

УДК 539.19+539.2

## МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХРОМАТОГРАФИИ: ЗАДАЧИ И РЕШЕНИЯ

© 2021 г. А. М. Долгоносов<sup>а</sup> \*, А. Г. Прудковский<sup>а</sup>, Е. А. Зайцева<sup>а</sup>,  
Н. К. Колотилина<sup>а</sup>, А. А. Долгоносов<sup>а</sup>

<sup>а</sup>Институт геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского Российской академии наук  
ул. Косыгина, 19, Москва, 119991 Россия

\*e-mail: amdolgo@mail.ru

Поступила в редакцию 04.04.2021 г.

После доработки 15.04.2021 г.

Принята к публикации 15.04.2021 г.

На основе анализа результатов оригинальных исследований, проведенных в лаборатории сорбционных методов ГЕОХИ РАН в рамках проекта “Математический хроматограф”, рассматриваются цель и стратегия имитационного моделирования высокоэффективной хроматографии; сопутствующие им задачи теории межмолекулярных взаимодействий; классификации полярных неподвижных фаз по селективности; описания кинетики и динамики сорбционных процессов, выбора состава многокомпонентных подвижных фаз в ВЭЖХ и в ионной хроматографии с использованием метода динамической карты хроматографической системы; разработки знакопеременных градиентных режимов с применением математического эксперимента.

**Ключевые слова:** аналитическая хроматография, имитационное моделирование, теория межмолекулярного взаимодействия, селективность разделения, динамика сорбции.

**DOI:** 10.31857/S0044450221110049

Хроматографические процессы отличаются высокими требованиями к составу подвижной и неподвижной фаз и к точности осуществления сложных режимов разделения многокомпонентных смесей. Однако на практике выбор фаз и режимов часто носит случайный характер с параметрами, далекими от оптимальных.

Современная теория динамики сорбции в сочетании с результатами физико-химического описания селективности и кинетики сорбции позволяют сделать этот выбор осмысленным и более совершенным. Особенно удобны программные продукты, разработанные на базе математического моделирования хроматографических процессов с учетом их специфики и особенностей, которые позволяют проводить полномасштабные математические эксперименты, осуществлять поиск оптимальных условий и новых режимов разделения. В таком имитационном моделировании должны применяться математические модели высокого уровня, не использующие подгоночных параметров, и поэтому способные к априорному расчету.

С этой целью авторами выдвинута новая концепция хроматографического анализа и проводится разработка соответствующей методологии, базирующейся на максимальной замене реаль-

ных экспериментов имитационными, которые выполняются с помощью математических моделей высокого уровня. Проведение математических экспериментов требует решения так называемой прямой задачи моделирования, позволяющей рассчитать результат процесса по заданным исходным данным. При адекватной модели результаты априорных расчетов хорошо согласуются с проверочными экспериментами. Путем варьирования параметров прибора и решая для каждого варианта прямую задачу, можно выбрать такие их значения, которые удовлетворяют ограничениям метода и критерию оптимальности. В этом состоит использование математической модели для оптимизации анализа. Обратная задача моделирования, несущая функцию инструмента для анализа результатов реального эксперимента, может быть поставлена только при условии успешного решения прямой задачи. При проведении химического анализа необходима интерпретация аналитического сигнала в виде химической информации. Эта математически некорректная процедура, связанная с умножением фактов за счет догадок и интуиции оператора, содержит риск получения ложного результата. Использование обратной задачи моделирования, основанной на теоретическом знании особенно-



**Рис. 1.** Блок-схема взаимосвязей в программах по имитационному моделированию методов аналитической хроматографии, входящих в комплекс “Математический хроматограф”.

стей применяемого метода, существенно повышает уровень правильности и надежности результатов анализа. Итак, имитационное моделирование хроматографии позволяет сильно сократить объем экспериментальной работы при разработке методик анализа, избежать ошибок при идентификации аналитов и снизить систематическую составляющую экспериментальной погрешности.

Общая цель имитационного моделирования высокоэффективной хроматографии разбивается на ряд задач по разработке математических моделей методов газовой, ионной хроматографии и ВЭЖХ и созданию соответствующих программных продуктов. Эта цель рассматривалась в рамках инициативного проекта № 18-03-00382, поддержанного РФФИ в 2018–2020 гг. с условным названием “Математический хроматограф”.

На рис. 1 представлена блок-схема взаимосвязей в программах по имитационному моделированию методов аналитической хроматографии, в которой учитывается, что:

– динамический процесс хроматографии подчиняется законам квазиравновесной термодина-

мики и включает в себя параметры равновесия и кинетики;

– равновесие определяется характером межмолекулярных взаимодействий в соответствии с участием неполярных, полярных, ионных взаимодействий и водородных связей;

– кинетика определяется величинами коэффициентов диффузии в подвижной фазе (**ПФ**) и неподвижной фазе (**НФ**) и размерами носителя и рабочей зоны **НФ**;

– в качестве исходных данных модели берутся параметры экспериментальной системы и фундаментальные свойства веществ, составляющих фазы и аналиты.

#### МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Обычно моделирование хроматографии основывается на большом эмпирическом материале, полученном производителем оборудования с использованием методов интерполяции [1, 2]. Такие подходы трудоемки, специфичны для конкретной техники, крайне ограничены при оптимизации и поиске новых режимов. Существуют

также полуэмпирические модели, более обоснованные и способные на некоторый ограниченный прогноз результатов разделения [3–5]. Однако, ввиду большого числа эмпирических параметров и из-за неточности соотношений, поиск с их помощью новых более эффективных режимов практически исключен. В отличие от них, в рамках проекта “Математический хроматограф” разработаны и постоянно совершенствуются модели высокого уровня, базирующиеся на фундаментальном теоретическом описании хроматографических методов анализа [6, 7]. Такие модели дают широкую возможность для проведения математических экспериментов, в том числе в условиях очень сложных режимов, которые невозможно обнаружить при случайном экспериментальном поиске.

**Общие динамические свойства хроматографических процессов.** Описание процесса хроматографии можно условно разделить на две почти не пересекающиеся области: термодинамика и макрокинетика сорбции. Актуальность описания макрокинетики хроматографии во многом связана с успешным решением задачи априорного расчета сорбционно-равновесия. Имеет ли смысл рассчитывать форму, высоту и ширину пика, если нет возможности предсказать его положение на хроматограмме, определяемое равновесием? Рассмотрение динамической задачи высокоэффективной колоночной хроматографии дает в первом приближении уравнение хроматограммы в виде огибающей гауссовых кривых  $J(t)$ , построенных для компонентов пробы (аналитов):

$$J(t) = \sum_i J_i(t); \quad J_i(t) = \frac{\eta_i m_i}{w_i \sigma_i \sqrt{2\pi}} \exp \left[ -\frac{(t_i - t)^2}{2\sigma_i^2} \right], \quad (1)$$

где  $J_i(t)$  – уровень сигнала  $i$ -го компонента в момент времени  $t$  в выходном сечении колонки;  $m_i$  – масса компонента во введенной пробе;  $\eta_i$  – коэффициент чувствительности детектора к компоненту;  $w_i$  – величина потока ПФ в момент выхода пика компонента;  $\sigma_i^2$  – дисперсия пика, связанная с кинетическими свойствами ПФ, компонента пробы и структурными параметрами НФ.

Положение максимума хроматографического пика в общем случае переменного режима и сжимаемой ПФ определяется как  $t_i = t_0 + t'_i(L)$  из интегрального уравнения:

$$t'_i(L) = \int_0^L \frac{k_i(t'_i(x))}{v(x, t'_i(x))} dx, \quad (2)$$

**Таблица 1.** Коэффициенты для вкладов кинетических стадий в высоту, эквивалентную теоретической тарелке

Фактор	Выражение для коэффициента
Продольная дисперсия	$A = 2D_1$
Внешняя диффузия	$B = \frac{\text{const} \cdot d^{1.5}}{(1 + 1/k_i)^2}$
Внутренняя диффузия	$C = \frac{2k_i r^2}{15D_2(1 + k_i)^2}$

где  $t'_i(x)$  – функция, получаемая при решении уравнения (2);  $t_0 = \int_0^L \frac{dx}{v(x, t'_i(x))}$  – мертвое время;

$L$  – длина колонки;  $v(x, t'_i(x))$  – линейная скорость подвижной фазы в точке  $x$  в момент времени прохождения через нее фронта компонента; функция  $k_i(t)$  определяется граничным условием по элюотропной силе ПФ и температуре системы. В частности, при изократическом/изотермическом режиме  $k = \text{const}$ , и время удерживания принимает обычный вид:  $t_i = t_0(1 + k_i)$ .

