

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Марков Вадим Вікторович

УДК 544.5.068.7

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

Спеціальність 02.00.04 – Фізична хімія
(Хімічні науки)

Поддається на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

В. В. Марков

Науковий керівник: Бойченко Олександр Павлович, кандидат хімічних наук,
доцент.

Харків – 2020

АНОТАЦІЯ

Марков В. В. Кількісні залежності «структура речовини – характеристики розподілу» в двофазних та нанодисперсних системах. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.04 – фізична хімія (Хімічні науки). – Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2020.

У дисертаційній роботі створено мультипараметричні залежності структура – властивість (quantitative structure – property relationship, QSPR) з використанням і без використання емпіричних дескрипторів. Отримані залежності дозволяють описувати і передбачати розподіл органічних речовин у двофазних системах, зв'язування речовин міцелами натрію додецилсульфату (ДСН) та хроматографічне утримування в умовах міцелярної рідинної хроматографії (МРХ).

Для дослідження обрано процеси розподілу речовин в двофазних, міцелярних псевдофазних та міцелярних хроматографічних системах. Дані процеси мають подібний механізм та можуть бути описані однотипними моделями. Дослідження проводилося методами вискоефективної рідинної хроматографії з міцелярними елюентами для отримання коефіцієнтів утримання аналітів, потенціометричним титруванням для оцінки зв'язування кислот міцелами поверхнево-активних речовин (ПАР), напівемпіричними квантовохімічними методами оптимізації геометрії молекул, генетичним алгоритмом та методом повного перебору для побудови кількісних залежностей структура – властивість.

У роботі наведено огляд наукової літератури щодо відомих моделей «структура – властивість» та проаналізовано їх придатність для опису різних експериментальних систем і класів речовин. Продемонстровано переваги та недоліки існуючих моделей. На основі аналізу наукової літератури визначено напрям пошуку нових моделей. Встановлено, що модель лінійних залежностей енергій сольватації (LSER) 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 вибрано оптимізований метод повного перебору з відсіканням гілок і генетичний алгоритм. Зокрема, наведено огляд наукової літератури щодо впливу організованих середовищ на протолітичні властивості аліфатичних карбонових кислот. Досліджено різні моделі опису ефекту міцелярного середовища ПАР на протолітичні властивості речовин. Розглянуто методи визначення констант зв'язування органічних речовини міцелами ПАР. Для визначення констант зв'язування протолітами обрано метод потенціометричного титрування.

Базуючись на даних результатах, модель LSER було 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, пентан-1-ол) або карбонових кислот (бутанова, пентанова). Другий набір тестових речовин містив 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. Дескриптори LSER обчислюються на основі структури молекули та експериментально, спектральними методами.

Лінійні залежності енергій сольватації дозволяють не тільки описувати, але й прогнозувати розподіл речовин при варіюванні типу двофазних та складу МРХ систем. Обраний в роботі набір тестових речовин дозволив отримати адекватні

значення коефіцієнтів для лінійних залежностей енергій сольватації та інтерпретувати їх хімічний сенс. Чітко визначений фізико-хімічний сенс параметрів моделі дозволяє інтерпретувати та порівнювати властивості систем різного типу, та також робити висновки щодо основних механізмів взаємодій між аналітом та фазами в даних системах. LSER досить точно описує розподіл, але залежить від експериментально визначених дескрипторів. Це значно утруднює використання лінійних залежностей енергій сольватації для прогнозування фізико-хімічних властивостей нових, ще не синтезованих речовин, або речовин, отриманих у невеликих кількостях.

Для повної відмови від експериментального визначення дескрипторів потрібно перейти до застосування лише дескрипторів, обчислених на базі структури молекули. Головною складністю в побудові кількісних моделей структура – властивість такого роду є велика кількість можливих дескрипторів, з яких необхідно обрати набір найбільш значущих. Для відбору дескрипторів та побудови моделей було порівняно генетичний алгоритм та оптимізований метод повного перебору. Оптимізовано параметри алгоритмів, що дозволило прискорити виконання розрахунків. Створено дві оптимальні моделі, які адекватно описують різноманітні експериментальні дані: (i) з використанням та (ii) без використання емпіричних дескрипторів. Проведена валідація отриманих моделей на широкому наборі речовин.

Дані про розподіл 375 тестових речовин в системах: газ – хлороформ, вода – хлороформ, 1-октанол – вода, міцелярна псевдофаза ДСН – вода, використано для створення універсальної моделі. Набір експериментальних даних представлений 368, 287 та 88 точками для систем газ – хлороформ, октан-1-ол – вода та псевдофаза ДСН – вода, відповідно. 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. Було побудовано 2 моделі: 6-дескрипторна, що включає дескриптори, які базуються на певних експериментальних даних, та

11-дескрипторна, що включає суто структурні характеристики тестових речовин.

Валідація моделей на незалежному наборі речовин довела високу передбачувальну здатність моделей для опису констант розподілу органічних речовин. Отримані результати спонукають до застосування розроблених алгоритмів для побудови залежностей «структура – утримування в МРХ» та «структура – протолітичні властивості» органічних речовин.

Для валідації отриманих моделей було експериментально визначено константи зв'язування карбонових кислот міцелами ПАР. Визначення проводилося шляхом вивчення впливу концентрації ПАР на константи дисоціації кислот, а саме вимірювалась уявна константа дисоціації. Спостережуване 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. Константи розподілу визначались з урахуванням мольного об'єму ПАР. Слід зазначити, що розподіл аніонної форми вносить значний вклад в рівноважний склад системи, і ним не можна нехтувати.

Сила аліфатичних карбонових кислот зменшується в міцелярному середовищі аніонної поверхнево-активної речовини – натрію додецилсульфату за рахунок зв'язування протонованої форми кислоти міцелярною псевдофазою. Ефекти міцелярного середовища на показники «уявних» констант дисоціації посилюються зі збільшенням кількості атомів Карбону, а також зі збільшенням кількості атомів Хлору в молекулі кислоти. Несподівано високі значення характеристик зв'язування моно- та трихлороцтової кислоти міцелами ДСН порівняно зі значеннями їх констант розподілу в системі 1-октанол – вода свідчать про специфічність розподілу саме галогензаміщених кислот в ультрамікрогетерогенних системах.

Отримані моделі дозволили задовільно описати розподіл карбонових та галогензаміщених карбонових кислот в міцелярному середовищі, незважаючи на відсутність кислот в тренувальному наборі даних. Модель з 11 дескрипторів показала значно кращу точність, яка пов'язана з більш точним врахуванням впливу атомів Хлору на силу кислоти. Таким чином, моделі на основі неемпіричних

дескрипторів довели свою універсальність.

Важливою перевагою моделей є можливість їх застосування для опису різних процесів. Моделі, побудовані на наборі констант розподілу в двофазних системах, наприклад, дозволили описати процес розподілу в міцелярній псевдофазній системі.

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

ABSTRACT

Vadym V. Markov. **Quantitative structure of “substance – partition characteristics relationships» in two-phase and nanodisperse systems.** Qualification scientific work is as a manuscript.

Thesis for a Candidate Degree in Chemistry: Speciality 02.00.04 – Physical Chemistry (Chemistry). – V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2020.

This thesis is devoted to multiparametric structure – property relationships (QSPR) with and without the use of empirical descriptors. The obtained relationships allow to describe and predict the partition of organic substances in two-phase systems, the binding of substances by micelles of sodium dodecyl sulfate (SDS) and chromatographic retention under micellar liquid chromatography (MLC).

The processes of substance partition in two-phase, micellar pseudophase and micellar liquid chromatography systems are chosen for the research. These processes have a similar mechanism and can be described by the same type of models. The study was performed by high-performance liquid chromatography with micellar eluents to obtain analyte retention coefficients, potentiometric titration to assess the binding of acids by micelles of surfactants, semi-empirical quantum chemical methods for optimizing the geometry of molecules.

The paper presents a literature review of known models of structure – property relationships and analyzes their suitability for describing different experimental systems and classes of substances. The advantages and disadvantages of existing models are demonstrated. Based on the analysis of the literature, the direction of the search for new models is determined. It is established that the model of linear solvation energies relationships (LSER) is the most universal model of description of partition processes and characteristics of two – phase systems. The requirements for test sets of substances for the construction of models of structure – partition constant, binding, chromatographic retention, namely (i) test sets must contain molecules of different classes and molecular

weights; (ii) most methods cannot operate on charged molecules, so substances of ionic and zwitterionic structure must be excluded from the sets. Possibilities of commercial software for calculation of physicochemical descriptors and algorithms of construction of quantitative structure – property relationships with non-empirical descriptors are analyzed. Based on the assessment of computational complexity for further development, an optimized method of brute force search with cutting off branches and a genetic algorithm were chosen. In particular, a literature review of the influence of organized media on the protolytic properties of aliphatic carboxylic acids was prepared. Various models for describing the effect of the micellar medium of surfactants on the protolytic properties of substances have been studied. Methods for determining the binding constants of organic matter by surfactant micelles are considered. The method of potentiometric titration was chosen to determine the binding constants by protoliths. It is established that LSER is currently the most universal model for describing partition processes and characteristics of two-phase systems. The requirements for test sets of substances for the construction of models of structure – partition constant, binding, chromatographic retention, namely (i) test sets must contain molecules of different classes and molecular weights; (ii) most methods cannot operate on charged molecules, so substances of ionic and zwitterionic structure must be excluded from the kits. Possibilities of commercial software for calculation of physicochemical descriptors and algorithms of construction of quantitative dependences structure – property with non-empirical descriptors are analyzed. Based on the assessment of computational complexity for further development, an optimized method of brute force forward search with cutting off branches and a genetic algorithm were selected. A literature review of the influence of organized media on the protolytic properties of aliphatic carboxylic acids is presented. Different models of describing the effect of the micellar medium of surfactants on the protolytic properties of substances have been studied. Methods for determining the binding constants of organic substance by surfactant micelles are considered. The method of potentiometric titration was chosen to determine the binding constants by protoliths.

Based on these results, the LSER model was used to characterize MLC, two-phase and pseudophase systems. A systematic study of the effect of alcohol, carboxylic acids and

surfactant content on the properties of MLC systems was conducted for the first time. Two sets of substances were used for modeling. The first consisted of 26 simple organic substances in the presence of aliphatic alcohols (butan-1-ol, pentan-1-ol) or carboxylic acids (butanoic, pentanoic). The second set of test substances contained 6 beta-blockers and 3 benzodiazepines.

LSERs are extrathermodynamic relationships of free energy that link certain physicochemical properties of a substance to descriptors that describe molecules. LSER descriptors are calculated based on the structure of the molecule and experimentally, by spectral methods.

Linear dependences of solvation energies allow not only to describe, but also to predict the partition of substances by varying the components of two-phase and the composition of MLC systems. The set of test substances selected in the work allowed to obtain adequate values of the coefficients for the linear dependences of the solvation energies and to interpret their chemical meaning. A well-defined physicochemical meaning of the model parameters allows to interpret and compare the properties of systems of different types, as well as to draw conclusions about the main mechanisms of interactions between the analyte and the phases in these systems. LSER describes the partition quite accurately, but depends on experimentally determined descriptors. This makes it much more difficult to use the linear dependences of solvation energies to predict the physicochemical properties of new, not yet synthesized substances, or substances obtained in small quantities.

To completely abandon the experimental measurement of descriptors, it is necessary to move to the use of only descriptors calculated on the basis of the structure of the molecule. The main difficulty in constructing QSPR of this kind is the large number of available descriptors, from which it is necessary to choose a set of the most significant. To select descriptors and build models, the genetic algorithm and the optimized method of brute force search were compared. The parameters of the algorithms were optimized, which allowed to speed up the execution of calculations. Two optimal models have been developed that adequately describe heterogeneous experimental data: (i) using and (ii) without using empirical descriptors. Validation of the obtained models on a wide range of

substances.

Data on the partition of 375 test substances in the systems: gas – chloroform, water – chloroform, 1-octanol – water, micellar SDS pseudophase – water, used to create a universal model. The set of experimental data is represented by 368, 287 and 88 points for the systems gas – chloroform, octan-1-ol – water and SDS pseudophase – water, respectively. The range of values of the partition constants is quite wide for all systems and is up to 10 orders of magnitude. As a criterion for the quality of the model, the sum of the given correlation coefficients for all studied systems was used, which allowed to choose universal descriptors suitable for the description of several systems. Two models were built: 6-descriptor, which includes descriptors based on certain experimental data, and 11-descriptor, which includes purely structural characteristics of test substances.

Validation of models on an independent set of substances proved the high predictability of the models to describe the partition constants of organic substances. The obtained results encourage the application of the developed algorithms for construction of dependences structure – retention in MLC and structure – protolytic properties of organic substances.

To validate the obtained models, the binding constants of carboxylic acids by surfactant micelles were experimentally determined. The determination was performed by studying the effect of surfactant concentration on acid dissociation constants, namely, the imaginary dissociation constant was measured. The observed increase in the negative logarithm of the obtained constants relative to the aqueous medium is consistent with the Hartley rule.

Acid binding was modeled as the partition of protolytic forms between the aqueous phase and the micellar pseudophase. The partition constants were determined taking into account the molar volume of surfactants. It should be noted that the partition of the anionic form makes a significant contribution to the equilibrium composition of the system, and they can not be neglected.

The strength of aliphatic carboxylic acids decreases in the micellar medium of the anionic surfactant sodium dodecyl sulfate due to the binding of the protonated form of the acid by the micellar pseudophase. The effects of the micellar environment on the

indicators of «imaginary» dissociation constants increase with increasing number of carbon atoms, as well as with increasing number of chlorine atoms in the acid molecule. Unexpectedly high values of the binding characteristics of mono- and trichloroacetic acid by SDS micelles compared to the values of their partition constants in the 1-octanol – water system indicate the specificity of the partition of halogen-substituted acids in ultramicroheterogeneous systems.

The obtained models allowed to satisfactorily describe the partition of carboxylic and halogen-substituted carboxylic acids in the micellar medium, despite the absence of acids in the training data set. The model of 11 descriptors showed much better accuracy, which is associated with a more accurate consideration of the effect of chlorine atoms on the strength of the acid. Thus, models based on non-empirical descriptors have proven their versatility.

An important advantage of the models is the ability to use them to describe different processes. Models based on a set of partition constants in two-phase systems, for example, allowed us to describe the partition process in a micellar pseudophase system.

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

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці в наукових фахових виданнях України:

1. **Марков, В. В.;** Бойченко, О. П.; Логінова, Л. П. Вибір дескрипторів для побудови кількісних залежностей «структура — властивість» із використанням генетичного алгоритму і модифікованого методу повного перебору. *Ukr. Bioorganica Acta*. **2012**, 10 (1), 9–16.
Здобувачем були побудовані залежності «структура – константа розподілу» для 4 тестових систем з використанням розроблених алгоритмів.
2. **Марков, В. В.;** Бойченко, А. П.; Логинова, Л. П. Количественные зависимости структура-параметры распределения органических веществ в истинных двухфазных, хроматографических и псевдофазных системах. I. Линейные зависимости энергий сольватации. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Хімія»*. **2011**, 20 (43), 171–186.
Здобувачем були побудовані залежності вільних енергій сольватації для 19 тестових систем та використані для аналізу розбіжностей властивостей цих систем.
- 3а. Бойченко, О. П.; Сидоренко, А. Ю.; **Марков, В. В.;** Логінова, Л. П. Лінійні залежності енергій сольватації (LSER) для кількісної характеристики та порівняння міцелярних хроматографічних систем. *Вісник Харківського національного університету. Серія: «Хімія»*. **2010**, 18 (41), 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. Бойченко, А. П.; Сидоренко, А. Ю.; **Марков, В. В.;** Ле Конг, Х.; Матвеева, А. Г.; Логінова, Л. П. Влияние мицеллярной среды Бридж 35 на протолитические свойства ряда аминодифосфоновых кислот. *Вісник Харківського національного університету. Серія: «Хімія»*. **2010**, 18 (41), 56–64.
Здобувач визначив константи дисоціації 4-аміно-(1-гідроксибутіліден)-дифосфонові кислоти у водному середовищі для вивчення впливу міцелярного

середовища на іонні рівноваги.

4. Бойченко, О. П.; Гаджерига, В. В.; **Марков, В. В.**; Зунг, Л. Т. К.; Хоан, Л. К.; Логінова, Л. П. Константи дисоціації оцтової, 1-пропанової, 1-бутанової, 1-пентанової, 1-гексанової, моно- та трихлороцтової кислот у міцелярних розчинах додецилсульфату натрію та Бридж 35. *Вісник Харківського національного університету. Серія: «Хімія»*. **2008**, 16 (39), 175–182.
Здобувач провів експериментальне визначення констант дисоціації карбонових та галогензаміщених кислот у середовищі міцелярного розчину додецилсульфату натрію.
5. Бойченко А.П., **Марков, В. В.**, Иващенко А.Л., Спирина Е.Ю., Логинова Л.П. Пересмотренные данные о кислотно-основных свойствах алендроновой кислоты в воде и организованных растворах и методика простого титриметрического определения алендроната натрия. *Вісник Харківського національного університету. Серія: «Хімія»*. **2007**, 15 (38), 62–69.
Здобувач експериментально визначив константи дисоціації алендронової кислоти в водному та міцелярному середовищі цетипіридиній хлориду.

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

6. **Markov, V. V.**; Boichenko, A. P.; Loginova, L. P. Linear solvation energy relationships for characterization of MLC systems with sodium dodecyl sulphate mobile phases modified by aliphatic alcohols or acids. *Stud. Univ. Babeş-Bolyai, Ser. Chem.* **2012**, 3, 267–282. (Scopus).
Здобувач побудував залежності вільних енергій сольватації для 19 тестових систем та класифікував експериментальні системи за допомогою отриманих моделей.
7. Boichenko, A. P.; **Markov, V. V.**; Kong, H.; Matveeva, A. G.; Loginova, L. P. Re-evaluated data of dissociation constants of alendronic, pamidronic and olpadronic acids. *Centr. Eur. J. Chem.* **2009**, 7 (1), 8–13. (Scopus).
Здобувач провів експериментальне визначення констант дисоціації

алендронові кислоти у водному розчині та міцелярному 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. *Проблеми та досягнення сучасної хімії*, Тези доповідей XIX Наукової молодіжної конференції, Одеса, Україна, Квітень 26–28, 2017; Одеса, **2017**; с. 19.
Здобувачем було обчислено залежності структура–властивість.
9. **Марков, В. В.;** Бойченко, А. П.; Логинова, Л. П. Выбор дескрипторов для построения неэмпирических количественных зависимостей «структура–свойство». *IV Международный интернет-симпозиум по сорбции и экстракции*, Тезисы докладов, Владивосток, Россия, Сентябрь 25–30, 2011; 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.;** Бойченко, А. П.; Логинова, Л. П. Линейные зависимости энергий сольватации для моделирования распределения органических веществ в двухфазных и псевдофазных системах, и удерживания в жидкостной хроматографии. *V международный интернет-симпозиум по сорбции и экстракции*, Тезисы докладов, 25–30 сентября 2011; Владивосток, Россия, **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.;** Boichenko, A. P.; Loginova, L. P. Quantitative «structure – property» relationships (QSPR) for retention and distribution modeling in two-phase and nanodisperse systems. *17th International Symposium on Separation Sciences*,

Abstracts, 5–9 September 2011; Cluj-Napoca, Romania, **2011**; с. 28.

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

12. **Марков, В. В.**; Бойченко, А. П.; Логинова, Л. П. Количественные зависимости структура - характеристики распределения веществ в двухфазных и ультрамикрорегетерогенных системах. *Хімічні каразінські читання - 2011 (ХКЧ'11): Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів, Тези доповідей, 18-21 квітня 2011 року; ХНУ імені В. Н. Каразіна, 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.; **Марков, В. В.**; Логинова, Л. П. Количественные зависимости «структура-свойство» для характеристики двухфазных и ультрамикрорегетерогенных систем экстракционных систем. *Екстракція органічних сполучень: IV Міжнародна конференція, Тезиси доповідей, 20-24 вересня 2010 року; Воронеж, Росія, 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.; Бойченко, А. П.; Власенко, А. С.; Чернышева, О. С.; **Марков, В. В.** Распределение карбоновых кислот и эфиров 4-гидроксибензойной кислоты между водой и мицеллярной псевдофазой поверхностно-активных веществ. *Екстракція органічних сполучень: IV Міжнародна конференція, Тезиси доповідей, 20-24 вересня 2010 року; Воронеж, Росія, 2010; с. 72.*

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

15. Булгакова, А. В.; **Марков, В. В.**; Бойченко, А. П. Влияние мицеллярной среды

поверхностно-активных веществ разного зарядного типа на градуировочные параметры потенциометрической ячейки. *VIII Всеукраїнська конференція молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних проблем хімії*, Тези доповідей, 11–14 травня 2010 року; НТК “Інститут монокристалів”, 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.; **Марков, В. В.**; Ле Конг, Х.; Бойченко, А. П.; Логинова, Л. П. Протолитические свойства аминодифосфоновых кислот в водных и мицеллярных растворах Вгі 35. *VIII Всеукраїнська конференція молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних проблем хімії*, Тези доповідей, 11-14 травня 2010; НТК “Інститут монокристалів”, 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.; **Марков, В. В.**; Бойченко, А. П.; Логинова, Л. П. Линейные зависимости энергий сольватации в исследовании механизма удерживания в мицеллярной жидкостной хроматографии. *Хімічні каразінські читання - 2010 (ХКЧ'10): Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів*, Тези доповідей, 19-22 квітня 2010 року; 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.; Yakovleva, E. Y.; Galat, M. N.; **Markov, V. V.**; Boichenko, A. P. Micellar properties of sodium dodecylsulfate solutions in the presence of aliphatic carboxylic acids and their application in micellar liquid chromatography. III International conference on colloid chemistry and physicochemical mechanics, 24-28 June 2008; Москва, Россия, **2008**; с. 45.

Здобувач провів експериментальне визначення констант дисоціації

карбонових та галогензаміщених кислот у середовищі міцелярного розчину додецилсульфату натрію.

19. Ле Конг, Х.; Бойченко, О. П.; **Марков, В. В.**; Дробот, А. В.; Логинова, Л. П. Новое в анализе субстанции алендронат натрия. *Хімічні каразінські читання - 2009 (ХКЧ'9): Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів, Тези доповідей, 21-22 квітня 2009 року; ХНУ імені В. Н. Каразіна, Харків, 2009; с. 79.*

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

20. Сидоренко, А. Ю.; **Марков, В. В.**; Могиленко, Л. В.; Бойченко, А. П. Применение LSER и QSRR для характеристики хроматографических систем с мицеллярными подвижными фазами. *Хімічні каразінські читання - 2009 (ХКЧ'9): Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів, Тези доповідей, 21-22 квітня 2009 року; ХНУ імені В. Н. Каразіна, 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.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	22
ВСТУП.....	24
РОЗДІЛ 1. ПІДХОДИ ДО МОДЕЛЮВАННЯ ХРОМАТОГРАФІЧНИХ ПРОЦЕСІВ (Огляд наукової літератури).....	29
1.1. Поверхнево-активні речовини. Ультромікрогетерогенні псевдофазні системи.....	29
1.2. Константи розподілу та іонізації як основні фізико-хімічні параметри органічних речовин.....	32
1.2.1. Константи розподілу в істинних двофазних системах.....	32
1.2.2. Константи розподілу в ультромікрогетерогенних псевдофазних системах.....	34
1.2.3. Зв'язок хроматографічного утримування в умовах обернено-фазової та міцелярної рідинної хроматографії з константами розподілу.....	35
1.2.4. Константи іонізації в істинних та ультромікрогетерогенних системах.....	37
1.3. Моделювання фізико-хімічних властивостей органічних речовин.....	38
1.3.1. Підходи до розрахунку константи розподілу органічних речовин у системі «октан-1-ол – вода» – характеристики гідрофобності сполуки.....	39
1.3.2. Лінійні залежності енергій сольватації.....	40
1.3.3. Основні підходи до побудови кількісних залежностей «структура – властивість».....	41
1.3.3.1. Алгоритми відбору дескрипторів.....	42
1.3.3.2. Застосування генетичних алгоритмів для вирішення задач фізичної хімії.....	44
1.4. Визначення меж застосування моделі	56
Висновки до розділу 1.....	58
РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	59

2.1. Хроматографічні розділення.....	59
2.1.1. Реагенти.....	59
2.1.2. Апаратура та умови хроматографування	59
2.1.3. Програмне забезпечення та бази даних	60
2.2. Визначення констант дисоціації у істинних і ультрамікрогетерогенних розчинах.....	60
2.2.1. Реагенти та стандартні розчини.....	60
2.2.2. Обладнання та методика потенціометричних вимірювань	61
2.2.3. Розрахунок констант дисоціації	62
Висновки до розділу 2.....	62
РОЗДІЛ 3 ЛІНІЙНІ ЗАЛЕЖНОСТІ ВІЛЬНИХ ЕНЕРГІЙ СОЛЬВАТАЦІЇ ДЛЯ МОДЕЛЮВАННЯ КОНСТАНТ РОЗПОДІЛУ ТА ПОРІВНЯННЯ ДВОФАЗНИХ ТА ПСЕВДОФАЗНИХ СИСТЕМ	63
3.1. Хроматографічний аналіз з динамічним модифікуванням фаз з поверхнево-активними речовинами.....	63
3.1.1. Динамічне модифікування фаз у режимі нормально-фазової високоефективної рідинної хроматографії.....	63
3.1.2. Динамічне модифікування фаз у режимі обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії	64
3.1.3. Динамічне модифікування фаз у режимі обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії в межевих умовах.....	66
3.2. Термодинамічні основи розподілу в двофазних системах і хроматографічного утримування, зв'язок між константою зв'язування і константою розподілу.....	85
3.3. Параметри розподілу та утримування тестових речовин у різних системах. Дескриптори лінійних залежностей енергій сольватації	87
3.3.1. Літературні дані про коефіцієнти лінійних залежностей енергій сольватації для обраних систем.....	95

3.3.2. Опис експериментальних даних лінійними залежностями енергій сольватації.....	96
3.3.3. Порівняння властивостей досліджених систем	101
3.3.4. Вплив складу рухомої фази на рівняння LSER.....	103
Висновки до розділу 3.....	107
РОЗДІЛ 4. АЛГОРИТМИ СТВОРЕННЯ МОДЕЛЕЙ «СТРУКТУРА – ВЛАСТИВІСТЬ»: ЗАСТОСУВАННЯ ДО КОНСТАНТ РОЗПОДІЛУ В ДВОФАЗНИХ ТА ПСЕВДОФАЗНИХ СИСТЕМАХ.....	108
4.1. Основи роботи генетичного алгоритму для побудови лінійних моделей.....	108
4.2. Застосування оптимізованого методу повного перебору для побудови лінійних моделей.....	113
4.3. Оптимізація параметрів генетичного алгоритму	117
4.4. Вибір вихідного набору дескрипторів	120
4.4.1. Моделі з використанням емпіричних дескрипторів (молекулярних властивостей).....	121
4.4.2. Моделі, що не містять емпіричних дескрипторів.....	126
Висновки до розділу 4.....	132
РОЗДІЛ 5. МОДЕЛІ «СТРУКТУРА – ВЛАСТИВІСТЬ» ДЛЯ ЕФЕКТИВ МІЦЕЛЯРНОГО СЕРЕДОВИЩА НА КОНСТАНТИ ІОНІЗАЦІЇ ТА ЗВ'ЯЗУВАННЯ.....	133
5.1. Актуальність дослідження зв'язування карбонових кислот міцелами ПАР	133
5.2. Константи дисоціації карбонових кислот у водному середовищі	134
5.3. Вплив міцелярного середовища ДСН на константи дисоціації карбонових кислот.....	135
5.4. Константи зв'язування карбонових кислот міцелами натрію додецилсульфату	136
5.5. Вплив гідрофобності на зв'язування кислот: передбачення констант	

розподілу	138
5.6. Застосування запропонованих моделей «структура-властивість» для прогнозування розподілу кислот	141
Висновки до розділу 5.....	143
ВИСНОВКИ.....	145
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	148
ДОДАТКИ.....	172
Додаток А Список публікацій здобувача за темою дисертації.....	172
Додаток Б Літературні дані з розподілу тестових речовин у двофазних системах та системі «міцелярна псевдофаза ДСН – вода»	179

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ПАР	поверхнево-активна речовина
МРХ	міцелярна рідинна хроматографія
ККМ	критична концентрація міцелотворення
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
QSPR	quantitative structure – property relationship, кількісна залежність «структура – властивість»
QSAR	quantitative structure – activity relationship, кількісна залежність «структура – активність»
PLS	метод часткових найменших квадратів (partial least squares)
ДСН	натрію додецилсульфат
ЦТАБ	цетилтриметиламонію бромід
ГА	генетичний алгоритм
BuOH	бутан-1-ол
BuOOH	1-бутанова кислота
PtOH	пентан-1-ол
PtOOH	1-пентанова кислота
Ph	фенол
oNA	2-нітроанізол
3CP	3-хлорофенол
4CP	4-хлорофенол
23DCP	2,3-дихлорофенол
25DCP	2,5-дихлорофенол
26DCP	2,6-дихлорофенол
34DCP	3,4-дихлорофенол
35DCP	3,5-дихлорофенол
2NP	2-нітрофенол
3NP	3-нітрофенол
4NP	4-нітрофенол
Naph	нафталін

An	анілін
Phen	фенантрен
Flu	флуорен
B	бензен
EB	етилбензен
PB	пентилбензен
HB	гексилбензен
pX	1,4-диметилбензен
135B	1,3,5-триметилбензен
1E4NB	1-етил-4-нітробензен
2NA	2-нітроанілін
CB	хлоробензен

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. 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 катализатори 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 абревіатурою 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. Суттєвим 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» № ДР 0107U000659 та «Фізико-хімічні та евристичні моделі зв'язування органічних речовин самоорганізованими ліофільними нанодисперсіями» № ДР 0110U006008. **В наведених темах здобувач був виконавцем.**

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 міцелями 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 міцелями 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 міцелями 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 міцелями 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.

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 в ході 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 международном интернет-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 международной конференции «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).

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.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається з вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 2 додатків. Обсяг загального тексту 192 сторінки. Обсяг основного тексту становить 118 сторінок. Робота ілюстрована 25 таблицями та 13 рисунками. Список використаних джерел містить 240 найменувань.

РОЗДІЛ 1

ПІДХОДИ ДО МОДЕЛЮВАННЯ ХРОМАТОГРАФІЧНИХ ПРОЦЕСІВ (ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Поверхнево-активні речовини. Ультромікрогетерогенні псевдофазні системи

До ультромікрогетерогенних систем відносять дисперсні системи з значенням дисперсності на рівні 10^7 – 10^9 м⁻¹. Такі термодинамічно стійкі колоїдно-дисперсні системи можуть бути утворені зокрема колоїдними поверхнево-активними речовинами. Унікальні властивості ПАР обумовлені їх будовою. Усі ПАР є дифільними сполуками та мають явно виражені гідрофільну та гідрофобні частини. Зазвичай гідрофобна частина ПАР – це вуглецевий радикал довжиною 7–8 атомів вуглецю та більше [1]. У водному середовищі для таких сполук при досягненні так званої критичної концентрації міцелотворення (ККМ) термодинамічно вигідно утворювати агрегати – міцели, що складаються з десятків, сотень або тисяч мономерів ПАР. Кількість мономерів ПАР в міцелі визначається, як число агрегації. Зазначені міцели утворюють дисперсну фазу (псевдофазу) колоїдної системи. Звісно, що окремою фазою міцели назвати неможна, тому що вони включають кінцеву кількість молекул та не є цілковито однорідними [2]. В прямій міцелі вуглецеві радикали мономерів ПАР за рахунок гідрофобних взаємодій утворюють вуглецеве ядро, яке від водного середовища «захищено» групами гідрофільних частин мономерів тієї ж ПАР. Такі агрегати є термодинамічно стійкими та знаходяться у динамічній рівновазі з мономерами ПАР у водному розчині.

Поверхнево-активні речовини в залежності від їх гідрофільної частини розділяють на катіонні, аніонні, неіонні, а також відокремлюють клас амфолітних (цвіттеріонних) ПАР, що містять одразу дві функціональні групи кислотного та основного характеру.

Відносно найчастішого використання у хроматографічному аналізі, що найбільш цікаво з огляду тематики цієї роботи, можна виділити ПАР наведені у табл. 1.1. У табл. 1.1 також вказано характеристики цих речовин. Широке

використання цих ПАР пов'язано не тільки з їх доступністю, але й з необхідністю використання саме ПАР з низькими значеннями *ККМ*. Для міцелярної рідинної хроматографії, найбільш поширеного хроматографічного методу з динамічним модифікуванням фаз з ПАР, високі *ККМ* призводять до роботи з високими концентраціями останніх та, відповідно, з в'язкими рухомими фазами. Це призводить до небажаного високого тиску у хроматографічній системі та погіршення якості фонового сигналу при роботі з УФ-детекторами [3].

Таблиця 1.1

Характеристики поверхнево-активних речовин, що найчастіше використовують у хроматографії [4,5]

Сполука	Назва	Абрев.	<i>ККМ</i> , ммоль/л	Число агрегації	Точка Крафта або точка помутніння, °С
$C_{12}H_{25}SO_4Na$	Додецилсульфат натрію; лаурилсульфат натрію	ДСН	8,1	62	16
$C_{16}H_{33}N(CH_3)_3Br$	Цетилтриметиламонію бромід	ЦТАБ	0,83	90	26
$C_{12}H_{25}(C_2H_4O)_{23}OH$	Поліоксиетилен 23 додециловий ефір	Brij 35	0,06	41	100>
$C_{14}H_{22}O(C_2H_4O)_{9,5}$	<i>n</i> -Октілфеніловий ефір поліетиленгліколь	Triton X- 100	0,3	140	67
$C_{18}H_{34}O_6(C_2H_4O)_{20}$	Поліоксіетилен 20 сорбитан монолаурат	Tween-20	0,06	–	76

Міцелоутворення в розчинах іонних ПАР стає можливим при деякій критичній температурі, яку називають точкою Крафта. Зрозуміло, що хроматографічне розділення в МРХ необхідно проводити при температурах вищих

за цю температуру, задля уникнення осадження ПАР. Для неіонних ПАР існування температури Крафта не є характерним, бо більшість з них за кімнатної температури є рідинами та змішуються з водою у будь-якому співвідношенні [2]. Для таких ПАР існує так звана температура помутніння, вище за яку спостерігається послаблення гідратації оксіетиленових груп, що сприяє збільшенню міцел та помутнінню, а потім розшаруванню фаз [2]. Звісно, що хроматографічне розділення з динамічним модифікуванням фаз з ПАР повинно проводитись за температур нижчих за температуру помутніння неіонного модифікатора.

В області концентрацій ПАР поблизу *ККМ* утворюються міцели сферичної форми. Структуру міцел іонного та неіонного ПАР наведено на рис. 1.1 (а та б відповідно). Наявність поверхневого заряду міцели іонної ПАР забезпечує значну її гідратацію. В сферичній міцелі неіонної ПАР вуглеводні радикали розташовані радіально, а гідрофільна частина являє собою скручені та переплетені оксіетиленові ланцюги, що взаємодіють з водою за рахунок водневих зв'язків. Збільшенні концентрації ПАР у розчині призводить до росту міцел та перетворення сферичних міцел у надмолекулярні структури інших типів: циліндричні, пластинчаті міцели, везикули [2]. Звісно, що це призводить до зміни властивостей системи.

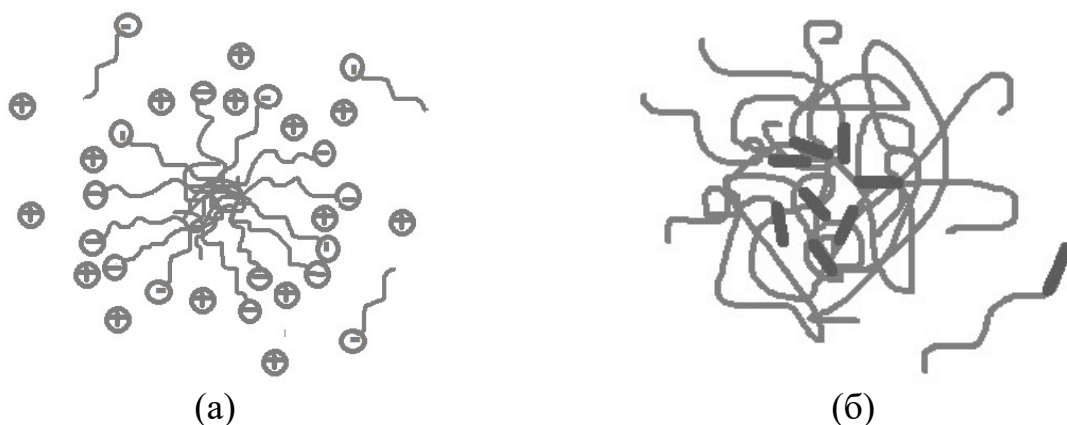


Рис. 1.1 Структури сферичних міцел аніонної (а) та неіонної (б) ПАР у воді

На величину критичної концентрації міцелоутворення, на розмір та форму міцели впливають не тільки концентрація ПАР, але й температура, доданки електролітів та неелектролітів, а також зміна рН.

1.2 Константи розподілу та іонізації як основні фізико-хімічні параметри органічних речовин

У даній роботі розглядаються фізико-хімічні системи різних класів: істинні двофазні, міцелярні псевдофазні, хроматографічні. Їх об'єднує наявність щонайменше двох фаз, різних за хімічним складом та відокремлених поверхнями розділу. Істинні двофазні системи характеризуються макроскопічними розмірами меж розділу. У контексті даної роботи вони представлені системами «органічний розчинник – вода». Взаємна розчинність компонентів системи є незначною та не береться до уваги. Псевдофазні системи складаються з міцел поверхнево-активних речовин у водному розчині мономерів ПАР та аналітів. Міцели є динамічними структурами з типовим періодом обміну порядку 10^{-8} с. Така система проявляє властивості двофазної, оскільки може бути описана константою розподілу аналіту та об'ємом міцелярної псевдофазы. У такій системі не можна говорити про наявність класичної поверхні розділу через порушення безперервності речовини в масштабі окремої міцели. У міцелярній рідинній хроматографії (МРХ) у якості рухомої фази використовується міцелярний розчин із доданими модифікаторами. Тож розподіл аналіту проходить між рухомою фазою, модифікованими міцелами в ній, та модифікованою сорбованою ПАР нерухомою фазою. На це накладається власне рух елюенту. Всі зазначені системи здатні до розподілу речовин при цьому механізми розподілу, що базується на фундаментальних фізико-хімічних законах, подібні. Робота базується на гіпотезі, що розподіл речовин у цих системах можна описувати та прогнозувати з використанням однакових моделей. При цьому коефіцієнти рівнянь характеризують властивості систем та можуть використовуватися для їх порівняння.

1.2.1 Константи розподілу в істинних двофазних системах

Розподіл речовини між двома розчинниками, що не змішуються, був предметом досліджень протягом багатьох років. Перше систематичне дослідження цього питання Бертло датується 1872 роком [6]. Він вивчав розподіл простих неорганічних речовин у системах: «дисульфід карбону – вода» та «диетиловий етер

– вода». Було знайдено постійне відношення концентрацій речовин в обох фазах, що не залежить від відношення об'ємів розчинників.

У 1891 році Нернст доповнив це спостереження [7]. Дане припущення справедливе лише за умови утворення єдиної частки, що може проходити крізь міжфазну межу. Це припущення дозволило досліджувати явище міжфазного розподілу методами класичної термодинаміки та оперувати величинами активностей речовин. Таким чином, вдалося пояснити вплив явища димеризації розчиненої речовини. Більшість з них були неелектролітами або слабкими органічними кислотами, тож іонізація незначно впливала на процеси розподілу, та її вплив враховували непрямыми методами.

Процес розподілу речовини, що не дисоціює, між двома розчинниками описується рівнянням:

$$A_w \leftrightarrow A_{org}, \quad (1.1)$$

$$K = \frac{[A]_{org}}{[A]_w}, \quad (1.2)$$

де

$[A]_w$ та $[A]_{org}$ – рівноважні концентрації речовини у водній та органічній фазі, відповідно.

Для врахування дисоціації речовини вищенаведене рівняння відносять лише до незарядженої форми. Перехід будь-якої зарядженої форми через межу розподілу вважається неможливим.

У більшості випадків більш практичним є використання коефіцієнтів розподілу (D). Коефіцієнт розподілу обчислюється аналогічно константі (рівн. (1.3)), але замість рівноважних концентрацій певної форми використовується сумарна концентрація всіх форм речовини в фазі. Під формами речовини маються на увазі протолітичні форми, олігомери органічних кислот в органічному середовищі, комплекси з різною кількістю лігандів, та інше.

$$D = \frac{t(A)_{org}}{t(A)_w}, \quad (1.3)$$

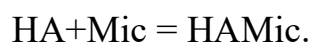
де

$t(A)_{org}$ та $t(A)_w$ – сумарна концентрація речовини в органічній та водній фазах, відповідно.

Слід зазначити, що константа та коефіцієнт розподілу дорівнюють один одному у випадку, коли речовина існує лише в одній формі в кожному середовищі. У даній роботі таких речовин більшість, за винятком карбонових кислот.

1.2.2 Константи розподілу в ультрамікрогетерогенних псевдофазних системах

При описі солубілізації речовин міцелами ПАР найчастіше використовують константу зв'язування речовини міцелами ПАР або константу розподілу, аналогічну константам для двофазних систем. Вираз для константи зв'язування може бути отримано при розгляді взаємодії речовини з міцелою як хімічної реакції:



Константа рівноваги такої реакції відповідає константі зв'язування речовини міцелою (K_b), і може бути представлена наступним рівнянням (при значенні йонної сили $\gamma \approx 1$):

$$K_b = \frac{[HAMic]}{[HA](c_s - cmc)}, \quad (1.4)$$

де

$[HAMic]$ та $[HA]$ – рівноважні концентрації НА в міцелярній фазі та в об'ємі водної фази, віднесені до загального об'єму розчину,

c_s – концентрація міцелізованої ПАР,

cmc – критична концентрація міцелоутворення.

За умови, що об'єм міцелізованої ПАР значно менше об'єму води, можна знехтувати відмінністю загальної та рівноважної концентрації кислоти у водній фазі.

Константу розподілу в системі міцелярна псевдофаза – вода можна розрахувати за допомогою наступного простого рівняння:

$$K_{MW} = \frac{[A]_{Mic}}{[A]_{aq}} = K_b v_s^{-1}, \quad (1.5)$$

де

K_{MW} – константа розподілу в системі «міцелярна псевдофаза – вода»;

$[A]_{Mic}$ та $[A]_{aq}$ – рівноважні концентрації А в міцелярній фазі та об'ємі водної фази, віднесені до об'єму кожної фази;

v_s – молярний об'єм ПАР.

1.2.3 Зв'язок хроматографічного утримування в умовах обернено-фазової та міцелярної рідинної хроматографії з константами розподілу

Пряме визначення констант розподілу в двофазних системах так званим “shake-flask method” має більшою мірою історичну або навчальну роль [4,8–11]. Сьогодні для визначення констант в умовах лабораторії часто застосовуються дані рідинної хроматографії.

Дані методи поділяються на прямі та такі, що базуються на кореляції константи розподілу з певним хроматографічним параметром, зазвичай фактором утримування [11]. Класична система для прямого хроматографічного визначення константи розподілу речовини в системі «октан-1-ол – вода» складається з колонки, рухомої фази з насиченої октанолом води та нерухомої фази з сорбованим шаром октанолу. Фактор утримування та константа розподілу пов'язані рівнянням:

$$\log K = \log k - \log\left(\frac{V_s}{V_m}\right), \quad (1.6)$$

де

K – константа розподілу,

k – фактор утримування аналіту,

V_s та V_m – об'єми стаціонарної та рухомої фази, відповідно.

Такий зв'язок дозволяє вимірювати час замість концентрації речовини, що значно спрощує дослідження. Процес базується на процесах істинного розподілу та не залежить від кількості досліджуваної речовини, введеної у колонку. Незначні домішки в речовині або розчиннику також не впливають на визначену величину. Даний метод дозволяє отримувати константи розподілу також у інших двофазних системах [12,13].

