

УДК 543.544.543.422.6

І.А. Левандовський

## ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДІВ КОМП'ЮТЕРНОГО МОДЕЛЮВАННЯ ДЛЯ ПЕРЕДБАЧЕННЯ ХРОМАТОГРАФІЧНОЇ ПОВЕДІНКИ АНАЛІТІВ

This paper analyzes the capabilities of QSRR. Moreover, we make an insight into brief theoretical information on this method development and provide a list of issues to be solved by dint of it and the issues that may arise during obtaining QSRR-models. We present the classification of descriptors and software used in construction of models and a list of basic mathematical algorithms rejecting irrelevant descriptors. The advantages and disadvantages of existing QSRR-models used in HPLC method are pointed out. Some examples of the QSRR method application to define differences in mechanisms of analytes separation in comparison of separation capability and classification of chromatographic columns are given. It is shown that prediction of chromatographic behavior of substances in Ag-HPLC may be made both using standard approaches of QSRR method and computer modeling of the interaction between analyte and Ag – stationary phase using modern quantum-chemical methods.

### Вступ

Високоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) є зручним сучасним методом аналізу різноманітних класів органічних речовин. Бурхливий розвиток цього виду аналізу зумовлений застосуванням його як інструменту не тільки для досягнення суто аналітичних цілей, але й для дослідження процесів міжфазової взаємодії, які відбуваються на межі розподілу рідка фаза–твердий адсорбент. Цей вид хроматографії дає можливість порівняно швидко за стабільних умов експерименту визначити константи рівноваги для рядів субстратів з точністю, що як мінімум на порядок перевищує можливості класичного кінетичного експерименту. Використання як адсорбенту срібловмісної нерухомої фази (НФ) дасть змогу розвинути наші теоретичні уявлення як про будову молекулярних комплексів срібла, так і про фактори, що визначають їх утворення.

Метод високоєфективної рідинної хроматографії на срібловмісній нерухомій фазі (Ag-ВЕРХ) є незамінним при аналізі органічних речовин, що мають кратні зв'язки, які здатні утворювати з іоном срібла слабкі рівноважні комплекси переносу заряду [1]. Саме тому цей метод аналізу широко використовується в харчовій промисловості, біохімії, медицині та фармакології і є незамінним при аналізі речовин, які містять ненасичені зв'язки [2]. Для більш вдалого використання ВЕРХ, у т.ч. і Ag-ВЕРХ, необхідно розробити надійні методи для прогнозування поведінки аналітів в умовах проведення хроматографічного експерименту.

### Постановка задачі

Мета цієї роботи – провести аналіз існуючих методів комп'ютерного моделювання хроматографічної поведінки аналітів в умовах ВЕРХ, а також дослідити основний перелік задач, які можна розв'язувати з їх використанням.

Об'єкти дослідження:

- метод QSRR (Quantitative Structure – (Chromatographic) Retention Relationships) [3];
- квантово-хімічне моделювання взаємодії аналітів з НФ.

### Використання методу QSRR у хроматографії

Вперше термін QSRR, в сучасному його розумінні, було вжито в 1977 р. Він описує взаємозв'язок між молекулярною будовою речовини і кількісною оцінкою її хроматографічних властивостей. QSRR входить до групи QSAR/QSPR (Quantitative Structure – Activity/Property Relationships) методів, де як незалежні змінні величини використовують велику кількість різноманітних дескрипторів [3, 4]. У 1935 р. Гамет вивів рівняння, в якому описується електронний вклад замісника на реакційну здатність речовин, а в 1952 р. Тафт розділив вплив полярного, просторового і резонансного ефектів. Ці дві видатні роботи були покладені в основу спроб співвіднесення будови речовини з її фізико-хімічними та біологічними властивостями. В 1964 р. Ганч і Муір при дослідженні різноманітних речовин як регуляторів росту рослин знайшли взаємозв'язок між біологічною активністю та константою Гамета

$\sigma$  і гідрофобністю  $\pi$ . Роком пізніше Іваса та ін. знайшли кореляцію між  $\Delta R_f$  у тонкошаровій хроматографії та гідрофобністю  $\pi$ . Саме завдяки цьому відкриттю перші роботи по QSRR були невід'ємно пов'язані з пошуком біологічної активності речовин. На сьогодні за допомогою методу QSRR можна розв'язувати такі задачі [4]:

- визначення найбільш впливового структурного дескриптора;
- передбачення часу утримування відомого і визначення будови невідомого аналітів;
- визначення механізму розділення аналітів у конкретній хроматографічній системі;
- кількісне співвідношення роздільної здатності різних типів хроматографічних колонок;
- оцінювання фізико-хімічних (не хроматографічних) властивостей аналітів, таких як ліпофільність і константа дисоціації;
- передбачення біологічних властивостей серій речовин.