Кинетические характеристики систем высокоэффективной хроматографии теоретически достаточно хорошо изучены и отображаются в виде высоты, эквивалентной теоретической тарелке (ВЭТТ) [8], которая описывается уравнением ван Деемтера [9]:

$$h = \frac{A}{v} + Bv^{0.5} + Cv \quad (3)$$

(исправленная форма). Выражения для коэффициентов формулы (3) даны в табл. 1. Как видно, ВЭТТ зависит не только от гидродинамических ( $d$  – зернение сорбента,  $v$  – линейная скорость ПФ) и кинетических параметров ( $D_1, D_2$  – коэффициенты диффузии аналита в ПФ и НФ соответственно,  $r$  – размер рабочей зоны НФ), но и от равновесных характеристик ( $k_i$  – фактор удерживания, связанный с константой Генри аналита через фазовое отношение). Вычисление ВЭТТ для каждой модели имеет свои особенности, учет которых позволяет избежать экспериментов по определению коэффициентов диффузии и других эмпирических параметров [7].

Величина, обратная ВЭТТ, имеет смысл удельной эффективности колонки, измеряемой как число теоретических тарелок на единицу длины колонки, поэтому эффективность колонки (число теоретических тарелок  $N$ ) определяется интегралом:

$$N = \int_0^L \frac{dx}{h(x)}. \quad (4)$$

**Моделирование газовой хроматографии.** *Вариант газо-адсорбционной хроматографии.* Выдвинутый в работах [10, 11] и наиболее полно описанный в книгах [6, 7] аппарат составляет новую нелинейную молекулярно-статистическую (НМС) теорию адсорбции в области Генри, которая базируется на теории обобщенных зарядов (ТОЗ), разработанной из общих принципов квантовой статистики [12–14]. В отличие от полуэмпирических методов, опирающихся на грубый постулат об аддитивности атом-атомных потенциалов [15–17], в ТОЗ выводится другое правило сумм [18–20], благодаря которому достигается приемлемая точность описания межатомных и межмолекулярных взаимодействий без использования подгонных параметров. Из ТОЗ следует выражение для потенциала ван-дер-ваальсовых взаимодействий, которое по форме совпадает с потенциалом Леннарда–Джонса и не требует эмпирических параметров. На этой основе в работах [21, 22] была предложена модель критического состояния вещества, чрезвычайно важная для теории фазовых переходов 1-го рода. С помощью ТОЗ и модели критического состояния рассмотрена связь между параметрами межмолекулярного взаимодействия и критической температурой [23]. На примере инертных и простых газов проведены расчеты *ab initio*, которые хорошо согласуются с экспериментом.

Применение НМС-теории для априорного расчета адсорбции нескольких сотен органических молекул (линейных, разветвленных и циклических углеводородов, кислород- и галогенсодержащих соединений) на графите дает хорошее согласие с экспериментальными данными по температурной зависимости константы Генри для разных адсорбатов и адсорбентов [6, 7, 11, 14, 24, 25]. От того, насколько точно известна эта зависимость, сильно зависит возможность предсказания поведения компонента в сложных условиях программируемой температуры.

Схема работы программ GEOMOL и THENRY, разработанных для расчета зависимости коэффициента распределения от температуры по структурной формуле компонента пробы, дана на рис. 2. Однако разрешение пиков компонентов смеси зависит не только от их положения, но и от ширины. Взаимосвязи динамического процесса хроматографии в модели газовой хроматографии были дополнены оценками диффузионных коэффициентов и в целом ВЭТТ при описании кинетики [25, 26]. Таким образом, математическим базисом при моделировании молекулярной хроматографии служат фундаментальные теоретические представления об адсорбции и о кинетических

механизмах, реализующихся в хроматографическом процессе. На описанном математическом базисе разработана программа MOLCHROM, позволяющая решать прямую задачу моделирования газовой адсорбционной и газовой жидкостной хроматографии с неполярными фазами (рис. 3).

*Вариант газо-жидкостной хроматографии.* В описании процессов газовой жидкостной хроматографии к малоизученным относятся главным образом задачи, связанные с несовершенством характеристики селективности полярных неподвижных фаз. Характеристика селективности НФ в газовой хроматографии упирается в проблему нахождения энергии адсорбции в системе с дисперсионными, электростатическими и водородными связями. В отношении очень значимой величины – вклада водородной связи (Н-связи) – до сих пор отсутствует консенсус по ее природе, а значит, и по величине. Опираясь на выводы традиционной квантовой теории химической связи об отсутствии вакантных орбиталей для образования Н-связи, вслед за Полингом [27] принято считать, что эта связь имеет электростатическую, а не квантовую природу. Сегодня это мнение реализуется в моделях, которые ложатся в основу полуэмпирических методов расчета межмолекулярных взаимодействий (ММВ). В противоположность наблюдаемой особенности “классической” Н-связи – смещению ИК-спектра колебаний ковалентной связи гидрида при образовании молекулярного комплекса в длинноволновую область [28], предположение об электростатической природе водородной связи может объяснить только эффект “синего” смещения указанной полосы спектра, для которого был введен специальный термин “неклассическая” или “неправильная” водородная связь [29]. Противоречие между особым характером водородной связи и электростатическими силами для конкретной системы не сильно заметно, так как причина у этих типов взаимодействия общая – наличие атома водорода и электроотрицательных атомов; одинаков и порядок величины. Тем не менее известны работы по водородным связям, построенные на статистическом анализе эмпирических данных, где электростатические и ковалентные силы образуют независимые компоненты [30]. Из-за принципиальной ошибочности модели, рассматривающей только дисперсионные и электростатические ММВ, удобство подходов, реализованных в виде компьютерных программ, нивелируется произвольностью выбора параметров расчета, касающихся набора конформаций, фиксированных углов и числа образующихся Н-связей, что приводит к ненадежности прогнозов, которые в результате нуждаются в проверке и корректировке [31, 32].

Принципиальное отличие классического электростатического взаимодействия между ло-

