

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования

«Тольяттинский государственный университет»

Институт химии и инженерной экологии

(наименование института полностью)

Кафедра «Химия, химические процессы и технологии»

(наименование кафедры)

04.03.01 «Химия»

(код и наименование направления подготовки, специальности)

«Медицинская и фармацевтическая химия»

(наименование(профиль)/специализации)

**БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА**

на тему: Возможности топологических индексов в нестандартной  
идентификации в условиях высокоэффективной жидкостной хроматографии

Студент

Е.А.Семичева

\_\_\_\_\_  
(И.О. Фамилия)

\_\_\_\_\_  
(личная подпись)

Руководитель

О.Б. Григорьева

\_\_\_\_\_  
(И.О. Фамилия)

\_\_\_\_\_  
(личная подпись)

Консультанты

Н.В. Ященко

\_\_\_\_\_  
(И.О. Фамилия)

\_\_\_\_\_  
(личная подпись)

\_\_\_\_\_  
(И.О. Фамилия)

\_\_\_\_\_  
(личная подпись)

**Допустить к защите**

Заведующий кафедрой д.х.н., профессор Г.И. Остапенко

(ученая степень, звание, И.О. Фамилия)

(личная подпись)

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_

Тольятти 2017

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

«ТОЛЬЯТТИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ

КАФЕДРА «ХИМИЯ, ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ПРОЦЕССЫ»

Утверждаю: \_\_\_\_\_  
(подпись)

Зав. кафедрой Г.И. Остапенко

«\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

ЗАДАНИЕ

на выполнение бакалаврской работы

Студенту Семичевой Екатерине Алексеевне

1. Тема квалификационной работы

Возможности топологических индексов в нестандартной  
идентификации в условиях высокоэффективной жидкостной хроматографии

2. Срок сдачи студентом готовой работы: 29 июня 2017 года

3. Исходные данные к работе (литературные источники, программное  
обеспечение): ЖХ AgilentLC - 1220, ChemSketch, HyperChem.

4. Содержание текстового документа (перечень подлежащих разработке  
вопросов)

4.1. Подготовить литературный обзор по вопросам возможности  
использования топологических индексов в нестандартной  
идентификации.

4.2. Рассчитать топологические индексы для гомологов бензола и фенола,  
а так же рассчитать некоторые физико-химические свойства данных

соединений.

- 4.3. Построить корреляции физико-химических свойств соединений от их топологических индексов, рассчитать коэффициент корреляции.
- 4.4. Проанализировать полученные результаты, сделать выводы о возможности использования топологических индексов в бесстандартной идентификации в условиях ВЭЖХ.
- 4.5. Подготовить аннотацию на английском языке (консультант по разделу к.ф.н., Н.В.Ященко).
5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): структурные формулы исследованных соединений, корреляционные зависимости значений физико–химических свойств и факторов удерживания от топологических индексов, таблицы с экспериментальными и расчетными данными, презентация.
6. Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы \_\_\_12 октября, 2016 года\_\_\_\_\_

Руководитель \_\_\_\_\_  
(подпись, дата)

Задание принял к исполнению

\_\_\_\_\_  
(подпись, дата)

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ТОЛЬЯТТИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ  
КАФЕДРА «ХИМИЯ, ХИМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ И ТЕХНОЛОГИИ»

УТВЕРЖДАЮ: \_\_\_\_\_  
(подпись)

Зав. Кафедрой Остапенко Г.И.  
«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г.

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН  
бакалаврской работы

Студента: Семичевой Екатерины Алексеевны

по теме: Возможности топологических индексов в нестандартной  
идентификации в условиях высокоэффективной жидкостной хроматографии.

| Наименование<br>раздела работы                                          | Плановый срок<br>выполнения<br>раздела | Фактический<br>срок<br>выполнения<br>раздела | Отметка о<br>выполнении | Подпись<br>руководи<br>теля |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| Подбор литературных источников и написание раздела «Литературный обзор» | 01.04.2017 г.                          |                                              |                         |                             |
| Выполнение экспериментальной части работы                               | 12.10.2017 г.                          |                                              |                         |                             |
| Написание раздела «Экспериментальная часть»                             | 04.05.2017 г.                          |                                              |                         |                             |
| Написание остальных разделов                                            | 14.05.2017 г.                          |                                              |                         |                             |
| Верстка работы, проверка научным руководителем                          | 20.05.2017 г.                          |                                              |                         |                             |
| Проверка ВКР в системе «Антиплагиат.ВУЗ»                                | 7.06.2017 г.<br>16.06.2017 г.          |                                              |                         |                             |
| Верстка и переплетение пояснительной записки                            | Первая неделя июня 2016 г.             |                                              |                         |                             |
| Оформление демонстрационного материала и устного доклада                | За пять дней до защиты ВКР             |                                              |                         |                             |

Руководитель выпускной  
квалификационной работы

\_\_\_\_\_  
(подпись)

О.Б. Григорьева  
(И.О. Фамилия)

Задание принял к исполнению

\_\_\_\_\_  
(подпись)

Е.А.Семичева  
(И.О. Фамилия)

## АННОТАЦИЯ

Название дипломной работы: «Возможность топологических индексов в нестандартной идентификации в условиях высокоэффективной жидкостной хроматографии».

Цель работы – изучить возможность использования топологических индексов для предсказания свойств исследуемых соединений.

Основная часть дипломной работы состоит из следующих разделов: обзор литературы, экспериментальная часть, результаты и их обсуждение.

В обзоре литературы мы рассмотрели метод высокоэффективной жидкостной хроматографии разобрали виды ВЭЖХ, которые различаются в зависимости от механизма разделения веществ. Существуют следующие варианты высокоэффективной жидкостной хроматографии: адсорбционная, распределительная, ионообменная, эксклюзионная, хиральная и др. в соответствии с характером основных проявляющихся межмолекулярных взаимодействий.

Большое внимание уделяется проблеме "структура - свойство", которая очень актуальна в изучении новых соединений с потенциальной биологической активностью, что связано с возможностью целенаправленного синтеза новых лекарственных препаратов с заданными свойствами. Так же, зависимость "структура-свойство" играет важную роль в развитии идентификации соединений в отсутствии веществ-стандартов.

В экспериментальной части приведены методики расчета традиционного и модифицированного индексов Винера, индексов связанности Рандича с нулевого по пятый порядок и условия проведения хроматографического эксперимента.

Раздел "результаты и обсуждение" содержит корреляционные зависимости «структура – свойство» и «структура – хроматографическое удерживание», а так же их анализ.

Результаты этой работы показывают возможность использования топологических индексов для решения проблемы «структура – свойство», а

так же для нестандартной идентификации в условиях высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Дипломная работа изложена на 87 страницах, содержит 62 рисунка, 11 таблиц, использует 32 источника.

## ABSTRACT

The graduation work deals with the possibility of the use of topological indices for non-standard identification of chemical and physio-chemical properties of substances.

The aim of the work is to study the possibility of using topological indices to predict the properties of the compounds under study.

The object of the graduation work is the relationship between the chemical and physio-chemical properties.

The subject of the graduation work is to study the problem "structure - property" in the conditions of high performance solution chromatography.

The special part of the project gives details about some methods of high-performance liquid chromatography. We also touched upon the problem of the types of high-performance liquid chromatography, which are selected depending on the mechanism of separation of substances. The following options for high-performance liquid chromatography are distinguished: adsorption, distribution, ion exchange, exclusion, chiral and others in accordance with the characteristics of the main developing intermolecular interactions.

The reader's attention is drawn to the issue of "structure - property", which is very relevant in the study of new types of compounds with potential biological activity and which is associated with the elimination of the effect of synthesis of new drugs with prescribed properties. Similarly, the "structure-property" relationships play a major role in the design of search methods similar in terms of the properties and structure of organic compounds.

## СОДЕРЖАНИЕ

|                                                                                                        | С. |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ВВЕДЕНИЕ                                                                                               | 10 |
| 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР                                                                                   | 12 |
| 1.1 Особенности ВЭЖХ                                                                                   | 12 |
| 1.2 Возможность использования топологических индексов в<br>бесстандартной идентификации                | 21 |
| 2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ                                                                              | 29 |
| 2.1.1 Объекты исследования                                                                             | 29 |
| 2.1.2 Оборудование и реагенты                                                                          | 30 |
| 2.2 Методика расчета топологических индексов                                                           | 31 |
| 2.2.1 Индексы Винера                                                                                   | 31 |
| 2.2.2 Индексы связанности Рандича                                                                      | 35 |
| 2.3 Физико-химические свойства соединений                                                              | 38 |
| 2.4 Методика проведения эксперимента                                                                   | 40 |
| 2.4.1 Методика хроматографического исследования                                                        | 40 |
| 2.4.2 Методика хроматографического исследования образцов<br>производных бензола                        | 40 |
| 2.4.3 Методика хроматографического исследования образцов ряда<br>структурных аналогов бензола и фенола | 41 |
| 3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ                                                                               | 44 |
| 3.1 Результаты исследования зависимостей «физико-химические<br>свойства – топологический индекс»       | 44 |
| 3.2 Результаты исследования производных бензола                                                        | 68 |
| 3.3. Результаты хроматографического исследования образцов ряда<br>структурных аналогов бензола         | 73 |
| 3.4 Результаты хроматографического исследования образцов ряда<br>структурных аналогов фенола           | 78 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ                                                                                             | 83 |





## ВВЕДЕНИЕ

Одной из главных проблем современной химии является определение свойств химических соединений, исходя из структуры молекулы. Все свойства молекулы «закодированы» в структуре, то есть напрямую зависят от структуры молекулы. Для определения связи между свойством и структурой молекулы химического соединения используются различные методы математического моделирования. К ним относится тополого–графовый метод.

В настоящее время топологические индексы используются для решения общих и специальных задач в химии. К этим задач относится поиск зависимостей «структура – свойство» (поиск веществ с заданными свойствами). Топологический индекс не зависит от состава, а зависит исключительно от структуры молекулы. Строятся топологические индексы за счет преобразования молекулярного графа в число. Молекулярный граф – это наглядное изображение атомных пространственных отношений в молекуле. Эффективным атомам, в данном случае, соответствуют вершины, а ребрам – связи.

Существует большое количество способов расчета топологических индексов. Но все они должны соответствовать двум естественным требованиям:

- 1) Для каждой молекулы есть свой индивидуальный индекс;
- 2) Похожие индексы имеют только близкие по свойствам молекулы.

Проблема «структура – свойство», рассматриваемая в данной работе, достаточно актуальна, особенно при изучении новых соединений с потенциальной биологической активностью. Это связано с возможностью целенаправленного синтеза новейших лекарственных препаратов с заданными свойствами. Проблема «структура – свойство» играет важную

роль при идентификации похожих по структуре и проявляемым свойствам химических соединений.

Дипломная работа посвящается определению возможности использования топологических индексов для нестандартной идентификации в условиях высокоэффективной жидкостной хроматографии.

# 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

## 1.1 Особенности ВЭЖХ

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), являющаяся одним из наиболее простых и эффективных методов изучения адсорбционных свойств труднолетучих и термически неустойчивых соединений, в настоящее время стала также и средством физико-химических исследований. Весьма перспективно использование ВЭЖХ при анализе состава многокомпонентных смесей, моделировании хроматографического поведения и изучении химии растворов различных классов органических соединений.

Одним из физико-химических приемов обработки данных и построения моделей удерживания в жидкостной хроматографии является исследование корреляционных зависимостей «структура – свойство». В литературе имеется большое количество публикаций, посвященных проблеме установления взаимосвязи между структурой соединений и проявляемыми ими химическими и физико-химическими свойствами. В то же время, количество типов соединений, обладающими подобными закономерностями — ограничено, особенно в условиях ВЭЖХ.

Проблема “свойство – структура” особо актуально при изучении новых типов соединений с потенциальной биологической активностью, что связано с возможностями целенаправленного синтеза новейших лекарственных препаратов с заданными свойствами. Также, соотношение “свойство — структура” играет основную роль при проектировании методов идентификации похожих по проявляемым свойствам и структуре органических соединений.

Ученым при решении ряда технологических задач постоянно приходится сталкиваться с анализом объектов обладающей сложной матрицей. Такие объекты можно представить в качестве многочисленных и разнообразных

групп. Это могут быть как синтетические сложные смеси, так и вещества природного происхождения. Обе группы могут содержать в своем составе до нескольких сотен компонентов. Часто при этом может стоять задача, при которой необходимо дать оценку объекту, в общем и ответить на вопрос «качественный» или «некачественный», выявить различия и сходства.

Ведущую роль при анализе объектов с так называемой сложной матрицей играют гибридные методы. В разных вариациях для подобных целей используются методы газовой хроматографии (ГХ), высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), масс-спектрометрии (МС), УФ-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС), электрофоретические, в том числе мицеллярной электрокинетической капиллярной хроматографии (МЭКХ) и потенциометрические мультисенсорные системы.

Также, довольно часто сегодня публикуются работы, где для описания сложных объектов используются хеометрические методы. Актуальной остается и задача нестандартной идентификации компонентов, которая возникает в условиях отсутствия веществ-стандартов.

Высокоэффективная жидкостная хроматография (жидкостная хроматография высокого давления) – это метод колоночной хроматографии, в котором подвижной фазой служит жидкость, движущаяся через хроматографическую колонку, заполненную неподвижной фазой (сорбентом). Колонки для высокоэффективной жидкостной хроматографии характеризуются высоким гидравлическим сопротивлением на входе.

В зависимости от механизма разделения веществ различают следующие варианты высокоэффективной жидкостной хроматографии: адсорбционную, распределительную, ионообменную, эксклюзионную, хиральную и др. в соответствии с характером основных проявляющихся межмолекулярных взаимодействий. В адсорбционной хроматографии разделение веществ происходит за счет их различной способности адсорбироваться и

десорбироваться с поверхности сорбента с развитой поверхностью, например, силикагеля.

В распределительной высокоэффективной жидкостной хроматографии разделение происходит за счет различия коэффициентов распределения разделяемых веществ между неподвижной (как правило, химически привитой к поверхности неподвижного носителя) и подвижной фазами.

В зависимости от типа подвижной и неподвижной фазы различают нормально-фазовую и обращенно-фазовую хроматографию. В нормально-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии неподвижная фаза – полярная (чаще всего силикагель или силикагель с привитыми  $\text{NH}_2$ - или  $\text{CN}$ -группами и др.), а подвижная фаза – неполярная (гексан, либо смеси гексана с более полярными органическими растворителями – хлороформом, спиртами и т.д.). Удерживание веществ растет с увеличением их полярности. В нормально-фазовой хроматографии элюирующая способность подвижной фазы увеличивается с ростом ее полярности.

В обращенно-фазовой хроматографии неподвижная фаза – неполярная (гидрофобные силикагели с привитыми группами  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_8$ ,  $\text{C}_{18}$  и др.); подвижная фаза – полярная (смеси воды и полярных растворителей: ацетонитрила, метанола, тетрагидрофурана и др.). Удерживание веществ растет с увеличением их гидрофобности (неполярности). Чем больше содержание органического растворителя, тем выше элюирующая способность подвижной фазы.

В ионообменной хроматографии молекулы веществ смеси, диссоциированные в растворе на катионы и анионы, разделяются при движении через сорбент (катионит или анионит) за счет различной силы взаимодействия определяемых ионов с ионными группами сорбента.

В эксклюзионной (ситовой, гель-проникающей, гель-фильтрационной) хроматографии молекулы веществ разделяются по размеру за счет их разной способности проникать в поры неподвижной фазы. При этом первыми из колонки выходят наиболее крупные молекулы, способные проникать в

минимальное число пор неподвижной фазы, а последними выходят вещества с малыми размерами молекул.

В хиральной хроматографии происходит разделение оптически активных соединений на отдельные энантиомеры. Разделение может осуществляться на хиральных неподвижных фазах или на ахиральных неподвижных фазах с использованием хиральных подвижных фаз.

Существуют и другие варианты высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Часто разделение протекает не по одному, а по нескольким механизмам одновременно, в зависимости от типа подвижной и неподвижной фаз, а также природы определяемого соединения.

Развитие высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в значительной степени связано с созданием новых поколений сорбентов с хорошими кинетическими характеристиками и разнообразными термодинамическими свойствами. Один из видов классификации сорбентов, используемых в ВЭЖХ, предполагает деление сорбентов на группы по химической природе матрицы (основы) сорбента и на типы - по методу химической обработки матрицы, делающей ее пригодной для использования в определенном виде хроматографии [1].

В современном мире часто возникает потребность определения состава различных смесей. С этой задачей успешно справляется хроматография - метод разделения смесей веществ или частиц, основанный на различиях в скоростях их перемещения в системе несмешивающихся и движущихся друг относительно друга фаз - подвижной и неподвижной. Неподвижной (стационарной) фазой служит твердое пористое вещество (часто его называют сорбентом) или пленка жидкости, нанесенная на твердое вещество. Подвижная фаза представляет собой жидкость или газ, протекающий через неподвижную фазу, иногда под давлением [2].

Разнообразные варианты хроматографии укладываются в относительно простую схему классификации в зависимости от используемой подвижной

фазы и характера межмолекулярных взаимодействий. Классификация хроматографических методов по агрегатным состояниям подвижной и неподвижной фазе приведена в Таблице 1.1 [3].

Таблица 1.1

Классификация методов хроматографии по фазовым состояниям[3]

| Подвижная фаза                           | Неподвижная фаза                    | Название варианта       |                          |
|------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
|                                          |                                     | частичное               | общее                    |
| Газ                                      | Адсорбент                           | Газоадсорбционная       | Газовая хроматография    |
|                                          | Жидкость                            | Газожидкостная          |                          |
| Жидкость                                 | Адсорбент                           | Жидкостно-адсорбционная | Жидкостная хроматография |
|                                          | Жидкость                            | Жидкостно-              |                          |
| Газ или пар в сверхкритическом состоянии | Адсорбент                           | Флюидно-                | Флюидная хроматография   |
|                                          | Жидкость                            | Флюидно-жидкостная      |                          |
| Коллоидная система                       | Сложная композиция твердых и жидких |                         | Полифазная хроматография |

В настоящее время создано множество аналитических приборов для разделения смеси веществ хроматографическими методами. Классификация приборов может быть также проведена на основании используемой подвижной фазы:

- газовые хроматографы (подвижной фазой является газ);
- жидкостные хроматографы (подвижной фазой является жидкость);
- флюидные системы (промежуточные между газовыми и жидкостными хроматографами, подвижной фазой является вещество при



температуре и давлении выше критических - сверхкритический флюид).

Дополнительная информация о составе компонента смеси может быть получена при сочетании хроматографического разделения со спектральными детекторами, наиболее информативными среди которых являются масс-спектрометрические (МС) детекторы различного принципа действия (квадрупольные, времяпролетные и др.). Однако системы с использованием МС детекторов недешевы, а также требуют высокой квалификации оператора. В связи с этим непрерывно ведется поиск дополнительных возможностей идентификации соединений в составе сложной смеси по результатам хроматографического анализа без использования спектральных детекторов.

Ведущее место среди сорбентов для ВЭЖХ занимают силикагели с привитыми органическими радикалами, в качестве которых используются алкильные, нитрильные или аминокгруппы. Преимуществом сорбентов на основе силикагеля в ВЭЖХ является возможность их применения как в модифицированном, так и в немодифицированном виде, благодаря чему они могут быть использованы при различных режимах хроматографирования. Так, в частности, силикагели с привитыми аминокгруппами используются в нормально-фазовом режиме, с четвертичными аминами - в ионообменной хроматографии [3].

Наиболее распространенными в обращенно-фазовой ВЭЖХ являются силикагели с привитыми алкильными группами, содержащими 1-30 метиленовых звена в углеводородной цепи, среди которых чаще всего применяются октил-, гексадецил- и октадецилсиликагели. При этом сравнение сорбентов на основе силикагеля с 18 и 30 привитыми углеводородными радикалами (C18 и C30) показало, что полярные соединения, в том числе оптические изомеры, хорошо разделяются на C18, а неполярные соединения, а также регио- и геометрические изомеры - на C30, что указывает на необходимость использования неподвижных фаз на основе силикагеля с различными алкильными радикалами в зависимости от цели

исследования [4]. Тем не менее, наибольшую популярность среди обращенно-фазовых сорбентов на основе силикагеля получил октадецилированный силикагель [5-10].

В то же время, как следует из публикаций последних лет, посвященных физико-химическим применениям жидкостной хроматографии, все большую популярность приобретают полимерные и углеродные сорбенты, среди которых важное место занимают свёрхсшитый полистирол (ССПС) и пористый графитированный углерод (ПГУ) - гиперкарб [11-13].

Влияние температуры на хроматографическое удерживание в условиях ВЭЖХ позволяет оценить особенности механизмов сорбции на основании термодинамических параметров при переходе сорбатов из объемной фазы в поверхностный слой сорбента [14].

Применение жидкостной хроматографии для аналитических целей, кроме того, требует достижения максимально возможной воспроизводимости величин удерживания, что приводит к необходимости понимания особенностей влияния температурного эффекта на конечные результаты анализа в целом [15].

Варьирование температуры позволяет регулировать процессы в хроматографической колонке, изменяя константы сорбционного равновесия, термодинамические характеристики процессов сорбции на поверхности неподвижной фазы и сольватации в объеме растворителя, регулировать селективность колонки [16].

В работах [17] описаны основные преимущества использования высокотемпературной ВЭЖХ, среди которых в качестве наиболее ценных авторы называют сокращение времени анализа и снижение давления при проведении хроматографического процесса.

Немаловажное значение при исследовании термодинамики процессов сорбции/десорбции имеет природа используемого сорбента. Очевидно, что хроматографирование при повышенной температуре требует высокой термической стойкости используемых сорбентов. Большинство

хроматографических колонок на основе силикагеля, как правило, малоустойчивы к температуре выше  $60^{\circ}$  из-за гидролиза силоксановых связей, поэтому в колонках, предназначенных для элюирования при высокой температуре, в качестве сорбентов используют преимущественно такие материалы, как, например, оксид циркония, полистирол/дивинилбензол, графитированный углерод и другие. Эти материалы более устойчивы к агрессивным условиям, в том числе к температуре до  $150^{\circ}$  и выше при условии, что они упакованы в колонки, корпус которых изготовлен из нержавеющей стали.

Предполагается, что полимерные материалы часто имеют более низкую эффективность по сравнению с фазами на основе силикагеля, что обусловлено значительно меньшей скоростью диффузии растворенных веществ в объеме колонки и на поверхности неподвижной фазы. Этот недостаток в определенной степени может быть устранен повышением температуры в связи с возрастанием коэффициента диффузии и понижением вязкости подвижной фазы при высокой температуре, приводящими к увеличению скорости адсорбции / десорбции и, тем самым, к повышению эффективности колонки [18].

Следует отметить, что качество полимерных материалов для ВЭЖХ значительно улучшилось за последние годы, однако их использование часто ограничено эксклюзионной, ионообменной и ион-эксклюзионной видами хроматографии в связи с возможностью сжатия/набухания фазы при изменении температуры или состава растворителя (градиентное элюирование).

При использовании повышенной температуры в условиях ВЭЖХ количество органического модификатора в подвижной фазе можно снизить, а в некоторых случаях полностью исключить, в результате чего при хроматографировании может быть использована подвижная фаза, состоящая только из воды. Эти методики использованы при реализации высокотемпературной водной хроматографии, высокотемпературной водной

жидкостной хроматографии под давлением, субкритической водной хроматографии [19].

Уменьшение давления при хроматографировании позволяет использовать более мелкие частицы или длинные колонки, что также способствует повышению эффективности хроматографического процесса [15].

Снижение давления, в свою очередь, позволяет использовать в качестве подвижной фазы вязкий этанол, способный к биологическому разложению. ВЭЖХ с использованием чистой воды или смеси вода - этанол рассматривают как «зеленую» хроматографию.

Ограничением хроматографирования при повышенной температуре может стать устойчивость сорбатов, поскольку, несмотря на то, что известны соединения, сохраняющие структуру на полимерных фазах до температуры 150°C и даже 180 °C, очевидно, что хроматографирование при повышенных температурах можно применять не ко всем соединениям [20].

При изучении сорбции в условиях ВЭЖХ при различных температурах позволяет также осуществить расчет термодинамических параметров сорбции, из которых можно сделать выводы о типах механизмов, реализуемых в хроматографической колонке. Расчет этих характеристик в хроматографии, как известно, производится на основании уравнения Вант-Гоффа [21], в соответствии с которым, исследуют зависимость логарифма фактора удерживания сорбатов от обратной температуры анализа.

При этом предполагается, что зависимость должна быть линейной, а из уравнения, описывающего эту зависимость, будут рассчитаны аналоги энтальпии и энтропии соответствующего процесса, на основе которых можно делать выводы о механизме и описать процесс сорбции. Однако, на практике нередко случаи изменения формы кривых Вант-Гоффа в зависимости от природы вещества и типа подвижной фазы, другими словами, температурная зависимость удерживания может быть нелинейной [22].

Получение подобных зависимостей, несомненно, затрудняет расчет

термодинамических параметров, однако, позволяет делать некоторые другие, не менее важные выводы о процессе сорбции. Так, например, причиной такого поведения может служить ионизация соединений, либо полимолекулярная сорбция в хроматографической системе.

Таким образом, изучение сорбции при различных температурах в условиях ВЭЖХ является весьма информативным с точки зрения описания хроматографического процесса.

## 1.2 Возможность использования топологических индексов в нестандартной идентификации

На данный момент составлена огромная база данных индексов удерживания Ковача, полученных экспериментально, но, тем не менее, на хроматограмме часто появляются пики, которые отсутствуют в базе, а исследователям нужно знать, что это за вещество. Поэтому актуальной задачей на сегодняшний день является прогнозирование индекса удерживания Ковача различных классов веществ.

Индекс хроматографического удерживания, предложенный Ковачем [23], широко используется в практике газовой хроматографии в качестве критерия идентификации разделяемых компонентов.

Полезным свойством индекса Ковача является его слабая зависимость от параметров режима, в частности, от температуры. Это свойство дает возможность оценивать порядок хроматографического удерживания различных веществ, что играет основную роль в их идентификации. Примеры статистически обработанных газохроматографических индексов удерживания можно найти в [15].

В тоже время в случае неизотермического режима индекс Ковача нельзя определить непосредственно из хроматограммы (например, подставляя в формулу индекса Ковача) исправленные времена удерживания вместо констант Генри). Проведение же специальных экспериментов в

изотермических условиях трудоемко и не всегда возможно.

Одной из важных и актуальных задач является детальный углеводородный анализ бензина. Технологам на нефтеперерабатывающих заводах важно знать, какие вещества появляются в бензиновых продуктах, выходящих с их установок, в зависимости от изменений режима. В частности, повышение количества изоалканов увеличивает октановое число, тогда как увеличение количества бензола крайне нежелательно, потому что он является сильным канцерогеном и его содержание в товарном продукте строго лимитируется.

Исчерпывающая информация о компонентном составе бензина позволяет вычислить такие важные его свойства, как октановое число, давление насыщенных паров, температура вспышки и плотность.

Таким образом, точный хроматографический анализ бензина способен заменить множество лабораторных методов испытаний, некоторые из которых весьма трудоемки. Этот анализ проводится с использованием газовой хроматографии на неполярной капиллярной колонке длиной 100 м для обеспечения наиболее полного разделения всех соединений.

Идентификация веществ в составе бензина производится на основании их логарифмических индексов удерживания. Однако до сих пор невозможно идентифицировать все компоненты смеси в связи с неполнотой базы данных индексов удерживания. Зачастую «идентификация» заключается лишь в отнесении компонента к тому или иному классу органических соединений по результатам масс-спектрометрического анализа.