Для отримання надійного рівняння QSRR необхідно, щоб відповідні вхідні данні обов'язково були максимально точними, відтворюваними і отриманими для всіх речовин за однакових умов. Саме хроматографічні методи аналізу здатні задовольнити всі перелічені вимоги.

Важлива проблема методології QSRR полягає у виборі дескрипторів, які описують ті чи інші властивості органічної речовини. Дескриптори поділяються на фізико-хімічні, квантово-хімічні, топологічні тощо.

Друга ключова проблема полягає в побудові найбільш адекватної QSRR-моделі. Для розв'язання цієї задачі було розроблено кілька десятків різноманітних математичних алгоритмів.

### Дескриптори, які використовуються в QSRR

Кількість дескрипторів, які можна підібрати для кожного конкретного аналізу, практично необмежена. Перше комерційно доступне програмне забезпечення для QSRR було розроблене Хасаном і Джурсом у 1990 р. Воно мало близько двохсот різноманітних дескрипторів. У 1996 р. Катріцький та ін. привели та порівняли різноманітні квантово-хімічні дескриптори. Наступні роботи цього колективу авторів [5, 6] були спрямовані на збільшення кількості різноманітних дескрипторів, які можна отримати, спираючись на будову молекули.

У 2000 р. Тодешіні й Консоні [7] проаналізували 3300 різноманітних статей і написали енциклопедію, до якої увійшли 1800 дескрип-

торів. Було розроблено відповідне програмне забезпечення [8] для отримання індивідуальних параметрів дескрипторів. Після монографії Тодешіні та Консоні було запропоновано ще кілька нових дескрипторів, що свідчить про необмеженість творчості при розв'язанні різноманітних задач.

Слід зазначити, що деякі специфічні дескриптори (Ad hoc), які отримали застосування в QSRR, не мають чіткого фізичного або фізико-хімічного пояснення.

Перевага фізико-хімічних дескрипторів полягає в тому, що їх використання допомагає встановити чіткий взаємозв'язок між часом утримування речовини та її будовою. Серед недоліків застосування цих величин є те, що в багатьох випадках їх значення відсутні або визначені з досить великими похибками. Квантово-хімічні дескриптори описують механізм хроматографічного утримування на молекулярному рівні, однак вони, як правило, дають низькі коефіцієнти кореляції і на їх розрахунок потрібен тривалий час. Топологічні дескриптори [9] можуть бути швидко розраховані, але вони ніяк не пояснюють, за рахунок чого відбувається хроматографічне розділення.

Нижче подані дескриптори, які найчастіше застосовуються в методі QSRR [3, 4].

*Молекулярні:* кількість атомів вуглецю; молекулярна маса; коефіцієнт рефракції; поляризація; об'єм і площа молекули; об'єм і площа, яку може зайняти розчинник; загальна енергія; розрахований коефіцієнт гідрофобності ( $C \log P$ ).

*Молекулярно-геометричні:* співвідношення довжини і ширини; момент інерції; площа екранування (заслонення); стеричні параметри.

*Фізико-хімічні:* константа Гамета; константа Ганча; стерична константа Тафта; коефіцієнт розчинності; коефіцієнт гідрофобності ( $\ln P$ ); температура кипіння; константа кислотності.

*Молекулярно-електронні:* дипольний момент; надлишковий заряд на атомах; значення енергії верхньої зайнятої та нижньої вакантної молекулярних орбіталей; локальний диполь; субмолекулярний параметр полярності; частково заряджена площа.

*Топологічні:* індекси молекулярного зв'язування; капа-індекси; топологічні електронні індекси; індекси інформаційного з'єднання.