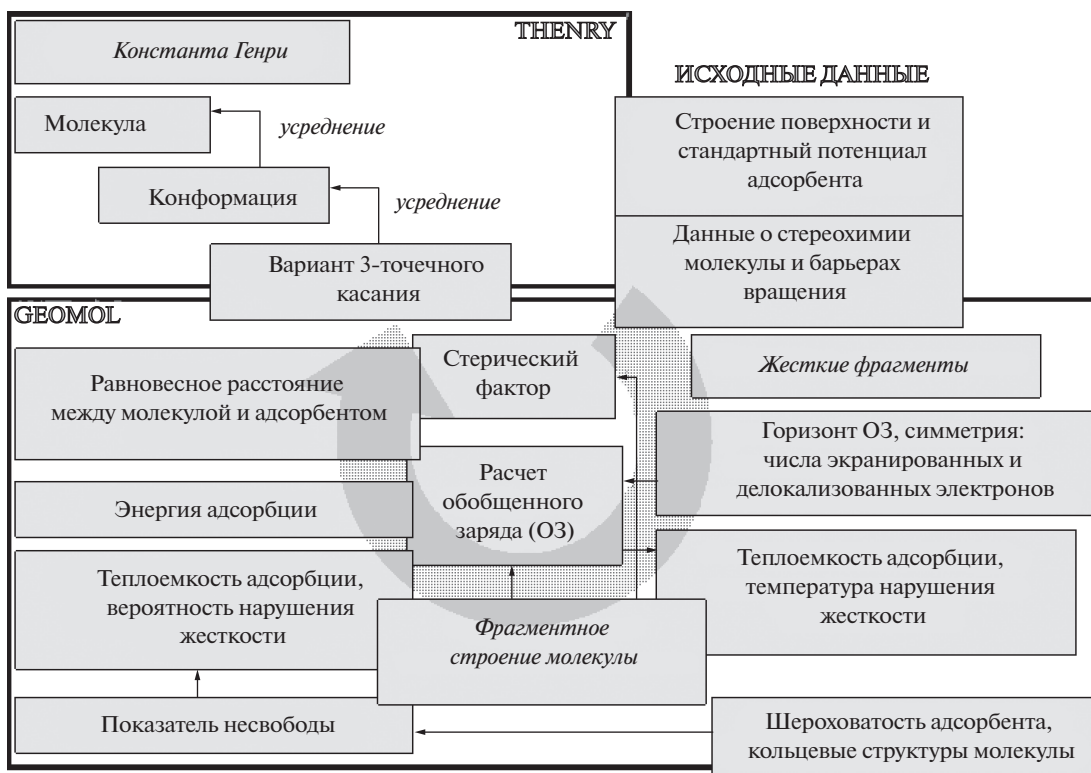


Рис. 2. Алгоритм работы программ моделирования адсорбции. Стрелками показано направление расчетов; пересечения прямоугольников указывают на взаимосвязь соответствующих пунктов.

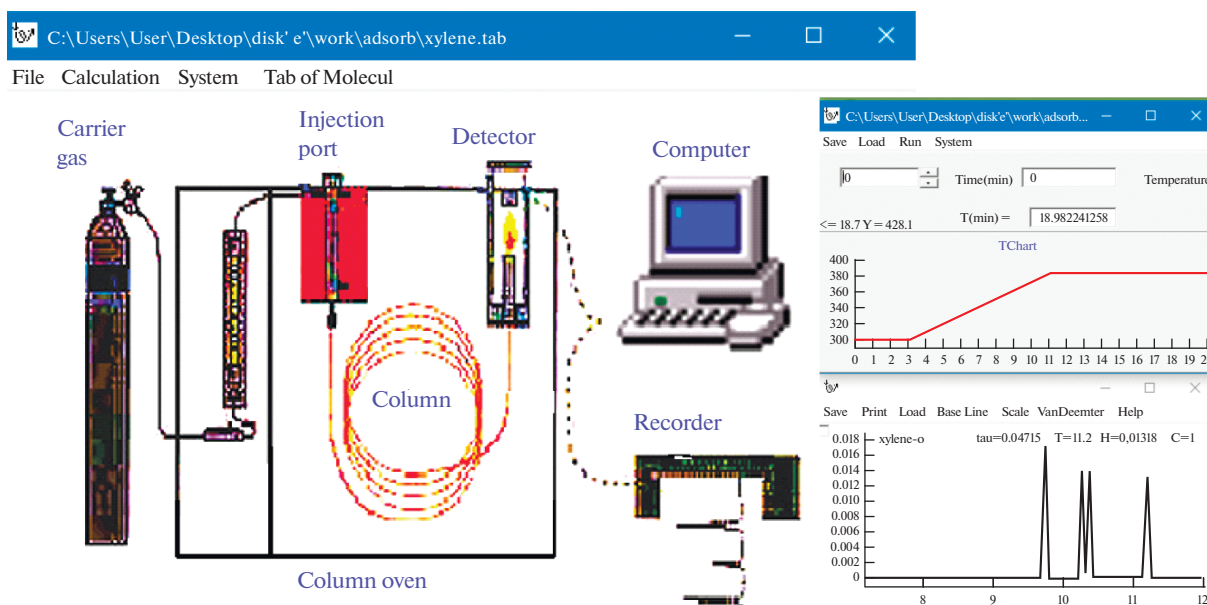


Рис. 3. Интерактивный интерфейс программы "MOLCHROM" с открытыми окнами "Oven" и "Recorder". Пример разделения (в порядке выхода) стирола, мета-, орто-, пара-ксилолов на капиллярной колонке с неполярной фазой типа сквалана.

кализованными на атомах зарядами от квантово-механической (электронной) связи заключается в непосредственном участии электронов в создании последней. Стационарное состояние атомной системы обеспечивается финитным движением электрона водорода в области такой связи, поэтому его кинетическая энергия не может превышать абсолютной величины потенциальной энергии связи. Обратив это отношение, получим, что энергия связи не может быть меньше некоторой величины, диктуемой квантовой неопределенностью. Таким образом, квантовый характер Н-связи выражается в специальном эффекте: попадание молекулы в область небольшого телесного угла с вершиной на атоме водорода другой молекулы приводит к резкому скачку энергии ММВ, что можно представить как падение системы в узкий потенциальный “колодец”. Таким образом, в дополнение к эффектам полярной природы, зависящим от дипольных моментов, водородное связывание, как и дисперсионные силы, вносит независимый вклад в ММВ.

Возможности подхода, развиваемого на основе ТОЗ, продемонстрированы не только при априорном расчете адсорбции и ван-дер-ваальсовых взаимодействий [18–20], но и при описании ковалентной связи [33–35]. Гидриды – обязательный участник водородного связывания. В работе [35] демонстрируется точность развиваемого подхода при описании характеристик гидридов. Выведенное простое выражение для длины связи гидридов с хорошей точностью соответствует экспериментальным величинам для широкого множества химических элементов:

$$r_{\text{HX}} = 3.77 a_0 \arcsin \sqrt{\frac{2(n-1)^2 - \sqrt{2}(n-2)}{Z+1}}, \quad (5)$$

где  $n, Z$  – номер периода и атомный номер акцептора Х,  $a_0$  – радиус Бора.

Согласно развиваемой теории Н-связи гидридная и водородная связи имеют общую природу, и их характеристики для одних и тех же элементов взаимосвязаны. Закономерности Н-связи исследовались в работе [36], где получены выражения для ее характеристик и выведены критерии существования. На теоретическом графике (рис. 4),

построенном в координатах  $x = \frac{r_{\text{H...X}}}{a_0 Z^{1/3}}$ ;

$y = \frac{2E_{\text{H...X}} r_{\text{H...X}}^2}{a_0 e^2}$  ( $r_{\text{H...X}}$ ,  $E_{\text{H...X}}$  – длина и энергия Н-связи соответственно;  $Z$  – атомный номер акцептора Н-связи;  $e$  – элементарный заряд) показана область существования водородной связи, границы которой разделяют классы веществ по способности к водородному связыванию. На основе количественных оценок приведены объяснения нали-

чия или отсутствия растворимости в воде веществ, содержащих электроотрицательные атомы. Показано, что энергия водородной связи не может быть ниже некоторой величины:

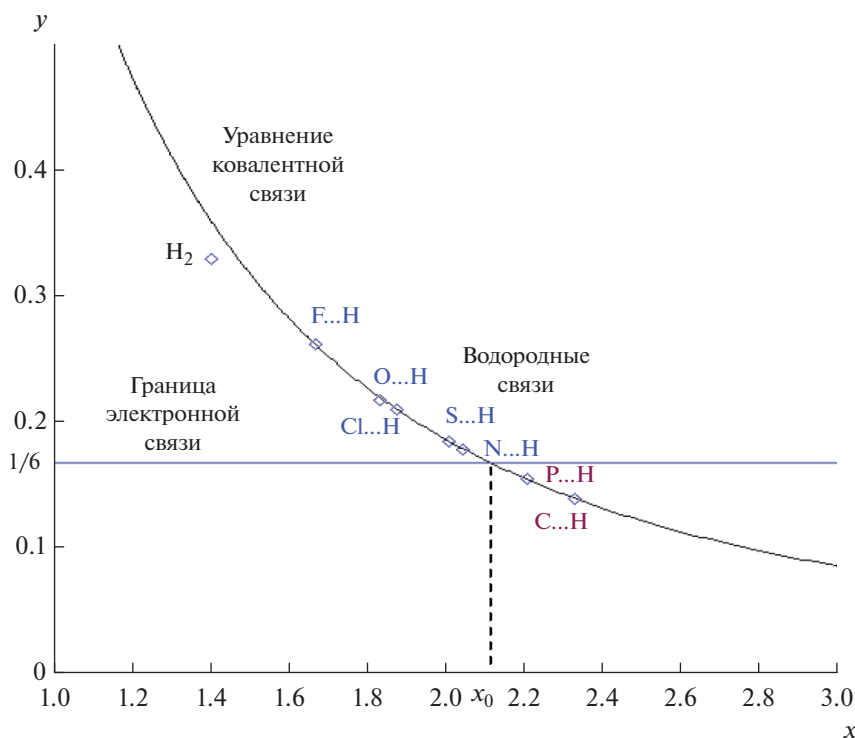
$$y \equiv \frac{2E_{\text{H...X}} r_{\text{H...X}}^2}{a_0 e^2} \geq \frac{1}{6} \rightarrow E_{\text{H...X}} \geq \frac{a_0 e^2}{12 r_{\text{H...X}}^2}. \quad (6)$$