База данных компонентов бензина, составленная на основе многочисленных проведенных хроматографических исследований бензинов с использованием масс-спектрометрического анализа, была предоставлена сотрудником компании РАС Владимиром Чупиным. Данная база веществ была использована нами для выделения основных компонентов бензина.

Все вещества были разбиты на классы, затем составлена сводная таблица 1.2.

Перечень основных классов веществ, содержащихся в бензине

| №  | Класс соединения                      | Количество веществ в смеси |
|----|---------------------------------------|----------------------------|
| 1  | Алкадиены                             | 18                         |
| 2  | Алканы                                | 160                        |
| 3  | Алкены                                | 74                         |
| 4  | Алкины                                | 6                          |
| 5  | арен                                  | 62                         |
| 6  | арен/циклоалканы                      | 16                         |
| 7  | арен/циклоалкены                      | 10                         |
| 9  | диароматические<br>углеводороды (ДАУ) | 4                          |
| 11 | оксигенаты                            | 16                         |
| 13 | циклоалкадиены                        | 2                          |
| 14 | циклоалканы                           | 88                         |
| 15 | циклоалкены                           | 8                          |
|    | <b>Всего в базе</b>                   | <b>464</b>                 |

Поскольку численное значение индексов Ковача определяется лишь физико-химическими свойствами анализируемого вещества, природой неподвижной фазы и температурным режимом колонки, индекс удерживания вещества той или иной неподвижной фазой, отнесенный к определенной температуре, можно поставить в ряд с такими известными константами, как температура кипения (плавления), плотность или показатель преломления, которые, в свою очередь, определяются, в том числе, параметрами, зависящими от строения молекулы.

Предсказывать значения индекса удерживания позволяют методы QSRR(количественный анализ “структура - индекс удерживания”), который является разделом QSPR(структурного анализа “структура-свойство”). QSPRпозволяет предсказывать свойства (физические, химические, биологическую активность и так далее) веществ по их молекулярной структуре [9].

При прогнозировании свойств на качественном уровне говорят о решении классификационной задачи, тогда как при прогнозировании числовых значений свойств говорят о решении регрессионной задачи. Нам необходимо спрогнозировать числовые значения индекса удерживания, а, следовательно, нужно построить новую или подобрать уже известную регрессию.

Один из способов прогнозирования свойств веществ осуществляется с помощью молекулярных дескрипторов, которые, в свою очередь, делятся на несколько категорий:

- Топологические индексы – инвариант молекулярного графа, некоторое числовое значение (или набор значений), характеризующее структуру молекулы. Обычно атомы водорода не учитываются. К наиболее известным топологическим индексам относятся индекс Винера [24], индекс Рандича [25], индекс Балабана [26] и другие.

- Физико-химические дескрипторы – это числовые характеристики, получаемые в результате моделирования физико-химических свойств химических соединений, либо величины, имеющие четкую физико-химическую интерпретацию. Наиболее часто используются в качестве дескрипторов: молекулярный вес (MW), молекулярные объемы и площади поверхностей.

- Квантово-химические дескрипторы – это числовые величины, получаемые в результате квантово-химических расчетов. Наиболее часто в качестве дескрипторов используются: энергии граничных молекулярных орбиталей, частичные заряды на атомах и частичные порядки связей, другие дескрипторы.

В данной работе используются топологические индексы, хотя они являются не самыми точными. Топологические индексы используются нами по двум причинам. Во-первых, они легко вычислимы. Во-вторых, при их использовании возможно решение важной задачи поиска веществ с заданными свойствами – задачи оптимизации одних топологических индексов при ограничениях на другие. Решением этой задачи мы планируем



заниматься в перспективе исследований.

Существует несколько видов топологических индексов: основанные на множестве степеней вершин (индекс Рандича), связанные с матрицей расстояния D (индексы Винера), зависящие от спектральных характеристик графа, а так же информационные топологические индексы, к которым относятся фрагментные индексы.

В качестве фрагментного индекса может быть использован любой фрагмент структуры молекулы. Например, атом углерода, принадлежащий бензольному кольцу с прикрепленным радикалом изопропилом.

Большое значение в рамках исследования имеют обзоры К. Хебергера по современному состоянию QSRR за 2007 [27] и 2012 [28] годы. В этих обзорах проанализировано более 500 статей с работами по QSRR. Критериями отбора подходящих регрессий была высокая точность предсказательной способности регрессии ( $R^2 > 0,99$ ), большая обучающая база данных (не менее 50 веществ), а также тот факт, что база значений индексов удерживания была получена на сквалане (это самая популярная неполярная фаза) при температуре 100 °C.

Особое значение имеют статьи [29]: для алканов и алкенов и для аренов. Построение регрессии основано на следующих идеях. Известно, что индекс удерживания связан с количеством атомов углерода. Атом углерода вносит линейный вклад в индекс удерживания, но из-за стерических эффектов этот вклад уменьшается, поэтому для каждого фрагмента необходимо определить его вес, который он вносит в значение полуэмпирического индекса.

Из экспериментов следует, что невозможно посчитать какой либо постоянный вклад в индекс удерживания для конкретного атома углерода. Чтобы решить эту проблему, авторы [6] прибегли к следующему методу: назначили приблизительные (полученные экспериментально) значения вкладов для каждого из типов атомов: 100- для атомов метильной группы ( $\text{CH}_3$ -), 90 для вторичных ( $-\text{CH}_2-$ ) атомов, 80 для третичных ( $-\text{CH}<$ ) и 70 для четвертичных ( $>\text{C}<$ ), разделив их на 100 для нормировки. Аналогичные веса

введены для фрагментов алкенов, например 87,2 для фрагмента вида -CH=transc номером 4 места в цепи, причем в статье учитывается цис-/транс-изомерия путем присвоения различных весов атомов в цепочках цис- и транс-изомеров. Определение степени стерических эффектов, присутствующих в углеводороде, зависит также от размера замещающей группы, а не только от местоположения конкретного атома, поэтому авторы [6] добавляют еще одно слагаемое в виде произведения степени фрагмента на его вес. В результате, полуэмпирический топологический индекс ( $I_{ET}$ ) выражается в виде:

$$I_{ET} = \sum n_i + d_i \lg C_i,$$

где  $C_i$  - вес фрагмента  $i$ -ого типа,

$n_i$  - количество фрагмента  $i$ -го типа,  $d_i$  - степень центрального атома углерода  $i$ -ого фрагмента.

Аналогичная идея использовалась в статье [8] для предсказания индекса удерживания аренов. В итоге авторы [6] и [8] получили следующие регрессии:

- для алкенов -  $I_{CALC} = 122,8446 I_{ET} - 41,7054$  для которых регрессия была построена на обучающей базе из  $N = 79$  веществ, а точность полученной регрессии составила  $R = 0,99996$ .
- для алканов -  $I_{CALC} = 116,8 I_{ET} - 19,05$ ;  $N = 157$ ;  $R = 0,9901$ ,
- для аренов -  $I_{CALC} = 23,0824 I_{ET} - 39,7381$ ;  $N = 122$ ;  $R = 0,9998$ .

Точность данных регрессий достаточно велика, подтверждением чему является графики зависимости вычисленного индекса удерживания от экспериментального. Как можно видеть, предсказанные значения индекса точно ложатся на прямую.

Стоит отметить, что данный подход к определению индекса удерживания алканов получен на основе предположения, что удерживание атома углерода в составе молекулы вызвано в первую очередь силами дисперсионного взаимодействия с неподвижной фазой, которое уменьшается благодаря

соседним стерическим эффектам. А для алкенов в процессе удерживания участвуют еще и электростатические силы. Взаимодействие кратных связей с другими структурными факторами делает трудным предсказание их эффекта с учетом цис - и транс - изомерии. По этой причине значения для атомов в алкенах подбираются опытным путем на основании экспериментальных индексов удерживания алкенов в зависимости от того, являются ли они цис- или транс- алкенами.

Регрессия для алкенов, предложенная в этой работе, имеет высокую предсказательную способность, а значит может быть использована в качестве инструмента для прогнозирования хроматографического удерживания алкенов с цис -/транс- изомерной структурой. Однако в случае с алканами регрессия, не смотря на ее точность, указанную в статье [30], очень плохо прогнозирует индекс удерживания даже для таких простых соединений, как нормальные алканы. В связи с этим в данной работе была использована регрессия из статьи [14].

Предложенный в [30] метод дал хорошие результаты, поэтому авторы решили использовать его и для других классов веществ. Например, для прогнозирования индекса удерживания аренов[15]. Основная цель этой статьи заключается в расширении полуэмпирического топологического метода для того чтобы предсказать индекс удерживания аренов и проверить его предсказательную силу на стационарных фазах с различной полярностью.

Построение регрессии производится аналогично рассмотренному выше. Оно основано на присвоении конкретных вкладов в индекс удерживания Ковача различным видам атомов углеводорода в зависимости от их расположения в структуре молекулы.

Арены были разделены на следующие группы: линейные; разветвленные; с замещением в орто-, мета- и пара-положениях; три-замещенные и тетра-замещенные.

Таким образом, работы [25] и [31] показывают, что фрагментные топологические индексы могут эффективно применяться для предсказания

индекса удерживания Ковача, что позволяет их использовать для решения задачи данного исследования.

Используя топологические индексы, мы можем применить регрессионный анализ для построения регрессии, задающей индекс удерживания. Регрессионный анализ – статистический метод исследования влияния одной или нескольких независимых переменных на зависимую переменную. В нашем случае независимыми переменными будут топологические индексы, а зависимой – индекс удерживания Ковача.

## 2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

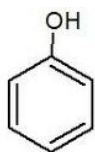
### 2.1.1 Объекты исследования

Объектами исследования являются производные бензола и фенола. Каждому соединению был присвоен порядковый номер.

1. Бензол



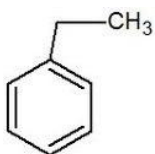
2. Фенол



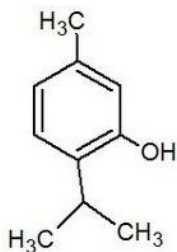
3. Тoluол



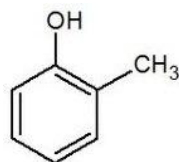
4. Этилбензол



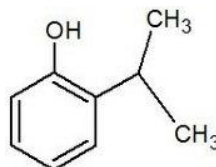
5. 2 – изопропил – 5 – метилфенол (тимол)



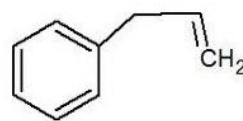
6. О – крезол



7. 2 – изопропилфенол

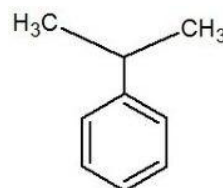


8. Аллилбензол

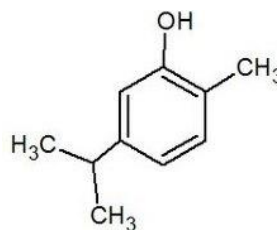


9. Изопропилбензол

(кумол)

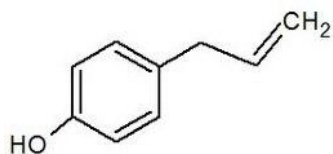


10. 2 – метил – 5 – изопропилфенол (карвакрол)

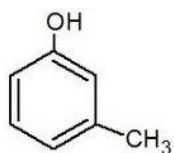


10. 4 – аллилфенол

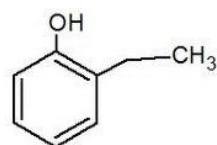
(хавикол)



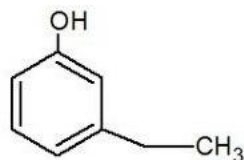
11. 3 – метилфенол



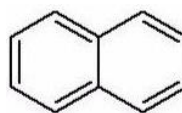
12. 2 – этилфенол



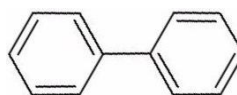
13. 3 –этилфенол



14. Нафталин



15. Дифенил



### 2.1.2 Оборудование и реагенты

1. Жидкостный хроматограф фирмы Agilent LC-1220 со спектрофотометрическим детектором

2. Хроматографическая колонка ZORBAXEclipsePlusC18 (4,6·100 мм, 5 мкм)

3. Генератор водорода

4. Гелий

5. Хроматографический шприц Hamilton на 10 мкл

6. Гексан, для хроматографии

7. Водно-ацетонитрильная смесь, для хроматографии

8. Бензол

9. Фенол

10. Толуол
11. Этилбензол
12. 2-изопропил-5-метилфенол (тимол)
13. О - крезол
14. 2-изопропилфенол
15. Аллилбензол
16. Изопропилбензол (кумол)
17. 2 – метил – 5 – изопропилфенол (карвакрол)
18. 4 – аллилфенол (хавикол)
19. 3 – метилфенол
20. 2 – этилфенол
21. 3 – этилфенол
22. Нафталин
23. Дифенил

## 2.2 Методика расчета топологических индексов

### 2.2.1 Индексы Винера

Индекс Винера (так же число Винера) представляет собой топологический индекс молекулы, определяемый как сумма длин кратчайших путей между всеми парами вершин в химической формуле вещества, а точнее всеми атомами углерода в углеродном скелете молекулы. Благодаря этому индекс Винера с высокой точностью описывает геометрические параметры молекулы.

Для расчета индекса Винера необходимо построить матрицу расстояний и найти сумму наддиагональных или поддиагональных элементов матрицы, или полусумму элементов матрицы. В матрицу расстояний входит

число ребер, связывающих все пары вершин в химической формуле вещества.

Индекс Винера рассчитывается по формуле:

$$W = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N d_{ij} ,$$

где  $d_{ij}$  – это недиагональные элементы матрицы, или кратчайшие расстояния между вершинами  $i$  и  $j$ , при  $i \neq j$ ;

$N$  - число таких вершин в молекулярном графе.

Формула для расчета недиагональных элементов матрицы расстояний:

$$d_{ij} = \frac{1}{b_{kl}} \frac{36}{z_k \cdot z_l} ,$$

где  $z_k, z_l$  – заряды ядер (порядковый номер) атомов  $i$  и  $j$ , связанных между собой;

$b$  – порядок связи.

При  $i = j$  диагональные элементы матрицы расстояний определяются следующим образом:

$$d_{ii} = 1 - \frac{6}{z_i} ,$$

где  $z_i$  – число всех валентных электронов.

Таким образом, матрица расстояний для расчета индекса Винера молекулы бензола имеет следующий вид:

Недиагональные элементы:

$$d_{c-c} = \frac{1}{1,5} \times \frac{36}{6 \cdot 6} = 0,66$$

Диагональные элементы:

$$d_{c-c} = 1 - \frac{6}{6} = 0$$



Матрица расстояний для расчета индекса Винера молекулы бензола имеет следующий вид:

|   | 1 | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    |
|---|---|------|------|------|------|------|
| 1 | 0 | 0.66 | 1.32 | 1.98 | 1.32 | 0.66 |
| 2 |   | 0    | 0.66 | 1.32 | 1.98 | 1.32 |
| 3 |   |      | 0    | 0.66 | 1.32 | 1.98 |
| 4 |   |      |      | 0    | 0,66 | 1,32 |
| 5 |   |      |      |      | 0    | 0,66 |
| 6 |   |      |      |      |      | 0    |

Индекс Винера для молекулы бензола численно равен:  $W = 17,82$

Помимо индексов Винера, рассчитываемых по вышеуказанному алгоритму, существуют модифицированные индексы Винера. Отличие модифицированных от традиционных индексов заключается в использовании в качестве элементов матрицы расстояний реальные длины связей между атомами в молекуле. Значения реальных длин связей можно взять из квантово-химических расчетов, осуществляемых в программе HyperChem. Традиционный индекс Винера меньше модифицированного почти в 2 раза. Благодаря тому, что в модифицированном индексе Винера используются реальные длины связей, он имеет лучший коэффициент корреляции в зависимости «структура-свойство».

Модифицированный индекс Винера для молекулы бензола численно равен:  $W^* = 37,53$

Традиционные и модифицированные индексы Винера, рассчитанные в работе, представлены в таблице 2.2.1.1

Таблица 2.2.1.1 Традиционные и модифицированные индексы Винера

| №  | Вещество                             | W      | W*     |
|----|--------------------------------------|--------|--------|
| 1  | Бензол                               | 17,82  | 37,53  |
| 2  | Фенол                                | 28,26  | 58,38  |
| 3  | Толуол                               | 29,76  | 59,10  |
| 4  | Этилбензол                           | 47,7   | 91,19  |
| 5  | 2-изопропил-5-метилфнол (тимол)      | 115,61 | 219,28 |
| 6  | О-крезол                             | 42,61  | 84,22  |
| 7  | 2-изопропилфенол                     | 89,31  | 168,28 |
| 8  | Аллилбензол                          | 71,64  | 133,82 |
| 9  | Изопропилбензол (кумол)              | 66,92  | 126,78 |
| 10 | 2-метил-5-изопропилфенол (карвакрол) | 119,58 | 216,63 |
| 11 | 4-аллилфенол (хавикол)               | 66,92  | 126,78 |

Продолжение таблицы 2.2.1.1

|    |              |        |        |
|----|--------------|--------|--------|
| 12 | 3-метилфенол | 46,21  | 88,35  |
| 13 | 2-этилфенол  | 64,96  | 122,21 |
| 14 | 3-этилфенол  | 66,28  | 124,95 |
| 15 | Нафталин     | 143,26 | 281,52 |
| 16 | Дифенил      | 178,86 | 379,40 |

### 2.2.2 Индексы связанности Рандича

Информацию о числе всех атомов в молекуле соединения, их связях и наличии разветвлений показывают индексы связанности Рандича.

Рассчитывается индекс связанности Рандича для различных уровней связанности атомов в молекуле между собой.

Формула для расчета индекса связанности нулевого порядка:

$${}^0\chi = \sum (\delta_i)^{-1/2},$$

где  $\delta_i$  – валентная величина.

Формула для расчета валентной величины:

$$\delta_i = z_i - h_i,$$

где  $z_i$  – число электронов валентной оболочки  $i$ -го атома,

$h_i$  – число атомов водорода, связанных с  $i$ -ым атомом.

Индекс связанности первого порядка рассчитывается по формуле:

$${}^1\chi = \sum (\delta_i \times \delta_j)^{-1/2},$$

где  $\delta_i$  и  $\delta_j$  – валентные величины для двух атомов связи  $q$ ,

$i$  и  $j$  – атомы, образующие данную связь.

Для некоторых гетероатомных группировок валентные величины приведены в таблице 2.2.2.1

Таблица 2.2.2.1 Валентные величины для гетероатомных группировок

| Группа                  | $\delta$ | Группа       | $\delta$ |
|-------------------------|----------|--------------|----------|
| -NH <sub>2</sub>        | 3        | -OH          | 5        |
| >NH                     | 4        | O (в фуране) | 6        |
| >N-                     | 5        | >CO          | 6        |
| N (в пиридине, хиолине) | 5        | F            | -20      |
| N (в нитрогруппе)       | 6        | Cl           | 0,690    |
| -CN                     | 5        | Br           | 0,254    |
| -O-                     | 6        | I            | 0,085    |

Ниже приведен расчет индексов связанности для молекулы бензола:

$${}^0\chi = 6/\sqrt{3} = 3,46$$

$${}^1\chi = 6/\sqrt{(3 \cdot 3)} = 2$$

$${}^2\chi = 6/\sqrt{(3 \cdot 3 \cdot 3)} = 1,15$$

$${}^3\chi = 6/\sqrt{(3 \cdot 3 \cdot 3 \cdot 3)} = 0,67$$

$${}^4\chi = 5/\sqrt{(3 \cdot 3 \cdot 3 \cdot 3 \cdot 3)} = 0,32$$

$${}^5\chi = 1/\sqrt{(3 \cdot 3 \cdot 3 \cdot 3 \cdot 3 \cdot 3)} = 0,04$$

Числовые значения индексов связанности Рандича, которые были рассчитаны в работе, приведены в таблице 2.2.2.2

Таблица 2.2.2.2 Индексы связанности Рандича

| № | Вещество | ${}^0\chi$ | ${}^1\chi$ | ${}^2\chi$ | ${}^3\chi$ | ${}^4\chi$ | ${}^5\chi$ |
|---|----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|   |          |            |            |            |            |            |            |

Продолжение таблицы 2.2.2.2

|    |                                           |      |      |      |      |      |      |
|----|-------------------------------------------|------|------|------|------|------|------|
| 1  | Бензол                                    | 3,46 | 2,00 | 1,15 | 0,67 | 0,32 | 0,04 |
| 2  | Фенол                                     | 3,90 | 2,13 | 1,34 | 0,76 | 0,32 | 0,08 |
| 3  | Толуол                                    | 4,39 | 2,41 | 1,65 | 0,94 | 0,48 | 0,14 |
| 4  | Этилбензол                                | 4,67 | 2,76 | 1,84 | 1,25 | 0,55 | 0,33 |
| 5  | Тимол (2 - изопропил<br>– 5 – метилфенол) | 7,26 | 3,80 | 2,64 | 1,72 | 0,90 | 0,39 |
| 6  | О – крезол                                | 4,83 | 2,71 | 1,63 | 1,28 | 0,52 | 0,18 |
| 7  | 2 – изопропилфенол                        | 6,33 | 3,21 | 1,70 | 1,38 | 0,82 | 0,28 |
| 8  | Аллилбензол                               | 5,38 | 3,08 | 1,98 | 1,22 | 0,73 | 0,29 |
| 9  | Кумол<br>(изопропилбензол)                | 5,96 | 3,35 | 1,99 | 1,27 | 0,73 | 0,32 |
| 10 | Карвакрол (4 –<br>аллилфенол)             | 7,26 | 3,91 | 2,33 | 1,83 | 0,94 | 0,66 |
| 11 | Хавикол (4 –<br>аллилфенол)               | 5,75 | 2,16 | 2,06 | 1,32 | 0,60 | 0,31 |
| 12 | 3 – метилфенол                            | 4,76 | 2,54 | 1,47 | 0,87 | 0,48 | 0,17 |
| 13 | 2 – этилфенол                             | 5,46 | 3,11 | 1,98 | 1,28 | 0,61 | 0,27 |
|    | 3- этилфенол                              | 5,46 | 2,44 | 1,65 | 1,32 | 0,60 | 0,37 |

|    |          |      |      |      |      |      |      |
|----|----------|------|------|------|------|------|------|
| 14 |          |      |      |      |      |      |      |
| 15 | Нафталин | 5,62 | 3,40 | 2,34 | 1,65 | 1,13 | 0,70 |
| 16 | Дифенил  | 6,77 | 5,82 | 2,39 | 1,88 | 1,26 | 0,83 |

### 2.3 Физико – химические свойства соединений

В данной работе рассчитаны такие физико-химические свойства, как площадь (S), объем (V), энергия гидратации ( $E_h$ ), молярная рефракция (MR), поляризуемость ( $\alpha$ ), коэффициент гидрофобности ( $\log P$ ), а так же энергия активации (E).

Перечисленные выше физико-химические свойства были рассчитаны в программе NupurChem для каждого соединения. Данные расчетов занесены в таблицу 2.2.3.1

Таблица 2.3.1 Физико-химические свойства соединений

| № | Вещество   | E<br>[ккал/моль<br>] | S [см <sup>2</sup> ] | V [л <sup>3</sup> ] | $E_h$<br>[ккал<br>/мол<br>ь] | $\log P$ | MR<br>[см <sup>3</sup> ] | $\alpha$<br>[Å <sup>3</sup> ] |
|---|------------|----------------------|----------------------|---------------------|------------------------------|----------|--------------------------|-------------------------------|
| 1 | Бензол     | -1314,6593           | 211,85               | 330,52              | -2,10                        | 2,05     | 26,06                    | 10,43                         |
| 2 | Фенол      | -1419,3582           | 218,84               | 352,58              | -8,96                        | 1,76     | 27,75                    | 11,07                         |
| 3 | Толуол     | -1599,1406           | 249,05               | 382,27              | -0,82                        | 2,51     | 31,10                    | 12,27                         |
| 4 | Этилбензол | -1877,8078           | 270,95               | 430,88              | -0,33                        | 2,91     | 35,70                    | 14,10                         |

Продолжение таблицы 2.3.1

|    |                                                          |            |        |        |       |      |       |       |
|----|----------------------------------------------------------|------------|--------|--------|-------|------|-------|-------|
| 5  | 2 –<br>изопропил –<br>5 –<br>метилфенол<br>(тимол)       | -2545,4433 | 332,14 | 539,20 | -4,48 | 3,42 | 46,98 | 18,41 |
| 6  | О – крезол                                               | -1702,4124 | 247,15 | 401,99 | -6,49 | 2,23 | 32,79 | 12,91 |
| 7  | 2-<br>изопропил-<br>фенол                                | -2260,2753 | 291,48 | 496,58 | -4,30 | 2,96 | 41,94 | 16,58 |
| 8  | Аллилбен-<br>зол                                         | -2028,3070 | 270,40 | 462,00 | -1,84 | 3,09 | 40,35 | 15,75 |
| 9  | Изопропил-<br>бензол<br>(кумол)                          | -2157,8539 | 296,60 | 472,32 | 0,09  | 3,24 | 40,25 | 15,94 |
| 10 | 2 – метил –<br>5 –<br>изопропил-<br>фенол<br>(карвакрол) | -2533,4998 | 329,24 | 576,79 | -4,31 | 3,42 | 46,98 | 18,41 |
| 11 | 4 –<br>аллилфенол<br>(хавикол)                           | -2128,5325 | 302,40 | 489,15 | -8,80 | 2,81 | 42,04 | 16,38 |
| 12 | 3 – метил-<br>фенол                                      | -1703,8106 | 256,34 | 402,96 | -7,54 | 2,23 | 32,79 | 12,91 |
| 13 | 2 –<br>этилфенол                                         | -1926,0571 | 266,50 | 449,78 | -5,58 | 2,63 | 37,39 | 14,47 |

### Продолжение таблицы 2.3.1

|    |                  |            |        |        |       |      |       |       |
|----|------------------|------------|--------|--------|-------|------|-------|-------|
| 14 | 3 –<br>этилфенол | -1983,2000 | 278,71 | 450,43 | -6,73 | 2,63 | 37,39 | 14,74 |
|----|------------------|------------|--------|--------|-------|------|-------|-------|

Приведенные в таблицы физико-химические свойства использовали для построения корреляций «структура – свойство».

## 2.4 Методика проведения эксперимента

### 2.4.1 Методика хроматографического исследования

Целью работы было исследование методом ВЭЖХ образцов производных и гомологов бензола.

Образцы производных бензола - были отхроматографированы в условиях ВЭЖХ. Исследуемые образцы предварительно подготовили: растворили образцы в водно-ацетонитрильной смеси и гексане. Водно-ацетонитрильные растворы образцов были проанализированы в условиях ВЭЖХ для получения предварительных результатов.

Обращенно – фазовый вариант (ОФ-вариант) ВЭЖХ выполнен на жидкостном хроматографе фирмы Agilent LC-1220 со спектрофотометрическим детектором, колонка ZORBAX EclipsePlus C18 (4,6·100 мм, 5 мкм). Подвижная фаза: ацетонитрил-вода, 8:2 (по объему).

### 2.4.2 Методика хроматографического исследования образцов производных бензола

Исследование образцов производных бензола проводилось с целью получения фактора удерживания, который необходим для построения графика корреляции «фактор удерживания – ТИ». Для анализа модельной смеси (бензол, толуол, нафталин, дифенил) в работе использовался метод ВЭЖХ.