*Об'єднані (геометричні/електронні):* параметри порівняння молекулярного поля (CoMFA); параметри порівняння молекулярної поверхні (CoMSA).

*Індикаторні:* індикатори нуль-один.

*Специфічні (Ad hoc):* різноманітні розраховані значення.

### Математичні алгоритми, які використовуються в QSRR

Як зазначалося, при побудові QSRR моделі постає питання відбору ключових параметрів (дескрипторів), які найбільш адекватно описують певні хроматографічні властивості аналітів. З метою відбраковки початково запропонованих дескрипторів використовують цілий ряд математичних методів. Найбільш часто застосовуються: метод найменших квадратів і його модифікації (PLS, UVEPLS), генетичний алгоритм мультилінійної регресії (GA-MLR), метод кластеризації (CART), стохастичний градієнт підвищення для деревоподібних моделей (Treeboost), метод випадкового вибору (RF), кластерний аналіз (CA) тощо. Порівняння цих та інших математичних алгоритмів було нещодавно опубліковано в праці [10]. Слід зазначити, що для відбору дескрипторів використовують як спеціальне програмне забезпечення для QSRR, так і звичайні пакети програм: Mathcad, Matlab, Statistica, Origin тощо.

### Застосування QSRR у ВЕРХ

Тафт, Карп, Абрахам і автори [11] при вивченні умов розділення в обернено-фазовій (ОФ) ВЕРХ вивели рівняння, яке спиралося на сольватохромний метод порівняння (лінійне відношення енергії сольватації – LSER):

$$\begin{aligned} \ln k = \text{const} + M \cdot (\delta_m^2 - \delta_s^2) \cdot V_x / 100 + \\ + S \cdot (\pi_s^* - \pi_m^*) \cdot \pi_x^* + A \cdot (\beta_s - \beta_m) \cdot \alpha_x + \\ + B \cdot (\alpha_s - \alpha_m) \cdot \beta_x, \end{aligned} \quad (1)$$

де  $x$  відповідає властивостям аналіту,  $m, s$  – рухома та не рухома фази відповідно,  $V_x$  – молярний об'єм,  $\pi^*$  – поляризованість/дипольність молекули,  $\alpha_x, \beta_x$  – кислотність й основність атомів водню відповідно.

Недоліком запропонованої моделі було те, що сольватохромні дескриптори аналітів, отримані зі спектроскопічних експериментів, не мали лінійної залежності від зміни вільної енергії. Тому Абрахам був змушений замінити деякі дескриптори в моделі LSER (1). У результаті було отримано QSRR-модель, яка мала дуже високі коефіцієнти кореляції, але містила де-

скриптори, що були відомі тільки для кількох тисяч речовин і потребували експериментального визначення для нових аналітів. Тому Вілсон у 2002 р. [12] запропонував нову модель QSRR, до якої входило лише кілька експериментальних дескрипторів. Однак нове рівняння виявилось занадто складним і громіздким.

У 2004 р. Абрахам [13] запропонував інше рівняння QSRR, в якому параметри сольватації (дескриптори) визначалися за допомогою хроматографічного експерименту. Застосування запропонованої моделі в QSRR вивчалось багатьма авторами [14–16] в умовах ОФ ВЕРХ. У всіх роботах дуже добре вдалося передбачити часи утримування специфічних аналітів і навіть запропонувати механізм їх розділення для різних НФ.

Віса і Кар [17] продемонстрували застосування моделі Абрахама для хімічної інтерпретації механізму розділення речовин на молекулярному (субмолекулярному) рівні.

