

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В. Н. КАРАЗІНА

**МАРКОВ ВАДИМ ВІКТОРОВИЧ**

УДК 544.5.068.7

**КІЛЬКІСНІ ЗАЛЕЖНОСТІ «СТРУКТУРА РЕЧОВИНИ –  
ХАРАКТЕРИСТИКИ РОЗПОДІЛУ» В ДВОФАЗНИХ ТА  
НАНОДИСПЕРСНИХ СИСТЕМАХ**

02.00.04 – фізична хімія

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата хімічних наук

Харків – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Харківському національному університеті імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України.

**Науковий керівник:**

кандидат хімічних наук, доцент,  
**Бойченко Олександр Павлович,**  
ТОВ Дайонекс Софtron у складі Термо-Фішер Сайнтифік,  
маркетинг менеджер продукту, хроматографія та мас-спектрометрія.

**Офіційні опоненти:**

доктор хімічних наук, професор,  
**Мілюкін Михайло Васильович,**  
Інститут колоїдної хімії та хімії води імені А. В. Думанського НАН України,  
провідний науковий співробітник, заступник директора з наукової роботи;

кандидат хімічних наук,  
**Артеменко Анатолій Григорович,**  
Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України,  
старший науковий співробітник відділу молекулярної структури та хемоінформатики.

Захист відбудеться «06» травня 2021 р. о 16<sup>00</sup> год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.051.14 Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (Україна, 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4, ауд. 7-79).

З дисертацією можна ознайомитись у Центральній науковій бібліотеці Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна за адресою: 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4.

Автореферат розісланий «01» квітня 2021 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
доктор хімічних наук

Олександр КИРИЧЕНКО

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Фізико-хімічні та/або біологічні властивості речовин закодовані в їх структурі і пов'язані з міжмолекулярними взаємодіями між досліджуваною молекулою та молекулами, що формують її мікрооточення. Характеристики міжфазного розподілу речовин у різних хімічних системах мають фундаментальне значення для визначення транспортних властивостей речовин у біологічних системах і біологічної активності, а також розробки аналітичних методик та проектування технологічних систем. У процесах розподілу речовин у двофазних системах і в ході хроматографічного поділу головну роль відіграють неспецифічні взаємодії (дисперсійні, диполь-дипольні та диполь-індукований диполь), а також утворення водневих зв'язків. Результати відомих спроб застосування теорій, що описують потенційні енергії різних типів взаємодій для опису процесів розподілу, виявились незадовільними при дослідженні широкого набору речовин. Тому особливої актуальності набуває побудова екстратермодинамічних лінійних залежностей «структура – властивість» (QSPR, quantitative structure – property relationships, кількісні залежності структура – властивість), які дозволяють не тільки описати експериментальні дані, але і передбачити фізико-хімічні параметри нових молекул.

Останнім часом значного поширення набули нанорозмірні ліофільні дисперсії на основі поверхнево-активних речовин (ПАР). Вони застосовуються як каталізатори хімічних реакцій, при дослідженні біодоступності речовин, для екстракції екотоксикантів у методах хімічного аналізу, наприклад, міцелярній рідинній хроматографії (МРХ), де множинне повторення актів сорбції – десорбції в хроматографічній системі посилює мінімальні відмінності у властивостях речовин. Дослідження хроматографічного утримування речовин у термінах їх хімічної структури та фізико-хімічних властивостей стаціонарної та рухомої фаз відомо під аббревіатурою QSRR (quantitative structure – retention relationships, кількісні залежності структура – утримування). QSRR застосовують для вивчення механізмів поділу в хроматографії, ідентифікації найбільш інформативних дескрипторів, дослідженні комплексних фізико-хімічних характеристик речовин, наприклад, гідрофобності і т.д. Сетевим недоліком більшості існуючих залежностей є використання при моделюванні визначених експериментально властивостей речовин, які трансформуються в емпіричні дескриптори. Тому актуальним завданням є створення мультипараметричних моделей «структура – властивість» для опису і передбачення властивостей органічних речовин на основі неемпіричних молекулярних дескрипторів, які можна передбачити теоретично.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** У відповідності до планів НДР кафедри хімічної метрології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна: "Кількісні залежності структура – утримування – властивість біологічно активних речовин за даними міцелярної рідинної хроматографії" № держреєстрації 0107U000659 та "Фізико-хімічні та евристичні моделі зв'язування органічних речовин самоорганізованими ліофільними нанодисперсіями" № держреєстрації 0110U006008.

**Мета і завдання дослідження.** Метою роботи є створення мультипараметричних моделей «структура – властивість» для опису та

передбачення розподілу органічних речовин в істинних двофазних системах, зв'язування міцелами ПАР, утримування в умовах міцелярної рідинної хроматографії і кількісної характеристики вивчених систем.

Для досягнення цієї мети необхідно було вирішити наступні **наукові завдання**:

1. Охарактеризувати вплив складу міцелярної рухомої фази на властивості хроматографічних систем із використанням коефіцієнтів лінійних залежностей вільних енергій сольватації (LSER).

2. Визначити константи зв'язування аліфатичних карбонових кислот міцелами натрію додецилсульфату (ДСН).

3. Зіставити властивості МРХ систем з рухомими фазами на основі ДСН з властивостями двофазних систем: октан-1-ол – вода, хлороформ – вода, гептан – вода і міцелярна псевдофаза ДСН – вода.

4. Встановити вплив модифікатора міцелярного елюента (аліфатичний спирт або кислота) на утримування органічних речовин різної гідрофобності.

5. Оптимізувати параметри генетичного алгоритму і методу повного перебору для пошуку дескрипторів мультипараметричних моделей «структура – властивість» та створити універсальні моделі опису та передбачення розподілу речовин.

6. Провести валідацію отриманих моделей із застосуванням даних щодо хроматографічного утримування та розподілу органічних речовин у різних двофазних системах.

**Об'єкт дослідження:** процес розподілу речовин у двофазних, міцелярних псевдофазних та міцелярних хроматографічних системах.

**Предмет дослідження:** моделі хроматографічного утримування та розподілу органічних речовин у двофазних та псевдофазних системах.

**Методи дослідження:** високоефективна рідинна хроматографія з міцелярними елюентами для отримання коефіцієнтів утримання аналітів, потенціометричне титрування для оцінки зв'язування кислот міцелами ПАР, напівемпіричні квантовохімічні методи оптимізації геометрії молекул для оптимізації геометрії молекул, генетичний алгоритм та метод повного перебору для побудови кількісних залежностей структура – властивість.

**Наукова новизна отриманих результатів:**

1. Вперше створено універсальні моделі «структура – властивість» із широкою областю застосування, що дозволяють описувати і прогнозувати розподіл органічних сполук у двофазних, а також псевдофазних і хроматографічних системах із міцелярними елюентами.

2. Систематично досліджено властивості МРХ систем із рухомими фазами на основі натрію додецилсульфату та аліфатичними карбоновими кислотами в якості модифікаторів із використанням моделей LSER.

3. Вперше знайдено залежності впливу концентрації ДСН та пентан-1-олу на властивості МРХ систем, що дозволяють прогнозувати як вміст ПАР та модифікатора рухомої фази змінюють фактори утримування аналітів.

4. Отримано константи зв'язування ряду карбонових кислот міцелами ДСН.

**Практичне значення отриманих результатів:**

Запропоновані мультипараметричні залежності, що зв'язують структуру

речовини з її фізико-хімічними властивостями, призначені для опису та передбачення значень констант розподілу у двофазних і псевдофазних системах, а також хроматографічного утримування в умовах МРХ. Дані щодо властивостей МРХ систем дозволяють направлено вибирати склад рухомої фази для елюювання органічних сполук. Значення констант зв'язування аліфатичних карбонових кислот міцелами ДСН необхідні для оптимізації розділення речовин в умовах МРХ.

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 5 статей у наукових фахових виданнях України, 2 статті у періодичних наукових виданнях інших держав, які входять до міжнародних наукометричних баз, та 13 тез доповідей у збірках матеріалів міжнародних, українських та регіональних конференцій.

**Особистий внесок здобувача.** Аналіз літературних даних, обробка експериментальних даних, потенціометричні експериментальні дослідження, оптимізація та реалізація генетичного алгоритму і методу повного перебору були виконані здобувачем самостійно. Постановка мети дослідження, формулювання висновків, узагальнення та обговорення отриманих результатів виконано дисертантом спільно з науковим керівником к.х.н. Бойченком О.П. Хроматографічні експериментальні дані, описані в роботі, отримано науковим керівником к.х.н. Бойченком О.П. та студенткою Бовикиною А.І. (НПФ «Аналітика», м. Харків). Автор висловлює подяку д.х.н. Логіновій Л.П. за корисні обговорення під час виконання дисертаційної роботи.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати дисертаційної роботи були представлені на наукових конференціях: XX Науковій молодіжній конференції «Проблеми та досягнення сучасної хімії» (Одеса, 2017); III Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання — 2011» (Харків, 2011); 17th International Symposium on Separation Sciences (Cluj-Napoca, Romania, 2011); IV міжнародном інтернет-симпозиуме по сорбции и экстракции (Владивосток, 2011); II Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2010» (Харків, 2010); VIII Всеукраїнській конференції молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії, присвяченій 55-річчю НТК «Інститут монокристалів» НАН України (Харків, 2010); IV міжнародной конференції «Экстракция органических соединений» (Воронеж, 2010); Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2009» (Харків, 2009); III International conference on colloid chemistry and physicochemical mechanics (Москва, 2008).