Все пробы исследуемых веществ разделялись на 2 части. Первая часть растворялась в водно-ацетонитрильной среде, а вторая часть в гексане. Образцы, растворенные в гексане исследовались в нормально – фазовом варианте (НФ-варианте) ВЭЖХ, водно-ацетонитрильная – в ОФ-варианте.

Метод ВЭЖХ был выполнен на жидкостном хроматографе Agilent LC-1220 со спектрофотометрическим детектором. Для осуществления ОФ-варианта ВЭЖХ использовалась колонка ZORBAX EclipsePlus C18 (4,6·100 мм, 5 мкм), подвижная фаза – ацетонитрил:вода (8:2 об.). НФ-вариант ВЭЖХ осуществлен с помощью полярной колонки, в качестве подвижной фазы использовался гексан.

Формула, для расчета фактора удерживания компонентов модельной смеси:

$$k = \frac{t_R - t_M}{t_M},$$

где  $t_R$ - время удерживания;

$t_M$  – мертвое время (время удерживание несорбирующегося вещества).

Рассчитанные значения фактора удерживания приведены в табл. 2.4.1

Таблица 2.4.1. Величины фактора удерживания

| Вещество | Фактор удерживания |                    |
|----------|--------------------|--------------------|
|          | НФ-вариант<br>ВЭЖХ | ОФ-вариант<br>ВЭЖХ |
| Бензол   | 0,040              | 0,666              |
| Толуол   | 0,043              | 0,897              |
| Нафталин | 0,102              | 1,079              |
| Дифенил  | 0,099              | 1,350              |

2.4.3 Методика хроматографического исследования образцов структурного ряда аналогов бензола и фенола

Целью исследование образцов производных бензола и фенола является получения фактора удерживания, который необходим для построения графиков зависимости «фактор удерживания – ТИ».

Для анализа образцов производных бензола (бензол, толуол, этилбензол, кумол, дифенил, нафталин) и производных фенола (фенол, тимол О - крезол, 2-изопропилфенол, карвакрол, 3 – метилфенол, 2 – этилфенол, 3 – этилфенол) в работе использовался метод ВЭЖХ.

Все пробы исследуемых веществ растворялись в водно-ацетонитрильной среде. Образцы, растворенные в водно-ацетонитрильной среде, исследовались в обращенно – фазовом варианте (ОФ – варианте) ВЭЖХ.

Метод ВЭЖХ был выполнен на жидкостном хроматографе Agilent LC-1220 со спектрофотометрическим детектором. Для осуществления исследования в ОФ-варианте ВЭЖХ использовалась колонка ZORBAX EclipsePlus C18 (4,6·100 мм, 5 мкм), подвижная фаза – ацетонитрил:вода (8:2 об.).

Формула, для расчета фактора удерживания компонентов модельной смеси:

$$k = \frac{t_R - t_M}{t_M},$$

где  $t_R$ - время удерживания;

$t_M$  – мертвое время (время удерживание несорбирующегося вещества).

Рассчитанные значения фактора удерживания приведены в табл. 2.4.2

Таблица 2.4.2. Величины фактора удерживания производных бензола и фенола в ОФ – варианте ВЭЖХ

| Вещество | Фактор удерживания |
|----------|--------------------|
| Бензол   | 1,80               |

Продолжение таблицы 2.4.2

|                                           |      |
|-------------------------------------------|------|
| Толуол                                    | 2,43 |
| Этилбензол                                | 2,75 |
| Изопропилбензол (Кумол)                   | 3,36 |
| Нафталин                                  | 2,92 |
| Дифенил                                   | 3,66 |
| Фенол                                     | 0,54 |
| 3 – метилфенол                            | 1,17 |
| 2 – этилфенол                             | 1,19 |
| 3 – этилфенол                             | 1,46 |
| 2 – изопропил – 5 – метилфенол<br>(Тимол) | 3,47 |

### 3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

#### 3.1 Результаты исследования зависимостей «физико-химическое свойство – топологический индекс»

Удерживание в высокоэффективной жидкостной хроматографии обусловлено совокупностью межмолекулярных взаимодействий в системе «элюент – сорбат – сорбент», и сложно для описания. Общепринято считать, что удерживание в обращенно-фазном варианте на неполярном сорбенте из полярного элюента обусловлено гидрофобными взаимодействиями сорбата с неподвижной фазой, а следовательно напрямую зависит от таких свойств соединения, как гидрофобность, объем, поляризуемость. В нормально-фазовом варианте удерживание на полярной неподвижной фазе обусловлено совокупностью индукционных и ориентационных взаимодействий, а, значит, зависит от поляризуемости и дипольного момента сорбата, чем полярнее вещество, тем дольше оно удерживается в колонке. Прежде чем выявлять зависимости типа «удерживание – ТИ», представляется целесообразным установить имеются ли зависимости свойств соединений от значений топологического индекса.

Поэтому в работе мы анализировали зависимости «физико-химические свойства – топологический индекс».

Ряды производных бензола и фенола, для построения зависимостей, представлены на рисунках 1 и 2, соответственно.

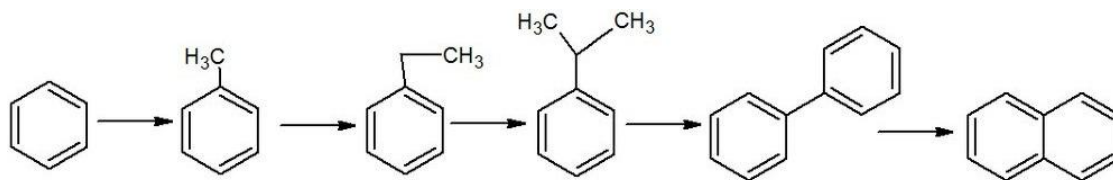


Рисунок 1. Ряд производных бензола

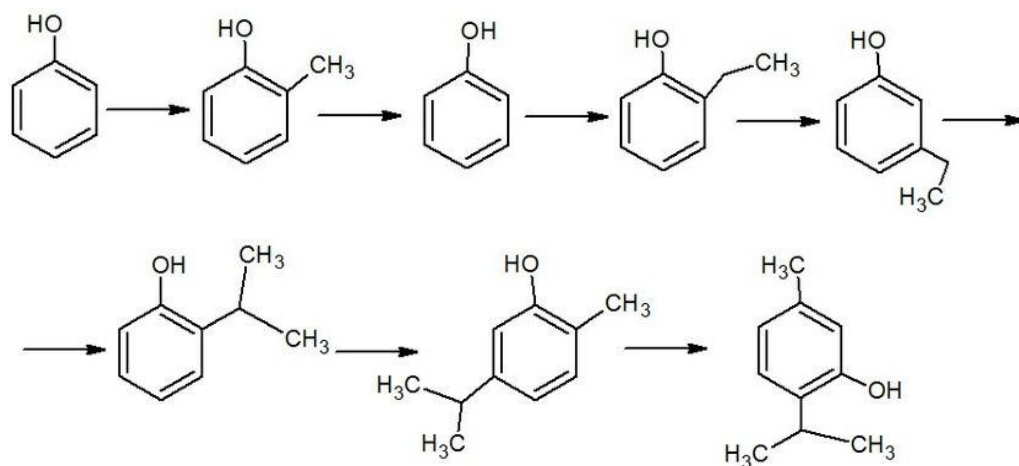


Рисунок 2. Ряд производных фенола

Чтобы построить зависимости «физико-химическое свойство – топологический индекс», нами были рассчитаны топологические индексы и физико-химические свойства для каждого, из приведенных на рисунках выше соединений. Физико-химические свойства рассчитаны в программе HyperChem.

Были построены графики зависимости традиционного и модифицированного индексов Винера, индексов связанности Рандича различных порядков от физико-химических свойств (площади (S), объема (V), молярной рефракции (MR), поляризуемости ( $\alpha$ ), коэффициента гидрофобности ( $\log P$ ), а так же энергии активации (E)).

Полученные графики приведены на рисунках 3 – 44.

Зависимости традиционного и модифицированного индексов Винера от физико-химических свойств обладают высокими коэффициентами корреляции, значит, обладают высокой прогностической способностью. Коэффициент корреляции модифицированного индекса Винера с физико-химическими свойствами сопоставим с коэффициентом корреляции традиционного индекса. Это означает, что расчёт более сложного модифицированного индекса Винера в данном случае не целесообразен.

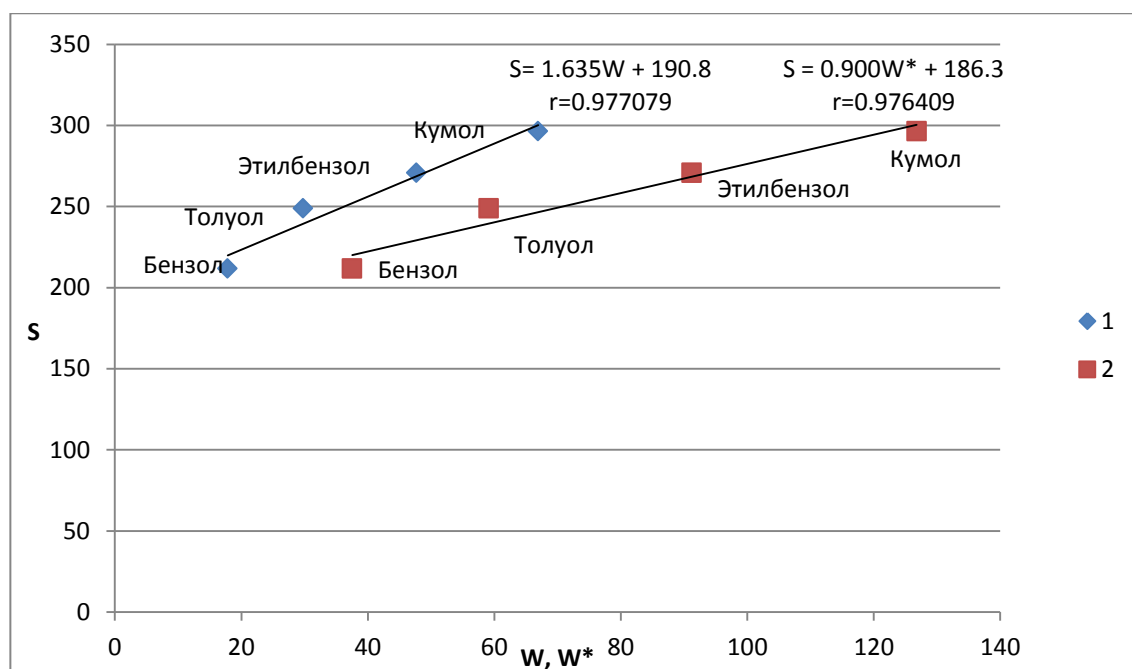


Рисунок 3 – зависимость площади молекулы от традиционного и модифицированного индексов Винера для производных бензола.

1 – Зависимость  $S - W$ ; 2 - Зависимость  $S - W^*$ .

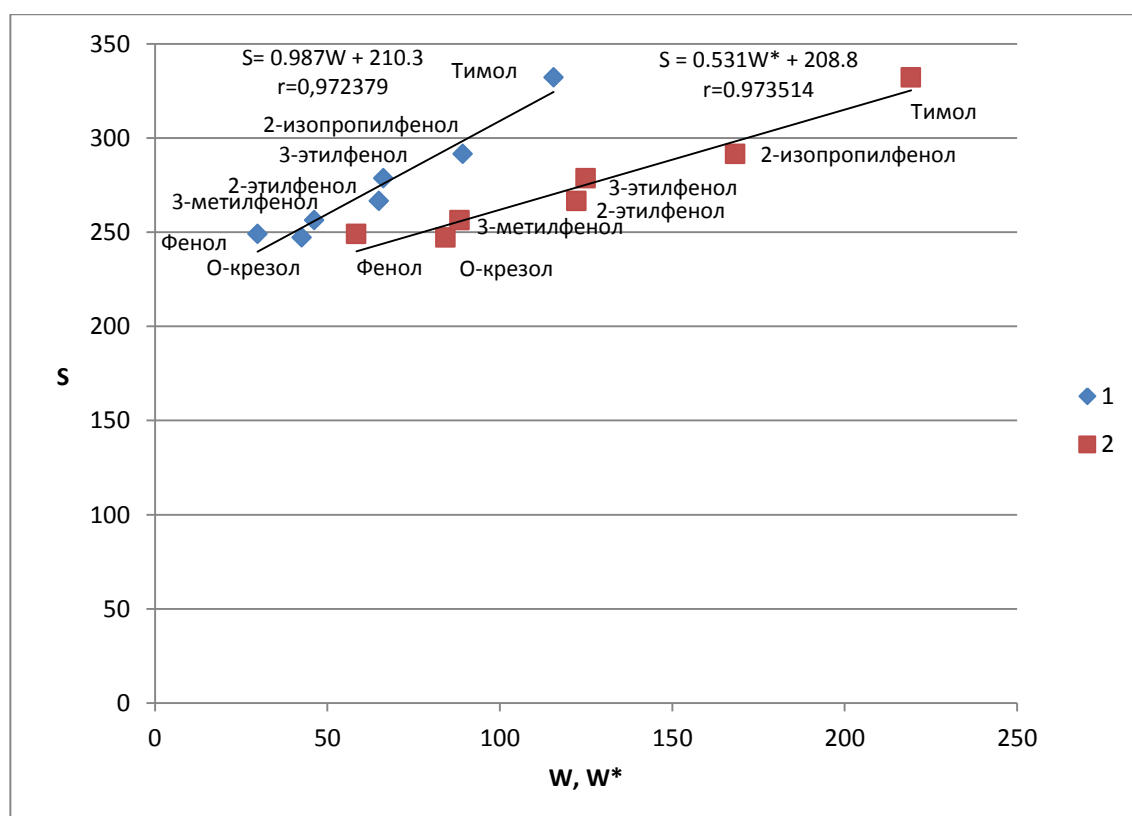


Рисунок 4 – зависимость площади молекулы от традиционного и модифицированного индексов Винера для производных фенола.

1 – Зависимость  $S - W$ ; 2 - Зависимость  $S - W^*$ .

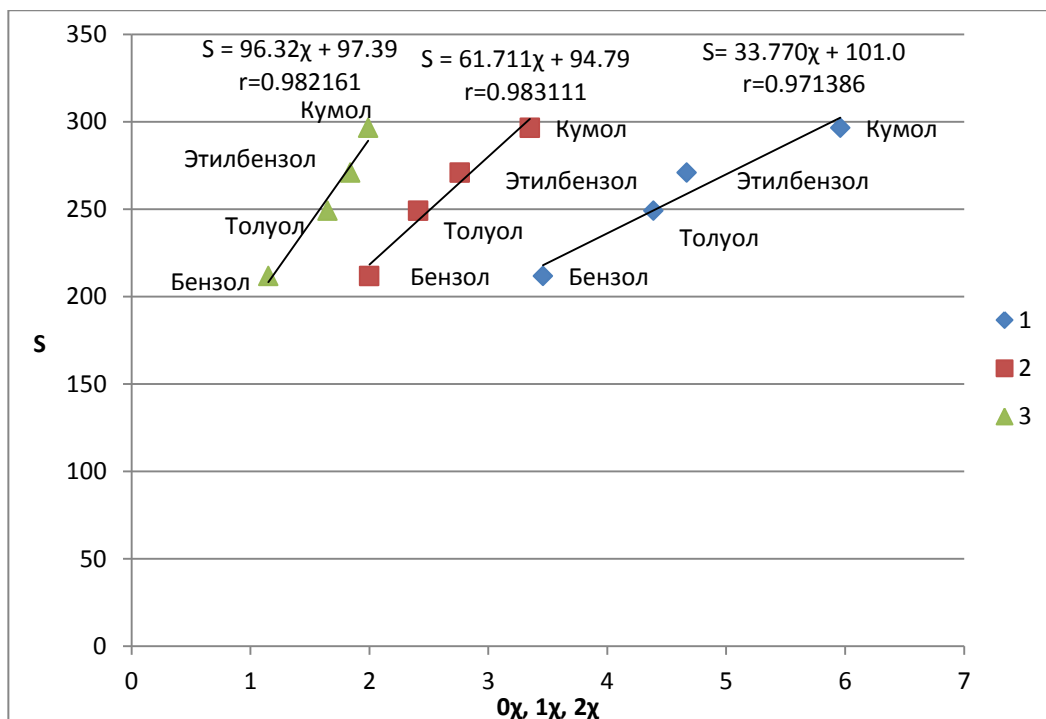


Рисунок 5 – зависимость площади молекулы от индексов связанности Рандича нулевого, первого и второго порядков, для производных бензола.

1 – Зависимость  $S - 0\chi$ ; 2 - Зависимость  $S - 1\chi$ ; 3 – Зависимость  $S - 2\chi$ .

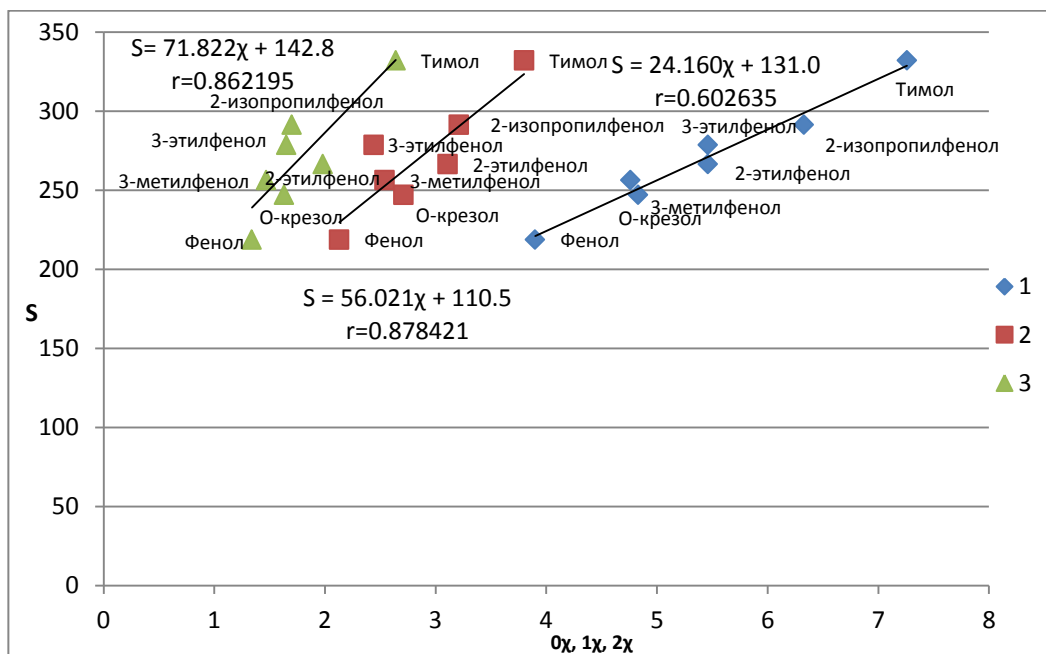


Рисунок 6 – зависимость площади молекулы от индексов связанности Рандича нулевого, первого и второго порядков, для производных фенола.

1 – Зависимость  $S - 0\chi$ ; 2 - Зависимость  $S - 1\chi$ ; 3 – Зависимость  $S - 2\chi$ .

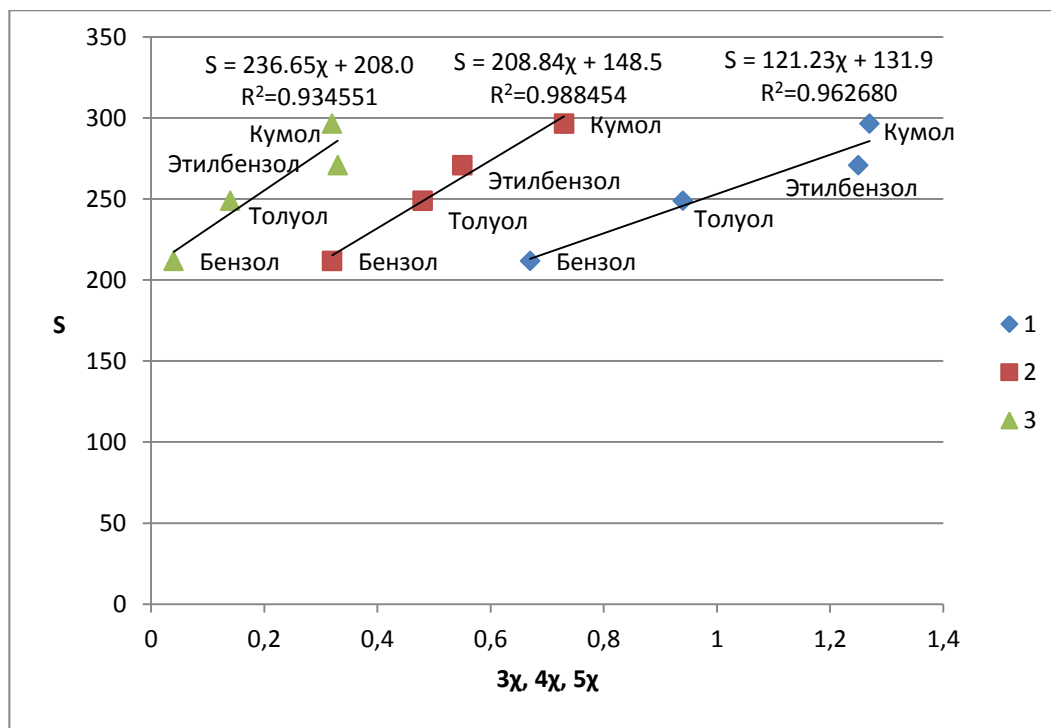


Рисунок 7 – зависимость площади молекулы от индексов связанности Рандича третьего, четвертого и пятого порядков, для производных бензола.

1 – Зависимость  $S - 3\chi$ ; 2 - Зависимость  $S - 4\chi$ ; 3 – Зависимость  $S - 5\chi$ .

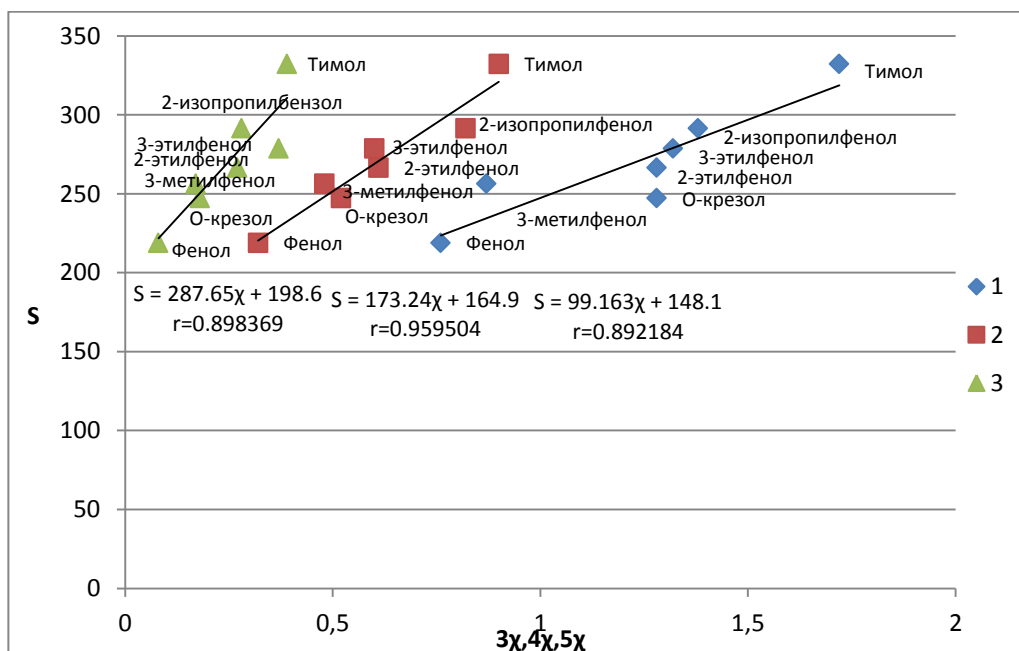


Рисунок 8 – зависимость площади молекулы от индексов связанности Рандича третьего, четвертого и пятого порядков, для производных фенола.

1 – Зависимость  $S - 3\chi$ ; 2 - Зависимость  $S - 4\chi$ ; 3 – Зависимость  $S - 5\chi$ .



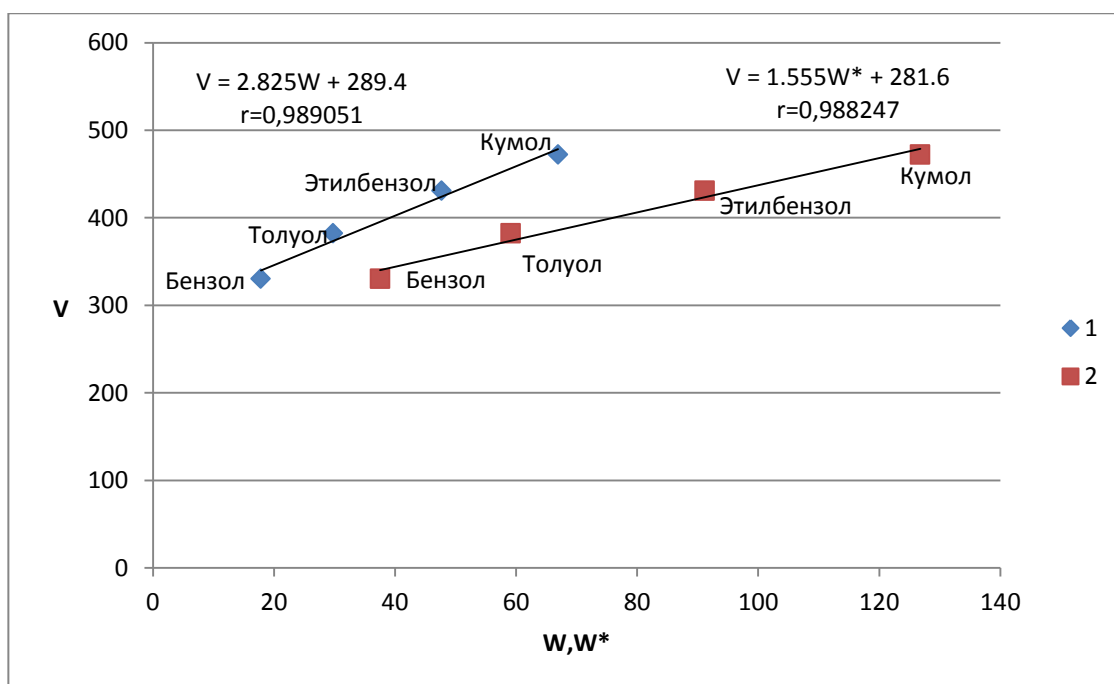


Рисунок 9 – зависимость объема молекулы от традиционного и модифицированного индексов Винера для производных бензола.

1 – Зависимость  $V$ –  $W$ ; 2 – Зависимость  $V$ –  $W^*$ .

