

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
УСПЕХИ ХИМИИ

ВЫПУСК 4
МОСКВА

АПРЕЛЬ— 1986

ТОМ LV

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 1932 ГОДУ
ВЫХОДИТ 12 РАЗ В ГОД

УДК 539.194

КОМПЬЮТЕРНАЯ ХИМИЯ

Овчинников А. А., Болдырев А. И.

Изложено состояние, проблемы и перспективы новой области химии — компьютерной химии, связанной с применением компьютеров при решении химических задач. Рассмотрено применение компьютеров в квантовой химии, в теории растворов, при поиске новых лекарственных препаратов, при идентификации химических соединений по спектроскопическим данным, при разработке путей синтеза новых химических соединений. На конкретных примерах показан уровень решаемых задач в указанных выше областях компьютерной химии.

Библиография — 64 ссылок.

Оглавление

I. Введение	539
II. Квантовая химия	540
III. Моделирование растворов	046
IV. Молекулярный дизайн лекарственных препаратов	547
V. «Искусственный химический интеллект»	549
VI. Перспективы развития компьютерной химии	552

I. ВВЕДЕНИЕ

Сегодня мы являемся свидетелями крупнейшей революции, происходящей в естественных науках, которая связана с широким внедрением компьютеров во все области этих наук, как экспериментальные, так и теоретические. Особенно бурно этот процесс происходит в последние десять лет, когда производство быстродействующих компьютеров значительно возросло и практически для всех заинтересованных исследователей стал возможен доступ к мощным компьютерам. Наиболее важным следствием внедрения компьютеров в естественные науки является возникновение новых направлений в этих науках. Так в физике, наряду с экспериментальной и теоретической физикой появилась компьютерная физика, в химии — компьютерная химия¹. По-видимому, недалеко то время, когда можно будет говорить о компьютерной биологии. Если до последнего времени существовало два способа получения знаний — либо ставя эксперименты, либо создавая теорию, то сегодня можно говорить о возникновении третьего способа, связанного с применением компьютеров.

Изучение физических и химических свойств молекул, атомов, радикалов и ионов в газовой, жидкой и твердой фазах с помощью компьютера составляет предмет компьютерной химии. К настоящему времени уже накоплен некоторый опыт в решении этих задач с помощью компьютеров, и в предлагаемом обзоре мы коротко охарактеризуем уровень задач, решаемых сегодня методами компьютерной химии, обсудим успехи, проблемы и перспективы этой области науки.

¹ В настоящее время уже издается ряд международных журналов (Computers and Chemistry, Journal of Computational Chemistry, Journal of Chemical Information and Computer Sciences), посвященных компьютерной химии.

II. КВАНТОВАЯ ХИМИЯ

Компьютерная квантовая химия составляет наиболее развитый раздел компьютерной химии. Квантовые химики одни из первых начали использовать компьютеры в своих исследованиях; благодаря этому сегодня квантовые химики, занимающиеся расчетами, как правило, имеют высокую квалификацию программистов, а квантово-химические программы являются одними из самых сложных среди научно-технических программ², наряду с программами ядерной физики и программами для расчета траекторий космических аппаратов.

Необходимость использования компьютеров в квантовой химии обусловлена тем, что хотя уравнение Шредингера известно более 50 лет, тем не менее аналитически его удалось решить лишь для самых простых случаев — атома водорода и молекулярного иона H_2^+ . Успех квантово-химических расчетов связан с использованием целого ряда приближений при решении уравнения Шредингера. Тем не менее, даже получаемые приближенные уравнения для сколько-нибудь сложных атомов и молекул удается решить только с помощью компьютеров. Наиболее последовательными в квантовой химии являются неэмпирические (или *ab initio*) методы. Под этим термином понимают достаточно широкий набор приближенных методов решения уравнения Шредингера для атомов и молекул. Латинский термин «*ab initio*», который на русский язык можно перевести как «с начала», не случайно нашел широкое применение во всех языках для обозначения этих расчетных методов, поскольку подчеркивает, что *ab initio* методы не используют никаких дополнительных экспериментальных данных (потенциалы ионизации, энергии атомизации и т. п.), кроме фундаментальных физических постоянных (скорость света, постоянная Планка, заряды, массы ядер и электронов), и получены на основе уравнения Шредингера через введение ряда физически оправданных приближений. Последовательно отказываясь от этих приближений, можно увеличивать строгость и точность этих расчетов.