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація складається з вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел (240 найменувань) та 2 додатків. Загальний обсяг дисертації становить 192 сторінки (у тому числі додатки на 22 сторінках), дисертація містить 13 рисунків та 25 таблиць. Обсяг основного тексту становить 118 сторінок.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

У **вступі** визначено мету та завдання роботи, обґрунтовано актуальність теми, сформульовано новизну та можливість практичного застосування результатів.

У **першому розділі** представлені результати літературного огляду відомих моделей «структура – властивість» та проаналізовано їх придатність для опису

різних експериментальних систем і класів речовин. Позначено переваги та недоліки існуючих моделей. На основі аналізу літератури визначено напрямок пошуку нових моделей. Встановлено, що модель LSER (Linear Solvation Energy Relationship, лінійних залежностей вільних енергій сольватації) на сьогодні є найбільш універсальною моделлю опису процесів розподілу та характеристики двофазних систем. Сформульовано вимоги до тестових наборів речовин для побудови моделей «структура – константа розподілу, зв'язування, хроматографічне утримування», а саме: (i) тестові набори мають містити молекули різних класів та молекулярних мас; (ii) більшість методів не можуть оперувати зарядженими молекулами, то ж речовини іонної та цвітер-іонної структури мають бути виключені з наборів. Проаналізовано можливості комерційного програмного забезпечення для розрахунку фізико-хімічних дескрипторів і алгоритми побудови кількісних залежностей «структура – властивість» з неемпіричними дескрипторами. На підставі оцінки обчислювальної складності для подальшого розвитку вибрані оптимізований метод повного перебору з відсіканням гілок і генетичний алгоритм. Наведено літературний огляд щодо впливу організованих середовищ на протолітичні властивості аліфатичних карбонових кислот. Розглянуто різні моделі опису ефекту міцелярного середовища поверхнево-активних речовин (ПАР) на протолітичні властивості речовин. Розглянуто методи визначення констант зв'язування органічних речовин міцелями ПАР. Для визначення констант зв'язування протолітів обрано метод потенціометричного титрування.

У **другому розділі** наведено експериментальні умови визначення констант дисоціації карбонових кислот у водному розчині й організованих середовищах ПАР. Описано реактиви, обладнання та методи обробки даних, використані в роботі. Наведено умови хроматографічного дослідження утримування речовин в умовах міцелярної рідинної хроматографії (МРХ) із рухомими фазами на основі натрію додецилсульфату (ДСН) та модифікованих добавок аліфатичних спиртів або кислот.

Зазначено програмне забезпечення, використане для обробки результатів потенціометричного титрування і розрахунку констант дисоціації досліджуваних кислот, а також розрахунку дескрипторів молекул, оптимізації їх геометрії та створення алгоритмів відбору дескрипторів.

У **третьому розділі** відомою модель LSER застосовано для характеристики МРХ, двофазних та псевдофазних систем. Систематичне дослідження впливу спирту, карбонових кислот та вмісту ДСН на властивості МРХ систем проведено вперше. Для моделювання використали два набори речовин. Перший складався з 26 простих органічних речовин у присутності аліфатичних спиртів (бутан-1-ол і пентан-1-ол) або карбонових кислот (бутанова і пентанова). Другий набір тестових речовин складався з 6 бета-блокаторів і 3 бензодіазепінів.

LSER є екстратермодинамічними залежностями вільної енергії, що пов'язують певні фізико-хімічні властивості речовини з дескрипторами, що описують молекули. Загальний вигляд залежності між залежною змінною, такою як константа розподілу або фактор утримування, та незалежними змінними (дескрипторами) може бути описаний рівнянням 1:

$$SP = const + eE + sS + aA + bB + v \quad (1)$$

де  $SP$  – залежна змінна, що описує розподіл речовини, наприклад, константа розподілу в двофазній системі або хроматографічний фактор утримування;  $E$  – надлишок молярної рефракції;  $S$  – біполярність/поляризованість;  $A$  – кислотність донора водневого зв'язку;  $B$  – основність акцептора водневого зв'язку;  $v$  – об'єм МакГована.

Порівняння впливу модифікаторів на утримування і розподіл речовин різних класів проведено з точки зору базових механізмів міжфазного розподілу.

Для обох наборів речовин кореляційний аналіз не показав наявності значущих зв'язків між дескрипторами. Застосування LSER для опису експериментальних даних щодо розподілу та утримування речовин в усіх досліджених системах забезпечує точний опис: коефіцієнт  $R^2$  становить від 0,86 до 0,99. Передбачувана здатність отриманих моделей була перевірена методом leave-one-out крос-валідації. Менші значення  $R^2$  для системи псевдофаза ДСН – вода порівняно із двофазними системами можуть бути пояснені більшою невизначеністю експериментально отриманих значень коефіцієнтів розподілу (рис. 1).

У всіх досліджених системах полярність другої фази менша порівняно з водною фазою. Найбільша різниця полярностей спостерігається в системі «гептан – вода». Цікаво, що через утворення геміміцел на поверхні нерухомої фази хроматографічні системи мають меншу різницю полярностей порівняно з водою, ніж псевдофазна система. Гептан має найслабші властивості донору та акцептору водневого зв'язку. Тобто речовини, що здатні до їх утворення, переважно переходять в водну фазу. Динамічно модифіковані стаціонарні фази також мають малу здатність утворювати водневий зв'язок. Властивості псевдофази ДСН значно наближені до водної фази через гідратацію поверхні міцел.

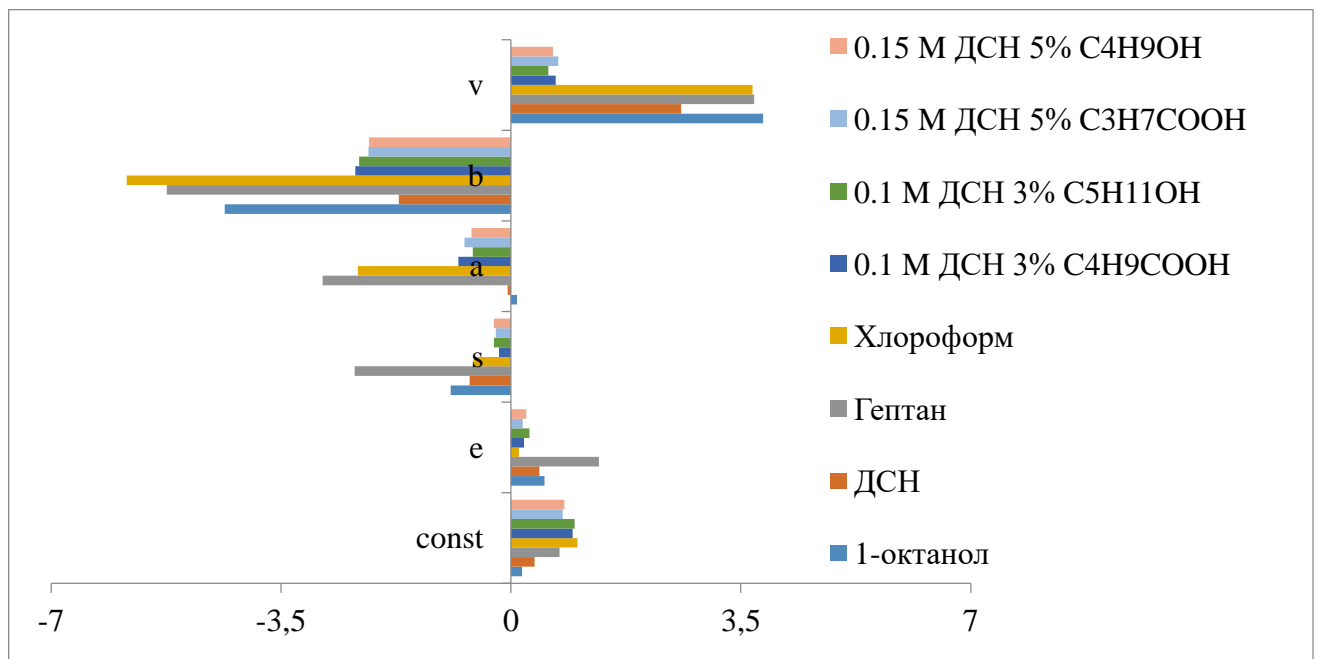


Рис. 1 Гістограма коефіцієнтів LSER та значення коефіцієнтів кореляції для хроматографічних систем та систем: «октан-1-ол – вода», «гептан – вода», «міцелярна псевдофаза ДСН – вода»

Коефіцієнт  $v$  у рівнянні LSER пов'язаний з енергією утворення порожнини при міжфазному переході. Слабкі інtermолекулярні взаємодії в гептані, октан-1-олі та гідрофобному ядрі міцел полегшують включення в міцели великих гідрофобних молекул, порівняно з водною фазою. У міцелярних системах цей процес полегшується через можливість прямої сорбції гідрофобної речовини у нерухому фазу з міцели. Модифікація рухомої фази міцелярної хроматографічної системи карбоновими кислотами зменшує різницю в полярності фаз порівняно зі спиртовими модифікаторами. Властивості донору водневого зв'язку залежать більше від довжини вуглецевого радикалу модифікатору, ніж від його гідрофільної групи.