Використання міцелярних рухомих фаз дозволяє регулювати параметри хроматографічної системи та досліджувати більш гідрофобні речовини порівняно з водно-октанольною рухомою фазою при прямому визначенні константи розподілу [14]. Однак пряме визначення константи розподілу методом міцелярної рідинної хроматографії неможливе через динамічний характер утворення міцелярної фази, тому найбільш широко використовується модель, запропонована в [15]. Дана модель базується на припущенні, що під час процесу хроматографії аналіт вступає в процеси розподілу між рухомою фазою та міцелями ПАР та між рухомою та нерухомою фазою. Утримування аналіту залежить в тому числі й від концентрації ПАР:

$$\frac{1}{k} = \frac{1}{k_m} + \frac{K_{AM}}{k_m} \cdot [M], \quad (1.7)$$

де

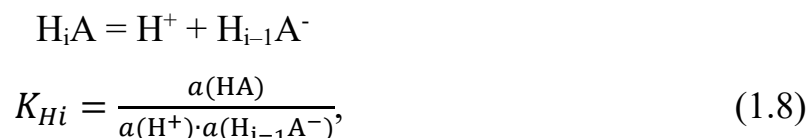
k – фактор утримування аналіту,

k_m – фактор утримування аналіту при нульовій концентрації ПАР,

K_{AM} – константа зв'язування аналіту міцелями ПАР.

1.2.4 Константи іонізації в істинних та ультрамікрогетерогенних системах

Дисоціація кислоти в істинному розчині описується термодинамічною константою протонування:



де

K – термодинамічна константа дисоціації,

a – активність відповідної форми в розчині.

При використанні розчинів з йонною силою менше 0,2 моль/л коефіцієнт активності можна застосовувати концентраційну константу на основі рівноважних концентрацій або змішану константу, обчислену з використанням як активностей, так і концентрацій [16]. Оскільки в даній роботі розглядаються переважно одноосновні кислоти, а їх константи протонування досліджуються методом потенціометрії, отримані змішані константи містять активність протону та концентрації протолітичних форм кислоти.

Перехід до опису іонізації в міцелярному середовищі зазвичай спирається на використання так званих уявних констант дисоціації [17]. При визначенні уявної константи враховується лише розподіл протолітичних форм кислоти між водною фазою та міцелярною псевдофазою, а протони вважаються присутніми лише у водній фазі. Подальші обчислення показали придатність такої моделі для систем «вода – міцелярна псевдофаза натрію додецилсульфату (ДСН)». Оскільки під час експерименту активність протону визначається шляхом потенціометрії, а розподіл кислоти – через рівняння матеріального балансу та мольні об'єми ПАР, змішана уявна константа дисоціації розраховується за рівнянням:

$$K = \frac{a(H^+) \cdot ([A^-]_w + [A^-]_m)}{[HA]_w + [HA]_m}, \quad (1.9)$$

де

$a(H^+)$ – активність протону у водній фазі,

$[A^-]_w$ та $[A^-]_m$ – концентрації аніона кислоти у водній та міцелярній фазі,

відповідно.

1.3 Моделювання фізико-хімічних властивостей органічних речовин

Екстратермодинамічні лінійні залежності «структура – властивість» (QSPR, quantitative structure – property relationships) можна побудувати, базуючися на одному з двох підходів для вибору дескрипторів. Механістичний підхід, базується на апріорному виборі дескрипторів, відштовхуючись від відомих даних про досліджувані властивості і від найбільш важливих структурних особливостей досліджуваних молекул. Другий, статистичний, заснований на припущенні, що вибір дескрипторів не повинен проводитися суб'єктивно. Для побудови моделей і вибору найбільш адекватних дескрипторів використовуються різні хемометричні методи. При використанні механістичного підходу вибір дескрипторів у більшості випадків проводять з невеликого набору найчастіше експериментально знайдених дескрипторів (константа розподілу в системі «октан-1-ол – вода», полярність/поляризованість і т.д.), а використання статистичного підходу дозволяє обрати набір найбільш адекватних дескрипторів із декількох тисяч теоретично розрахованих. До переваг статистичного підходу можна віднести відсутність суб'єктивного чинника при виборі дескрипторів, а також можливість розрахунку дескрипторів до етапу синтезу речовин, тобто він дає можливість оцінити їх фізико-хімічні властивості або спрогнозувати біологічну активність. У даний час для побудови QSPR і вибору теоретичних дескрипторів використовують цілий ряд потужних алгоритмів: нейронні мережі різного типу, аналіз головних компонентів, множинний регресійний аналіз і т.д., а також їх різні комбінації [18–20].

1.3.1 Підходи до розрахунку константи розподілу органічних речовин у системі «октан-1-ол – вода» – характеристики гідрофобності сполуки

Логарифм константи розподілу речовини в системі «октан-1-ол – вода» є найбільш поширеною мірою гідрофобності речовини. Ганч та Фуджита вперше

використали цю величину в 1964 році для моделювання транспорту речовин крізь клітинну мембрану [21]. Потреба в методі, який дозволить хоча б приблизно оцінити цю величину, була наочною. Перші спостереження таких залежностей датуються 19 сторіччям [22]. Мейер під час роботи з пошуку залежності наркотичної дії ліків від розчинності в олії помітив, що в ряду гомологів додавання кожної метильної групи збільшують розчинність від 2 до 4 разів. Таким чином, метильна група виступає інкрементом для логарифму константи розподілу. Подальші дослідження показали наявність таких залежностей і для інших структурних груп. Логічним завершенням цього раннього етапу можна вважати роботу Коландера, опубліковану в 1950 році [23]. У ній наводяться інкременти значної кількості структурних груп, які дозволяють приблизно обчислити константу розподілу для досить широкого спектру органічних речовин.

У подальшому акцент у дослідженнях змістився на інтерпретацію процесу розподілу з позицій термодинаміки та порівняння розподілу в різних розчинниках. При цьому досить значний обсяг експериментальних даних для системи «октан-1-ол – вода» використовувався як початковий. Лінійне рівняння Коландера дозволяло легко та досить точно знайти параметри розподілу в іншому органічному розчиннику, виходячи з даних для октан-1-олу. Проте аналіз відхилень обчислених даних від експериментальних показав їх сильну залежність від таких параметрів розчинника, як здатність виступати донором або акцептором протонів, наявність ненасичених або ароматичних структур [24].

Наступним значним етапом досліджень методів оцінювання гідрофобності стала робота Морігучі [25]. До того часу було запропоновано певну кількість обмежено застосовних моделей, які були непридатні для прогнозування властивостей складних молекул ліків або пестицидів. Морігучі запропонував нелінійну модель, яка враховує кількість атомів Карбону, галогенів, Нітрогену та Оксигену, сусідство атомів певних типів, кількість ненасичених зв'язків, та інших структурних фрагментів. Отримана модель показувала коефіцієнт кореляції більший за 0,95 на тестових наборах молекул. Якість оцінювання падала для гетероциклічних та конденсованих поліароматичних сполук [25].

Таким чином проблема прогнозування розподілу речовини в двофазній системі є невирішеною, тому нові методи з'являються регулярно [26–31].

1.3.2 Лінійні залежності енергій сольватації

Лінійні залежності енергій сольватації були запропоновані Камлетом та Тафтом у 1979 році [32] як розширення попередньої шкали полярностей – поляризованостей. Вона базувалася на спектральному дослідженні електронних переходів та їхньому впливі на ефекти розчинника [33]. Окрім того, було побудовано шкали можливостей розчинників виступати донором [34] або акцептором [35] водневого зв'язку. На базі даних шкал було сформульовано залежність, яка виявилась досить універсальною та придатною для опису багатьох властивостей речовини:

$$\log XYZ = XYZ_0 + s\pi^* + a\alpha + b\beta, \quad (1.10)$$

де

XYZ – досліджувана властивість певної речовини,

XYZ_0 – вільний член рівняння,

π^* – полярність/поляризованість розчинника,

α та β – властивість розчинника виступати донором чи акцептором водневого зв'язку, відповідно,

s , a та b – відгук речовини на зміну полярності, донорних або акцепторних властивостей розчинника, відповідно.

Рівняння (1.10) досить точно описує теплоти і вільні енергії розчинення, розподіл між розчинниками та кінетичні фактори. Слід зазначити, що сольватохромними параметрами розчинників описують властивості конденсованої фази, але вони визначені в розбавлених розчинах. Також спектральні характеристики молекул не дуже точно відповідають їх термодинамічним властивостям [36].

У 1993 році Абрахам запропонував вдосконалене рівняння, яке адекватно описує властивості речовин у фізико-хімічній системі [37]:

$$\log SP = c + rR + s\pi^* + a\alpha + b\beta + vV, \quad (1.11)$$

де

SP – досліджувана хімічна або біологічна властивість, наприклад, константа розподілу в системі «газ – розчинник» або медіанна смертельна доза LD_{50} ,

R – надлишок молярної рефракції,

V – об'єм МакГована [38].

Запропоноване рівняння враховує дисперсійні, диполь-дипольні, диполь-індукований диполь, та кислотно-основні взаємодії конденсованої фази та розчиненої речовини. Введені параметри надлишку рефракції дозволяють описати взаємодії за рахунок електронних пар, а об'єм МакГована – роботу по утворенню порожнини в конденсованій фазі при переході молекули в дану фазу, та дисперсійні взаємодії.

1.3.3 Основні підходи до побудови кількісних залежностей «структура – властивість»

На сьогодні не існує єдиного методу побудови кількісних залежностей «структура – властивість» [39,40]. Ймовірно, що ця задача не має остаточного та єдиного рішення взагалі. Але більшість методів містять кроки фільтрації набору даних, вибору дескрипторів та валідації. Найбільш поширеними є такі алгоритми вибору дескрипторів як пряме додавання [41], зворотня елімінація дескрипторів [42], пряме додавання з перевіркою значущості вже наявних дескрипторів, дуже швидкий метод VSMP (variable selection and modeling method based on the prediction, метод вибору змінної та моделювання, що базується на прогнозуванні) на основі попередньої кластеризації дескрипторів [43], leaps-and-bounds регресія, що оперує наборами дескрипторів без використання повного перебору [44].

1.3.3.1 Алгоритми відбору дескрипторів

Як метод зменшення кількості дескрипторів найбільш часто застосовується метод головних компонент[45,46]. Він дозволяє послідовно обрати невелику кількість головних компонент, які адекватно описують дані, а також детально проаналізувати кожен з головних компонент та внесок дескрипторів у них. Важливим недоліком цього методу є зниження якості моделі при використанні малих наборів експериментальних даних. Також невирішеною проблемою є неефективний аналіз систем, в яких кількість дескрипторів на порядок або декілька перевищує кількість тестових речовин.

Перші спроби застосувати більш нові альтернативи мультилінійній регресії для статистичного аналізу хімічних даних відносяться до 1980-х років [47], ще до розробки та впровадження в обчислювальну хімію методу часткових найменших квадратів (PLS, partial least squares) [48]. У роботі Геладі розглядаються досить споріднені методи головних компонент та часткових найменших квадратів. Вони дозволяють зменшити кількість залежних змінних та згрупувати їх відповідно до внеску у варіативність незалежної змінної. Ці методи, застосовані до задачі пошуку оптимальних дескрипторів, дозволяють успішно обробляти близько сотні дескрипторів, але при необхідності вибору дескрипторів із більшого набору часто дають неадекватні результати. Наприклад, успішно застосовано метод головних компонент для обчислення внеску замісників сульфоксидів бензімідазолу в утримування при хіральной вискоєфективній хіральной хроматографії[49]. Початковий набір складався з даних про розділення 12 речовин та 254 дескрипторів. Але було застосовано дуже жорсткий відбір взаємно корельованих дескрипторів. Після відбору залишилося лише 33 дескриптори, які були проаналізовані методом головних компонент.

Альтернативою до класичної лінійної регресії є метод найменших кутів, Least Angle Regression and Shrinkage (LARS) [50,51]. Даний метод було вперше запропоновано Вайсбергом у 1980 році [52]. Така регресія будується поступово, додаванням по одному дескриптора з множини всіх можливих. Критерієм для додавання дескриптора є його найбільша кореляція зі залежною змінною.

Перевагою даного методу є дуже швидка збіжність до оптимуму. Метод було використано на ранньому етапі даного дослідження, але він виявився нездатним знайти моделі з найбільшим коефіцієнтом кореляції. Коефіцієнт кореляції є нетранзитивним параметром відносно додавання дескрипторів до рівняння, то ж пошук було продовжено.

Також слід згадати метод Лассо (Least Absolute Selection and Shrinkage Operator, LASSO). Він був запропонований Тібширані в 1996 році [53]. Даний метод дозволяє скоротити кількість предикторів – побудувати модель таким чином, що деякі коефіцієнти і ній будуть дорівнювати нулю. Критичним недоліком методу Лассо для вирішення задачі дослідження є неможливість його застосування до набору даних, де кількість предикторів перевищує кількість спостережень. Також результати його застосування потребують додаткової обробки за наявності сильної інтеркореляції між предикторами.

Зоу в роботі [54] пропонує метод еластичної мережі (Elastic Net). Він значно краще опрацьовує групи корельованих між собою предикторів та придатний для побудови моделей з наборів предикторів, значно більших за кількість спостережень.

Метод Random Forest було запропоновано Брейманом у 2001 році [55]. Даний метод використовує генерацію великого набору моделей, кожна з яких може описувати набір даних не найкращим чином. Вузлами на кожному дереві є дескриптори, обрані випадково. Даний метод є досить ефективним для вирішення даної задачі, але його суттєвим недоліком є потреба у великому об'ємі пам'яті для побудови моделі.

Нелінійна природа нейронних мереж може бути ефективно застосована для вирішення задач QSAR (quantitative structure – activity relationship, кількісна залежність «структура – активність») [56, 57]. У роботі Хофмана [58] аналізується застосовність нейронних мереж до проблеми вибору дескрипторів. Порівнюється попередній підхід до конструювання дескрипторів, виходячи з бажаного фізичного сенсу, та формулюється підхід data mining: суто статистичний аналіз великої кількості дескрипторів. Мультилінійні регресії неспроможні забезпечити результат у таких умовах, тому для відбору дескрипторів пропонується застосовувати генетичні

алгоритми або нейронні мережі.

1.3.3.2 Застосування генетичних алгоритмів для вирішення задач фізичної хімії

Початок генетичних алгоритмів було покладено в середині 50-х років ХХ століття, коли Баріцеллі (біолог) [59,60] і Фрайзер (програміст) [61] розпочали застосування комп'ютерних моделей для вивчення процесів еволюції і селекції.

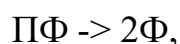
Об'єкти, що застосовуються в генетичних алгоритмах, описуються біологічною термінологією. Так, хромосома – це впорядкована послідовність генів. Пристосованість індивіду характеризується функцією пристосованості, яка приписує кожному індивіду деяку кількісну міру якості. Під терміном популяція розуміється деяка кількість одночасно існуючих індивідів незалежно від значення функції пристосованості у кожної з них. Індивідом є особина, представлена хромосомою.

На початку роботи генетичного алгоритму випадковим чином генерується початкова популяція індивідів заданого розміру. Протягом роботи алгоритму розмір популяції не змінюється. Типові значення розміру популяції – сотні або тисячі особин. На подальшому етапі обчислень відбираються більш пристосовані індивіди. Під час кросоверу n індивідів розбиваються на $n/2$ пар випадковим чином. Отримані пари далі набувають функцію батьків.

Вибирається точка розриву індивідів-батьків і кожна батьківська хромосома розривається на два сегменти по цій точці. Далі сегменти хромосом, що відповідають один одному, об'єднуються та стають двома хромосомами нащадків. Після завершення кросовера особини популяції піддаються мутації. З деякою заданою ймовірністю (типове значення ймовірності — десяти та одиниці відсотків) кожна алель хромосоми змінюється на випадково обраний з усіх можливих алелей. Нова популяція, отримана в результаті кросовера та мутації, замінює стару, та алгоритм переходить до наступного покоління. Генетичний алгоритм відпрацьовує задане число поколінь чи зупиняється при досягненні іншого критерію зупинки.

Генетичні алгоритми (ГА) є широким класом методів вирішення задач фізичної хімії. Цей метод не входить до класичного набору математичних методів, що використовують в фізичній хімії, тому прикладів його застосування порівняно мало. Далі наведено огляд застосувань ГА в хімії.

ГА застосовано для побудови кінетичного рівняння гідролізу аденозинтрифосфорної кислоти [62]. Процес гідролізу багатостадійний та включає паралельні та послідовні реакції:



де

АТФ – аденозинтрифосфорна кислота $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_{13}\text{P}_3$,

АДФ – аденозиндифосфорна кислота $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{P}_2$,

АМФ – аденозинмонофосфорна кислота $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_7\text{P}$,

ПФ – пірофосфат $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$,

Ф – фосфат PO_4^{3-} .

Практичне визначення класичними аналітичними методами усіх чотирьох констант із даних про зміну концентрації фосфату під час реакції неможливе через дуже складну залежність та велику кількість локальних оптимумів. Аналітичне визначення констант можливе лише при одночасному вимірюванні концентрацій пірофосфату та фосфату, що значно ускладнює експеримент. Для пошуку констант швидкості реакцій було обрано класичний ГА та гібридний алгоритм, який брав до уваги похідну функції пристосованості від значень констант, тим самим змінюючи отримані значення констант таким чином, щоб значення функції пристосованості відповідало локальному екстремуму. Як функцію пристосованості було обрано відповідність побудованої моделі експериментальним даним.

Ефективній реалізації алгоритму пошуку значно допомогла наявність точної

кінетичної моделі системи. Вона включає в себе 4 кінетичних рівняння першого порядку, причому 2 реакції відбуваються паралельно. Співвідношення констант швидкості з експериментальними даними описується експоненціальним рівнянням із чотирма невідомими, вирішити яке класичними методами майже неможливо.

Обговорюються методи кодування інформації у хромосомі. На даний час проблема неактуальна, через значний прогрес у обчислювальній техніці, тому можна обирати методи найбільш точного представлення параметрів ціною обсягу та швидкості обчислення. Вибір алгоритмів селекції, парування та частоти мутації в роботі не обговорено. Як критерій зупинки розрахунку запропоновано використати досягнення ліміту кількості генерацій. Але не наведено ніяких даних, які дозволили б будувати висновки про оптимальність цього підходу.

Додатково було оптимізовано процес парування для уникнення близькородинного схрещування, що приводило до пошуку оптимального результату лише в близькій околиці нинішнього оптимуму.

Автор роботи також аналізує наявність оптимальної швидкості збіжності розрахунку. Для оптимізації запропоновано обирати лише достатньо генетично віддалені особини при паруванні та слідкувати за наявністю подібних до нащадку особин у популяції. Проаналізовано гібридні алгоритми на базі генетичних алгоритмів із подальшою оптимізацією результату класичними методами пошуку оптимуму [62].

У роботі Sratthaphut та інші [63] розглядаються загальні застосування методу ГА для аналізу спектрів, наприклад, розділення значно перекритих піків. Доведено, що для задач із пошуком оптимального значення у просторі з гладкими екстремумами оптимальними є гібридні алгоритми на базі ГА.

У роботі De Weijer [64] проаналізовано підхід до виділення окремих піків із спектрів рентгенівського розсіювання полімерів. Ця задача є досить специфічною та мало подібною до даного огляду, але деякі загальні засади створення розрахункових алгоритмів становлять цінність та дають матеріал для подальшого розвитку методики.

Показано три основні джерела помилок у вирішенні задачі розрізнення

спектрів: відсутність інформації про точну кількість піків, фонові ефекти та неадекватні первинні наближення. Оптимізація методів розрахунку дозволяє виключити вплив початкового наближення, проводячи пошук оптимального рішення в більш глобальному просторі. Точне визначення фонових ефектів та відокремлення хибних даних є досить складною задачею та більше відноситься до етапу планування експерименту. Точні алгоритми визначення залежать від характеру експериментальних даних та потребують додаткової розробки.

Наводиться адекватний критерій якості отриманого рішення – похибка моделі має бути порівняна з експериментальними похибками набору даних. Специфіка багатьох задач оптимізації полягає в тому, що може існувати дуже велика кількість розв'язків, які є більш чи менш оптимальними за даним критерієм. Класичні методи оптимізації часто дають лише один прийнятний результат, який є локальним оптимумом та є достатньо оптимальним, але не найоптимальнішим. ГА, натомість, генерує набір результатів, які лежать поряд оптимуму. Для деяких задач таке рішення є більш оптимальним. Але точний пошук оптимуму методом класичного ГА досить складний, тому запропоновано використовувати гібридний ГА, який комбінує ГА та класичний пошук екстремумів за допомогою похідних. Наведено три основних шляхи комбінування методів. По-перше, можна використовувати класичний пошук для оптимізації початкового наближення. По-друге, можна вдосконалити отриманий за допомогою ГА результат та тим самим знайти більш точне рішення задачі. По-третє, можна послідовно використовувати декілька ГА з різними параметрами.

Характер вихідних даних та результатів у даній роботі не дозволяє сподіватися на перевагу гібридних ГА, тому було використано класичний ГА. Але для задач, де класичні методи оптимізації можуть бути застосовані, гібридні ГА можуть бути досить ефективними.

Метод ГА застосовано Chen [65] для вибору дескрипторів. Отримана модель використана для оптимізації умов розділення 11 алкалоїдів за допомогою обернено-фазової іон-парної хроматографії [65]. Підхід порівняно з методом симплексу та показано більшу ефективність ГА для вирішення даної задачі.

Оптимізувалася кількість модифікатора (метанол) та іон-парного реагенту (D-камфор–10-сульфонова кислота) у рухомій фазі. Емпіричним шляхом було визначено діапазон, в якому мають знаходитись оптимальні значення оптимізованих параметрів. За даними попередніх робіт було визначено загальний вид залежності утримування в іон-парній хроматографії в залежності від концентрацій модифікатора та іон-парного реагенту:

$$\ln k = a + b \ln C_m + c C_m + d \ln C_t + e C_t + f C_m C_t, \quad (1.12)$$

де

a, b, c, d, e, f — коефіцієнти рівняння, постійні для кожного аналіту,

C_m — концентрація модифікатора,

C_t — концентрація іон-парного реагенту.

Вибір рухомої та нерухомої фази було зроблено на основі попередніх експериментів, які показали ефективність модифікації рухомої фази метанолом та іон-парним реагентом. Але вміст модифікаторів значно впливає на параметри розділення, тому саме концентрації модифікаторів було обрано для подальшої оптимізації процесу. Пошук оптимальних значень проводився в діапазоні 20–50 об'ємних відсотків метанолу та 1–15 ммоль/л іон-парного реагенту. Результати показали, що оптимальні значення концентрації знаходяться у межах цього діапазону та існує дуже мала ймовірність існування другого оптимуму за межами діапазону пошуку. Як критерій оптимального розділення було обрано повне розділення 11 піків, які мають бути вузькими. Ширина піка в даній моделі лінійно залежить від часу виходу:

$$W = a_w + b_w \cdot t, \quad (1.13)$$

де

a_w та b_w — коефіцієнти регресії,

W — ширина піку,

t — час виходу

Використовувалася ієрархічна функція хроматографічного сигналу (HCRF).

$$\text{HCRF} = 10^6 \cdot n + 10^5 \cdot R_{\text{min}} + (T_d - T_l), \quad (1.14)$$

де

n — кількість розділених піків,

R_{min} — відстань між двома найближчими піками,

$(T_d - T_l)$ — відстань від останнього піка до повного часу хроматографування.

Таким чином, в процесі оптимізації перевага надається отриманню найбільшої кількості піків, а потім їх розділенню.

Було також запропоновано алгоритм оптимізації проведення експерименту. За обчисленими коефіцієнтами регресії визначали оптимальний склад рухомої фази та проводили для неї експериментальне визначення часу утримування аналітів. Отримані дані вводили в набір даних для побудови нової регресії. Такий підхід дозволяє досить ефективно знайти найоптимальніші умови експерименту навіть якщо запропонована модель є досить недосконалою.

Експеримент повторювався до отримання оптимального розділення. Оптимізація починалася з даних про 7 хроматографічних розділень. Методом екстраполяції було згенеровано 30 наборів концентрації реагентів — хроматографічна крива. ГА направлений на виключення з популяції найменш оптимальних умов розділення та заміну їх на два найоптимальніші нащадки. Отриманий результат було експериментально валідовано [65].

Meusinger використав ГА для пошуку оптимального модифікатора октанового числа бензину [66]. Моделювався внесок окремих структурних фрагментів та суто топологічних параметрів на октанове число модифікатора. Загальні залежності відомі досить давно, але точні кількісні внески структурних фрагментів були оцінені вперше оцінені в даній роботі. Також ставилася мета прогнозування модифікаторів та оптимальної експериментальної перевірки нових модифікаторів. Тестовий набір з 293 сполук було розділено на 5 класів. Для кожного класу розрахунок вівся окремо. У якості структурних груп було обрано атоми Карбону різного типу заміщення та

кисневмісні фрагменти — загалом 15 груп. ГА застосовано для побудови нелінійної регресії та обчислення внеску кожного структурного фрагменту в октанове число речовини. Отримані результати значно краще корелюють з експериментальними даними порівняно з параметрами, що отримані методом мультилінійної регресії. Але слід зазначити, що це обумовлено лише більш точною нелінійною моделлю. При застосуванні простої лінійної моделі ГА не є оптимальним через більшу складність розрахунку.

ГА застосовано Ноу та інші для аналізу активності 23 інгібіторів вірусу HIV-1, що належать до двох класів [67]. Метою дослідження було моделювання цитотоксичності тестових речовин. Як критерій якості моделі було застосовано добуток коефіцієнта кореляції експериментального та прогнозованого значення та коефіцієнта кореляції, отриманого методом leave-one-out. У якості дескрипторів було застосовано фізико-хімічні та електронні властивості молекул. Було побудовано та проаналізовано 10 найкращих залежностей, що містять 4 дескриптори.

Застосування ГА для даної задачі не є оптимальним через відносно малий обсяг даних та використання лінійної моделі. Загалом, є велика кількість більш оптимальних методів побудови саме лінійних моделей. Пряме застосування навіть неоптимізованого методу повного перебору дасть задовільні результати за менший час, якщо врахувати затрати на підготовку до обчислення. Але найбільшою перевагою методу ГА є генерація не єдиної оптимальної залежності, а досить великого набору достатньо оптимальних залежностей, які далі можна аналізувати з точки зору фізичного сенсу та адекватності щодо конкретної задачі.

Ros використав ГА для прогнозування запаху сполук [68]. Тестовий набір складався з 114 речовин, обиралося 8 дескрипторів із 61. Отримані оптимальні набори дескрипторів. Застосування ГА для даної задачі доречно через велику складність прямого пошуку. Для прискорення обрахунку було використано метод градієнтного пошуку для точного визначення оптимуму. Дуже важливою перевагою ГА перед звичайними регресійними методами є абсолютна незалежність від припущень про гаусів розподіл експериментальних похибок, на якому неявно

базуються класичні методи пошуку залежностей. Тобто при застосуванні ГА можна визначити певний критерій якості моделі, який може суттєво відрізнитися від середньоквадратичного відхилення. Для вирішення певних задач це може стати перевагою. Але не наведено методу вибору початкового набору дескрипторів, які вводилися до ГА. Це залишає простір для оптимізації методики обчислення.

У роботі Nemmateenejad досліджуються можливості генетичного алгоритму для вибору дескрипторів для подальшої розробки моделей методами часткових найменших квадратів та лінійної регресії для моделювання властивостей антагоністів кальцієвого каналу заміщених метилнітроімідазолів [69]. Застосовано 240 фізико-хімічних дескрипторів. Активність представлена як $-\log(\text{IC}_{50})$. Проаналізовано природу дескрипторів, які входять в отримані залежності. Показано більшу ефективність методу часткових найменших квадратів порівняно з лінійною та квадратичною регресією. У процесі побудови залежностей спостерігалися значні кореляції квадратів дескрипторів та параметра активності. Тому до побудованих залежностей були також включені квадрати цих дескрипторів. Такий підхід з одного боку дозволяє побудувати більш якісну модель. З іншого, він є суб'єктивним. Побудовані таким чином моделі більше не є лінійними, але вони залишаються обмеженими лише сумами перших та других ступенів дескрипторів. Це не є суттєвим недоліком методу, оскільки моделі з використанням більших ступенів дескрипторів не мають переваг. Є значні перспективи для побудови якісних моделей невеликої складності, але із значно відмінною структурою.

Guo вивчає вплив похибок у визначенні дескрипторів через неоднозначність оптимізації структури молекул та прогнозованих властивостей на залежності «структура — властивість» [70]. Приділено особливу увагу тому факту, що значення дескрипторів обчислено для оптимізованого стану молекули. Стан молекули в реальній системі може значно відрізнитися від оптимізованого, наприклад, за рахунок взаємодій з розчинником. Введено модель розподілу експериментальних похибок, яка якісно відрізняється від гаусового розподілу. Як результат, знайдено еквіваленти стандартного відхилення та довірчих інтервалів для моделі «структура — активність». Робастність отриманих моделей оцінено за критерієм Фішера, отримані

регресійні залежності визнано в роботі значущими.

У роботі [71] порівнюються можливості побудови залежності константи кислотної дисоціації індикатора від фізико-хімічних дескрипторів. ГА використано для пошуку коефіцієнтів нелінійної регресії на основі опорних векторів. Як функцію пристосованості обрано абсолютну похибку розрахунку pK_a . Використано тренувальний набір з 85 речовин із pK_a від 0,42 до 13,8 та тестовий набір з 22 речовин із pK_a від 3,69 до 12,12. Будувалися лінійні регресії, розроблено новий метод побудови нелінійної регресії, який показав перевагу перед класичним. Робота є застосуванням відомих методів до досить класичного об'єкта.

ГА застосовано до аналізу хроматограм продуктів піролізу клітинних структур у роботі [72]. Задачею дослідження є виділення маркерів патології з аналітичного сигналу. Класичний підхід базується на відділенні шумових сигналів методом головних компонент. Через неоднозначність результатів виділення головних компонент постає необхідність знайти найоптимальніше розкладання. Об'єктом дослідження є 133 газові хроматограми продуктів піролізу, 24 зразків патологічних клітин та 22 зразків порівняння. Для проведення аналізу хроматограм величини піків нормалізуються відповідно до площі. Відібрано 84 характеризуючих речовини. Одиничним об'єктом обчислення є вектор з 84 нормалізованих площин піків. ГА генерує 2 головні компоненти. Критерієм адекватності моделі є розділення піків на класи: патологічні і нормальні. У результаті виділено маркери патології та показана ефективність застосування ГА для аналізу хроматограм. Отримано чітку процедуру визначення патологічності клітин.

ГА також застосовували для відкриття речовин у пробах через аналіз спектрів відбивання у ближньому інфрачервоному діапазоні [73]. Найбільш наближеним до класичних задач QSPR є виділення характеристичних довжин хвиль для тестових речовин. У роботі ГА використано у досить незвичайній варіації з декількома хромосомами. Це дозволяє закодувати відразу повну методику аналізу та оптимізувати такі фактори, як використання вихідного спектру чи його першої похідної, а також обрати метод класифікації зразка.

ГА також застосовано для оптимізації буферної системи для розділення

діючих речовин у рослинній субстанції методом міцелярної електрокінетичної хроматографії [74]. Оптимізації підлягає кількісний склад рухомої фази, що містить борат, фосфат, натрію додецилсульфат та ацетонітрил. Як вихідні дані використали масив із 30 хроматограм. Критерієм оптимальності є інтегральна функція, що залежить від часу розділення та відсутності перекриття піків. У результаті обчислень отримано поліном другого порядку, який адекватно описує результати експерименту. Проведено експериментальну валідацію отриманої системи, показано що система відходить від оптимуму при варіюванні концентрацій борату, фосфату та ДСН та малочутлива до концентрації ацетонітрилу.

Ще в одній роботі ГА застосовано для пошуку факторів, що впливають на біоконцентрацію речовин, тобто розподіл між зовнішнім середовищем та організмом [75]. Експериментальні дані про розподіл 53 гетероциклічних, ароматичних та поліциклічних сполук було розділено на тестовий та валідаційний набір з 45 та 9 речовин, відповідно. Пошук проводився у наборі з 132 фізико-хімічних дескрипторів. Функція пристосованості включала в себе стандартну похибку для валідаційного набору, що є нетиповим. Фінальне рівняння включає в себе 5 дескрипторів. Довірчий інтервал значень коефіцієнтів регресії неприпустимо високий для всіх дескрипторів.

ГА застосовано для прогнозування протисудомної активності цинамамідів – похідних фенілакриламідів [76]. Обирався 4 дескриптори з 19 можливих, тестовий набір складався з 35 речовин. У даному випадку застосування класичних методів побудови регресій може бути не менш оптимальним через дуже невеликий набір дескрипторів.

Проведено пошук залежностей для прогнозування властивостей інгібіторів допаміну [58]. Застосовано тестовий набір з 70 речовин, пошук проведено серед 749 дескрипторів. Як критерій пристосованості використано абсолютну величину різниці між прогнозованим та експериментальним значенням активності. Використано підхід для визначення оптимальної кількості членів регресії та мінімізації числа дескрипторів перед етапом розрахунків. Критерії мінімізації досить нечіткі та можуть бути застосовані лише до групи подібних за структурою

речовин, тому що базуються на постійності значення дескрипторів для всіх речовин групи.

ГА застосовано для отримання оптимального розкладання методом головних компонент для побудови залежності канцерогенної активності в роботі [45]. Як тестовий набір використано 735 речовин. Обчислено 1355 дескрипторів. Для валідації результатів застосовано методи *leave-many-out*, *5-fold*, *hold-out-a-test-sample*. Для зменшення обсягу обчислень було оптимізовано набір дескрипторів. Було виключено дескриптори, що є постійними або майже постійними для всього тестового набору. Критерій «майже постійності» досить нечіткий, але його використання виправдовується.

Також було обчислено коефіцієнти попарної кореляції між дескрипторами. Якщо коефіцієнт кореляції складав більше ніж 0,9, то з подальших обчислень виключався дескриптор, який менше корелює з величиною активності. Такий підхід дозволяє дуже ефективно знизити кількість дескрипторів, але обов'язково потребує перевірки відкинутих дескрипторів у готових залежностях. Розмірність вхідних даних було знижено до 135 головних компонент. Селекцію факторів проводили за допомогою ГА.

Досліджувалися величини біодоступності, зв'язування з протеїнами плазми та виведення нирками для комерційно доступних лікарських засобів [77]. Обчислювався внесок структурних фрагментів у значення властивості. Методом кластерного аналізу було виділено найбільш часто входять в тестовий набір фрагменти. Також аналізувався внесок кільцевих структур, вуглецевих ланцюгів та класичних структурних груп, а також простих структурних дескрипторів. Методом ГА обиралися 80 дескрипторів (70 для зв'язування з протеїнами, через меншу кількість експериментальних даних). Як критерій пристосованості було обрано квадрат коефіцієнта кореляції отриманої регресії. Оскільки ГА генерує велику кількість досить схожих за якістю регресій, було проведено фінальний відбір методом крос-валідації. З тестового набору випадковим вибором виділялося 10 % даних у валідаційний набір та проводилася крос-валідація. Процес був повторений 1000 разів. Усереднене при цьому значення властивості вважалося фінальним та

було точніше порівняно з будь-яким, отриманим з індивідуальної моделі.

ГА застосовано для прогнозування точки Крафта неіонних ПАР класу поліоксіетиленів, виходячи з їх структури [78]. Як критерій пристосованості використано параметри апроксимації методом часткових найменших квадратів. Було використано 634 фізико-хімічні дескриптори. Фінальна регресія складалася з 13 дескрипторів. Валідація була проведена за набором, що складався з 20 % тестових речовин.

Властивості ПАР нечасто досліджуються методами QSPR. Обраний об'єкт дозволяє провести ефективний попередній добір дескрипторів, відкидаючи, наприклад, дескриптори, які описують структури ароматичних молекул. Дескриптори з сильною інтеркореляцією були повністю виключені з подальшого обчислення. Також не проведено аналіз фізико-хімічного сенсу отриманих рівнянь.

ГА застосовано для прогнозування активності інгібіторів ангідрази [79]. Регресії побудовано методом часткових найменших квадратів. Подальшу оптимізацію отриманих моделей проведено з використанням нейронних мереж та переходу до нелінійних моделей. Тестовий набір складався з 114 молекул, обчислено 275 дескрипторів.

Проведено аналіз отриманих рівнянь, але оптимізація параметрів ГА не наведена. Можна вважати розрахунок оптимальним, оскільки отримані результати досить добре відповідають отриманим іншими методами [79].

Досліджено параметри розчинності 1228 молекул [80]. Пошук проводився серед 1664 дескрипторів. Для валідації отриманих моделей з тестового набору випадково обирали 20% у валідаційний набір. Було отримано модель, що включає 7 дескрипторів, до неї застосована оптимізація зі застосуванням нейронної мережі. Параметри ГА не наведено, тому можна обговорювати адекватність результатів спираючись лише на паралельне визначення методом нейронних мереж. Аналіз отриманих залежностей також не проводився.

ГА застосовано для моделювання факторів утримування компонентів рослинної сировини в роботі [81]. Тестовий набір складався з 44 речовин, 9 з яких було виділено у валідаційний набір. Побудовано модель, що складається з

5 дескрипторів. Після видалення з набору постійних та крос-корелюючих дескрипторів їх залишилося 304, Як результат роботи, наводиться лише результат обчислення залежності, майже без аналізу рівняння та адекватності кількості дескрипторів у ньому.

Таким чином, в сучасній науковій літературі існує кілька повідомлень щодо застосування ГА для моделювання складних систем, часто з невідомими властивостями, або для чисельної оптимізації систем, що не мають аналітичного рішення, або воно надто складне. Тобто можна планувати використання ГА для вирішення задачі пошуку оптимального набору дескрипторів, що описує поведінку речовин у нетривіальній системі.

Таким чином, для побудови моделей «структура – властивість» вирішено випробувати ГА, оскільки він дозволяє вирішувати задачі з попередньо невідомими або принципово прихованими умовами. Задачу побудови залежності можна вважати саме такою. Крім того, на базі огляду літератури можна стверджувати, що ГА не є широко вживаним інструментом QSPR, то ж отримані результати допоможуть створити базис для подальшого використання методу в задачах побудови залежностей «структура – властивість».

1.4 Визначення меж застосування моделі

Для практичного застосування QSPR моделі необхідно визначити межі її застосування [82]. Європейський закон про хімічні речовини, REACH, вступив у дію з 2007 року та описує оцінку ризиків при застосуванні речовин. Він дозволяє застосування QSPR-прогнозування за умови доказу адекватності моделі. Організація економічного співробітництва та розвитку (OECD) в листопаді 2004 року сформулювала 5 принципів валідації моделі [83]:

- Визначений результат моделювання;
- Чітко визначений алгоритм;
- Визначені межі застосування;

- Визначені критерії якості опису, робастності та передбачуваної можливості;
- Механістична інтерпретація, якщо вона можлива.

Межа застосування дозволяє описати речовини, до яких можна застосувати модель, та діапазон отриманих результатів, які можна вважати адекватними. Зазвичай моделі можуть бути застосовані до речовин, структури яких подібні до структур речовин у тренувальному наборі даних. При виході досліджуваних речовин із меж застосування отримані результати вважаються екстрапольованими та менш надійними.

Існують декілька критеріїв визначення межі застосування моделі:

- Розмір та геометрія дескрипторного простору;
- Відстань від певного “центру” тренувального набору;
- Розподіл щільності імовірності.

Кожен із критеріїв має переваги та недоліки.

При визначенні межі застосування через розмір дескрипторного простору враховується лише мінімальне та максимальне значення кожного дескриптора для речовин, включених у тренувальний набір даних. Розподіл значень дескрипторів у даному діапазоні вважається рівномірним. Даний метод легкий в реалізації, але може приховувати пусті області в дескрипторному просторі [84], тому необхідно проводити відбір тестових речовин, що представляють увесь досліджуваний простір значень [85,86].

Розмірність простору дескрипторів можна зменшити методом головних компонент. Це дозволяє коректно врахувати інтеркореляції дескрипторів, але не вирішує проблему пустих областей.

Межа застосування через відстань речовини до умовного центру тренувального набору може бути визначена через евклідову відстань, відстань Махаланобіса або кластеризацію з найближчими подібними речовинами [87]. Два останні методи дозволяють кількісно оцінити придатність моделі для певної речовини. Щільність імовірності зазвичай обчислюється як потенціальне поле в

дескрипторному просторі для всіх молекул тренувального набору [88]. Однак цей підхід, як і попередній, базується на використанні трансформованих вихідних даних та не дозволяє швидко та наявно встановити межу застосованості моделі [85,86].

Висновки до розділу 1

Різні за характером процеси можна описати однотипними моделями. З безлічі моделей, що дозволяють описати та передбачити розподіл речовин в двофазних та ультрамікрогетерогенних системах, для подальшого дослідження обрані LSER та лінійні моделі на основі обчислених дескрипторів. Відбір дескрипторів можна проводити методами, що базуються на переборі, та стохастичними. Як метод експериментального визначення розподілу речовин обрано міцелярну рідинну хроматографію та потенціометричне титрування.

Основні положення цього розділу викладено в публікаціях [12, 13, 85, 86].

РОЗДІЛ 2

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2.1 Хроматографічні розділення

2.1.1 Реагенти

Для приготування рухомих фаз використовувалися: ДСН, виробництва Fluka ($\geq 97\%$, Buchs, Швейцарія) або Sigma-Aldrich ($> 98,5\%$, L'Isle d'Abeau Chesnes, Франція); бутан-1-ол (BuOH) ($> 99\%$, SDS, Carlo Erba Reagents, Reurin, Франція); бутанова кислота (BuOOH) ($> 99\%$, для синтезу, Merck, Darmstadt, Німеччина); пентан-1-ол (PtOH) (Aldrich); та пентанова кислота (PtOOH) (99% , Janssen Chimica, Geel, Бельгія). Стандартний буферний розчин готувався з натрію дигідрофосфату (Prolabo, Paris, Франція) та фосфорної кислоти (Fluka, Buchs, Швейцарія).

Стандартні розчини: фенолу (Ph), орто-нітроаніліну (oNA) "чистий" (Prolabo, Paris, Франція), 2,5-дихлорфенолу (25DCP) (98%), 4-хлорфенолу (4CP) (99%), 2,3-дихлорфенолу (23DCP) (98%), 3,4-дихлорфенолу (34DCP) (99%), 3,5-дихлорфенолу (35DCP) (97%), 3-нітрофенолу (3NP) (99%), 2-нітрофенолу (2NP) (98%), 4-нітрофенолу (4NP) (99%), 2,6-дихлорфенолу (26DCP), нафталіну (Naph) (99%), п-ксилолу (pX) (99% , Aldrich, анізоли (An) (99% , Janssen Chimica, Бельгія), бензолу (B) ($99,5\%$), фенантрени (Phen) (97%), флуорену (Flu) (97%), гексилбензолу (HB), пентилбензолу (PB) (97%), 1,3,5-триметилбензолу (135B) (99%), 1-етил-4-нітробензолу (1E4NB) (99%), 2-нітроанізоли (2NA) (98% , Fluka), хлорбензолу (CB) (99%), етилбензолу (EB) (99%), 3-хлорфенолу (3CP) (98% , Merck), толуолу (T) (Restarur), готували в метанолі. Робочі розчини готували розбавленням стандартних розчинів рухомою фазою.

2.1.2 Апаратура та умови хроматографування

Хроматограф складався з насоса Shimadzu LC-10AS, УФ-детектора SPD-6A, колонкового термостату СТО-6А та інжектора Rheodyne 7010 з петлею-дозатором 20 мкл. Хроматографування проводили в ізократичному режимі із швидкістю

рухомої фази 0,5 мл/хв на колонці Zorbax Extend-C18 (150 x 3,0 мм, 5 мкм) Agilent, США. Після роботи з міцелярними фазами колонку послідовно промивали водою, сумішами ацетонітрил–вода і метанол–вода, та метанолом. Дві ідентичні колонки з однієї партії, які показують однакове утримування, селективність і ефективність, використовувалися для отримання хроматографічних даних. Для вимірювання рН використовували рН-метр Mettler Toledo MP220 з комбінованим електродом, відкаліброваним за стандартними буферними розчинами з рН 4,0 і 7,0. Для розчинення зразків використовували ультразвукову баню Elmasonic.

