделения 1,1'-бинафтил-2,2'-диола и ТФАЕ на **ХНФ 4** от концентрации пропанола-2 в гексане. Скорость подвижной фазы 1 мл/мин.

Концентрация пропанола-2 в гексане, %	10			5			2		
	κ	α	Rs	К	α	Rs	κ	α	Rs
8	5,81	1,063	0,60	14,22	1,082	0,73	31,56	1,12	0,96
ТФАЕ	1,47	1,095	0,86	4,21	1,118	1,3	12,78	1,170	1,65

Как мы видим, увеличение коэффициента селективности до $1,12$ при использовании подвижной фазы гексан : пропанол-2 (98:2) позволяет достичь разрешения $0,96$ для энантиомеров **8**, несмотря на то, что эффективность падает до 1400 т.т. на колонку.

Следует отметить, что при уменьшении концентрации полярной добавки время анализа возрастает и в случае соединения **8** составляет около двух часов. Еще ярче этот эффект выражен для ТФАЕ. Хроматограммы разделения энантимеров ТФАЕ и соединения **8** приведены на рис.12.

Полученные нами закономерности удерживания тестовых соединений и изменения селективности энантиоразделения от структуры тестовых веществ и состава подвижной фазы показали, что основной вклад в разделение оптических изомеров для разработанных низкомолекулярных селекторов вносят образование водородных связей и π-π-взаимодействия.

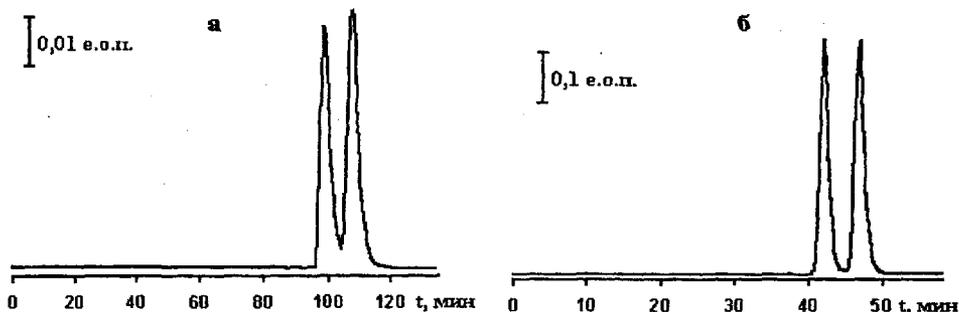


Рис. 12. Хроматограмма 8 (слева) и ТФАЕ (справа) на ХНФ 4 Подвижная фаза гексан : пропанол-2 (98:2,об.%). Скорость подвижной фазы 1 мл/мин, длина волны детектирования 254 нм. Колонка 250*4,6 мм.

На рис. 13 показаны наиболее вероятные схемы образования диастереомерных ассоциатов между 1,1'-бинафтил-2,2'-диола и селекторами.

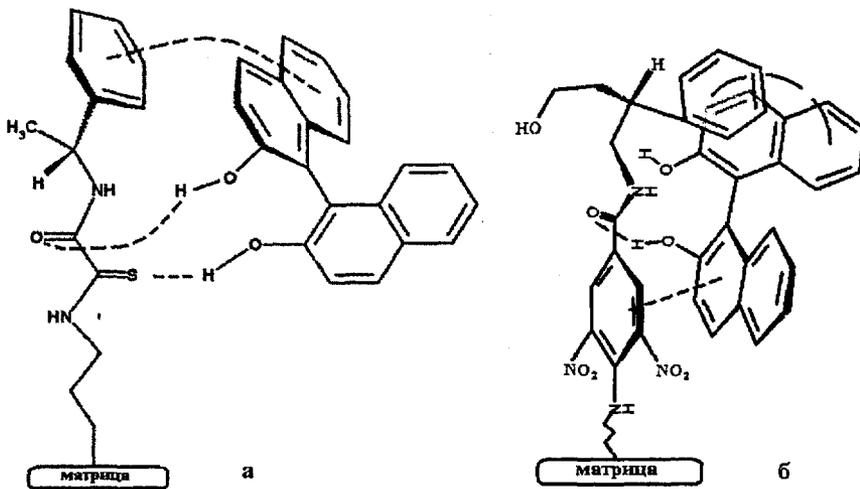


Рис.13. Предполагаемая схема образования диастереомерных пар между молекулами хирального селектора и 8 для ХНФ 1 (а) и ХНФ 4 (б).