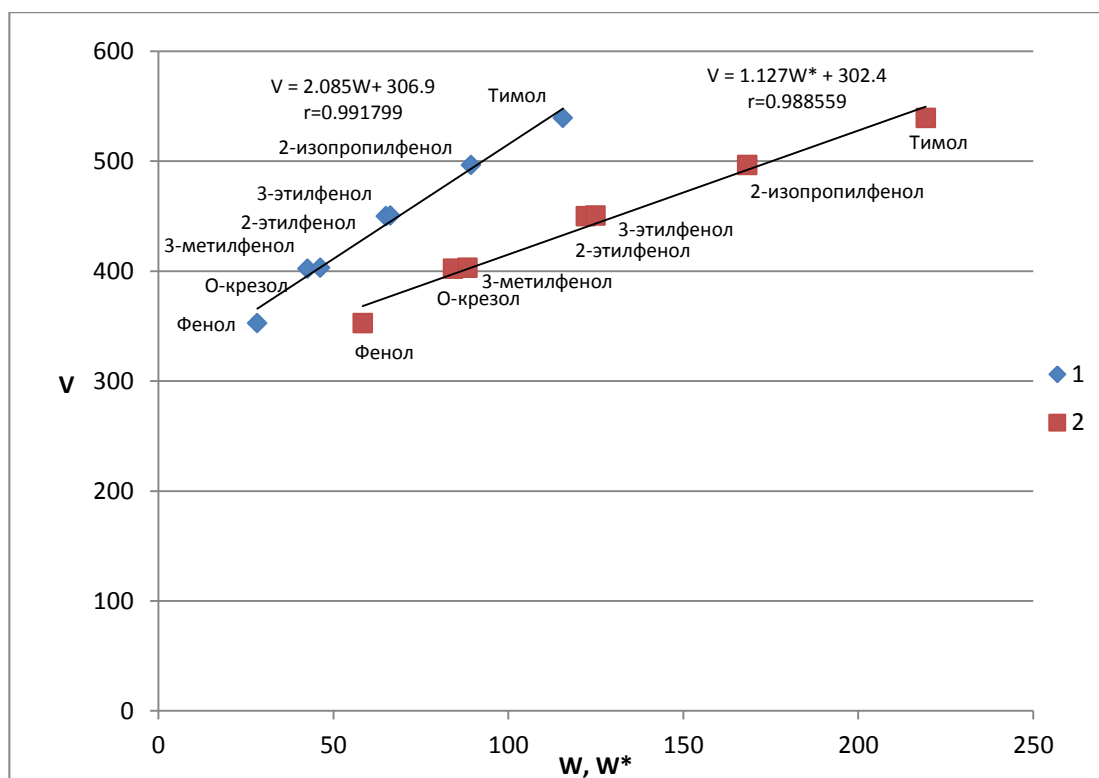


Рисунок 10 – зависимость объема молекулы от традиционного и модифицированного индексов Винера для производных фенола.

1 – Зависимость  $V$ –  $W$ ; 2 – Зависимость  $V$ –  $W^*$ .

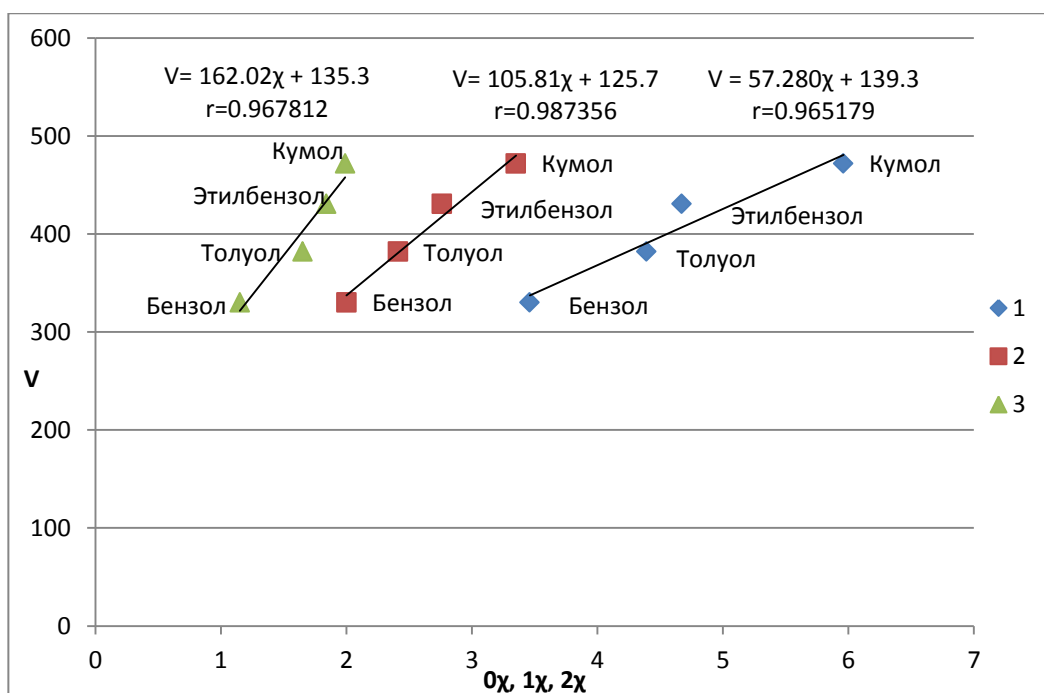


Рисунок 11 – зависимость объема молекулы от индексов связанности Рандича нулевого, первого и второго порядков, для производных бензола.  
 1 – Зависимость  $S - 0\chi$ ; 2 - Зависимость  $S - 1\chi$ ; 3 – Зависимость  $S - 2\chi$ .

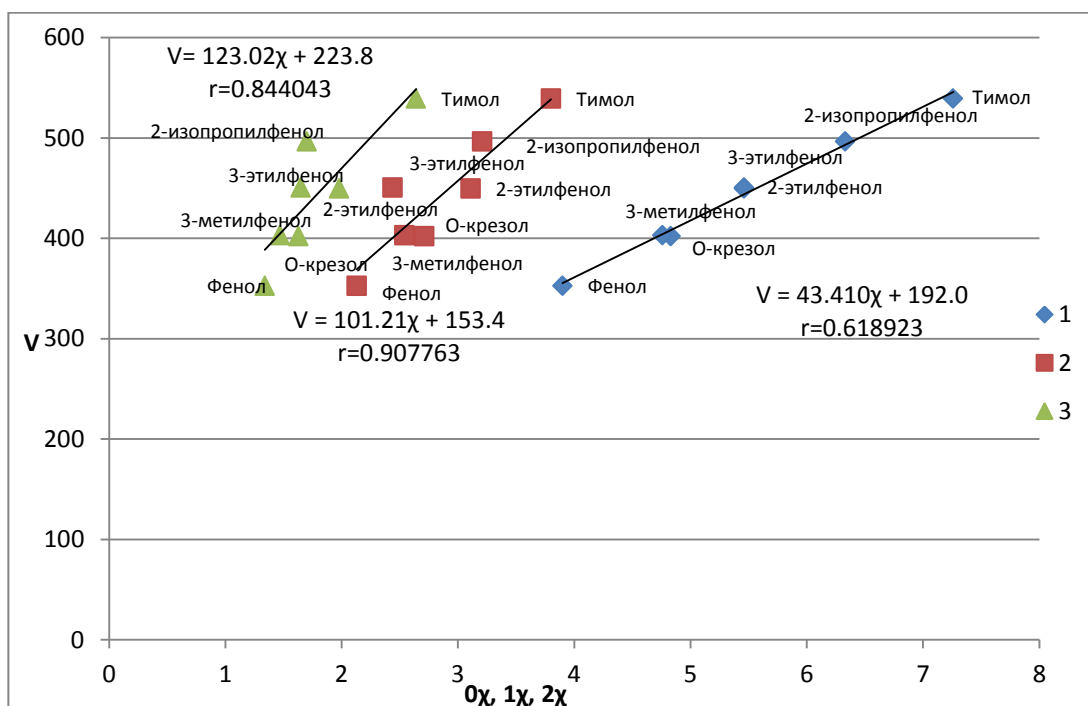


Рисунок 12 – зависимость объема молекулы от индексов связанности Рандича нулевого, первого и второго порядков, для производных фенола.  
 1 – Зависимость  $S - 0\chi$ ; 2 - Зависимость  $S - 1\chi$ ; 3 – Зависимость  $S - 2\chi$ .

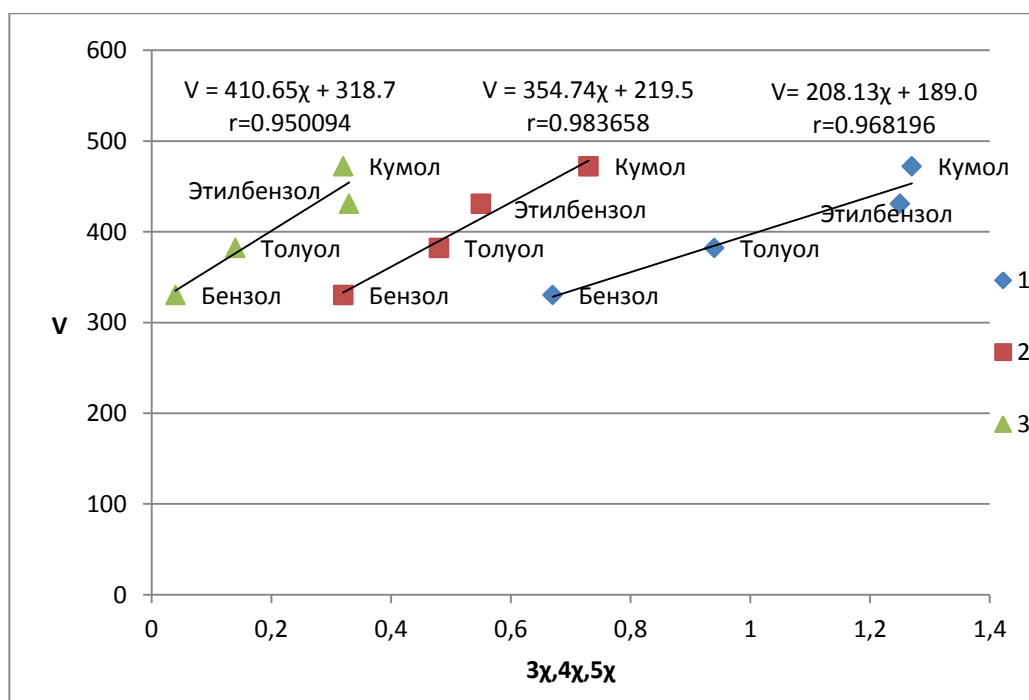


Рисунок 13 – зависимость объема молекулы от индексов связанности Рандича третьего, четвертого и пятого порядков, для производных бензола.

1 – Зависимость  $S - 3\chi$ ; 2 - Зависимость  $S - 4\chi$ ; 3 – Зависимость  $S - 5\chi$ .

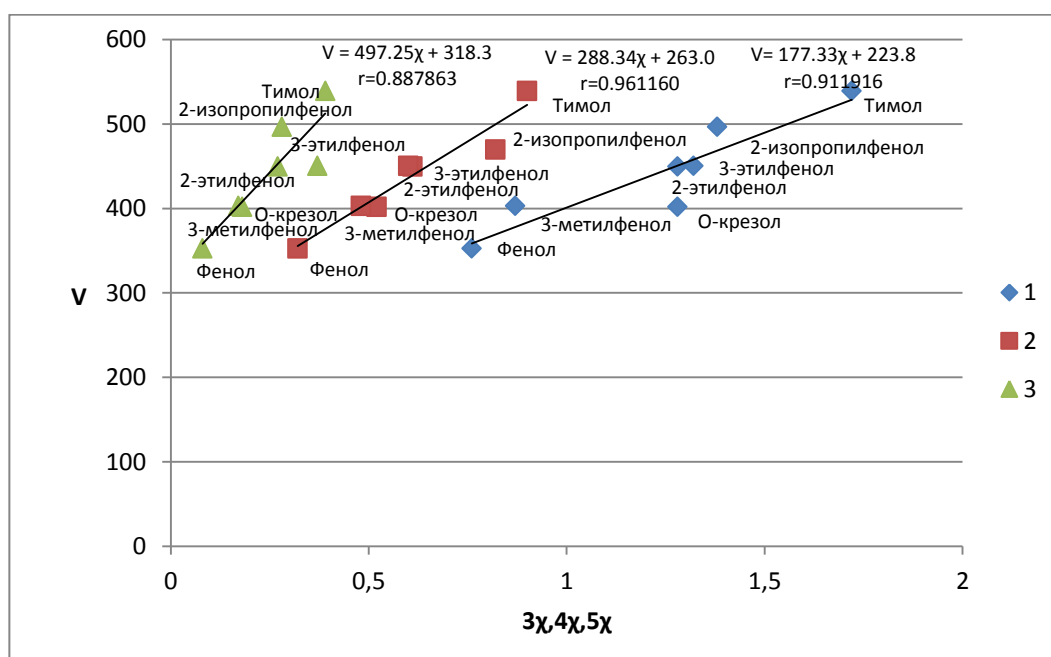


Рисунок 14 – зависимость объема молекулы от индексов связанности Рандича третьего, четвертого и пятого порядков, для производных фенола.

1 – Зависимость  $S - 3\chi$ ; 2 - Зависимость  $S - 4\chi$ ; 3 – Зависимость  $S - 5\chi$ .

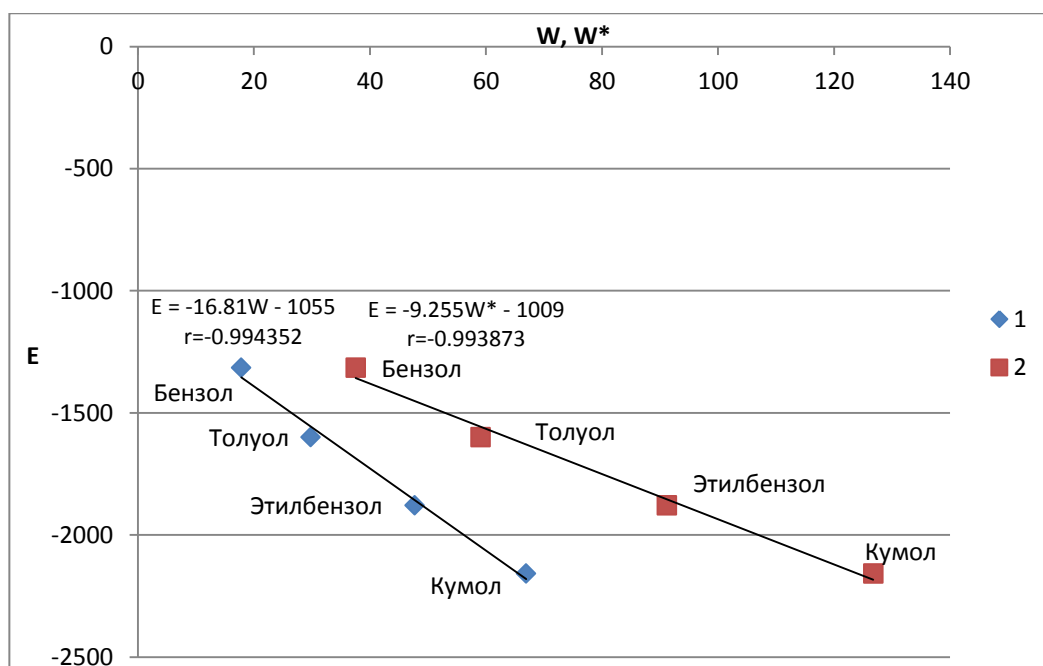


Рисунок 15 – зависимость энергии активации молекулы от традиционного и модифицированного индексов Винера для производных бензола.

1 – Зависимость  $E$ –  $W$ ; 2 – Зависимость  $E$ –  $W^*$ .

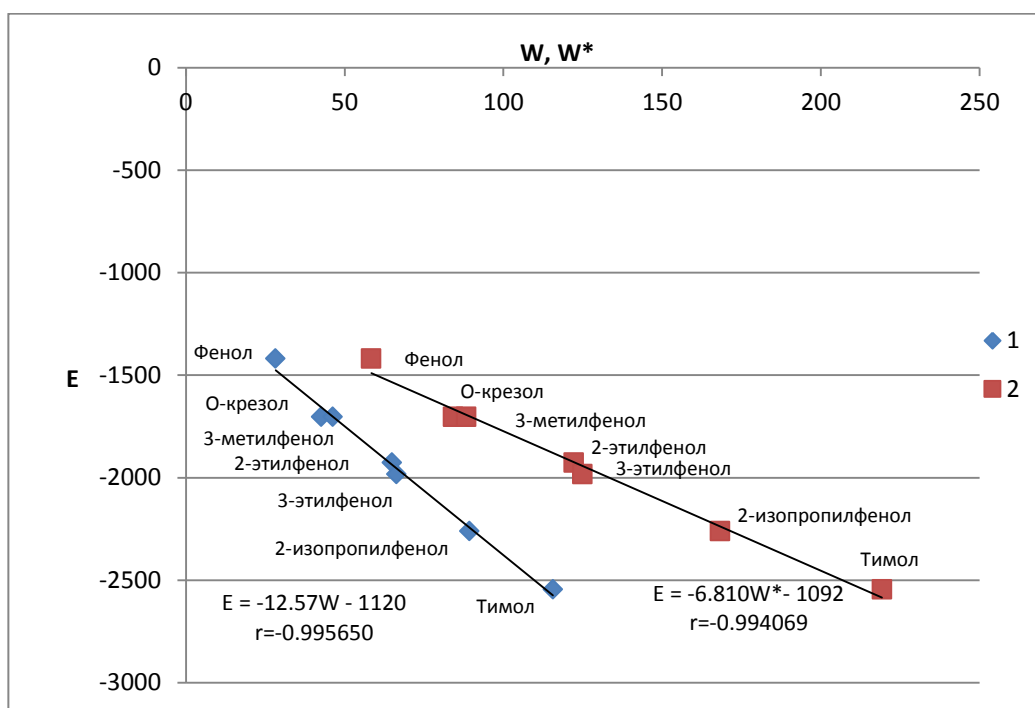


Рисунок 16 – зависимость энергии активации молекулы от традиционного и модифицированного индексов Винера для производных фенола.

1 – Зависимость  $E$ –  $W$ ; 2 – Зависимость  $E$ –  $W^*$ .

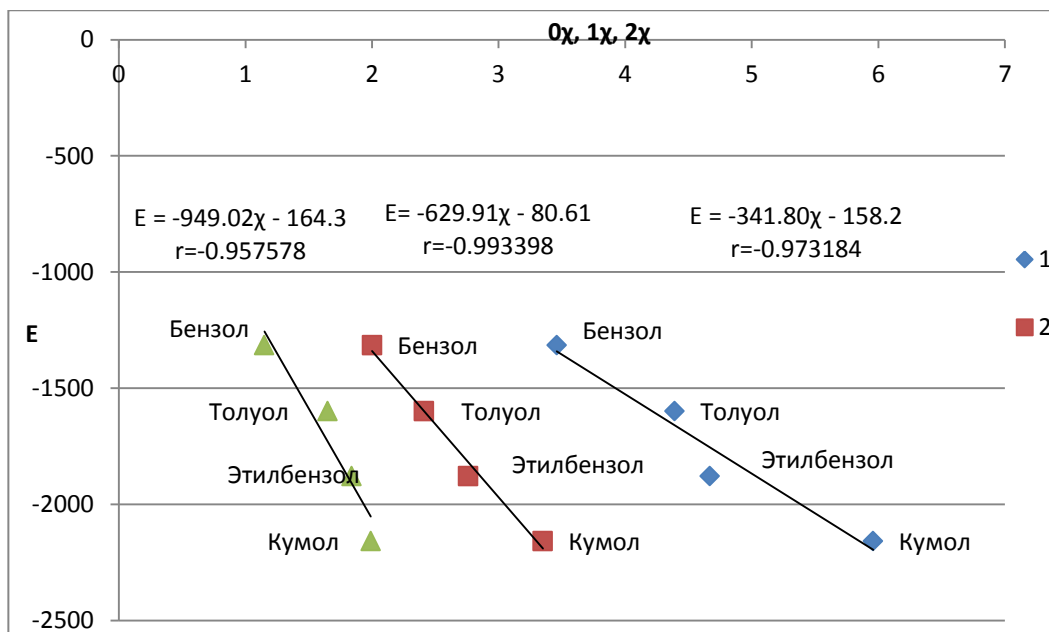


Рисунок 17 – зависимость энергии активации молекулы от индексов связанности Рандича нулевого, первого и второго порядков, для производных бензола.

1 – Зависимость  $E - 0\chi$ ; 2 - Зависимость  $E - 1\chi$ ; 3 – Зависимость  $E - 2\chi$ .

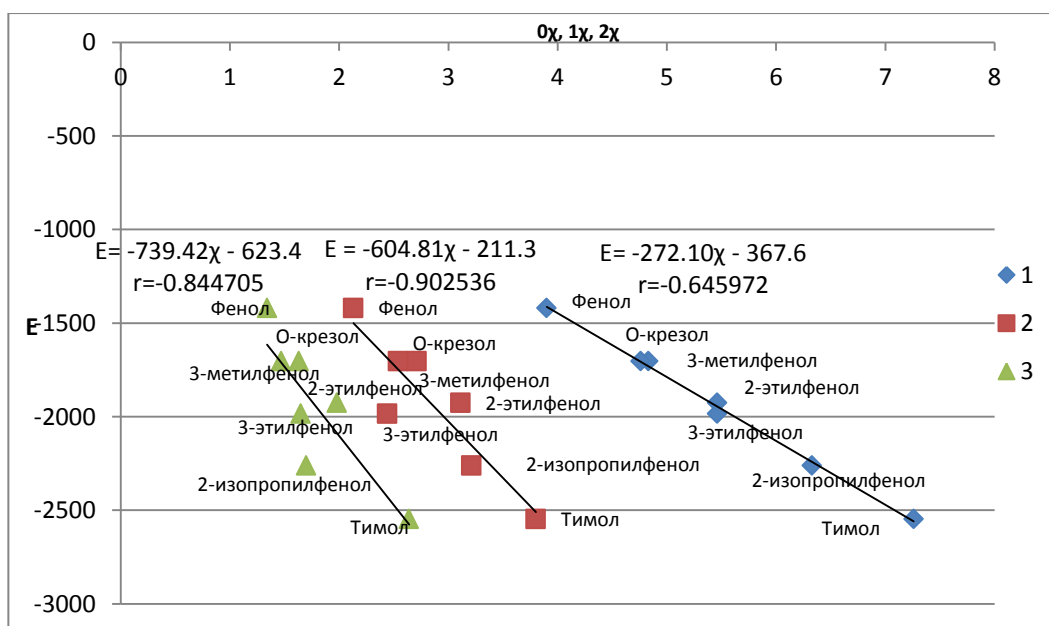


Рисунок 18 – зависимость энергии активации молекулы от индексов связанности Рандича нулевого, первого и второго порядков, для производных фенола.

1 – Зависимость  $E - 0\chi$ ; 2 - Зависимость  $E - 1\chi$ ; 3 – Зависимость  $E - 2\chi$ .

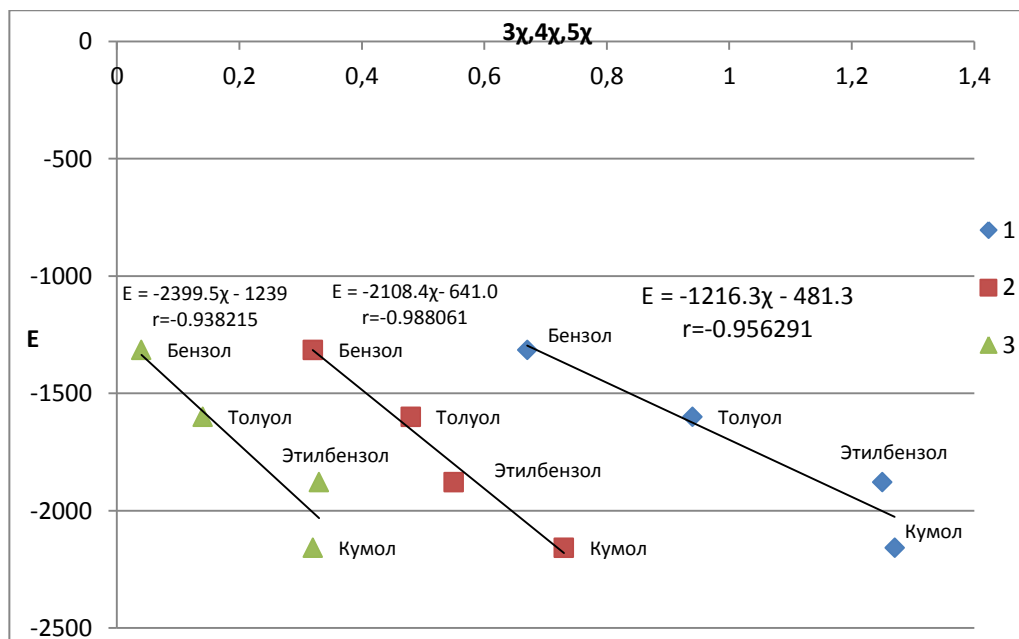


Рисунок 19 – зависимость энергии активации молекулы от индексов связанности Рандича третьего, четвертого и пятого порядков, для производных бензола.

1 – Зависимость  $E - 3\chi$ ; 2 - Зависимость  $E - 4\chi$ ; 3 – Зависимость  $E - 5\chi$ .

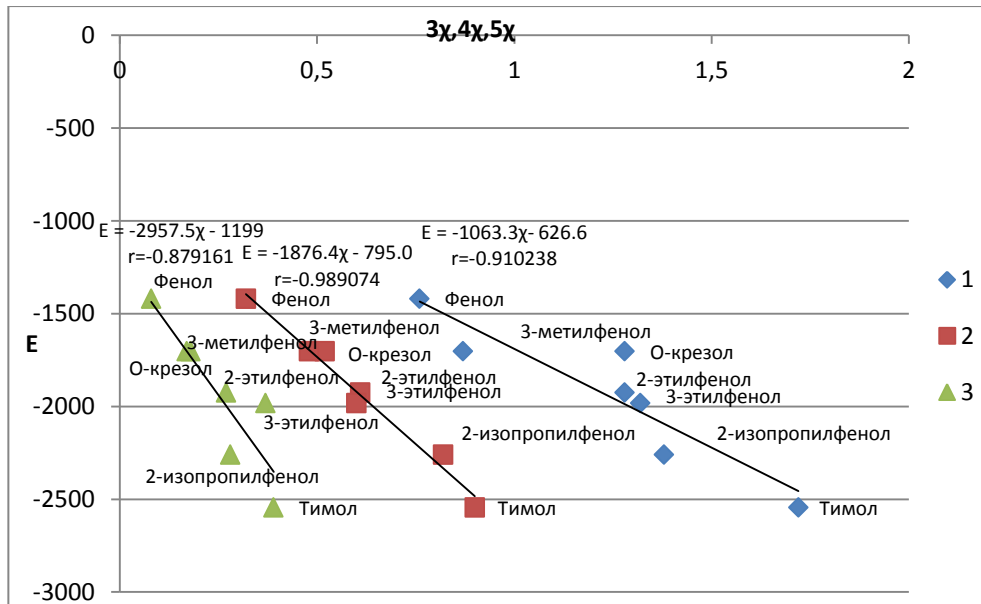


Рисунок 20 – зависимость энергии активации молекулы от индексов связанности Рандича третьего, четвертого и пятого порядков, для производных фенола.

1 – Зависимость  $E - 3\chi$ ; 2 - Зависимость  $E - 4\chi$ ; 3 – Зависимость  $E - 5\chi$ .