Детектування проводили при довжині хвилі 275 нм за допомогою програмного забезпечення Azur 4,6 Data Acquisition Software.

2.1.3 Програмне забезпечення та бази даних

Отримані дані оброблялися в Excel 2002. Оптимізація геометрії молекул тестових сполук для обчислення 3D-дескрипторів проводилася в демонстраційній версії програмного пакета ChemOffice 2005 (<http://www.cambridgesoft.com/software/ChemOffice/>) з використанням модуля GAMESS (<http://www.msg.ameslab.gov/gamess/>) для обчислень напівемпіричним методом PM3.

2.2 Визначення констант дисоціації у істинних і ультрамікрогетерогенних розчинах

2.2.1 Реагенти та стандартні розчини

Вихідний розчин NaOH концентрацією 0,100 моль/л готували з попередньо приготованого насиченого розчину NaOH за методикою [89]. Концентрацію стандартного розчину визначали титруванням точних наважок перекристалізованої гександіової кислоти.

Вихідні розчини оцтової (х.ч., ГОСТ 61–75), пропанової (Merck, для синтезу), бутанової (х.ч., очищена перегонкою) та пентанової кислот (ч., $\geq 98\%$) концентрацією 0,1 моль/л готували розчиненням обчисленого об'єму речовини у

воді, точну концентрацію кислот визначали титруванням розчином NaOH з точно відомою концентрацією з індикацією кінцевої точки титрування візуальним або потенціометричним методом. Вихідний розчин гексанової (капронової) кислоти (ч.) концентрацією 0,05 моль/л готували аналогічно до описаних вище розчинів нижчих аліфатичних карбонових кислот. Вихідні розчини твердих за стандартних умов моноклороцтової (ч., $\geq 97\%$) та трихлороцтової кислот (Merck) концентрацією 0,1 моль/л готували з наважок відповідних кислот, розчиняючи їх у воді. Через гігроскопічність даних хлорвмісних кислот їх концентрації уточнювали методом титрування розчином NaOH. Вихідний розчин NaCl, що застосовували як фоновий електроліт, готували за точною наважкою NaCl (ч.д.а., $\geq 99,8\%$). Вихідний розчин ПАР готували за наважками ДСН (AppliChem, 97%), який було перекристалізовано з ізопропілового спирту. Вміст основного компонента у перекристалізованому продукті було визначено методом двофазного титрування з метиленовим голубим [90]. Він становить близько 99%. Для приготування усіх розчинів використовувалась бідистильована вода.

2.2.2 Обладнання та методика потенціометричних вимірювань

Потенціометричні вимірювання проводили в термостаті при $25,0 \pm 0,1$ °C. Потенціометрична комірка була складена з індикаторного скляного електроду «ЭСЛ–63–07» та хлор-срібного напівелементу порівняння «ЭВЛ–1М3». Рідинне сполучення при титруванні у міцелярних розчинах ДСН здійснювали за допомогою містка, заповненого гелем на основі агар-агару з вмістом NH_4NO_3 1 моль/л. Комірку градуювали перед кожним титруванням за стандартними буферними розчинами, приготованими з фіксаналів, із рН 1,68, 3,56 або 4,01. Стабільність градуювальних параметрів перевіряли до титрування та одразу після його закінчення. Значення ЕРС вимірювали потенціометром Р 307. рН-метр рН-121 було використано як нуль-інструмент у компенсаційній схемі.

Титрування розчину кислоти об'ємом 20 мл та концентрацією приблизно 0,01 моль/л для аліфатичних карбонових кислот і приблизно 0,02 моль/л для хлорзаміщених кислот у середовищі зі заданою концентрацією ПАР проводили,

додаючи розчин титранту з концентрацією 0,01 моль/л або 0,02 моль/л, відповідно, по 1 мл. Криві титрування містили 16–20 точок. Кожне титрування повторювали не менше двох разів [91].

2.2.3 Розрахунок констант дисоціації

Дані потенціометричних титрувань обчислювали за допомогою програми Clinp 2.1 [92]. Для розрахунку констант дисоціації використовували діапазон даних потенціометричних титрувань, де ступінь відтитрованості складав від 20 % до 80 %. Обчислені значення показників констант дисоціації у межах похибки вимірювання співпадали з тими, що відповідають мінімальному значенню критерія адекватності хі-квадрат (χ^2) за варіюванням концентрації кислоти та титранту для кожного титрування. Дані паралельних вимірювань усереднювали, використовуючи підхід, запропонований раніше, що був реалізований в середовищі MATLAB 7.1 [91,93].

Висновки до розділу 2

Для експериментального дослідження впливу міцелярного середовища обрано метод потенціометричного титрування, оскільки він дозволяє визначити зв'язування різних протолітичних форм аналітів міцелами ПАР та обчислити відповідні константи рівноваг в мікрогетерогенній системі. Хроматографічне дослідження дозволило охопити ряд речовин з широким діапазоном полярності та гідрофобності.

Основні положення цього розділу викладено в публікаціях автора [85, 86, 91, 93, 94].

РОЗДІЛ 3

ЛІНІЙНІ ЗАЛЕЖНОСТІ ВІЛЬНИХ ЕНЕРГІЙ СОЛЬВАТАЦІЇ ДЛЯ МОДЕЛЮВАННЯ КОНСТАНТ РОЗПОДІЛУ ТА ПОРІВНЯННЯ ДВОФАЗНИХ ТА ПСЕВДОФАЗНИХ СИСТЕМ

3.1 Хроматографічний аналіз з динамічним модифікуванням фаз з поверхнево-активними речовинами

Одним з різновидів рідинної хроматографії, що найбільш динамічно розвивається у теперішній час, є хроматографія з динамічним модифікуванням фаз. Під динамічним модифікуванням розуміють постійне введення у склад рухомої фази речовини (динамічного модифікатора), що постійно взаємодіє з рухомою (елюент) та нерухомою (сорбент) фазами та змінює характеристики розподілу у хроматографічній системі “сорбент – сорбат – елюент” [95]. Таким чином динамічний модифікатор у елюенті присутній постійно, що відрізняє такий тип зміни властивостей системи від попереднього (хімічного) модифікування.

Динамічне модифікування використовують, як в звернено-фазовому так і в нормально-фазовому режимах вискоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

3.1.1 Динамічне модифікування фаз у режимі нормально-фазової вискоефективної рідинної хроматографії

Поверхня найбільш поширеного нормально-фазового сорбенту силікагелю вкрита силанольними групами різного типу. Але окрім цього силікагель на своїй поверхні утримує до п'яти шарів адсорбованої води. Тому розподіл в системі з силікагелем відбувається за розподільним механізмом між елюентом та плівкою водної нерухомої фази, що адсорбована на силікагелі. В той же час все ж залишається можливість взаємодії вже розчиненого у водній нерухомій фазі сорбата з активними ділянками самого силікагелю, тими ж силанольними групами, наприклад. Головною задачею динамічного модифікування в нормально-фазовому режимі ВЕРХ є стабілізація вмісту води у приповерхньому шарі сорбенту, а

відповідно, і забезпечення відтворюваності аналізу. У якості таких доданків у рухому фазу для модифікування використовують воду, багатоатомні спирти, карбонові кислоти, солей органічних та неорганічних кислот, ПАР (солі цетилтриметиламонію) або гідрофобних діамінів, триметилгідразинієвих похідних коротколанцюгових карбонових кислот [95]. У останніх двох випадках відбувається зв'язування модифікаторів з силанольними групами силікагелю через аміногрупу або амонійну частину модифікаторів відповідно. Причому у першому випадку сорбент набуває властивостей слабого аніонообмінника за рахунок зверненої назовні аміногрупи, а у другому випадку – властивостей слабого катіонообміннику за рахунок зверненої назовні карбоксильної групи. Додавання ж до рухомої фази доданків ПАР призводить до надання поверхні силікагелю властивостей оберненої фази за рахунок електростатичного зв'язування амонійної групи солі алкіламонію та зверненого назовні вуглеводневого радикалу.

3.1.2 Динамічне модифікування фаз у режимі обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії

Найбільш поширеними у обернено-фазовій ВЕРХ сорбентами є силікагелі з прищепленими С 18 та С 8 алкільними групами. Закономірності хроматографічного розділення на неполярних обернено-фазових сорбентах у присутності динамічного модифікатора достатньо вичерпно описує модель абсорбційної взаємодії у системах сорбент – сорбат на основі сольвофобного ефекту [96]. Припускається, що в хроматографічній системі реалізується механізм розподілу сорбата між двома рідинами, що не змішуються, одна з яких – елюент, а друга – нерухома рідка фаза, що складається з неполярних фрагментів хімічно прищепленого агента та сорбованого на ньому мало полярного компоненту елюенту [95]. Товщина сорбованого шару невелика, а тому сорбат не розчиняється у ньому, а лише притискається до поверхні сорбенту полярним компонентом елюенту [95]. Такий підхід дозволяє достатньо вичерпно пояснити явища, що спостерігаються при динамічному модифікуванні хроматографічної системи.

Динамічне модифікування фаз у практиці обернено-фазової ВЕРХ

застосовують для пригнічення активності залишкових вільних силанольних груп при розділенні полярних аналітів, для підвищення утримування та покращення форми піку органічних кислот та основ (іон-парна хроматографія), а також реалізації іонообмінного механізму розділення [95].

Задля динамічного модифікування в обернено-фазовій ВЕРХ до елюенту додають органічні основи, органічні та мінеральні кислоти, солі та ПАР.

Достатньо жорстко хроматографічна система модифікується у присутності невеликих доданків (концентрації до *ККМ*) поверхнево-активних речовин: алкілсульфатів та тетраалкіламонієвих солей. При цьому модифікований сорбент набуває виражених іонообмінних властивостей. Зокрема, при додаванні у систему, наприклад, додецилсульфату натрію відбувається сорбція останнього гідрофобним вуглеводневим радикалом на алкільне прищеплення сорбенту, при чому на поверхні залишаються полярні гідрофільні групи ПАР. У цьому випадку гідрофобність сорбенту знижується, а його поверхня набуває негативного заряду та катіонообмінних властивостей [97, 98] (рис. 3.1, а). У випадку модифікування з цетилтриметиламонія бромідом катіони останнього зв'язуються алкільними радикалом з прищепленням сорбенту, а позитивно заряджені головні групи ПАР орієнтовані назовні. Таким чином поверхня сорбенту набуває позитивного заряду та аніонообмінних властивостей, але поверхня є більш гідрофобною, ніж для ДСН. Таке явище пояснюється міцним зв'язуванням позитивно заряджених головних груп ПАР з залишковими силанольними групами прищепленого сорбенту. Це призводить до зменшення активності цих залишкових силанольних груп, що компенсує збільшення полярності нерухомої фази, пов'язане з існуванням позитивно заряджених алкіламонієвих головних груп на поверхні [97]. З іншого боку часткове включення у прищеплену алкільну фазу мономерів цетилтриметиламонія броміду за рахунок додаткових гідрофобних взаємодій *N*-метильних груп амонійної солі та алкільних радикалів прищепленої фази також призводить до більшої гідрофобності модифікованої нерухомої фази [97, 98] (рис. 3.1, б).

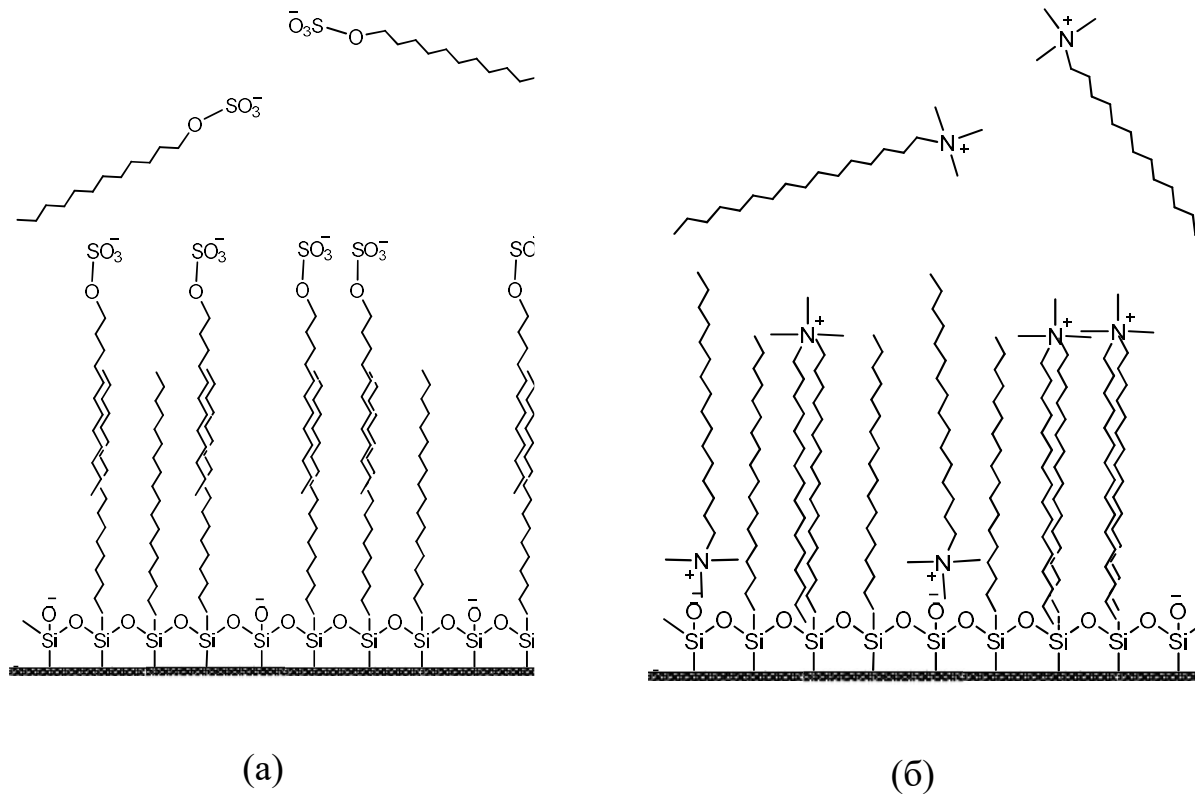


Рис. 3.1 Будова С 18-прищепленого силікагелю, модифікованого мономерами ДСН (а) та ЦТАБ (б)

3.1.3 Динамічне модифікування фаз у режимі обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії в межевих умовах

При динамічному модифікуванні фаз великий вплив на розділення має концентрація динамічного модифікатора. В деякій області концентрацій останнього зміна властивостей хроматографічної системи пропорційна кількості модифікатора у елюенті. Але, починаючи з деякої його концентрації, відбувається різка зміна впливу модифікатора на систему. Збільшення концентрації ПАР в системі до рівня *ККМ* призводить до утворення ультромікрогетерогенної псевдофазної системи в рухомій фазі та до зміни механізму утримування сорбатів при хроматографічному розділенні. Хроматографічне розділення в таких межевих умовах особлива риса вагомого розділу рідинної хроматографії – міцелярної рідинної хроматографії. Цей вид динамічного модифікування фаз використовується майже виключно в обернено-фазовому режимі ВЕРХ, тобто працює з відповідним обладнанням та обернено-фазовими нерухомими фазами. Додаткове поширення методу МРХ було

пов'язано з інтенсивним розповсюдженням принципів «зеленої аналітичної хімії», що виникла у 2000-них [99–101]. Концепція стосується вилучення, або зменшення використання небезпечних реагентів у аналітичних методиках задля зменшення шкідливого впливу на оточуюче середовище та здоров'я людини, але без втрати показників методик [102]. Відомо, що найбільш поширеними у практиці обернено-фазової ВЕРХ є водно - ацетонітрильні та водно - метанольні фази, але ацетонітрил та метанол є токсичні, леткі та легкозаймісті речовини, використання яких має бути зменшено [101]. Чудовою альтернативою стало використання рухомих фаз на основі ПАР, які, крім всього, швидко біологічно розкладаються [3, 101].

Крім «зеленості» ПАР використання міцелярних рухомих фаз у ВЕРХ дає ще ряд вагомих можливостей та переваг [98, 103, 104]:

- Різноманітність взаємодій між сорбатом, стаціонарною фазою, водним розчином мономерів ПАР та міцелами дає унікальну селективність для багатьох сполук.
- Можливість одночасного розділення суміші іонних та неіонних сполук з однією рухомою фазою за рахунок дифільної природи ПАР.
- Зразки, що містять аналіти, які сильно відрізняються за полярністю, можуть бути проаналізовані в ізократичному режимі. У разі ж виконання аналізу в градієнтному режимі врівноваження системи відбувається значно швидше, ніж при використанні водно - органічних сумішей. Це, в свою, чергу дозволяє виконувати швидкісні розділення, так як кондиціонування колонки при зміні рухомої фази не є потрібним, бо вміст вільної ПАР у розчині практично не змінюється після врівноваження колонки міцелярними розчинами.
- Висока сольобілізуюча властивість міцел полегшує розчинність більшості матриць, що спрощує пробопідготовку та скорочує її час. Відомо, що аніоні та неіонні міцели добре сольобілізують білки, вивільнюючи з матриці аналіти та запобігаючи необерненій сорбції білків оберненою

нерухомою фазою. Тому в МРХ можна біологічні зразки безпосередньо вколювати в колонку, не проводячи попереднє відокремлення білків. Зрозуміло, що зменшення стадій аналізу призводить до зменшення й помилки аналізу за рахунок запобігання ризикам втрачання зразка чи його перетворення. Треба зазначити, що катіонні ПАР не можна використовувати з біологічними зразками, тому що вони призводять до осадження білків.

- У міцелярних розчинах ПАР для багатьох речовин спостерігається посилення інтенсивності люмінесценції, що пов'язано з обмеженням ступенів руху молекули аналіта у в'язкому середовищі міцели з іншою, ніж у об'ємній фазі, полярністю, а це запобігає безвипромінювальній дезактивації речовин.

- Концентрації органічних розчинників, необхідних для отримання гібридних міцелярних рухомих фаз набагато менші, ніж у водно-органічних сумішах обернено-фазової ВЕРХ. Це відображається у низьких вартості та токсичності аналізу.

- Органічні розчинники сильно утримуються у міцелярному середовищі, тому ризик випаровування зменшується. Це робить гібридні міцелярні фази стабільними впродовж довгого часу. Відповідно утримування в таких системах добре відтворюється, а прогнозування змін у параметрах утримування в залежності від складу рухомої фази (концентрації ПАР та об'ємної частки органічного модифікатора) є більш точним. Це сприяє оптимізації умов розділення.

- В МРХ можна ефективно впливати на селективність розділення за рахунок зміни типу, заряду та концентрації ПАР, за рахунок доданків органічного модифікатора, зміни іонної сили (доданки солей) та рН рухомої фази, за рахунок природи нерухомої фази.

- Багатьма авторами показана кореляція між параметрами утримування та константами розподілу в системі октанол – вода [103, 105], біологічною активністю, або біологічною поведінкою речовин [106]. Таким чином дані МРХ можуть бути використані для оцінки гідрофобності сорбатів,

прогнозування їх біоактивності та проникнення через біологічні мембрани.

До недоліків МРХ відносять слабку елююючу силу та низьку ефективність хроматографічного розділення з чистими рухомими фазами з ПАР, незворотну адсорбцію деяких ПАР та достатньо суперечливі ідеї відносно руйнування колонки та складності експериментальної роботи [105]. Але за період розвитку МРХ запропоновано способи вирішення цих проблем. Єдиним невирішеним питанням залишається неможливість безпосереднього on-line поєднання МРХ з мас-детектуванням із-за великої концентрації ПАР у рухомій фазі.

Теорії утримування в міцелярній рідинній хроматографії. В основі існуючих в МРХ моделей утримування, що пов'язують параметри утримування компонентів з їх переміщенням між міцелою та модифікованим сорбентом, лежать два теоретичних підходи опису міцелоутворення. Перший підхід, псевдофазна модель, розглядає появу міцел, як утворення у розчині нової фази – псевдофази. Другий підхід, квазіхімічна модель (модель діючих мас) трактує утворення міцел з точки зору існування зворотної термодинамічної рівноваги, що описується законом діючих мас.

Моделі утримування в МРХ прийнято розділяти на: концептуальні, механістичні та емпіричні [5]. Концептуальні моделі мають фізико-хімічне підґрунтя та пов'язані з основними параметрами утримування та виразами, що описують процеси у хроматографічній колонці. Параметри цих моделей мають чіткий фізико-хімічний сенс та деякі з них можуть бути підтверджені незалежним експериментом, тобто ці моделі є основа для більш детального дослідження реальних процесів в колонці при хроматографічному розділенні [5]. Механістичні моделі утримування оперують параметрами, які мають фізико-хімічний сенс та можуть бути підтверджені не хроматографічним експериментом, але для їх отримання деякі емпіричні обмеження та допущення про процеси в колонці [5]. Емпіричні моделі використовують у оптимізаційній стратегії. Модель дозволяє провести надійну оптимізацію умов розділення, що основана на невеликому об'ємі експерименту. В цьому розділі увага буде сконцентрована на концептуальних моделях. Механістичні та емпіричні моделі будуть уважно розібрані у наступному розділі.

Розберемо концептуальні моделі утримування, що засновані на трьохфазному розподілі компоненту. В робочих умовах МРХ концентрації ПАР, вищі за *ККМ*, призводять до утворення міцелярної псевдофази у рухомій фазі хроматографічної системи. Розподіл компонента в такій хроматографічній системі формується його розподілом: між міцелюю ПАР та водним розчином, що містить мономеру цієї ПАР з концентрацією приблизно рівною величині *ККМ*, та між цією водною фазою та модифікованою мономерами ПАР прищепленою нерухомою фазою (рис. 3.2). Відомо, що й міцела ПАР є неоднорідною структурою та відповідно має три ділянки для солюбілізації компонента: ядро (гідрофобне в прямих міцелах), поверхню (гідрофільна) та частокільний шар (ділянка між головними групами ПАР та ядром). В залежності від властивостей компонент розташовується у відповідному регіоні міцели, це впливає на його розподіл між міцелюю та водною фазою [107, 108], а, відповідно, й на параметри утримування.

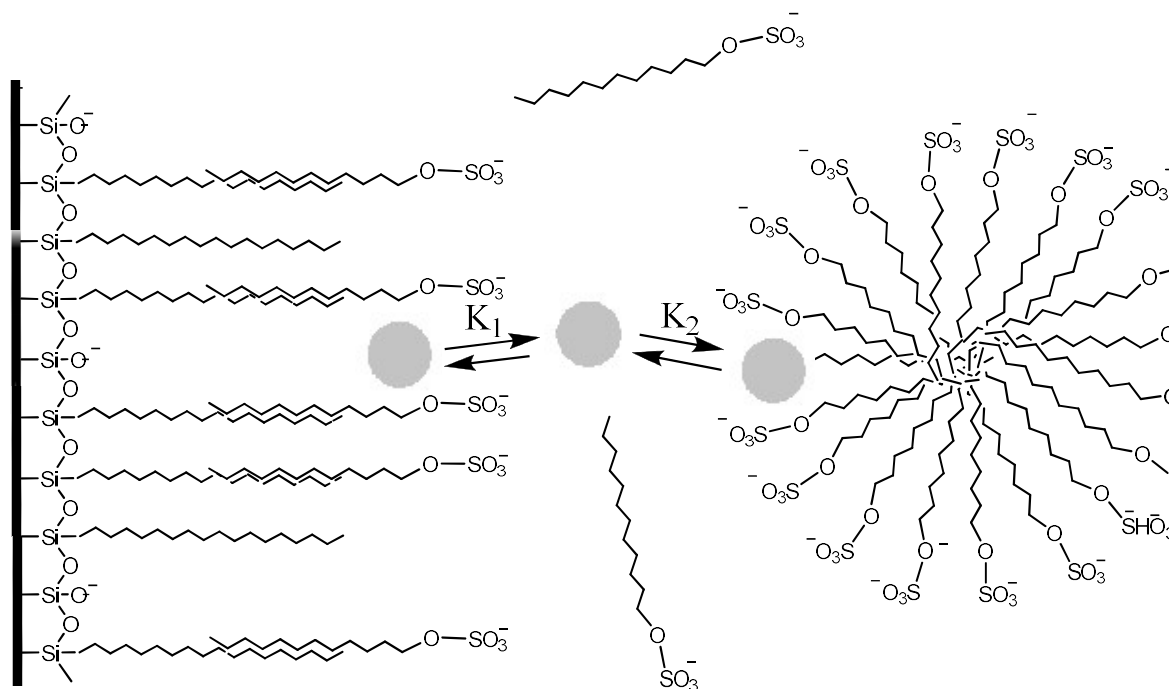


Рис. 3.2 Розподіл компонента в умовах МРХ з елюентом, що містить ДСН

Характер модифікованої іонними ПАР прищепленої нерухомої фази є ідентичний описаному раніше (рис. 3.1). Таким чином, з іонними ПАР змінюються

полярність та поверхневий заряд нерухомої фази, у той час як з неіонними ПАР змінюється тільки полярність. Окрім зміни полярності поверхні, взаємодія прищепленої фази з мономерами ПАР призводить до зменшення розмірів пор та навіть до блокування вузьких пор нерухомої фази. Все це відображається у зменшенні питомої поверхні сорбенту.

Трьохфазна концептуальна модель Армстронга и Нома[5,109]. Модель описує хроматографічне розділення у термінах конкретних параметрів колонки, характеристик міцели та трьох коефіцієнтів розподілу. Головне рівняння утримування в моделі має наступний вигляд:

$$\frac{V_S}{V_e - V_m} = \frac{\bar{v}(P_{MW} - 1)}{P_{SW}} [M] + \frac{1}{P_{SW}}, \quad (3.1)$$

де

V_S , V_e та V_m – об'єм сорбенту, об'єм елюювання сорбату та мертвий об'єм відповідно,

\bar{v} – мольний об'єм ПАР,

P_{MW} – коефіцієнт розподілу компоненту між міцелою та водою,

P_{SW} – коефіцієнт розподілу компоненту між сорбентом та водою,

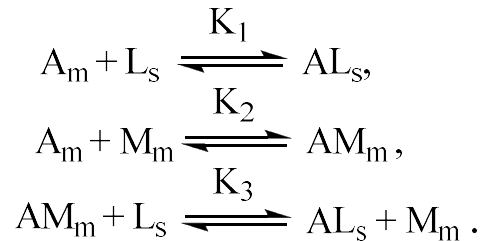
$[M]$ – концентрація, міцелізованої ПАР, яка розраховується як різниця між загальною концентрацією ПАР у розчині та *ККМ*.

Третій коефіцієнт розподілу компоненту між сорбентом та міцелою можна розрахувати з відношення:

$$P_{SM} = \frac{P_{SW}}{P_{MW}}. \quad (3.2)$$

Трьохфазна концептуальна модель Аруньярнта та Клайн-Лова[5,110]. Головна ідея цієї моделі утримування в МРХ у розгляді двох зворотних рівноваг: взаємодії компоненту, що знаходиться у водній фазі (A_m), з поверхнею сорбенту (L_s) та з міцелою у рухомій фазі (M_m). Вказується, що безпосереднього переміщення

солюбілізованого компоненту (AM_m) до поверхні нерухокої фази також можливе. Остання ситуація має місце для гідрофобних компонентів, коли їх розподілення між рухою та нерухою фазою відбувається без енергетично не вигідного переходу у водну фазу.



З урахуванням констант відповідних рівноваг була отримана подібна до першої моделі гіперболічна залежність між параметром утримування компонента (коефіцієнтом ємності k) та концентрацією ПАР у вигляді міцел у розчині.

$$\frac{1}{k} = \frac{K_2}{\varphi[L_s]K_1} [M] + \frac{1}{\varphi[L_s]K_1}, \quad (3.3)$$

де

φ – фазове відношення, що дорівнює відношенню об'єму нерухокої фази до мертвого об'єму колонки.

Трьохфазна концептуальна модель Фоля[5,111]. В цій моделі розглядається розподіл компонента в МРХ з урахуванням вторинних хімічних рівноваг. Отримане головне рівняння утримування наступне:

$$\frac{1}{k} = \frac{K_{SM}}{k_s} [M] + \frac{1}{k_s}, \quad (3.4)$$

де

K_{SM} – константа асоціації компонента з міцелюю,

k_s – коефіцієнт ємності вільного компонента, що не є залученим у «комплекс» компонент – міцела.

Розглянуті рівняння дуже схожі та показують гіперболічну залежність між параметром утримування та концентрацією міцелізованої ПАР. Гарсія-Альварез-

Кокью [112] з співавторами розробили уніфіковане рівняння для спрощеного розуміння механізму утримування:

$$\frac{1}{k} = \frac{K_{MW}}{K_{SW}} [M] + \frac{1}{K_{SW}}, \quad (3.5)$$

де

K_{MW} – константа асоціації компонента з міцелою, що дорівнює $\bar{v}(P_{MW} - 1)$ у рівнянні 3.1, K_2 у рівнянні 3.3 та K_{SM} у рівнянні 3.4,

K_{SW} – константа розподілу між стаціонарною фазою та водною фазою, що дорівнює P_{SW} у рівнянні 1.1, $\varphi[L_s]/K_1$ у рівнянні 3.3 та k_s у рівнянні 3.4.

Моделі утримування, що були розглянуті, мають зрозуміле фізико-хімічне підґрунтя та є підтвердженими великою кількістю експерименту, але вони не можуть бути використані для моделювання утримування при одночасній зміні концентрацій ПАР та органічного модифікатора у гібридних рухомих фаз.

Трьохфазна концептуальна модель для іонних сполук. Роджерс з співавторами запропонували модель для прогнозування утримування компонентів в МРХ в залежності від зміни концентрації ПАР та рН рухомої фази [5,113]. У основі моделі рівноваги розподілу в трьохфазній системі всіх протолітичних форм компоненту та рівноваги їх протонування. Опис експериментальних даних отриманим рівнянням утримування дозволяє знайти уявні константи іонізації при кожній концентрації ПАР [5]. Більш того, ефект міцелярного середовища на кислотно-основі рівноваги компонентів сильно залежить від їх структури, а це збільшує селективність міцелярної рухомої фази для сполук з схожими протолітичними властивостями у водних розчинах [5,114].

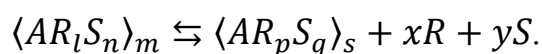
Концептуальна квазіхімічна модель утримування. Розберемо концептуальну модель утримування, що заснована на квазіхімічній моделі міцелоутворення. В цій моделі міцела розглядається як продукт оригінальної хімічної реакції самоорганізації молекул або іонів ПАР. Причому, експериментально було показано, що активності іону ПАР та протийону у міцелярному розчині пов'язані рівнянням

закону діючих мас [115, 116].

В більшості методик МРХ в рухому фазу додають невеликі доданки органічних розчинників, частіше за все органічних спиртів, для покращення елююючої сили, селективності та ефективності хроматографічного розділення. Логінова Л. П. з співавторами для моделювання утримування в МРХ розглядали, як мікрооточення компоненту змінюється при переході з рухомої фази до поверхні стаціонарної фази, що вкрита мономерами адсорбованої ПАР та органічним розчинником – модифікатором [117,118]. Прототипом для створення цієї моделі утримування слугувала модель Мураками [119], що розглядає вплив органічного модифікатора на параметри утримування та прийнята у обернено-фазовій ВЕРХ. При отриманні моделі утримування в МРХ було зроблено наступні припущення [5]:

- В рухомій фазі компонент А сольобілізовано у гібридній міцелі ПАР, що містить органічний модифікатор R. У міцелі мікрооточення однієї молекули компоненту складається у середньому з l молекул органічного модифікатора та n мономерів ПАР (S).
- На поверхні стаціонарної фази одна молекула компоненту «сольватована» у середньому p молекулами органічного модифікатора та q мономерами ПАР.
- Органічний модифікатор R розподіляється між трьома фазами: водним розчином, міцелами рухомої фази та поверхневими мікроагрегатами стаціонарної фази. Коефіцієнт розподілу R між водною фазою та мікроагрегатами на поверхні сорбенту прирівнюється коефіцієнту його розподілу між водною фазою та міцелами.

Зміна мікрооточення компоненту при переході з рухомої фази у нерухому пов'язана приєднанням / відщепленням мономерів ПАР та органічного модифікатора за рівнянням:



У цьому рівнянні $x=l-p$, $y=n-q$, коефіцієнти x та y можуть приймати як негативними, так і позитивними, а індекси m та s вказують на рухому та нерухому

фази, відповідно.

Закон діючих мас для рівноваги, що розглядається, має вигляд:

$$K = \frac{[AR_pS_q]_s [R]^x [S]^y}{[AR_lS_n]_m}, \quad (3.6)$$

де

$[S]$ та $[R]$ – рівноважні молярні концентрації вільних мономерів ПАР та молекул органічного модифікатора у рухомій фазі,

$[AR_lS_n]_m$ та $[AR_pS_q]_s$ – рівноважні молярні концентрації сольобілізованого та сольватованого компонента відповідно,

K – константа закону діючих мас.

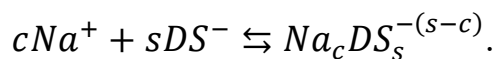
Відомо, що коефіцієнт ємності дорівнює відношенню кількості речовини компонента у сорбованому та вільному станах та може бути виражений через відношення рівноважних концентрацій компонента в двох фазах:

$$k = \frac{n(A)_s}{n(A)_m} = \frac{[AR_pS_q]_s}{[AR_lS_n]_m} \varphi. \quad (3.7)$$

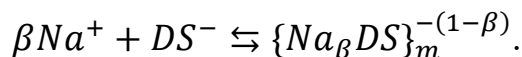
Відношення концентрацій сольватованого та сольобілізованого компонента можна виразити з рівняння 3.6:

$$\frac{[AR_pS_q]_s}{[AR_lS_n]_m} = K [R]^{-x} [S]^{-y}. \quad (3.8)$$

Для отримання кінцевої моделі утримування необхідно розглянути рівновагу міцелоутворення в розчині ПАР та описати цей процес з точки зору закону діючих мас. Наприклад, для ДСН ця рівновага описується наступним рівнянням, в якому аніон ПАР показано як DS^- , аніонну міцелу як $Na_c DS_s^{-(s-c)}$ при $s > c$, коефіцієнт s дорівнює числу агрегації, а відношення стехіометричних коефіцієнтів c/s є ступенем зв'язування протийонів:



Якщо цей вираз записати для мономера ПАР в міцелі, отримаємо рівновагу:



Активності іону ПАР та протийону у міцелярному розчині пов'язані рівнянням закону діючих мас [115,116], яке набуває наступного вигляду:

$$\log a(DS^-) + \beta \log a(Na^+) = const \quad (3.9)$$

У розбавлених розчинах це рівняння можна записати у концентраційній формі через рівноважні молярні концентрації вільних додецилсульфат іонів та протийонів, причому $[DS^-]=KKM$:

$$\log [DS^-] + \beta \log [Na^+] = const. \quad (3.10)$$

З урахуванням рівняння 3.10 та розподілу органічного модифікатору R між міцелою, так само, як між поверхневим агрегатом сорбенту, та водною фазою можна отримати головне рівняння цієї моделі:

$$\begin{aligned} \log k = const - x \log c_R + y\beta \log c_s + \\ + x \log(1 + (P - 1)\bar{v}(c_s - KKM)) + y\beta \log(1 - \beta), \end{aligned} \quad (3.11)$$

де

$$const = y \log K' + \log K + \log \varphi,$$

c_R та c_s – загальні концентрації органічного модифікатора та ПАР у рухомій фазі, відповідно,

P – коефіцієнт розподілу R між водою та міцелярною псевдо фазою,

K' – константа, що описує рівновагу міцелоутворення.

Автори роботи [5] вказують на добру кореляцію між змінними $\beta \log c_s$ та $\beta \log(1 - \beta)$, що дозволило значно спростити головне рівняння моделі

утримування 3.11 до наступного виразу [120]:

$$\log k = a + b \log c_s + c \log c_R. \quad (3.12)$$

Ефективність розділення в міцелярній рідинній хроматографії. До головних обмежень МРХ у порівнянні з ВЕРХ відносять низькі ефективність та елююючу силу. Низька ефективність МРХ пов'язана: з поганою змочуваністю гідрофобної нерухомої фази водною рухомою фазою; з слабким масопереносом між міцелою, водною та нерухомою фазами; з динамічною модифікацією стаціонарної фази за рахунок адсорбції ПАР. Внесок кожного фактору у сумарне розмивання хроматографічної зони у МРХ може бути описаний наступним рівнянням [121, 122]:

$$\begin{aligned} \sigma_{tot}^2 = & \sigma_{inj}^2 + \sigma_{det}^2 + \sigma_{eddy}^2 + \sigma_{dif,mp}^2 + \sigma_{dif,sp}^2 + \sigma_{mt,sp}^2 + \\ & + \sigma_{mt(interstitial)}^2 + \sigma_{mt(intaparticle)}^2, \end{aligned} \quad (3.13)$$

де

σ_{tot}^2 – загальна дисперсія, що характеризує сумарне розмивання зони,

σ_{inj}^2 – дисперсія, що пов'язана з введенням зразка,

σ_{det}^2 – дисперсія, що пов'язана з детектуванням,

σ_{eddy}^2 – дисперсія, що пов'язана з вихровою дифузією (дифузією Едді) (анізотропією потоку),

$\sigma_{dif,mp}^2$ – дисперсія, що пов'язана з дифузією компонента в рухомій фазі,

$\sigma_{dif,sp}^2$ – дисперсія, що пов'язана з дифузією компоненту в нерухомій фазі (прищепленому шарі, що модифіковано ПАР),

$\sigma_{mt,sp}^2$ – дисперсія, що пов'язана з міжфазовим масопереносом,

$\sigma_{mt(interstitial)}^2$ – дисперсія, що пов'язана з масопереносом у рухомій фазі між порами,

$\sigma_{mt(intaparticle)}^2$ – дисперсія, що пов'язана з масопереносом у застійній рухомій фазі всередині пор.

Для практичного розрахунку ефективності розділення у МРХ зручно використовують рівняння Нокса [122,123]:

$$h = Av^{1/3} + \frac{B}{v} + Cv, \quad (3.14)$$

де

h – приведена висота еквівалентна теоретичній тарілці,

A , B та C – коефіцієнти, що характеризують анізотропію потоку між зернами сорбенту, поздовжню дифузію та масообмін відповідно,

v – приведена лінійна швидкість потоку рухомої фази.

В свою чергу приведені h та v розраховують за формулами 3.15 та 3.16:

$$h = \frac{H}{d_p}, \quad (3.15)$$

де

H – висота еквівалентна теоретичній тарілці,

d_p – середній діаметр зерна сорбенту.

$$v = \frac{ud_p}{D_m}, \quad (3.16)$$

де

u – лінійна швидкість потоку рухомої фази,

D_m – коефіцієнт дифузії сорбату у рухомій фазі.

Адсорбція ПАР стаціонарною фазою призводить до зменшення об'єму пор, площі поверхні нерухомої фази та її проникності. Крім цього виникнення заряду на поверхні нерухомої фази веде до відштовхування міцел, що обмежує проникнення їх у пори звичайного розміру (8–20 нм) [122]. Всі ці процеси призводять до збільшення коефіцієнту A у рівнянні 3.14. З іншого боку, при адсорбції ПАР збільшуються товщина органічної шару сорбенту та в'язкість у зоні адсорбції. Все це призводить до зменшення масопереносу у самій нерухомій фазі та між фазами, а відповідно й збільшує значення коефіцієнта C у рівнянні 3.14. Причому, коефіцієнт дифузії сорбату у нерухомій фазі залежить від природи сорбату та збільшується з

збільшенням його гідрофобності. Треба зазначити, що дуже гідрофобні сорбати переносяться з міцели безпосередньо у стаціонарну фазу, уникаючи водну позаміцелярну фазу, в якій вони погано розчинні [103, 108]. Зменшення коефіцієнта дифузії сорбатів при включенні в міцели викликає ріст значення коефіцієнту B у рівнянні Нокса [103].

Для покращення ефективності розділення та форми піку в міцелярну рухому фазу додають невелику кількість органічного модифікатору, підвищують температуру колонки або варіюють прищеплений шар стаціонарної фази: прищеплений радикал та щільність прищеплення.

Доданки коротко- та середньоланцюгових спиртів сприяють десорбції ПАР з сорбенту, конкуруючи з останніми за місця на стаціонарній фазі, таким чином покращуючи ефективність розділення, а також зменшуючи час утримування компонентів. Вибір відповідного органічного розчинника в МРХ залежить від полярності аналіту. Для полярних компонентів суттєво короткого часу утримування (до 20 хв) можна досягти з *n*-пропанолом, *i*-пропанолом або ацетонітрилом [108, 124]. Для неполярних або з великою спорідненістю до сорбованого ПАР компонентів більш сильні розчинники *n*-бутанол або *n*-пентанол потрібні.

Автори роботи [125] вважають, що збільшення ефективності гібридних елюентів пов'язана з можливими змінами у структурі самої стаціонарної фази від брилоподібної до щіткової, що також може покращувати міжфазний масоперенос.

З іншого боку, відомо, що органічні розчинники зменшують полярність та в'язкість рухомої фази та змінюють структуру міцел. Органічні розчинники можуть змінювати характеристики міцел, такі як *ККМ* та число агрегації ПАР [108]. В присутності великої кількості спиртів міцелоутворення може зовсім не відбуватися. Цікаво, що таку ситуацію використовують у ще одному різновиді ВЕРХ – субміцелярній рідинній хроматографії [126]. Практично, кількість доданків органічного модифікатору лімітується його розчинністю. Відомо, що кількість органічного розчинника, при якій ще зберігаються міцели, складає: 15 % для пропанолу та ацетонітрилу, 10 % для бутанолу та 6 % для пентанолу [127].

Замість спиртів для підвищення ефективності розділення та збільшення

елюючої сили автори роботи [128] пропонують додавати до міцелярної рухомої фази коротколанцюгові карбонові кислоти. В той час, як у роботі [122] для підвищення ефективності у рухому фазу, що містила за об'ємом 95 % 15 ммоль/л ДСН та 3 % *n*-бутанолу, додавали 2 % триетиламіну. За рахунок блокування залишкових силанольних груп взаємодією з аміногрупою триетиламіну окрім підвищення ефективності ще зменшується й розмивання заднього фронту хроматографічного піку.

Покращення хроматографічної ефективності та форми піків досягається при підвищенні температури. Це досягається за рахунок зменшення константи розподілу сорбата між міцелою та об'ємом розчину (K_2 , рис. 3.2), а, відповідно, зменшення частки сорбата, що зв'язаний з міцелою ПАР у рухомій фазі. Все це призводить до зменшення анізотропії потоку (коефіцієнт A у рівнянні Нокса 3.14) [103]. Зменшення значень коефіцієнта C з підвищенням температури пов'язане з зменшенням адсорбції ПАР на стаціонарній фазі та зростанням швидкості міжфазного масообміну [103]. Також збільшується коефіцієнт дифузії компоненту у нерухомій фазі (рівняння 3.13) за рахунок текучості прищеплених алкільних ланцюгів та адсорбованої ПАР [103], що також відображається в зменшенні коефіцієнта C у рівнянні 3.14. Однак, значення складової повздовжньої дифузії (коефіцієнт B , рівняння 3.14) зростають з підвищенням температури як за рахунок зменшення в'язкості основної частини розчинника, так і за рахунок переходу частини сорбату з міцели у об'єм розчину [103]. Автори цієї ж роботи зазначили також, що вплив швидкості потоку на ефективність при різних температурах залежить від гідрофобності сорбату.