Из теории следуют выражения для пределов минимальной энергии и максимальной длины водородной связи через атомный номер акцептора:  $E_{\text{с, H...X}} = 48.94 Z^{-2/3}$  (кДж/моль),  $r_{\text{с, H...X}} = 0.1119 Z^{1/3}$  (нм). Развитая теория дает количественное объяснение некоторым “странностям”, например эффекту гидрофобности хлоралканов, несмотря на способность к водородному связыванию хлоргидрида [37].

В работах [37, 38] новый подход к описанию Н-связи, как и общей модели ММВ, был расширен на органические вещества и на взаимодействие молекул пара с жидкостью. Энергия ММВ, согласно предложенной модели, содержит три независимые группы величин, описывающих неполярные, полярные силы и водородные связи. Каждая из сил представлена своим молекулярным дескриптором – соответственно обобщенным зарядом, дипольным моментом и двумя числами, отражающими способность молекулы быть донором или акцептором Н-связи. С помощью ТОЗ получены связи “структура–свойство” для всех составляющих энергии межмолекулярного взаимодействия. В частности, описан вклад Н-связи в общую энергию ММВ как произведение пороговой величины (4), имеющей квантово-механическую природу, и вероятности правильного расположения взаимодействующих молекул  $n_{\text{H}}$ . Последняя определяется как вероятность попадания системы взаимодействующих молекул в узкий потенциальный колодец и выражается через параметры молекулярной структуры (рис. 5).

Итак, новые представления о Н-связи вместе с выводами ТОЗ позволяют выразить энергию ММВ общего вида и, в частности, энергию адсорбции полярных аналитов на полярных фазах через структурные дескрипторы.

В хроматографии известны традиционные эмпирические методики классификации неподвижных фаз [3, 39]. Пятимерная схема Роршнайдера (и подобные ей методики) основана на предполагаемой независимости пяти видов энергии у пяти эталонных образцов. Однако “чистых” веществ, у которых был бы только один вид взаимодействия, не существует. Кроме того, независимых видов межмолекулярной энергии не так много – меньше пяти. Отсюда вытекает ошибочность и избыточность схемы, так как пространство параметров Роршнайдера имеет меньшую размерность, а характеристики эталонных веществ суммируют



**Рис. 4.** Область водородной связи на графике “длина–энергия” электронной связи согласно теории обобщенных зарядов. Точке с координатами  $(x_0, 1/6)$  соответствуют безразмерные величины минимальной энергии и максимальной длины Н-связи.

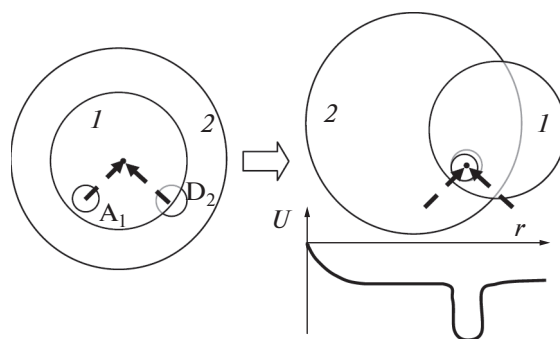
вклады разных видов энергии и поэтому не могут служить ортами системы координат. Другие методы [40] используют одномерную схему гидрофобно-гидрофильного баланса, где неподвижные фазы имеют один оценочный параметр, чего явно недостаточно из-за сложной природы межмолекулярных взаимодействий.

Новый метод трехпараметрической характеристики (ТПХ), разработанный на базе предложенной модели, является теоретически обоснованным и сбалансированным по числу независимых переменных в описании энергии ММВ [41]. В методе ТПХ по трем свойствам молекул (обобщенный заряд, дипольный момент и параметр Н-связывания) определяются две характеристики

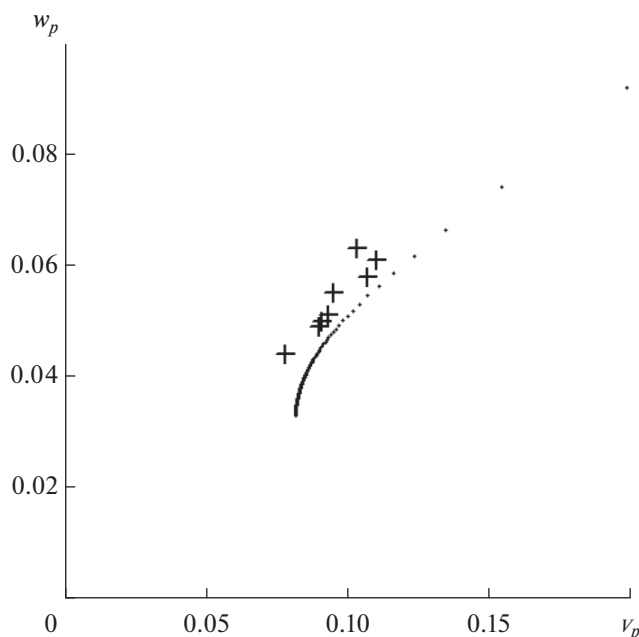
НФ: полярность  $v = \frac{\mu^2}{Q}$  ( $Q$  – обобщенный заряд,

$\mu^2$  – квадрат дипольного момента) и гидрофильность  $w = \frac{n_H}{Q}$  ( $n_H$  – вероятность образования Н-связи), которые удобно нанести на диаграмму, называемую картой селективности фаз. Метод ТПХ позволяет не только осуществить априорный расчет характеристик селективности фаз, но и обнаружить новые зависимости этих характеристик от особенностей молекулярного строения фаз. В частности, была найдена зависимость характе-

ристик полярности и гидрофильности полиэтиленгликоля (ПЭГ) от массы молекулы полимера [42]. Выведенные теоретические зависимости полярности и гидрофильности ПЭГ от молекулярной массы представлены на рис. 6 в виде параметрической зависимости гидрофильности от полярности и



**Рис. 5.** Сечения молекул (круги 1 и 2) с атомами  $A_1$  – акцептором и  $D_2$  – донором Н-связи и независимые движения молекул относительно центра дисперсионного взаимодействия (показано стрелками), которые требуется осуществить для попадания системы двух молекул в потенциальный колодец. Понятие узкого потенциального колодца иллюстрирует график для потенциальной энергии (дан внизу справа).



**Рис. 6.** График (карта селективности) в координатах полярность ( $v_p, D^2$ ) – гидрофильность ( $w_p$ ) для полиэтиленгликоля (ПЭГ) с различными массами. Обозначения: (+) – данные, рассчитанные по экспериментальным константам МакРейнольдса; пунктирная кривая – теоретически рассчитанные характеристики ПЭГ, дискретность кривой обусловлена шагом, соответствующим массе мономера 44 Да. Смещение экспериментальных данных относительно теоретической кривой по величине абсциссы (0.020–0.025  $D^2$ ) обусловлено систематической погрешностью метода МакРейнольдса.

хорошо коррелируют с экспериментальными данными, нанесенными на карту селективности.

