

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНОГО РАЗДЕЛЕНИЯ ДИПЕПТИДОВ НА ПОВЕРХНОСТНО-ПОРИСТЫХ АДСОРБЕНТАХ С ПРИВИТЫМИ АНТИБИОТИКАМИ ТЕЙКОПЛАНИНОМ И ВАНКОМИЦИНОМ

А.С. Барашкова^{1,2}, Е.Н. Решетова¹

¹ *Институт технической химии УрО РАН*

614013, Россия, г. Пермь, ул. Академика Королева, д. 3;

² *Пермский национальный исследовательский политехнический университет*

614990, Россия, г. Пермь, Комсомольский проспект, д. 29

Энантиоразделение дипептидов имеет практическую значимость, поскольку стереоизомеры дипептидов, входящих в состав лекарственных препаратов и пищевых добавок, могут обладать различной биологической активностью. Для получения индивидуальных энантиомеров используется метод ВЭЖХ с применением хиральных неподвижных фаз (ХНФ). ХНФ с привитыми макроциклическими антибиотиками (МА) тейкопланином (Т) и ванкомицином (V) содержат большое число функциональных групп и хиральных центров, также обладают способностью к комплексообразованию по механизму включения. Энантиоселективный потенциал таких ХНФ «нового поколения» на основе поверхностно-пористых частиц (ППЧ) в области хиральной ВЭЖХ мало изучен. Поэтому целью работы являлось изучение возможности хроматографического разделения стереоизомеров дипептидов на ХНФ Chiral-T и Chiral-V с МА – Т и V, соответственно.

Изучено влияние концентрации органического модификатора в подвижной фазе (ПФ) на удерживание и разделение стереоизомеров дипептидов на ХНФ (2,1×150 мм) Chiral-T и Chiral-V с ППЧ сорбента Poroshell 120 размером 2.7 мкм. Исследования выполняли на жидкостном хроматографе Agilent 1100 Series (Agilent Technologies, США) с УФ-детектором. Стереоизомеры дипептидов вводили в хроматограф в виде водных или метанольных растворов с концентрацией 0,2-0,5 мг/мл и объемом пробы 2 мкл. В качестве ПФ использовали смеси вода-метанол с концентрацией MeOH от 0 до 90 об.% и $2 \cdot 10^{-4}$ М CH₃COONa. Скорость потока ПФ – 0,15 мл/мин, температура – 25°C. В работе использовали стереоизомеры дипептидов фирмы Sigma Aldrich (Германия): Leu-Leu, Leu-Phe, Phe-Leu, Phe-Gly, Gly-Phe, Leu-Gly, Gly-Leu, Ala-Ala.

Показано влияние структуры ХНФ на удерживание и энантиоразделение дипептидов. Выявлено, что ХНФ Chiral-V не селективна по отношению к оптическим изомерам исследуемых дипептидов, а Chiral-T проявляет к ним высокую селективность, за исключением дипептидов с терминальным глицином (Leu-Gly, Phe-Gly). Комплементарная энантиоселективность Chiral-T и Chiral-V объясняется структурными различиями молекул Т и V – разным числом макроциклов и аминогрупп у «агликонового кармана», которые участвуют во взаимодействии с карбоксильной группой дипептидов. Прочность удерживания дипептидов на Chiral-T определяется положением D-аминокислотного остатка: DD-изомер дипептидов образует более прочную связь с Т и V, чем LL; аналогично – LD удерживается сильнее, чем DL. То есть, Т имеет более сильное сродство к D-изомерам на С-конце дипептида. На ХНФ Chiral-V наблюдается убывающая зависимость фактора удерживания стереоизомеров дипептидов от концентрации MeOH в ПФ. На Chiral-T эта зависимость для гидрофобных дипептидов (Leu-Leu, Leu-Phe, Phe-Leu) имеет U-образную форму, для гидрофильных (Ala-Ala) и с промежуточной гидрофильностью (Leu-Gly, Gly-Leu, Phe-Gly, Gly-Phe) – характеризуется возрастанием и улучшением энантиоразделения (до 80 об.% MeOH в ПФ). Повышение содержания MeOH в ПФ ≥ 80 об.% ведет к снижению селективности разделения и изменению порядка элюирования диастереомеров Leu-Leu и Leu-Phe, что указывает на влияние концентрации MeOH в ПФ на энантиоселективные взаимодействия в системе.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект № 23-23-00085.