Окрім використання гібридних рухомих фаз та підвищення температури колонки для збільшення елюючої сили автори робіт [121,122] пропонують використовувати широкопористі сорбенти (≥ 30 нм). Збільшення розмірів пор сприяє кращому проникненню міцел ПАР у пори, де утримується сорбат, а, відповідно, сприяє переміщенню компонента у рухому фазу та зменшенню параметрів утримування. З іншого боку автори вказують, що для таких сорбентів повинна збільшуватися й адсорбція ПАР на прищепленій нерухомій фазі, що не є

добрим з точки зору ефективності розділення. Широкопористі прищеплені сорбенти по суті мають нижчу специфічну площу поверхні ($\text{м}^2/\text{г}$), ніж фази з маленькими порами [122]. Стаціонарні фази з нижчою специфічною площею поверхні в елюентах з обмеженою кількістю ПАР (з концентрацією менше 10 ммоль/л) більш схильні до адсорбції останньої. Але в умовах МРХ з концентраціями ПАР в елюенті від 25 до 75 ммоль/л (достатня кількість ПАР) різниця між широкопористими сорбентами та сорбентами з маленькими порами відносно адсорбції ПАР нівелюється [122].

До збільшення ефективності хроматографічного розділення призводить використання сорбентів з короткими прищепленими алкільними радикалами, таких як С 3, С 4 прищеплені фази, для яких спостерігається значно менша адсорбція ПАР [122, 129].

Селективність міцелярної рідинної хроматографії. Головними факторами, що впливають на селективність хроматографічного розділення, є: тип та концентрація ПАР, природа та концентрація органічного модифікатора, природа нерухомої фази, іонна сила та кислотність рухомої фази.

Змінюючи заряд та довжину алкільного ланцюга ПАР, можна впливати на селективність розділення. Як було показано раніше (розд. 1.1.2.2), модифікування прищепленої фази ДСН призводить до збільшення полярності нерухомої фази та формує поверхневий негативний заряд. В той час, як при модифікуванні прищепленого сорбенту ЦТАБ формується позитивно заряджена, менш полярна та більш гідрофобна, ніж для ДСН, поверхня. В роботі [103] вказано, наприклад, що для слабких кислот, ванілінів, характерно утворення водневих зв'язків з негативно зарядженим шаром головних груп ДСН, що призводить до покращення селективності їх розділення у порівнянні з ЦТАБ-модифікованими сорбентами.

Збільшення концентрацій ПАР та органічного модифікатора у елюенті призводить до збільшення його елююючої сили [103]. Однак, вплив цих двох параметрів на селективність розділення може бути значно різним [103]. У роботі [130] при розділенні дигідропіридинів на С 18-прищепленій фазі спостерігали вплив збільшення концентрації ПАР на механізм утримування аналітів. Трьохрівноважний

розподіл компонентів замінювався безпосереднім їх переносом з міцели у стаціонарну фазу.

Підвищення селективності розділення з додаванням органічних розчинників пов'язують з існуванням конкурентного розподілу у МРХ та унікальною можливістю міцел солюбілізувати окремо молекули сорбатів та органічних розчинників [103]. В цій роботі також вказується, що міцели та органічний модифікатор конкурують за взаємодію з сорбатами, що впливає на утримання та селективність.

Залежність утримування від об'ємної частки органічного модифікатора запропоновано описувати рівнянням [131]:

$$\ln k = -S_{hyb}\phi + \ln k_0, \quad (3.17)$$

де

S_{hyb} – параметр сили розчинника,

ϕ - об'ємна частка органічного модифікатору,

k_0 - уявний (екстрапольований) коефіцієнт ємності компонента у чистому міцелярному елюенті.

Параметр S_{hyb} розраховують за формулою:

$$S_{hyb} = S_s - S_m, \quad (3.18)$$

де

S_s та S_m – параметри, що характеризують чуттєвість до зміни розподілу сорбату з об'єму розчину у нерухому фазу та у міцели зі зміною ϕ .

Параметр S_m та, відповідно, S_{hyb} залежать від концентрації міцел. Для двох сорбатів a та b при концентраціях органічного модифікатору ϕ_1 та ϕ_2 в елюенті справедливим є наступне рівняння [103]:

$$\ln \alpha_2 - \ln \alpha_1 = -(S_{hyb}^b - S_{hyb}^a)(\phi_2 - \phi_1). \quad (3.19)$$

Комбінування трьох останніх рівнянь дозволяє отримати рівняння 3.20, що описує зміну селективності розділення сорбатів a та b в залежності від вмісту органічного модифікатору:

$$\ln \alpha = (dS_m - dS_s)\phi + \ln \alpha_0, \quad (3.20)$$

де

$\alpha = k_b/k_a$ - коефіцієнт селективності при умові $k_b > k_a$,

dS_m та dS_s – різниця в S_m та S_s для двох сполук a та b ,

α_0 – коефіцієнт селективності у чистому міцелярному елюенті.

Відповідно до рівняння 3.20 селективність розділення лінійно залежить від вмісту органічного розчинника у елюенті та монотонно збільшується (зменшується) в залежності від співвідношення dS_m та dS_s для двох сорбатів.

Цікавим також є рівняння, що показує вплив концентрацій міцел та органічного розчинника на рівноваги у хроматографічній системі, що відображається на селективності розділення. Ці рівняння можна отримати, якщо перетворити рівняння утримування 3.1 або 3.3:

$$\alpha = \left(\frac{P_{SW}^b}{P_{SW}^a} \right) / \left(\frac{K_{MW}^a [M] + 1}{K_{MW}^b [M] + 1} \right) = \frac{\alpha_{SW}}{\alpha_{MW}}, \quad (3.21)$$

де

α_{SW} – параметр, що характеризує селективність розподілу у нерухому фазу,

α_{MW} – параметр, що характеризує селективність зв'язування компонентів з міцелою.

Наприклад, P_{SW} та K_{MW} зменшуються з збільшенням концентрації i -пропанолу, однак, ступінь цього зменшення для різних сорбатів різна, це й призводить до зміни селективності [103]. При фіксованій концентрації органічного модифікатору з зростанням концентрації міцел параметр α_{MW} зменшується швидше, ніж α_{SW} , який не залежить від $[M]$, – за рахунок цього збільшується селективність розділення [103].

Доданки спиртів у міцелярні елюенти значно змінюють розподіл компонентів між міцелою та водною фазою, яка стає більш полярною. З іншого боку спирти знижують кількість сорбованої на поверхні сорбенту ПАР та сольватують поверхню стаціонарної фази. Треба зазначити, що принцип вибору селективності розчинника за трикутником Снайдера, що прийнятий у звернено-фазовій ВЕРХ, у МРХ не працює [132].

Параметр S_{hyb} відображає ступінь сольватації поверхні прищепленої нерухомої фази органічним розчинником, положення молекул сорбатів та органічного розчинника в міцелах. Відповідно, цей параметр залежить від природи органічного модифікатора, а також від природи сорбата та ПАР [103]. У роботі [131] було встановлено, що для 14 ароматичних сполук різних класів у міцелярній фазі ЦТАБ, модифікованої метанолом, *i*-пропанолом та *n*-бутанолом, значення S_{hyb} збільшується в ряду від метанолу до *n*-бутанолу. Більші значення цього параметру для *n*-бутанолу показують, що цей спирт краще взаємодіє з міцелою та більш конкурентоспроможний, ніж метанол, у конкуренції з міцелою за сорбат. Таким чином, взаємодія сорбатів з міцелою зменшується з збільшенням гідрофобності спирту. Ця залежність яскраво спостерігається для гідрофобних компонентів, які сильно пов'язані з міцелою та менш доступні для такого полярного розчинника, як метанол. Порядок зміни значення S_{hyb} від природи спирту для елюентів на основі ДСН був ідентичним [103].

Основними факторами при оптимізації умов розділення в МРХ є концентрації ПАР та органічного модифікатора, що одночасно впливають на утримування сорбатів [103].

Вплив кислотності елюенту на селективність хроматографічного розділення обумовлено різними вторинними рівновагами у рухомій фазі та зміщенням констант іонізації сорбатів, що спричинені ПАР [103,114]. Викликані ПАР зміщення pK_a не обов'язково призводять до збільшення селективності. Для сполук, що мають різні значення pK_a та різну гідрофобність, міцели впливають на обидва параметри [103].

Вплив природи стаціонарної фази (довжини вуглеводневого ланцюгу та функціональних груп) на селективність розділення розглядається через різну

адсорбцію ПАР. При використанні фторированих сорбентів спостерігалась більша селективність розділення та менший час аналізу у порівнянні з алкільними фазами [122]. З елюентами на основі ДСН спостерігалось краще розділення гідрофільних сорбатів, так як ПАР утворює гідрофільний негативно заряджений шар на поверхні сорбенту. При розділенні з елюентами, що містили катіонні ПАР, утворювалась більш гідрофобна поверхня сорбенту, а тому найкращих результатів розділення гідрофільних компонентів було досягнуто при високих концентраціях ПАР, коли вигідні взаємодії сорбат – міцела [103]. На ціанопропільній нерухомій фазі спостерігалась сильна адсорбція як ДСН, так і ЦТАБ, за рахунок взаємодії між полярними головними групами ПАР та нітрільними групами, а, відповідно, збільшувався й час утримування деяких іоногенних сполук [103].

Вплив іонної сили на селективність розглядають як вплив збільшення концентрації міцел у елюенті, оскільки відомо, що доданки солей знижують *ККМ* ПАР.

Подальший розвиток хроматографічних методів аналізу пов'язаний з пошуком нових за своєю хімією та параметрами сорбентів [122], нових ПАР [133], використанням інших за спирти органічних модифікаторів [122, 128], розробкою нових методик аналізу в переважній більшості, звісно, фармацевтичних препаратів та біологічних рідин [134, 135], а також використанням хроматографії для оцінки та прогнозування біологічної поведінки речовин [106]. Окремо треба зазначити бурхливий розвиток моделювання утримування та оптимізації умов розділення у хроматографії, а також вивчення залежності структура – утримування [136, 137].

3.2 Термодинамічні основи розподілу в двофазних системах і хроматографічного утримування, зв'язок між константою зв'язування і константою розподілу

Якщо прийняти, що при визначенні констант рівноваги і факторів утримування в хроматографії концентрації розподілюваної речовини досить малі і коефіцієнт активності (γ) наближається до одиниці, то можна отримати наступне

рівняння для константи розподілу [138]:

$$K = \frac{[A]^I \gamma_A^I}{[A]^{II} \gamma_A^{II}} \cong \frac{[A]^I}{[A]^{II}} \quad (3.22)$$

де

$[A]$ – рівноважна концентрація речовини А у відповідній фазі.

Оскільки процес хроматографічного розділення базується на численних актах перерозподілу речовини між рухомою і стаціонарною фазою, то фактор утримування є безпосередньо пов'язаним із константою розподілу речовини між стаціонарною і рухомою фазою та відношенням об'єму стаціонарної фази до об'єму рухомої фази:

$$k = \frac{n(A)_s}{n(A)_m} = K \frac{V_s}{V_m} \quad (3.23)$$

де

V_s та V_m – об'єм стаціонарної та рухомої, відповідно

Найбільш універсальним та широко застосованим вважається лінійна залежність вільної енергії сольватації (LSER, linear solvation energy relationship).

$$SP = const + eE + sS + aA + bB + v \quad (3.24)$$

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;

e, s, a та b – коефіцієнти моделі

Надлишок молярної рефракції та об'єм МакГована знаходять шляхом обчислень, решта параметрів визначається експериментально, зазвичай хроматографічним методом.

Таким чином, властивості двофазних і хроматографічних систем можна порівнювати, зіставляючи коефіцієнти лінійних залежностей енергій сольватації за винятком вільного члена рівняння (3.24), який при моделюванні хроматографічних даних буде включати відношення об'єму стаціонарної фази до об'єму рухомої фази [91].

3.3 Параметри розподілу та утримування тестових речовин у різних системах. Дескриптори лінійних залежностей енергій сольватації

Для побудови моделей потрібні набори даних, які описують системи, подібні до досліджуваних. Також набір має бути досить великим та включати речовини різних класів. Було обрано двофазні системи з водною та гідрофобною фазами та систему «міцелярна псевдофаза ДСН – вода», як найбільш досліджену.

У табл. 3.1 і 3.2 наведено константи розподілу речовин в істинних двофазних системах і ультрамікрогетерогенній системі «міцелярна псевдофаза ДСН – вода». Було обрано два набори тестових речовин, досліджені в інших наукових роботах кафедри хімічної метрології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Перший складався з 33 органічних речовин, що належать до різних класів. Другий – з 6 лікарських препаратів класу бета-блокаторів та 3 бензодіазепінів. Також у набір були включені сполуки, для яких раніше були визначені константи зв'язування міцелярною псевдофазою ДСН [139]. Умовні скорочення назв речовин зазначені в Розділі 2.

На жаль, літературні дані про константи розподілу тестових речовин у різних двофазних системах є неповними та не описують розподіл всіх речовин у всіх двофазних системах. (табл. 3.1). Найбільш вивченими виявилися системи: «октан-1-ол – вода» (31 значення для 33 речовин), «міцелярна псевдофаза ДСН – вода»

(30 значень), «гептан – вода» (20 значень) та «хлороформ – вода» (16 значень) (табл. 3.2) Але, наприклад, характеристики розподілу для системи «тетрахлорметан – октанол» відомі лише для 7 речовин із тестового набору, чого недостатньо для побудови адекватної моделі. Діапазон зміни значень констант розподілу досить широкий, наприклад, для системи «октан-1-ол – вода» мінімальне значення логарифма константи розподілу – $-0,17$, а максимальне значення – $5,52$, для системи «гептан – вода» $-3,14$ і $4,11$, відповідно.

У табл. 3.3 наведено фактори утримування тестових речовин в умовах міцелярної рідинної хроматографії з рухомими фазами на основі ДСН та пентан-1-олу, бутан-1-олу, бутанової або пентанової кислотами в якості модифікатора, а також значення дескрипторів для побудови лінійних залежностей енергій сольватації. Модель, побудована на даному наборі тестових речовин, характеризується межами застосування, що наведені в табл. 3.4.

У табл. 3.5 представлено кореляційну матрицю для дескрипторів тестових речовин. Статистично значущі коефіцієнти кореляції між дескрипторами E і S ($R = 0,62, p = 2 \cdot 10^{-4}$), а також E та V ($R = 0,55, p = 1 \cdot 10^{-3}$) є закономірними, оскільки E і S характеризують полярність молекули, а кореляція між E і V пояснюється функціональним зв'язком між ними [38,140]. [13].

Таблиця 3.1

Значення логарифмів констант розподілу тестових речовин у двофазних системах і системі «міцелярна псевдофаза ДСН – вода»

Речовина	$\log K(\text{«фаза 1 – вода»})$					
	Октанол	ДСН	Гептан	Циклогексан	Гексан	Диетиловий етер
135B	3,42 [141]	–	4,05 [142]	–	–	–
1CLAC	–	1,54	$-3,14$ [143]	–	–	0,40 [24]
1E4NB	2,94 [144]	2,63 [145]	–	–	–	–
23DCP	3,15 [146]	2,58 [147]; 2,52 [148]; 2,57 [149]; 2,52 [150]	–	–	–	–

Речовина	logK(«фаза 1 – вода»)					
	Октанол	ДСН	Гептан	Циклогексан	Гексан	Диетиловий етер
25DCP	3,06 [146]	2,52 [147]; 2,39 [148]; 2,46 [148]; 2,73 [149]	–	–	1,27 [142]	–
26DCP	2,64 [146]	2,33 [147]; 2,56 [149]	–	–	–	–
2NA	1,73 [151]	1,62 [152]	0,25 [142]	–0,70 [142]	0,20 [142]	1,95 [24]
2NP	1,73 [141]	2,09 [153]; 2,17 [149]; 2,15 [149]	1,40 [142]	1,45 [142]	1,39 [142]	2,18 [24]
34DCP	3,33 [146]	2,78 [147]; 2,70 [149]	–	–	–	–
35DCP	3,62 ([146])	2,58 [147]; 2,60 [154]; 2,63 [155]; 2,59 [155]; 2,70 [148]; 2,82 [148]; 2,60 [149]	–	0,48 [142]	–	–
3CLAC	–	3,12	–2,63 [142]	–	–	2,70 [24]
3CP	2,47 [141]	1,58 [4]	–0,08 [142]	0,08 [142]	–0,07 [142]	2,10 [143]
3NP	2,00 [141]	2,07 [149], 2,10 [149]	–1,40 [142]	–1,22 [142]	–1,30 [142]	2,19
4CP	2,44 [141]	2,10 [156]; 2,12 [154]; 2,35 [157]; 2,20 [155]; 2,09 [155]; 2,22 [148]; 2,28 [148]; 2,32 [158]; 3,0 [159]	–0,10 [142]	0,08 [142]	–0,10 [142]	2,22 [143]
4NP	1,91 [141]	1,82 [160]; 1,45 [161]; 2,03 [153]; 1,89 [4]; 1,81 [154]; 1,89 [149]; 1,93 [149]	–2,00 [142]	–1,70 [142]	–2,00 [142]	2,03 [24]
AN	2,10 [141]	2,15 [158]; 1,49 [154]; 2,07 [162]; 2,15 [158]	2,10	2,02 [142]	–0,02 [142]	2,46 [24]

Речовина	logK(«фаза 1 – вода»)					
	Октанол	ДСН	Гептан	Циклогексан	Гексан	Диетиловий етер
В	2,03 [141]	2,01 [156]; 1,93 [4]; 1,30 [163]; 1,99 [4]	2,22 [142]	2,70 [142]	2,45 [142]	–
EtOOH	–0,17 [24]	–	–2,90 [143]	–	–	–0,34 [24]
PrOOH	0,33 [24]	1,00 [139]	–2,14 [143]	–	–	0,23 [24]
BuOOH	0,79 [24]	1,28 [139]	–0,96 [143]	–	–	0,67 [24]
PtOOH	1,39 [24]	1,56 [139]	–	–	–	1,24 [24]
HeOOH	1,92 [24]	2,02 [139]	0,24 [143]	–	–	1,95 [24]
CB	2,84 [9]	1,89 [163]; 2,52 [164]; 2,63 [4]	2,92 [142]	–	3,00 [165]	–
EB	3,15 [9]	2,78 [156]; 2,23 [152]	3,43 [142]	4,40 [142]	–	–
FLU	4,18 [141]	3,11 [152]	–	–	–	–
HB	5,52 [9]	–	–	–	–	–
NAPH	3,59 [141]	4,12 [166]; 2,53 [152]; 2,46 [163]	–	–	–	–
ONA	1,79 [141]	2,23 [145]	–	–	–	–
PB	4,90 [9]	3,96 [156]	4,11 [142]	4,40 [142]	–	–
PH	1,48 [141]	1,66 [158]; 1,64 [154]; 0,96 [163]; 1,60 [4]; 1,61 [167]; 1,51 [167]; 1,30 [154]; 1,47 [154]; 1,59 [162]; 1,78 [168]; 1,68 [169]; 1,60 [159]	–0,70 [142]	–0,66 [142]	–0,70 [142]	1,61 [24]
PHEN	4,46 [141]	4,48 [154]; 3,79 [152]	–	–	–	–
PX	3,15 [141]	3,05 [154]; 2,27 [152]; 2,81 [157]	–	–	–	–
T	2,73 [141]	2,42 [156]; 2,11 [154]; 1,85 [152]; 1,77 [163]; 2,48 [170]	2,75 [142]	3,12 [142]	2,99 [142]	–

Значення логарифмів констант розподілу тестових речовин у двофазних системах

Речовина	logK («фаза 1 – вода»)								
	Хлороформ	Бензол	Олія	Окта-деценол	Толуол	Тетрахлор-метан	Ксилен	Пентан-1-ол	Бутан-1-ол
135B	–	–	–	–	–	–	–	–	–
1CLAC	–1,35 [143]	–1,52 [24]	– 1,10 [24]	–	–	–	–	0,54 [171]	–
2NA	2,13[24]	1,79 [24]	–	1,15 [24]	1,64 [24]	1,08 [24]	–	–	–
2NP	2,54[24]	2,33 [24]	–	–	2,28 [24]	2,07 [24]	2,30 [24]	–	1,60 [24]
3CLAC	0,04 [171]	–	–	–	– 0,15 [171]	– 0,97 [171]	–	2,48 [171]	–
3CP	1,02 [143]	–	–	1,76 [24]	–	–	1,04 [172]	–	–
3NP	0,41 [24]	0,40 [24]	–	–	–	–	–	–	1,79 [24]
4CP	1,01 [143]	–	–	2,02 [24]	–	–	0,97 [172]	–	–
4NP	0,17 [24]	0,07 [24]	–	–	–	–	–	–	–
AN	1,33 [24]	1,00 [24]	– 0,12 [24]	–	0,10 [24]	0,25 [24]	0,18 [24]	–	–

Речовина	logK («фаза 1 – вода»)								
	Хлороформ	Бензол	Олія	Окта-деценол	Толуол	Тетрахлор-метан	Ксилен	Пентан-1-ол	Бутан-1-ол
B	2,80 [143]	–	2,22 [24]	–	–	–	2,56 [172]	2,20 [173]	2,24 [173]
EtOOH	– 1,56 [24]	–1,95 [24]	– 1,55 [24]	–0,66 [24]	– 1,90 [24]	–2,20 [24]	–1,92 [24]	–0,03 [24]	0,08 [24]; – 0,56 [173]
PrOOH	– 0,79 [24]	–1,21 [24]	– 0,83 [24]	–0,09 [24]	– 1,34 [24]	–1,70 [24]	–1,28 [24]	0,46 [24]	0,49 [24]
BuOOH	– 0,27 [24]	–0,65 [24]	– 0,28 [24]	0,46 [24]	– 0,82 [24]	– 1,02[24]	–0,78 [24]	1,01 [24]	0,96 [24]
PtOOH	0,33 [24]	–0,07 [24]	0,45 [24]	1,65 [24]	– 0,20 [24]	–	–0,33 [24]	1,47 [24]	1,38 [24]
HeOOH	0,95 [24]	0,65 [24]	0,83 [24]	–	0,78 [24]	–	0,34 [24]	2,04 [24]	1,88 [24]
CB	3,46 [143]	–	–	–	–	–	3,25 [172]	–	–
EB	–	–	–	–	–	–	–	–	3,07 [173]
FLU	–	–	–	–	–	–	–	4,32 [173]	4,26 [173]
NAPH	–	–	–	–	–	–	4,03 [172]	3,32 [173]	3,47 [173]

Речовина	logK («фаза 1 – вода»)								
	Хлороформ	Бензол	Олія	Окта-деценол	Толуол	Тетрахлор-метан	Ксилен	Пентан-1-ол	Бутан-1-ол
РН	0,38 [24]	0,38 [24]	0,78 [24]	1,21 [24]	0,25 [24]	-0,42 [24]	0,16 [24]; 0,132 [172]	1,50 [24];	-
PHEN	-	-	4,60 [24]	-	-	-	-	4,53 [173]	4,45 [173]
T	3,41 [143]	-	-	-	-	-	-	2,64 [173]	2,66 [173]

Таблиця 3.3

Логарифми факторів утримування і дескриптори лінійних залежностей енергій сольватації тестових речовин

Речовина	logk (0,1 SDS 3% 1-PtOOH)	logk (0,10 SDS 3% PtOH)	logk (0,15 SDS 5% BuOOH)	logk (0,15 SDS 5% BuOH)	E	S	A	B	V	Посилання*
135B	1,45	1,37	1,33	1,29	0,649	0,520	0,000	0,190	1,139	
1CLAC					0,427	1,030	0,790	0,350	0,587	
1E4NB	1,09	1,04	0,96	0,94						
23DCP	0,73	0,80	0,65	0,66	0,960	0,940	0,480	0,200	1,020	[174]
25DCP	0,79	0,89	0,70	0,75	0,960	0,880	0,560	0,180	1,020	[174]
26DCP	0,72	0,78	0,62	0,65	0,900	0,900	0,380	0,240	1,020	[174]
2NA	0,54	0,44	0,43	0,36	0,970	1,420	0,000	0,360	1,090	[175]
2NP	0,72	0,67	0,64	0,59	1,015	1,050	0,050	0,370	0,949	[176]
34DCP	0,82	0,89	0,72	0,75	1,020	1,140	0,850	0,030	1,020	[174]

Речовина	logk (0,1 SDS 3% 1- PtOOH)	logk (0,10 SDS 3 % PtOH)	logk (0,15 SDS 5 % BuOOH)	logk (0,15 SDS 5 % BuOH)	E	S	A	B	V	Посилання*
35DCP	0,90	1,00	0,82	0,85	1,020	1,100	0,830	0,000	1,020	[175]
3CLAC					0,524	1,210	1,010	0,260	0,832	[177]
3CP	0,64	0,71	0,56	0,59	0,909	1,060	0,690	0,150	0,898	[174]
3NP	0,36	0,45	0,30	0,36	1,050	1,570	0,790	0,230	0,949	[178]
4CP	0,62	0,67	0,55	0,55	0,915	1,080	0,670	0,200	0,898	[177]
4NP	0,35	0,42	0,25	0,31	1,070	1,720	0,820	0,260	0,949	[174]
AN	0,96	0,91	0,85	0,82	0,708	0,750	0,000	0,290	0,916	[175]
B	1,05	1,02	0,95	0,93	0,610	0,520	0,000	0,140	0,716	[175]
EtOOH					0,227	0,600	0,550	0,430	0,465	[179]
PrOOH					0,235	0,600	0,540	0,430	0,606	[179]
BuOOH					0,241	0,600	0,540	0,420	0,747	[179]
PtOOH					0,247	0,600	0,540	0,410	0,887	[179]
HeOOH					0,251	0,600	0,540	0,390	1,028	[179]
CB	1,34	1,28	1,23	1,19	0,718	0,650	0,000	0,070	0,839	[175]
EB	1,22	1,18	1,09	1,07	0,613	0,510	0,000	0,150	0,998	[177]
FLU	1,50	1,43	1,37	1,33	1,588	1,030	0,000	0,200	1,357	[178]
HB	1,64	1,49	1,58	1,47	0,591	0,500	0,000	0,150	1,562	[175]
NAPH	1,34	1,29	1,21	1,18	1,340	0,920	0,000	0,200	1,085	[175]
ONA	0,48	0,44	0,40	0,36	1,180	1,370	0,300	0,360	0,990	[180]
PB	1,57	1,46	1,50	1,42	0,594	0,520	0,000	0,140	1,421	[178]
PH	0,19	0,27	0,17	0,21	0,850	0,690	0,600	0,300	0,775	[175]
PHEN	1,50	1,44	1,36	1,34	2,055	1,290	0,000	0,260	1,454	[178]
PX	1,37	1,31	1,24	1,21	0,613	0,520	0,000	0,160	0,998	[177]
T	1,24	1,19	1,11	1,09	0,601	0,520	0,000	0,140	0,857	[181]

* посилання наведено на джерело з інформацією про дескриптори лінійних залежностей енергій сольватації.

Таблиця 3.4

Межі застосування моделі

	E	S	A	B	V
Мінімум	0,591	0,5	0	0	0,716
Максимум	2,055	1,72	0,85	0,37	1,562

Таблиця 3.5

Коефіцієнти кореляції між дескрипторами лінійних залежностей енергій сольватації для 26 тестових речовин

	E	S	A	B	V	LogK _{ow}
E	1,00					0,42
S	0,62	1,00				-0,10
A	-0,19	0,43	1,00			-0,38
B	-0,32	0,03	0,13	1,00		-0,67
V	0,55	0,10	-0,45	-0,39	1,00	0,86

3.3.1 Літературні дані про коефіцієнти лінійних залежностей енергій сольватації для обраних систем

Значна кількість робіт із побудови та валідації лінійних залежностей енергій сольватації дозволяє порівняти отримані коефіцієнти моделі з літературними даними. У табл. 3.6 представлено коефіцієнти для вивчених систем, наведені в літературі. Необхідно відзначити, що в задачу роботи не входило приведення всіх відомих коефіцієнтів лінійних залежностей енергій сольватації для кожної системи. Для двофазних систем у табл. 3.1 та 3.2 наведено результати останніх досліджень, а для системи «міцелярна псевдофаза ДСН – вода» – результати всіх відомих робіт.

3.3.2 Опис експериментальних даних лінійними залежностями енергій сольватації

Опис експериментальних даних лінійними залежностями енергій сольватації виявився задовільним для всіх систем. Значення квадратів коефіцієнтів кореляції знаходяться в межах від 0,86 до 0,99. Значення квадратів коефіцієнтів кореляції, отримані за процедурою leave-one-out (R^2_{cross}), для систем: «октан-1-ол – вода», «гептан – вода», «міцелярна псевдофаза ДСН – вода», «гексан – вода», «хлороформ – вода», «бензол – вода», «бутан-1-ол – вода» та «пентан-1-ол – вода», досить високі, що говорить про адекватну прогнозувальну здатність моделей.

Таблиця 3.6

Літературні дані про коефіцієнти лінійних залежностей енергій сольватації для різних систем

Розчинник (рухома фаза)	<i>const</i>	<i>e</i>	<i>s</i>	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>v</i>	Посилання
Октанол	-0,034	0,490	-1,048	-0,028	-4,229	4,219	[182]
ДСН	0,54	–	-0,58	-0,37	-1,65	3,02	[183]
	1,20	0,54	-0,40	-0,13	-1,58	2,79	[160]
	-0,62	0,32	-0,57	-0,08	-1,84	3,25	[184]
	-1,87	–	-0,25	-0,16	-1,79	4,00	[185]
	1,327	0,366	0,407	-0,126	-1,977	2,981	[186]
Гептан	0,325	0,670	-2,061	-3,317	-4,733	4,543	[182]
Циклогексан	0,159	0,784	-1,678	-3,740	-4,929	4,577	[182]
Гексан	0,361	0,579	-1,753	-3,599	-4,764	4,344	[182]
Діетиловий етер	–	–	–	–	–	–	–
Хлороформ	0,327	0,157	-0,391	-3,191	-3,437	4,191	[182]
Бензол	0,142	0,464	-0,588	-3,099	-4,625	4,491	[182]
Олія	–	–	–	–	–	–	–
Толуол	0,143	0,527	-0,720	-3,010	-4,824	4,545	[182]
Тетрахлорметан	0,260	0,573	-1,254	-3,558	-4,588	4,589	[182]
м-Ксилен	0,122	0,377	-0,603	-2,981	-4,961	4,535	[172]
о-Ксилен	0,083	0,518	-0,813	-2,884	-4,821	4,556	[172]
п-Ксилен	0,166	0,477	-0,812	-2,939	-4,874	4,532	[172]

Продовження таблиці 3.6 Розчинник (рухома фаза)	<i>const</i>	<i>e</i>	<i>s</i>	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>v</i>	Посилання
Пентанол	0,080	0,521	-1,294	0,208	-3,908	4,208	[182]
Бутанол	0,152	0,438	-1,177	0,096	-3,919	4,122	[182]
ДСН-пентанол	–	–	–	-0,204	-0,500	0,258	[187]
0,05 М ДСН, 5 % бутан-1-олу (Колонка С18)	–	0,32	-0,56	-0,46	-1,60	1,45	[188]
0,14 М ДСН, 3 % бутан-1-олу (Колонка С8)	0,91	0,53	-0,40	-0,28	-0,81	0,67	[189]

У той же час, як і слід було очікувати, невизначеність коефіцієнтів рівняння (3.3) збільшується, а значення R^2_{cross} швидко зменшується із зменшенням числа експериментальних точок, використаних для побудови моделей (табл. 3.7). Отримані моделі абсолютно незадовільно описують розподіл в олії, октадеценолі, толуолі, тетрахлорметані та ксилені. Це пов'язано з малим набором даних для побудови моделі та перенавчанням моделі. Також у цих наборах є речовини з близькими значеннями дескрипторів, які при навчанні моделі фактично виступають однією точкою з набору даних [13].

Таблиця 3.7

Коефіцієнти рівняння (3.3), отримані для різних систем із використанням експериментальних даних, представлених у табл. 3.1, а також значення коефіцієнтів кореляції (R^2) між розрахованими і літературними значеннями коефіцієнтів (табл. 3.3)

	<i>const</i>	<i>e</i>	<i>s</i>	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>v</i>	<i>n</i>	R^2 / R^2_{cross}	R^2 для даних джерела
Октан-1-ол	0,17 (0,18)	0,51 (0,13)	-0,92 (0,15)	0,09 (0,12)	-4,36 (0,26)	3,84 (0,15)	31	0,99/0,98	0,994

	const	<i>e</i>	<i>s</i>	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>v</i>	<i>n</i>	R^2 / R^2_{cross}	R^2 для даних джерела
ДСН	0,36 (0,36)	0,43 (0,25)	-0,63 (0,29)	-0,05 (0,21)	-1,71 (0,49)	2,59 (0,37)	26	0,89/0,75	0,96 0,96 0,92 0,72 0,88
Гептан	0,74 (0,64)	1,34 (0,67)	-2,38 (0,53)	-2,87 (0,40)	-5,24 (1,06)	3,70 (0,53)	20	0,98/0,91	0,97
Циклогексан	3,69 (2,03)	-0,68 (3,19)	-1,92 (1,24)	-2,69 (1,12)	-6,16 (3,00)	2,15 (1,37)	13	0,93/0,59	0,66
Гексан	0,74 (1,76)	7,45 (2,86)	-2,52 (0,84)	-4,06 (0,83)	- 11,22 (2,42)	-0,18 (2,64)	12	0,94/0,78	0,46
Диетиловий етер	0,27 (1,68)	-4,83 (2,63)	-0,04 (0,67)	-0,17 (0,62)	-0,03 (0,92)	0,27 (1,68)	15	0,86/0,61	-
Хлороформ	1,01 (0,75)	0,12 (0,74)	-0,57 (0,59)	-2,33 (0,43)	-5,85 (1,18)	3,68 (0,83)	18	0,94/0,88	0,87
Бензол	-5,36 (1,26)	2,84 (0,59)	-1,29 (0,37)	-0,66 (0,39)	4,69 (2,26)	4,36 (0,52)	12	0,98/0,89	$3,7 \cdot 10^{-3}$
Олія	0,14 (1,51)	1,79 (1,29)	-2,73 (2,08)	1,31 (1,53)	-7,38 (4,30)	4,01 (1,54)	10	0,93/0,03	-
Октадеценол	-9,35 (6,28)	1,14 (1,10)	0,74 (1,74)	4,80 (3,10)	6,00 (7,49)	5,66 (0,90)	8	0,98/0,01	-
Толуол	-8,55 (2,15)	3,19 (0,94)	-0,43 (0,70)	1,01 (0,73)	7,46 (3,52)	4,95 (0,96)	10	0,95/0,48	0,01

	const	e	s	a	b	ν	n	R^2/ R^2_{cross}	R^2 для даних джерела
Тетрахлорметан	-6,31 (4,50)	2,66 (1,65)	-0,49 (1,54)	-0,21 (1,41)	4,98 (6,52)	3,87 (3,62)	8	0,93/0,015	$1,5 \cdot 10^{-4}$
Ксилен	0,33 (1,50)	1,54 (1,47)	-1,04 (2,16)	-1,95 (1,03)	-5,35 (2,36)	3,06 (1,62)	13	0,90/0,49	0,90 0,91 0,91
Пентанол	3,71 (0,32)	-4,90 (0,65)	-0,11 (0,40)	0,54 (0,48)	-0,16 (0,29)	0,0 (0,29)	13	0,99/0,74	0,87
Бутанол	3,26 (0,23)	-4,28 (0,39)	0,53 (0,31)	-1,64 (0,31)	1,12 (0,25)	0,65 (0,21)	13	0,99/0,81	0,94
0,10 М ДСН, 3 % пентанової кислоти	0,94 (0,12)	0,20 (0,08)	-0,18 (0,11)	-0,80 (0,09)	-2,37 (0,27)	0,68 (0,11)	25	0,96/0,93	–
0,10 М ДСН, 3 % пентан-1- олу	0,97 (0,12)	0,28 (0,08)	-0,26 (0,11)	-0,58 (0,09)	-2,31 (0,27)	0,57 (0,11)	25	0,95/0,91	–
0,15 М ДСН, 5 % бутанової кислоти	0,79 (0,11)	0,18 (0,08)	-0,23 (0,10)	-0,71 (0,08)	-2,17 (0,25)	0,72 (0,10)	25	0,97/0,93	–
0,15 М ДСН, 5 % бутан-1-олу	0,81 (0,12)	0,23 (0,08)	-0,26 (0,10)	-0,60 (0,09)	-2,16 (0,26)	0,64 (0,11)	25	0,96/0,91	–

При зіставленні коефіцієнтів рівняння (3.3), отриманих у даній роботі, і літературних даних видно, що при кількості експериментальних точок більше 20 спостерігається узгодження між отриманими даними та літературними. При меншій кількості точок, незважаючи на високі значення коефіцієнтів кореляції між прогнозованими та експериментальними значеннями коефіцієнтів розподілу, коефіцієнти рівняння (3.3) часто не узгоджуються з літературними даними. Це

підтверджується низькими значеннями квадратів коефіцієнтів кореляції між літературними даними та коефіцієнтами рівняння (3.3), отриманими в процесі роботи (див. $R^2_{\text{літ.}}$ в табл. 3.7). Для систем: «октан-1-ол – вода», «міцелярна псевдофаза ДСН – вода» та «гептан – вода», абсолютні значення коефіцієнтів лінійних залежностей енергій сольватації, розраховані з використанням обраних тестових речовин, відповідають літературним даним у межах невизначеності значень коефіцієнтів [190].

Аналіз графіків (рис. 3.3) залишків для хроматографічних систем: «октан-1-ол – вода», «гептан – вода», «міцелярна псевдофаза ДСН – вода», вказують на відсутність систематичних залежностей залишків від вимірних значень незалежної змінної, що говорить про адекватну описувальну спроможність побудованих моделей. Найменша розбіжність прогнозованих та експериментальних значень спостерігається для хроматографічних систем та системи: «октан-1-ол – вода», що, можливо, пов'язано з більш високою точністю їх визначення у літературних джерелах.

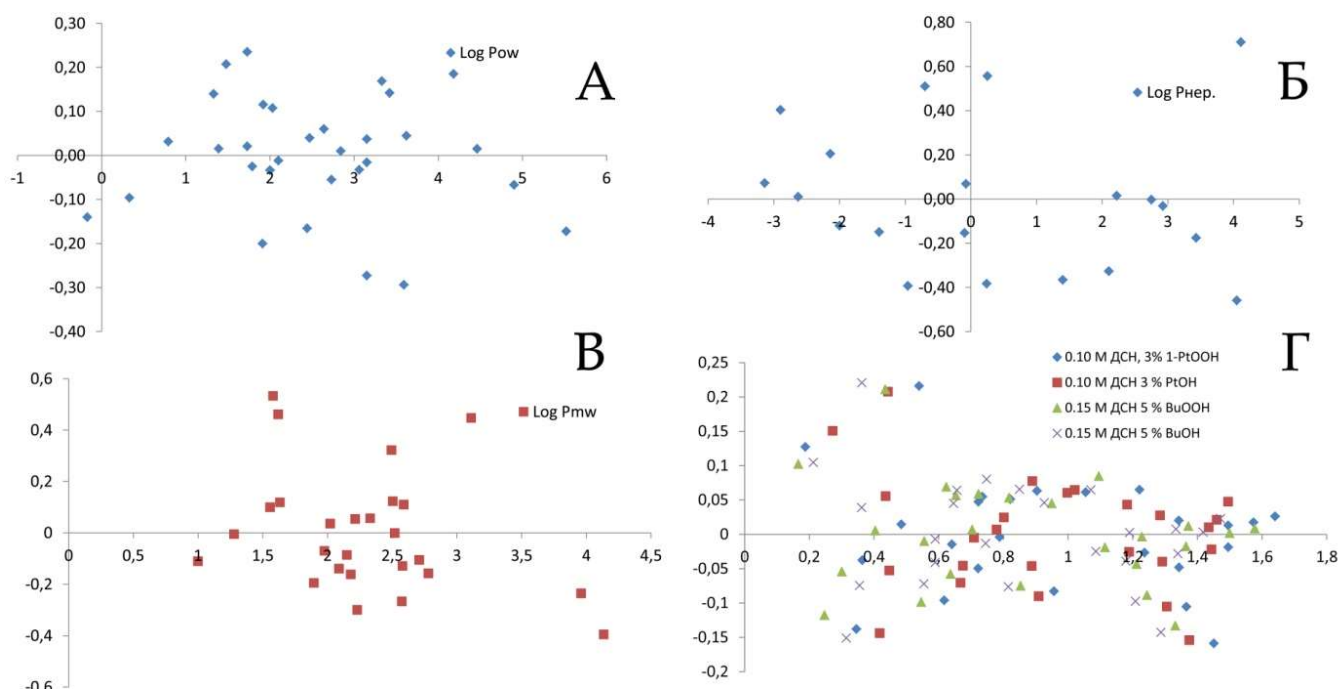


Рис. 3.3 Графіки залишків для прогнозованих та експериментальних значень логарифмів констант розподілу в системах: «октан-1-ол – вода» (А), «гептан – вода» (Б), «міцелярна псевдофаза ДСН – вода», і логарифмів факторів утримування для 4-х хроматографічних систем (Г)

3.3.3 Порівняння властивостей досліджених систем

На рис. 3.4 представлено гістограму коефіцієнтів рівняння (3.24) для міцелярних хроматографічних систем, двофазних систем: «октан-1-ол – вода», «гептан – вода» і «міцелярна псевдофаза ДСН – вода». Вони були обрані через достатню кількість відомих літературних даних. Вище було вказано, що при інтерпретації коефіцієнтів лінійних залежностей енергій сольватації необхідно враховувати що, по-перше, вони представляють різницю у властивостях двох фаз, а, по-друге, коефіцієнти a і b , характеризують різницю в основності та кислотності двох фаз, відповідно. При цьому негативні коефіцієнти вказують на зсув рівноваги розподілу в бік водної фази.

Аналізуючи гістограму (рис. 3.4), можна зробити висновок, що полярність гептану, октан-1-олу, міцелярної псевдофази ДСН, а також модифікованого компонентами рухомої фази октадецилсілікагелю в умовах МРХ, менша за полярність води (значення коефіцієнта s негативні). Дані висновки повністю відповідають відомим властивостям даних систем. При цьому, як і слід було очікувати, найбільша різниця в полярності двох фаз спостерігається для системи «гептан – вода». Цікаво, що різниця в полярності стаціонарної і рухомої фази в МРХ менша, ніж між міцелярною псевдофазою ДСН і водою, що, швидше за все, обумовлено близькою полярністю міцел у водній фазі і модифікованої мономерами ПАР поверхні стаціонарної фази, на якій формуються так звані геміміцели [190].