Після сольватохромної QSRR моделі була розроблена гідрофобна модель [18], в основу якої також покладені принципи LSER. В цьому підході нівелюється вклад гідрофобності аналіту з метою більш детального вивчення впливу компонентів нерухомої і рухомої фаз. У цій моделі селективність хроматографічної колонки  $\alpha$  описується рівнянням

$$\ln \alpha = \ln \left( \frac{k}{k_{\text{ст}}} \right) = H \cdot \eta - S^* \cdot \delta + A \cdot \beta + B \cdot \alpha + C \cdot k, \quad (2)$$

де  $k$  – фактор ємності;  $k_{\text{ст}}$  – фактор ємності внутрішнього стандарту (неполярний аналіт, наприклад етилбензол);  $H$  – гідрофобність аналіту,  $S^*$  – стеричний фактор, викликаний взаємодією об'ємної молекули аналіту і НФ;  $A$  – кислотність колонки, спричинена наявністю неіонізованих гідроксильних груп на поверхні силанолу,  $B$  – основність колонки, результат сорбції води на поверхні НФ;  $C$  – іонообмінна активність колонки, викликана іонізацією поверхні силанолу;  $\eta, \delta, \beta, \alpha$  – параметри, які відповідно визначають комплементарні властивості аналіту: гідрофобність, об'ємність, наявність кислотних та основних груп, наявність позитивного чи негативного заряду в молекулі аналіту.

Слід зазначити, що параметри колонки не залежать від температури, а аналіту – залежать. Крім того, останні визначаються відносно стандартної неполярної речовини (етилбензолу), для якої вони покладаються рівними нулю.

Випробування гідрофобної моделі для серії тестових аналітів на 9-ти різних стаціонарних фазах не виявило ніяких переваг над простою моделлю QSRR, побудованою за розрахованим коефіцієнтом гідрофобності  $C \ln P$  або на трьох молекулярних дескрипторах [19]. Крім того, рівняння (2) містить параметри, які можуть корелювати між собою.

Значно краще зарекомендувала себе модель QSRR, побудована на молекулярно-електронних дескрипторах [20, 21]:

$$\ln k(t_R) = k_1 + k_2 \cdot \mu + k_3 \cdot \delta_{\min} + k_4 \cdot A_{\text{was}}, \quad (3)$$

де  $\mu$  – дипольний момент;  $\delta_{\min}$  – надлишковий негативний заряд на атомах;  $A_{\text{was}}$  – площа поверхні НФ, яку можуть займати молекули води;  $k_1-k_4$  – коефіцієнти кореляції.

Параметр  $A_{\text{was}}$  описує дисперсійну взаємодію (силу Лондона). Цей тип взаємодії значно більший, за розмірами молекули розчинника, для великої молекули аналіту, ніж для малої. Тому в кореляційному рівнянні  $k_4$  має позитивний знак, на відміну від інших коефіцієнтів [20].

Зміна параметрів утримування в умовах ОФ ВЕРХ, яка викликана зміною складу рухомої фази, добре описується моделлю лінійності розчинної сили (LSS), запропонованої Снайдером [22]:

$$\log k = \log k_w - S \cdot \varphi,$$

де  $\varphi$  – частка органічного розчинника в бінарній розчинній фазі (РФ) (розчинник/вода);  $\log k_w$  – значення  $\log k$ , отримане за умов, коли лише вода виступає в ролі РФ ( $\varphi = 0$ );  $S$  – константа, що описує властивості аналіту за певних умов ОФ ВЕРХ.

Оскільки визначення  $\log k_w$  потребує певної кількості хроматографічного часу, то цими ж авторами [22] була запропонована методика розрахунку  $\log k_w$  (або  $S$ ) з хроматографічних даних, отриманих за різних концентрацій розчинника в РФ.

Ал-Хай та інші [21] вивели модель на серії модельних аналітів, а потім застосували її при ОФ ВЕРХ багатьох сполук і отримали високий коефіцієнт кореляції:

$$t_R = k_1 + k_2 \cdot C \log P. \quad (4)$$

Автори зазначають, що якість прогнозу залежить від того, яким програмним забезпеченням був розрахований коефіцієнт гідрофобності  $C \log P$ . Програма ACD (Advanced Chemistry Development, Toronto, Canada) давала більш якісний результат, ніж HYPERCHEM (Hypercube, Waterloo, Canada) і CLOGP (Biobyte, Claremont, USA). Слід зазначити, що рівняння (4) давало кращий прогноз, ніж рівняння (3), але для речовин, дані яких не були включені до бази даних програмного забезпечення при розрахунку  $C \ln P$ , модель QSRR (3) давала більш прийнятні результати.