Для детального дослідження впливу вмісту пентан-1-олу та ДСН на коефіцієнти рівняння LSER використали другий набір тестових речовин. У наборі представлені речовини з різною гідрофобністю,  $\log K_{ow}$  яких знаходиться в межах від  $-0,2$  до  $3,2$ . Рухома фаза містила від  $0,05$  до  $0,25$  М ДСН і від  $0,5$  до  $3,0$  об. % пентан-1-ол. За умов хроматографічного розділення ( $pH = 6$ ) бета-блокатори перебували в катіонній формі, а бензодіазепіни – в нейтральній. У таблицях 1 та 2 наведено величини відносної зміни коефіцієнтів порівняно з базовими, обчисленими для систем із мінімальним вмістом модифікатору або ДСН, відповідно.

У **четвертому розділі** викладено підхід до створення універсальних мультипараметричних залежностей «структура – властивість». Головною складністю в побудові кількісних моделей «структура – властивість» такого роду є велика кількість можливих дескрипторів, з яких необхідно обрати набір найбільш значущих. Порівняно генетичний алгоритм та оптимізований метод повного перебору для відбору дескрипторів та побудови моделей. Оптимізовано параметри алгоритмів, що дозволило прискорити виконання розрахунків. Створено дві оптимальні моделі, які адекватно описують різномірні експериментальні дані: (i) з використанням та (ii) без використання емпіричних дескрипторів. Проведено валідацію отриманих моделей на широкому наборі речовин.

Таблиця 1

**Відносна зміна коефіцієнтів моделі LSER та коефіцієнти кореляції між обчисленими та визначеними експериментально факторами утримування**

$c(\text{ДСН}), \text{М}$	$w(\text{C}_5\text{H}_{11}\text{OH}), \%$	$\Delta e, \%$	$\Delta s, \%$	$\Delta a, \%$	$\Delta b, \%$	$\Delta v, \%$	$\Delta_{const}, \%$	$R^2$
0,05	0,50	0	0	0	0	0	0	0,83
	0,75	4	-7	10	-2	-2	-1	0,82
	1,00	0	0	18	-1	-3	-5	0,82
	1,25	-6	11	18	0	-3	-7	0,82
	1,50	-7	11	19	0	-1	-14	0,83
	1,75	-8	16	23	0	-1	-20	0,83
	2,00	-10	23	25	1	0	-26	0,83
	2,25	-11	26	26	3	1	-32	0,83
	2,50	-12	29	27	4	1	-37	0,84
	3,00	-13	39	33	5	2	-48	0,83



**Відносна зміна коефіцієнтів моделі LSER та коефіцієнти кореляції між обчисленими та визначеними експериментально факторами утримування**

$c(\text{ДСН}),$ М	$w(\text{C}_5\text{H}_{11}\text{OH}),$ %	$\Delta e,$ %	$\Delta s,$ %	$\Delta a, \%$	$\Delta b, \%$	$\Delta v,$ %	$\Delta_{const},$ %	$R^2$
0,05	1,00	0	0	0	0	0	0	0,82
0,10		2	-4	-22	-1	4	-26	0,81
0,15		0	-4	-44	-1	8	-44	0,80
0,20		-1	-7	-58	-2	11	-58	0,80
0,25		-4	-11	-76	-3	15	-67	0,79

Дані щодо розподілу 375 тестових речовин у системах: «газ – хлороформ», «вода – хлороформ», «1-октанол – вода», «міцелярна псевдофаза ДСН – вода», використано для створення універсальної моделі. Для системи «газ – хлороформ» набір експериментальних даних представлений 368 точками, для системи «октан-1-ол – вода» – 287 точками, «псевдофаза ДСН – вода» – 88 точками. Діапазон значень констант розподілу достатньо широкий для всіх систем і становить до 10 порядків. Як критерій якості моделі використовували суму приведених коефіцієнтів кореляції для всіх досліджуваних систем, що дозволило обрати універсальні дескриптори, придатні для опису декількох систем.

Генетичний алгоритм, застосований для побудови моделі, базується на математичній теорії еволюції біологічних видів. Кожний окремий набір дескрипторів, що утворює рівняння залежності, вважається за біологічну особину. При схрещуванні двох особин утворюється особина-наступник, що випадково успадковує дескриптори від батьківських особин. Особина-наступник із невеликою ймовірністю піддається мутації, тобто випадково обраний дескриптор замінюється на інший, також випадково обраний. Послідовність схрещування – мутація, застосована до кожної особини в популяції, називається генерацією еволюції. В ході обчислення певна кількість особин піддається заданій кількості генерацій еволюції. Після завершення обирається рівняння, яке найкраще описує досліджувану залежність (рис. 2)

В ході роботи алгоритму відбувається асимптотичне наближення якості оптимальної особини до найкращої можливої. Були знайдені оптимальні для даного завдання значення параметрів алгоритму, що забезпечують максимально швидку збіжність алгоритму і відсутність впливу шумів: оптимальна частота мутацій склала 0,1 (рис. 3), розмір популяції 2000 осіб, тривалість еволюції 500 поколінь.

Також для отримання оптимального набору дескрипторів був протестований метод повного перебору, заснований на покроковому додаванні дескрипторів до моделі і виключенні з подальшого розгляду достовірно неоптимальних моделей. Метод було модифіковано наступним чином: (i) дерево будується покроково, починаючи з усіх можливих моделей, що містять 1 дескриптор; (ii) після побудови всіх можливих моделей даного етапу, моделі, що найгірше описують дані та ті, що повторюються з точністю до порядку дескрипторів, видаляються, і подальше додавання дескрипторів до них не відбувається (рис. 4).