Найменшу здатність виступати донором ($b = -5,24$) та акцептором водневого зв'язку ($a = -2,87$) показує гептан, і відповідно речовини, здатні до утворення водневих зв'язків, переважно розподіляються у водну фазу. Низьку здатність виступати донором водневого зв'язку в порівнянні з водою показують всі модифіковані стаціонарні фази, а також октан-1-ол. Це пов'язано з відсутністю донорів водневого зв'язку в октадецилсілікагелю, аніонів ДСН, а також наявністю у кожної молекули води двох атомів Гідрогену, потенційно здатних бути донорами. Менша відмінність для розподілу у системі «міцелярна псевдофаза ДСН – вода» обумовлена наявністю гідратованої поверхні в міцелях ДСН. З іншого боку, здатність виступати акцептором водневого зв'язку виявилася практично однаковою

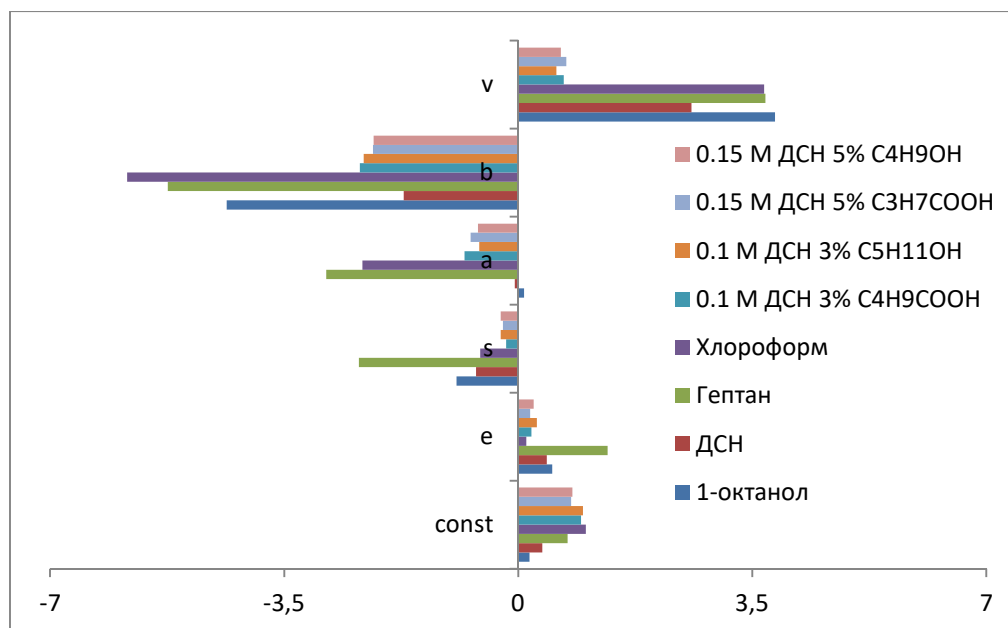


Рис. 3.4 Гістограма коефіцієнтів рівняння (3.24) для хроматографічних систем, систем: «октан-1-ол – вода», «гептан – вода» і «міцелярна псевдофаза ДСН – вода»

у води, октан-1-олу і міцелярної псевдофазі ДСН. Така схожість властивостей октан-1-олу і міцелярної псевдофазі ДСН може пояснювати кореляції між логарифмами констант розподілу в цих двох системах, встановлені для речовин-конгенериків [139]. Більша відмінність у здатності виступати акцептором водневого зв'язку спостерігається між стаціонарною і рухомою фазою в МРХ (рис. 3.4).

Коефіцієнт v враховує енергію, необхідну для утворення порожнини всередині фази. Він найбільш залежить від розміру молекули та стеричних факторів. Очевидно, що міжмолекулярні взаємодії між молекулами розчинника значно слабші в гептані, октан-1-олі, а також в гідрофобному ядрі міцели, ніж у воді, що сприяє розподілу великих гідрофобних молекул. Різниця між властивостями стаціонарної і рухомої фази в МРХ у цьому випадку менш виражена. Це можна пояснити значним внеском прямого розподілу гідрофобних речовин між міцелями рухомої фази і модифікованою стаціонарною фазою без переходу в об'ємну (водну) частину рухомої фази при хроматографічному процесі.

Більш детальне співставлення властивостей хроматографічних систем, в яких

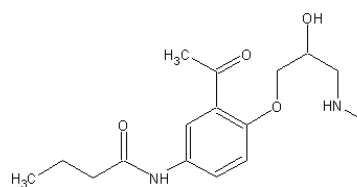
рухливі фази на основі ДСН модифіковані спиртами або кислотами, показує, що різниця в полярності стаціонарної і рухомої фази при використанні кислот в якості модифікаторів міцелярних елюентів нижча, ніж при використанні спиртів. Однак, утворення порожнин у стаціонарній фазі має більший енергетичний ефект при використанні кислотних модифікаторів, що сприяє більшому утримуванню гідрофобних речовин. Різниця в здатності стаціонарної та міцелярної рухомої фази, модифікованої спиртом або кислотою з однаковим числом вуглецевих атомів, виступати донором водневого зв'язку відсутня. У той же час присутність кислот у рухомій фазі збільшує різницю в здатності стаціонарної і рухомої фази бути акцептором водневого зв'язку. Загалом, незважаючи на схожість властивостей хроматографічних систем, модифікованих спиртами та кислотами, можна стверджувати, що селективність розділення речовин, яку вони забезпечують, повинна відрізнятися. Порівнюючи коефіцієнти рівняння (3.24) для хроматографічних систем, модифікованих пентан-1-олом/пентановою кислотою і бутан-1-олом/бутановою кислотою, можна зробити висновок, що їх абсолютні значення зменшуються зі збільшенням числа вуглецевих атомів у молекулі модифікатора, що сприяє зменшенню утримування речовин.

3.3.4 Вплив складу рухомої фази на рівняння LSER

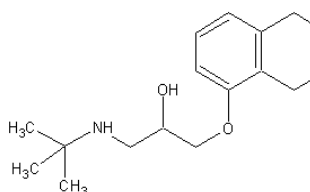
Для детального дослідження впливу концентрації ДСН та пентан-1-олу на коефіцієнти рівняння LSER використали набір тестових речовин, що складався з 9 лікарських препаратів: 3 бензодіазепінів та 6 бета-блокаторів. Дані речовини були раніше досліджені в процесі наукової роботи та для них були експериментально винайдені параметри хроматографічного розділення. У наборі представлено речовини з різною гідрофобністю: $\text{Log}K_{ow}$ знаходиться в межах від $-0,2$ до $3,2$. Дескриптори речовин із тестового набору лежать в межах застосування моделі або несуттєво ззовні від неї, що дозволяє застосовувати дану модель.

На рис. 3.5 наведено структурні формули бета-блокаторів (ацебуталол, надолол, атенолол, окспренолол, пропранолол, тімолол) та бензодіазепінів

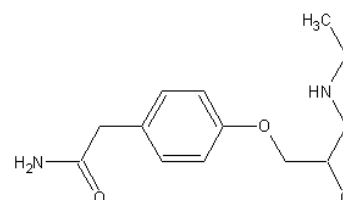
(нітразепам, діазепам, лоразепам). За умов хроматографічного розділення β -блокатори знаходились в катіонній формі з протонованим атомом Нітрогену, а бензодіазепіни — у нейтральній формі.



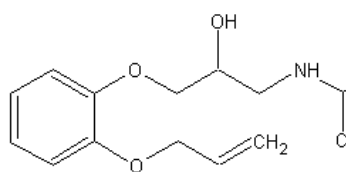
Ацебуталол



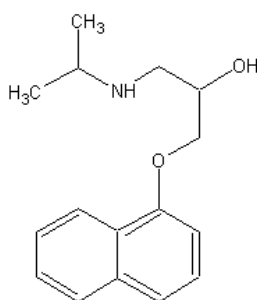
Надолол



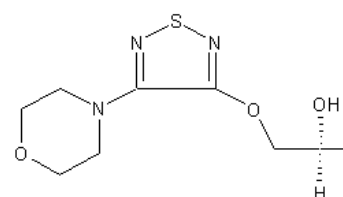
Атенолол



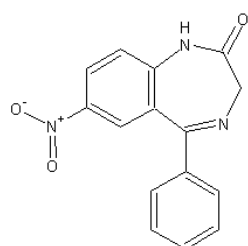
Окспренолол



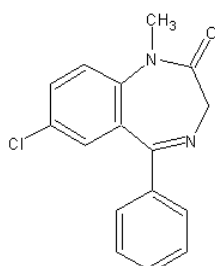
Пропранолол



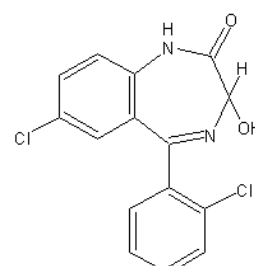
Тімолол



Нітразепам



Діазепам



Лоразепам

Рис. 3.5 Структури речовин тестового набору

Рухома фаза містила пентан-1-ол у концентрації 0,5–3,0 об. % або від 0,05 М до 0,25 М ДСН. За умов хроматографічного розділення (рН=6) бензодіазепіни перебували в нейтральній формі, а бета-блокатори – в катіонній. У табл. 3.8 та 3.9 наведено величини відносної зміни коефіцієнтів у порівнянні з вихідними, обчисленими для систем із мінімальним вмістом ДСН або модифікатора, відповідно.

Аналіз знаків коефіцієнтів моделі вказав, що найбільший внесок у збільшення утримування в МРХ вносить різниця у здатності до утворення порожнин у рухомій та стаціонарній фазах. Негативні значення коефіцієнтів e , s , a , b вказують на слабше

утримування полярних сполук, здатних до утворення водневих зв'язків. Такі висновки добре узгоджуються з відомими загальними закономірностями утримування аналітів модифікованою неполярною нерухомою фазою в процесі МРХ [191].

Таблиця 3.8

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

$c(\text{ДСН}), \text{M}$	$w(\text{C}_5\text{H}_{11}\text{OH}), \%$	$\Delta e, \%$	$\Delta s, \%$	$\Delta a, \%$	$\Delta b, \%$	$\Delta v, \%$	$\Delta \text{const}, \%$	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

Таблиця 3.9

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

$c(\text{ДСН}), \text{M}$	$w(\text{C}_5\text{H}_{11}\text{OH}), \%$	$\Delta e, \%$	$\Delta s, \%$	$\Delta a, \%$	$\Delta b, \%$	$\Delta v, \%$	$\Delta \text{const}, \%$	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

Зі збільшенням вмісту органічного модифікатора – пентан-1-олу коефіцієнт e зменшується, також спостерігається значне зниження вільного члену моделі LSER. Коефіцієнти s та a зростають, а коефіцієнти b та v залишаються майже незмінними. При цьому найбільший ефект спостерігається для вільного члену (змінюються на 48 %). Вільний член даного рівняння залежить від співвідношення об'ємів фаз з об'ємом міцелярної фази в чисельнику. Враховуючи більше за модулем значення вільного члену, в порівнянні з іншими коефіцієнтами, можна стверджувати, що саме зменшення вільного члену моделі LSER описує зменшення утримування при збільшенні концентрації органічного модифікатора. Відповідно до фізико-хімічного сенсу моделі LSER, вільний член при описі даних хроматографії має характеризувати утримування речовини, для якої усі параметри моделі LSER дорівнюють нулю. Також вільний член моделі LSER у випадку хроматографічних розділень описує: (i) схильність молекул тестової речовини до міжмолекулярних взаємодій, що задають нижню межу параметра моделі LSER; (ii) фазове відношення об'ємів стаціонарної та рухомої фази. Елюювання сполуки, що нездатна до міжмолекулярних взаємодій, можливо пояснити лише врахувавши можливість її вступу до ван-дер-Ваальсових взаємодій сполуки з нульовим значенням S , а також різницею об'ємів рухомої та стаціонарної фази.

При збільшенні вмісту модифікатора в рухомій фазі молекули модифікатора вбудовуються в стаціонарну фазу, частково замінюючи адсорбовані мономери ПАР, та вбудовуються в міцели ПАР рухомої фази, тим самим збільшуючи об'єм міцел та зменшуючи густину заряду на їх поверхні. Цей процес, відповідно до зміни $const$, приводить до зменшення відношення об'ємів стаціонарної до рухомої фази при зростанні вмісту органічного модифікатора. Експериментальне пряме дослідження даних процесів на сьогодні неможливе [192].

При зростанні вмісту ДСН, як і у випадку збільшення концентрації органічного модифікатора в рухомій фазі, спостерігається суттєве зменшення вільного члену рівняння LSER. Крім $const$, зменшуються також s , a , b , що описує збільшення різниці у полярності стаціонарної та рухомої фази. Якщо прийняти, що властивості поверхні стаціонарної фази після динамічної модифікації компонентами

міцелярної рухомої фази змінюються несуттєво при збільшенні вмісту ДСН у рухомій фазі, що підтверджується результатами інших авторів, можна стверджувати, що полярність рухомої фази збільшується за рахунок збільшення концентрації міцел ДСН. Цікаво, що коефіцієнт ν зростає, що говорить про більшу схильність рухомої фази до утримування більш гідрофобних сполук. Однак це збільшення не впливає на загальне зменшення утримування при збільшенні вмісту ПАР у міцелярному елюенті. Таке зростання параметра ν при зменшенні усіх інших коефіцієнтів, можливо, відбиває факт деякого нівелювання утримування гідрофільних та гідрофобних аналітів в умовах МРХ [193,194].

Висновки до розділу 3

Таким чином, лінійні залежності енергій сольватації дозволяють не тільки описувати, але і прогнозувати розподіл речовин при варіюванні типу двофазних та складу МРХ систем. Обраний в роботі набір тестових речовин дозволяє отримувати адекватні значення коефіцієнтів для лінійних залежностей енергій сольватації та інтерпретувати їх хімічний сенс. Чітко визначений фізико-хімічний сенс коефіцієнтів моделі дозволяє інтерпретувати та порівнювати властивості різноманітних систем, та робити висновки щодо основних механізмів взаємодій між аналітом та фазами в даних системах. Незважаючи на те, що лінійні залежності енергій сольватації досить точно описують експериментальні дані для різних систем, вивчених у роботі, їх використання вимагає експериментально визначати дескриптори для досліджуваних молекул. Тільки два з п'яти дескрипторів моделі можна розрахувати без використання експериментальних даних. Це значно утруднює використання лінійних залежностей енергій сольватації для прогнозування фізико-хімічних властивостей нових, ще не синтезованих речовин, або речовин, отриманих у невеликих кількостях.

Основні положення цього розділу викладено в публікаціях автора [13, 85,190,191,192,193,194].

РОЗДІЛ 4**АЛГОРИТМИ СТВОРЕННЯ МОДЕЛЕЙ «СТРУКТУРА –
ВЛАСТИВІСТЬ»: ЗАСТОСУВАННЯ ДО КОНСТАНТ РОЗПОДІЛУ В
ДВОФАЗНИХ ТА ПСЕВДОФАЗНИХ СИСТЕМАХ**

Кількісні залежності «структура – властивість» (quantitative – structure property relationships, QSPR) засновані на припущенні, що структура молекули, виражена через її електронні геометричні, стеричні, властивості має особливості, що пов'язані з хімічними, фізичними або біологічними властивостями, які можуть бути виражені як функція одного чи декількох числових дескрипторів молекули. Спроби побудови кількісних залежностей «структура – біологічна активність» почали робитися понад сторіччя тому [195]. Засновником сучасного QSAR, який вперше систематично досліджував можливість моделювання біологічної активності та хімічних властивостей молекул із використанням дескрипторів, вважають Ганча [196–198]. У роботі використано два основних методи для відбору дескрипторів та побудови залежностей: генетичний алгоритм та метод повного перебору.

4.1 Основи роботи генетичного алгоритму для побудови лінійних моделей

Серед великої кількості пошукових алгоритмів, не всі можуть бути використані для пошуку саме оптимального набору дескрипторів. Деякі методи взагалі його не потребують. Метод повного перебору може знайти достовірно оптимальне рішення за неоптимальний час та має резерви для оптимізації швидкісних параметрів. Генетичний алгоритм значно краще вирішує задачі на пошук гладкого екстремуму, проте задача селекції оптимальних дескрипторів не відноситься до цього класу. Так, заміна навіть одного дескриптора з типового набору розміром 5–10 елементів приводить до значної зміни описувальної спроможності набору. У той же час неможливо прогнозувати, який дескриптор з набору саме треба змінити для підвищення описувальної якості рівняння.

Саме через ці особливості було вирішено встановити можливості цих

алгоритмів для нових для них типів задач.

Мета еволюції – пошук пристосованих до даного середовища проживання організмів серед величезної кількості можливих комбінацій, відповідає одній з найважливіших технологічних і наукових задач – пошуку оптимального рішення. Тому генетичні алгоритми, в яких реалізуються методи, засновані на моделюванні еволюції, стали часто використовуватися при обробці великих масивів даних. Для опису генетичних алгоритмів застосовують біологічну термінологію. Так, хромосома – це впорядкована послідовність генів. Гени можуть розміщуватись в різних позиціях рядків, що називаються локусами хромосоми, та приймати різні значення, що мають назву алелі. У даному дослідженні хромосомою є набір дескрипторів, що складають собою рівняння залежності. Сукупність усіх можливих алелей — це перелік усіх можливих дескрипторів, тобто алель відповідає одному із дескрипторів. Виходячи з постановки задачі, всі алелі генотипу мають бути різні. У процесі розрахунку цілком можлива генерація хромосоми з повторюваними алелями, але їм приписується нульова пристосованість – для такого рівняння не можуть бути розраховані параметри регресії.

Пристосованість індивіду характеризується функцією пристосованості, яка приписує кожному індивіду деяку кількісну міру якості. Під терміном популяція розуміється деяка кількість одночасно існуючих індивідів незалежно від значення функції пристосованості у кожної з них. Індивідом є особина, представлена хромосомою, тобто рівнянням залежності «структура – властивість».

Робота генетичного алгоритму починається з генерації випадковим чином початкової популяції особин. Розмір популяції задається спочатку і не змінюється протягом роботи алгоритму. Типові значення розміру популяції – сотні або тисячі особин. На другому етапі роботи алгоритму відбираються найбільш пристосовані індивіди. Найпростішим алгоритмом відбору є пропорційний відбір за принципом рулетки (roulette-wheel selection), яка запускається n разів. Колесо рулетки має по одному сектору для кожного індивіду з популяції. Розмір i -ого сектора пропорційний величині $P(i)$, яка дорівнює відношенню пристосованості індивіда до сумарної пристосованості популяції. Такий алгоритм приводить до більш частого

обирання членів популяції з більш високою пристосованістю порівняно з особинами з низькою пристосованістю. На етапі кросовера n індивідів випадковим чином поділяються на $n/2$ пар, що набувають функцію батьків. Обирається точка розриву хромосом індивідів-батьків, за якою кожна батьківська хромосома розділяється на два сегменти. Потім, відповідні сегменти хромосом від різних батьків склеюються, утворюючи два генотипи особин-нащадків. Після завершення кросовера особини популяції піддаються мутації. З деякою заданою ймовірністю (типове значення ймовірності — десяті та одиниці відсотків) кожна алель хромосоми змінюється на випадково обрану з усіх можливих алелей. Після мутації та кросовера популяція замінюється новою, та таким чином завершується етап одного покоління. Робота генетичного алгоритму продовжується задане число поколінь, або до досягнення іншого критерію зупинки – рис. 4.1.

Слід відзначити, що крім описаних вище і використаних у даній роботі операторів відбору, кросовера і мутації в літературі застосовуються також цілий ряд інших, наприклад, турнірний відбір, елітні методи відбору і т.д. [199–203].

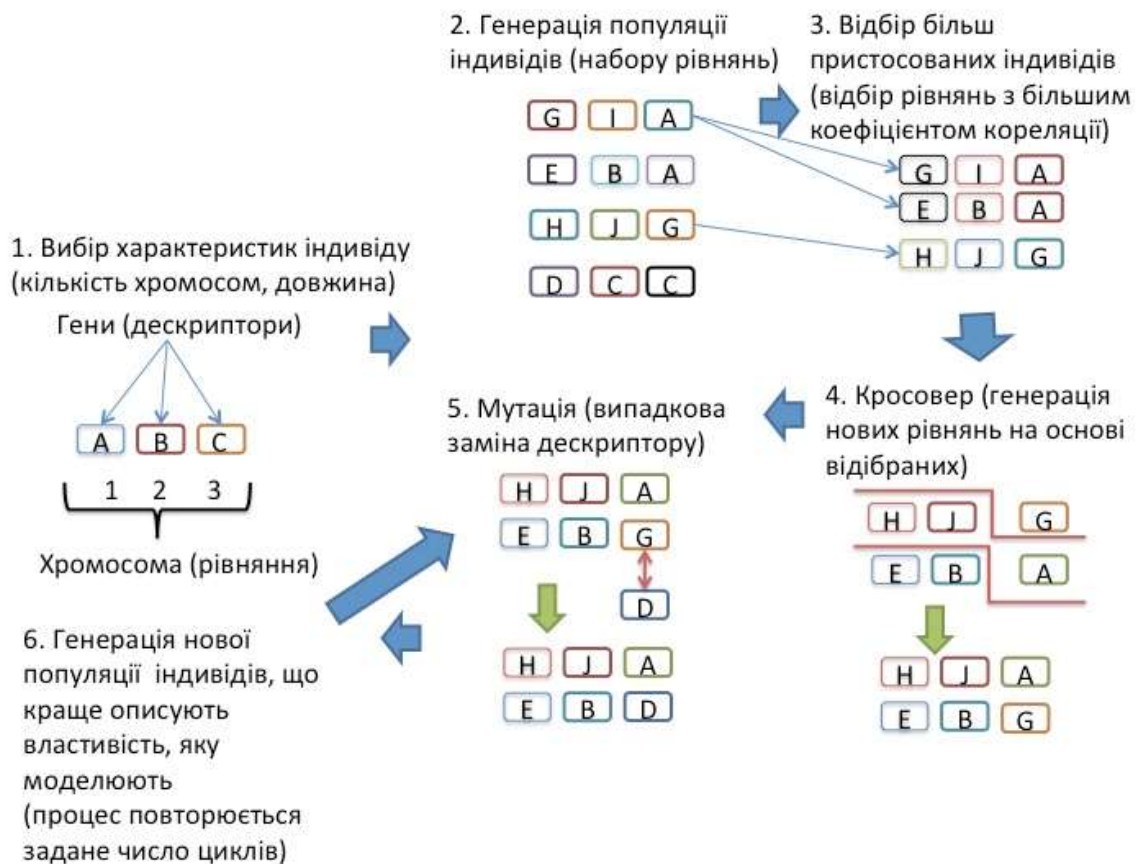


Рис. 4.1 Схема роботи генетичного алгоритму

Розглянемо приклад розрахунку однієї генерації генетичного алгоритму. Генотип представлений однією хромосомою з п'ятьма локусами, існує 5 дескрипторів, які позначені різними буквами. Популяція складається з 4 особин. Прогнозувальна властивість позначена як X . Коефіцієнти рівняння розраховуються на етапі оцінки якості рівняння, тому далі рівняння представлено лише як перелік дескрипторів.

$$X_i = aA_i + bB_i + cC_i$$

Коефіцієнти рівняння постійні для всіх тестових речовин, значення дескрипторів та прогнозованої величини специфічні для кожної з речовин. Прогнозувальна спроможність даного рівняння характеризується квадратом коефіцієнта кореляції між прогнозованими та експериментальними значеннями X .

На етапі синтезу вихідної генерації отримуємо відповідну кількість рівнянь-особин:

(G;I;A)

(E;B;A)

(H;J;G)

(D;C;C).

Наступним етапом розраховуються пристосованості даних особин:

(G;I;A) 0,55

(E;B;A) 0,45

(H;J;G) 0,50

(D;C;C) 0,0 — за умовами розрахунку рівняння мають складатися з різних дескрипторів, тому цей набір має нульову пристосованість і буде елімінований з подальших розрахунків.

Алгоритм може бути спрямований як на максимізацію, так і на мінімізацію критерію якості особини. У даному випадку проводиться максимізація критерію пристосованості.

Наступним етапом обираються пари батьківських особин методом рулетки. За

найбільшою імовірністю будуть обрані особини з високим значенням функції пристосованості:

(H;J;G) ; (E;B;A)

(G;I;A); (H;J;G).

Кількість пар має складати половину розміру популяції, одна і та ж сама особина може брати участь у декількох батьківських парах. Під час реального розрахунку на цьому етапі елімінується значна кількість особин із низькими значеннями критерію пристосованості.

Далі під час кросоверу для кожної пари батьківських особин обирається місце розриву хромосом для обміну їх половинками між особинами. Місце розриву однакове для кожної особини з однієї пари та може бути поза межами хромосоми, тобто в даному випадку розриву не відбувається, та геноми батьків переходять до нащадків без змін:

(H;J / G) ; (E;B / A) => (H;J;A) ; (E;B;G)

(/ G;I;A) ; (/ H;J;G) => (G;I;A) ; (H;J;G).

На етапі мутації один дескриптор міняється на інший, випадково згенерований:

(E;B;G) => (E;B;D)

Отримуємо такий стан популяції:

(H;J;A)

(E;B;D)

(G;I;A)

(H;J;G).

Генерацію завершено, отримана популяція може бути введена в ще один цикл роботи генетичного алгоритму. З великою імовірністю, пристосованість нових особин буде вища за попередні.

Для реалізації ГА було використано мову програмування Python (<https://www.python.org/>), бібліотеки NumPy (<http://www.numpy.org/>) та SciPy (<https://www.scipy.org/>).

4.2 Застосування оптимізованого методу повного перебору для побудови лінійних моделей

Як альтернативу досить специфічному для задач фізичної хімії генетичному алгоритму було використано значно оптимізований для отримання прийнятної швидкості роботи метод повного перебору.

Перебір всіх можливих комбінацій дескрипторів при пошуку мультипараметричних моделей є найбільш типовим методом, проте обчислювальна складність, потрібна для повного перебору всіх можливих комбінацій дескрипторів, зростає експоненціально при збільшенні числа дескрипторів у наборі, що в більшості реальних випадків приводить до необхідності використовувати занадто дорогі обчислювальні потужності.

Для проведення обчислень використовувався персональний комп'ютер під управлінням операційної системи Linux на базі процесору Pentium 4, що мав 2 Гб оперативної пам'яті. Для розроблення ПО було використано мову Python 2,7 (<https://www.python.org/>) та бібліотеку Numpy (<http://www.numpy.org/>). Розроблене ПО доступне за посиланням (<https://github.com/BubaVV/phd>).

Використане апаратне та програмне забезпечення дозволяє обчислювати близько 600 кореляцій однієї властивості з одним дескриптором за секунду. Таким чином, для задачі з пошуком рівняння, що описує одну властивість та складається з одного оптимального дескриптора з набору із 1000 можливих дескрипторів, наближений час розрахунку становить близько 2 секунд. Але вже для залежності, що містить два дескриптори, потрібно обрахувати близько $1000 \cdot 1000 / 2$ кореляцій, що потребує близько 14 хвилин. Додавання ще одного дескриптора створить $1000 \cdot 1000 \cdot 1000 / 6$ кореляцій. Потрібний час у такому разі становить близько трьох діб. Як відомо з регресійного аналізу, при подальшому збільшенні кількості дескрипторів час розрахунку зростає за експонентою, тобто для даної задачі на три порядки для кожного доданого дескриптора. Навіть теоретично можливе за рахунок оптимізації програмного забезпечення та використання більших обчислювальних потужностей збільшення швидкості розрахунку на один чи два порядки не вирішить

проблеми пошуку рівнянь, що складаються з 6–8 дескрипторів. Тому потрібно оптимізувати процес розрахунку. Більша частина кореляцій дуже погано описує властивість та може бути відкинута ще на етапі додавання дескриптора. Тому було обрано відкидання 80% найгірших кореляцій перед додаванням додаткового дескриптора. Зменшення відсотку відкидання при цьому не впливає на результати розрахунку, а лише на час виконання, тому це значення вважається оптимальним.

Для подальшого розгляду алгоритму треба визначитися з термінологією. У нашому випадку рівняння це певний набір дескрипторів. Коефіцієнти рівняння визначаються шляхом розрахунку лінійної регресії для даного набору дескрипторів та експериментальних значень властивості [204].

Наприклад, в процесі побудови залежностей отримано набір з 6 дескрипторів:
ALOGP; X1Sol; O–057; H–050; nHBonds; AMR.

На даному етапі утримаємося від обговорення фізико-хімічного сенсу даних дескрипторів. Дескриптор фактично являє собою деяку функцію від структури молекули. Програмне забезпечення дозволяє одночасно будувати залежності, що оптимально описують декілька властивостей речовин. Для трьох експериментальних систем отримаємо відповідно три рівняння:

система «хлороформ – газ»:

$$\log K = -0,66(0,04)ALOGP + 0,87(0,04)X1sol + 0,25(0,08)(O-057) + 0,38(0,05)(H-050) - 0,41(0,17)nHBonds + 0,078(0,006)AMR + 0,32(0,10); R = 0,96;$$

система «хлороформ – вода»:

$$\log K = 1,06(0,04)ALOGP + 0,08(0,04)X1sol - 1,03(0,08)(O-057) - 0,74(0,05)(H-050) + 0,96(0,17)nHBonds + 0,010(0,006)AMR + 0,20(0,08); R = 0,92;$$

система «октан-1-ол – вода»:

$$\log K = 1,04(0,04)ALOGP - 0,16(0,08)X1sol + 0,12(0,06)(O-057) - 0,12(0,03)(H-050) + 0,27(0,11)nHBonds + 0,028(0,01)AMR - 0,22(0,08); R = 0,95;$$

система «ДСН – вода»:

$$\log K = 0,61(0,10)A\text{LOGP} + 0,20(0,29)X1\text{sol} - 0,24(0,21)(O-057) - 0,11(0,15)(H-050) + 0,64(0,58)n\text{HBonds} + 0,03(0,4)AMR + 1,57(0,22); R = 0,96.$$

Одразу можна помітити, що запропонований метод коректно знаходить дескриптор, що описує розподіл саме в системі «октан-1-ол – вода», а також придатний для систем: «хлороформ – вода» та «хлороформ – газ».

Для розрахунку прогнозувальної властивості треба провести обчислення за даним рівнянням, виходячи зі значень дескрипторів для даної речовини, наприклад нафт-1-олу (Табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Значення дескрипторів для нафт-1-олу

Назва дескриптора	Значення дескриптора
ALOGP	2,471
X1sol	5,377
O-057	1
H-050	1
nHBonds	0
AMR	44,202

Таким чином, обчислене за отриманою моделлю значення логарифму розподілу для системи «октан-1-ол – вода» становить 2,73. При цьому експериментально визначене значення становить 2,84.

Якість рівняння визначається за величиною квадрату коефіцієнта кореляції R^2 для залежності «властивість – лінійна комбінація дескрипторів». Для побудови залежності, яка має одночасно описувати декілька експериментальних систем, використовувалися усереднені критерії якості опису, що базуються на R^2 для окремих систем.

Як критерій якості апроксимації декількох властивостей одним і тим самим рівнянням було обрано суму квадратів коефіцієнта кореляції для всіх властивостей. Тобто для наведеного вище прикладу критерій становить $0,96+0,92+0,95=2,83$. Підхід до обрання цього критерію досить суб'єктивний та залежить від конкретної мети розрахунку. У даному випадку критерій дозволяє дискримінувати рівняння, які мають низький коефіцієнт кореляції хоча б для однієї властивості. Перспективним є присвоєння ваги властивостям для пошуку середньозважених оптимальних рівнянь.

Суть оптимізації алгоритму полягала в покроковому збільшенні кількості дескрипторів у наборі на підставі відсіювання завідомо неоптимальних сполучень дескрипторів. Оптимізований алгоритм буде належати до алгоритмів прямого нечіткого пошуку (fuzzy forward search) [40]. Для переходу від набору з n дескрипторів до $(n + 1)$ виконували такі дії:

1. Формували всі можливі сполучення з n дескрипторів.
2. Отримували список сполучень сортується за якістю опису.
3. Зі списку виділяли m сполучень, що описують досліджувану характеристику з найбільшою точністю. Було використано значення m рівне 200, тому що подальше збільшення m не приводило до зміни результатів розрахунку, проте час розрахунку лінійно залежить від значення m . Для пошуку оптимального значення m було проведено пошук оптимального набору з 4 дескрипторів, що описують 4 властивості (константи розподілу для систем: «хлороформ – газ», «хлороформ – вода», «октанол – вода», та константу зв'язування речовини міцелами натрію додецилсульфату) на базі того самого набору тестових речовин та зменшеного набору з 1281 дескриптора з критеріями відкидання 50, 200 та 800. Слід зазначити, що оптимальне значення даного параметра лежить у досить широкому діапазоні та чутливе більше до порядку величини. Отримані результати співпадають для критерію відкидання 200 і 800, та відрізняються для 50. З десяти найоптимальніших наборів дескрипторів із критерієм 50 було знайдено лише один. Для подальшого обчислення було обрано критерій відкидання 200.
4. Формували всі можливі сполучення з набору з усіченого списку,

отриманого в п. 3 та одиничного дескриптора із списку всіх можливих дескрипторів. Отриманий список сполучень можна знову ввести в даний алгоритм.

Складність запропонованого алгоритму, і разом із тим час розрахунку, зростає практично лінійно зі збільшенням числа дескрипторів.

Дане дослідження базується на припущенні, що розподіл у різних двофазних системах має подібний механізм. У даному випадку доцільно моделювати процес розподілу на основі єдиного набору дескрипторів. Такий підхід аналогічний моделям LSER.

Додавання нових дескрипторів зупиняється, коли стандартне відхилення його коефіцієнта стає більшим за сам коефіцієнт. Можна вважати, що додавання нових дескрипторів за даною межею не приводить до поліпшення прогностичних властивостей моделі.

4.3 Оптимізація параметрів генетичного алгоритму

Функцією пристосованості особини, що являє собою лінійне мультипараметричне рівняння з наперед заданим числом параметрів, була сума квадратів коефіцієнтів кореляції між прогнозованими й експериментальними значеннями констант розподілу у системах: «газ – хлороформ», «вода – хлороформ» та «вода – октанол». Як критерій для зупинки роботи генетичного алгоритму використовували кількість генерацій, при якій протягом останніх 20% генерацій критерій пристосованості зростав не більше, ніж на 1%. Оптимальність вибору значення цього параметра можна просто та адекватно оцінити, аналізуючи графіки залежності величини критерію пристосованості найкращої особини популяції від номеру генерації. Графік наближено апроксимується функцією $P = P_{\max} - a/x$, де P — значення критерію пристосованості найкращої особини в генерації з номером x , P_{\max} — найбільше досяжне значення критерію пристосованості для даного набору даних, a — коефіцієнт, що характеризує швидкість зростання пристосованості за одну генерацію. Для такої функції характерне швидке зростання протягом перших

генерацій та майже горизонтальний хід з окремими підвищеннями після виходу на оптимальне значення чи близьке до нього. Замала кількість генерацій виглядає як графік, швидко зростаючий протягом усього розрахунку. У такому випадку алгоритм може бути зупинений ще до досягнення оптимального результату. У подальших дослідженнях для використаних наборів даних було використано 1000 генерацій.

Було проведено дослідження варіювання умов роботи генетичного алгоритму на його збіжність. Вплив імовірності мутації на хід еволюції спостерігали для даних щодо розподілу тестових речовин у системах «газ – хлороформ» і «вода – хлороформ». Використовувалися наступні значення ймовірності мутації: 0, 0,001, 0,01, 0,1, 0,5 і 1. Будувались залежності значення функції пристосованості для найбільш життєздатної особини даної генерації від номера генерації. Кожен індивід має одну хромосому з 10 локусами. На рис. 4.2 наведено результати трьох паралельних запусків алгоритму для різних значень імовірності мутацій та

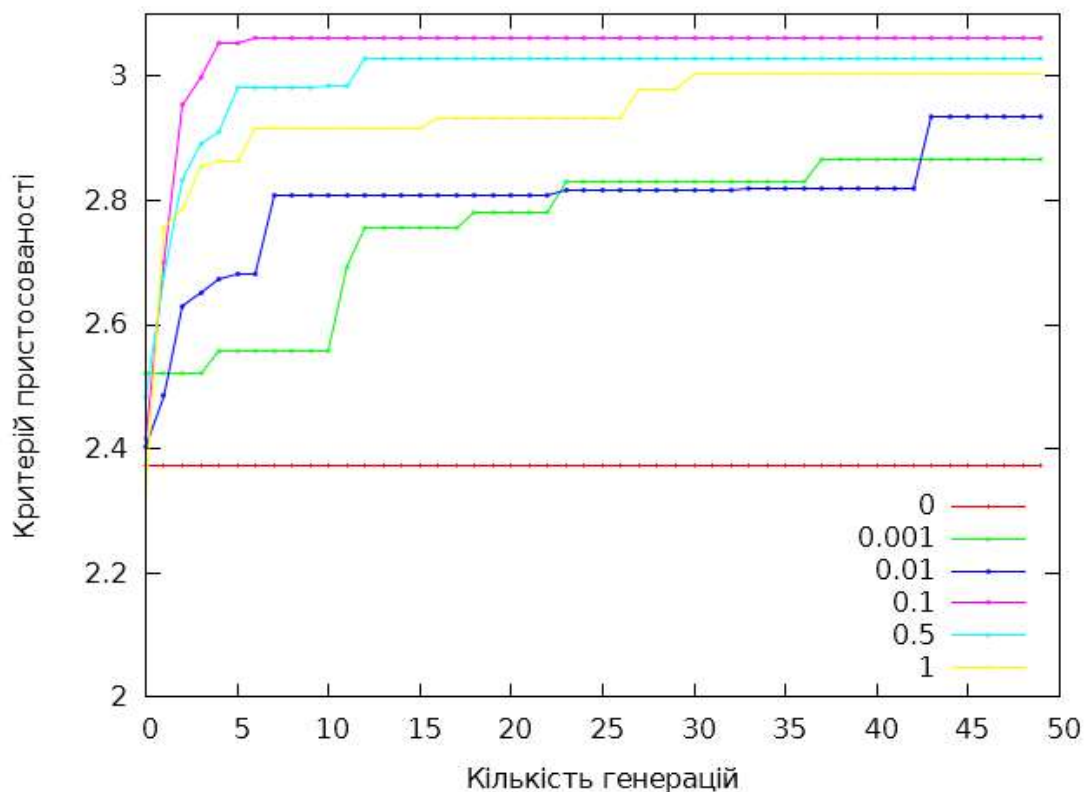


Рис. 4.2 Графік функції пристосованості для різних значень частоти мутації однакового значення числа індивідів, рівного 500, число генерацій задавали рівним 500. Отримані залежності для всіх значень імовірності мутацій вище нуля

відповідають класичним, і виглядають як більш-менш гладка лінія, яка наближається до оптимального рівня. При цьому спостерігається немонотонна залежність максимального для даного покоління значення функції пристосованості від імовірності мутацій з максимумом при значенні ймовірності близько 0,01.

Варіювання розміру популяції дає ефект, у цілому подібний варіюванню ймовірності мутації. Досліджувалися еволюції з ймовірністю 0,01 мутацій протягом 500 поколінь. Розміри популяції склали: 2000, 500, 200, 100, 50, 20 і 10 особин. На залежностях функції пристосованості індивіду від номера покоління спостерігається зростання, що стає більш різким при збільшенні розміру популяції. Геном кожної особини складався з однієї хромосоми з 10 локусами. Графіки наведені на рис. 4.3.

Беручи до уваги обчислювальні можливості та отримані залежності в якості оптимальних параметрів генетичного алгоритму були обрані розмір популяції 2000 і ймовірність мутацій 0,01.

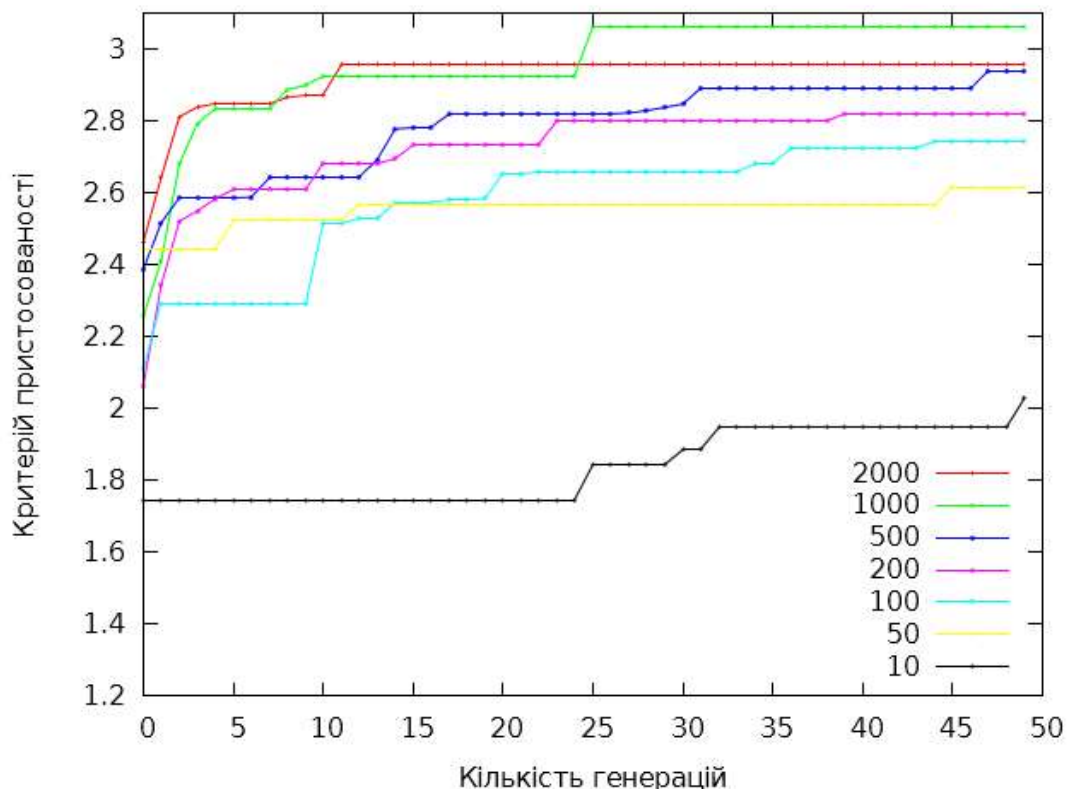


Рис. 4.3 Графік функції пристосованості для різного розміру популяції

Результати використання алгоритму для пошуку моделі яка описує розподіл речовин тестового набору в системах: «хлороформ – вода» і «октан-1-ол – вода» дозволяють побудувати адекватну модель. Як і під час оптимізації параметрів

генетичного алгоритму спостерігається швидке зростання функції пристосованості при збільшенні номера генерації. При цьому сума квадратів коефіцієнтів кореляції досягає 1,71.

У результаті роботи генетичного алгоритму було отримано набір з 200 моделей з достатньо високою якістю опису. R^2 для них знаходився в діапазоні від 0,83 до 0,90 у залежності від типу двофазної або міцелярної системи. Більшість з отриманих моделей відрізняються двома-трьома дескрипторами, які дають невеликий внесок в якість опису. На відміну від отриманих методом PLS моделей, які можуть мати кращу якість апроксимації, отримані лінійні моделі можуть бути інтерпретовані та зв'язані з певними фізико-хімічними властивостями речовин. Подальша селекція дескрипторів була проведена, спираючись на їх фізичний сенс та їх частоті входження до побудованих моделей. У роботі обрано оптимальну модель, що складається з 6 дескрипторів, включаючи емпіричні, та модель з 11 дескрипторів, що базується лише на неемпіричних дескрипторах. Відбір дескрипторів базувався на результатах роботи обох оптимізованих алгоритмів. Перевага надавалась дескрипторам, що представляють кількість структурних груп у молекулі. Наприклад, оптимальна 6-дескрипторна модель на основі емпіричних дескрипторів (ALOGP, BLTA96, nPyrazines, F01[C-O], X1Sol, nHBonds) має 3 спільні дескриптори (ALOGP, X1Sol, nHBonds) з найкращою моделлю, що отримана методом повного перебору. Дескриптори H-050 та X1Sol входять до 80 % найкращих моделей, побудованих генетичним алгоритмом, BLTA96 – приблизно в 70 % моделей, отриманих обома методами.

4.4 Вибір вихідного набору дескрипторів

Для побудови кількісних залежностей «структура – властивість» дуже часто використовують не тільки теоретичні дескриптори, що розраховуються лише на підставі структури молекули, але і так звані молекулярні властивості, такі, як логарифм розподілу в системі «октан-1-ол – вода», розчинність і т.д. Найчастіше ці молекулярні властивості являють собою значення, що розраховуються з

використанням багатопараметричних рівнянь, отриманих на підставі великого набору експериментальних даних. Отже, такі дескриптори вже не можуть вважатися цілком теоретичними. Тому в даній роботі за допомогою генетичного алгоритму й оптимізованого методу повного перебору ми спробували побудувати як моделі, що містять емпіричні молекулярні дескриптори, так і ті, що не містять їх.

Для обчислення значень дескрипторів було застосовано програмний пакет DRAGON 5,5 [205]. Він дозволяє обчислювати усі можливі для нього 3224 дескриптори, або лише потрібну їх частину. Використана тріальна версія даного пакета дозволяє обчислювати всі доступні дескриптори речовин, але обмежує зберігання результатів обчислень. Для побудови моделі з використанням емпіричних дескрипторів використовувався повний набір дескрипторів, за виключенням тривіальних та сильнокорельованих.