Модель ММВ применена также при решении другой важной задачи аналитической хроматографии – определении условий и параметров НФ для тонкого хроматографического разделения геометрических изомеров метиловых эфиров жирных кислот [43]. Объяснена наблюдающаяся на практике инверсия селективности разных фаз по отношению к транс- и цис-изомерам с помощью двух механизмов сорбции, один из которых ответственен за физическую адсорбцию (и порядок выхода цис/транс), а другой – за поглощение адсорбата макромолекулой полимерной фазы (и обратный порядок удерживания). Последний механизм более эффективен, однако требует обязательного образования Н-связей и соответствия размеров клубка макромолекулы длине адсорбата.

Достигнутая точность модели ММВ дает основание для рассмотрения прямой задачи моделирования газовой хроматографии: определения параметров удерживания по заданной структуре аналитов и неподвижной фазы. Таким образом,

модель газо-адсорбционной хроматографии, разработанная для неполярных веществ и фаз, дополнена описанием полярных взаимодействий, что позволяет разработать общую модель газожидкостной хроматографии. Адекватность модели была проверена на разных этапах ее разработки. Сходимость результатов расчета по прямой задаче и данных экспериментов для газовой хроматографии удовлетворительна настолько, что появляется возможность создания программы-симулятора современного газового хроматографа с широкими возможностями по выбору газа-носителя, колонки, сорбента, компонентов пробы, температурного и газодинамического режимов.

**Моделирование жидкостной хроматографии.** В случае ВЭЖХ к проблемам моделирования газовой хроматографии добавляются сложности описания конкурентной сорбции, многокомпонентных элюентов, сольватации, диссоциации и т.п., свойственные ионной хроматографии. Обобщающая современные теории удерживания [3–5] феноменологическая модель ВЭЖХ [6, 44] в сочетании с ТОЗ позволила достаточно хорошо описать реальные системы почти без эмпирических параметров за исключением таких переносимых параметров, как сорбционная емкость и стандартная энергия адсорбента. На рис. 7 дан пример сравнения с экспериментом [45] результатов априорного расчета фактора удерживания нафталина в системе обращенно-фазовой ВЭЖХ в зависимости от доли модификатора в ПФ.

Указанная модель была дополнена выражением для энергии ММВ, полученным для полярных систем газовой хроматографии, для описания различных вариантов сольватации, влияющих на удерживание в ВЭЖХ [46]. Ввиду чрезвычайной сложности эта задача требует дальнейшего изучения.

Выведено уравнение для элюотропной силы многокомпонентной ПФ в жидкостной хроматографии для случая эффективных элюентов [47], которое аналогично уравнению для элюента в ионной хроматографии [48, 49]. Элюотропная сила  $\varphi$  – единая характеристика многокомпонентной смеси, аналогичная концентрации однокомпонентной ПФ, подчиняется следующему уравнению, общему для ионной и жидкостной хроматографии:

$$a_0 = \sum_j n_j c_j K_j^{n_j} \varphi^{-n_j}, \quad (7)$$

где  $c_j$  – концентрация (с учетом коэффициента активности),  $K_j$  – константа ионного обмена  $j$ -го компонента ПФ на опорный компонент “R” (ОК) (для ВЭЖХ:  $K_j \equiv K_{jR}$  – константа конкурентной сорбции компонента и ОК),  $n_j$  – заряд компонента (для ВЭЖХ: отношение молекулярных



площадок компонента пробы и ОК),  $a_0$  – емкость НФ по ОК.

**Моделирование ионной хроматографии.** В работах [48, 49] описаны принципы и возможности подхода к моделированию ионной хроматографии (ИХ), базирующегося на достижениях теории динамики сорбции, адаптированной к особенностям ионной хроматографии. В результате компьютерного моделирования разработана программа “IONCHROM©” [50] (рис. 8).

С помощью программы “IONCHROM” рассмотрены задачи многоколоночной ИХ с изократическим и градиентным элюированием [51, 52]. Для определения необходимых для моделирования параметров новой хроматографической системы строят ее динамическую карту, по которой рассчитывают режимы требуемого разделения в разных областях значений рН и концентрации, после чего для корректировки параметров достаточно провести 3–4 эксперимента с выбранными элюентами. Уточненная с помощью найденных параметров модель используют для прогноза поведения системы и, в частности, для оптимизации анализа [53].

#### ОПТИМИЗАЦИЯ И ДИНАМИЧЕСКАЯ КАРТА ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Подход к описанию многокомпонентных ПФ использован для оптимизации ВЭЖХ-анализа по экономическому критерию [54]. На примере хроматографического эксперимента из литературного источника найдены параметры применяемой там системы ВЭЖХ и рассчитан оптимальный состав ПФ для проведения описанного эксперимента, вдвое удешевляющий анализ.

Выбор хроматографических фаз не ограничивается обеспечением требуемой селективности. Также проводятся исследования и в области кинетики сорбции для оптимизации неподвижных фаз по разрешающей способности и скорости разделения. Для сравнения новых НФ, создаваемых для аналитической хроматографии, предложен новый критерий, оценивающий эффективность и экспрессность НФ [55]:

$$\rho = \frac{N}{D_m t_{an}} d^2, \quad (8)$$

где  $D_m$  – коэффициент диффузии компонента в ПФ,  $t_{an}$  и  $N$  – продолжительность и эффективность определения компонента,  $d$  – зернение колонной загрузки. Смысл характеристики НФ по эффективности и производительности передает название “коэффициент производительности сорбента”: чем больше величина критерия, тем больше произведение эффективности на произ-

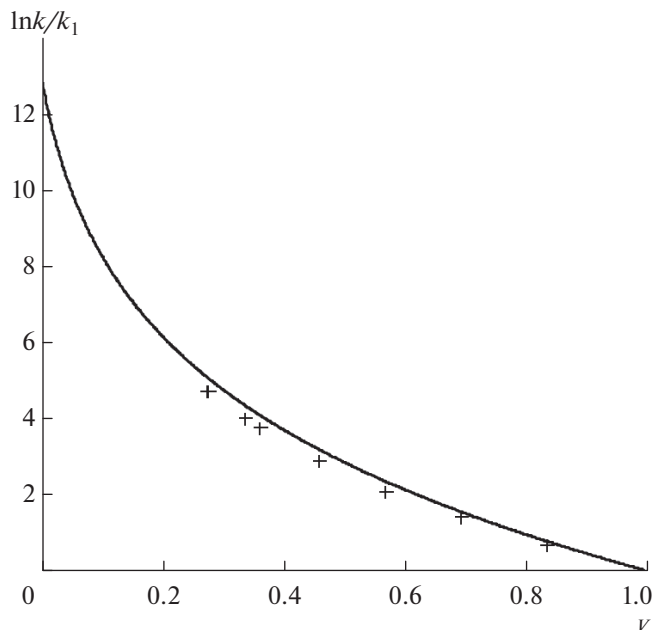


Рис. 7. Зависимость логарифма фактора удерживания нафталина от доли модификатора в подвижной фазе вода–метанол. Данные эксперимента – точки (+) [45]. Расчет – сплошная линия [44].

водительность анализа за время продольной диффузии на масштабе размера зерна загрузки.

Выбор наилучших условий разделения смесей с учетом селективности и эффективности хроматографической системы – центральная проблема оптимизации хроматографии. В литературе выработан ряд критериев оптимальности, направленных на достижение максимального разделения за определенное время анализа, максимальной производительности анализа и т.п. [3, 56]. Важным критерием оптимизации является понятие пиковой емкости, введенной в работах Кайзера [57] как число (оно может быть нецелым) дополнительных пиков, которые можно поместить в свободных от пиков промежутках хроматограммы. Поиск минимума пиковой емкости соответствует цели повышения производительности хроматографии. Однако пиковая емкость – не очень удобный критерий оптимизации, так как строго нулевая пиковая емкость практически недостижима, а результат с ненулевой пиковой емкостью является вырожденным и нуждается в дополнительных критериях. Более точным критерием является продолжительность однократного анализа, который минимизируют при выполнении требований по степени разделения компонентов [48, 51]. Эффективное применение этого критерия требует наличия математической модели хроматографического метода, приводящей к построению динамической карты хроматографической системы.