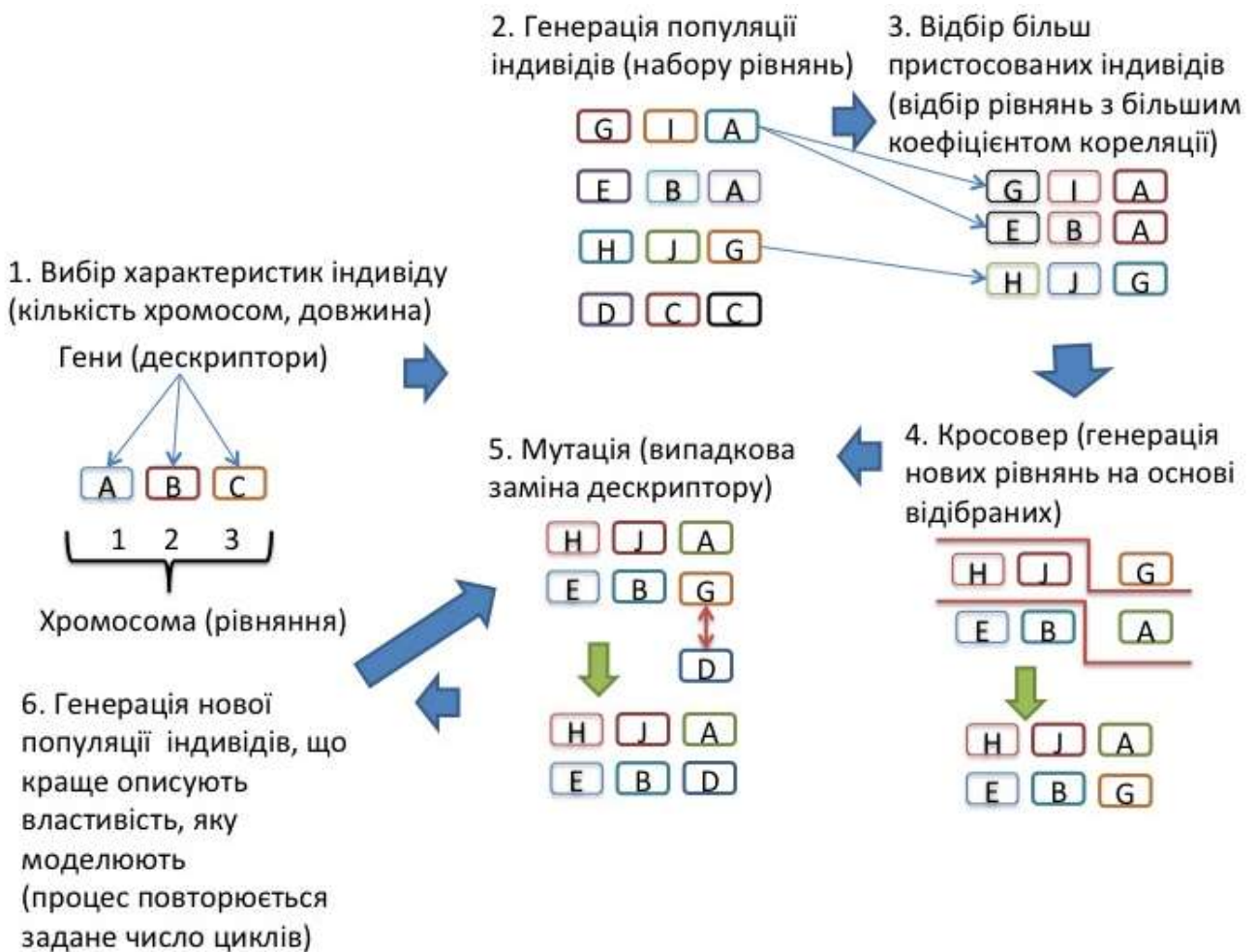


Рис. 2 Елементарний акт еволюції при роботі генетичного алгоритму

На першому кроці будуються усі можливі рівняння, що містять один дескриптор. Отримані рівняння сортуються за коефіцієнтом  $R^2$  та для подальшого обчислення залишаються 20% тих, що найкраще описують дані. На другому етапі генеруються усі можливі рівняння шляхом додавання другого дескриптора до рівнянь, отриманих на першому кроці. Видаляються рівняння, які відрізняються порядком дескрипторів.

У результаті роботи генетичного алгоритму було отримано набір із 200 моделей з близькою якістю опису.  $R^2$  для них становив від 0,83 до 0,90 у залежності від системи. Більшість з даних моделей відрізняються двома-трьома дескрипторами, що дають невеликий внесок до якості опису. Подальша селекція проведена базуючись на фізичному сенсі дескрипторів та їх частоті присутності у відібраних моделях. У роботі обрано оптимальну модель з 6 дескрипторів, що включає емпіричні, та модель з 11 дескрипторів, що базується лише на неемпіричних дескрипторах. Відбір дескрипторів базувався на результатах роботи обох оптимізованих алгоритмів. Перевага була віддана дескрипторам, що описують кількість структурних груп у молекулі. Наприклад, оптимальна 6-дескрипторна модель на базі емпіричних дескрипторів (ALOGP, BLTA96, nPyrazines, F01[C-O], X1Sol, nHBonds) має 3 спільні дескриптори (ALOGP, X1Sol, nHBonds) з найкращою моделлю, отриманою методом повного перебору. Дескриптори H-050 та X1Sol присутні в 80 %

найкращих моделей, побудованих генетичним алгоритмом, VLTA96 – приблизно в 70 % моделей, отриманих обома методами.

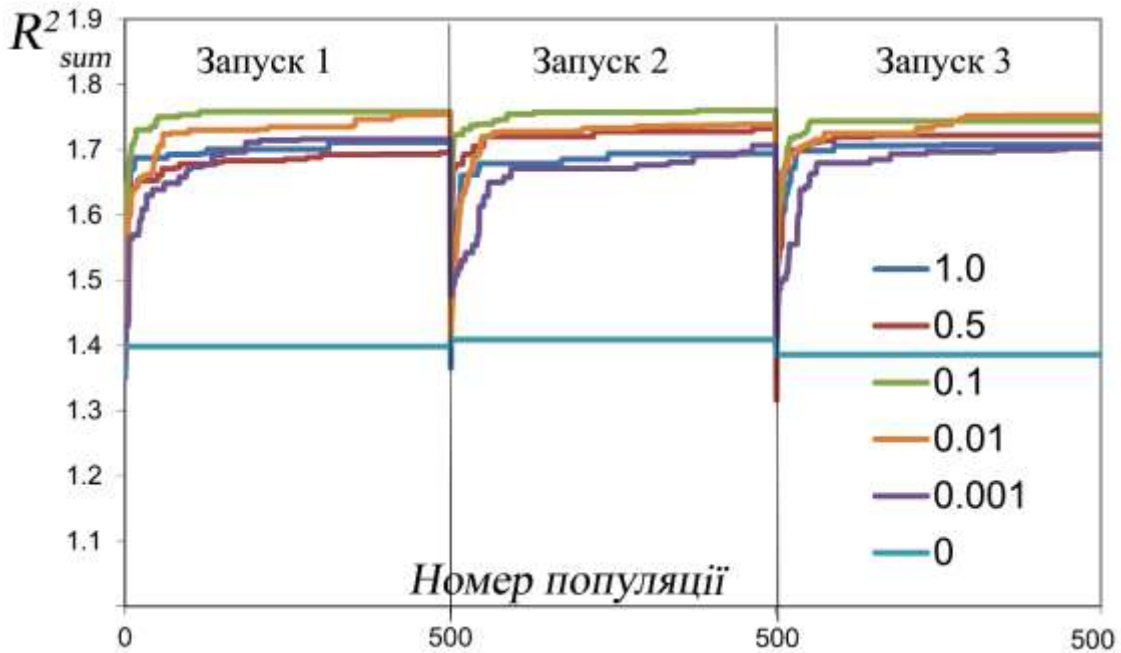


Рис. 3 Залежності значення функції пристосованості для найбільш життєздатної особини даної генерації від номера генерації для різних ймовірностей мутацій і розміру популяції в 500 особин

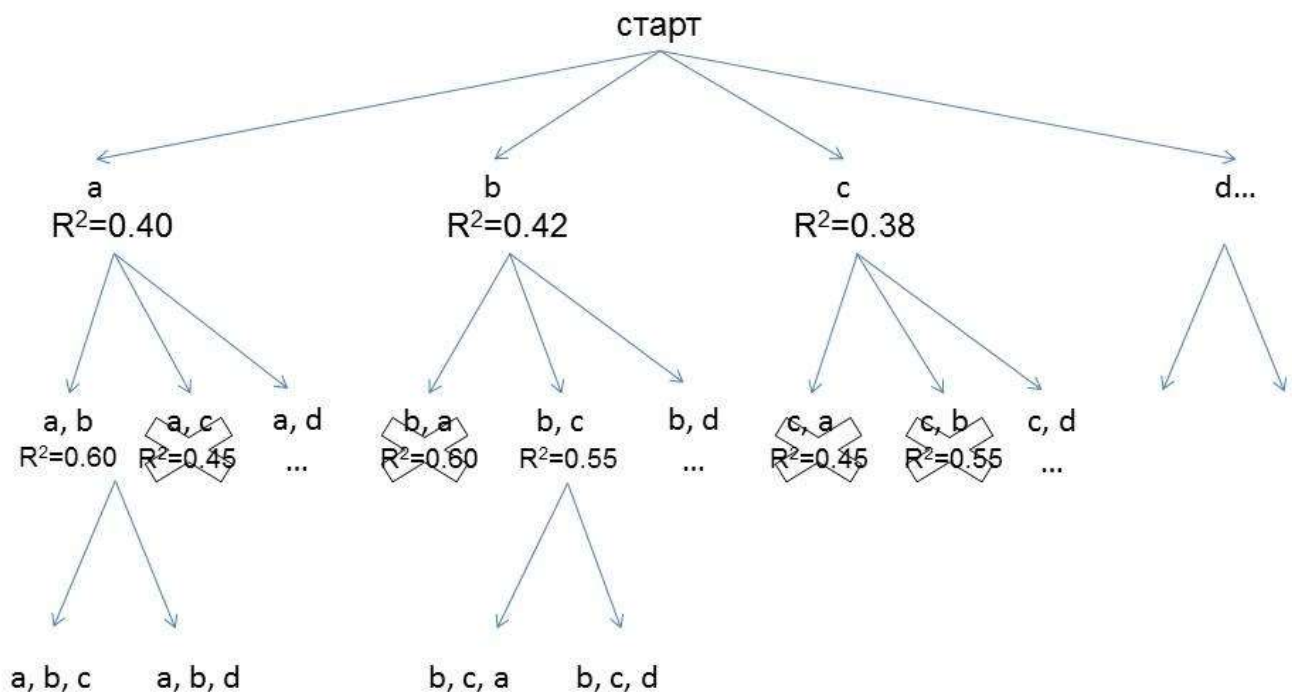


Рис. 4 Видалені рівняння, що містять дескриптори (с, а) та (с, б). У подальшому рівняння будуть відсортовані, після чого будуть видалені рівняння з малим  $R^2$ . У даному прикладі видалається рівняння (а, с)