Определение оптической чистоты ряда ароматических амидов

Бурный рост в области хиральных препаратов заставляет производителей активно развивать направление тонкого органического синтеза и новых энантиоселективных технологий для производства оптически активных соединений.

Состав полярных групп селектора **Б** позволяет предположить проявление энантиоселективных свойств по отношению к соединениям, содержащим по две ароматических функциональности вокруг полярной группы. Поэтому нами были изучены возможности **ХНФ 4** для определения соотношения R- и S-энантиомеров амидов, структурные формулы которых приведены на рис. 14. В качестве подвижной фазы для разделения сорбатов использовали смесь гексана и пропанола-2 при его содержании 20 и 10%.

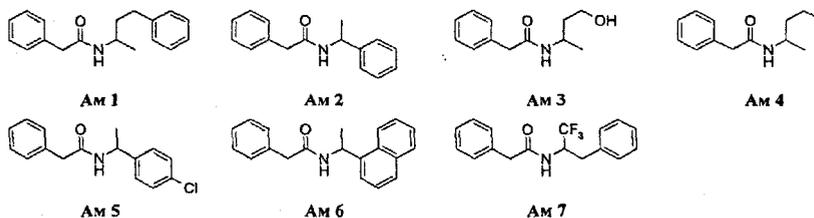


Рис.14. Структурные формулы хиральных амидов.

Показано, что **ХНФ 4** проявляет энантиоселективность по отношению к соединениям **Ам 2, 5 и 6**. Уменьшение концентрации полярной добавки пропанола-2 в составе подвижной фазы увеличивает коэффициент селективности α , при незначительном уменьшении эффективности, в результате разрешение хроматографических пиков энантиомеров улучшается. Данные по удерживанию, селективности разделения энантиомеров и разрешению хроматографических пиков соединений **Ам 2, 5 и 6** представлены в табл.7.

Таблица 7. Зависимость параметров разделения энантиомеров некоторых амидов от концентрации пропанола-2 в подвижной фазе. Скорость подвижной фазы 1 мл/мин. Длина волны детектирования 230 нм.

Амид	Концентрация пропанола-2 в гексане, %											
	20			10			5			2		
	к	α	R_s	к	α	R_s	к	α	R_s	к	α	R_s
Ам 2	1,77	1,00	0	3,99	1,035	0,1	8,96	1,042	0,3	23,15	1,061	1,0
Ам 5	1,72	1,00	0	3,88	1,036	0,2	8,30	1,056	0,7	25,02	1,074	1,2
Ам 6	2,38	1,057	0,2	4,56	1,129	1,1	9,82	1,170	2,1	28,36	1,216	2,8

При уменьшении концентрации пропанола-2 до 5% получили полное разделение оптических изомеров соединения **Ам 6**. Разделение энантиомеров **Ам 5** удалось достичь только при 2% добавке спирта, в то время как рацемическую смесь **Ам 2** разделили с

разрешением пиков равным 0,9. Хроматограммы разделения Ам 2 и Ам 5 представлены на рис.15. Дальнейшее уменьшение концентрации полярной добавки в подвижной фазе выглядит нецелесообразным из-за значительно возрастающего времени анализа.

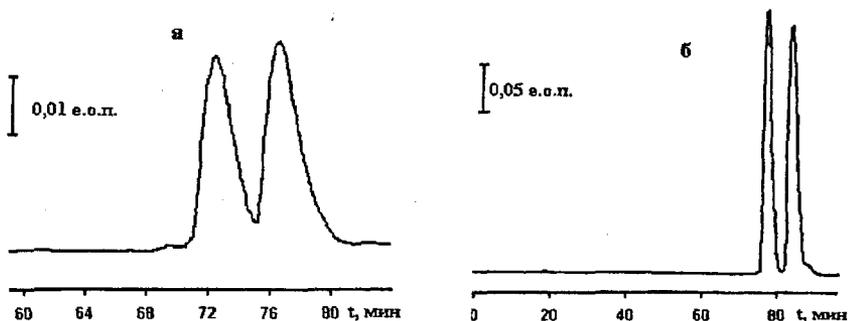


Рис. 15. Хроматограмма Ам 2 (слева) и Ам 5 (справа) на ХНФ 4. Подвижная фаза гексан : пропанол-2 (98:2_{об.%}). Скорость подвижной фазы 1 мл/мин, длина волны детектирования 254 нм. Колонка 250*4,6 мм.