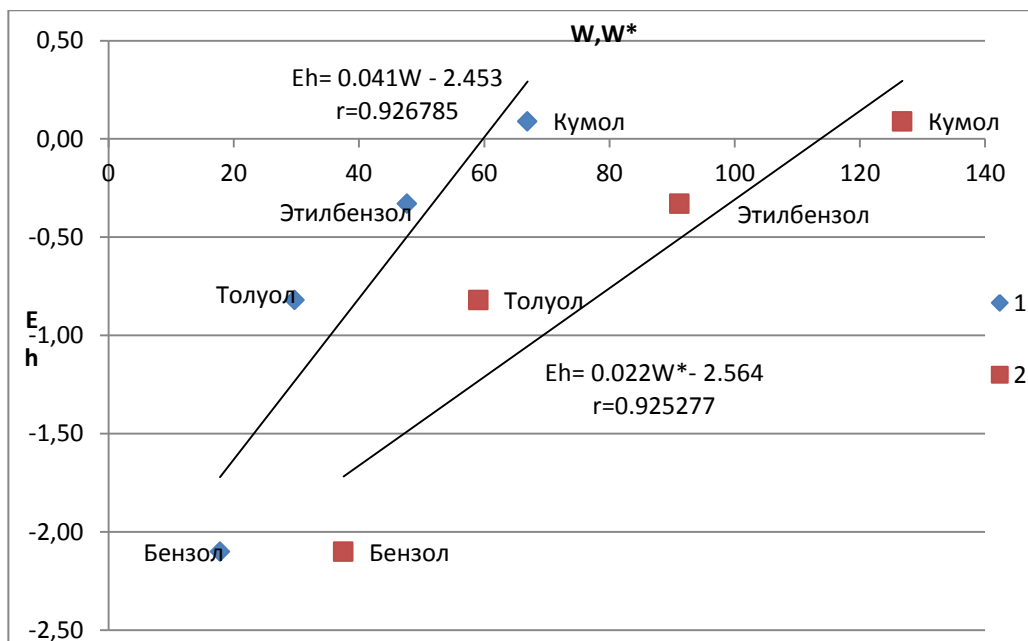


Рисунок 21 – зависимость энергии гидратации молекулы от традиционного и модифицированного индексов Винера для производных бензола.

1 – Зависимость  $E_h$ –  $W$ ; 2 - Зависимость  $E_h$ –  $W^*$ .

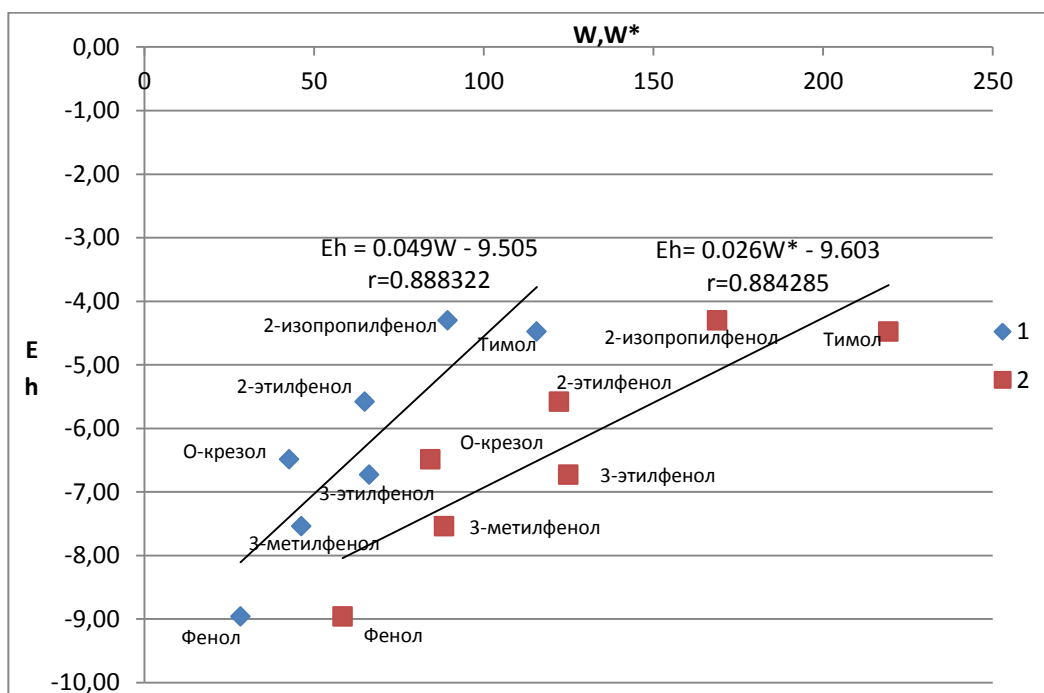


Рисунок 22 – зависимость энергии гидратации молекулы от традиционного и модифицированного индексов Винера для производных фенола.

1 – Зависимость  $E_h$ –  $W$ ; 2 - Зависимость  $E_h$ –  $W^*$ .

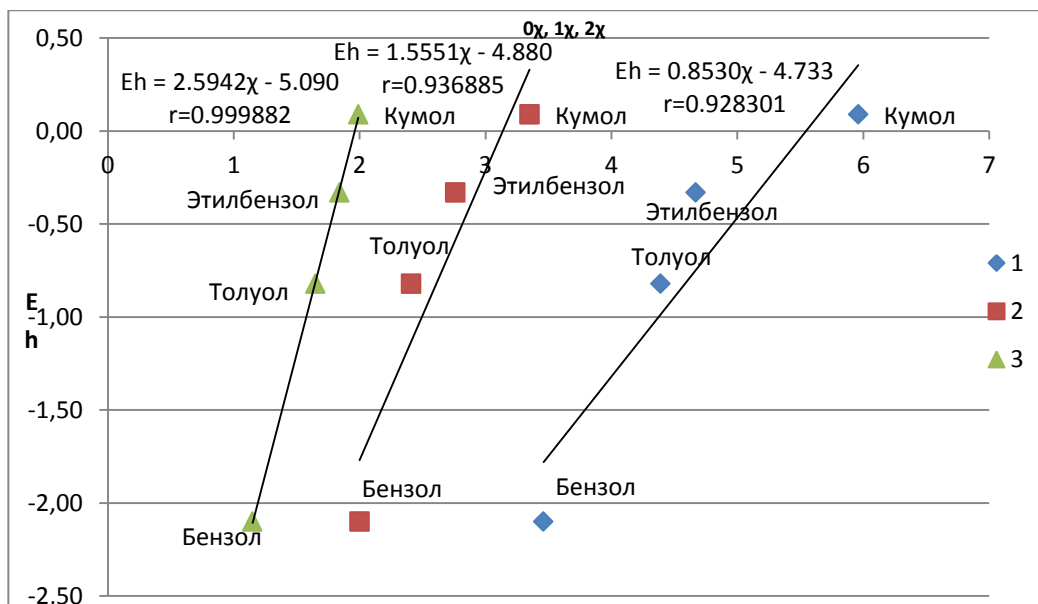


Рисунок 23 – зависимость энергии гидратации молекулы от индексов связанности Рандича нулевого, первого и второго порядков, для производных бензола.

1 – Зависимость  $E_h - 0\chi$ ; 2 - Зависимость  $E_h - 1\chi$ ; 3 – Зависимость  $E_h - 2\chi$ .

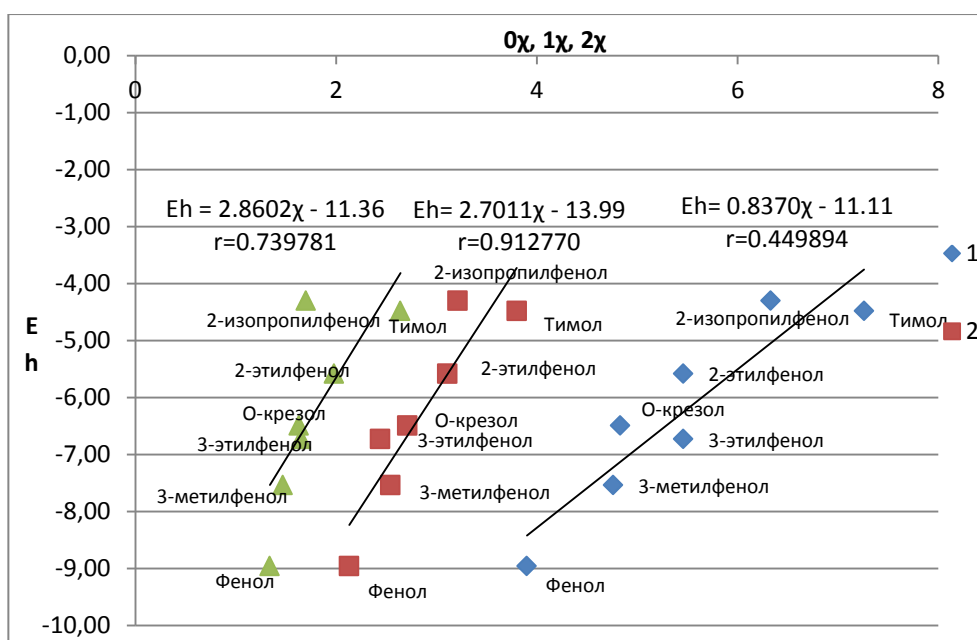


Рисунок 24 – зависимость энергии гидратации молекулы от индексов связанности Рандича нулевого, первого и второго порядков, для производных фенола.

1 – Зависимость  $E_h - 0\chi$ ; 2 - Зависимость  $E_h - 1\chi$ ; 3 – Зависимость  $E_h - 2\chi$ .



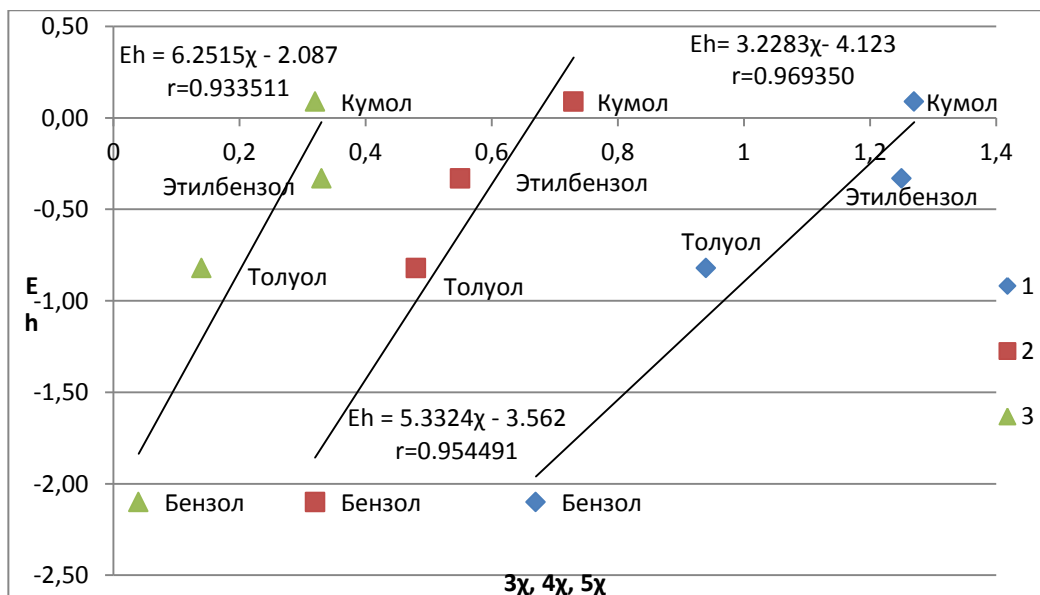


Рисунок 25 – зависимость энергии гидратации молекулы от индексов связанности Рандича третьего, четвертого и пятого порядков, для производных бензола.

1 – Зависимость  $E_h - 3\chi$ ; 2 - Зависимость  $E_h - 4\chi$ ; 3 – Зависимость  $E_h - 5\chi$ .

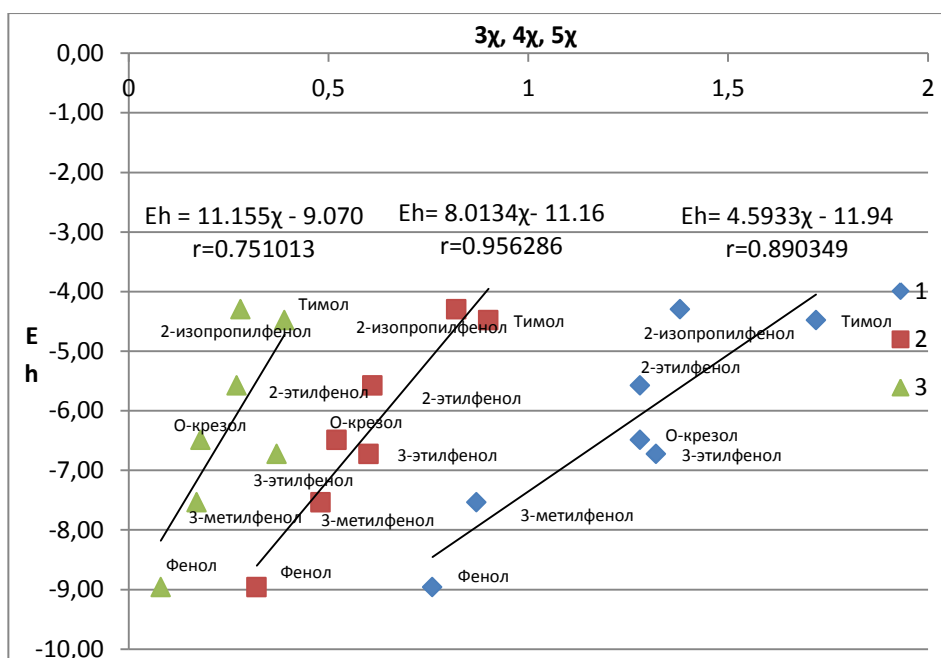


Рисунок 26 – зависимость энергии гидратации молекулы от индексов связанности Рандича третьего, четвертого и пятого порядков, для производных фенола.

1 – Зависимость  $E_h - 3\chi$ ; 2 - Зависимость  $E_h - 4\chi$ ; 3 – Зависимость  $E_h - 5\chi$ .

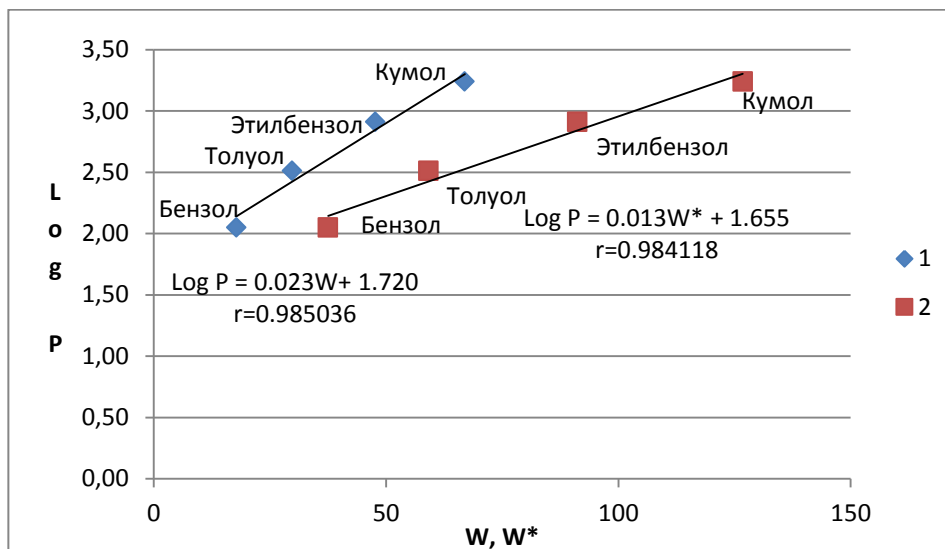


Рисунок 27 – зависимость коэффициента гидрофобности молекулы от традиционного и модифицированного индексов Винера для производных бензола.

1 – Зависимость  $\text{Log } P$ –  $W$ ; 2 - Зависимость  $\text{Log } P$ –  $W^*$ .

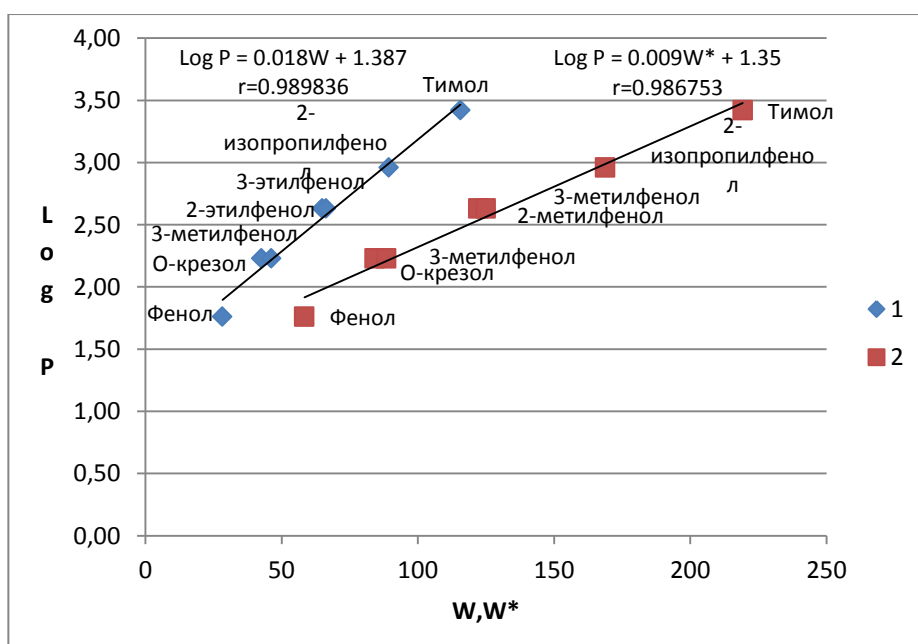


Рисунок 28 – зависимость коэффициента гидрофобности молекулы от традиционного и модифицированного индексов Винера для производных фенола.

1 – Зависимость  $\text{Log } P$ –  $W$ ; 2 - Зависимость  $\text{Log } P$ –  $W^*$ .

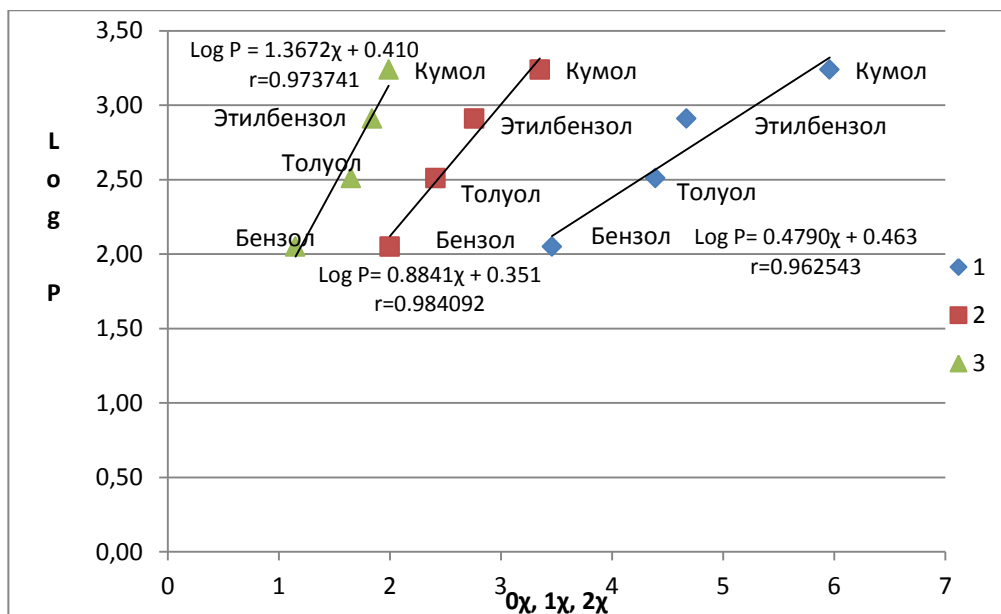


Рисунок 29 – зависимость коэффициента гидрофобности молекулы от индексов связанности Рандича нулевого, первого и второго порядков, для производных бензола.

1 – Зависимость Log P –  $0\chi$ ; 2 - Зависимость Log P –  $1\chi$ ; 3 – Зависимость Log P –  $2\chi$ .

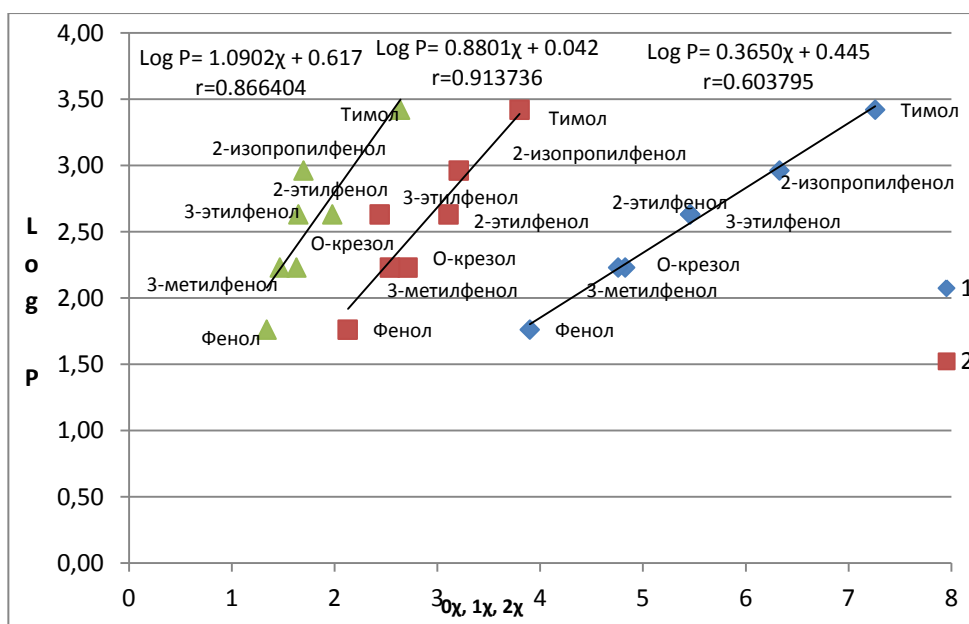


Рисунок 30 – зависимость коэффициента гидрофобности молекулы от индексов связанности Рандича нулевого, первого и второго порядков, для производных фенола.

1 – Зависимость Log P –  $0\chi$ ; 2 - Зависимость Log P –  $1\chi$ ; 3 – Зависимость Log P –  $2\chi$ .

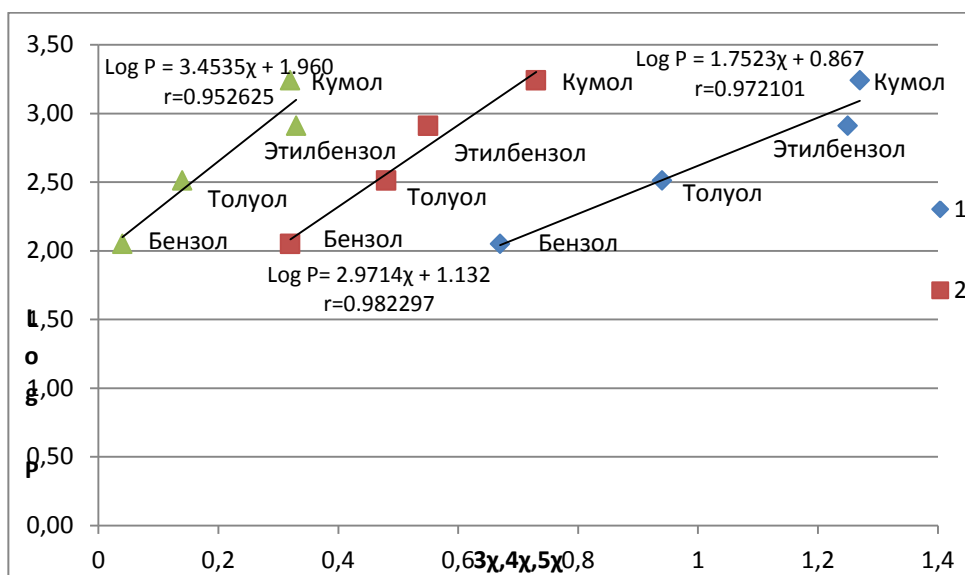


Рисунок 31 – зависимость коэффициента гидрофобности молекулы от индексов связанности Рандича третьего, четвертого и пятого порядков, для производных бензола.

1 – Зависимость  $\text{Log } P - 3\chi$ ; 2 - Зависимость  $\text{Log } P - 4\chi$ ; 3 – Зависимость  $\text{Log } P - 5\chi$ .

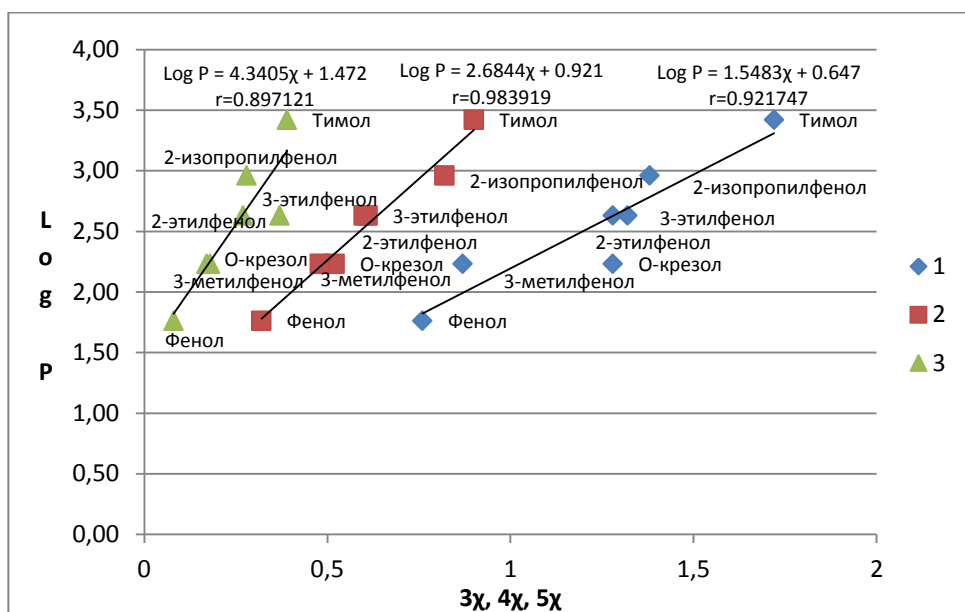


Рисунок 32 – зависимость коэффициента гидрофобности молекулы от индексов связанности Рандича третьего, четвертого и пятого порядков, для производных фенола.

1 – Зависимость  $\text{Log } P - 3\chi$ ; 2 - Зависимость  $\text{Log } P - 4\chi$ ; 3 – Зависимость  $\text{Log } P - 5\chi$ .