Коефіцієнти моделі, що складається з 6 дескрипторів, 2 з них є емпіричними (ALOGP, AMR):

система «хлороформ – газ»

$$\log K = -0,66(0,04)ALOGP + 0,87(0,04)X1sol + 0,25(0,08)(O-057) + 0,38(0,05)(H-050) - 0,4(0,2)nHBonds + 0,078(0,006)AMR + 0,3(0,1); R^2 = 0,942; Q^2 = 0,938$$

система «хлороформ – вода»

$$\log K = 1,06(0,04)ALOGP + 0,08(0,04)X1sol - 1,03(0,08)(O-057) - 0,74(0,05)(H-050) + 1,0(0,2)nHBonds + 0,010(0,006)AMR + 0,20(0,08); R^2 = 0,858; Q^2 = 0,853$$

система «октан-1-ол – вода»

$$\log K = 1,04(0,04)ALOGP - 0,16(0,08)X1sol + 0,12(0,06)(O-057) - 0,12(0,03)(H-050) + 0,3(0,1)nHBonds + 0,028(0,01)AMR - 0,22(0,08); R^2 = 0,904; Q^2 = 0,898$$

система «ДСН – вода»

$$\log K = 0,6(0,1)ALOGP + 0,2(0,3)X1sol - 0,2(0,2)(O-057) - 0,1(0,2)(H-050) + 0,6(0,6)nHBonds + 0,03(0,4)AMR + 1,6(0,2); R^2 = 0,921; Q^2 = 0,902$$

Оптимальна модель без емпіричних дескрипторів складається з 11 дескрипторів, більшість з яких мають ясний фізико-хімічний зміст:

система «хлороформ – газ»

$$\log K = -0,078(0,015)nCar - 0,064(0,01)(H-046) - 0,083(0,019)(H-052) + 0,23(0,05)(N-075) - 0,28(0,09)(O-057) + 0,49(0,05)nHDon + 0,28(0,03)MAXDP - 2,5(0,6)RBF - 0,64(0,05)nX - 0,01(0,09)nROH + 1,27(0,03)X1Sol + 0,6(0,1); R^2 = 0,941; Q^2 = 0,937;$$

система «хлороформ – вода»

$$\log K = 0,31(0,015)nCar + 0,23(0,01)(H-046) + 0,13(0,02)(H-052) - 0,51(0,05)(N-075) - 0,60(0,09)(O-057) - 0,89(0,05)nHDon - 0,18(0,03)MAXDP + 3,69(0,63)RBF + 0,52(0,05)nX - 0,36(0,09)nROH + 0,10(0,02)X1Sol + 0,4(0,1); R^2 = 0,858; Q^2 = 0,847;$$

система «октан-1-ол – вода»

$$\log K = 0,28(0,02)nCar + 0,19(0,02)(H-046) + 0,12(0,02)(H-052) - 0,50(0,04)(N-075) + 0,36(0,07)(O-057) - 0,29(0,04)(nHDon) - 0,24(0,03)MAXDP + 3,5(0,5)RBF + 0,70(0,06)(nX) - 0,18(0,07)nROH + 0,04(0,03)X1Sol + 0,064(0,09); R^2 = 0,904; Q^2 = 0,898;$$

система «ДСН – вода»

$$\log K = 0,141(0,017)nCar + 0,141(0,012)(H-046) + 0,069(0,038)(H-052) + 0,098(0,13)(O-057) - 0,17(0,1)(nHDon) - 0,16(0,05)MAXDP + 3,5(0,9)RBF + 0,67(0,09)(nX) - 0,2(0,1)nROH + 0,3(0,5)X1Sol + 1,3(0,2); R^2 = 0,951; Q^2 = 0,930.$$

Дескриптор ALOGP є обчисленим за стандартною інкрементною моделлю логарифмом розподілу речовини в системі «октан-1-ол – вода». Також у модель були включені дескриптор X1sol (solvation connectivity index chi-1), що описує дисперсійні взаємодії в розчині; O-057, що представляє кількість спиртових груп у молекулі (враховуються спиртові, фенольні та єнольні атоми Оксигену); H-050 – кількість атомів Гідрогену, пов'язаних із гетероатомами; nHBonds – кількість внутрішньомолекулярних водневих зв'язків, і AMR – молярна рефракція Ghose-Crippen, яка розраховується аналогічно ALOGP на основі емпіричного рівняння. У моделі без емпіричних дескрипторів додано групу дескрипторів, що показують кількість певних структурних груп у молекулі. Так, nCar показує кількість ароматичних атомів Карбону, H-046 – атоми Гідрогену при  $sp^3$ -гібридизованих атомах Карбону та відсутності гемінальних атомів галогенів. H-052 обчислюється аналогічно до H-046, але при наявності одного гемінального атому галогену. N-075 показує кількість вторинних аміногруп. nHDon дорівнює кількості атомів-донорів водневого зв'язку. MAXDP описує максимальну електронну густину в електротопологічному наближенні. RBF дорівнює долі зв'язків, що допускають обертання. nX та nROH показують кількість атомів галогенів та гідроксильних груп, відповідно.

Отримані моделі мають високу передбачувану здатність, що підтверджено моделюванням властивостей речовин, які не входили в набір для побудови моделей (leave-one-out валідація). Межі застосування моделей є досить широкими та дозволяють їх практичне застосування для вирішення практичних задач (табл. 3 та 4).

Таблиця 3

**Межі застосування 6-дескрипторної моделі**

	ALOGP	X1sol	O-057	H-050	nHBonds	AMR
Мінімум	-1,801	1	0	0	0	7,031
Максимум	6,312	25,59	2	5	2	191,789

Таблиця 4

**Межі застосування 11-дескрипторної моделі**

	nCar	H-046	H-052	N-075	O-057	nHDon	MAXDP	RBF	nX	nROH	X1sol
Мінімум	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Максимум	16	41	16	3	2	5	6,558	0,292	6	5	25,59

Валідація за незалежним тестовим набором із 13 речовин, який було використано для побудови залежностей LSER у розділі 3 та не використовувався для відбору дескрипторів, показала високу кореляцію між передбаченими й експериментальними значеннями констант розподілу ( $R^2 = 0,96$ ), тангенс кута нахилу значимо не відрізнявся від одиниці, а вільний член від нуля, що свідчить про високу передбачувану здатність моделі (табл. 5).

**Порівняння моделей, створених на основі емпіричних та неемпіричних дескрипторів**

Система	6 емпіричних дескрипторів		11 неемпіричних дескрипторів		LSER	
	$R^2$	$R^2_{val}$	$R^2$	$R^2_{val}$	$R^2$	$R^2_{val}$
«Октан-1-ол – вода»	0,904	0,898	0,913	0,905	0,99	0,98
«Хлороформ – газ»	0,941	0,938	0,937	0,928	–	–
«Хлороформ – вода»	0,858	0,847	0,850	0,831	0,94	0,88
«ДСН – вода»	0,848	0,814	0,904	0,864	0,89	0,75

У п'ятому розділі наведено результати визначення констант зв'язування карбонових кислот міцелами ПАР. Визначення проводилося шляхом вивчення впливу концентрації ПАР на константи дисоціації кислот. Вимірювалась уявна константа дисоціації. Збільшення від'ємного логарифму отриманих констант щодо водного середовища узгоджується з правилом Хартлі.

Зв'язування кислот моделювалось як розподіл протолітичних форм між водною фазою та міцелярною псевдофазою. Відповідні рівняння закону дії мас наведені у рівняннях 2 – 4. У таблиці 6 наведено результати визначення параметрів розподілу карбонових кислот у міцелярному розчині ДСН. Константи розподілу визначались з урахуванням мольного об'єму ПАР. Треба зазначити, що розподіл аніонної форми вносить значний вклад у рівноважний склад системи, і ним не можна нехтувати.



$$K_{b,A} = \frac{[HAMic]}{[HA](c_s - cmc)} \quad (3)$$

$$K_{b,HA} = \frac{\left(10^{pK_a^{app} - pK_a}\right) - 1}{c_s - cmc} \quad (4)$$

де  $[HAMic]$  та  $[HA]$  – рівноважні концентрації НА в міцелярній фазі та в об'ємі водної фази, віднесені до загального об'єму розчину,  $c_s$  – загальна концентрація ПАР,  $cmc$  – критична концентрація міцелоутворення,  $pK_a^{app}$  – уявна константа кислотності,  $pK_a$  – змішана константа кислотності.