### QSRR при дослідженні нерухомих фаз і механізмів розділення на них

Як зазначалося, при дослідженні нерухомих фаз і механізмів розділення на них аналітів методами QSRR необхідно, щоб отримані моделі мали високий коефіцієнт кореляції і містили в собі дескриптори, вплив яких можна було б чітко пояснити з фізико-хімічної точки зору [4].

У праці [23] Каліжан, спираючись на дані щодо утримування тестової серії аналітів, здійснив класифікацію НФ.

Після дослідження методом QSRR механізму розділення на НФ (силікагель, хімічно модифікований октадецилом, і так звана “закріплена штучна мембрана” (IAM) в колонці Підгеона [24]), була розроблена нова НФ – силікагель, модифікований холестеролом [25], яку використовували для моделювання процесів проникнення ліків через біологічні мембрани.

Після проведення аналізу сольватохромних моделей QSRR [26, 27] було створено кілька нових НФ для ОФ ВЕРХ, які розділяли аналіти завдяки їх різній полярності або ліпофільності.

Туровській та інші [28] за допомогою сольватохромної моделі вказали на малу дисперсійну взаємодію між аналітом і флюорвмісною НФ (ОФ ВЕРХ). Таким чином було доведено, що флюороалканова НФ проявляє малу дисперсійну взаємодію і тим самим є важливим інструментом при розділенні флюорвмісних органічних речовин.

У працях [3, 4] можна більш детально ознайомитися з аналітами, умовами проведення хроматографічного експерименту, отриманими QSRR-рівняннями, а також дескрипторами, які були при цьому використані.

### Застосування методів комп'ютерного моделювання хроматографічної поведінки аналітів в умовах Ag–ВЕРХ

При дослідженні залежності часу утримування естерів ненасичених жирних кислот і тригліцеридів від положення подвійного зв'язку квантово-хімічними методами розрахунку було доведено утворення хелатного комплексу на поверхні НФ [29]. Як модельний комплексотворювач при розрахунках автори використовували іон срібла.

Подібний підхід до передбачення хроматографічних властивостей аналітів був розроблений пізніше іншими авторами в працях [30–33]. Оскільки розділення аналітів відбувається переважно за рахунок утворення рівноважних комплексів з іонами срібла на поверхні НФ, було запропоновано передбачати їх хроматографічну поведінку визначенням відносної стійкості таких комплексів. Так, при дослідженні взаємодії метилбензолів та метилнафталінів з НФ, було проведено моделювання реакції комплексоутворення цих аналітів з іоном та метилатом срібла [30, 31]. Були розроблені "сольватаційні" QSRR-моделі, аналіз коефіцієнтів кореляції яких дав змогу зробити висновок, що передбачення хроматографічної поведінки аналітів на срібловмісній НФ можливо здійснювати моделюванням реакції комплексоутворення між аналітом й іоном срібла.

Пізніше [34] для оцінки внеску сольватаційних ефектів у процес хроматографічного розділення, спираючись на основні положення теорії сорбції-десольватації (рівняння (5)) [30, 31], було розроблено дві QSRR-моделі: "квантово-хімічну" (побудовану виключно з дескрипторів, отриманих за допомогою комп'ютерних розрахунків) та "сольватаційну" (з додатковим врахування ефектів середовища) (рівняння (6) і (7) відповідно):

$$\ln k'_1 = \ln \frac{V_{\text{НФ}} \rho_S A_L^\infty}{V_{\text{РФ}}} - \frac{\Delta G_1^0}{RT} - N_1 \left[ \frac{1}{A_L^\infty} \cdot \frac{\Delta G_{\text{SI}}^0}{RT} + \ln K_L [L] \right], \quad (5)$$

де  $k'_1 = (t_R/t_0 - 1)$  – фактор ємності аналіту, що досліджується;  $t_R$  – час утримування аналіту;  $t_0$  – час утримування компонента, що не сорбується;  $V_{\text{НФ}}, V_{\text{РФ}}$  – об'єми НФ і РФ у колонці (1,08 і 3,08 мл відповідно);  $\rho_S$  – густина адсор-