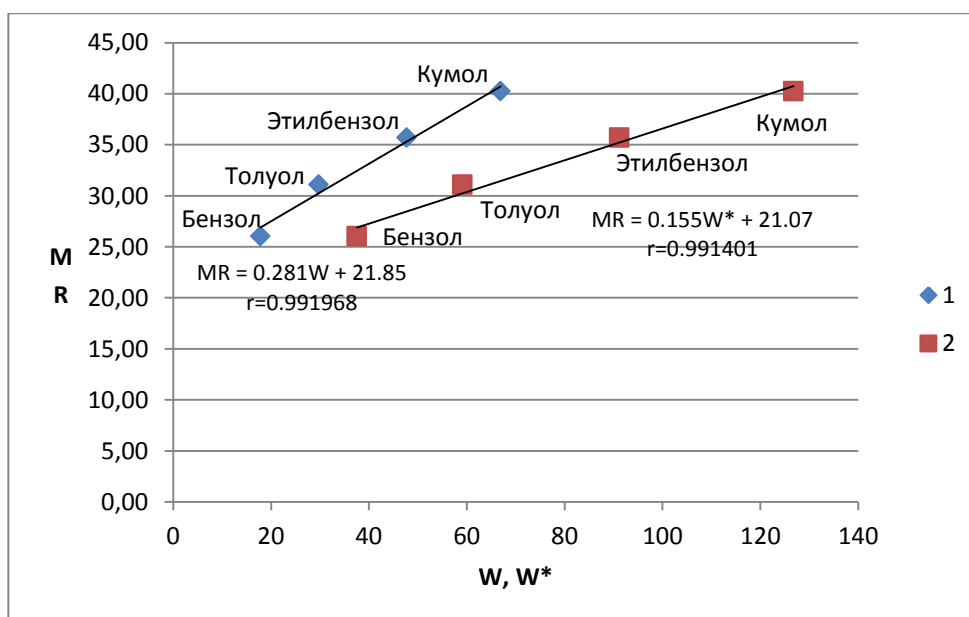


Рисунок 33– зависимость молярной рефракции молекулы от традиционного и модифицированного индексов Винера для производных бензола.

1 – Зависимость  $MR$ –  $W$ ; 2 - Зависимость  $MR$ –  $W^*$ .

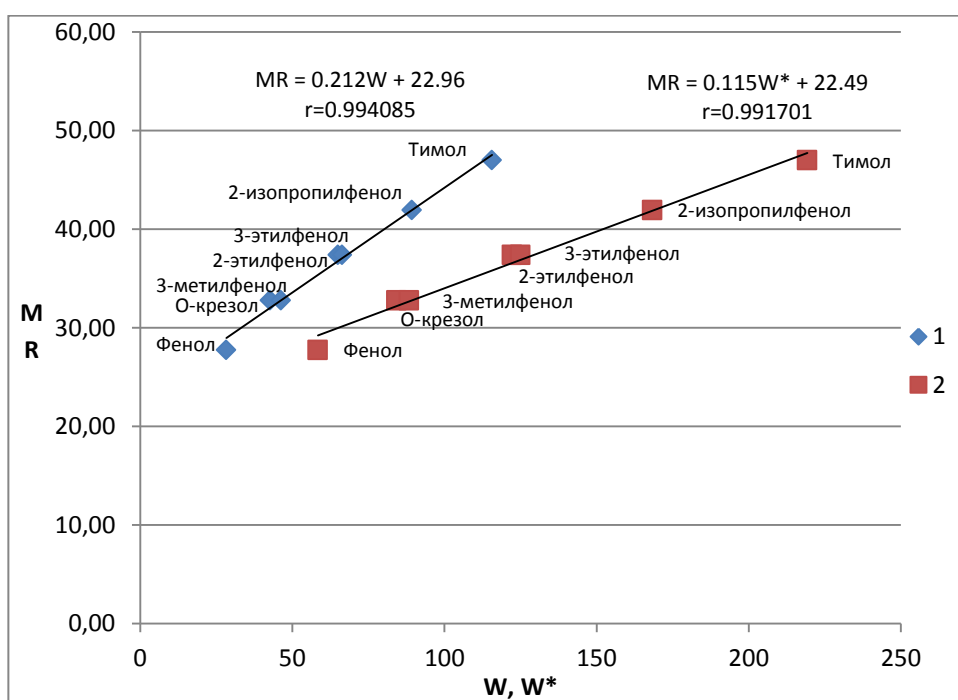


Рисунок 34 – зависимость молярной рефракции молекулы от традиционного и модифицированного индексов Винера для производных фенола.

1 – Зависимость  $MR$ –  $W$ ; 2 - Зависимость  $MR$ –  $W^*$ .

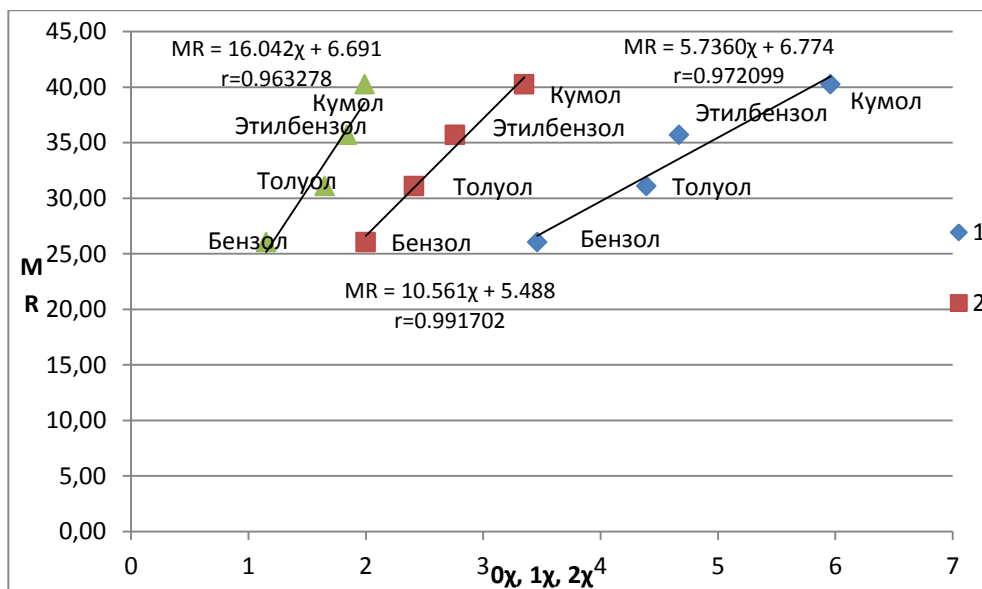


Рисунок 35 – зависимость молярной рефракции молекулы от индексов связанности Рандича нулевого, первого и второго порядков, для производных бензола.

1 – Зависимость  $MR-0\chi$ ; 2 - Зависимость  $MR-1\chi$ ; 3 – Зависимость  $MR-2\chi$ .

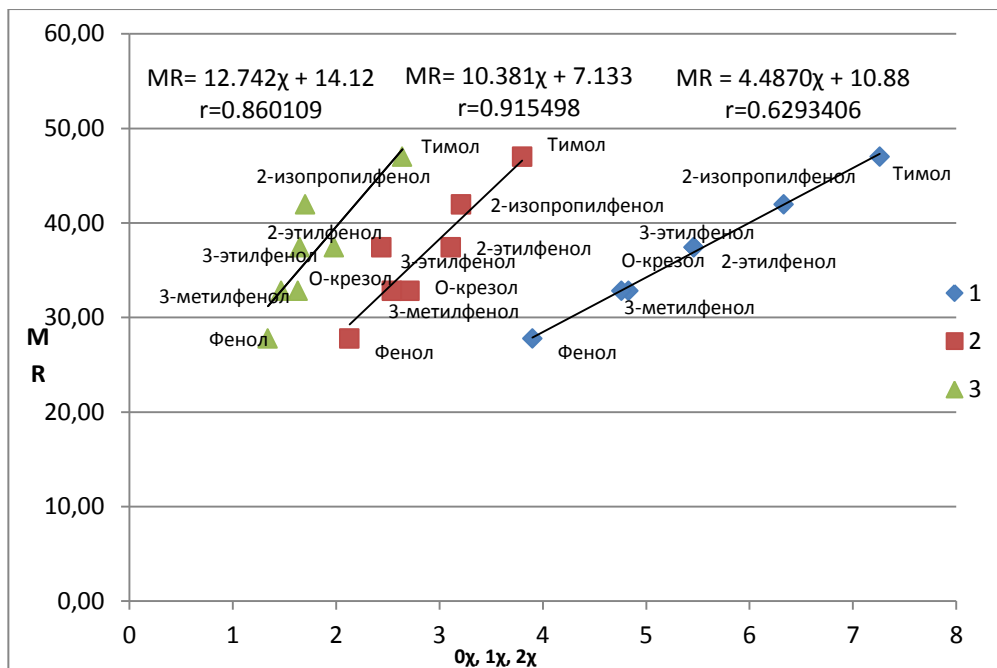


Рисунок 36 – зависимость молярной рефракции молекулы от индексов связанности Рандича нулевого, первого и второго порядков, для производных фенола.

1 – Зависимость  $MR-0\chi$ ; 2 - Зависимость  $MR-1\chi$ ; 3 – Зависимость  $MR-2\chi$ .

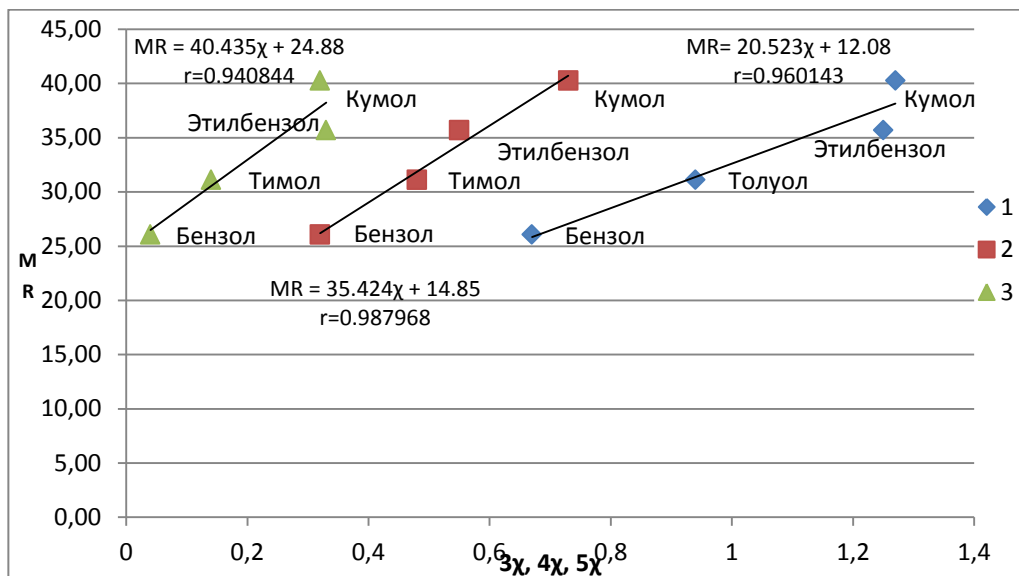


Рисунок 37 – зависимость молярной рефракции молекулы от индексов связанности Рандича третьего, четвертого и пятого порядков, для производных бензола.

1 – Зависимость  $MR-3\chi$ ; 2 - Зависимость  $MR-4\chi$ ; 3 – Зависимость  $MR-5\chi$ .

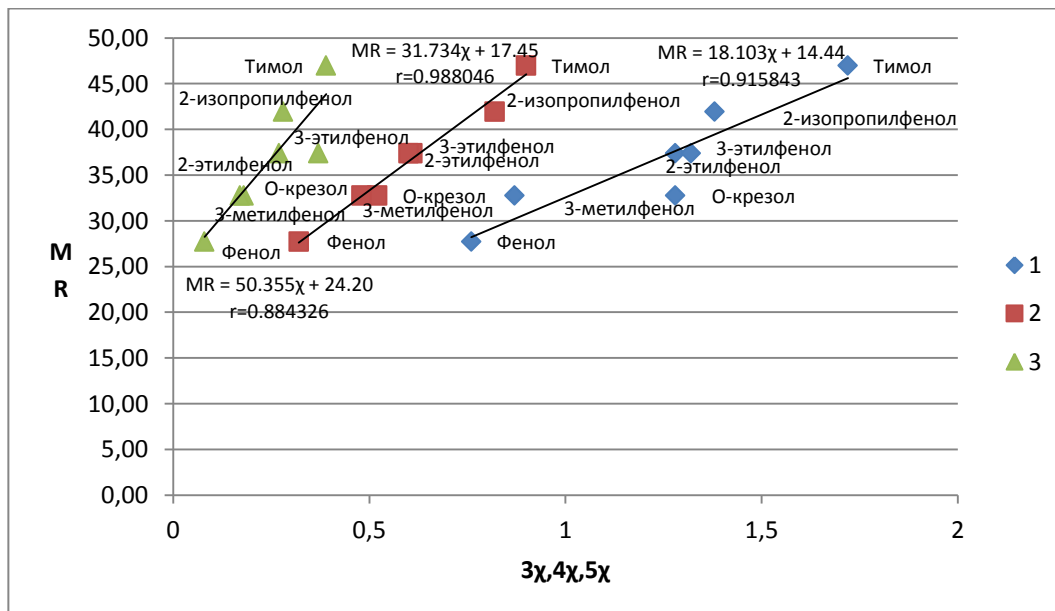


Рисунок 38 – зависимость молярной рефракции молекулы от индексов связанности Рандича третьего, четвертого и пятого порядков, для производных фенола.

1 – Зависимость  $MR-3\chi$ ; 2 - Зависимость  $MR-4\chi$ ; 3 – Зависимость  $MR-5\chi$ .

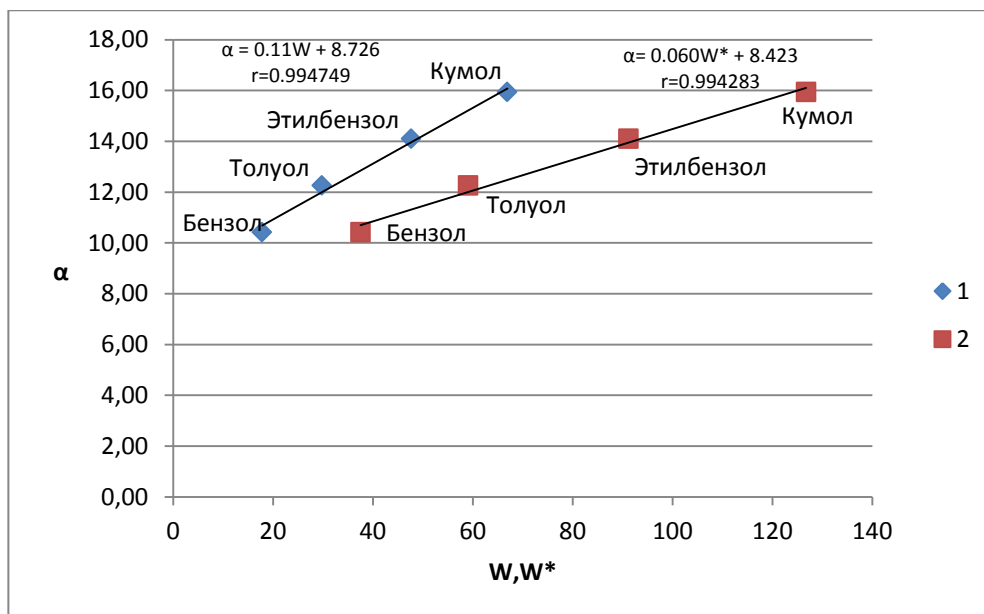


Рисунок 39 – зависимость поляризуемости молекулы от традиционного и модифицированного индексов Винера для производных бензола.

1 – Зависимость  $\alpha$ –  $W$ ; 2 – Зависимость  $\alpha$ –  $W^*$ .

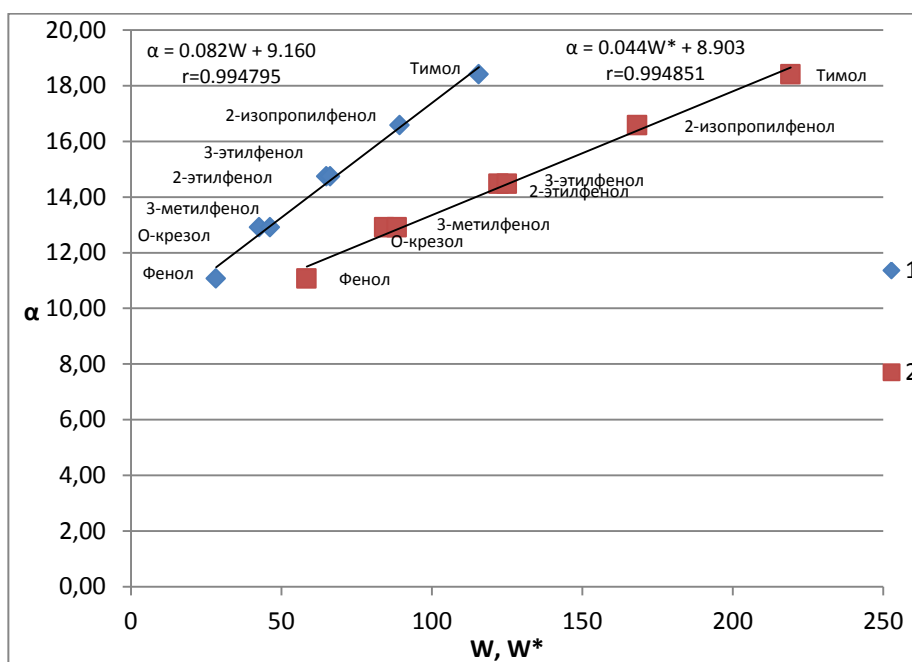


Рисунок 40 – зависимость поляризуемости молекулы от традиционного и модифицированного индексов Винера для производных фенола.

1 – Зависимость  $\alpha$ –  $W$ ; 2 – Зависимость  $\alpha$ –  $W^*$ .



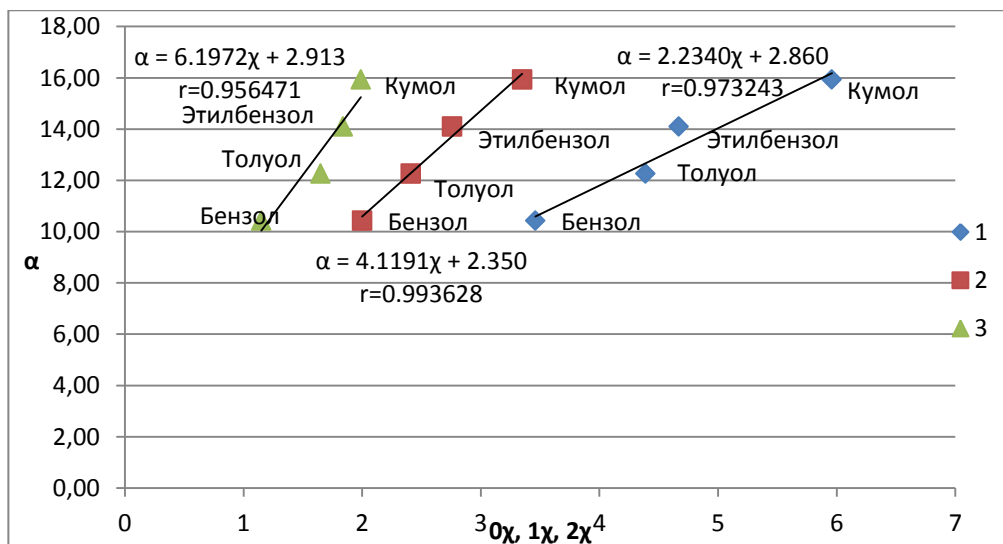


Рисунок 41 – зависимость поляризуемости молекулы от индексов связанности Рандича нулевого, первого и второго порядков, для производных бензола.

1 – Зависимость  $\alpha - 0\chi$ ; 2 - Зависимость  $\alpha - 1\chi$ ; 3 – Зависимость  $\alpha - 2\chi$ .

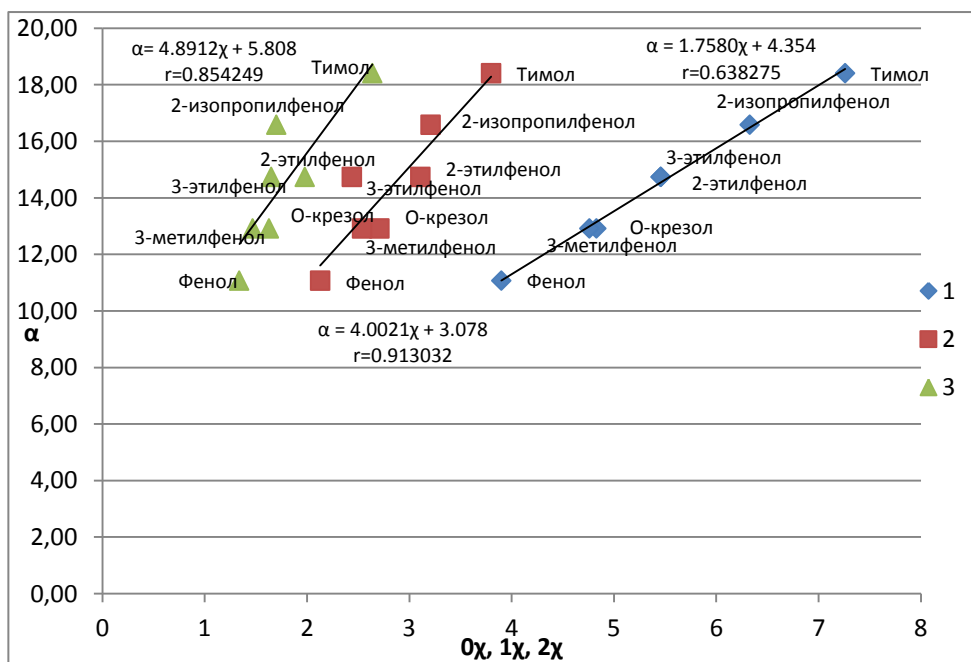


Рисунок 42 – зависимость поляризуемости молекулы от индексов связанности Рандича нулевого, первого и второго порядков, для производных фенола.

1 – Зависимость  $\alpha - 0\chi$ ; 2 - Зависимость  $\alpha - 1\chi$ ; 3 – Зависимость  $\alpha - 2\chi$ .

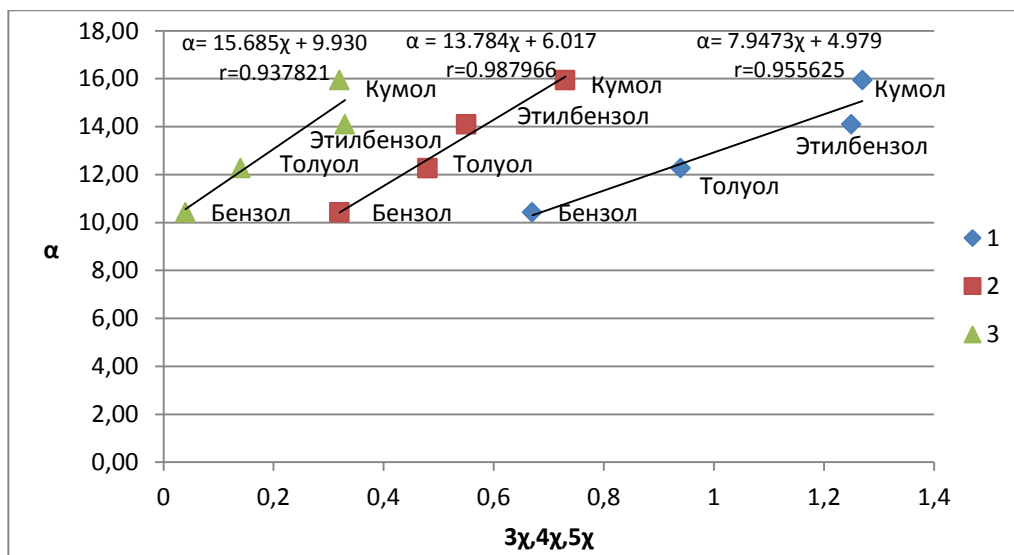


Рисунок 43 – зависимость поляризуемости молекулы от индексов связанности Рандича третьего, четвертого и пятого порядков, для производных бензола.

1 – Зависимость  $\alpha - 3\chi$ ; 2 - Зависимость  $\alpha - 4\chi$ ; 3 – Зависимость  $\alpha - 5\chi$ .

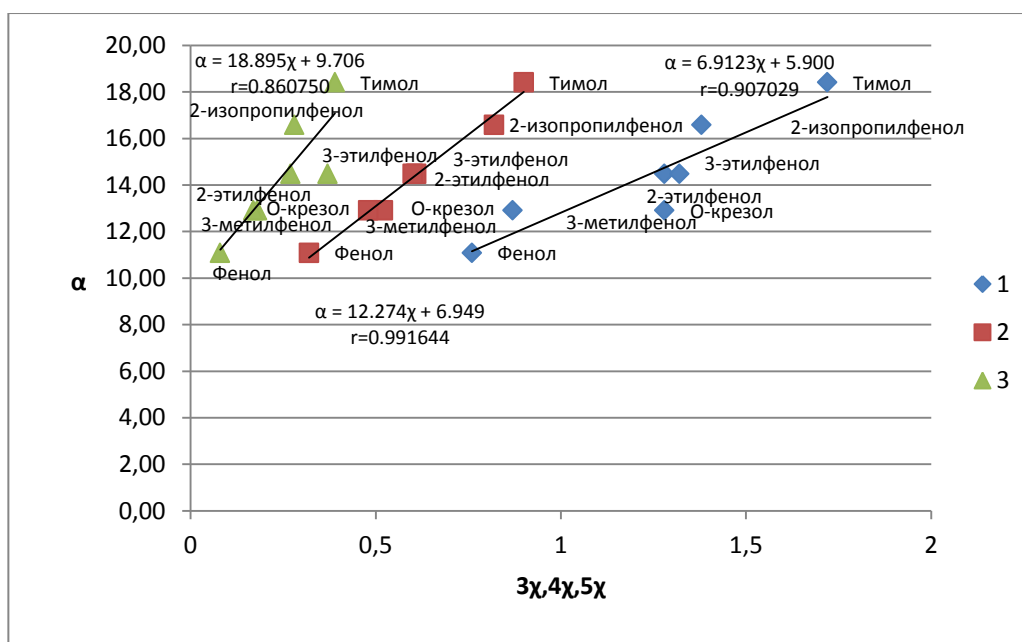


Рисунок 44 – зависимость поляризуемости молекулы от индексов связанности Рандича третьего, четвертого и пятого порядков, для производных фенола.

1 – Зависимость  $\alpha - 3\chi$ ; 2 - Зависимость  $\alpha - 4\chi$ ; 3 – Зависимость  $\alpha - 5\chi$ .

Все приведённые выше зависимости индексов Винера от физико-химических свойств имеют прямую связь «индекс Винера - физико-химические свойства», кроме зависимости индекса Винера от энергии активации, в данном случае наблюдается обратная связь «индекс Винера – энергия активации». Индексы Винера, рассчитанные из матрицы расстояния, отражают размеры молекулы и поэтому хорошо коррелируют с такими свойствами, как площадь, объем и поляризуемость. Следует ждать от него хороших корреляций с удерживанием в обращенно-фазном варианте хроматографии.

Индексы связанности отражают связи между атомами и межатомными группировками, они способны различать более тонкую структуру молекулы, как правило, они хорошо коррелируют со свойствами, отражающими распределение электронной плотности, дипольным моментом и т.п. Зависимость свойств от индексов Рандича, связанных с размерами молекулы менее характерна, что и видно на графиках. Наибольшим коэффициентом корреляции обладает индекс связанности Рандича четвертого порядка, для зависимости «площадь молекулы – индекс связанности Рандича», как для производных бензола, так и для фенола. Зависимость «индекс связанности Рандича первого порядка – физико-химическое свойство» обладает наибольшим коэффициентом корреляции для всех оставшихся зависимостей производных бензола, кроме зависимости «энергия гидратация – индекс связанности Рандича», для данной зависимости наибольший коэффициент корреляции наблюдается у индекса связанности Рандича второго порядка. Оставшиеся зависимости «физико-химическое свойство – индекс связанности Рандича» для производных фенола, имеют высокий коэффициент корреляции у индекса первого порядка.