Сила кислот зменшується зі зростанням концентрації ПАР і виходить на плато при концентрації ДСН близько 0,15 М. Хлорзаміщені похідні оцтової кислоти зв'язуються суттєво сильніше за своїх аліфатичних аналогів із близькими значеннями  $\log P_{ow}$ . Це пояснюється наявністю малополярних атомів Хлору в молекулі.

У таблиці 7 порівняно логарифми констант зв'язування досліджених кислот міцелами ПАР, що визначені експериментально та передбачені за 6- та 11-дескрипторними моделями, створеними в роботі. Виявилось, що 6-дескрипторну модель не можна використовувати в даному випадку. Значення критерію  $Q^2$  для неї становить лише 0,5. Модель, що містить 11 дескрипторів, базується на простих

атомних фрагментах – таких як Оксиген карбоксильної групи, або донор водневого зв'язку. Такі фрагменти наявні в досліджуваних кислотах, тому дана модель значно краще прогнозує розподіл карбонових кислот у мицелярних середовищах.

Таблиця 6

**Характеристики розподілу карбонових кислот між мицелярною та водною фазою та між октан-1-олом та водою**

Кислота	$K_{b,HA}$	$K_{b,A^-}$	$\text{Log}K_{mw}$	$\text{Log}P_{ow}$
Оцтова	–	–	–	–0,17
1-Пропанова	16	12	1,74	0,33, 0,25
1-Бутанова	19	8	1,82	0,79
1-Пентанова	34	10	2,07	1,39
1-Гексанова	68	9	2,37	1,92
Монохлороцтова	34	9	2,07	0,22
Трихлороцтова	450	1	3,19	1,33

Таблиця 7

**Логарифми констант зв'язування карбонових кислот, отримані експериментально та обчислені за побудованими моделями**

	Експеримент	6 дескрипторів	11 дескрипторів
Пропіонова	1,74	1,54	1,67
Бутанова	1,82	1,79	1,88
Пентанова	2,07	2,03	2,15
Гексанова	2,37	2,28	2,45
Монохлороцтова	2,07	1,44	2,1
Трихлороцтова	3,19	2,01	3,01

## ВИСНОВКИ

Створено мультипараметричні залежності «структура – властивість» з використанням і без використання емпіричних дескрипторів. Отримані залежності дозволяють описувати і передбачати: (i) розподіл органічних речовин у двофазних системах; (ii) зв'язування речовин мицелами натрію додецилсульфату (ДСН); та (iii) хроматографічне утримування в умовах мицелярної рідинної хроматографії (МРХ).

1. Доведено, що лінійні залежності енергій сольватації, що базуються на використанні емпіричних дескрипторів, задовільно описують процеси розподілу органічних речовин у двофазних системах: «октан-1-ол – вода», «хлороформ – вода», «гептан – вода» і «мицелярна псевдофаза ДСН – вода», та хроматографічне утримування, а також дозволяють отримати кількісні характеристики їх властивостей.

2. Точність лінійних залежностей вільних енергій сольватації достатня для порівняння двофазних систем у термінах полярності, кислотності, основності, та здатності утворювати порожнини у кожній з фаз, а також для встановлення впливу концентрації ПАР та органічного модифікатора на властивості МРХ систем.

Встановлено, що полярність октан-1-олу, гептану, міцелярної псевдофази ДСН, а також октадецилсілікагелю модифікованого компонентами рухомої фази в умовах МРХ, менша, ніж полярність води, а найбільша різниця в полярності двох фаз спостерігається для системи гептан – вода. Різниця в полярності стаціонарної і рухомої фази в МРХ менша, ніж між міцелярною псевдофазою ДСН і водою, що обумовлено близькою полярністю міцел у водній фазі і модифікованої мономерами ПАР поверхні стаціонарної фази, на якій формуються так звані геміміцели.

3. Параметри лінійних залежностей вільних енергій сольватації для МРХ систем із рухомими фазами на основі ДСН, модифікованих аліфатичними спиртами (бутан-1-ол, пентан-1-ол) і карбоновими кислотами (бутанова, пентанова), вказують на їх близькі фізико-хімічні властивості. Однак системи забезпечують різну селективність розділення речовин, що підтверджується відмінностями в різницях здатності стаціонарної і рухомої фази, бути акцептором водневого зв'язку при використанні кислот або спиртів у якості модифікаторів міцелярних рухомих фаз, а також нижчою різницею в полярності стаціонарної і рухомої фази при використанні кислот, ніж при використанні спиртів. Утворення порожнин у стаціонарній фазі вигідніше при використанні кислот, що сприяє більшому утримуванню гідрофобних речовин.

4. Розроблений підхід із використанням оптимізованого методу повного перебору та генетичного алгоритму дозволяє ефективно відбирати значущі серед більш ніж 3000 відомих дескрипторів без використання значних обчислювальних потужностей, а також створювати відповідні рівняння для опису та передбачення фізико-хімічних властивостей речовин. Набір оптимальних дескрипторів відображає топологію молекули та її якісний склад та включає число гідроксильних груп (nROH), число ароматичних атомів Карбону (nCar), число атомів Гідрогену без віцинальних галогензаміщених атомів (H-046), число атомів Гідрогену з однозаміщеним віцинальним атомом (H-052), число фрагментів R-N-R і R-N-X (N-075), загальне число фенольних, єнольних і карбоксильних гідроксигруп (O-057), число донорів водневих зв'язків (nHDon), число атомів галогенів у молекулі (nX), інтенсивність дисперсійних взаємодій (X1sol), можливість утворення різних конформацій (RBF), щільність  $\pi$ -електронів (MAXDP).

5. Мультипараметричні моделі «структура – властивість», побудовані без використання емпіричних даних, добре описують розподіл речовин у системах: «хлороформ – газ», «хлороформ – вода» та «октан-1-ол – вода». Введення емпіричних дескрипторів зменшує кількість дескрипторів приблизно в два рази без зменшення точності опису, однак впливає на універсальність моделі, що проявляється у зменшенні меж її застосування до класів сполук зі схожою структурою. Отримані моделі мають задовільну передбачувальну здатність, що підтверджується кросвалідацією та передбаченням властивостей незалежного набору речовин. Важливо, що набір обраних дескрипторів можна застосовувати для опису різних процесів, наприклад, розподілу речовин у міцелярній псевдофазній системі.

6. Встановлено, що ефекти міцелярного середовища на показники «уявних» констант дисоціації карбонових кислот посилюються зі збільшенням кількості атомів Карбону, а також зі збільшенням кількості атомів Хлору в молекулі



кислоти. Високі значення характеристик зв'язування моно- та трихлороцтової кислоти мицелами натрію додецилсульфату порівняно зі значеннями їх констант розподілу в системі «1-октанол – вода» свідчать про специфіку розподілу галогензаміщених кислот в ультрамікрогетерогенних системах.

7. Створені мультипараметричні моделі задовільно описують розподіл карбонових та галогензаміщених карбонових кислот у мицелярному середовищі. Використання лише неемпіричних дескрипторів виявилось більш універсальним при моделюванні властивостей класів сполук, що не входили до тренувального набору.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### *Наукові праці у наукових фахових виданнях України:*

1. Марков В. В. Вибір дескрипторів для побудови кількісних залежностей «структура – властивість» із використанням генетичного алгоритму і модифікованого методу повного перебору / **В. В. Марков**, О. П. Бойченко, Л. П. Логінова // *Ukrainica Bioorganica Acta*. — 2012. — Vol. 10, №. 1. — С. 9–16.

*Здобувачем були побудовані залежності «структура – константа розподілу» для 4 тестових систем з використанням розроблених алгоритмів.*

2. Марков В. В. Количественные зависимости структура-параметры распределения органических веществ в истинных двухфазных, хроматографических и псевдофазных системах. I. Линейные зависимости энергий сольватации / **В. В. Марков**, А. П. Бойченко, Л. П. Логінова // *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Хімія»*. — 2011. — Вип. 20 (43), № 976. — С. 171–186.

*Здобувачем були побудовані залежності вільних енергій сольватації для 19 тестових систем та використані для аналізу розбіжностей властивостей цих систем.*

3а. Лінійні залежності енергій сольватації (LSER) для кількісної характеристики та порівняння мицелярних хроматографічних систем / О. П. Бойченко, А. Ю. Сидоренко, **В. В. Марков**, Л. П. Логінова // *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Хімія»*. — 2010. — Вип. 18 (41), № 895. — С. 82–92.

*Здобувач виконав пошук в науковій літературі значень фізико-хімічних дескрипторів та обчислив значення констант та коефіцієнтів розподілу тестових речовин у двофазних системах.*

3б. Влияние мицеллярной среды бридж 35 на протолитические свойства ряда аминокислот / А. П. Бойченко, А. Ю. Сидоренко, **В. В. Марков**, Х. Ле Конг, А. Г. Матвеева, Л. П. Логінова // *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Хімія»*. — 2010. — Вип. 18 (41), № 895. — С. 56–64.