бенту ( $\sim 1,87$  г/см<sup>3</sup>);  $A_L^\infty$  – гранична кількість молів компонента РФ, що сорбується (модифікатора L), яка адсорбована на одному грамі адсорбенту, ммоль/г;  $\Delta G_1^0$  – зміна стандартної вільної енергії аналіту при переносі 1 моля аналіту I з рідкої фази (чистий аналіт I) на адсорбент S, кДж/моль;  $\Delta G_{\text{SI}}^0$  – зміна стандартної вільної енергії, еквівалентної кількості адсорбенту в цьому процесі, кДж/кг;  $K_L$  – константа рівноважної адсорбції модифікатора відповідно до ізотерми Ленгмюра;  $[L]$  – концентрація модифікатора в РФ, моль/л;  $N_1 = A_L^\infty/A_1^\infty$  – ступінь десольватації (кількість молів модифікатора, що витісняється одним молем аналіту I з поверхні адсорбенту при адсорбції) і є емпіричною оцінкою ступеня десольватації адсорбента в процесі рівноважної сорбції аналіту;

$$\Delta G_{\text{експ}} = a_0 + a_1 \Delta H_{\text{кх}} + a_2 \left( -\frac{T \cdot \Delta S_{\text{кх}}}{1000} \right), \quad (6)$$

$$\Delta G_{\text{експ}} = a_0 + a_1 \Delta H + a_2 \left( -\frac{T \cdot \Delta S_{\text{кх}}}{1000} \right) + a_3 \cdot N_{\text{відн}} + a_4 \cdot R, \quad (7)$$

де  $\Delta G_{\text{експ}} = -RT \ln k'_1$  – енергія Гіббса, вирахована з експериментальних даних (див. (5));  $T$  – температура, за якої проводився хроматографічний експеримент;  $\Delta H_{\text{кх}}$  – ентальпія змодельованої реакції комплексоутворення;  $\Delta S_{\text{кх}}$  – ентропія змодельованої реакції комплексоутворення;  $N_{\text{відн}}$  – відносний ступінь десольватації, що не залежить від складу РФ за даної температури;  $R$  – індикаторний дескриптор сольватаційної QSRR моделі, який характеризує наявність орто- та перізаміщення в молекулах аналізу;  $a_0, a_1, a_2, a_3, a_4$  – коефіцієнти кореляції QSRR-моделей.

Порівнянням коефіцієнтів кореляції відповідних QSRR-моделей було підтверджено експериментальні дані про те, що метилбензоли, на відміну від метилбензолів, поведуть себе в умовах Ag–ВЕРХ як члени одного гомологічного ряду.

У праці [32] моделювання реакції комплексоутворення між іоном срібла й естерами *цис*-9,10-дигідроантрацен-9,10-ендо-фумарових кислот дало можливість підтвердити експери-

ментальні дані про зміну координаційного центру аналітів у процесі їх хроматографічного розділення на поверхні НФ. У праці ж [33] подібним моделюванням було доведено, що при взаємодії  $\alpha$ - і  $\beta$ -алкілнафтилкетонів з аналогічною НФ подібної переорієнтації не відбувається. У [33] також було отримано QSRR-модель, яка дала змогу визначати час утримання вказаних аналітів за будь-якої концентрації модифікатора:

$$t_{\text{pred}} = a_0 + a_1 \cdot \frac{1}{C_n} + a_2 \cdot D + \left( a_3 \cdot \frac{1}{C_n} + a_4 \cdot D \right) \cdot [L],$$

де  $\frac{1}{C_n}$  – величина, обернено пропорційна кількості вуглецевих атомів у алкільному фрагменті;  $D$  – дипольний момент молекули;  $[L]$  – концентрація модифікатора;  $a_0, a_1, a_2, a_3, a_4$  – коефіцієнти кореляції QSRR-моделей.

Аналіз значимих дескрипторів QSRR-моделі підтвердив результати квантово-хімічного моделювання.

## Висновки

Проведений аналіз літературних джерел дає можливість зробити висновок, що метод

QSRR є надійним інструментом для визначення факторів, які найбільше впливають на процесі хроматографічного розділення органічних речовин і, таким чином, дають відповідь на питання про механізм їх взаємодії з поверхнею НФ. Метод QSRR дає змогу здійснювати порівняльний кількісний аналіз роздільної здатності різних типів хроматографічних колонок, передбачати часи виходу нових аналітів та фізико-хімічні властивості потенційних біологічно активних речовин.