Альтернативним програмним забезпеченням для обчислення значень дескрипторів є PaDEL [206]. Актуальна версія PaDEL 2,21 може обчислити 1875 дескрипторів.

Перед обчисленням дескрипторів побудовані молекулярні структури було оптимізовано спочатку за алгоритмом MM2 [207], що швидко побудував відносно низькоенергетично конформацію молекули, а потім за алгоритмом PM3 [208], що спирається на напівемпіричне квантове моделювання електронних оболонок.

4.4.1 Моделі з використанням емпіричних дескрипторів (молекулярних властивостей)

Для пошуку дескрипторів, що формують залежність «константа розподілу – структура» речовини, було використано результати, отримані після декількох запусків генетичного алгоритму з оптимальними параметрами розміру популяції та ймовірності мутацій. Геном кожної особини складався з однієї хромосоми з 7 локусами. Набори моделей, отримані після запуску оптимізованого алгоритму повного перебору, також були застосовані для аналізу. Базуючись на отриманих результатах, було відібрано 6 дескрипторів, що дозволили з високою точністю

описати розподіл речовин у трьох системах. Для оцінки робастності отриманих моделей було обчислено критерій Q^2 для leave-one-out cross-validation. Межі застосування моделі наведено в табл. 4.2. Нижче наведено отримані рівняння зі значеннями коефіцієнтів кореляції між прогнозованими й експериментальними значеннями констант розподілу (у дужках наведено значення стандартного відхилення для коефіцієнтів) [209]:

система «хлороформ – газ»:

$$\log K = -0,66(0,04)A\text{LOGP} + 0,87(0,04)X1\text{sol} + 0,25(0,08)(\text{O}-057) + 0,38(0,05)(\text{H}-050) - 0,4(0,2)n\text{HBonds} + 0,078(0,006)\text{AMR} + 0,3(0,1); R^2 = 0,942; Q^2 = 0,938;$$

система «хлороформ – вода»:

$$\log K = 1,06(0,04)A\text{LOGP} + 0,08(0,04)X1\text{sol} - 1,03(0,08)(\text{O}-057) - 0,74(0,05)(\text{H}-050) + 1,0(0,2)n\text{HBonds} + 0,010(0,006)\text{AMR} + 0,20(0,08); R^2 = 0,858; Q^2 = 0,853;$$

система «октан-1-ол – вода»:

$$\log K = 1,04(0,04)A\text{LOGP} - 0,16(0,08)X1\text{sol} + 0,12(0,06)(\text{O}-057) - 0,12(0,03)(\text{H}-050) + 0,3(0,1)n\text{HBonds} + 0,028(0,01)\text{AMR} - 0,22(0,08); R^2 = 0,904; Q^2 = 0,898;$$

система «ДСН – вода»:

$$\log K = 0,6(0,1)A\text{LOGP} + 0,2(0,3)X1\text{sol} - 0,2(0,2)(\text{O}-057) - 0,1(0,2)(\text{H}-050) + 0,64(0,58)n\text{HBonds} + 0,03(0,4)\text{AMR} + 1,57(0,22); R^2 = 0,921; Q^2 = 0,902.$$

Таблиця 4.2

Межі застосування 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

Досить високі коефіцієнти кореляції моделі для трьох експериментальних систем підтверджують гіпотезу про подібний механізм розподілу речовин у них. Інтерпретація фізичного сенсу отриманих дескрипторів дозволяє керування процесом розподілу. Жоден із дескрипторів, що входять до моделі, не залежить від конформації молекули, а лише від її молекулярного графа та бруто-формули.

Для опису розподілу тестових речовин у двофазних системах найбільший внесок зробив дескриптор ALOGP – Ghose-Crippen octanol-water partition coefficient, запропонований Вісванадханом у 1993 році [210]. Це відповідає літературним даним. Дескриптор представляє значення константи розподілу в системі «октан-1-ол – вода», розраховане на підставі простих внесків атомів у коефіцієнт розподілу. При розрахунку враховуються атоми Карбону, Гідрогену, галогенів та гетероатоми. Внески атомів Гідрогену і галогенів залежать від гібридизації і ступеня окислення пов'язаного з ними атома Карбону, для атомів Гідрогену також враховується наявність гетероатома в α -положенні. В якості тестового набору використовувалося 893 речовини, коефіцієнт кореляції R^2 склав 0,856 [211].

Інші дескриптори, включені до рівняння:

$X1sol$ – solvation connectivity index $chi-1$ [212]

$$X1sol = \frac{1}{4} \cdot \sum_{b=1}^B \frac{(L_1 \cdot L_2)_b}{(\delta_1 \cdot \delta_2)_b^{0,5}}$$

де

B – кількість зв'язків у молекулі,

b – номер зв'язку,

L_1 та L_2 – головні квантові числа атомів, що утворюють зв'язок b ,

δ_1 та δ_2 – кількість зв'язків, утворена атомами, що утворюють зв'язок b .

При обчисленні не враховуються атоми Гідрогену та Флуору. Дескриптор описує дисперсійні взаємодії в речовині [212].

O-057 – phenol / enol / carboxyl OH atom-centred fragments [211] – кількість

гідроксильних груп, включаючи фенольні та енольні.

H-050 – H attached to heteroatom [211] – кількість атомів Гідрогену, приєднаних до гетероатомів.

nHBonds – number of intramolecular H-bonds (with N, O, F) – кількість внутрішньомолекулярних водневих зв'язків, утворених атомами Нітрогену, Оксигену та Флуору.

AMR – Ghose-Crippen molar refractivity [211] – молярна рефракція, обчислена як сума внесків кожного типу атомів. Вимірюється в м³/моль та показує ефективний об'єм молекули речовини з врахуванням перекриття електронних хмар.

Для валідації моделі були обчислені логарифми констант розподілу в двофазній системі «октан-1-ол – вода» для 13 речовин, що не увійшли в набір з 368 речовин, використаних для побудови моделі: 1,3,5-триметилбензен, 1,4-диметилбензен, 1-етил-4-нітробензен, 2,3-дихлорфенол, 2,5-дихлорфенол, 2,6-дихлорфенол, 2-нітроанізол, 3,4-дихлорфенол, 3,5-дихлорфенол, етилбензол, пентилбензол, гексилбензол, флуорен (табл. 4.3, 4.4) [209].

Для даного тестового набору дескриптори повністю лежать в межах застосування моделі (таблиця 4.3).

Таблиця 4.3

Тестовий набір речовин

Речовина	ALOGP	X1sol	O-057	H-050	nHBonds	AMR
1,3,5-триметилбензен	3,289	4,182	0	0	0	41,182
1-етил-4-нітробензен	2,667	5,236	0	0	0	43,025
2,3-дихлорофенол	2,891	4,793	0	1	0	37,362

Речовина	ALOGP	X1sol	O-057	H-050	nHBonds	AMR
2,5-дихлорофенол	2,891	4,776	0	1	0	37,362
2,6-дихлорофенол	2,891	4,793	0	1	0	37,362
2-нітроанізол	1,708	5,253	0	0	0	39,846
3,4-дихлорофенол	2,891	4,776	0	1	0	37,362
3,5-дихлорофенол	2,891	4,759	0	1	0	37,362
Етилбензен	2,772	3,932	0	0	0	35,7
Флуорен	3,493	6,449	0	0	0	54,873
Гексилбензен	5,053	6,432	0	0	0	58,705
Пентилбензен	4,597	5,932	0	0	0	54,104
1,4-диметилбензен	2,802	3,788	0	0	0	36,14

Таблиця 4.4

Валідація моделі, що складається з 6 дескрипторів

Тестова речовина	$\log P_{ow}$ експериментальне	$\log P_{ow}$ визначене
1,3,5-триметилбензен	3,42	3,66
1-етил-4-нітробензен	2,94	3,09
2,3-дихлорофенол	3,15	3,13
2,5-дихлорофенол	3,06	3,13
2,6-дихлорофенол	2,64	3,13
2-нітроанізол	1,73	2,13
3,4-дихлорофенол	3,33	3,13
3,5-дихлорофенол	3,62	3,13
Етилбензен	3,15	3,01
Флуорен	4,18	4,15
Гексилбензен	5,52	5,65
Пентилбензен	4,9	5,12
1,4-диметилбензен	3,15	3,07

Отримане значення коефіцієнта кореляції між прогнозованими та визначеними експериментально значеннями логарифмів констант розподілу склало 0,96, тангенс кута нахилу лінії тренду суттєво не відрізнявся від одиниці, а вільний член – від нуля, що говорить про високу прогнозувальну можливість побудованої моделі.

4.4.2 Моделі, що не містять емпіричних дескрипторів

Для побудови моделей з використанням тільки розрахункових дескрипторів із набору було вилучено 29 дескрипторів, що складають групу Molecular properties. Таким чином, порівняно з попередньо отриманою моделлю вже виключені дескриптори ALOGP та AMR.

Оскільки наявна сукупність літературних даних неповна, набір з 376 тестових речовин було розділено на дві групи за наявністю даних про розподіл у двофазних системах: (i) для речовин даної групи є дані розподілу в системах: «хлороформ – газ» та «хлороформ – вода»; (ii) та відповідно для систем: «хлороформ – вода» та «октан-1-ол – вода». Це зроблено для оцінки впливу наявності водної фази на набір отриманих дескрипторів.

Після застосування генетичного алгоритму і методу прямого нечіткого пошуку були отримані два набори з 9 дескрипторів, що описують розподіл речовин у системах, що належать до груп (i) та (ii). При цьому було визначено, що лише 14 з них відрізняються. Застосування кожної з моделей для опису розподілу речовин з іншої групи («хлороформ – газ» або «октан-1-ол – вода») призводить до зниження коефіцієнтів кореляції, тобто необхідно об'єднати набори дескрипторів [213].

У табл. 4.5 наведено кореляційну матрицю для 14 відібраних дескрипторів.

Аналіз отриманої матриці кореляцій вказує на присутність двох дескрипторів із коефіцієнтом кореляції рівним 1 для дослідженого набору речовин – H-050 (кількість атомів Гідрогену, пов'язаних із гетероатомами) і nHDon (кількість внутрішньомолекулярних водневих зв'язків). З них для подальшого використання був обраний nHDon. Високе значення коефіцієнта кореляції також спостерігалось

Інтеркореляції розрахункових дескрипторів

	H-046	MAXDP	RBF	nX	nROH	X1sol	H-050	F01[C-C]	Jhetm	nCar	H-052	N-075	O-057	nHDon
H-046	1,00													
MAXDP	0,05	1,00												
RBF	0,35	0,33	1,00											
nX	- 0,18	- 0,08	- 0,25	1,00										
nROH	0,34	0,27	0,25	- 0,09	1,00									
X1sol	0,19	0,45	0,10	- 0,08	0,24	1,00								
H-050	0,13	0,30	0,01	- 0,16	0,40	0,19	1,00							
F01[C-C]	0,36	0,33	0,05	- 0,27	0,29	0,81	0,24	1,00						
Jhetm	- 0,06	- 0,09	- 0,08	0,40 0,07	- 0,07	0,08	- 0,09	- 0,16	1,00					
nCar	- 0,34	0,09	- 0,25	- 0,15	- 0,26	0,39	0,03	0,56	- 0,11	1,00				
H-052	0,18	0,12	0,29	- 0,11	0,36	0,12	0,08	0,11	- 0,04	- 0,35	1,00			
N-075	- 0,16	- 0,21	- 0,16	- 0,05	- 0,21	- 0,06	- 0,25	- 0,23	- 0,03	0,07	- 0,11	1,00		
O-057	- 0,04	0,28	0,07	- 0,02	0,27	0,03	0,28	0,11	- 0,04	0,20	- 0,19	- 0,21	1,00	
nHDon	0,13	0,30	0,01	- 0,16	0,40	0,19	1,00	0,24	- 0,09	0,03	0,08	- 0,25	0,28	1,00

для дескрипторів X1sol та F01[C-C] (доля зв'язків Карбон-Карбон). Для подальшого використання обрали X1sol. У побудованих рівняннях, що складаються з 12 дескрипторів, коефіцієнт при дескрипторі Jhetm (індекс Балабана для зваженої за масою матриці відстаней [214]) виявився незначущим. Тому остаточна модель містить 11 дескрипторів. Усі дескриптори, що до неї входять, залежать від топології молекули та її якісного складу. Нижче наведено рівняння, отримані для трьох досліджених систем:

система «хлороформ – газ»:

$$\log K = -0,078(0,015)n_{\text{Car}} - 0,06(0,01)(\text{H-046}) - 0,08(0,02)(\text{H-052}) + \\ + 0,23(0,05)(\text{N-075}) - 0,28(0,09)(\text{O-057}) + 0,49(0,05)n_{\text{HDon}} + 0,28(0,03)\text{MAXDP} - \\ - 2,5(0,63)\text{RBF} - 0,64(0,05)n_{\text{X}} - 0,01(0,09)n_{\text{ROH}} + 1,27(0,03)\text{X1Sol} + 0,56(0,11); \\ R^2 = 0,941; Q^2 = 0,937;$$

система «хлороформ – вода»:

$$\log K = 0,31(0,02)n_{\text{Car}} + 0,23(0,01)(\text{H-046}) + 0,13(0,02)(\text{H-052}) - \\ - 0,51(0,05)(\text{N-075}) - 0,60(0,09)(\text{O-057}) - 0,89(0,05)n_{\text{HDon}} - 0,18(0,03)\text{MAXDP} + \\ + 3,7(0,6)\text{RBF} + 0,52(0,05)n_{\text{X}} - 0,36(0,09)n_{\text{ROH}} + 0,10(0,02)\text{X1Sol} + 0,44(0,10); \\ R^2 = 0,858; Q^2 = 0,847;$$

система «октан-1-ол – вода»:

$$\log K = 0,28(0,02)n_{\text{Car}} + 0,19(0,02)(\text{H-046}) + 0,12(0,02)(\text{H-052}) - \\ - 0,50(0,04)(\text{N-075}) + 0,36(0,07)(\text{O-057}) - 0,29(0,04)(n_{\text{HDon}}) - 0,24(0,03)\text{MAXDP} + \\ + 3,52(0,54)\text{RBF} + 0,70(0,06)(n_{\text{X}}) - 0,18(0,07)n_{\text{ROH}} + 0,04(0,03)\text{X1Sol} + 0,064(0,09); \\ R^2 = 0,904; Q^2 = 0,898;$$

система «ДСН – вода»

$$\log K = 0,14(0,02)n_{\text{Car}} + 0,14(0,01)(\text{H-046}) + 0,07(0,04)(\text{H-052}) + \\ + 0,1(0,1)(\text{O-057}) - 0,2(0,1)(n_{\text{HDon}}) - 0,16(0,05)\text{MAXDP} + 3,5(0,9)\text{RBF} + \\ + 0,67(0,09)(n_{\text{X}}) - 0,2(0,1)n_{\text{ROH}} + 0,3(0,4)\text{X1Sol} + 1,3(0,2); R^2 = 0,951; Q^2 = 0,930.$$

11-дескрипторна модель найбільш суттєво відрізняється відсутністю емпіричного дескриптора ALOGP. Замість нього з'являється велика кількість дескрипторів, що враховують різні структурні групи. Внесок розподілу електронної густини, що пов'язана з поляризованістю, враховано дескриптором MAXDP [215].

Більшість з дескрипторів у моделях досить прості для розуміння, тому що є цілочисловими й являють собою число гідроксильних груп (n_{ROH}), число ароматичних атомів Карбону (n_{Car}), число атомів Гідрогену без віцинальних галогензаміщених атомів (H-046), число донорів водневих зв'язків (n_{HDon}), число фрагментів R-N-R і R-N-X (N-075), загальне число фенольних, енольних і карбоксильних гідроксигруп (O-057), число атомів Гідрогену з однозаміщеним віцинальним атомом (H-052), число атомів галогенів у молекулі (n_{X}).

На прикладі системи «октан-1-ол – вода» можна описати вплив дескрипторів на розподіл речовин. Більша частина зі знайдених дескрипторів має позитивні коефіцієнти в рівнянні, окрім n_{HDon} , MAXDP та n_{ROH} . Збільшення n_{HDon} та n_{ROH} в межах певного гомологічного ряду прямо приводить до зростання гідрофільних властивостей молекули. Вплив MAXDP менш прямий, але він описує розподіл зарядів у молекулі та при його збільшенні зростає дипольний момент, що також приводить до зміщення рівноваги розподілу в бік полярного розчинника – води в даному випадку [213].

Дескриптори n_{Car} , H-046, H-052, O-057, N-075 та n_{X} описують кількість гідрофобних структурних груп у молекулі, то ж їх вплив на розподіл речовини очевидний. Вплив дескрипторів RBF та X1Sol менш очевидний, але при їх зростанні гідрофобні властивості речовини також зростають [215].

Фізичний зміст інших дескрипторів, що входять до моделі, може бути інтерпретований як інтенсивність дисперсійних взаємодій в розчині для дескриптора X1Sol, що відноситься до індексів зв'язності. За даними [216], даний дескриптор описує ентропійну компоненту енергії сольватації та розмір молекули. Конституційний дескриптор RBF дорівнює частці зв'язків, що допускають обертання, і показує можливість утворення різних конформацій. MAXDP з групи електротопологічних дескрипторів пов'язаний з максимальною щільністю

π -електронів в молекулі [217].

Як і у випадку валідації моделі, що містить емпіричний дескриптор ALOGP, нами використовувалися експериментальні дані для тих самих 13 речовин, що не використовувалися для побудови моделі. Дані речовини входять до меж застосування моделі, значення дескрипторів не виходять за межі простору дескрипторів тренувального набору (табл. 4.6, 4.7). Слід зазначити, що для всіх речовин тестового набору значення дескрипторів H-052, N-075, O-057, nROH дорівнює нулю, але це значення також входить до меж дескрипторного простору тренувального набору. Значення коефіцієнта кореляції між прогнозованими та експериментальними значеннями логарифмів констант розподілу склав 0,96, тангенс кута нахилу лінії тренду суттєво не відрізнявся від одиниці, а вільний член від нуля (табл. 4.8, рис. 4.4) [12, 218].

Таблиця 4.6

Тестовий набір речовин

Речовина	nCar	H-046	nHDon	MAXDP	RBF	nX	X1sol
1,3,5-Триметилбензен	6	9	0	0,188	0	0	4,182
1-Етил-4-нітробензен	6	5	0	3,206	0,1	0	5,236
2,3-Дихлорофенол	6	0	1	2,884	0	2	4,793
2,5-Дихлорофенол	6	0	1	2,884	0	2	4,776
2,6-Дихлорофенол	6	0	1	2,942	0	2	4,793
2-Нітроанізол	6	0	0	3,306	0,111	0	5,253
3,4-Дихлорофенол	6	0	1	2,794	0	2	4,776
3,5-Дихлорофенол	6	0	1	2,825	0	2	4,759
Етилбензен	6	5	0	0,162	0,056	0	3,932
Флуорен	12	2	0	0,218	0	0	6,449
Гексилбензен	6	15	0	0,261	0,182	0	6,432
Пентилбензен	6	13	0	0,252	0,167	0	5,932
1,4-Диметилбензен	6	6	0	0,12	0	0	3,788

Таблиця 4.7

Валідація моделі, що складається з 11 дескрипторів

Тестова речовина	$\log P_{ow}$ експериментальне	$\log P_{ow}$ визначене
1,3,5-Триметилбензен	3,42	3,53
1-Етил-4-нітробензен	2,94	2,78
2,3-Дихлорофенол	3,15	3,18
2,5-Дихлорофенол	3,06	3,18
2,6-Дихлорофенол	2,64	3,17
2-Нітроанізол	1,73	1,93
3,4-Дихлорофенол	3,33	3,19
3,5-Дихлорофенол	3,62	3,19
Етилбензен	3,15	3,23
Флуорен	4,18	4,22
Гексилбензен	5,52	5,43
Пентилбензен	4,9	5,05
1,4-Диметилбензен	3,15	3,08

Таблиця 4.8

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	–	–

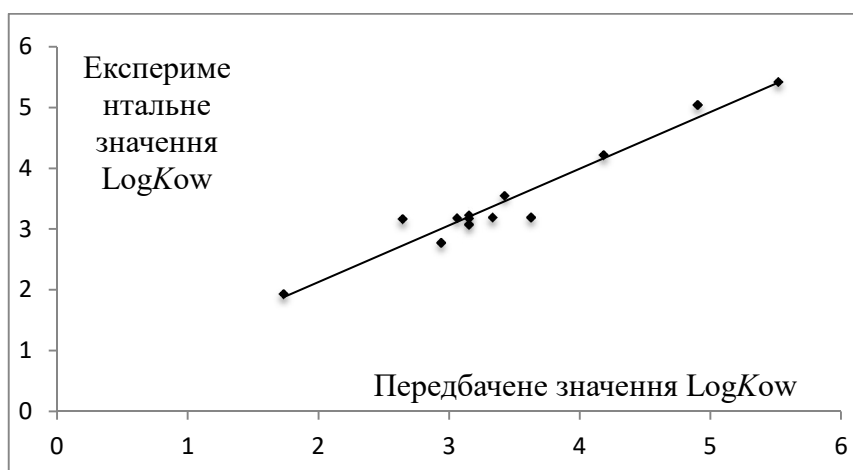


Рис. 4.4 Результати передбачення константи розподілу в системі «октан-1-ол – вода»

Висновки до розділу 4

Оптимізовані параметри роботи генетичного алгоритму, що включають: (i) функцію пристосованості – суму квадратів коефіцієнтів кореляції між прогнозованими й експериментальними значеннями констант розподілу речовин у досліджених системах, (ii) ймовірність мутації – випадкову заміну дескриптора у моделі, (iii) розмір популяції – кількість різних моделей в одній ітерації алгоритму, та (iiii) метод повного перебору – відсікання рівнянь з низькою описуючою здатністю; вперше дозволили виділити набори оптимальних дескрипторів, що мають фізико-хімічний сенс та задовільно описують і прогнозують розподіл органічних речовин у різних двофазних системах. Розроблений підхід дозволив створити моделі з 6 дескрипторів при використанні набору з включенням емпіричних дескрипторів та моделі з 11 дескрипторами при використанні лише неемпіричних дескрипторів. Валідація моделей на незалежному наборі речовин довела високу передбачувальну здатність моделей для опису констант розподілу органічних речовин. Отримані результати спонукають до застосування розроблених алгоритмів для побудови залежностей «структура – утримування в МРХ» та «структура – протолітичні властивості органічних речовин».

Основні положення цього розділу викладено в публікаціях автора [12,204,209,213,215,218].

РОЗДІЛ 5
МОДЕЛІ «СТРУКТУРА – ВЛАСТИВІСТЬ»
ДЛЯ ЕФЕКТИВ МІЦЕЛЯРНОГО СЕРЕДОВИЩА НА КОНСТАНТИ
ІОНІЗАЦІЇ ТА ЗВ'ЯЗУВАННЯ

5.1 Актуальність дослідження зв'язування карбонових кислот міцелами ПАР

Карбоксильна група входить до складу багатьох органічних сполук, які відіграють важливу роль у біологічних процесах. Найпростіші представники сполук цього класу – аліфатичні карбонові кислоти, синтезують в значних кількостях і широко застосовують у промисловості [219]. Фізико-хімічні властивості карбонових кислот, зокрема, їх протолітичні константи у водних, водно-органічних системах та різних органічних розчинниках широко досліджено [17, 220], але і дотепер продовжують з'являтися роботи, присвячені уточненню даних, найчастіше для водно-солевих систем через актуальність дослідження процесів *in vivo* [221].

Протягом останніх років увагу дослідників привертають екологічно безпечні середовища, в яких можуть проводитися хімічні реакції та реалізовуватись методи хімічного аналізу. Прикладами таких систем є організовані розчини поверхнево-активних речовин та іонні рідини [222, 223]. Успішним прикладом застосування систем такого типу для задач хімічного аналізу стала міцелярна рідинна хроматографія, в якій використовують міцелярні розчини ПАР різного зарядного типу як рухомі фази, частіше за все натрію додецилсульфату, Бриджу-35 та цетилпіридинію хлориду, що модифіковані невеликими добавками аліфатичних карбонових спиртів із довжиною вуглецевого ланцюга від 2 до 6 [4]. Нещодавно як модифікатори міцелярних рухомих фаз на основі натрію додецилсульфату були запропоновані аліфатичні карбонові кислоти з аналогічною довжиною вуглеводневого ланцюга [91, 224].

Виявилось також, що хлорзаміщені похідні оцтової кислоти, застосовані для регулювання рН рухомих фаз, впливають на селективність розділення в МРХ, що

свідчить про їх модифікуючий вплив на міцели ПАР [225]. Ці спостереження було підтверджено у роботі [226], де визначено вплив вмісту різних карбонових кислот на характеристики процесу міцелоутворення в розчинах натрію додецилсульфату.

Для опису модифікуючого впливу кислот на міцелярні рухомі фази потрібні дані про протолітичні рівноваги кислот у міцелярних середовищах ПАР. Однак, дані про вплив міцел ПАР на константи дисоціації оцтової, пропанової (пропіонової), бутанової (масляної), пентанової (валеріанової) та гексанової (капронової) кислот відомі лише з попередньої роботи [224], в якій було визначено константи дисоціації цих речовин у присутності натрію додецилсульфату. Дані про константу зв'язування кислот міцелами ПАР, яка важлива для моделювання процесів МРХ, взагалі відсутні. Даних про вплив міцелярного середовища розчину ПАР на константи дисоціації хлоропохідних оцтової кислоти також не було знайдено.

5.2 Константи дисоціації карбонових кислот у водному середовищі

Для тестування методики обробки даних та експерименту було визначено константи дисоціації оцтової, пропанової, бутанової, пентанової, гексанової, хлороцтової та трихлороцтової кислот у водному середовищі (0,10 моль/л NaCl). Дані літературних джерел, а також експериментальні дані, наведено в табл. 5.1. Отримані показники констант дисоціації добре узгоджуються з літературними. Дещо завищені результати для незаміщених карбонових кислот можна пояснити тим, що отримані значення констант дисоціації є змішаними, а в роботі [227] – концентраційними. У роботі [221] наведено константи у шкалі моляльності, однак їх можна безпосередньо порівнювати з константами, отриманими в шкалі молярних концентрацій. Як показують обчислення за допомогою програмного продукту, створеного за підтримки ІЮПАК [228], значення показників констант дисоціації виявляються практично однаковими для двох шкал при даному значенні іонної сили [229].

У випадку хлорзаміщених кислот отримані константи є концентраційними через необхідність врахування концентрації гідроксоній іонів у рівняннях

матеріального балансу для кислот середньої сили. При їх обчисленні використовували коефіцієнти активності іонів гідроксонію, отримані за рівнянням Дебая-Хюккеля з використанням значень параметрів, що наведені в монографії [230]. Отримані оцінки констант цих кислот у водних розчинах відповідають літературним даним (табл. 5.1).

Узгодженість між отриманими у роботі та літературними даними для водних розчинів свідчить про надійність запропонованого підходу до досліджень протолітичних рівноваг карбонових кислот і дозволяє застосувати його в організованих середовищах [229].

Таблиця 5.1

Показники констант дисоціації карбонових кислот за температури 25 °С

Кислота	$I = 0,1$ моль/л [227]	$I_m = 0,1$ моль/кг	Отримані дані
Оцтова	$4,56 \pm 0,03$		$4,63 \pm 0,04$
Пропанова	$4,67 \pm 0,02$	4,676 [221]	$4,73 \pm 0,04$
Бутанова	4,63	4,627 [221]	$4,69 \pm 0,04$
Пентанова	4,64		$4,72 \pm 0,04$
Гексанова			$4,72 \pm 0,04$
Монохлороцтова	$2,68 \pm 0,06$		$2,62 \pm 0,05$
Трихлороцтова	0,66		$0,66 \pm 0,10$

5.3 Вплив міцелярного середовища ДСН на константи дисоціації карбонових кислот

У табл. 5.2 наведено значення показників «уявних» констант дисоціації оцтової, пропанової, бутанової, пентанової, гексанової кислот у міцелярних розчинах ДСН за концентрацій 0,05 моль/л та 0,10 моль/л. Показники констант дисоціації в середовищі аніонної ПАР збільшуються відносно до водного середовища, що відповідає правилу Хартлі щодо впливу міцелярного середовища аніонних ПАР на протолітичні властивості кислот зарядного типу 0/- [231].

Ефект міцелярного середовища ПАР проявляється у різниці між показниками «уявної» константи дисоціації та константою дисоціації, що отримана за аналогічних умов у водному середовищі: $\Delta pK_a = pK_a^{app} - pK_a$. З табл. 5.2 видно, що вплив міцелярного середовища ДСН збільшується зі збільшенням кількості атомів Карбону в аліфатичному ланцюгу карбонової кислоти і, як наслідок, зростанням її гідрофобності. Так, якщо для оцтової кислоти в міцелярному середовищі константа дисоціації практично не змінилася, то гексанова кислота у присутності ДСН стала помітно слабшою, що свідчить про диференціювання сили кислот у середовищі аніонної ПАР.

Таблиця 5.2

Значення «уявних» показників констант дисоціації карбонових кислот та ефекти міцелярного середовища 0,05 та 0,10 моль/л ДСН у присутності 0,10 моль/л NaCl

Кислота	0,05 моль/л ДСН, 0,10 моль/л NaCl	ΔpK_a	0,10 моль/л ДСН, 0,10 моль/л NaCl	ΔpK_a
Оцтова	4,65	0,02	4,69	0,06
Пропанова	4,76	0,03	4,86	0,13
Бутанова	4,80	0,11	4,96	0,17
Пентанова	4,89	0,17	5,09	0,31
Гексанова	5,20	0,48	5,46	0,74

Примітка. Довірчі інтервали складають $\pm 0,04$ логарифмічних одиниці.

5.4 Константи зв'язування карбонових кислот міцелами натрію додецилсульфату

Важливою характеристикою для розуміння взаємодій у організованих розчинах ПАР та їх застосування в хімічному аналізі є константа зв'язування реагентів міцелами ПАР [117]. Одним із методів розрахунку констант зв'язування

реагентів, що виявляють протолітичні властивості, є аналіз залежностей pK_a^{app} від концентрації ПАР [17, 220]. Зв'язування протолітичної форми міцелярною псевдофазою ПАР можна виразити константою зв'язування, K_b . Значення констант зв'язування можуть бути розраховані при наявності низки «уявних» констант дисоціації, що залежать від концентрації ПАР, наприклад, при використанні лінеаризованої форми рівняння, або за нелінійним методом найменших квадратів.

У табл. 5.3 та 5.4 наведено показники констант дисоціації карбонових кислот за різних концентрацій ДСН. У розчинах із концентрацією ДСН нижче за 0,10 моль/л додавали NaCl таким чином, щоб сумарна концентрація електролітів дорівнювала 0,10 моль/л; більш концентровані розчини ДСН не містили фонового електроліту.

Таблиця 5.3

Показники «уявних» констант дисоціації пропанової, бутанової, пентанової, гексанової кислот за різних концентрацій ДСН

c(ДСН), моль/л	pK_a^{app}							
	Пропанова	ΔpK_a	Бутанова	ΔpK_a	Пентанова	ΔpK_a	Гексанова	ΔpK_a
0,01	4,75±0,04	0,02	4,57±0,02	-0,16	4,68±0,05	-0,05	4,67±0,02	-0,06
0,03	4,77±0,05	0,04	4,64±0,02	- 0,09	4,73±0,03	0,01	4,90±0,02	0,17
0,05	4,79±0,05	0,06	4,70±0,03	-0,03	4,91±0,02	0,18	5,03±0,02	0,30
0,07	4,79±0,05	0,06	4,79±0,03	0,06	4,94±0,08	0,21	5,17±0,02	0,44
0,10	-	-	4,83±0,05	0,10	5,00±0,03	0,27	5,31±0,02	0,58
0,15	4,78±0,06	0,05	5,06±0,05	0,33	5,14±0,03	0,41	5,45±0,03	0,72
0,20	4,83±0,04	0,1	5,05±0,06	0,32	5,16±0,03	0,43	5,54±0,03	0,81
0,30	-	-	5,05±0,05	0,32	5,28±0,09	0,55	5,51±0,06	0,78

Сила кислот спочатку досить швидко зменшується при збільшенні концентрації ДСН у розчині, а при концентрації ДСН близько 0,15 моль/л виходить

на плато. Цікаво, що за малих концентрацій ДСН спостерігаються негативні ефекти міцелярного середовища для бутанової, пентанової та гексанової кислот, однак вони не виходять за межі невизначеності оцінок констант. Це може бути також проявом відмінностей у іонних силах розчинів ДСН та NaCl [232].

Таблиця 5.4

Показники «уявних» констант дисоціації хлорпохідних оцтової кислоти за різних концентрацій ДСН

c(ДСН), моль/л	pK_a^{app}			
	Монохлороцтова кислота	ΔpK_a	Трихлороцтова кислота	ΔpK_a
0,01	2,71	0,09	0,87	0,21
0,03	2,77	0,15	1,40	0,74
0,05	2,84	0,22	1,85	1,19
0,10	3,02	0,40	2,46	1,80
0,20	3,03	0,41	2,68	2,02

Загалом видно, що міцелярне середовище найбільш впливає на гексанову та трихлороцтові кислоти. Для пропіонової кислоти зміна показника «уявної» константи лежить у межах невизначеності її оцінки.

5.5 Вплив гідрофобності на зв'язування кислот: передбачення констант розподілу

При побудові кореляції між експериментально знайденими значеннями P_{mw} для карбонових кислот, визначених із нехтуванням зв'язуванням аніонної форми, виявилось, що вони занадто низькі порівняно з визначеними на базі констант розподілу в системі «октан-1-ол – вода» (рис. 5.1). При цьому, значення для хлорзаміщених кислот були відповідні – вони зв'язувалися помітно сильніше та вкладалися в загальну залежність.

Тренувальний набір даних для побудови моделі розподілу в системі ПАР такий саме як і для моделювання розподілу в двофазних системах. Значення дескрипторів досліджуваних карбонових кислот лежать досить близько до центру дескрипторного простору тренувального набору. Константи розподілу кислот показують їх суттєво гідрофільний характер, але вони також не виходять за межі застосування моделі.

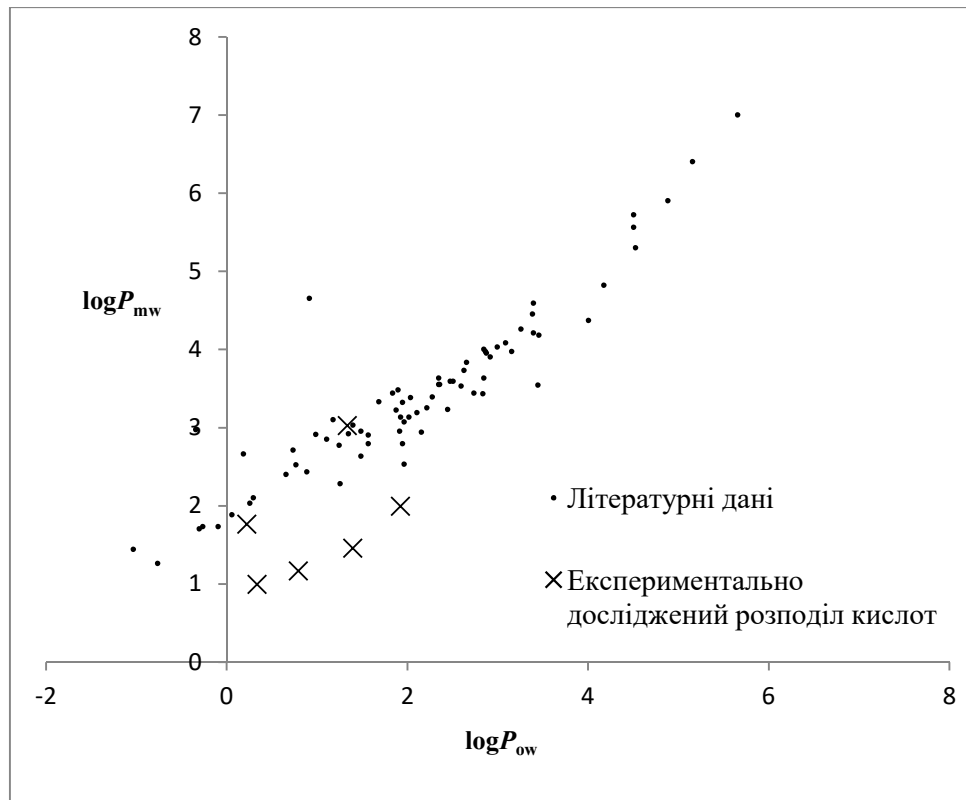


Рис. 5.1 Залежність констант розподілу в системах: «октан-1-ол – вода» та «міцелярна псевдофаза ДСН – вода», без урахування внеску аніонної форми кислот

Було визначено, що найбільш імовірний фактор, який може знижувати значення константи розподілу – нехтування зв'язуванням аніонної форми кислоти [233].

Константи зв'язування аніонних форм кислот, розраховані за залежностями показника «уявної» константи дисоціації карбонових кислот від концентрації ДСН, виявились значущими.

Оцінки характеристик зв'язування обчислювались з урахуванням молярного

об'єму ДСН (дорівнює 0,246 л/моль за даними [234]).

У табл. 5.5 наведено отримані оцінки характеристик зв'язування карбонових кислот та літературні дані про константи розподілу даних речовин у системі «октан-1-ол – вода».

Таблиця 5.5

Характеристики розподілу карбонових кислот між міцелярною та водною фазою та між 1-октанолом та водою

Кислота	$K_{b,HA}$	K_{b,A^-}	$\text{Log}K_{mw}$	$\text{Log}P_{ow}$ [235]
Оцтова	–	–	–	–0,17
Пропанова	16	12	1,74	0,33, 0,25 [236]
Бутанова	19	8	1,82	0,79
Пентанова	34	10	2,07	1,39
Гексанова	68	9	2,37	1,92
Монохлороцтова	34	9	2,07	0,22 [237]
Трихлороцтова	450	1	3,19	1,33 [237]

Значення констант розподілу між міцелярною псевдофазою і водою, а також логарифмів констант зв'язування карбонових кислот збільшуються зі збільшенням довжини вуглеводневого хвоста карбонових кислот та зі збільшенням кількості атомів галогену для хлорпохідних оцтової кислоти. Значення констант розподілу в системі «вода – міцелярна псевдофаза» для пентанової та гексанової кислоти близькі до відповідних констант у системі «октан-1-ол – вода», що раніше спостерігалось для естерів 4-гідроксибензойної кислоти [238,239].

Слід зазначити досить велику невизначеність обчислених констант зв'язування аніонної форми кислоти. Також зв'язування аніона кислоти міцелями ПАР майже не залежить від довжини вуглеводневого радикалу, що також цілком відповідає літературним даним [233]. Скориговані константи розподілу кислот добре корелюють з константами розподілу в системі «октан-1-ол – вода», що показано на рис. 5.2.

З аналізу даних для хлоропохідних оцтової кислоти видно, що їх молекулярні форми зв'язуються міцелами ДСН значно сильніше, ніж алифатичні карбонові кислоти з близькими значеннями характеристик гідрофобності (логарифми констант розподілу в системі «октан-1-ол – вода»). Так, $\log P_{ow}$ для трихлороцтової кислоти дорівнює 1,33, що досить близько до $\log P_{ow} = 1,39$ пентанової кислоти, однак $\log P_{mw}$ для трихлороцтової значно перевищує значення для пентанової кислоти. Аналогічний ефект спостерігається для пари монохлороцтова кислота – пропанова кислота з близькими значеннями $\log P_{ow}$.

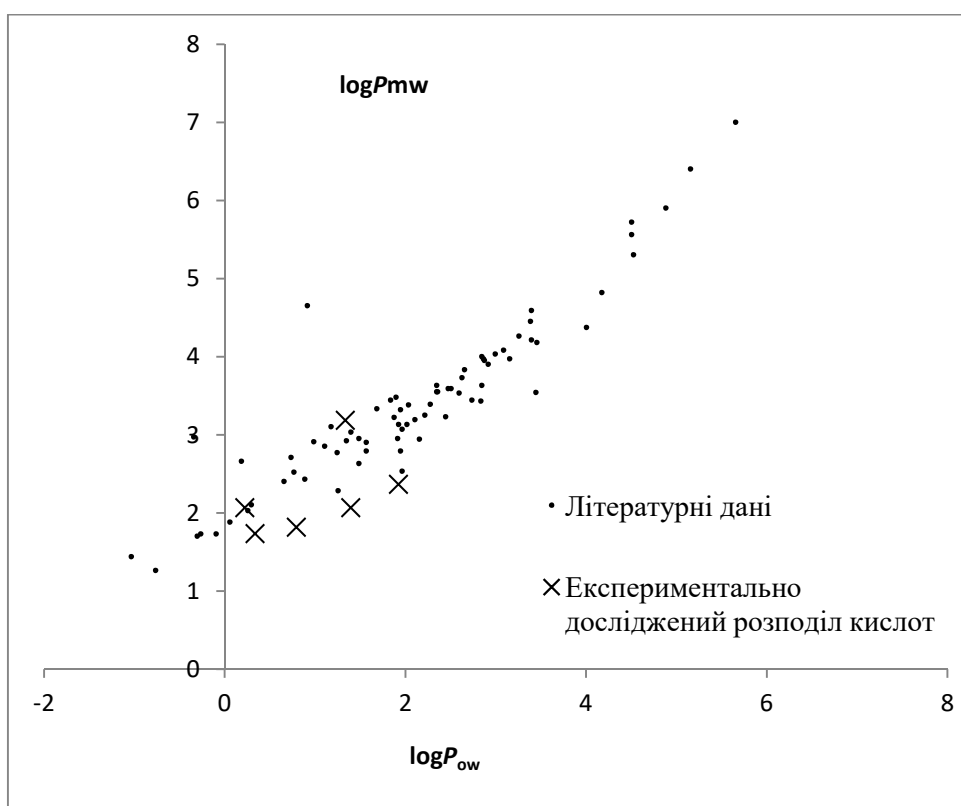


Рис. 5.2 Залежність констант розподілу в системах: «октан-1-ол – вода» та «міцелярна псевдофаза ДСН – вода», з урахуванням зв'язування аніонних форм кислот міцелами ПАР

5.6 Застосування запропонованих моделей «структура-властивість» для прогнозування розподілу кислот

Побудовані раніше моделі, що містять 6 та 11 дескрипторів, були застосовані

для прогнозування констант розподілу карбонових та хлорзаміщених кислот у міцелярній системі «вода – ДСН». У табл. 5.6 та на рис. 5.3 наведено результати обчислень та порівняно результати прогнозування констант утримування за 6-дескрипторною моделлю з емпіричними дескрипторами та 11-дескрипторною моделлю без використання емпіричних дескрипторів.

Виявилось, що 6-дескрипторну модель не можна використовувати в даному випадку. Значення критерію Q^2 для неї становить лише 0,47. Причиною цього є проста структура досліджених кислот. Через це більшість дескрипторів, що складають дану модель, є константами для всього набору кислот. Також певний ефект на точність моделей може дати відсутність кислот у тренувальному наборі речовин. Карбоксильна група вносить значний внесок у процеси міжфазного розподілу, але її опис у даних моделях створюється лише побічними дескрипторами [240].