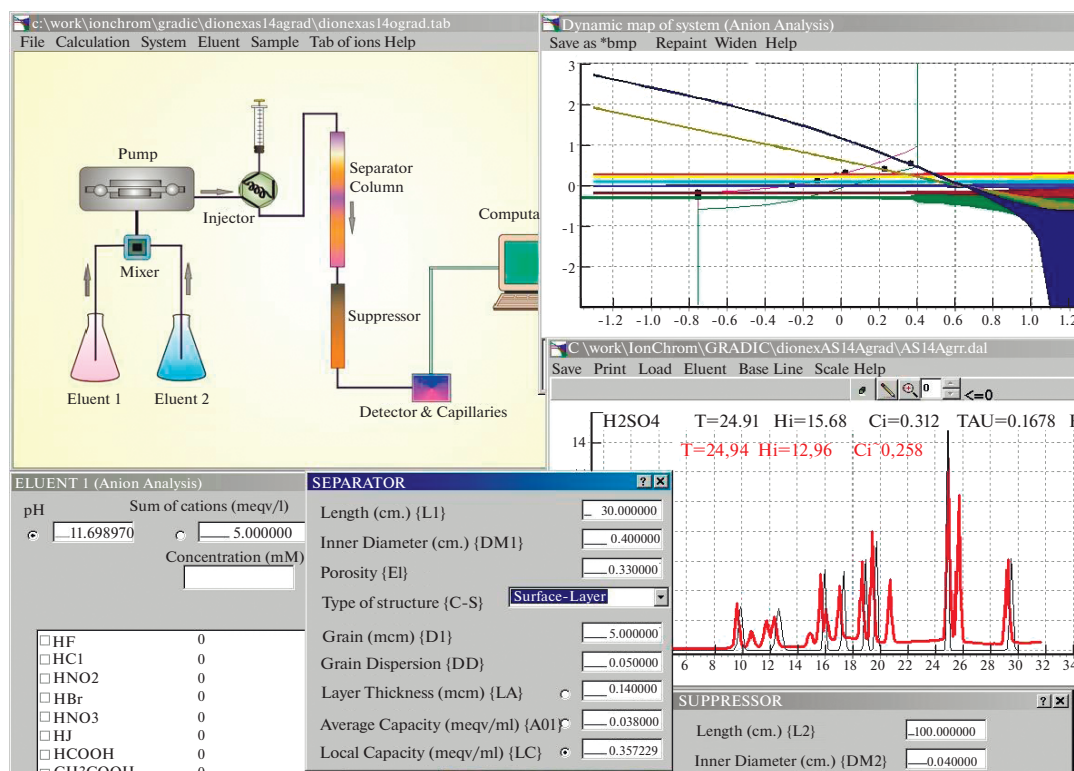


Рис. 8. Интерактивный интерфейс программы “IONCHROM” с открытыми окнами элюента, разделяющей колонки, подавителя, динамической карты хроматографической системы и поля теоретической и экспериментальной хроматограмм.

Систему уравнений модели жидкостной хроматографии можно представить в виде графика – динамической карты хроматографической системы (ДКХС), которая удобна как характеристика хроматографического поведения интересующих компонентов и инструмент для поиска оптимальных режимов разделения.

Абсциссой на динамической карте является  $X = \lg \phi$ , где элюотропная сила ПФ  $\phi$  вычисляется по уравнению (7). На оси ординат (ось  $y$ ) откладывается логарифм относительного удерживания, если за нуль принята характеристика опорного компонента:

$$y_i = \lg(k_i/k_R). \quad (9)$$

Каждому компоненту пробы на ДКХС соответствует полоса, построенная вокруг средней линии  $y_i(X)$ , которая описывается уравнением:

$$y_i = n_i \lg K_i - (n_i - 1) X, \quad (10)$$

где учтены единичные значения константы и заряда для ОК.

Границы полосы связаны с характеристиками хроматограммы – исправленным временем удерживания  $t'_i$  и полушириной пика  $\tau_i = \sigma_i \sqrt{8 \ln 2} \approx 2.35 \sigma_i$  – выражением

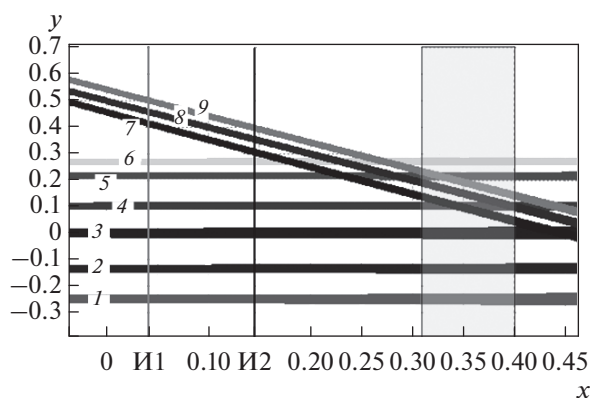
$$y_{i\pm} = y_i + \lg(1 \pm \delta_i), \quad (11)$$

$$\delta_i = R_i \tau_i / t'_i \approx R_i \sqrt{8 \ln 2 / N_i} \ll 1,$$

где  $\delta_i \approx 2.35 R_i / \sqrt{N_i}$  – полуширина  $i$ -ой полосы,  $R_i$  – степень разрешения пика (требуемая степень разделения компонента с соседями). Зоны пересечения полос на ДКХС соответствуют пикам на хроматограмме, не разделенным с необходимой степенью.

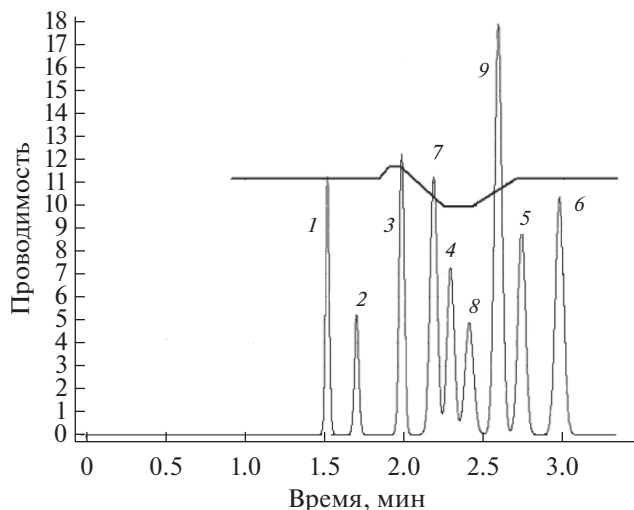
Из уравнения (10) следует, что аналиты с различающимися зарядами  $n_i$  всегда можно разделить, подобрав соответствующий режим на динамической карте, так как их полосы идут под разными углами и, начиная с некоторой точки, перестают пересекаться. Также можно заметить, что с разных сторон от точки пересечения средних линий лежат области режимов с разным порядком элюирования этих компонентов. Средние линии двух одинаково заряженных ионов пробы параллельны, так что их последовательность выхода не может быть изменена, а от величины силы элюента зависит только ширина полос.

На рис. 9 приведена ДКХС для смеси анионов в модельной системе с характеристиками ионного хроматографа фирмы “DIONEX” (США) [58].



**Рис. 9.** Динамическая карта хроматографической системы для разделения с критерием  $R = 1$  смеси анионов:  $F^-$  (1),  $HCOO^-$  (2),  $Cl^-$  (3),  $NO_2^-$  (4),  $Br^-$  (5),  $NO_3^-$  (6),  $PO_4^{3-}$  (7),  $PO_3F^{2-}$  (8),  $SO_4^{2-}$  (9) при pH 10.82 и следующих характеристиках: разделяющая колонка  $180 \times 3$  мм, сорбент со структурой поверхностно-привитого ионита AS-14a зернением  $5 \pm 0.5$  мкм, с толщиной сферической оболочки 140 нм, емкостью 0.038 мэкв/мл; подавитель-электролизатор ASRS-ULTRA2-mm; расход карбонатного элюента 0.5 мл/мин [59]. Вертикальные линии соответствуют двум изократическим режимам: И1 – приведенному в каталоге фирмы “DIONEX” эксперименту, И2 – оптимальному элюенту в заданных условиях. Выделенный штриховкой прямоугольник (в запрещенной области для изократического режима с критерием  $R = 1$ ) соответствует границам слабого градиентного режима “линза”, показанного на рис. 10.