Приведённые выше зависимости, кроме индексов зависимости Рандича нулевого, первого, второго, третьего, четвертого и пятого порядков от энергии активации, имеют прямую связь «индекс связанности Рандича –

физико-химические свойства». Зависимость «индекса связанности Рандича - энергии активации» имеет обратную зависимость.

### 3.2 Результаты исследования производных бензола

В работе оценивается возможность идентификации ароматических соединений методом ВЭЖХ в отсутствии веществ-стандартов.

В рамках тополого–графового подхода, для осуществления нестандартной идентификации соединений, нами был использован метод структурных аналогов, он основывается на постепенном усложнении структуры исходного соединения. В качестве исходных соединений мы выбрали бензол и фенол. Усложнение его структуры происходит за счет роста количества заместителей в соединении. Ряд производных бензола, которые мы выбрали, представлен на рисунке 45

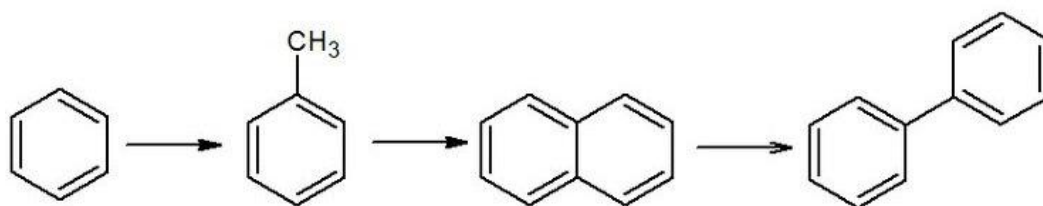


Рисунок 45. Формирование структурных аналогов бензола

Для каждого вещества, представленного на рисунке 45, нами были рассчитаны традиционный и модифицированный индексы Винера, индексы связанности Рандича нулевого, первого, второго, третьего, четвертого и пятого порядков.

Для определения возможности использования ТИ для нестандартной идентификации нам необходимо построить зависимости «фактор удерживания – топологический индекс». Для этого нам необходимы значения фактора удерживания приведенных выше веществ. В связи с недостатком некоторых ароматических веществ в лаборатории, необходимых

для подтверждения теории нестандартной идентификации, значения факторов удерживания нами были взяты из литературных источников и приведены в таблице 3.2.1 [32]

Таблица 3.2.1. Значения фактора удерживания [32]

| Вещество | Фактор удерживания |                    |
|----------|--------------------|--------------------|
|          | НФ-вариант<br>ВЭЖХ | ОФ-вариант<br>ВЭЖХ |
| Бензол   | 0,040              | 0,666              |
| Толуол   | 0,043              | 0,897              |
| Нафталин | 0,102              | 1,079              |
| Дифенил  | 0,099              | 1,350              |

Были построены графики зависимости традиционного и модифицированного индексов Винера, а также индексов связанности Рандича третьего, четвертого и пятого порядков от факторов удерживания. Полученные графики приведены на рис. 46 – 50.

Зависимости традиционного и модифицированного индексов Винера от фактора удерживания имеют высокие коэффициенты корреляций, следовательно, обладают высокой прогностической способностью. Коэффициент корреляции зависимости модифицированного индекса Винера от фактора удерживания меньше такой же зависимости традиционного индекса Винера. Это значит, что расчет более сложного – модифицированного индекса Винера, где учитываются реальные длины связей в соединении, должен проводиться в данной работе.

Анализ графиков зависимостей фактора удерживания от индексов связанности Рандича разного порядка, для ОФ – варианта ВЭЖХ, позволяет сделать вывод о том, что, чем выше порядок индекса связанности, тем

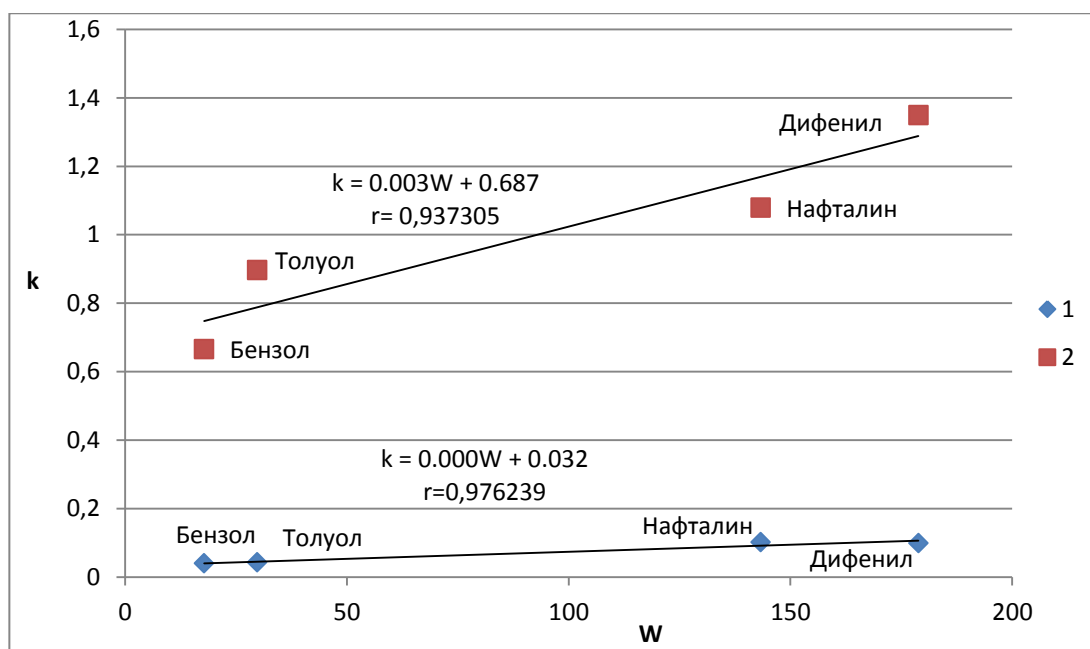


Рисунок 46 – Зависимость фактора удерживания производных бензола от традиционного индекса Винера

1 – Зависимость  $k - W$  в НФ – варианте ВЭЖХ; 2 - Зависимость  $k - W$  в ОФ – варианте ВЭЖХ.

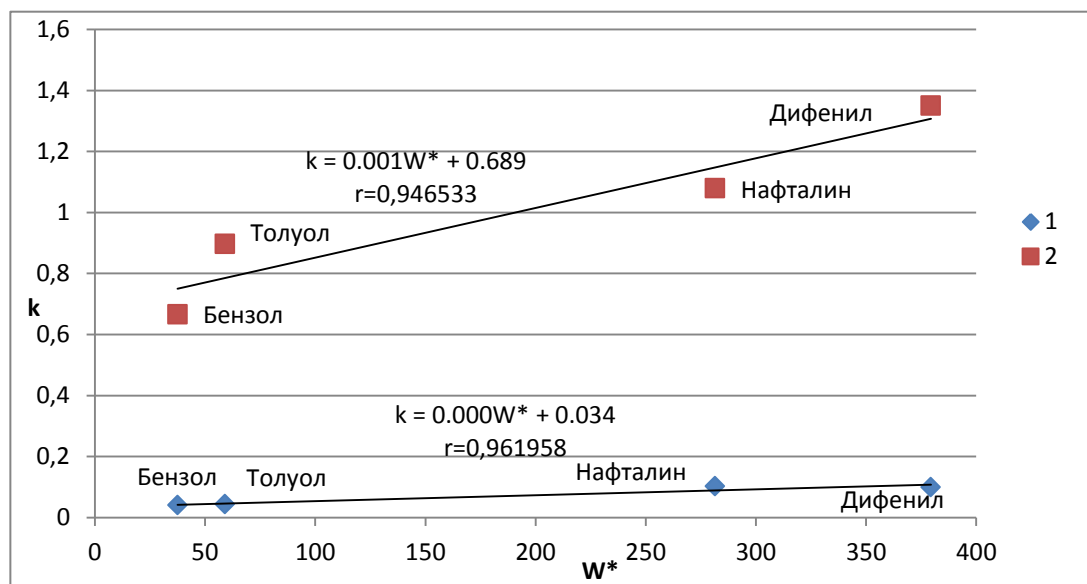


Рисунок 47 – Зависимость фактора удерживания производных бензола от модифицированного индекса Винера

1 – Зависимость  $k - W^*$  в НФ – варианте ВЭЖХ; 2 - Зависимость  $k - W^*$  в ОФ – варианте ВЭЖХ.

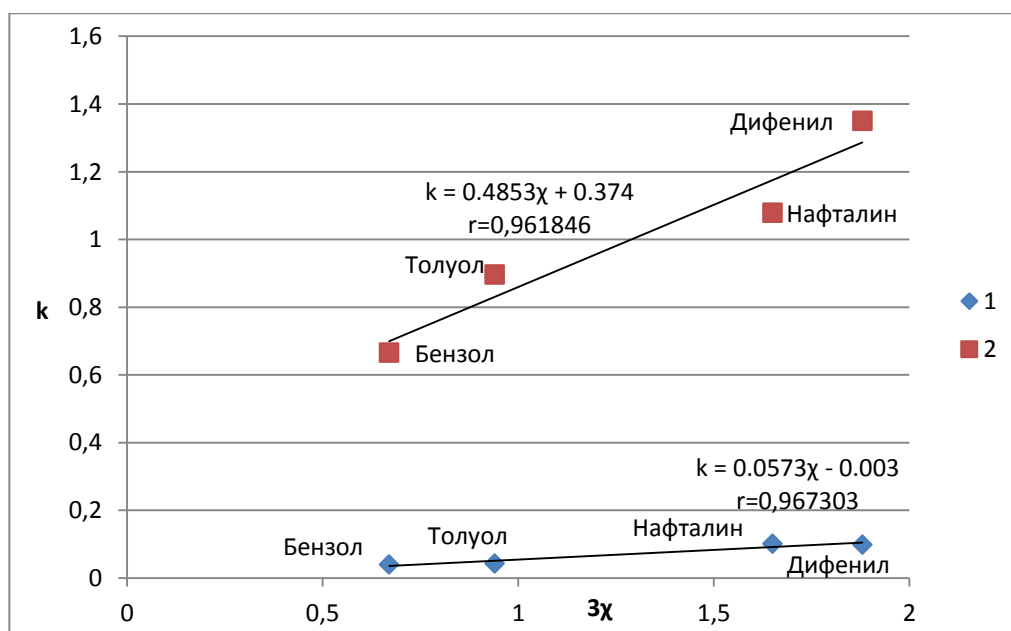


Рисунок 48 – Зависимость фактора удерживания производных бензола от индекса связанности Рандича третьего порядка  
 1 – Зависимость  $k - \chi^3$  в НФ – варианте ВЭЖХ; 2 - Зависимость  $k - \chi^3$  в ОФ – варианте ВЭЖХ.

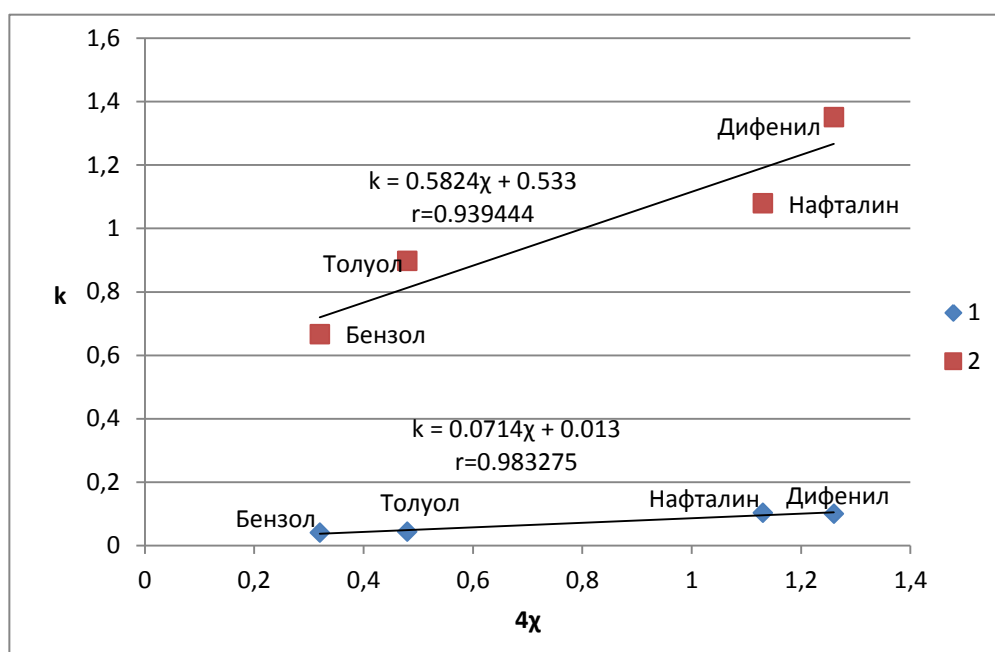


Рисунок 49 – Зависимость фактора удерживания производных бензола от индекса связанности Рандича четвертого порядка  
 1 – Зависимость  $k - \chi^4$  в НФ – варианте ВЭЖХ; 2 - Зависимость  $k - \chi^4$  в ОФ – варианте ВЭЖХ.

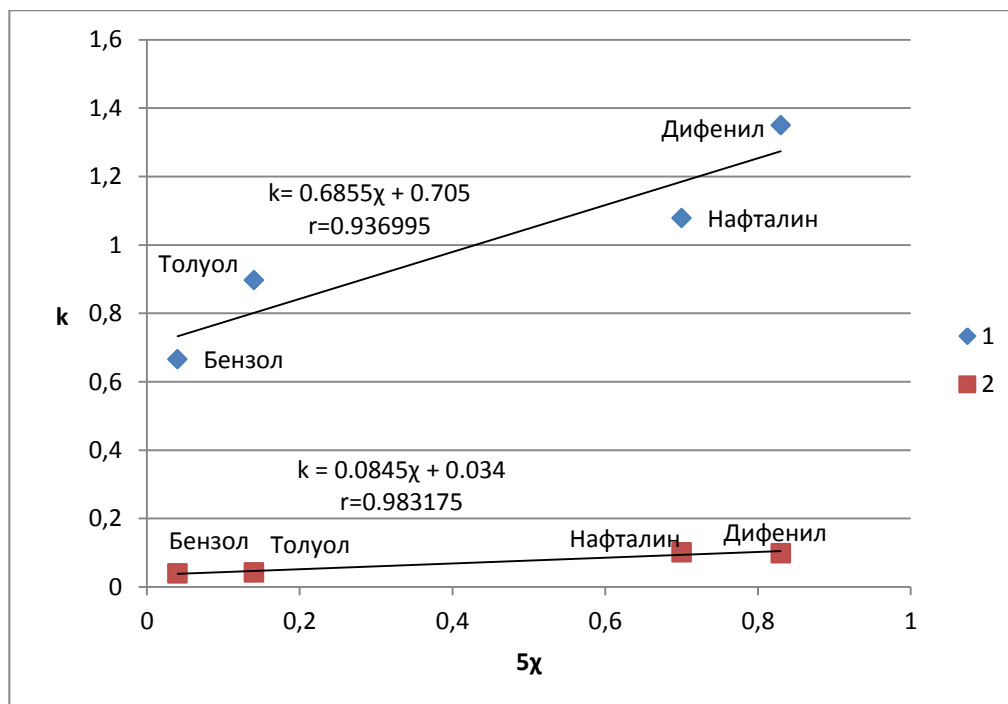


Рисунок 50 – Зависимость фактора удерживания производных бензола от индекса связанности Рандича пятого порядка

1 – Зависимость  $k - \chi^5$  в ОФ – варианте ВЭЖХ; 2 - Зависимость  $k - \chi^5$  в НФ – варианте ВЭЖХ.

меньше коэффициент корреляции и, следовательно, ниже прогностическая способность приведенных выше зависимостей. Наибольшим коэффициентом корреляции обладает зависимость индекса связанности Рандича третьего порядка.

Для ОФ – варианта ВЭЖХ зависимость «фактор удерживания – индекс связанности Рандича» не наблюдается. Следовательно, данная зависимость не может быть использована для нестандартной идентификации ряда структурных аналогов бензола (бензол, толуол, нафталин, дифенил) в условиях ВЭЖХ.

Зависимости «фактор удерживания – традиционный индекс Винера», «фактор удерживания – модифицированный индекс Винера» и «фактор удерживания – индекс связанности Рандича (для третьего, четвертого и пятого порядков)» (только для НФ – варианта ВЭЖХ) могут быть



использованы для нестандартной идентификации ряда структурных аналогов бензола (бензол, толуол, нафталин, дифенил) в условиях высокоэффективной жидкостной хроматографии.

### 3.3. Результаты хроматографического исследования образцов ряда структурных аналогов бензола

В работе проводилось исследование шести образцов структурного ряда бензола (бензол, толуол, этилбензол, кумол, нафталин и дифенил) с целью установления зависимости «фактор удерживания – ТИ».

Так же, нами была оценена возможность идентификации ароматических соединений в отсутствии веществ – стандартов.

На рисунке 51 представлен ряд структурных аналогов бензола, исследуемый в данной работе.

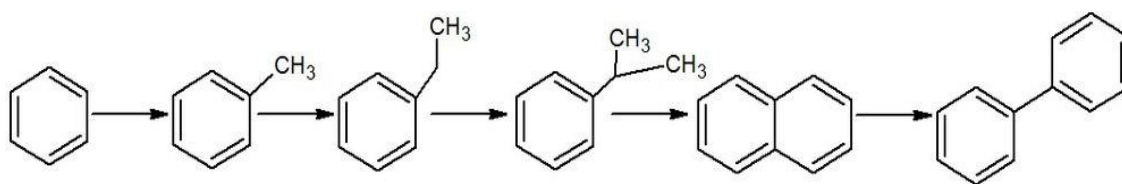


Рисунок 51 – Ряд структурных аналогов бензола

Для каждого вещества, представленного на рисунке 51, нами были рассчитаны традиционный и модифицированный индексы Винера, а так же, индексы связанности Рандича третьего, четвертого и пятого порядков.

Что бы построить зависимость «фактор удерживания – ТИ» мы провели хроматографическое исследование образцов, приведенных выше. Данные факторов удерживания представлены в таблице 3.3.1.1

Таблица 3.3.1.1 Факторы удерживания

| Вещество | Брутто-формула                | Фактор удерживания |
|----------|-------------------------------|--------------------|
| Бензол   | C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> | 1,80               |
| Толуол   | C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> | 2,43               |

Продолжение таблицы 3.3.1.1

|                            |                |      |
|----------------------------|----------------|------|
| Этилбензол                 | $C_8H_{10}$    | 2,75 |
| Изопропилбензол<br>(Кумол) | $C_9H_{12}$    | 3,36 |
| Нафталин                   | $C_{10}H_8$    | 2,92 |
| Дифенил                    | $C_{12}H_{10}$ | 3,66 |

Были построены графики зависимости традиционного и модифицированного индексов Винера от фактора удерживания, а так же индекса связанности Рандича нулевого, первого, второго, третьего, четвертого и пятого порядков от фактора удерживания. Полученные зависимости приведены на рисунке 52 – 57.

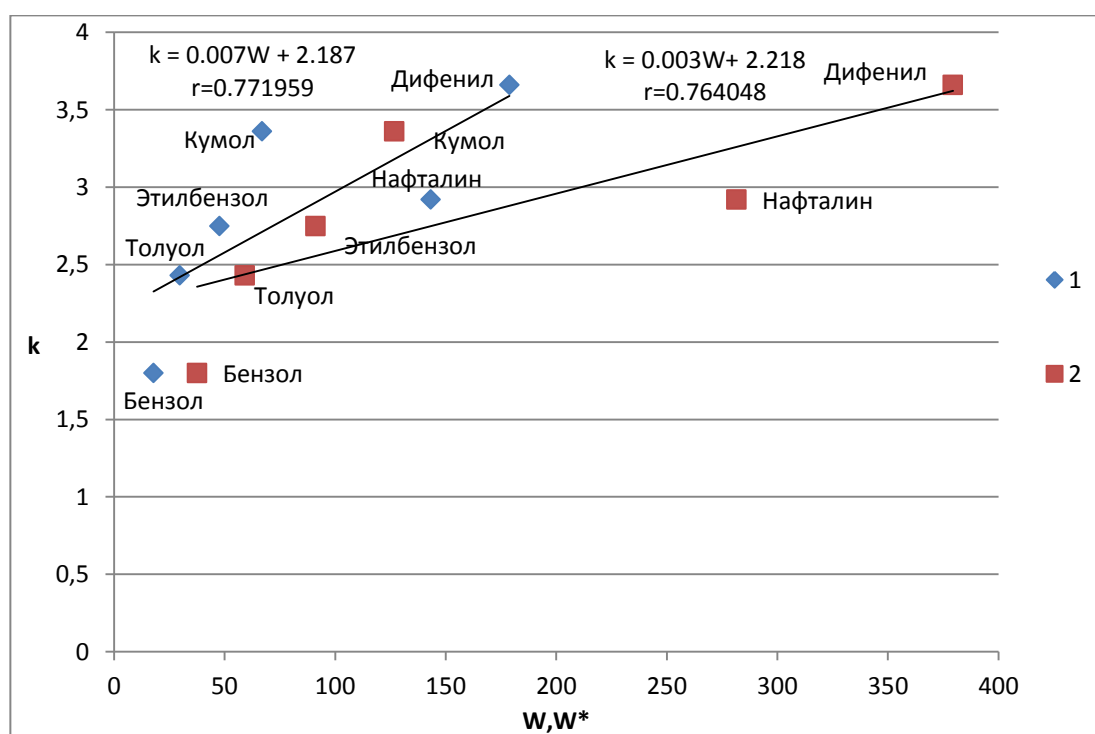


Рисунок 52 – Зависимость фактора удерживания от традиционного и модифицированного индексов Винера структурных аналогов бензола

1 – Зависимость  $k - W$ ; 2 - Зависимость  $k - W^*$ .

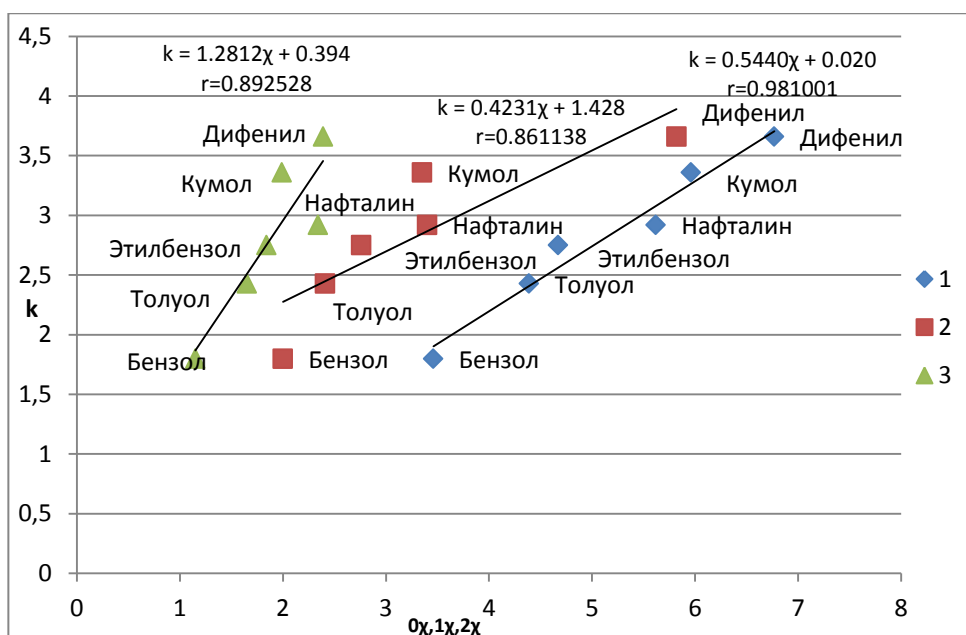


Рисунок 53 – Зависимость фактора удерживания от индексов связности Рандича нулевого, первого и второго порядков, для структурных аналогов бензола.

1 – Зависимость  $k - 0\chi$ ; 2 - Зависимость  $k - 1\chi$ ; 3 – Зависимость  $k - 2\chi$ .

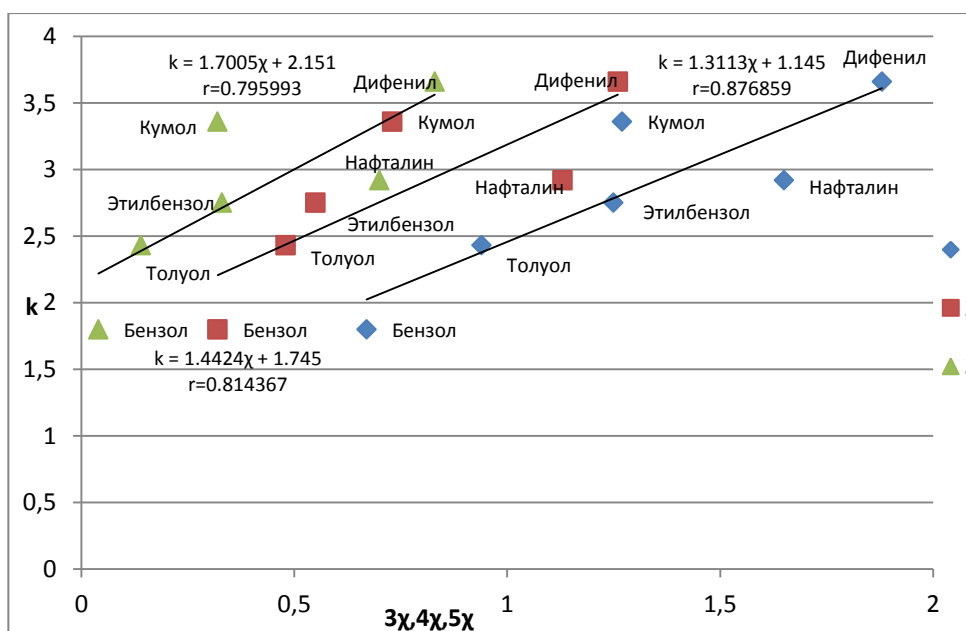


Рисунок 54 – Зависимость фактора удерживания от индексов связности Рандича третьего, четвертого и пятого порядков, для структурных аналогов бензола.

1 – Зависимость  $k - 3\chi$ ; 2 - Зависимость  $k - 4\chi$ ; 3 – Зависимость  $k - 5\chi$ .

Проведя анализ графиков зависимости фактора удерживания от традиционного и модифицированного индексов Винера, можно сделать вывод о том, что, использование данной зависимости в нестандартной идентификации для структурных аналогов бензола в условиях ОФ - варианта ВЭЖХ некорректно. Мы объясняем это тем, что ряд структурных аналогов сформирован с использованием нескольких принципов: как разветвления углеродной цепи, так и создание конденсированных структур. Такие ряды хорошо «работают» при создании моделей газовой хроматографии. Но, по всей видимости, для сложных механизмов жидкостной хроматографии ряды должны быть более узкими. Из графиков видно, что точки нафталина и дифенила выпадают из зависимости.

Канализируя графики зависимости фактора удерживания от индекса связанности Рандича нулевого, первого и второго порядков не наблюдали зависимости коэффициента корреляции от порядка индекса связанности. Самый высокий коэффициент корреляции наблюдается у индекса связанности Рандича нулевого порядка.