*Здобувач визначив константи дисоціації 4-аміно-(1-гідроксибутіліден)-дифосфонової кислоти у водному середовищі для вивчення впливу мицелярного середовища на іонні рівноваги.*

4. Константи дисоціації оцтової, 1-пропанової, 1-бутанової, 1-пентанової, 1-гексанової, моно- та трихлороцтової кислот у мицелярних розчинах додецилсульфату натрію та Бридж 35 / О. П. Бойченко, В. В. Гаджерига, **В. В. Марков**, Ле Тхі Кім Зунг, Ле Конг Хоан, Л. П. Логінова // Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Хімія». — 2008. — Вип. 16 (39), № 820. — С. 175–182.

*Здобувач провів експериментальне визначення констант дисоціації карбонових та галогензаміщених кислот у середовищі мицелярного розчину додецилсульфату натрію.*

5. Пересмотренные данные о кислотно-основных свойствах алендроновой кислоты в воде и организованных растворах и методика простого титриметрического определения алендроната натрия / А. П. Бойченко, **В. В. Марков**, А. Л. Иващенко, Е. Ю. Спирина, Л. П. Логінова // Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Хімія». — 2007. — Вип. 15 (38), № 770. — С. 62–69.

*Здобувач експериментально визначив константи дисоціації алендронової кислоти в водному та мицелярному середовищі цетипіридиній хлориду.*

***Публікації у періодичних наукових виданнях інших держав, які входять до міжнародних наукометричних баз:***

6. Markov V. V. Linear solvation energy relationships for characterization of MLC systems with sodium dodecyl sulphate mobile phases modified by aliphatic alcohols or acids / **V. V. Markov**, A. P. Boichenko, L. P. Loginova // Studia Universitatis Babeş-Bolyai. Chemia. — 2012. — Is. 3. — P. 267–282. (Scopus)

*Здобувач побудував залежності вільних енергій сольватації для 19 тестових систем та класифікував експериментальні системи за допомогою отриманих моделей.*

7. Re-evaluated data of dissociation constants of alendronic, pamidronic and olpadronic acids / A. P. Boichenko, **V. V. Markov**, H. Le Kong, A. G. Matveeva, L. P. Loginova // Central European J. Chem. — 2009. — Vol. 7, Is. 1. — P. 8–13. (Scopus)

*Здобувач провів експериментальне визначення констант дисоціації алендронової кислоти у водному розчині та мицелярному розчині цетилпіридинію хлориду та довів відсутність комплексоутворення з катіонами натрію.*

***Наукові праці апробаційного характеру (тези доповідей на наукових конференціях) за темою дисертації:***

8. Марков В. В. Кількісні залежності структура речовини–характеристики розподілу в двофазних та нанодисперсних системах / В. В. Марков // Проблеми та досягнення сучасної хімії : XIX Наукова молодіжна конференція, 26–28 квітня 2017 р. : тез. доп. — Одеса, 2017. — С. 19.

*Здобувачем було обчислено залежності структура–властивість.*

9. Марков В. В. Выбор дескрипторов для построения неэмпирических количественных зависимостей «структура-свойство» / **В. В. Марков**,

А. П. Бойченко, Л. П. Логинова // IV международный интернет-симпозиум по сорбции и экстракции, 25–30 сентября 2011 г. : тез. докл. — Владивосток, 2011. — С. 179–187.

*Здобувачем були побудовані моделі LSER для тестового набору речовин та за їх допомогою класифіковані фізико-хімічні експериментальні системи.*

10. Марков В. В. Линейные зависимости энергий сольватации для моделирования распределения органических веществ в двухфазных и псевдофазных системах, и удерживания в жидкостной хроматографии / **В. В. Марков**, А. П. Бойченко, Л. П. Логинова // IV международный интернет-симпозиум по сорбции и экстракции, 25–30 сентября 2011 г. : тез. докл. — Владивосток, 2011. — С. 167–178.

*Здобувач побудував залежності вільних енергій сольватації для тестових систем та використав їх для аналізу розбіжностей властивостей цих систем.*

11. Markov V. V Quantitative «structure – property» relationships (qspr) for retention and distribution modeling in two-phase and nanodisperse systems / **V. V. Markov**, A. P. Boichenko, L. P. Loginova // 17<sup>th</sup> International Symposium on Separation Sciences, 5–9 September 2011 : abstr. — Cluj-Napoca, Romania, 2011. — P. 28.

*Здобувач описав властивості експериментальних систем двох класів на базі залежностей вільних енергій сольватації.*

12. Марков В. В. Количественные зависимости структура – характеристики распределения веществ в двухфазных и ультрамикрорегетерогенных системах / **В. В. Марков**, А. П. Бойченко, Л. П. Логинова // Хімічні Каразінські читання – 2011 (ХКЧ'11) : III Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів, 18–21 квітня 2011 р. : тези доп. — Харків, 2011. — С. 50.

*Здобувач застосував залежності вільних енергій сольватації, які побудовані на основі наукових літературних даних, щоб охарактеризувати різні фізико-хімічні системи.*

13. Бойченко А. П. Количественные зависимости «структура — свойство» для характеристики двухфазных и ультрамикрорегетерогенных систем экстракционных систем / А. П. Бойченко, **В. В. Марков**, Л. П. Логинова // Экстракция органических соединений : IV Международная конференция, 20–24 сентября 2010 г. : тез. докл. — Воронеж, 2010. — С. 29.

*Здобувач виконав пошук в науковій літературі значень фізико-хімічних дескрипторів та обчислив значення констант та коефіцієнтів розподілу тестових речовин у двофазних системах.*

14. Логинова Л. П. Распределение карбоновых кислот и эфиров 4-гидроксибензойной кислоты между водой и мицеллярной псевдофазой поверхностно-активных веществ / Л. П. Логинова, А. П. Бойченко, А. С. Власенко, О. С. Чернишова, **В. В. Марков** // Экстракция органических соединений : IV Международная конференция, 20–24 сентября 2010 г. : тез. докл. — Воронеж, 2010. — С. 72.

*Здобувач провів експериментальне визначення констант дисоціації карбонових та галогензаміщених кислот у середовищі мицелярного розчину додецилсульфату натрію.*

15. Булгакова А. В. Влияние мицеллярной среды поверхностно-активных веществ разного зарядного типа на градуировочные параметры потенциометрической ячейки / А. В. Булгакова, **В. В. Марков**, А. П. Бойченко // VIII Всеукраїнська конференція молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії, присвячена 55-річчю НТК «Інститут монокристалів» НАН України, 11–14 травня 2010 р. : тези доп. — Харків, 2010. — С. 9.

*Здобувач експериментально визначив константи дисоціації 4-аміно-(1-гідроксибутіліден)дифосфонової кислоти у водному та міцелярному середовищі для визначення його впливу на протолітичні рівноваги.*

16. Сидоренко А. Ю. Протолитические свойства аминодифосфоновых кислот в водных и мицеллярных растворах Вrij 35 / А. Ю. Сидоренко, **В. В. Марков**, Х. Ле Конг // VIII Всеукраїнська конференція молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії, присвячена 55-річчю НТК «Інститут монокристалів» НАН України, 11–14 травня 2010 р. : тези доп. — Харків, 2010. — С. 33.

*Здобувач визначив вплив міцелярного середовища на протолітичні константи та йонні рівноваги 4-аміно-(1-гідроксибутіліден)дифосфонової кислоти.*

17. Сидоренко А. Ю. Линейные зависимости энергий сольватации в исследовании механизма удерживания в мицеллярной жидкостной хроматографии / А. Ю. Сидоренко, **В. В. Марков**, А. П. Бойченко, Л. П. Логинова // Хімічні Каразінські читання – 2010 (ХКЧ'10) : II Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів, 19–22 квітня 2010 р. : тези доп. — Харків, 2010. — С. 91–92.

*Здобувач виконав пошук в науковій літературі значень фізико-хімічних дескрипторів, обчислив значення констант та коефіцієнтів розподілу тестових речовин у двофазних системах.*

18. Loginova L. P. Micellar properties of sodium dodecylsulfate solutions in the presence of aliphatic carboxylic acids and their application in micellar liquid chromatography / L. P. Loginova, E. Y. Yakovleva, M. N. Galat, **V. V. Markov** // III International conference on colloid chemistry and physicochemical mechanics, 24–28 June 2008 : abstracts. — Москва, 2008. С. 45.