Градиентное элюирование является удобным способом анализа смесей с компонентами, сильно различающимися по удерживанию. В немногочисленных работах по моделированию градиентной хроматографии [4, 5] разрабатываются простые модели удерживания, позволяющие рассчитывать однокомпонентные элюенты и линейные градиенты. Однако уровня этих моделей явно недостаточно для рассмотрения сложных градиентных режимов, слабо учитывается достигаемая в расчетах степень разделения компонентов пробы, что сильно обесценивает роль моделирования при разработке методик и при анализе (соответственно при решении прямой и обратной задач). В работах [7, 53] приводятся основные соотношения для равновесных и кинетических характеристик градиентной ИХ, даны примеры решения прямой и обратной задач для систем ионных хроматографов фирмы “DIONEX”, использующих как изократическое, так и градиентное элюирование. Дальнейшие исследования [59, 60] показали, что точность описания градиентной хроматографии можно повысить. Уровень детализации модели градиентной хроматографии в программе “IONCHROM” достаточно высокий для рассмот-



**Рис. 10.** Теоретическая хроматограмма, рассчитанная для режима “линза” разделения смеси девяти анионов (1 –  $F^-$ , 2 –  $HCOO^-$ , 3 –  $Cl^-$ , 4 –  $NO_2^-$ , 5 –  $Br^-$ , 6 –  $NO_3^-$ , 7 –  $PO_4^{3-}$ , 8 –  $PO_3F^{2-}$ , 9 –  $SO_4^{2-}$ ) на системе ICS-5000 с колонкой AS-14a. В изократическом режиме И2 система (см. подпись к рис. 9) способна максимально быстро разделить смесь за 9 мин, при этом компоненты выходят в порядке перечисления.

рения знакопеременных градиентных режимов [61, 62]. На рис. 10 приведен пример хроматограммы, рассчитанной для знакопеременного режима “линза”, приводящего к полному разделению смеси анионов за втрое меньшее время, чем лучший из изократических режимов на той же системе.

Работа [62] указывает на возможность создания универсального алгоритма решения чрезвычайно сложной задачи оптимизации градиентного режима ионной хроматографии и ВЭЖХ на примере так называемого режима “слабых” градиентов.

Все важные компоненты и логические связи разрабатываемой программы “Математический хроматограф” охарактеризованы в презентации [63], а основная библиография, некоторые разработки и программы приведены на сайте проекта <https://www.grompiac.com>.

\*\*\*

Проект “Математический хроматограф” включает в себя математические модели аналитических методов газовой, жидкостной и ионной хроматографии. Создана теоретическая база для разработки моделей высокого уровня, не требующих подгоночных параметров и позволяющих ставить математические эксперименты в широких границах. Авторы полагают, что объединение

представленного большого арсенала разработок в области моделирования методов аналитической хроматографии в единую программу не имеет принципиальных препятствий и потребует сравнительно небольшого времени.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Программный продукт для обработки данных по хроматографии "Clarity". <https://downloads.data-apex.com/documentation/clarity/manuals/solutions/clarity-demo.pdf> (01.04.21).
2. Программный продукт для обработки данных по хроматографии "Chromleon". <https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/CMD/Product-Guides/QS-7229-0004-Chromleon-7-2-QS72290004-EN.pdf> (01.04.21).
3. Схунмакерс П. Оптимизация селективности в хроматографии / Пер. с англ. под ред. Даванкова В.А. М.: Мир, 1989. 399 с.
4. Snyder L.R., Dolan J.W. High-Performance Gradient Elution: The Practical Application of the Linear-Solvent-Strength Model. Hoboken. New Jersey: Wiley & Sons Inc., 2007. 496 p.
5. Madden J.E., Avdalovic N., Haddad P.R., Havel J. Prediction of retention times for anions in linear gradient elution ion chromatography with hydroxide eluents using artificial neural networks // J. Chromatogr. A. 2001. V. 910. P. 173.
6. Долгоносов А.М. Неспецифическая селективность в проблеме моделирования высокоэффективной хроматографии. Изд. 2, стереотип. М.: КРАСАНД, 2013. С. 256.
7. Долгоносов А.М., Рудаков О.Б., Прудковский А.Г. Колоночная аналитическая хроматография: практика, теория, моделирование. СПб: Лань, 2015. С. 468.
8. Glueckauf E. Theory of chromatography. IX. Theoretical plate concept in column separations // Trans. Faraday Soc. 1955. V. 51. P. 34.
9. Van Deemter J.J., Znidveg F.J., Klinkenberg A. Longitudinal diffusion and resistance to mass transfer as causes of nonideality in chromatography. // Chem. Eng. Sci. 1956. V. 5. P. 271.
10. Долгоносов А.М. Связь между величиной молекулярной площадки и константой Генри при адсорбции органических молекул на неспецифическом адсорбенте // Журн. физ. химии. 1994. Т. 68. № 12. С. 2187.
11. Dolgonosov A.M. Calculation of adsorption energy and Henry law constant for nonpolar molecules on a nonpolar uniform adsorbent // J. Phys. Chem. B. 1998. V. 102. № 24. P. 4715.
12. Dolgonosov A.M. Determination of the size and energy of atoms within the framework of a multicomponent electron gas model // Russ. J. Phys. Chem. 2000. V. 74. Suppl. 2. P. S324.
13. Долгоносов А.М. Зависимость атомного радиуса и потенциала ионизации от атомного номера согласно теории многокомпонентного электронного газа // Журн. физ. химии. 2008. Т. 82. № 12. С. 2306.
14. Долгоносов А.М. Модель электронного газа и теория обобщенных зарядов для описания межатомных сил и адсорбции. М.: Книжный дом ЛИБРОКОМ, 2009. С. 176.
15. Pertsin A.I., Kitaigorodsky A.I. The Atom-Atom Potential Method in the Physics and Chemistry of Organic Molecular Solids. Berlin: Springer Verlag, 1986. 371 p.
16. Авгуль Н.Н., Киселев А.В., Пошкус Д.П. Адсорбция газов и паров на однородных поверхностях. М.: Химия, 1975. 384 с.
17. Буряк А.К. Применение молекулярно-статистических методов расчета термодинамических характеристик адсорбции при хромато-масс-спектрометрической идентификации органических соединений // Успехи химии. 2002. Т. 71. С. 788.
18. Долгоносов А.М. Теория обобщенных зарядов для межатомных взаимодействий // Журн. физ. химии. 2001. Т. 75. № 10. С. 1813.
19. Долгоносов А.М. Обобщенный заряд в описании адсорбции в области Генри // Журн. физ. химии. 2002. Т. 76. № 6. С. 1107.
20. Долгоносов А.М. Эффект экранирования в межатомных взаимодействиях // Журн. физ. химии. 2002. Т. 76. № 12. С. 2216.
21. Dolgonosov A.M. Hypothesis for coordination number of critical fluid molecules expressed in model potential and critical temperature for simple substances // Theor. Chem. Acc. 2020. V. 139. P. 90.
22. Dolgonosov A.M. Critical fluid density obtained from the theory of the generalized charges in accordance with the hypothesis of the first coordination number // Struct. Chem. 2021. V. 32. P. 329.
23. Долгоносов А.М. Применение теории обобщенных зарядов для априорного расчета коэффициента поверхностного натяжения и критической температуры однородных неполярных жидкостей // Изв. АН. Сер. хим. 2016. № 4. С. 952.
24. Долгоносов А.М. Влияние формы неразветвленных молекул углеводородов на их адсорбцию однородной поверхностью // Журн. физ. химии. 1998. Т. 72. № 1. С. 101.
25. Долгоносов А.М., Прудковский А.Г., Руденко Б.А. Неэмпирический молекулярно-статистический метод расчета термодинамических характеристик адсорбции / 100 лет хроматографии / Под ред. Руденко Б.А. М.: Наука, 2003. С. 269.
26. Прудковский А.Г. Моделирование газовой хроматографии при заданной зависимости константы Генри от температуры // Журн. аналит. химии. 2005. Т. 60. № 7. С. 723.
27. Pauling. L. Nature of forces between large molecules of biological interest // Nature. 1948. V. 161. P. 707.
28. Соколов Н.Д. Водородная связь // Успехи физ. наук. 1955. Т. 57. № 2. С. 205.