Показано, що передбачення хроматографічної поведінки речовин в умовах Ag-ВЕРХ можна здійснювати як за допомогою стандартних підходів методів QSRR, так і комп'ютерним моделюванням взаємодії аналіту і срібловмісної НФ сучасними квантово-хімічними методами.

Основним недоліком існуючих методів моделювання є неможливість кількісної оцінки впливу сольватаційних ефектів середовища. Тому в подальшому доцільно спробувати усунути існуючі недоліки за допомогою розроблення нових QSRR-моделей і дескрипторів або залученням методів квантової хімії, які дають можливість враховувати взаємодії компонентів рухомої фази з аналітом.

1. G. Frenking and N. Frohlich, "The Nature of the Bonding in Transition – Metal Compounds", Chem. Rev., vol. 100, pp. 717–774, 2000.
2. B. Nikolova-Damyanova, "Retention of lipids in silver ion high-performance liquid chromatography: Facts and assumptions", J. Chromatog. A, vol. 1216, pp. 1815–1824, 2009.
3. K. Heberger, "Quantitative structure – (chromatographic) retention relationships", Ibid, vol. 1158, pp. 273–305, 2007.
4. R. Kalisz, "QSRR: Quantitative Structure-(Chromatographic) Retention Relationships", Chem Rev., vol. 107, pp. 3212–3246, 2007.
5. F. Ignatz-Hoover et al., "QSRR Correlation of Free-Radical Polymerization Chain – Transfer Constants for Styrene", J. Chem. Inf. Comput. Sci., vol. 41, pp. 295–299, 2001.
6. A.R. Katritzky et al., "QSPR Correlation and Predictions of GC Retention Indexes for Methyl-Branched Hydrocarbons Produced by Insects", Analytical Chemistry, vol. 72, pp. 101–109, 2000.
7. R. Todeschini and V. Consonni, Handbook of Molecular Descriptors. WILEY-VCH, Germany: Weinheim, 2000, 347 pp.
8. B.d.S. Junkes et al., "Prediction of the chromatographic retention of saturated alcohols on stationary phases of different polarity applying the novel semi-empirical topological index", Analytica Chimica Acta, vol. 477, pp. 29–39, 2003.
9. M.I. Skvortsova et al., "Molecular similarity concept and its use for predicting the properties of chemical compounds", Rus. Chem. Rev., vol. 75, no. 11, pp. 961–979, 2006.
10. T. Hancock et al., "A performance comparison of modern statistical techniques for molecular descriptor selection and retention prediction in chromatographic QSRR studies", Chemom. Intell. Lab. Syst., vol. 76, pp. 185–196, 2005.
11. P.P. Sadek et al., "Study of retention processes in reversed – phase high – performance liquid chromatography by the use of the solvatochromic comparison method", Analytical Chem., vol. 57, pp. 2971–2978, 1985.
12. N.S. Wilson et al., "Column selectivity in reversed – phase liquid chromatography I. A general quantitative relationship", J. Chromatog. A, vol. 961, pp. 171–193, 2002.
13. M.H. Abraham et al., "Determination of sets of solute descriptors from chromatographic measurements", Ibid, vol. 1037, pp. 29–47, 2004.