*Здобувач провів експериментальне визначення констант дисоціації карбонових та галогензаміщених кислот у середовищі міцелярного розчину додецилсульфату натрію.*

19. Ле Конг Х. Новое в анализе субстанции алендронат натрия / Х. Ле Конг, О. П. Бойченко, **В. В. Марков** // Хімічні Каразінські читання – 2009 (ХКЧ'09) : Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів, 21–22 квітня 2009 р. : тези доп. — Харків, 2009. — С. 79.

*Здобувач провів експериментальне визначення констант дисоціації алендронової кислоти у водному розчині та міцелярному розчині цетилпіридинію хлориду та довів відсутність комплексоутворення з катіонами натрію.*

20. Сидоренко А. Ю. Применение LSER и QSRR для характеристики хроматографических систем с мицеллярными подвижными фазами / А. Ю. Сидоренко, **В. В. Марков**, Л. В. Могиленко, А. П. Бойченко // Хімічні Каразінські читання – 2009 (ХКЧ'09) : Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів, 21–22 квітня 2009 р. : тези доп. — Харків, 2009. — С. 93.

*Здобувач виконав пошук в науковій літературі значень фізико-хімічних дескрипторів та обчислив значення констант та коефіцієнтів розподілу тестових речовин у двофазних системах.*

### АНОТАЦІЯ

**Марков В.В. Кількісні залежності «структура речовини – характеристики розподілу» в двофазних та нанодисперсних системах.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.04 – фізична хімія. – Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна МОН України. – Харків, 2021.

Проаналізовано існуючі моделі для прогнозування фізико-хімічних властивостей речовин. За допомогою лінійних залежностей вільних енергій сольватації охарактеризовано вплив модифікаторів рухомої фази на утримування аналітів. Зміна коефіцієнтів моделі при варіюванні складу системи добре узгоджується зі зміною її фізико-хімічних властивостей. Визначено найбільш придатні для вирішення даного завдання методи відбору дескрипторів. Генетичний алгоритм і метод повного перебору оптимізовані для відбору дескрипторів і створення мультипараметричних залежностей «структура – утримування – властивість». Побудовано моделі для передбачення розподілу органічних речовин в двофазних і міцелярних системах і моделювання хроматографічного утримування. Дані моделі є універсальними, тобто можуть бути використані для прогнозування поведінки речовин в системах різних типів. Створені моделі не поступаються класичним лінійним залежностям енергій сольватації, проте засновані на неемпіричних дескрипторах. Запропонована модель валідована шляхом прогнозування розподілу карбонових кислот в системі «вода – міцелярна псевдофаза ДСН», крос-валідацією, моделюванням констант розподілу незалежного набору речовин. Передбачені константи розподілу добре відповідають визначеним експериментально.

**Ключові слова:** кількісні залежності структура – властивість, крос-валідація, передбачення, поверхнево-активна речовина, розподіл, утримування.

### АННОТАЦИЯ

**Марков В. В. Количественные зависимости «структура вещества – характеристики распределения» в двухфазных и нанодисперсных системах.** – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.04 – физическая химия. – Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина МОН Украины. – Харьков, 2021.

Построены мультипараметрические зависимости структура – свойство с использованием и без использования эмпирических дескрипторов. Полученные зависимости позволяют описывать и прогнозировать распределение органических веществ в двухфазных системах, связывание веществ мицеллами ДСН и хроматографическое удерживание в условиях мицелярной жидкостной хроматографии (МЖХ).

Доказано, что линейные зависимости энергии сольватации, основанные на использовании эмпирических дескрипторов, удовлетворительно описывают

процессы распределения органических веществ в двухфазных системах 1-октанол – вода, хлороформ – вода, гептан – вода и псевдофазная система мицеллы ДСН – вода и хроматографическое удерживание, а также позволяют получить количественные характеристики их свойств.

Точность линейных зависимостей энергий сольватации достаточна для сравнения двухфазных систем в терминах полярности, кислотности, основности и способности образовывать полости в каждой из фаз, а также для установления влияния концентрации ПАВ и органического модификатора на властвости МЖХ систем. Установлено, что полярность 1-октанола, гептана, мицеллярной псевдофазы ДСН, а также октадецилсиликагеля, модифицированного компонентами подвижной фазы в условиях МЖХ, меньше, чем полярность воды, а наибольшая разница в полярности двух фаз наблюдается для системы гептан – вода. Разница в полярности стационарной и подвижной фазы в МЖХ меньше, чем между мицеллярной псевдофазой ДСН и водой, что обусловлено близкой полярностью мицелл в водной фазе и модифицированной мономерами ПАВ поверхности стационарной фазы, на которой формируются так называемые гемимицеллы.

Параметры линейных зависимостей энергий сольватации для МЖХ систем с подвижными фазами на основе ДСН, модифицированных алифатическими спиртами (1-бутанол, 1-пентанол) и карбоновыми кислотами (бутановая, пентановая), указывают на их близкие физико-химические свойства, однако системы обеспечивают разную селективность разделения веществ, что подтверждается различиями в различиях способности стационарной и подвижной фазы быть акцептором водородной связи при использовании кислот или спиртов в качестве модификаторов мицеллярных подвижных фаз, а также более близкой полярностью стационарной и подвижной фазы при использовании кислот, чем при использовании спиртов. Образование полостей в стационарной фазе более выгодно при использовании кислот, что способствует более сильному удерживанию гидрофобных веществ.

Разработанный подход с использованием оптимизированного метода полного перебора и генетического алгоритма позволяет эффективно отбирать значимые среди более чем 3000 известных дескрипторов без использования значительных вычислительных мощностей, а также создавать соответствующие уравнения для описания и предсказания физико-химических свойств веществ. Набор оптимальных дескрипторов отражает топологию молекулы и ее качественный состав и включает число гидроксильных групп (nROH), число ароматических атомов углерода (nCar), число атомов водорода без вицинальных галогензамещенных атомов (H-046), число атомов водорода с однозамещенным вицинальным атомом (H-052), число фрагментов RNR и RNX (N-075), общее число фенольных, енольных и карбоксильных гидроксигрупп (O-057), число доноров водородных связей (nHDon), число атомов галогенов в молекуле (nX), интенсивность дисперсионных взаимодействий (X1sol), возможность образования различных конформаций (RBF), плотность  $\pi$ -электронов (MAXDP).

Мультипараметрические модели структура – свойство, построенные без использования эмпирических данных, хорошо описывают распределение веществ в системах хлороформ – газ, хлороформ – вода, 1-октанол – вода. Введение

эмпирических дескрипторов уменьшает количество дескрипторов примерно в два раза без уменьшения точности описания, однако влияет на универсальность модели, что проявляется в сужении границ его применимости к классам соединений со сходной структурой. Полученные модели имеют удовлетворительную предсказательную способность, что подтверждается кроссвалидацией и успешным прогнозированием свойств независимого набора веществ.

Установлено, что эффекты мицеллярной среды на показатели «мнимых» констант диссоциации карбоновых кислот усиливаются с увеличением количества атомов углерода, а также с увеличением количества атомов хлора в молекуле кислоты. Высокие значения характеристик связывания моно- и трихлоруксусной кислоты мицеллы додецилсульфата натрия по сравнению со значениями их констант распределения в системе 1-октанол – вода свидетельствуют о специфике распределения галогензамещенных кислот в ультрамикрорегетерогенных системах.

Созданные мультипараметрические модели удовлетворительно описывают распределение карбоновых и галогензамещенных карбоновых кислот в мицеллярной среде. Использование только неэмпирических дескрипторов оказалось более универсальным при моделировании свойств классов соединений, не входивших в тренировочный набор.

**Ключевые слова:** количественные зависимости структура – свойство, кросс-валидация, поверхностно-активное вещество, предсказание, распределение, удерживание.

## ABSTRACT

**Markov V. V. Quantitative «structure of substance – partition characteristics» relationships in two-phase and nanodisperse systems.** – Manuscript.

The thesis for the Candidate Degree in Chemistry: Specialty 02.00.04 – Physical Chemistry. – V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine. – Kharkiv, 2021.

Existing models to predict physical-chemical properties of substances were analyzed. Linear solvation energy relationships (LSER) were used to describe mobile phase modifier influence on analyte retention. Model coefficient variance on system composition change well corresponds to variance of physical-chemical properties. Methods better fitted to solving of thesis problem were selected. Genetic algorithm and brute force search method were optimized to select a set of molecular descriptors and construct multiparametric «structure – retention – property relationships». The models were built to predict distribution of organic substance in two-phase and micellar systems, as well as to model chromatographic retention. Models are universal, so they are applicable to systems of different types. The proposed models are not inferior to classical linear solvation energy relationships, but based on non-empirical molecular descriptors. The constructed relationships were validated by predicting of the distribution of carboxylic acids in «water – SDS micellar pseudophase» system, cross-validation, prediction of distribution constants for the independent set of substances. The predicted distribution constants are in good agreement with experimentally measured.

**Key words:** quantitative structure – property relationships, cross-validation, partition, prediction, retention, surfactant.