Таблиця 5.6

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

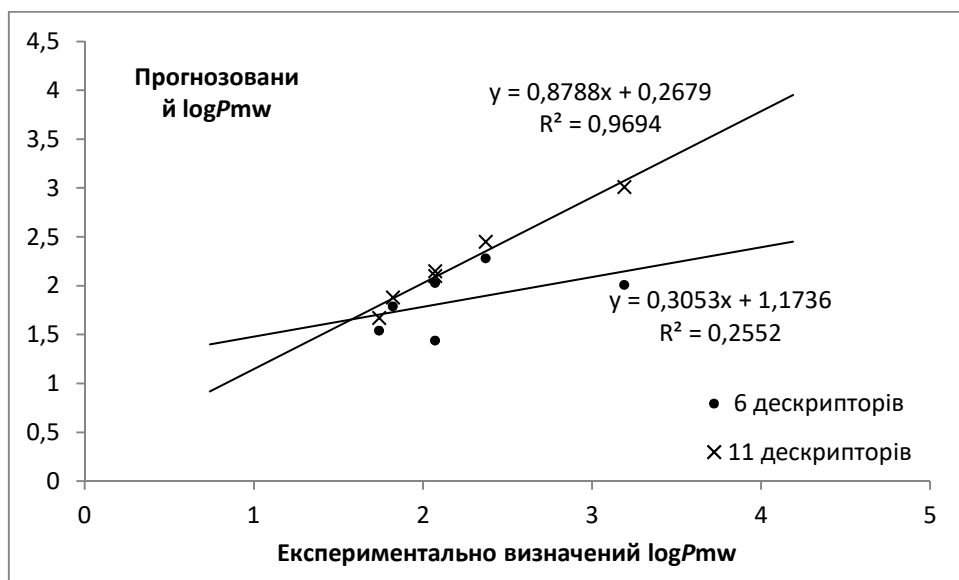


Рис. 5.3 Залежність прогнозованих та експериментально визначених констант розподілу кислот

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 запропонована модель значно краще прогнозує розподіл карбонових кислот у міцелярних середовищах [91, 239].

Висновки до розділу 5

Сила аліфатичних карбонових кислот зменшується в міцелярному середовищі аніонної поверхнево-активної речовини – натрію додецилсульфат за рахунок зв'язування протонованої форми кислот міцелярною псевдофазою. Ефекти міцелярного середовища на показники «уявних» констант дисоціації посилюються з ростом кількості атомів Карбону, а також вмістом Хлору в молекулі кислоти. Несподівано високі значення констант зв'язування моно- та три-хлороцтової кислоти міцелами натрію додецилсульфату в порівнянні зі значеннями їх констант розподілу в системі «октан-1-ол – вода» свідчать про специфічність розподілу саме галогенаміщених кислот в ультрамікрогетерогенних системах.

Отримані моделі дозволили задовільно описати розподіл карбонових та

галогензаміщених карбонових кислот у міцелярному середовищі, незважаючи на відсутність кислот у тренувальному наборі даних. Модель з 11 дескрипторів показала значно кращу точність, що пов'язане з більш точним врахуванням впливу атомів Хлору на силу кислоти. Таким чином, моделі на основі неемпіричних дескрипторів довели свою універсальність.

Важливою перевагою моделей є можливість їх застосування для опису різних процесів. Моделі, побудовані на наборі констант розподілу в двофазних системах, дозволили описати процес розподілу в міцелярній псевдофазній системі.

Основні положення цього розділу викладено в публікаціях автора [91, 229, 232, 239, 240].

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 міцелами натрію додецилсульфату (ДСН); та (iii) хроматографічне утримування в умовах міцелярної 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 «міцелярна 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 π -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 міцелами 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 міцелярному середовищі. Використання лише неемпіричних дескрипторів виявилось більш універсальним при моделюванні властивостей класів сполук, що не входили до тренувального набору.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Berthelot, M.; Jungfleisch, E. Sur les lois qui président au partage d'un corps entre deux dissolvants (expériences). *Ann. Chim. Phys.* **1872**, 26, 396–407.
2. Водолазкая, Н. А.; Исаенко, Ю. В.; Гога, С. Т. *Ультрамикрогетерогенные системы, их влияние на кислотно-основные равновесия и сольватохромные свойства индикаторов*; ХНУ имени В. Н. Каразіна: Харьков, 2006; сс.
3. El-shaheny, R. N.; El-maghrabe, M. H.; Fathalla, F. B. Micellar Liquid Chromatography from Green Analysis Perspective. *Open Chem.* **2015**, 13, 877–892.
4. Berthod, A.; Garcia-Alvarez-Coque, C. *Micellar liquid chromatography*; Marcel Dekker: New York, 2000; pp.
5. Boichenko, A. P.; Loginova, L. P.; Kulikov, A. U. Micellar liquid chromatography. Part 1. Fundamentals, retention models and optimization of separation. *Methods Objects Chem. Anal.* **2007**, 2 (2), 92–116.
6. Cahya, R.; Sunardi, S.; Suharto, S.; Susanto, S.; Murtikusuma, R. P. Pengaruh model pembelajaran problem based learning (pbl) terhadap kreativitas dan hasil belajar induksi matematika. *J. Chem. Inf. Model.* **2019**, 53 (9), 1689–1699.
7. Nernst, W. Verteilung eines Stoffes zwischen zwei L"osungsmitteln und zwischen L"osungsmittel und Dampfraum. *Zeitschrift für Phys. Chemie.* **1913**, 8 (1), 110–139.
8. Valkó, K. Application of high-performance liquid chromatography based measurements of lipophilicity to model biological distribution. *J. Chromatogr. A.* **2004**, 1037 (1–2), 299–310.
9. Sangster, J. Octanol-Water Partition Coefficients of Simple Organic Compounds. *J. Phys. Chem. Ref. Data.* **1989**, 18 (3), 1111–1229.
10. Mirrlees, M. S.; Moulton, S. J.; Murphy, C. T.; Taylor, P. J. Direct measurement of octanol-water partition coefficients by high-pressure liquid chromatography. *J. Med. Chem.* **1976**, 19 (5), 615–619.
11. Kaune, A.; Knorrenschild, M.; Kettrup, A. Predicting 1-octanol-water partition coefficient by high-performance liquid chromatography gradient elution. *Fresenius. J. Anal. Chem.* **1995**, 352 (3–4), 303–312.

12. Марков, В. В.; Бойченко, О. П.; Логінова, Л. П. Вибір дескрипторів для побудови кількісних залежностей «структура — властивість» із використанням генетичного алгоритму і модифікованого методу повного перебору. *Ukr. Bioorganica Acta*. **2012**, *10* (1), 9–16.
13. Марков, В. В.; Бойченко, А. П.; Логинова, Л. П. Количественные зависимости структура-параметры распределения органических веществ в истинных двухфазных, хроматографических и псевдофазных системах. I. Линейные зависимости энергий сольватации. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, Серія «Хімія»*. **2011**, *20* (43), 171–186.
14. Benito, I.; Saz, J. M.; Marina, M. L. Determination of 1-Octanol-Water Partition Coefficients for a Group of 1,4-Dihydropyridines by Reversed-Phase High Performance Liquid Chromatography: Study of Micellar Liquid Chromatography for Hydrophobicity Estimation. *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* **1998**, *21* (3), 331–347.
15. Medina-Hernández, M. J.; Sagrado, S. Chromatographic quantification of hydrophobicity using micellar mobile phases. *J. Chromatogr. A*. **1995**, *718* (2), 273–282.
16. Kiss, T.; Sovago, I.; Gergely, A. Critical survey of stability constants of complexes of glycine. *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63* (4), 597.
17. Mchedlov-Petrossyan, N. O. Protolytic equilibrium in lyophilic nanosized dispersions: Differentiating influence of the pseudophase and salt effects. *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80* (7), 1459–1510.
18. Myint, K. Z.; Xie, X. Q. Recent advances in fragment-based QSAR and multi-dimensional QSAR methods. *Int. J. Mol. Sci.* **2010**, *11* (10), 3846–3866.
19. Warr, W. A. Some Trends in Chem(o)informatics. In *Chemoinformatics and computational chemical biology*; Humana Press: Totowa, NJ, 2010; pp 1–37.
20. Taboureau, O. Methods for Building Quantitative Structure–Activity Relationship (QSAR) Descriptors and Predictive Models for Computer-Aided Design of Antimicrobial Peptides. In *Antimicrobial Peptides*; Humana Press: Totowa, NJ, 2010; pp 77–86.

21. Fujita, T.; Iwasa, J.; Hansch, C. A New Substituent Constant, π , Derived from Partition Coefficients. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86* (23), 5175–5180.
22. Meyer, H. Zur theorie der alkoholnarkose. *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.* **1899**, *42* (2–4), 109–118.
23. Collander, R.; Wilhelmi, K.-A.; Brotzen, O. The Distribution of Organic Compounds Between iso-Butanol and Water. *Acta Chem. Scand.* **1950**, *4*, 1085–1098.
24. Leo, A.; Hansch, C.; Elkins, D. Partition coefficients and their uses. *Chem. Rev.* **1971**, *71* (6), 525–616.
25. Moriguchi, I.; Hinoro, S.; Liu, Q.; Nakagome, I.; Matsushita, Y. Simple method of calculating octanol/water partition coefficient. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40* (1), 127–130.
26. Yorulmaz, N.; Oltulu, O.; Eroğlu, E. Development of selective QSAR models and molecular docking study for inhibitory activity of sulfonamide derivatives against carbonic anhydrase isoforms II and IX. *J. Mol. Struct.* **2018**, *1163*, 270–279.
27. Chen, Y.; Cai, X.; Jiang, L.; Li, Y. Prediction of octanol-air partition coefficients for polychlorinated biphenyls (PCBs) using 3D-QSAR models. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **2016**, *124*, 202–212.
28. de Barros, D. P. C.; Campos, S. R. R.; Madeira, P. P.; Azevedo, A. M.; Baptista, A. M.; Aires-Barros, M. R. Modeling the partitioning of amino acids in aqueous two phase systems. *J. Chromatogr. A.* **2014**, *1329*, 52–60.
29. Papadaki, K. C.; Karakitsios, S. P.; Sarigiannis, D. A. Modeling of adipose/blood partition coefficient for environmental chemicals. *Food Chem. Toxicol.* **2017**, *110*, 274–285.
30. Patel, M. J.; Popat, S. C.; Deshusses, M. A. Determination and correlation of the partition coefficients of 48 volatile organic and environmentally relevant compounds between air and silicone oil. *Chem. Eng. J.* **2017**, *310*, 72–78.
31. Madeira, P. P.; Bessa, A.; Teixeira, M. A.; Álvares-Ribeiro, L.; Aires-Barros, M. R.; Rodrigues, A. E.; Zaslavsky, B. Y. Study of organic compounds–water interactions by partition in aqueous two-phase systems. *J. Chromatogr. A.* **2013**, *1322*, 97–104.
32. Kamlet, M. J.; Taft, R. W. Linear solvation energy relationships. Part 1. Solvent

- polarity-polarizability effects on infrared spectra. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* **1979**, 3, 337–341.
33. Kamlet, M. J.; Abboud, J. L.; Taft, R. W. The solvatochromic comparison method. 6. The π^* scale of solvent polarities. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99 (18), 6027–6038.
34. Taft, R. W.; Kamlet, M. J. The solvatochromic comparison method. 2. The alpha-scale of solvent hydrogen-bond acceptor (HBA) basicities. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98 (2), 377–383.
35. Kamlet, M. J.; Taft, R. W. The solvatochromic comparison method. I. The .beta.-scale of solvent hydrogen-bond acceptor (HBA) basicities. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98 (2), 337–383.
36. Abraham, M. H. Application of solvation equations to chemical and biochemical processes. *Pure Appl. Chem.* **1993**, 65 (12), 2503–2512.
37. Abraham, M. H. Scales of solute hydrogen-bonding: their construction and application to physicochemical and biochemical processes. *Chem. Soc. Rev.* **1993**, 22 (2), 73–83.
38. Abraham, M. H.; McGowan, J. C. The use of characteristic volumes to measure cavity terms in reversed phase liquid chromatography. *Chromatographia.* **1987**, 23 (4), 243–246.
39. Shahlaei, M. Descriptor selection methods in quantitative structure-activity relationship studies: A review study. *Chem. Rev.* **2013**, 113 (10), 8093–8103.
40. Khan, A. U. Descriptors and their selection methods in QSAR analysis: paradigm for drug design. *Drug Discov. Today.* **2016**, 21 (8), 1291–1302.
41. Wegner, J. K.; Fröhlich, H.; Zell, A. Feature Selection for Descriptor Based Classification Models. 1. Theory and GA-SEC Algorithm. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2004**, 44 (3), 921–930.
42. Yang, S.-P.; Song, S.-T.; Tang, Z.-M.; Song, H.-F. Optimization of antisense drug design against conservative local motif in simulant secondary structures of HER-2 mRNA and QSAR analysis. *Acta Pharmacol. Sin.* **2003**, 24 (9), 897–902.
43. Liu, S.-S.; Liu, H.-L.; Yin, C.-S.; Wang, L.-S. VSMP: A Novel Variable Selection and Modeling Method Based on the Prediction. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2003**,

- 43 (3), 964–969.
44. Xu, L.; Zhang, W.-J. Comparison of different methods for variable selection. *Anal. Chim. Acta.* **2001**, *446* (1–2), 475–481.
45. Hemmateenejad, B. Optimal QSAR analysis of the carcinogenic activity of drugs by correlation ranking and genetic algorithm-based PCR. *J. Chemom.* **2004**, *18* (11), 475–485.
46. Martens, H.; Naes, T. *Multivariate Calibration*; John Wiley & Sons: New York, 1996; pp
47. Geladi, P.; Kowalski, B. R. Partial least-squares regression: a tutorial. *Anal. Chim. Acta.* **1986**, *185*, 1–17.
48. Wold, S.; Sjöström, M.; Eriksson, L. PLS-regression: a basic tool of chemometrics. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **2001**, *58* (2), 109–130.
49. Camilleri, P.; Livingstone, D. J.; Murphy, J. A.; Manallack, D. T. Chiral chromatography and multivariate quantitative structure-property relationships of benzimidazole sulphoxides. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **1993**, *7* (1), 61–69.
50. Tibshirani, R.; Johnstone, I.; Hastie, T.; Efron, B. Least angle regression. *Ann. Stat.* **2004**, *32* (2), 407–499.
51. Bauer, C. A.; Hamada, T. Y.; Kim, H.; Johnson, M. R.; Voegtler, M. J.; Emrick, M. S. An Integrated, Multipart Experiment: Synthesis, Characterization, and Application of CdS and CdSe Quantum Dots as Sensitizers in Solar Cells. *J. Chem. Educ.* **2018**, *95* (7), 1179–1186.
52. Weisberg, S. *Applied Linear Regression*; John Wiley & Sons: New York, 1980; pp
53. Tibshirani, R. Regression shrinkage and selection via the lasso: a retrospective. *J. R. Stat. Soc. Ser. B Stat. Methodol.* **1996**, *58* (1), 267–288.
54. Zou, H.; Hastie, T. Addendum: Regularization and variable selection via the elastic net. *J. R. Stat. Soc. Ser. B (Statistical Methodol.* **2005**, *67* (5), 768–768.
55. Breiman, L. Random forests. *Mach. Learn.* **2001**, *45* (1), 5–32.
56. Jansson, P. A. Neural Networks: An Overview. *Anal. Chem.* **1991**, *63* (6), 357A-362A.
57. So, S. S.; Richards, W. G. Application of neural networks: quantitative

- structure-activity relationships of the derivatives of 2,4-diamino-5-(substituted-benzyl)pyrimidines as DHFR inhibitors. *J. Med. Chem.* **1992**, *35* (17), 3201–3207.
58. Hoffman, B. T.; Kopajtic, T.; Katz, J. L.; Newman, A. H. 2D QSAR Modeling and Preliminary Database Searching for Dopamine Transporter Inhibitors Using Genetic Algorithm Variable Selection of Molconn Z Descriptors. *J. Med. Chem.* **2000**, *43* (22), 4151–4159.
59. Barricelli, N. Numerical testing of evolution theories. *Acta Biotheor.* **1962**, *16* (1–2), 69–98.
60. Barricelli, N. Numerical testing of evolution theories. *Acta Biotheor.* **1963**, *16* (3–4), 99–126.
61. Fraser, A. S. Simulation of Genetic Systems by Automatic Digital Computers II. Effects of Linkage on Rates of Advance Under Selection. *Aust. J. Biol. Sci.* **1957**, *10* (4), 492–500.
62. Hibbert, D. B. A hybrid genetic algorithm for the estimation of kinetic parameters. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **1993**, *19* (3), 319–329.
63. Srathaphut, L.; Ruangwises, N. Genetic algorithms-based approach for wavelength selection in spectrophotometric determination of vitamin B12 in pharmaceutical tablets by partial least-squares. *Procedia Eng.* **2012**, *32*, 225–231.
64. De Weijer, a P.; Lucasius, C. B.; Buydens, L.; Kateman, G.; Heuvel, H. M.; Mannee, H. Curve fitting using natural computation. *Anal. Chem.* **1994**, *66* (1), 23–31.
65. Chen, X. G.; Li, X.; Kong, L.; Ni, J. Y.; Zhao, R. H.; Zou, H. F. Application of uniform design and genetic algorithm in optimization of reversed-phase chromatographic separation. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **2003**, *67* (2), 157–166.
66. Meusinger, R.; Moros, R. Determination of quantitative structure–octane rating relationships of hydrocarbons by genetic algorithms. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **1999**, *46* (1), 67–78.
67. Hou, T. J.; Wang, J. M.; Liao, N.; Xu, X. J. Applications of Genetic Algorithms on the Structure–Activity Relationship Analysis of Some Cinnamamides. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1999**, *39* (5), 775–781.

68. Ros, F.; Pintore, M.; Chrétien, J. R. Molecular descriptor selection combining genetic algorithms and fuzzy logic: Application to database mining procedures. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **2002**, *63* (1), 15–26.
69. Hemmateenejad, B.; Miri, R.; Akhond, M.; Shamsipur, M. QSAR study of the calcium channel antagonist activity of some recently synthesized dihydropyridine derivatives. An application of genetic algorithm for variable selection in MLR and PLS methods. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **2002**, *64* (1), 91–99.
70. Guo, W.; Cai, W.; Shao, X.; Pan, Z. Application of genetic stochastic resonance algorithm to quantitative structure–activity relationship study. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **2005**, *75* (2), 181–188.
71. Goodarzi, M.; Freitas, M. P.; Wu, C. H.; Duchowicz, P. R. PKa modeling and prediction of a series of pH indicators through genetic algorithm-least square support vector regression. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **2010**, *101* (2), 102–109.
72. Lavine, B. K.; Moores, A.; Helfend, L. K. A genetic algorithm for pattern recognition analysis of pyrolysis gas chromatographic data. *J. Anal. Appl. Pyrolysis.* **1999**, *50* (1), 47–62.
73. Smith, B. M.; Gemperline, P. J. Wavelength selection and optimization of pattern recognition methods using the genetic algorithm. *Anal. Chim. Acta.* **2000**, *423* (2), 167–177.
74. Yu, K.; Lin, Z.; Cheng, Y. Optimization of the buffer system of micellar electrokinetic capillary chromatography for the separation of the active components in Chinese medicine ‘SHUANGDAN’ granule by genetic algorithm. *Anal. Chim. Acta.* **2006**, *562* (1), 66–72.
75. Fatemi, M. H.; Jalali-Heravi, M.; Konuze, E. Prediction of bioconcentration factor using genetic algorithm and artificial neural network. *Anal. Chim. Acta.* **2003**, *486* (1), 101–108.
76. Hou, T. J.; Wang, J. M.; Xu, X. J. Applications of genetic algorithms on the structure–activity correlation study of a group of non-nucleoside HIV-1 inhibitors. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **1999**, *45* (1–2), 303–310.
77. Wang, J.; Krudy, G.; Xie, X.-Q.; Wu, C.; Holland, G. Genetic Algorithm-Optimized

- QSPR Models for Bioavailability, Protein Binding, and Urinary Excretion. *J. Chem. Inf. Model.* **2006**, *46* (6), 2674–2683.
78. Ghasemi, J.; Ahmadi, S. Combination of genetic algorithm and partial least squares for cloud point prediction of nonionic surfactants from molecular structures. *Ann Chim.* **2007**, *97* (1–2), 69–83.
79. Jalali-Heravi, M.; Kyani, A. Application of genetic algorithm-kernel partial least square as a novel nonlinear feature selection method: Activity of carbonic anhydrase II inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42* (5), 649–659.
80. Gharagheizi, F. QSPR Studies for Solubility Parameter by Means of Genetic Algorithm-Based Multivariate Linear Regression and Generalized Regression Neural Network. *QSAR Comb. Sci.* **2008**, *27* (2), 165–170.
81. Riahi, S.; Ganjali, M.; Pourbasheer, E.; Norouzi, P. QSRR Study of GC Retention Indices of Essential-Oil Compounds by Multiple Linear Regression with a Genetic Algorithm. *Chromatographia.* **2008**, *67* (11–12), 917–922.
82. Sahigara, F.; Mansouri, K.; Ballabio, D.; Mauri, A.; Consonni, V.; Todeschini, R. Comparison of Different Approaches to Define the Applicability Domain of QSAR Models. *Molecules.* **2012**, *17* (12), 4791–4810.
83. OECD. Quantitative Structure-Activity Relationships Project [(Q)SARs] http://www.oecd.org/document/23/0,3746,en_2649_34377_33957015_1_1_1_1,00.html.
84. Jaworska, J.; Jeliaskova, N.; Aldenberg, T. QSAR applicability domain estimation by projection of the training set descriptor space: a review. *Altern. to Lab. Anim.* **2003**, *33* (5), 445–459.
85. Логинова, Л. П.; Бойченко, А. П.; Власенко, А. С.; Чернышева, О. С.; Марков, В. В. Распределение карбоновых кислот и эфиров 4-гидроксибензойной кислоты между водой и мицеллярной псевдофазой поверхностно-активных веществ. Экстракция органических соединений: IV Международная конференция: Тезисы докладов, 20-24 сентября 2010 года; Воронеж, Россия, 2010; p 72.
86. Сидоренко, А. Ю.; Марков, В. В.; Ле Конг, Х.; Бойченко, А. П.; Логинова, Л. П.

Протолитические свойства аминодифосфоновых кислот в водных и мицеллярных растворах Brij 35. VIII Всеукраїнська конференція молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних проблем хімії: Тези доповідей, 11-14 травня 2010; НТК “Інститут монокристалів”: Харків, 2010; р 33.

87. Sheridan, R. P.; Feuston, B. P.; Maiorov, V. N.; Kearsley, S. K. Similarity to Molecules in the Training Set Is a Good Discriminator for Prediction Accuracy in QSAR. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2004**, *44* (6), 1912–1928.
88. Jouan-Rimbaud, D.; Bouveresse, E.; Massart, D. L.; de Noord, O. E. Detection of prediction outliers and inliers in multivariate calibration. *Anal. Chim. Acta.* **1999**, *388* (3), 283–301.
89. Альберт, А.; Сергент, Е. *Константы ионизации кислот и оснований*; Химия: Л., 1964.
90. Turney, M. E.; Cannell, D. W. Alkaline methylene blue method for determination of anionic surfactants and for amine oxides in detergents. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1965**, *42* (6), 544–546.
91. Бойченко, А. П.; Сидоренко, А. Ю.; Марков, В. В.; Ле Конг, Х.; Матвеева, А. Г.; Логинова, Л. П. Влияние мицеллярной среды бридж 35 на протолитические свойства ряда аминодифосфоновых кислот. *Вісник Харківського національного університету, Серія: «Хімія».* **2010**, *18* (41), 56–64.
92. Холин Ю. В.; Коняев Д. С. *Сінр.*
93. Бойченко, А. П.; Марков, В. В.; Иващенко, А. Л.; Спирина, Е. Ю.; Логинова, Л. П. Пересмотренные данные о кислотно-основных свойствах алендроновой кислоты в воде и организованных растворах и методика простого титриметрического определения алендроната натрия. *Вісник Харківського національного університету, Серія: «Хімія».* **2007**, *15* (38), 62–69.
94. Булгакова, А. В.; Марков, В. В.; Бойченко, А. П. Влияние мицеллярной среды поверхностно-активных веществ разного зарядного типа на градуировочные параметры потенциометрической ячейки. VIII Всеукраїнська конференція молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних проблем хімії: Тези доповідей; 11–14 травня 2010 року, НТК “Інститут монокристалів”, Харків,

2010; p 9.

95. Сапрыкин, Л. В. *Высокоэффективная жидкостная хроматография: Монография*; Оригинал: Харьков, 2007.
96. Шатц, В. Д.; Сахартова, О. В. *Высокоэффективная жидкостная хроматография*; Зинатне: Рига, 1988.
97. Басова, Е. М.; Иванов, В. М.; Шпигун, О. А. Мицеллярная жидкостная хроматография. *Успехи химии*. **1999**, 68 (12), 1083–1101.
98. Ruiz-Ángel M.J., García-Álvarez-Coque M.C., B. A. New insights and recent developments in micellar liquid chromatography. *Sep. Purif. Rev.* **2009**, 38, 45–96.
99. Anastas, P. T.; Kirchoff, M. M. Origins, current status, and future challenges of green chemistry. *Acc. Chem.Res.* **2002**, 35, 686–694.
100. Galuszka, A.; Migaszewski, Z.; Namieśnik, J. The 12 principles of green analytical chemistry and the significance mnemonic of green analytical practices. *TrAC Trends Anal. Chem.* **2013**, 50, 78–84.
101. Yabré, M. Greening reversed-phase liquid chromatography methods using alternative solvents for pharmaceutical analysis. *Molecules*. **2018**, 23, 1065–1090.
102. Tobiszewski, M.; Mechlińska, A.; Namieśnik, J. Green analytical chemistry – Theory and practice. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 2869–2878.
103. Basova, E. M.; Ivanov, V. M.; Shpigun, O. A. Micellar liquid chromatography. *Usp. Khim.* **1999**, 68 (12), 1083–1101.
104. Dhange, A. A.; Ghurghure, S. M. Micellar liquid chromatography: Review. *Int. J. Chem. Stud.* **2018**, 2 (4), 19–24.
105. Ruiz-Angel, M. J. Micellar versus hydro-organic mobile phases for retention-hydrophobicity relationship studies with ionizable diuretics and an anionic surfactant. *J. Chromatogr. A.* **2004**, 1030, 279–288.
106. Shokry, D. S. Incorporating physiologically relevant mobile phases in micellar liquid chromatography for the prediction of human intestinal absorption. *Biomed. Chromatogr.* **2018**, 32 (12).
107. Borgerding, M. F. Investigations of stationary phase modification by the mobile phase surfactant in micellar liquid chromatography. *Anal. Chem.* **1989**, 61 (13),

1353–1358.

108. Rambla-Alegre, M. Basic principles of MLC. *Chromatogr. Res. Int.* **2012**, *2012*, 1–6.
109. Armstrong, D. W.; Nome, F. Partitioning behavior of solutes eluted with micellar mobile phases in liquid chromatography. *Anal. Chem.* **1981**, *53*, 1662–1666.
110. Arunyanart, M.; Cline-Love, L. J. Model of micellar effects on liquid chromatography capacity factors and for determination for micelle solute equilibrium constants. *Anal. Chem.* **1984**, *56* (9), 1557–1561.
111. Foley, J. P. Critical compilation of solute-micelle binding constants and related parameters from micellar liquid chromatographic measurements. *Anal. Chim. Acta.* **1990**, *231* (C), 237–247.
112. Garcia-Alvarez-Coque, M. C.; Torres-Lapasio, J. R.; Baeza-Baeza, J. J. Description of partitioning behavior of solutes and data treatment in micellar liquid chromatography with modifiers. *Anal. Chim. Acta.* **1996**, *324*, 163–173.
113. Rodgers, A. H.; Strasters, J. K.; Khaledi, M. G. Simultaneous optimization of pH and micelle concentration in micellar liquid chromatography. *J. Chromatogr. A.* **1993**, *636* (2), 203–212.
114. Rodjers, A. H.; Khaledi, M. G. Influence of pH on retention and selectivity in micellar liquid chromatography: consequence of micellar-induced shifts of ionization constants. *Anal. Chem.* **1994**, *66*, 327–334.
115. Rusanov A.I. The mass action law theory of micellar solutions. *Adv. Colloid Interface Sci.* **1993**, *45*, 1–78.
116. Moroi Y. Mass action model of micelle formation: its application to sodium dodecyl sulfate solution. *J. Colloid Interface Sci.* **1988**, *122* (2), 308–314.
117. Loginova, L. P.; Samokhina, L. V.; Boichenko, A. P.; Kulikov, A. U. Micellar liquid chromatography retention model based on mass-action concept of micelle formation. *J. Chromatogr. A.* **2006**, *1104* (1–2), 190–197.
118. Логинова, Л. П.; Самохина, Л. В.; Куликов, А. Ю. Характеристики мицеллообразования как параметры модели удерживания в мицеллярной жидкостной хроматографии. *Вісник Харківського національного університету*,

Серія: "Хімія." **2002**, 9 (32), 107–114.

119. Murakami F. Retention behavior of benzene derivatives on bonded reversed-phase columns. *J. Chromatogr.* **1979**, 178, 393–399.
120. Boichenko, A. P.; Loginova, L. P.; Iwashchenko, A. L.; Kulikov, A. U. New approach to modeling in micellar liquid chromatography. *Res. J. Chem. Environ.* **2006**, 10, 53–62.
121. Thomas, D. P.; Foley, J. P. Stationary-phase effects on efficiency in micellar liquid chromatography. *J. Chromatogr. A.* **2004**, 1060, 195–203.
122. Thomas, D. P.; Foley, J. P. Improved efficiency in micellar liquid chromatography using triethylamine and 1-butanol as mobile phase additives to reduce surfactant adsorption. *J. Chromatogr. A.* **2008**, 1205, 36–45.
123. Berthod, A.; Borgerding, M. F.; Hinze, W. L. Investigation of the causes of reduced efficiency in micellar liquid chromatography. *J. Chromatogr. A.* **1991**, 556, 263–275.
124. Kalyankar, T. M.; Kulkarni, P. D.; Wadher, S. J.; Pekamwar, S. S. Applications of micellar liquid chromatography in bioanalysis: A Review. *JAPS.* **2014**, 4 (01), 128–134.
125. Armstrong D.W., Ward T.J., B. A. Micellar effects on micellar diffusion: theoretical and chromatographic considerations. *Anal. Chem.* **1986**, 58, 579–582.
126. Hadjmohammadi, M. R.; Nazari, S. S. S. J. Evaluation of some empirical retention models for high submicellar liquid chromatographic separation of aromatic diamines. *Acta Chromatogr.* **2015**, 27 (3), 399–411.
127. Lopez-Grio S. Effect of a variety of organic additives on retention and efficiency in micellar liquid chromatography. *Anal. Chem.* **2000**, 72 (20), 4826–4835.
128. Boichenko, A. P.; Berthod, A. Aliphatic carboxylic acids and alcohols as efficiency and elution strength enhancers in micellar liquid chromatography. *J. Chromatogr. A.* **2010**, 1217 (36), 5665–5673.
129. Carda-Broch S. Determination of trazodone in urine and pharmaceuticals using micellar liquid chromatography with fluorescence detection. *J. Chromatogr. A.* **2007**, 1156 (1–2), 254–258.

130. Saz, J. M.; Marina, M. L. Retention mechanism and implications for selectivity for a group of dihydropyridines in ionic micellar liquid chromatography. *J. Chromatogr. A.* **1994**, *687* (1), 1–12.
131. Khaledi M.G. Simultaneous enhancement of separation selectivity and solvent strength in RPLC using micelles in hydro-organic solvents. *Anal. Chem.* **1990**, *62*, 130–136.
132. Kord, A. S.; Khaledi, M. G. Selectivity of organic solvents in micellar liquid chromatography of amino acids and peptides. *J. Chromatogr. A.* **1993**, *631* (1–2), 125–132.
133. Paris-Garcia, E.; Rodríguez-Martínez, J.; Baeza-Baeza, J. J.; García-Alvarez-Coque, M. C.; Ruiz-Angel, M. J. Search of non-ionic surfactants suitable for micellar liquid chromatography. *ABC.* **2018**, *410*, 5043–5057.
134. Paris-Garcia, E. Analysis of basic drugs by liquid chromatography with environmentally friendly mobile phases in pharmaceutical formulations. *Microchem. J.* **2017**, *134*, 202–210.
135. Abd El-Aziz, H.; Ibrahim, F.; Sharaf El-Din, M.; Fathy, M. E. Micellar high performance liquid chromatographic determination of a binary mixture of rivaroxaban and clopidogrel and application to biological fluids. *Pharm. Anal. Acta.* **2016**, *7* (9), 506–517.
136. Ramezani A.M. Quantitative structure - retention relationship for chromatographic behavior of anthraquinone derivatives through considering organic modifier features in micellar liquid chromatography. *J. Chromatogr. A.* **2019**, *1599*, 46–54.
137. Otašević, B.; Šljivić, J.; Protić, A.; Maljurić, N.; Malenović, A.; Zečević, M. Comparison of AQbD and grid point search methodology in the development of micellar HPLC method for the analysis of cilazapril and hydrochlorothiazide dosage form stability. *Microchem. J.* **2019**, *145*, 655–663.
138. Мельников, А. Ю.; Бойченко, А. П.; Куликов, А. Ю.; Галат, М. Н. Классификация хроматографических колонок с использованием первичных экспериментальных данных и “необучаемых” хемометрических методов. *Вісник Харківського національного університету, Серія: “Хімія.”* **2011**, *20* (43),

238–246.

139. Boichenko, A.; Dung, L.; Loginova, L. Solubilization of Aliphatic Carboxylic Acids (C3-C6) by Sodium Dodecyl Sulfate and Brij 35 Micellar Pseudophases. *J. Solution Chem.* **2011**, *40* (6), 968–979.
140. Hickey, J. P.; Passino-Reader, D. R. Linear solvation energy relationships: “rule of thumb” for estimation of variable values. *Environ. Sci. Technol.* **1991**, *25* (10), 1753–1760.
141. Flynn, G. L. Substituent constants for correlation analysis in chemistry and biology. *J. Pharm. Sci.* **1980**, *69* (9), 1109.
142. Коренман, Я. И. *Коэффициенты распределения органических соединений: справочник*; Изд-во ВГУ: Воронеж, 1992.
143. Tayar, N. El; Tsai, R.-S.; Testa, B.; Carrupt, P.-A.; Leo, A. Partitioning of solutes in different solvent systems: The contribution of hydrogen-bonding capacity and polarity. *J. Pharm. Sci.* **1991**, *80* (6), 590–598.
144. Advanced Chemistry Development Inc. ACDLabs. 2002.
145. Fuguet, E.; Ràfols, C.; Bosch, E.; Rosés, M. Characterization of the Solvation Properties of Sodium n-Dodecyl Sulfate Micelles in Buffered and Unbuffered Aqueous Phases by Solvatochromic Indicators. *Langmuir.* **2002**, *19* (1), 55–62.
146. Camilleri, P.; Watts, S. A.; Boraston, J. A. A surface area approach to determination of partition coefficients. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* **1988**, *9*, 1699–1707.
147. Lin, C.-E.; Lin, W.-C.; Chiou, W.-C. Migration behaviour and selectivity of dichlorophenols in micellar electrokinetic capillary chromatography Influence of micelle concentration and buffer pH. *J. Chromatogr. A.* **1996**, *722* (1–2), 333–343.
148. Kord, A. S.; Strasters, J. K.; Khaledi, M. G. Comparative study of the determination of solute-micelle binding constants by micellar liquid chromatography and micellar electrokinetic capillary chromatography. *Anal. Chim. Acta.* **1991**, *246* (1), 131–137.
149. Senz, A.; Gsponer, H. E. Association of Nitrophenols to Sodium Dodecylsulfate Micelles. *J. Colloid Interface Sci.* **1997**, *195* (1), 94–100.
150. Pino, V.; Conde, F. J.; Ayala, J. H.; Afonso, A. M.; González, V. Study of the interactions between phenolic compounds and micellar media using micellar solid-

- phase microextraction/gas chromatography. *J. Chromatogr. A.* **2005**, *1099* (1–2), 64–74.
151. Leo, A. The octanol-water partition coefficient of aromatic solutes: the effect of electronic interactions, alkyl chains, hydrogen bonds, and ortho-substitution. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* **1983**, *6*, 825–838.
152. Woodrow, B. N.; Dorsey, J. G. Thermodynamics of Micelle–Water Partitioning in Micellar Electrokinetic Chromatography: Comparisons with 1-Octanol–Water Partitioning and Biopartitioning. *Environ. Sci. Technol.* **1997**, *31* (10), 2812–2820.
153. Saitoh, T.; Ojima, N.; Hoshino, H.; Yotsuyanagi, T. Solute partition study in aqueous sodium dodecyl sulfate micellar solutions for some organic reagents and metal chelates. *Microchim. Acta.* **1992**, *106* (1–2), 91–99.
154. Valsaraj, K. T.; Thibodeaux, L. J. On the Estimations of Micelle-Water Partition Constants for Solutes from Their Octanol-Water Partition Constants, Normal Boiling Points, Aqueous Solubilities, and Group and Bond Contribution Schemes. *Sep. Sci. Technol.* **1990**, *25* (4), 369–395.
155. Pramauro, E.; Saini, G.; Pelizzetti, E. Interactions of halophenols with aqueous micellar systems. *Anal. Chim. Acta.* **1985**, *166*, 233–241.
156. Vitha, M. F.; Dallas, A. J.; Carr, P. W. Study of Water–Sodium Dodecyl Sulfate Micellar Solubilization Thermodynamics for Several Solute Homolog Series by Headspace Gas Chromatography. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100* (12), 5050–5062.
157. Mutelet, F.; Guermouche, M. H.; Rogalski, M. New method to determine LSER parameters. *Chromatographia.* **2003**, *57* (11–12), 729–733.
158. Kelly, K. A.; Burns, S. T.; Khaledi, M. G. Prediction of Retention in Micellar Electrokinetic Chromatography from Solute Structure. 1. Sodium Dodecyl Sulfate Micelles. *Anal. Chem.* **2001**, *73* (24), 6057–6062.
159. Fujiwara, H.; Kanzaki, K.; Kano, T.; Kimura, A.; Tanaka, K.; Da, Y. Z. An NMR shift reagent method for the determination of micelle/water partition coefficients. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, *10*, 736–737.
160. Abraham, M. H.; Chadha, H. S.; Dixon, J. P.; Rafols, C.; Treiner, C. Hydrogen bonding. Part 40. Factors that influence the distribution of solutes between water and

- sodium dodecylsulfate micelles. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* **1995**, 5, 887–894.
161. Armstrong, D. W.; Stine, G. Y. Evaluation of partition coefficients to micelles and cyclodextrins via planar chromatography. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105 (10), 2962–2964.
162. Tomasella, F. P.; Love, L. J. C. Thermodynamic properties in micellar liquid chromatography based on the three-phase equilibrium model. *Anal. Chem.* **1990**, 62 (13), 1315–1319.
163. García, M. A.; Díez-Masa, J. C.; Marina, M. L. Correlation between the logarithm of capacity factors for aromatic compounds in micellar electrokinetic chromatography and their octanol-water partition coefficients. *J. Chromatogr. A.* **1996**, 742 (1–2), 251–256.
164. Marina, M. L.; Vera, S.; Rodriguez, A. R. Determination of the micelle-solute association constants of some benzene and naphthalene derivatives by micellar high performance liquid chromatograph. *Chromatographia.* **1989**, 28 (7–8), 379–384.
165. Ruelle, P. The n-octanol and n-hexane/water partition coefficient of environmentally relevant chemicals predicted from the mobile order and disorder (MOD) thermodynamics. *Chemosphere.* **2000**, 40 (5), 457–512.
166. Mohamed, A.; Mahfoodh, A.-S. M. Solubilization of naphthalene and pyrene by sodium dodecyl sulfate (SDS) and polyoxyethylenesorbitan monooleate (Tween 80) mixed micelles. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* **2006**, 287 (1–3), 44–50.
167. Pramauro, E.; Pelizzetti, E. The use of a micellar mobile phase in the high-performance liquid chromatographic separation of hydroxybenzene derivatives. *Anal. Chim. Acta.* **1983**, 154, 153–158.
168. Massad, W. A.; Repposi, P.; Argüello, G. A. Interaction of UO_2^{2+} with Sodium Dodecyl Sulfate Micelles: Association of Phenols to Micelles through Fluorescence Quenching Data. *J. Colloid Interface Sci.* **2002**, 255 (1), 189–194.
169. Berthod, A.; Roussel, A. The rôle of the stationary phase in micellar liquid chromatography: Adsorption and efficiency. *J. Chromatogr. A.* **1988**, 449, 349–360.
170. García, M. A.; Vera, S.; Marina, M. L. Determination of micelle-solute association

constants of some benzene and naphthalene derivatives by micellar high-performance liquid chromatography with butanol and sodium chloride additives to mobile phase. *Chromatographia*. **1991**, 32 (3–4), 148–154.

171. Никольский, Б. П. *Справочник химика. Аналитическая химия. Спектральный анализ. Показатели преломления*; ХИМИЯ: Ленинград, 1967.
172. Stephens, T. W.; De La Rosa, N. E.; Saifullah, M.; Ye, S.; Chou, V.; Quay, A. N.; Acree Jr, W. E.; Abraham, M. H. Abraham model correlations for solute partitioning into o-xylene, m-xylene and p-xylene from both water and the gas phase. *Fluid Phase Equilib.* **2011**, 308 (1–2), 64–71.
173. Sprunger, L. M.; Achi, S. S.; Acree Jr, W. E.; Abraham, M. H.; Leo, A. J.; Hoekman, D. Correlation and prediction of solute transfer to chloroalkanes from both water and the gas phase. *Fluid Phase Equilib.* **2009**, 281 (2), 144–162.
174. Abraham, M. H.; Chadha, H.; Dixon, J.; Rafols, C.; Treiner, C. Hydrogen bonding. Part 41.1 Factors that influence the distribution of solutes between water and hexadecylpyridinium chloride micelles. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*. **1997**, 1, 19–24.
175. Jiskra, J.; Claessens, H. A.; Cramers, C. A.; Kaliszan, R. Quantitative structure–retention relationships in comparative studies of behavior of stationary phases under high-performance liquid chromatography and capillary electrochromatography conditions. *J. Chromatogr. A*. **2002**, 977 (2), 193–206.
176. Rosés, M.; Bolliet, D.; Poole, C. F. Comparison of solute descriptors for predicting retention of ionic compounds (phenols) in reversed-phase liquid chromatography using the solvation parameter model. *J. Chromatogr. A*. **1998**, 829 (1–2), 29–40.
177. Sprunger, L. M.; Achi, S. S.; Pointer, R.; Blake-Taylor, B. H.; Acree Jr, W. E.; Abraham, M. H. Development of Abraham model correlations for solvation characteristics of linear alcohols. *Fluid Phase Equilib.* **2009**, 286 (2), 170–174.
178. West, C.; Lesellier, E. Characterisation of stationary phases in subcritical fluid chromatography with the solvation parameter model IV: Aromatic stationary phases. *J. Chromatogr. A*. **2006**, 1115 (1–2), 233–245.
179. Kamlet, M. J.; Doherty, R. M.; Abraham, M. H.; Marcus, Y.; Taft, R. W. Linear

- solvation energy relationship. 46. An improved equation for correlation and prediction of octanol/water partition coefficients of organic nonelectrolytes (including strong hydrogen bond donor solutes). *J. Phys. Chem.* **1988**, *92* (18), 5244–5255.
180. Lu, R.; Sun, J.; Wang, Y.; Li, H.; Liu, J.; Fang, L.; He, Z. Characterization of biopartitioning micellar chromatography system using monolithic column by linear solvation energy relationship and application to predict blood–brain barrier penetration. *J. Chromatogr. A.* **2009**, *1216* (27), 5190–5198.
181. Wang, A.; Tan, L. C.; Carr, P. W. Global linear solvation energy relationships for retention prediction in reversed-phase liquid chromatography. *J. Chromatogr. A.* **1999**, *848* (1–2), 21–37.
182. Abraham, M. H.; Ibrahim, A.; Zissimos, A. M. Determination of sets of solute descriptors from chromatographic measurements. *J. Chromatogr. A.* **2004**, *1037* (1–2), 29–47.
183. Vitha, M. F.; Dallas, A. J.; Carr, P. W. A Comparison of Water–Sodium Dodecyl Sulfate Phase Transfer Linear Solvation Energy Relationships and Databases. *J. Colloid Interface Sci.* **1997**, *187* (1), 179–183.
184. Quina, F. H.; Alonso, E. O.; Farah, J. P. S. Incorporation of Nonionic Solutes into Aqueous Micelles: A Linear Solvation Free Energy Relationship Analysis. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99* (30), 11708–11714.
185. Yang, S.; Khaledi, M. G. Chemical Selectivity in Micellar Electrokinetic Chromatography: Characterization of Solute-Micelle Interactions for Classification of Surfactants. *Anal. Chem.* **1995**, *67* (3), 499–510.
186. Sprunger, L.; Acree, W. E.; Abraham, M. H. Linear Free Energy Relationship Correlation of the Distribution of Solutes between Water and Sodium Dodecyl Sulfate (SDS) Micelles and between Gas and SDS Micelles. *J. Chem. Inf. Model.* **2007**, *47* (5), 1808–1817.
187. Gil-Agustí, M.; Esteve-Romero, J.; Abraham, M. H. Solute–solvent interactions in micellar liquid chromatography: Characterization of hybrid micellar systems of sodium dodecyl sulfate–pentanol. *J. Chromatogr. A.* **2006**, *1117* (1), 47–55.