Уменьшение времени анализа может быть достигнуто при увеличении скорости подвижной фазы. Но при этом эффективность разделения заметно уменьшается. Поэтому подобный прием оказался приемлемым только для амида Ам 6. При увеличении скорости подвижной фазы с 1 до 2 мл/мин, время анализа удалось сократить до 20 минут с разрешением 1,2 (рис.16).

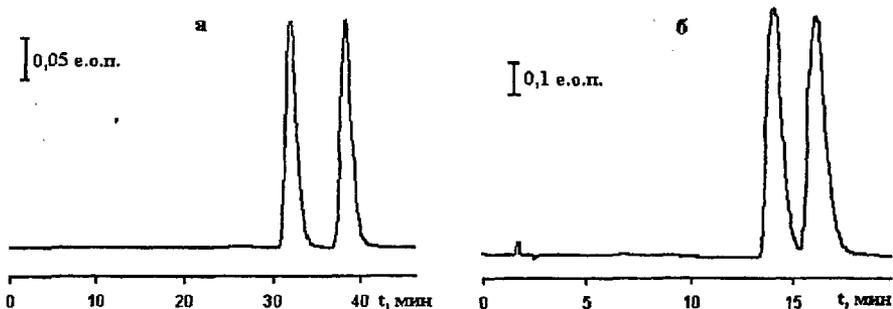


Рис.16. Хроматограмма энантиомеров Ам 6 на ХНФ 4. Подвижная фаза гексан : пропанол-2 (95:5_{об.%}). Скорость подвижной фазы 1 мл/мин (а) и 2 мл/мин (б), длина волны детектирования 254 нм. Колонка 250*4,6 мм.

Все представленные амиды являлись рацемическими смесями, что подтверждается равенством площадей соответствующих пиков энантиомеров. Для рацемической смеси соединения Ам 6 выделены индивидуальные оптические изомеры, при этом содержание энантиомера во фракции больше 98%.

Выводы:

1. Разработаны методики синтеза новых хиральных неподвижных фаз (ХНФ) для ВЭЖХ на основе селекторов N-(S)-пропил-N-(O)-(1-фенилэтил)-тиооксамида и N-(3,5-динитрофенил)фенилаланинола ковалентно пришитых к силикагелевой матрице исходя из коммерчески доступных хиральных соединений: фенилэтиламина и фенилаланина. Присутствие амидных и фенильных групп в составе молекул хирального селектора способствует проявлению энантиоселективных свойств сорбентов.
2. Показано, что синтезированные ХНФ являются полярными неподвижными фазами и позволяют разделять кислород и азот-содержащие органические соединения в условиях нормально-фазовой жидкостной хроматографии.
3. Изучены энантиоселективные свойства синтезированных сорбентов на примере разделения рацемических смесей арилалкилспиртов, арилалкиламинов и арилалкиламидов. Получено разделение энантиомеров 1,1'-бинафтил-2,2'-диола, основания «Грёгера» и трифтороантранилэтанола. Показано, что определяющими факторами в энантиораспознавании являются образование водородных связей и π - π -взаимодействия между энантиомерами и селектором. Исследованы хроматографические параметры силикагелей, модифицированных хитозаном и его аналогами, низкая эффективность сорбентов не позволила их использовать в хиральной хроматографии.
4. На основании построенных изотерм адсорбции для индивидуальных оптических изомеров 1,1'-бинафтил-2,2'-диола оценены вклады энантиоселективного и неселективного взаимодействий в удерживании молекул этого соединения. Установлено, что вклад неселективных взаимодействий является преобладающим.
5. Найдено, что увеличение плотности пришивки молекул селектора на носителе улучшает селективность и эффективность разделения рацемических смесей 1,1'-бинафтил-2,2'-диола и основания «Грёгера».
6. Изучено влияние природы полярной добавки в составе подвижной фазы на удерживание и разделение энантиомеров. Показано, что молекулы полярной добавки участвуют в процессе энантиораспознавания и оказывают значительное влияние на селективность и эффективность энантиоразделения.
7. Исследовано хроматографическое поведение оптически-активных ароматических амидов и выбраны условия разделения энантиомеров N-(1-фенилэтил)-фенилацетамида, N-[1-(1-нафтил)этил]фенилацетамида и N-[1-(4-хлорфенил)этил]фенилацетамида. Показано, что исследованные амиды являются

рацемическими смесями. В выбранных условиях из рацемической смеси выделены S- и R-изомеры N-[1-(1-нафтил)этил]фенилацетамида с оптической чистотой 98%.