29. *Hobza P.* Theoretical studies of hydrogen bonding // *Ann. Rep. Prog. Chem. Sect.* 2004. V. 100. P. 3.
30. *Abraham M.H.* Hydrogen bonding. 31. Construction of a scale of solute effective or summation hydrogen-bond basicity // *J. Phys. Org. Chem.* 1993. V. 6. P. 660.
31. *Oliveira B.G., Vasconcellos M.L.A.A.* Hydrogen bonds in alcohols: Water complexes: A theoretical study about new intramolecular interactions via CHELPG and AIM calculations // *J. Mol. Struct: THEOCHEM.* 2006. V. 774. № 1–3. P. 83.
32. *Dannenberg J.J., Haskamp L., Masunov A.* Are hydrogen bonds covalent or electrostatic? A molecular orbital comparison of molecules in electric fields and H-bonding environments // *J. Phys. Chem. A.* 1999. V. 103. P. 7083.
33. *Долгоносов А.М.* Влияние вырождения электронов на параметры межатомных взаимодействий // *Журн. неорг. химии.* 2015. Т. 60. № 2. С. 233.
34. *Долгоносов А.М.* Универсальное соотношение для энергии и длины ковалентной связи, следующее из теории обобщенных зарядов // *Журн. неорг. химии.* 2017. Т. 62. № 3. С. 330.
35. *Долгоносов А.М.* Описание донорно-акцепторной связи с помощью теории обобщенных зарядов // *Журн. неорг. химии.* 2019. Т. 64. № 4. С. 389.
36. *Долгоносов А.М.* Представление о водородной связи, следующее из теории обобщенных зарядов // *Журн. структ. химии.* 2019. Т. 60. № 11. С. 1765.
37. *Долгоносов А.М.* Модель образования водородной связи между молекулами пара и жидкости // *Журн. структ. химии.* 2020. 61. № 7. С. 1107.
38. *Долгоносов А.М.* Модель межмолекулярного взаимодействия общего типа между молекулой и жидкой фазой, основанная на теории обобщенных зарядов // *Сорбционные и хроматографические процессы.* 2020. Т. 20. № 3. С. 343.
39. *Abraham M.H., Ibrahim A., Zissimos A.M.* Determination of sets of solute descriptors from chromatographic measurements // *J. Chromatogr. A.* 2004. V. 1037. P. 29.
40. *Ševčík J., Löwentap M.S.H.* New criterion for polarity of stationary phases in gas chromatography // *J. Chromatogr. A.* 1981. V. 217. P. 139.
41. *Зайцева Е.А., Долгоносов А.М.* Трехпараметрическая модель межмолекулярных взаимодействий как основа для классификации и выбора неподвижных фаз для газовой хроматографии // *Сорбционные и хроматографические процессы.* 2019. Т. 19. № 5. С. 525.
42. *Долгоносов А.М., Зайцева Е.А.* Модель межмолекулярного взаимодействия с образованием водородной связи и ее применение для характеристики селективности хроматографических фаз на примере полиэтиленгликолей // *Журн. структ. химии.* 2020. Т. 61. № 8. С. 1300.
43. *Долгоносов А.М., Зайцева Е.А.* Факторы, определяющие селективность неподвижных фаз к геометрическим изомерам жирных кислот в анализе методом газожидкостной хроматографии // *Журн. аналит. химии.* 2020. Т. 75. № 12. С. 1119.
44. *Долгоносов А.М.* Характеристики адсорбции, конкурентной сорбции и сольватации для описания удерживания в жидкостной хроматографии. II. Расчет параметров модели // *Сорбционные и хроматографические процессы.* 2011. Т. 11. № 4. С. 449.
45. *LePree J.M., Cancino M.E.* Application of the phenomenological model to retention in reversed-phase high-performance liquid chromatography // *J. Chromatogr. A.* 1998. V. 829. P. 41.
46. *Пономарев Ф.В., Долгоносов А.М.* Теоретическое описание трех основных механизмов удерживания в обращенно-фазовой ВЭЖХ на примере молекул нафталина, урацила и фенола // *Сорбционные и хроматографические процессы.* 2018. Т. 18. № 5. С. 646.
47. *Долгоносов А.М.* Описание элюирующей способности многокомпонентной подвижной фазы в ВЭЖХ обобщенным параметром // *Сорбционные и хроматографические процессы.* 2013. Т. 13. № 2. С. 141.
48. *Долгоносов А.М., Сенявин М.М., Волощик И.Н.* Ионный обмен и ионная хроматография. М.: Наука, 1993. 222 с.
49. *Прудковский А.Г., Долгоносов А.М.* Теория ионной хроматографии: универсальный подход к описанию параметров пика // *Журн. аналит. химии.* 1999. Т. 54. № 2. С. 118.
50. *Прудковский А.Г., Долгоносов А.М.* Программа для моделирования ионной хроматографии IONCHROM. Патент № 2000610520 РФ, зарегистрир. 20.04.2000, выдан 19.06.2000.
51. *Долгоносов А.М., Прудковский А.Г.* Программа адекватного моделирования IONCHROM – эффективное средство решения практических задач ионной хроматографии // *Журн. аналит. химии.* 2002. Т. 57. № 12. С. 1276.
52. *Долгоносов А.М., Прудковский А.Г., Колотилина Н.К.* Прямая и обратная задачи моделирования градиентной ионной хроматографии // *Журн. аналит. химии.* 2007. Т. 62. № 11. С. 1162.
53. *Долгоносов А.М., Прудковский А.Г., Колотилина Н.К.* Моделирование новой хроматографической системы с помощью программы IONCHROM и выбор оптимального режима хроматографического анализа // *Журн. аналит. химии.* 2016. Т. 71. № 7. С. 731.
54. *Пономарев Ф.В., Долгоносов А.М.* Проверка модели обращенно-фазовой ВЭЖХ, разработанной на базе теории обобщенных зарядов, и ее применение для оптимизации подвижной фазы // *Сорбционные и хроматографические процессы.* 2018. Т. 18. № 1. С. 15.
55. *Долгоносов А.М.* Критерий выбора неподвижных фаз для повышения производительности хроматографического анализа // *Журн. аналит. химии.* 2019. Т. 74. № 4. С. 279.

56. Руденко Б.А., Руденко Г.И. Высокоэффективные хроматографические процессы: В 2-х тт. М.: Наука, 2003. Т. 1. 425 с.
57. Kaiser R. Neuere Ergebnisse zur Anwendung der Gas-Chromatographie // Z. Anal. Chem. 1962. V. 189. P. 1.
58. Thermo Scientific (DIONEX). Specification Sheet: IonPac AS14A Anion-Exchange Column <https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/056901#/056901> (01.04.21).
59. Прудковский А.Г. Асимптотика моментов решения линейной неэрмитовой системы уравнений высокоэффективной колоночной хроматографии // Доклады АН. 2013. Т. 453. № 4. С. 373.
60. Прудковский А.Г. Динамическая карта хроматографической системы как инструмент исследования переменных процессов в высокоэффективной жидкостной хроматографии // Вычислительные методы и программирование. 2013. Т. 14. Разд. 1. С. 390.
61. Долгоносов А. М., Прудковский А. Г. Метод обратимых вариаций для оптимизации градиентной ионной хроматографии // Доклады АН. 2013. Т. 449. № 3. С. 295.
62. Долгоносов А.М., Прудковский А.Г. Приближение слабого градиента в теории градиентной ионной хроматографии // Сорбционные и хроматографические процессы. 2020. Т. 20. № 5. С. 572.
63. Долгоносов А.М. Математическое моделирование хроматографии в проблеме повышения селективности анализа / Тезисы докладов IV Всероссийской конференции “Аналитическая хроматография и капиллярный электрофорез”. Краснодар, 27 сентября–3 октября 2020 г. С. 107. Презентация секционного доклада выложена по адресу: <https://www.grompiac.com/presentations> (01.04.21).