188. García, M. A.; Vitha, M. F.; Marina, M. L. Linear solvation energy relationship study of retention in micellar liquid chromatography on a C18 column using sodium dodecyl sulfate and cetyltrimethylammonium bromide mobile phases with alcohol modifiers. *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* **2000**, *23* (6), 873–895.
189. García, M. A.; Vitha, M. F.; Sandquist, J.; Mulville, K.; Marina, M. L. Study of retention in micellar liquid chromatography on a C8 column by the use of linear solvation energy relationships. *J. Chromatogr. A.* **2001**, *918* (1), 1–11.
190. Бойченко О.П. Марков В.В., Логінова Л.П., С. А. Ю. Лінійні залежності енергій сольватації (LSER) для кількісної характеристики та порівняння міцелярних хроматографічних систем. *Вісник Харківського національного університету, Серія: "Хімія."* **2010**, *18* (41), 82–89.
191. Сидоренко, А. Ю.; Марков, В. В.; Бойченко, А. П.; Логинова, Л. П. Линейные зависимости энергий сольватации в исследовании механизма удерживания в мицеллярной жидкостной хроматографии. *Хімічні каразінські читання - 2010 (ХКЧ'10): Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів: Тези доповідей, 19-22 квітня 2010; року, Харьков, 2010; pp 91–92.*
192. Markov, V. V.; Boichenko, A. P.; Loginova, L. P. Linear solvation energy relationships for characterization of MLC systems with sodium dodecyl sulphate mobile phases modified by aliphatic alcohols or acids. *Stud. Univ. Babeş-Bolyai, Ser. Chem.* **2012**, *3*, 267–282.
193. Сидоренко, А. Ю.; Марков, В. В.; Могиленко, Л. В.; Бойченко, А. П. Применение LSER и QSRR для характеристики хроматографических систем с мицеллярными подвижными фазами. *Хімічні каразінські читання - 2009 (ХКЧ'9): Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів: Тези доповідей, 21-22 квітня 2009 року; ХНУ імені В. Н. Каразіна, Харьков, 2009; p 93.*
194. Марков, В. В.; Бойченко, А. П.; Логинова, Л. П. Количественные зависимости структура - характеристики распределения веществ в двухфазных и ультрамикроретерогенных системах. *Хімічні каразінські читання - 2011 (ХКЧ'11): Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів: Тези*

доповідей; 18-21 квітня 2011 року, ХНУ імені В. Н. Каразіна, Харків, 2011; р 50.

195. Selassie, C.; Verma, R. P.; Abraham, D. J. History of Quantitative Structure–Activity Relationships. In *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*; John Wiley & Sons, Inc., 2003.
196. Hansch, C.; Maloney, P. P.; Fujita, T.; Muir, R. M. Correlation of Biological Activity of Phenoxyacetic Acids with Hammett Substituent Constants and Partition Coefficients. *Nature*. **1962**, *194* (4824), 178–180.
197. Hansch, C.; Muir, R. M.; Fujita, T.; Maloney, P. P.; Geiger, F.; Streich, M. The Correlation of Biological Activity of Plant Growth Regulators and Chloromycetin Derivatives with Hammett Constants and Partition Coefficients. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85* (18), 2817–2824.
198. Hansch, C.; Fujita, T. P- σ - π Analysis. A Method for the Correlation of Biological Activity and Chemical Structure. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86* (8), 1616–1626.
199. Cucina, D.; di Salvatore, A.; Protopapas, M. K. Outliers detection in multivariate time series using genetic algorithms. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **2014**, *132*, 103–110.
200. Silalahi, D. D.; Reaño, C. E.; Lansigan, F. P.; Panopio, R. G.; Bantayan, N. C. Using Genetic Algorithm Neural Network on Near Infrared Spectral Data for Ripeness Grading of Oil Palm (*Elaeis guineensis* Jacq.) Fresh Fruit. *Inf. Process. Agric.* **2016**, *3* (4), 252–261.
201. Liu, S.; Tai, H.; Ding, Q.; Li, D.; Xu, L.; Wei, Y. A hybrid approach of support vector regression with genetic algorithm optimization for aquaculture water quality prediction. *Math. Comput. Model.* **2013**, *58* (3–4), 458–465.
202. Li, H.; Nantasenamat, C.; Monnor, T.; Isarankura-Na-Ayudhya, C.; Prachayasittikul, V. Genetic algorithm search space splicing particle swarm optimization as general-purpose optimizer. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **2013**, *128*, 153–159.
203. Alshamlan, H. M.; Badr, G. H.; Alohalı, Y. A. Genetic Bee Colony (GBC) algorithm: A new gene selection method for microarray cancer classification. *Comput. Biol. Chem.* **2015**, *56*, 49–60.
204. Бойченко, А. П.; Марков, В. В.; Логинова, Л. П. Количественные зависимости

- структура-свойство для характеристики двухфазных и ультрамикрогетерогенных систем экстракционных систем. Экстракция органических соединений: IV Международная конференция: Тезисы докладов, 20-24 сентября 2010 года; Воронеж, Россия, 2010; p 29.
205. Srl, T. DRAGON for Windows (Software for Molecular Descriptor Calculations). 2007.
206. PaDEL <http://www.yapcwsoft.com/dd/padeldescriptor/>.
207. Schnur, D. M.; Grieshaber, M. V.; Bowen, J. P. Development of an internal searching algorithm for parameterization of the MM2/MM3 force fields. *J. Comput. Chem.* **1991**, *12* (7), 844–849.
208. Stewart, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods I. Method. *J. Comput. Chem.* **1989**, *10* (2), 209–220.
209. Марков В. В. Кількісні залежності структура речовини-характеристики розподілу в двофазних та нанодисперсних системах. Проблеми та досягнення сучасної хімії: XIX Наукова молодіжна конференція: Тези доповідей, 26–28 квітня 2017 року; Одеса, 2017; p 19.
210. Viswanadhan, V. N.; Reddy, M. R.; Bacquet, R. J.; Erion, M. D. Assessment of Methods Used for Predicting Lipophilicity - Application To Nucleosides and Nucleoside Bases. *J. Comput. Chem.* **1993**, *14* (9), 1019–1026.
211. Viswanadhan, V. N.; Ghose, A. K.; Reyanekar, G. R.; Robins, R. K.; Al, E. T. Atomic Physicochemical Parameters for Three Dimensional Structure Directed Quantitative Structure-Activity Relationships . 4 . Additional Parameters for Hydrophobic and Dispersive Interactions and Their Application for an Automated Superposition of Certain. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1989**, *29*, 163–172.
212. Kier, L.; Hall, L. *Molecular Connectivity in Structure-Activity Analysis*; 1986.
213. Markov, V. V.; Boichenko, A. P.; Loginova, L. P. Quantitative «structure – property» relationships (qspr) for retention and distribution modeling in two-phase and nanodisperse systems. 17th International Symposium on Separation Sciences, 5–9 September 2011; Cluj-Napoca, Romania, 2011; p 28.
214. Balaban, A. T. Highly discriminating distance-based topological index. *Chem. Phys.*

Lett. **1982**, 89 (5), 399–404.

215. Марков, В. В.; Бойченко, А. П.; Логинова, Л. П. Выбор дескрипторов для построения неэмпирических количественных зависимостей структурасвойство. IV международный интернет-симпозиум по сорбции и экстракции: Тезисы докладов, 25–30 сентября 2011 года; Владивосток, Россия, 2011; pp 179–187.
216. Pourbasheer, E.; Ahmadpour, S.; Zare-Dorabei, R.; Nekoei, M. Quantitative structure activity relationship study of p38 α MAP kinase inhibitors. *Arab. J. Chem.* **2017**, 10 (1), 33–40.
217. Gramatica, P.; Corradi, M.; Consonni, V. Modelling and prediction of soil sorption coefficients of non-ionic organic pesticides by molecular descriptors. *Chemosphere.* **2000**, 41, 763–777.
218. Марков, В. В.; Бойченко, А. П.; Логинова, Л. П. Линейные зависимости энергий сольватации для моделирования распределения органических веществ в двухфазных и псевдофазных системах, и удерживания в жидкостной хроматографии. V международный интернет-симпозиум по сорбции и экстракции: Тезисы докладов; 25–30 сентября 2011 года, Владивосток, Россия, 2011; pp 167–178.
219. Agreda, V. H.; Zoeller, J. R. *Acetic Acid and Its Derivatives*; M. Dekker, 1993.
220. Мчедлов-Петросян, Н. О. *Дифференцирование силы органических кислот в истинных и организованных растворах*; Издательство Харьковского национального университета имени ВН Каразина: Харьков, 2004.
221. Partanen, J. I.; Covington, A. K. Re-Evaluation of Stoichiometric Dissociation Constants from Electrochemical Cell Data for Propionic and n-Butyric Acids at (0 to 60) °C and for Some Other Aliphatic Carboxylic Acids at (18 or 25) °C in Aqueous Sodium Chloride Solutions. *J. Chem. Eng. Data.* **2004**, 49 (3), 394–406.
222. Pramauro, E.; Pelizzetti, E. *Surfactants in Analytical Chemistry. Applications of Organized Amphiphilic Media*; Elsevier, 1996.
223. Liu, J.; Jiang, G.; Jönsson, J. Å. Application of ionic liquids in analytical chemistry. *TrAC Trends Anal. Chem.* **2005**, 24 (1), 20–27.

224. Boichenko, A. P.; Kulikov, A. U.; Loginova, L. P.; Iwashchenko, A. L. Aliphatic carboxylic acids as new modifiers for separation of 2,4-dinitrophenyl amino acids by micellar liquid chromatography. *J. Chromatogr. A*. **2007**, *1157* (1–2), 252–259.
225. Loginova, L.; Kulikov, A.; Yakovleva, E.; Boichenko, A. MLC Determination of Preservatives in Cranberry Foodstuffs. *Chromatographia*. **2008**, *67* (7–8), 615–620.
226. Loginova, L. P.; Yakovleva, E. Y.; Galat, M. N.; Boichenko, A. P. Effect of aliphatic alcohols and aliphatic carboxylic acids on the critical micelle concentration and counter-ion binding degree of sodium dodecylsulfate. *J. Mol. Liq.* **2009**, *145* (3), 177–181.
227. Martell, A. E.; Smith, R. M. *Critical Stability Constants: Other organic ligands*; Plenum Press: New York, 1977.
228. Vladimir Y. Buzko and Leslie D. Pettit, I. V. S. Adjustment, Estimation, and Uses of Equilibrium Reaction Constants in Aqueous Solution. *Chem. Int.* **2007**, *29* (4), 14–15.
229. Loginova, L. P.; Yakovleva, E. Y.; Galat, M. N.; Markov, V. V.; Boichenko, A. P. Micellar properties of sodium dodecylsulfate solutions in the presence of aliphatic carboxylic acids and their application in micellar liquid chromatography. III International conference on colloid chemistry and physicochemical mechanics, 24–28 June 2008; Москва, Россия, 2008; p 45.
230. Комарь, Н. П. *Химическая метрология. Гомогенные ионные равновесия.*; Вища школа: Харків, 1984.
231. Hartley, G. S. The effect of long-chain salts on indicators: the valence-type of indicators and the protein error. *Trans. Faraday Soc.* **1934**, *30*, 444–450.
232. Бойченко, О. П.; Гаджерига, В. В.; Марков, В. В.; Зунг, Л. Т. К.; Хоан, Л. К.; Логінова, Л. П. Константи дисоціації оцтової, 1-пропанової, 1-бутанової, 1-пентанової, 1-гексанової, моно- та трихлороцтової кислот у мицелярних розчинах додецилсульфату натрію та бридж 35. *Вісник Харківського національного університету, Серія: «Хімія»*. **2008**, *16* (39), 175–182.
233. Ельцов, С. В.; Барсова, З. В. Ионизация длинноцепочечных жирных кислот в мицеллах ПАВ. *Вісник Харківського національного університету, Серія:*

“Хімія.” **2008**, 16 (39), 292–298.

234. Mukerjee, P. The partial specific volume and the density of micelles of association colloidal electrolytes. *J. Phys. Chem.* **1962**, 66 (9), 1733–1735.
235. Sangster, J. *Octanol-Water Partition Coefficients: Fundamentals and Physical Chemistry*; Wiley, 1997.
236. Collander, R.; Lindholm, M.; Haug, C. M.; Stene, J.; Sörensen, N. A. The Partition of Organic Compounds Between Higher Alcohols and Water. *Acta Chem. Scand.* **1951**, 5, 774–780.
237. Dunn, W. J.; Koehler, M. G.; Grigoras, S. The role of solvent-accessible surface area in determining partition coefficients. *J. Med. Chem.* **1987**, 30 (7), 1121–1126.
238. Vlasenko, A. S.; Loginova, L. P.; Iwashchenko, E. L. Dissociation constants and micelle–water partition coefficients of hydroxybenzoic acids and parabens in surfactant micellar solutions. *J. Mol. Liq.* **2009**, 145 (3), 182–187.
239. Boichenko, A. P.; Markov, V. V.; Kong, H.; Matveeva, A. G.; Loginova, L. P. Re-evaluated data of dissociation constants of alendronic, pamidronic and olpadronic acids. *Cent. Eur. J. Chem.* **2009**, 7 (1), 8–13.
240. Ле Конг, Х.; Бойченко, О. П.; Марков, В. В.; Дробот, А. В.; Логинова, Л. П. Новое в анализе субстанции алендронат натрия. Хімічні каразінські читання - 2009 (ХКЧ'9): Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів: Тези доповідей, 21-22 квітня 2009 року, ХНУ імені В. Н. Каразіна; Харків, 2009; р 79.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці в наукових фахових виданнях України:

1. **Марков, В. В.**; Бойченко, О. П.; Логінова, Л. П. Вибір дескрипторів для побудови кількісних залежностей «структура — властивість» із використанням генетичного алгоритму і модифікованого методу повного перебору. *Ukr. Bioorganica Acta*. **2012**, 10 (1), 9–16.
Здобувачем були побудовані залежності «структура – константа розподілу» для 4 тестових систем з використанням розроблених алгоритмів.
2. **Марков, В. В.**; Бойченко, А. П.; Логинова, Л. П. Количественные зависимости структура-параметры распределения органических веществ в истинных двухфазных, хроматографических и псевдофазных системах. I. Линейные зависимости энергий сольватации. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Хімія»*. **2011**, 20 (43), 171–186.
Здобувачем були побудовані залежності вільних енергій сольватації для 19 тестових систем та використані для аналізу розбіжностей властивостей цих систем.
- 3а. Бойченко, О. П.; Сидоренко, А. Ю.; **Марков, В. В.**; Логінова, Л. П. Лінійні залежності енергій сольватації (LSER) для кількісної характеристики та порівняння міцелярних хроматографічних систем. *Вісник Харківського національного університету. Серія: «Хімія»*. **2010**, 18 (41), 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. Бойченко, А. П.; Сидоренко, А. Ю.; **Марков, В. В.**; Ле Конг, Х.; Матвеева, А. Г.; Логінова, Л. П. Влияние мицеллярной среды Бридж 35 на протолитические свойства ряда аминодифосфоновых кислот. *Вісник Харківського національного університету. Серія: «Хімія»*. **2010**, 18 (41), 56–64.

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

4. Бойченко, О. П.; Гаджерига, В. В.; **Марков, В. В.**; Зунг, Л. Т. К.; Хоан, Л. К.; Логінова, Л. П. Константи дисоціації оцтової, 1-пропанової, 1-бутанової, 1-пентанової, 1-гексанової, моно- та трихлороцтової кислот у міцелярних розчинах додецилсульфату натрію та Бридж 35. *Вісник Харківського національного університету. Серія: «Хімія»*. **2008**, 16 (39), 175–182.

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

5. Бойченко А.П., **Марков, В. В.**, Иващенко А.Л., Спирина Е.Ю., Логинова Л.П. Пересмотренные данные о кислотно-основных свойствах алендроновой кислоты в воде и организованных растворах и методика простого титриметрического определения алендроната натрия. *Вісник Харківського національного університету. Серія: «Хімія»*. **2007**, 15 (38), 62–69.

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

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

6. **Markov, V. V.**; Boichenko, A. P.; Loginova, L. P. Linear solvation energy relationships for characterization of MLC systems with sodium dodecyl sulphate mobile phases modified by aliphatic alcohols or acids. *Stud. Univ. Babeş-Bolyai, Ser. Chem.* **2012**, 3, 267–282. (Scopus).

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

7. Boichenko, A. P.; **Markov, V. V.**; Kong, H.; Matveeva, A. G.; Loginova, L. P. Re-evaluated data of dissociation constants of alendronic, pamidronic and olpadronic

acids. *Centr. Eur. J. Chem.* **2009**, 7 (1), 8–13. (Scopus).

Здобувач провів експериментальне визначення констант дисоціації алендронової кислоти у водному розчині та міцелярному 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. *Проблеми та досягнення сучасної хімії*, Тези доповідей XIX Наукової молодіжної конференції, Одеса, Україна, Квітень 26–28, 2017; Одеса, **2017**; с. 19.

Здобувачем було обчислено залежності структура–властивість.

9. **Марков, В. В.;** Бойченко, А. П.; Логинова, Л. П. Выбор дескрипторов для построения неэмпирических количественных зависимостей «структура–свойство». *IV Международный интернет-симпозиум по сорбции и экстракции*, Тезисы докладов, Владивосток, Россия, Сентябрь 25–30, 2011; 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.;** Бойченко, А. П.; Логинова, Л. П. Линейные зависимости энергий сольватации для моделирования распределения органических веществ в двухфазных и псевдофазных системах, и удерживания в жидкостной хроматографии. *V международный интернет-симпозиум по сорбции и экстракции*, Тезисы докладов, 25–30 сентября 2011; Владивосток, Россия, **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.;** Boichenko, A. P.; Loginova, L. P. Quantitative «structure –

property» relationships (QSPR) for retention and distribution modeling in two-phase and nanodisperse systems. *17th International Symposium on Separation Sciences, Abstracts*, 5–9 September 2011; Cluj-Napoca, Romania, **2011**; с. 28.

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

12. **Марков, В. В.**; Бойченко, А. П.; Логинова, Л. П. Количественные зависимости структура - характеристики распределения веществ в двухфазных и ультрамикрорегетерогенных системах. *Хімічні каразінські читання - 2011 (ХКЧ'11): Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів, Тези доповідей*, 18-21 квітня 2011 року; ХНУ імені В. Н. Каразіна, 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.; **Марков, В. В.**; Логинова, Л. П. Количественные зависимости «структура-свойство» для характеристики двухфазных и ультрамикрорегетерогенных систем экстракционных систем. *Экстракция органических соединений: IV Международная конференция, Тезисы докладов*, 20-24 сентября 2010 года; Воронеж, Россия, **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.; Бойченко, А. П.; Власенко, А. С.; Чернышева, О. С.; **Марков, В. В.** Распределение карбоновых кислот и эфиров 4-гидроксибензойной кислоты между водой и мицеллярной псевдофазой поверхностно-активных веществ. *Экстракция органических соединений: IV Международная конференция, Тезисы докладов*, 20-24 сентября 2010 года; Воронеж, Россия, **2010**; с. 72.

Здобувач провів експериментальне визначення констант дисоціації карбонових та галогензаміщених кислот у середовищі мицелярного розчину

додецилсульфату натрію.

15. Булгакова, А. В.; **Марков, В. В.**; Бойченко, А. П. Влияние мицеллярной среды поверхностно-активных веществ разного зарядного типа на градуировочные параметры потенциометрической ячейки. *VIII Всеукраїнська конференція молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних проблем хімії*, Тези доповідей, 11–14 травня 2010 року; НТК “Інститут монокристалів”, 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.; **Марков, В. В.**; Ле Конг, Х.; Бойченко, А. П.; Логинова, Л. П. Протолитические свойства аминодифосфоновых кислот в водных и мицеллярных растворах Вгі 35. *VIII Всеукраїнська конференція молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних проблем хімії*, Тези доповідей, 11-14 травня 2010; НТК “Інститут монокристалів”, 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.; **Марков, В. В.**; Бойченко, А. П.; Логинова, Л. П. Линейные зависимости энергий сольватации в исследовании механизма удерживания в мицеллярной жидкостной хроматографии. *Хімічні каразінські читання - 2010 (ХКЧ'10): Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів*, Тези доповідей, 19-22 квітня 2010 року; 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.; Yakovleva, E. Y.; Galat, M. N.; **Markov, V. V.**; Boichenko, A. P. Micellar properties of sodium dodecylsulfate solutions in the presence of aliphatic carboxylic acids and their application in micellar liquid chromatography. III International conference on colloid chemistry and physicochemical mechanics, 24-

28 June 2008; Москва, Россия, **2008**; с. 45.

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

19. Ле Конг, Х.; Бойченко, О. П.; **Марков, В. В.**; Дробот, А. В.; Логинова, Л. П. Новое в анализе субстанции алендронат натрия. *Хімічні каразінські читання - 2009 (ХКЧ'9): Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів, Тези доповідей, 21-22 квітня 2009 року; ХНУ імені В. Н. Каразіна, Харків, 2009; с. 79.*

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

20. Сидоренко, А. Ю.; **Марков, В. В.**; Могиленко, Л. В.; Бойченко, А. П. Применение LSER и QSRR для характеристики хроматографических систем с мицеллярными подвижными фазами. *Хімічні каразінські читання - 2009 (ХКЧ'9): Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів, Тези доповідей, 21-22 квітня 2009 року; ХНУ імені В. Н. Каразіна, 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.

Додаток Б

Літературні дані з розподілу тестових речовин у двофазних системах та системі «міцелярна псевдофаза ДСН – вода»

У табл. Б.1 наведено літературні дані з розподілу тестових речовин у двофазних системах та системі «міцелярна псевдофаза ДСН – вода», у разі їх наявності.

Таблиця Б.1

Тренувальний набір даних для розділу 4

Речовина	$\text{Log}P_{cg}$	$\text{Log}P_{cw}$	$\text{Log}K_{ow}$	$\text{Log}K_{mw}$
betulin	20,82	10,43		
ACB18C6	16,45	3,4		
benzo-1,8-crown-6	15,68	2,57		
codeine	14,97	2,2	1,14	
scopolamine	13,96	1,64		
atropine	13,6	2,44	1,81	
carbamazepine	13,09	1,96		
benzo-1,5-crown-5	12,95	2,4		
zidovudine	12,93	-0,31		
1,8-crown-6	12,22	0,79		3,91
5ethyl5phenilbarbital	11,97	0,65	1,53	
tributhylphosphineoxide	11,21	3,08		3,75
antipyrine	11,19	1,45	0,28	
caffeine	11,02	1,23	-0,07	
diphenylsulfoxide	10,73	3,36	2,06	
1,6-crown-5	10,63	1,45		
diuron	10,54	2,54	2,77	
1,5-crown-5	10,32	0,95		3,19
5-ethyl-5-allylbarbituric	10,31	0,64		

Речовина	Log P_{cg}	Log P_{cw}	Log K_{ow}	Log K_{mw}
5-ethyl-2,2-pentylbarbituric	10,22	1,59	2,1	
monuron	9,75	2,12	1,94	
1phenyl33dimethylurea	9,7	1,29	1,04	
pyrene	9,64	6,14	4,88	5,91
fluoranthene	9,56	6,12	5,2	
5-ethyl-5-propylbarbituric	9,46	0,3		
methylphenylsulfoxide	9,41	1,41	0,55	
diethylphtalate	9,4	3,69		
guanine	9,39	-3,25		
4-hydroxyacetanilide	9,3	-1,6	0,8	
tripropylphosphate	9,26	3,67		
4-methylbenzenesulfonamide	9,18	0,33	0,82	
ndimethylbenzenesulfonamide	9,16	2,69	1,35	
carbazole	9,15	3,75	3,74	
3-methylbenzenesulfonamide	9,15	0,32	0,85	
4-aminobiphenyl	9,11	3,14	2,86	
methylphenylsulfone	9,01	1,93	0,5	
phtalimide	8,95	1,37	1,15	
nmethylbenzenesulfonamide	8,82	1,31		
C ₆ H ₅ HgCl	8,81	2,45		
4-nitroaniline	8,8	1,26	1,39	
nethylbenzamide	8,78	1,54		
phenylurea	8,74	-0,68	0,83	
ibuprofen	8,73	3,03	3,51	
benzenesulfonamide	8,71	-0,24	0,21	
dimethylphtalate	8,68	3,09		
ethyl-2-pyrimidinecarboxylate	8,63	1,13	-0,31	

Речовина	LogP _{cg}	LogP _{cw}	LogK _{ow}	LogK _{mw}
adenine	8,56	-2,48		
N, N -dimethylbenzamide	8,53	1,75	0,62	
4-hydroxypropiophenone	8,51	0,71	2,03	
4-aminobenzoic	8,51	-0,92	0,68	
5,5-diethylbarbituric	8,5	-0,15	0,7	
ethyl4hydroxybenzoate	8,45	1,78	2,47	3,6
2-methoxybenzoic	8,45	1,65	1,59	
anthracene	8,4	5,37	4,5	5,57
1,4-dicyanobenzene	8,3	2,6		
nmethylbenzamide	8,3	0,95	0,86	
2-hydroxybenzamide	8,22	0,62	1,28	
1,2-dicyanobenzene	8,2	2,6		
benzamide	8,19	0,12	0,65	
2-naphtylamine	8,18	2,7	2,28	
ethyl-2-pyrazinecarboxylate	8,18	1,88	0,28	
fluorenone	8,15	3,95	3,58	
4-aminoacetophenone	8,14	2,13	0,41	
3-aminoacetophenone	8,13	1,73		
2-iodobenzoic	8,12	1,09	2,4	
phenylthiourea	8,12	0,56	0,73	
4-hydroxyacetophenone	8,1	0,08	1,45	
3-nitroaniline	8,09	1,6	1,37	
methyl-4-hydroxybenzoate	8,09	1,23	1,94	3,33
methyl-2-pyridinecarboxylate	8,09	0,73		
ephedrin	8,02	1,1	0,93	
4-nitrophenol	8,01	0,2	1,91	2,96
2-nitrobenzoic	8,01	-0,08		

Речовина	LogP _{cg}	LogP _{cw}	LogK _{ow}	LogK _{mw}
4-phenylbutanoic	8	1,78	2,42	
1 naphthylamine	7,94	2,6	2,22	
acetanilide	7,94	0,8	1,17	3,11
4-hydroxybenzoic	7,89	1,19	1,96	2,54
phenanthrene	7,86	5,06	4,52	5,31
4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde	7,84	1,42	1,21	
2,4-dinitrophenol	7,83	2,25	1,51	
1,3-dinitrobenzene	7,82	2,63	1,49	
triethylphosphate	7,81	2,28		
3-phenylpropanoic	7,8	1,2	1,84	
1,4-dinitrobenzene	7,79	2,62	1,49	
methyl-5-pyridinecarboxylate	7,78	1,55	0,03	
4-nitrobenzoic	7,78	0,88	1,89	3,49
methyl-2-pyrazinecarboxylate	7,76	1,36	-0,23	
4-butylbenzoic	7,75	2,86		
1,2-dinitrobenzene	7,74	2,64	1,58	
nicotine	7,74	1,89	1,17	
2-naphtol	7,69	1,74	2,7	
1,3-dicyanobenzene	7,64	2,12		
benzimidazole	7,62	-0,02	1,4	
3-nitrophenol	7,56	0,5	2	
purine	7,5	-1,95		
benzoylacetone	7,36	3,67	2,52	
3-nitrobenzoic	7,33	0,48	1,83	3,45
barbituric	7,33	-2,1	-1,44	

Речовина	LogP _{cg}	LogP _{cw}	LogK _{ow}	LogK _{mw}
succinic	7,31	-1,92	-0,59	
2-nitroaniline	7,24	1,83	1,79	
4-nitroanisole	7,23	3,18	2,03	
4-butylaniline	7,22	3,37		
1,3-dimethyluracil	7,22	0,52		
acenaphtalene	7,21	4,85	3,92	
3-bromobenzoic	7,21	2,04	2,87	3,96
4-iodophenol	7,14	1,56	2,91	3,91
1-naphtol	7,13	1,5	2,84	4,01
2-methyl-3-isobutylpyrazine	7,09	2,85		
2-bromobenzoic	7,09	0,91		
2-isopropyl-5-methylphenol	7,06	2,8	3,3	
1-amino-2-phenylethane	7,06	1,37	1,41	
4-methylbenzylalcohol	7,05	1,83	1,59	
resorcinol	7,01	-1,34	0,77	
quinoline	6,98	2,77	2,02	
4-propylaniline	6,97	2,99	2,4	
trimethylphosphate	6,97	0,76	-0,52	
2-hydroxybenzylalcohol	6,96	-0,51	0,73	
2-methoxybenzaldehyde	6,93	2,53		
isoquinoline	6,9	2,98	2,09	
N-methyl-2-pyridone	6,86	0,26	-0,23	
tetramethylpyrazine	6,77	2,32		
4-ethylbenzoic	6,75	1,85		4,4
2,3-diethylpyrazine	6,73	2,47		
ethylhydroxybenzoate	6,71	3,91	2,54	
4-isopropylaniline	6,71	2,51	2,34	

Речовина	Log P_{cg}	Log P_{cw}	Log K_{ow}	Log K_{mw}
phenylacetic	6,7	0,49	1,41	
4-methylbenzoic	6,66	1,36	2,34	3,64
nndiethylaniline	6,64	2,26	3,31	
biphenyl	6,62	4,67	4,17	4,83
2-chloronaphtalene	6,62	4,56	3,98	
octanoic	6,61	2,17	3,05	
4-methoxyphenol	6,61	0,46	1,34	2,93
5-dimehylaminopyrimidine	6,56	1,33	0,46	
2-iodophenol	6,52	1,97	2,64	
4-chlorobenzoic	6,52	1,72	2,65	3,84
2,4-dimethylaniline	6,5	2,27	1,68	
2-thiomethoxypyrimidine	6,5	1,93	1,01	
N,N-dimethylaminopyridine	6,45	2,45		
dms0	6,43	-0,98	-1,35	
4-chloroaniline	6,42	2,09	1,83	
2-chlorobenzoic	6,4	0,9	1,98	
2-dimethylaminopyrimidine	6,39	1,99	1,07	
3-methoxyphenol	6,39	0,77	1,58	
4-bromobenzoic	6,35	1,49	2,86	3,98
2-ethoxypyrimidine	6,34	1,77	0,74	
4-hydroxybenzaldehyde	6,34	-0,14	1,35	
2-acetylpyridine	6,32	1,93	0,84	
4-bromophenol	6,3	1,07	2,59	3,54
3-cyanopyridine	6,29	1,34	0,36	
2-phenylethanol	6,29	1,31	1,36	
4-ethylaniline	6,28	2,28	1,96	
phenylacetate	6,24	2,33	1,49	

Речовина	LogP _{cg}	LogP _{cw}	LogK _{ow}	LogK _{mw}
2-суанопуридине	6,24	1,42	0,5	
4-chlorophenol	6,23	1,07	2,44	3,24
2-propoxyпуразине	6,21	2,89	1,84	
3,5-dimethylphenol	6,2	1,6	2,35	3,56
trimethylпуразине	6,18	1,93		
4-nitrotoluene	6,16	3,31	2,42	
acetophenone	6,15	2,79	1,68	3,34
2-ethylphenol	6,15	1,73	2,47	
5-ethoxyпуридине	6,14	1,59	0,56	
methyl-2-hydroxybenzoate	6,12	3,15	2,46	
1,2,4-triazole	6,1	-2,42		
2-methylbenzoic	6,06	1,76	2,46	
4-methylaniline	6,04	1,95	1,39	3,04
2-nitrotoluene	6,02	3,39	2,3	
2-methylaniline	6,02	1,96	1,32	
N,N-dimethylaniline	6,01	3,48	2,31	
3-ethylphenol	6	1,41	2,5	
3-nitrotoluene	5,98	3,45	2,4	
4-ethylphenol	5,97	1,47	2,5	3,6
2-hydroxybenzoic	5,97	0,58	2,21	3,26
phenylacetonitrile	5,95	2,25	1,56	
2-methoxyпуридине	5,95	1,28	0,23	
2,5-dimethylphenol	5,93	1,59	2,34	3,56
cyclohexanoneoxime	5,93	0,82		
2,4-dimethylphenol	5,91	1,5	2,35	3,56
nndimethylacetamide	5,91	-0,13	-0,77	
2-nitrophenol	5,89	2,53	1,75	

Речовина	Log P_{cg}	Log P_{cw}	Log K_{ow}	Log K_{mw}
3-chlorophenol	5,87	1,02	2,47	
uracil	5,86	-1,7	-1,05	
nmethylaniline	5,84	2,4	1,66	
benzylamine	5,83	1,18	1,09	
benzylalcohol	5,82	0,96	1,1	2,86
2-methoxyphenol	5,79	1,7	1,32	
ethylacetoacetate	5,79	1,49	0,24	
naphthalene	5,78	4,05	3,45	4,19
5-bromopyrimidine	5,76	1,65	0,66	
CH ₃ HgCl	5,76	1,04		
benzitrile	5,75	2,66	1,56	2,8
2,4-dichlorophenol	5,74	2,09	3,08	4,09
2-ethoxypyrazine	5,72	2,25	1,28	
nitrobenzene	5,71	2,69	-0,35	2,98
4-cyanopyridine	5,71	1,29	0,46	
benzoic	5,7	0,6	1,87	3,23
2-hydroxybenzaldehyde	5,69	2,21	1,7	
methylbenzoate	5,68	2,8	2,23	
2-cyanopyrazine	5,68	1,03	-0,01	
ethylcarbamate	5,67	0,12	-0,15	
2-ethylpyrazine	5,66	1,66	0,69	
aniline	5,65	1,35	0,98	2,92
2,3-dimethylpyrazine	5,64	1,46		
2,5-dimethylpyrazine	5,62	1,54	0,63	
hexanoic	5,58	1,02	1,92	
acetamide	5,57	-1,97	-1,26	
4-methylphenol	5,56	1,06	1,92	3,14

Речовина	LogP _{cg}	LogP _{cw}	LogK _{ow}	LogK _{mw}
4-methylpyridine	5,5	1,88	1,22	
propylenecarbonat	5,56	0,6		
2-methylphenol	5,54	1,23	1,96	3,08
heptanol	5,5	2,41	2,62	3,74
3-methylphenol	5,49	0,89	2,01	3,14
propionamide	5,48	-1,4		2,24
nndimethylpiperazine	5,47	-0,2		
5-mehtylpyrimidine	5,45	0,95	0,01	
penthylacetate	5,44	3,6		
2-ethylpyridine	5,44	2,26	1,69	
4-aminopyridine	5,4	-0,71	0,27	
3-methylpyridine	5,39	1,89	1,2	
2-bromophenol	5,37	1,64	2,33	
phenylacetaldehyde	5,32	2,07	1,78	
methylhexanoate	5,31	3,48		
thiourea	5,31	-3,14	-1,14	
2bromopyridine	5,29	1,65	1,4	
2-bromopyrimidine	5,29	1,35	0,5	
2-methoxyurazine	5,26	1,71	0,73	
nmethylimidazole	5,25	0,29		
ethyltrichloroacetate	5,23	3,47		
2-chloropyridine	5,22	2	1,27	
3-methyl-2-hexanol	5,2	2,33		
benzaldehyde	5,2	2,25	1,48	2,64
gebr4	5,19	0,49		
3-ethyl-3-pentanol	5,18	2		
4,4-dimethyl-2-pentanol	5,17	2,18		

Речовина	LogP _{cg}	LogP _{cw}	LogK _{ow}	LogK _{mw}
phenol	5,17	0,32	1,48	2,96
2-methyl-3-hexanol	5,15	1,91		
2-methylpyrimidine	5,14	0,67	-0,05	
cyclohexanol	5,13	1,12	1,23	
1,3-propanediol	5,13	-2,9	-1,04	1,45
2-methylpyridine	5,12	1,72	1,11	
2-methylpentanoic	5,12	0,9	1,8	
nmethylmorpholine	5,1	0,46	-0,33	
2-cyanopyrimidine	5,09	0,84	-0,31	
2-methylpyrazine	5,08	1,04	0,23	
trichloroacetamide	5,07	0,31	1,04	
lactic	5,05	-2	-0,62	
2,3-dimethyl-3-pentanol	5,03	1,91		
2-chloropyrazine	5,02	1,59	0,7	
3-methyl-3-hexanol	5,01	1,83		
2-chloropyrimidine	5,01	1,16	0,36	
buthylacetate	4,99	3,05	1,82	
5-chloropyrimidine	4,98	1,43	0,47	
2-methoxypyridine	4,94	2,21	1,37	
morpholine	4,93	-0,33	-1,08	
anisole	4,92	3,12	2,1	3,2
hexanol	4,92	1,69	2,03	3,39
2-methyl-2-hexanol	4,91	1,85		
acetylacetone	4,91	1,37	0,4	
chloroacetic	4,91	-1,51	0,22	
methylpentanoate	4,89	3,01	1,96	
2,2-dimethyl-3-pentanol	4,88	2,47		

Речовина	LogP _{cg}	LogP _{cw}	LogK _{ow}	LogK _{mw}
iodobenzene	4,85	3,57	3,25	4,27
3-methyl-1-pentanol	4,85	1,62		
4-methyl-1-pentanol	4,84	1,77		3,39
pentanoic	4,84	0,32	1,39	
3,3-dimethyl-1-butanol	4,79	1,41		
3-methyl-2-pentanol	4,76	1,51		
2-methyl-1-pentanol	4,73	1,56		
pyridine	4,73	1,29	0,64	
pyrimidine	4,71	0,32	-0,4	
bromobenzene	4,7	3,63	2,99	4,04
2-chlorophenol	4,7	1,36	2,19	
piperidine	4,67	0,92	0,85	
3-methylbutanoic	4,66	0,19	1,16	
2-methyl-3-pentanol	4,64	1,26		3,26
1,4-dichlorobenzene	4,63	3,89	3,39	4,6
propylacetate	4,61	2,56	1,24	2,78
1,3-dichlorobenzene	4,59	3,87	3,38	4,46
2-ethoxyethanol	4,59	-0,32	-0,1	1,74
pyrazine	4,58	0,59	-0,22	
1,2-dimethylbenzene	4,57	3,91	3,12	
5-fluoropyrimidine	4,54	0,89	-0,03	
2,3-dimethyl-2-butanol	4,48	1,22		
2-fluorophenol	4,45	0,57	1,64	
dioxane	4,44	0,73	-0,27	1,74
nonane	4,42	6,57	5,65	7,01
pentanol	4,4	1,05	1,56	2,91
butanoic	4,39	-0,27	0,79	

Речовина	Log P_{cg}	Log P_{cw}	Log K_{ow}	Log K_{mw}
thiazole	4,33	1,01	0,44	
4-methyl-2-pentanol	4,31	1,57		3,35
1,3-dimethylbenzene	4,29	3,68	3,2	
ethylbenzene	4,28	3,7	3,15	3,98
thp	4,28	1,99	0,82	
3-chloropropanol	4,28	-0,03		
ethylphenylether	4,25	3,62	2,51	
2-methylpropanoic	4,25	-0,26		
chlorobenzene	4,22	3,4	2,84	3,64
triethylamine	4,22	1,86	1,44	
nmethylpiperidine	4,21	1,44	1,3	
2-chloroethanol	4,2	-0,4	0,03	
2-fluoropyrazine	4,18	1,07	0,29	
2-methyl-2-pentanol	4,17	1,29		
acetoneoxime	4,16	-0,3		
2-fluoropyrimidine	4,15	0,85	0,02	
pyrrole	4,12	0,91	0,75	
toluene	4,06	3,41	2,73	3,45
thiophene	4,03	3	1,81	
methylpropanoate	4,02	1,87		
ethylcyclohexane	3,99	5,57		3,55
ethylacetate	3,98	1,82	0,73	2,72
diisopropylamine	3,97	1,61		
octane	3,9	6,01	5,15	6,41
1-butanol	3,88	0,42	0,88	2,44
1,1,2-trichloroethane	3,87	2,41		
butanone	3,87	1,15	0,29	2,11

Речовина	$\text{Log}P_{cg}$	$\text{Log}P_{cw}$	$\text{Log}K_{ow}$	$\text{Log}K_{mw}$
thf	3,86	1,31	0,46	
buthylamine	3,86	0,75	0,81	
diethylamine	3,78	0,79	0,58	
2-methyl-2-butanol	3,74	0,49		
2-butanol	3,69	0,3	0,65	2,41
propanoic	3,68	-0,86	0,33	
2methyl1propanol	3,64	0,34	0,76	2,53
2,3,4-trimethylpentane	3,63	5,51		
diisopropylether	3,62	2,58	2,03	
methyltretbuthylether	3,58	1,99	0,94	
2,5-dimethylhexane	3,56	5,58		
propylamine	3,47	0,25	0,48	
methylacetate	3,46	1,16	0,18	2,67
acetic	3,45	-1,46	-0,17	
fluorobenzene	3,44	2,85	2,27	3,4
1,2-dichloroethane	3,44	2,13	1,48	
heptane	3,39	5,35	4,5	5,73
benzene	3,39	2,76	2,15	2,95
nitromethane	3,39	0,44	-0,35	
propanone	3,29	0,5	-0,24	
cyclohexane	3,26	4,16	3,44	3,55
2methyl2propanol	3,26	-0,02	0,35	
1propanol	3,26	-0,3	0,25	2,04
ccl4	3,25	3,31	2,83	3,44
acetonitrile	3,25	0,4	-0,34	
1,1,1-trichloroethane	3,24	3,1	2,49	
formic	3,21	-2,12	-0,54	

Речовина	LogP _{cg}	LogP _{cw}	LogK _{ow}	LogK _{mw}
ethylformiate	3,2	1,24		
2propen1ol	3,18	-0,51	0,17	
2propanol	3,13	-0,35	0,05	1,89
gecl4	3,09	0,79		
chcl3	3,07	2,28	1,94	2,8
diethylether	3,05	1,88	0,89	
24dimethylpentane	3,04	5,12		
ethyltrifluoroacetate	3,04	2		
11dichloroethane	3,01	2,39	1,79	
ethylamine	2,95	-0,35	-0,13	
hexane	2,87	4,69	4	4,38
trimethylamine	2,86	0,51	0,16	
ethanol	2,8	-0,87	-0,31	1,71
ch3i	2,78	2,13	1,51	
bromoethane	2,76	2,24	1,61	
2-methylpentane	2,71	4,55		
dimethylamine	2,71	-0,44	-0,38	
ch2cl2	2,69	2	1,25	2,29
1chloropropane	2,65	2,46	2,04	
112trifluorotrichloroethane	2,54	3,84		
methanol	2,41	-1,33	-0,77	1,27
pentane	2,36	4,06	3,39	4,22
methylamine	2,32	-1,02	-0,57	
hcn	2,3	-0,67		
cfcl3	2,07	2,52	2,53	
ch3cl	1,82	1,42	0,91	4,66
cf2cl2	1,25	2,38	2,16	

Продовження таблиці Б.1

Речовина	LogP _{cg}	LogP _{cw}	LogK _{ow}	LogK _{mw}
digitoxin		3,65		
methylbenzylketone		3,53	1,44	
5-methyl-2-hexanol		2,74		
3-methylindole		2,24	2,6	
3-bromopyridine		1,65	1,6	
2-acetylpyrazine		1,42	0,2	
3-chloroacetic		-1,11	1,33	