Автор выражает искреннюю благодарность чл.-корр. Шпигуну О.А., проф. Нестеренко П.Н. за постоянное внимание и поддержку, помощь в работе и обсуждение результатов.

Основные результаты диссертации изложены в следующих публикациях:

1. Шамшури́н Д.В., Шаповалова Е.Н., Шпигун О.А. Хроматографические свойства силикагелей, модифицированных хитозаном и его производными. // Вестник МГУ. Сер.2. Химия. 2004. Т. 45. №3. С. 180-185.
2. Shamshurin D.V., Zavarzin I.V., Yarovenko V.N., Chernoburova E.I., Kraushkin M.M., Volgin Y.V., Shapovalova E.N., Nesterenko P.N., Shpigun O.A. Thiooxamide chiral stationary phase for liquid chromatography of some enantiomers // Mendeleev Commun. 2005. V. 15. №4. p. 143-145
3. Шамшури́н Д.В., Шаповалова Е.Н., Шпигун О.А. Использование ВЭЖХ для построения изотерм адсорбции оптических изомеров бинафтола. // Сорбционные и хроматографические процессы. 2005. Т. 5. №6. С.749-757..
4. Shpigun O.A., Shapovalova E.N., Ananieva I.A., Merkulova N.L and Shamshurin D.V. Separation of some biologically active compounds on some polysaccharides. / Euroanalysis, Dortmund, Germany, 8-13 сентября, 2002.
5. Шамшури́н Д.В., Шаповалова Е.Н., Варламов В.П., Шпигун О.А. Изучение хроматографических свойств силикагелей, модифицированных хитозаном и его производными. / Материалы Седьмой Международной конференции "Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана", Санкт-Петербург – Репино, 15-18 сентября 2003 г., С.375.
6. Шамшури́н Д.В., Заварзин И.В., Ильина И.Г., Яровенко В.Н., Краюшкин М.М., Шаповалова Е.Н., Нестеренко П.Н., Шпигун О.А. Новый хиральный селектор – этилфениламид- α -тиоуксусной кислоты. / Тезисы Всероссийского симпозиума "Хроматография и хроматографические приборы", Москва, 15-19 марта 2004 г., С. 129.
7. Шамшури́н Д.В. Стереораспознавание в анализе лекарственных препаратов. / Тезисы Всероссийской конференции по аналитической химии "Аналитика России 2004", Москва, 27 сентября – 1 октября 2004 г., С. 183
8. Шамшури́н Д.В. Изучение хроматографических параметров силикагеля, модифицированного полисахаридами и их производными. / Материалы Международной конференции студентов и аспирантов по фундаментальным наукам "Ломоносов-2002". Секция "Химия" Москва, 9-12 апреля 2002 г., Т.1, С. 44.
9. Шамшури́н Д.В., Шаповалова Е.Н., Шпигун О.А. Использование ВЭЖХ для построения изотерм адсорбции оптических изомеров бинафтола. / Тезисы Всероссийской конференции «Теория и практика хроматографии. Применение в нефтехимии», Самара, 3-8 июня 2005 г., С. 98.
11. Шамшури́н Д.В., Шаповалова Е.Н., Заварзин И.В., Шпигун О.А. Изучение энантиоселективных свойств хирального селектора N-(S)-пропил-N-(O)-(α -фенилэтил)тиооксамида методом ВЭЖХ. / Материалы II Международного симпозиума (к юбилею академика Б.Ф. Мясоедова) "Разделение и концентрирование в аналитической химии и радиохимии", Краснодар, 25-30 сентября 2005 г, С.283.
12. Шамшури́н Д.В., Шаповалова Е.Н., Шпигун О.А. Влияние состава подвижной фазы на энантиораспознавательную способность N-(3,5-динитробензамида)-L-фенилаланинола. / Тезисы X международной конференции «Теоретические проблемы химии поверхности, адсорбции и хроматографии», Москва, 24-28 апреля 2006 г, С.303.

Подписано в печать 11 августа 2006г.
Заказ 541
Тираж 100 экз.

ООО «11-й ФОРМАТ» ИНН 7726330900
Москва, Варшавское ш., 36
(495) 975-78-56
(495) 747-64-70
www.autoreferat.ru