14. *J. Zhao and P.W. Carr*, "A comparative study of the chromatographic selectivity of polystyrene-coated zirconia and related reversed – phase materials", *Analytical Chem.*, vol. 72, pp. 302–309, 2000.
15. *J. Li et al.*, "Quantitative structure–retention relationship studies using immobilized artificial membrane chromatography I: Amended linear solvation energy relationships with the introduction of a molecular electronic factor", *J. Chromatogr. A*, vol. 1132, pp. 174–182, 2006.
16. *E.P. Vonk et al.*, "Quantitative structure–retention relationships in reversed – phase liquid chromatography using several stationary and mobile phases", *J. Sep. Sci.*, vol. 26, pp. 777–792, 2003.
17. *M. Vitha, P.W. Carr et al.*, "The chemical interpretation and practice of linear solvation energy relationships in chromatography", *J. Chromatogr. A*, vol. 1126, pp. 143–194, 2006.
18. *L.R. Snyder et al.*, "The hydrophobic – subtraction model of reversed – phase column selectivity", *Ibid.*, vol. 1060, pp. 77–116, 2004.
19. *T. Baczek and R. Kaliszan*, "Comparative characteristics of HPLC columns based on quantitative structure – retention relationships (QSRR) and hydrophobic – subtraction model", *Ibid.*, vol. 1075, pp. 109–115, 2005.
20. *T. Baczek and R. Kaliszan*, "Predictive approaches to gradient retention based on analyte structural descriptors from calculation chemistry", *Ibid.*, vol. 987, pp. 29–37, 2003.
21. *M.A. Al-Haj et al.*, "Quantitative structure–retention relationships with model analytes as a means of an objective evaluation of chromatographic columns", *J. Chromatogr. Sci.*, vol. 39, pp. 29–38, 2001.
22. *L.R. Snyder and J.W. Dolan*, "The linear – solvent – strength model of gradient elution", *Adv. Chromatogr. (N.Y.)*, vol. 38, pp. 115–187, 1998.
23. *A. Nasal et al.*, "Chromatographic retention parameters in medicinal chemistry and molecular pharmacology", *Curr. Med. Chem.*, vol. 10, pp. 381–426, 2003.
24. *S. Ong and P. Pidgeon*, "Thermodynamics of Solute Partitioning into Immobilized Artificial Membranes", *Analytical Chem.*, vol. 67, pp. 2119–2128, 1995.
25. *M.A. Al-Haj et al.*, "Mechanism of separation on cholesterol – silica stationary phase for high – performance liquid chromatography as revealed by analysis of quantitative structure – retention relationships", *J. Pharmac. and Biomed. Analysis*, vol. 18, pp. 721–728, 1998.
26. *M. Jezierska et al.*, "Comparative study of surface topography of high performance liquid chromatography columns in terms of hydrophobicity", *Chromatographia*, vol. 51, pp. 111–118, 2000.
27. *A. Sandi et al.*, "Characterization of reversed – phase columns using the linear free energy relationship. III. Effect of the organic modifier and the mobile phase composition", *J. Chromatogr. A*, vol. 893, pp. 215–234, 2000.
28. *M. Turowskiet al.*, "Selectivity of stationary phases in reversed – phase liquid chromatography based on the dispersion interactions", *Ibid.*, vol. 911, pp. 177–190, 2001.
29. *B. Damyanova et al.*, "Computational probes into the basis of silver ion chromatography: I. Silver (I) ion complexes of unsaturated fatty acids and esters", *Theochem*, vol. 589, pp. 239–249, 2002.
30. *Експериментальне і квантово-хімічне дослідження термодинаміки комплексоутворення метилбензолів з іоном срібла (I) / В.Н. Родіонов, Б.В. Черняєв, І.А. Левандовський та ін. // Наукові вісті НТУУ "КПІ". – 2005. – № 1. – С. 107–115.*
31. *Експериментальне і квантово-хімічне дослідження термодинаміки комплексоутворення метилнафталінів із сріблом (I) / В.Н. Родіонов, Б.В. Черняєв, І.А. Левандовський та ін. // Наукові вісті НТУУ "КПІ". – 2005. – № 3. – С. 143–152.*
32. *Квантово-хімічна інтерпретація переорієнтації диалкіл-цис-9,10-ендо-фумаратов на сребро-содержащей неподвижной фазе / В.Н. Родіонов, Б.В. Черняєв, І.А. Левандовський и др. // Теорет. и экспериментальная химия. – 2005. – 41, № 1. – С. 7–11.*
33. *I.A. Levandovskiy et al.*, "Computational and QSAR Study of the Alkyl-naphthyl Ketones Adsorption on Silver-Ion Stationary Phase", *J. Mol. Mod.*, vol. 16, no. 3, pp. 513–522, 2010.
34. *Левандовський І.А.* Комп'ютерне моделювання хроматографічної поведінки алкілароматичних сполук на срібловмісній нерухомій фазі // Тези доп. XIII Конф. молодих учених та студентів-хіміків південного регіону України, 3–5 листопада 2010 р., Одеса. – Одеса, 2010. – С. 15.