Анализируя графики зависимости фактора удерживания от индекса связанности Рандича третьего, четвертого и пятого порядков мы наблюдаем, что с увеличением порядка коэффициент корреляции падает. Самым высоким коэффициентом корреляции обладает зависимость «фактор удерживания – индекс связанности Рандича третьего порядка». Величины коэффициентов корреляции для зависимостей, приведенных на рисунке 54, достаточно большие, но, несмотря на это, использование данной зависимости для нестандартной идентификации в условиях ОФ – варианта ВЭЖХ, так же невозможно. Связано это с ярко выраженным различием в строении исследуемых образцов.

Проанализировав график зависимости фактора удерживания от традиционного и модифицированного индексов Винера, можно говорить о том, что коэффициент корреляции зависимости фактора удерживания от

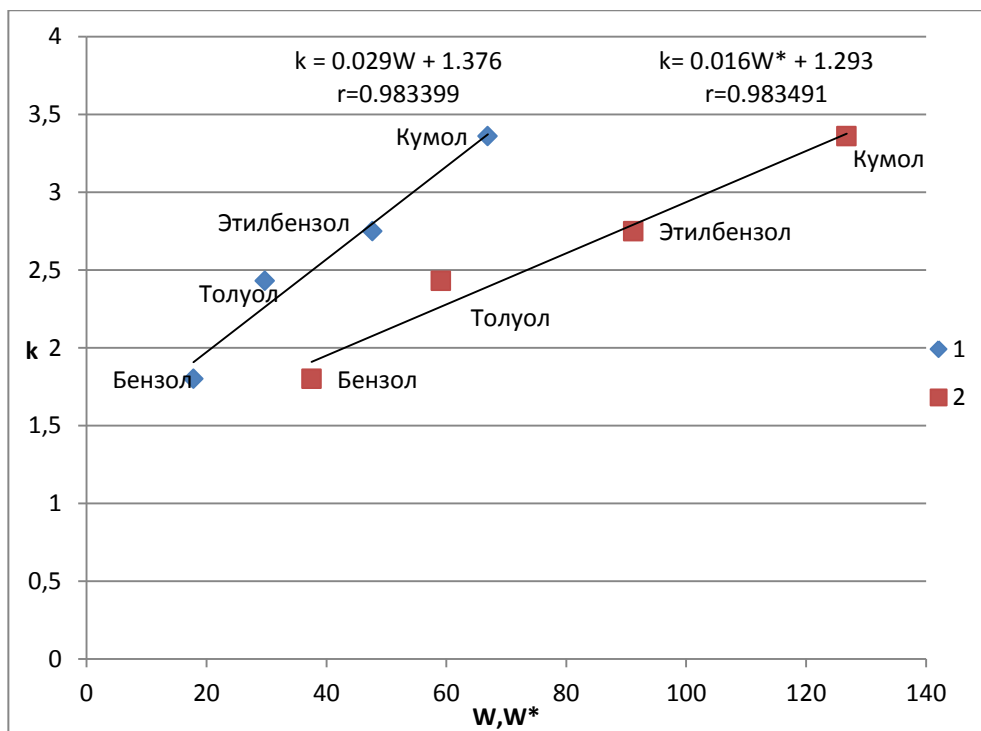


Рисунок 55 – Зависимость фактора удерживания от традиционного и модифицированного индексов Винера структурных аналогов бензола.

1 – Зависимость  $k - W$ ; 2 - Зависимость  $k - W^*$ .

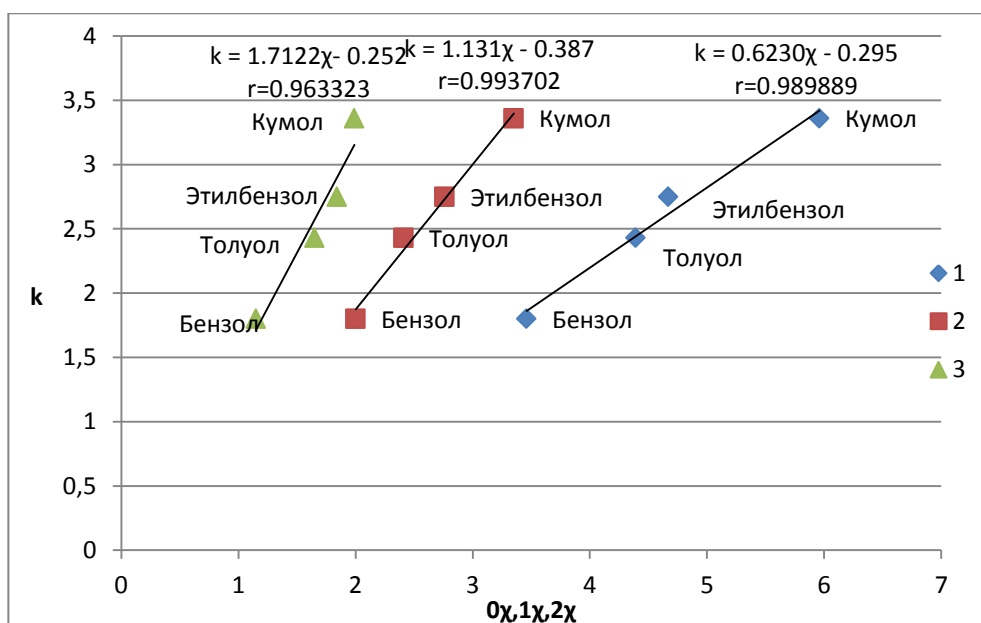


Рисунок 56 – Зависимость фактора удерживания от индексов связности Рандича нулевого, первого и второго порядков, для структурных аналогов бензола.

1 – Зависимость  $k - 0\chi$ ; 2 - Зависимость  $k - 1\chi$ ; 3 – Зависимость  $k - 2\chi$ .

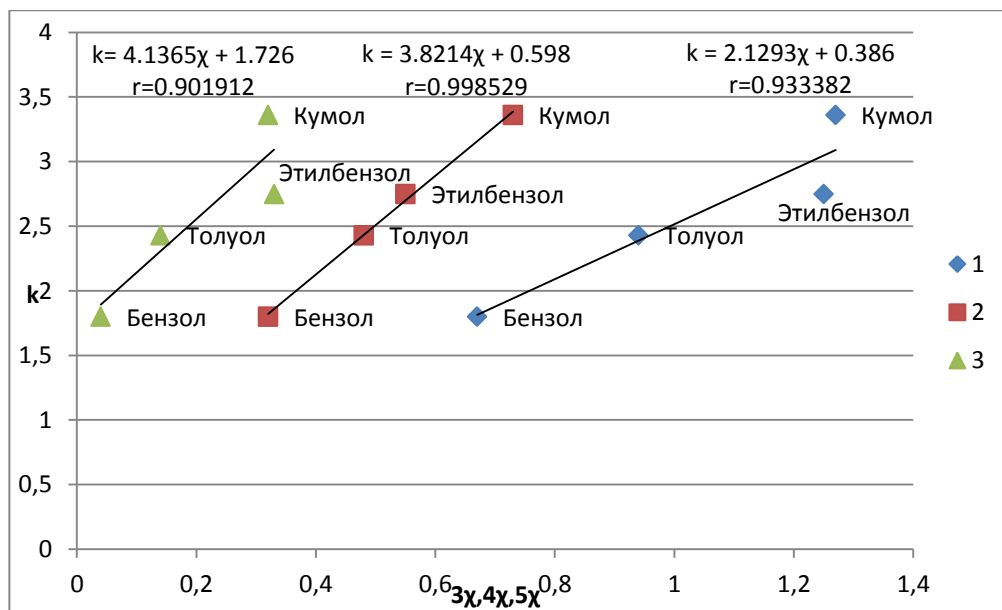


Рисунок 57 – Зависимость фактора удерживания от индексов связанности Рандича третьего, четвертого и пятого порядков, для структурных аналогов бензола.

1 – Зависимость  $k - 3\chi$ ; 2 - Зависимость  $k - 4\chi$ ; 3 – Зависимость  $k - 5\chi$ .

модифицированного индекса Винера больше такой же зависимости от традиционного индекса Винера всего на 0,00001. Следовательно, в данной работе нецелесообразно рассчитывать более сложный – модифицированный индекс Винера. Так же, устранив проблему резкого различия в строении исследуемых образцов, а именно, убрав из зависимости данные о нафталине и дифениле, становится возможным использование данной зависимости для идентификации соединений, в отсутствии веществ-стандартов.

Самым высоким коэффициентом корреляции обладает график зависимости «фактор удерживания – индекс связанности Рандича четвертого порядка».

### 3.4 Результаты хроматографического исследования образцов ряда структурных аналогов фенола

В данной работе мы исследовали пять образцов ряда структурных аналогов фенола (фенол, тимол, 3 – метилфенол, 2 – этилфенол, 3 –

этилфенол). Нами была поставлена цель: определить возможность использования зависимости «фактор удерживания – ТИ» в нестандартной идентификации в условиях ОФ – варианта ВЭЖХ.

На рисунке 58 представлен ряд структурных аналогов бензола, исследуемый в данной работе.

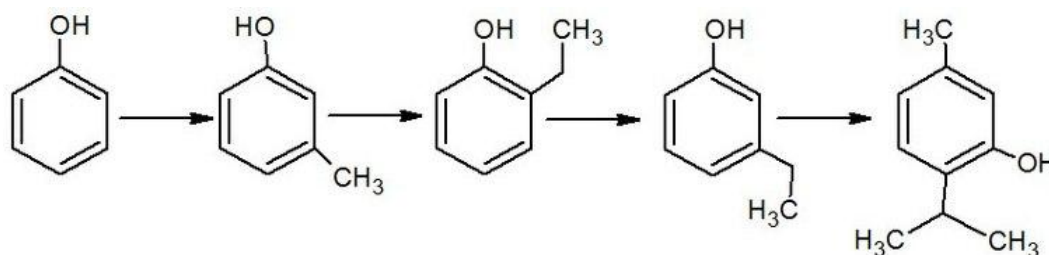


Рисунок 58 – Ряд структурных аналогов фенола

Для каждого вещества, представленного на рисунке 58, нами были рассчитаны традиционный и модифицированный индексы Винера, а так же, индексы связанности Рандича третьего, четвертого и пятого порядков.

Для построения зависимости «фактор удерживания – ТИ» нами было проведено хроматографическое исследование образцов, приведенных выше. Данные факторов удерживания представлены в таблице 3.3.2.1

Таблица 3.3.2.1 Факторы удерживания

| Вещество                               | Брутто-формула  | Фактор удерживания |
|----------------------------------------|-----------------|--------------------|
| Фенол                                  | $C_6H_5O$       | 0,20               |
| 3 – метилфенол                         | $C_7H_8O$       | 0,43               |
| 2 – этилфенол                          | $C_8H_{10}O$    | 0,44               |
| 3 – этилфенол                          | $C_8H_{10}O$    | 0,54               |
| 2 – изопропил – 5 – метилфенол (Тимол) | $C_{10}H_{14}O$ | 1,28               |

Были построены графики зависимости традиционного и модифицированного индексов Винера от фактора удерживания и индекса

связанности Рандича третьего, четвертого и пятого порядков от фактора удерживания. Полученные зависимости приведены на рисунке 59 – 61.

Оценив график зависимости «фактор удерживания – традиционный и модифицированный индексы Винера», сделан вывод о том, что данная зависимость не может быть использована в бесстандартной идентификации. Наибольшим коэффициентом корреляции обладает зависимость «фактор удерживания – модифицированный индекс Винера».

Анализируя зависимости фактора удерживания от индекса связанности Рандича, можно сделать вывод о том, что данную зависимость тоже нельзя использовать для идентификации соединений в отсутствии веществ-стандартов. Наибольший коэффициент корреляции наблюдается у индекса связанности Рандича четвертого порядка.

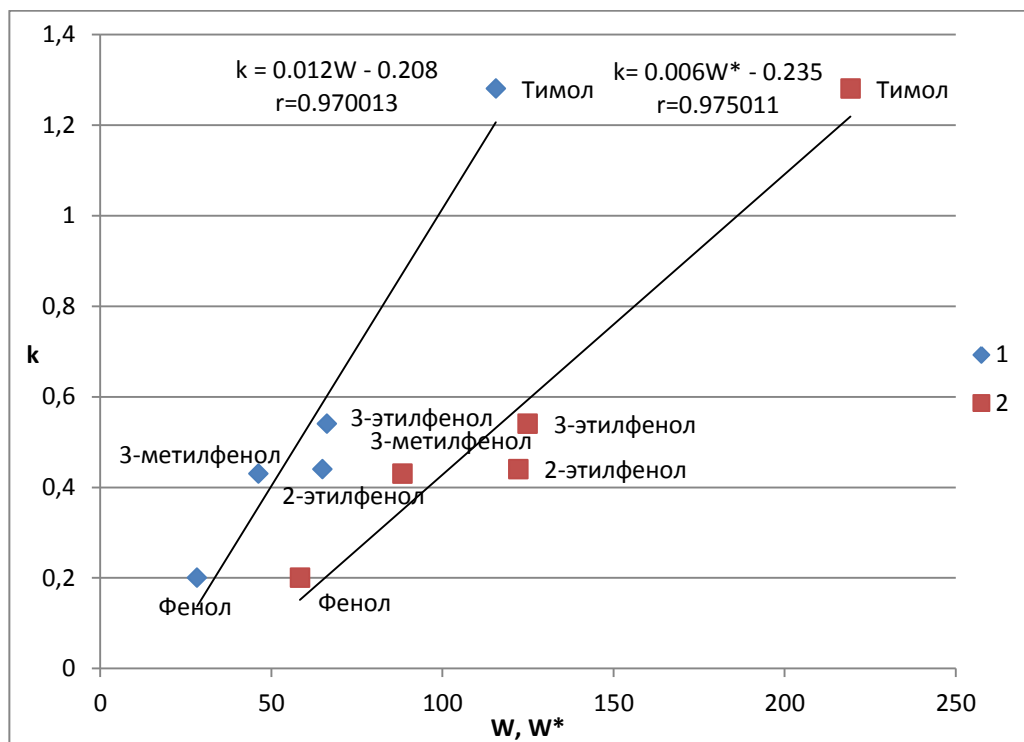


Рисунок 59 – Зависимость фактора удерживания от традиционного и модифицированного индексов Винера структурных аналогов фенола.

1 – Зависимость  $k - W$ ; 2 - Зависимость  $k - W^*$ .



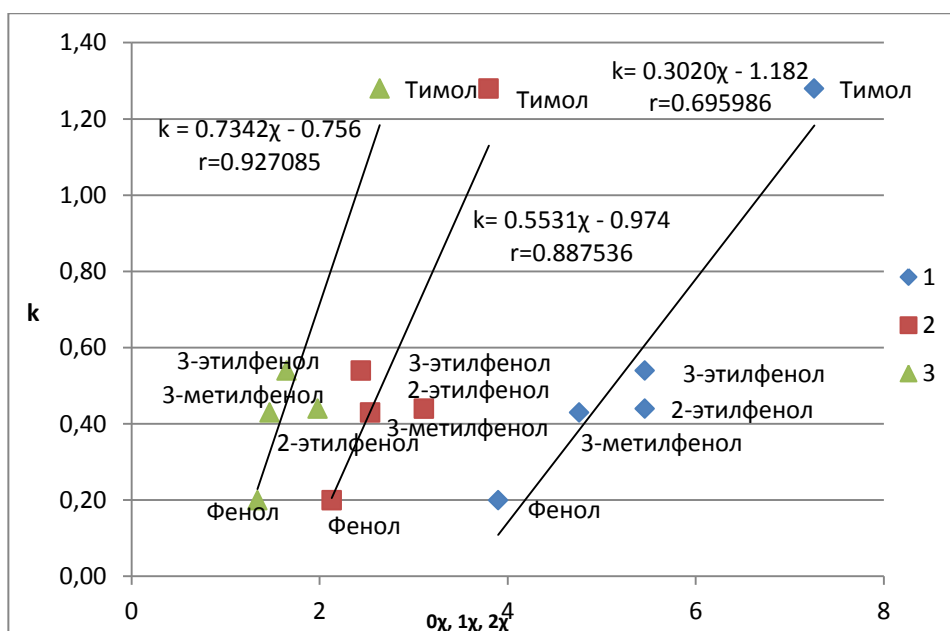


Рисунок 60 – Зависимость фактора удерживания от индексов связанности Рандича нулевого, первого и второго порядков, для структурных аналогов фенола.

1 – Зависимость  $k - 0\chi$ ; 2 - Зависимость  $k - 1\chi$ ; 3 – Зависимость  $k - 2\chi$ .

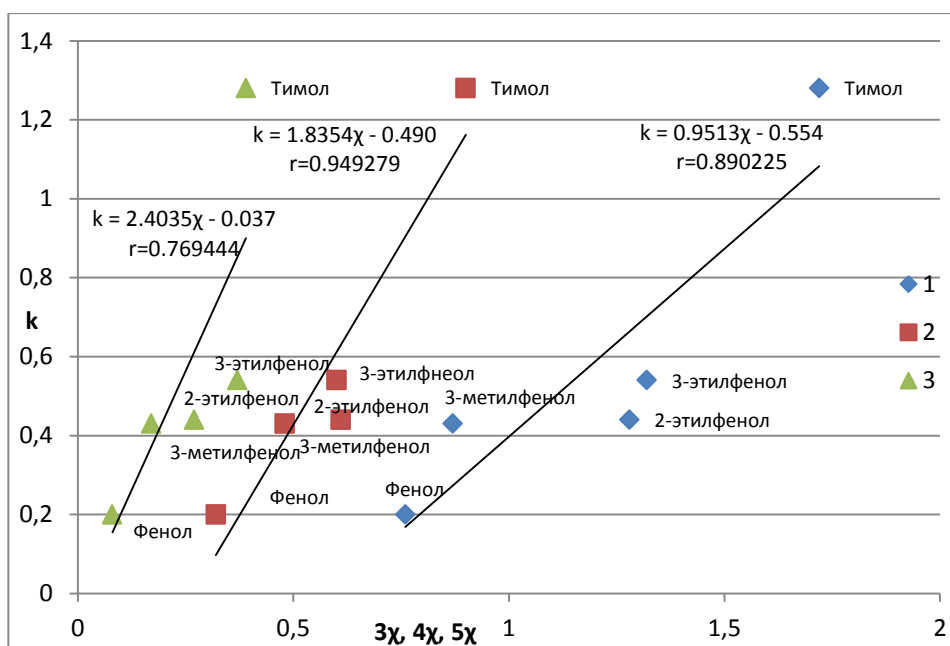


Рисунок 61 – Зависимость фактора удерживания от индексов связанности Рандича третьего, четвертого и пятого порядков, для структурных аналогов фенола.

1 – Зависимость  $k - 3\chi$ ; 2 - Зависимость  $k - 4\chi$ ; 3 – Зависимость  $k - 5\chi$ .

Как видно из графиков, зависимости распадаются на более узкие ряды. Первый ряд включает в себя 2-производные фенола, второй – 3-производные фенола.

Таким образом, возможности использования топологических индексов для нестандартной идентификации в условиях ВЭЖХ более ограничены, по сравнению с газовой хроматографией. Их использование возможно только для веществ с очень близким строением.

Полученные результаты были использованы для оценки хроматограммы образца отработанного топливного масла со сложным углеводородным составом. Мы использовали зависимости, полученные для группы: бензол, толуол, нафталин, дифенил.

Полученные результаты ВЭЖХ исследования представлены в виде хроматограммы на рисунке 62

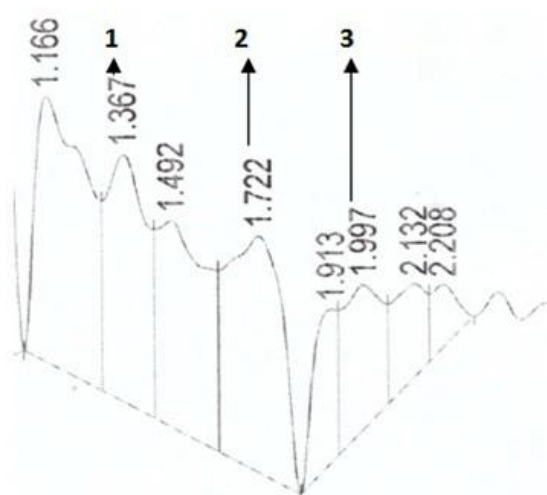


Рисунок 62 – Фрагмент хроматограммы водноацетонитрильного раствора производных бензола.

*1 – структурные аналоги бензола; 2 – дифенила; 3 – нафталина.*

При этом удастся отметить только групповую принадлежность соединений. Хотя для некоторых целей анализа столь сложных объектов этого бывает достаточно.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе настоящего исследования были выполнены поставленные задачи и достигнуты поставленные цели.

1. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии были проанализированы производные бензола и фенола, были получены факторы удерживания соединений.
2. Для всех производных бензола и фенола были рассчитаны традиционный и модифицированный индексы Винера, индексы связанности Рандича с нулевого по пятый порядки, а так же, рассчитаны физико-химические свойства. Реальные длины связей в молекулах, для расчета модифицированного индекса Винера, с полной оптимизацией молекулы были рассчитаны в программе HyperChemProfessional 8.0.8. В этой же программе были получены и другие физико-химические свойства.
3. Построены графики зависимостей «физико-химические свойства – ТИ», «фактор хроматографического удерживания – ТИ». Оценена возможность использования ТИ для идентификации веществ в ОФ – варианте ВЭЖХ, в отсутствии веществ-стандартов.
4. Показано, что в большинстве случаев хорошими прогностическими способностями обладает традиционный индекс Винера, расчет более сложного модифицированного нецелесообразен.
5. Топологические индексы в условиях ВЭЖХ можно применять лишь для узких рядов структурных аналогов близких по строению, что обусловлено сложным комплексом межмолекулярных взаимодействий в системе сорбат – элюент-сорбент.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ И ИСТОЧНИКОВ

1. Прудковский А.Г., Долгоносов А.М. Инструмент для оценки индекса Ковача по времени удерживания вещества в газовой хроматографии. // Журнал аналитической химии 2008, Т.63, № 9. - С. 935-940.
2. Авгуль Н.Н., Киселев А.В., Пошкус Д.П. Адсорбция газов и паров на однородных поверхностях. Химия, М. 1975. 384 с.
3. Артюх Е.В., Киселева Н.В., Колычев И.А. ВЭЖХ определение дитиофосфатов цинка в моторных маслах/ Кубанский государственный университет, Краснодар, 2013.
4. Набивач, В.М. Сорбционно-структурные корреляции в ряду гетероциклических азотистых соединений / В.М. Набивач. - Журн. физич. химии. : 1993. - 821-826 с .
5. Беляев С.В. Моторные масла и смазка двигателей: Учебное пособие/С. В. Беляев; Петрозаводск. Гос. ун-т Петрозаводск, 1993. 70 с.
6. Березкина, В. Г. Препаративная газовая хроматография / В. Г. Березкина, К. И. Сакодынский. - М.: Мир, 1994. - 408 с.
7. Гаврилина В.А., Сычев С.Н., Бутырин А.Н. Разработка экспрессметодов определения фальсификации нефтепродуктов с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)/ Химия. Биология. Фармация. 2003. №2.
8. Горяев М. И., Эфирные масла флоры СССР, А.-А., 1952.
9. ГОСТ 2070-82 Нефтепродукты светлые. Методы определения йодных чисел и содержания непредельных углеводородов.
10. Балтенас Р., Сафонов А. С., Ушаков А. И., Шергалис В. Научнотехническое издание. - М.: Альфа-Лаб, 2000. - 272 с.
11. Гуринович Л., Пучкова Т. Эфирные масла: химия, технология, анализ и применение. 2005. - 190 с.
12. Зенкевич И.Г. Аналитические параметры компонентов эфирных масел для хроматографической и хромато-масс-

спектрометрической идентификации. Моно- и сесквитерпеновые углеводороды // Растит. ресурсы - 1996. - Т.32, вып. 1- 2. - С.48 - 58.

13. ГОСТ 3900-85. Нефть и нефтепродукты. Методы определения плотности.

14. Исагулянц В.И., Егорова Г.М. Химия нефти. - М.: Химия, 1965. - 506 с.

15. Клайн Г. Аналитическая химия полимеров. - М.: Химия, 1963.-543с. Тенфорд Ч. Физическая химия полимеров. - М.: Химия, 1965. - 677с.

16. Ланин С.Н. Оценка экологической опасности нефтепродуктов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на примере минеральных вакуумных масел/ Интернет-журнал «Технологии техносферной безопасности». Выпуск №3 (июнь 2009 г.)

17. Моторное масло. Патент РФ №2485173, МПК: C10M169/00, C10J0/25 опубл. 20.06.2013.

18. Харари Ф. Теория графов. // Изд. 2-е. - М.:Едиториал УРСС, 2003.

19. Зенкевич И.Г., Пименов А.И., Пожарицкая О.Н. и др.Сравнение хромато-графических профилей как метод идентификации компонентов лекарственного растительного сырья в комплексных препаратах // Растит.ресурсы - 2003. - Т.39, вып.3. - С.143 - 152.

20. HEERER K. Quantitative Structure-Retention Relationships // Gas Chromatography. 2012. – P. 451–475.

21. Царев Н И., Царев В.И., Катраков И.Б. Практическая газовая хроматография.Барнаул: Издательство Алтайского государственного университета, 2000.

22. Ахметов С. А. Технология переработки нефти, газа и твердых горючих ископаемых /С. А. Ахметов.- СПб.: Недра, 2009.- 832 с.

23. Kenneth E. Boulding Waste Management Practices: Municipal, Hazardous, and Industrial/ Management of Used Oil, 2005.

24.       VojtechKumbarl, Josef Glos, JinVotaval. Monitoring of chemical elements during lifetime of engine oil/ *actauni- versitatis agricultural etsilviculturaemendelianaebrunensis*/Number 1, 2014.
25.       PORTO L.C., SOUZA E.S., JUNKES B.S., et al. Semi-empirical topological index: Devel-opment of QSPR/QSRR and optimization for alkylbenzenes// *Talanta* V. 76, I. 2, July 15, 2008. P. 407-412.
26.       Сидоров И. И., Турышева Н. А., Фалеева Л. П., Ясюкевич Е. И. Технология натуральных эфирных масел и синтетических душистых веществ/ Сидоров И.И., Турышева Н.А., Фалеева Л.П., Ясюкевич Е.И. М.: Легкая и пищевая пром-сть, 1984.– 368 с.
27.       Левитин А.В. Динамическое программирование: Алгоритм Флойда поиска кратчайших путей между всеми парами вершин // *Алгоритмы: введение в разработку и анализ*. – М.: Вильямс, 2006.
28.       He Berger K. Review. Quantitative structure-(chromatographic) retention relationships // *Journal of Chromatography A*, V. 1158. 2007. - P. 273-305.
29.       Ибрагимов Н.Г., Хафизов А.Р., Шайдаков В.В. Осложнения в нефтедобыче. - Уфа: ООО Издательство научно-технической литературы «Монография», 2003. - 302с.
30.       HEERER K. Review. Quantitative structure-(chromatographic) retention relationships // *Journal of Chromatography A*, V. 1158. 2007. – P. 273–305.
31.       HEINZEN V.E., SOARES M.F., YUNES R.A. Semi-empirical topological method for the prediction of the chromatographic retention of cis- and trans-alkene isomers and alkanes. // *Journal of Chromatography A*. V. 849, I. 2, 23 July 1999, P. 495–506.
32.       Ланин С.Н. ОЦЕНКА ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ ОПАСНОСТИ НЕФТЕПРОДУКТОВ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ НА ПРИМЕРЕ МИНЕРАЛЬНЫХ ВАКУУМНЫХ