Простейший вариант *ab initio* подхода заключается в решении системы уравнений Хартри — Фока — Рутана (ХФР):

$$\sum_{\nu=1}^n c_{i\nu} (F_{\mu\nu} - \epsilon_i S_{\mu\nu}) = 0, \text{ где } \mu = 1 \dots n \quad (1)$$

В этом подходе волновая функция берется в виде детерминанта Слейтера, и используется разложение базисных молекулярных делокализованных орбиталей (МО) по одноцентровым атомным орбиталям (АО) и приближение самосогласованного поля:

$$\Psi^{\text{MO}} = \sum_{\mu=1}^n c_{\mu} \Phi_{\mu} \quad (2)$$

В настоящее время имеются уже десятки неэмпирических программ, реализующих метод ХФР. Среди зарубежных программ это GAUSSIAN, HONDO, IBMOL, POLYATOM, MOLECULE, DISCO и другие, среди советских можно отметить программы SPUSH (МГУ), КВАНТ (ИОХ АН СССР) и другие.

Сейчас трудно точно оценить, какие самые большие молекулярные системы доступны для расчетов по методу ХФР. Даже на миникомпьютерах типа NORD-500 возможны достаточно точные расчеты молекул типа C_6F_6 [2]. Естественно, что на больших компьютерах возможности расчетов существенно больше, и уже проведены расчеты молекулы $Fe(C_5(CH_3)_5)_2$ [3], содержащей уже 51 атом и 176 электронов, комплекса порфиринового кольца с атомом Fe и адсорбированной на нем молекулы аммиака [4], кластера из 13 атомов меди [5].

² Например, программа GAUSTAN-80 состоит из 100 тысяч операторов на ФОРТРАНЕ [1].

В предельном случае, когда базисный набор АО будет полным, можно таким методом получить точную хартри-фоковскую полную энергию молекулы, которая является достаточно хорошим приближением к точному нерелятивистскому значению (составляет $\geq 99,9\%$ точной величины). Однако оставшаяся погрешность сопоставима с энергиями химических связей, и поэтому метод ХФР плохо описывает энергию разрыва химических связей. Хорошо известен пример с энергией диссоциации молекулы F_2 , где метод ХФР дает отрицательную величину. Тем не менее, большое число молекулярных характеристик получается в расчетах по методу ХФР с удовлетворительной точностью. Как показывает опыт расчетов нескольких сот молекул, ионов и радикалов, в таком подходе, как правило, рассчитанные равновесные межъядерные расстояния отличаются от экспериментальных значений на 0,02–0,05 Å; валентные углы — на 1–3°; силовые постоянные — на 10–15%; частоты колебаний — на 5–10%; энергии изодесмических реакций, в которых сохраняется число связей (например, $HCCN + H_2 \rightarrow H_2CCH_2$) — на 5–10 ккал/моль; барьеры внутримолекулярных перегруппировок — на 2–5 ккал/моль; валентные потенциалы ионизации — на 1–2 эВ; дипольные моменты — на 0,2–0,5 Д [6–8]. Как видно из этих данных, метод ХФР вполне пригоден для полуколичественных оценок многих молекулярных характеристик. И, хотя стоимость расчетов по методу ХФР все еще велика, но учитывая, что в результате расчетов получается большое число молекулярных характеристик, которое недоступно одновременно ни одному экспериментальному методу, такие расчеты могут быть оправданы и экономически.

Вторая группа расчетных *ab initio* методов, получивших особенно бурное развитие за последние пять лет, позволяет в принципе получить практически точное решение нерелятивистского уравнения Шредингера. В этих методах учитывается энергия корреляции электронов, которая равна разнице между хартри-фоковской и точной нерелятивистской адабатической энергией молекулы. На сегодняшний день разработан широкий набор таких методов, приспособленных как для решения конкретных задач, типа расчета потенциалов ионизации и сродства к электрону (метод функций Грина, метод уравнений движения и т. д.), так и более общих расчетных методов для расчета полной энергии и волновой функции (метод конфигурационного взаимодействия, метод многоконфигурационного самосогласованного поля, теория возмущений).

Наиболее часто для учета энергии корреляции электронов в *ab initio* расчетах используется метод конфигурационного взаимодействия (КВ) [9–11], в котором полная волновая функция записывается в виде линейной комбинации слайтеровских детерминантов, отвечающих разным электронным конфигурациям:

$$\Psi_{\text{полн}} = \sum_{k=1}^M a_{kl} \Phi_k \quad (3)$$

где M — число учитываемых конфигураций. Задача расчета сводится к решению на компьютере следующей системы уравнений:

$$\sum a_{kl} (H_{kl} - E_l \delta_{kl}) = 0 \quad (4)$$

В расчетах по методу КВ используется несколько подходов при выборе учитываемых конфигураций. Один из подходов ограниченного КВ разложения (3) основан на том, что коэффициенты a_{kl} оцениваются по теории возмущений. Затем в разложении (3) оставляют только такие детерминанты, у которых коэффициенты a_{kl} больше некоторой величины. В таком подходе удается отобрать наиболее существенные конфигурации и, используя не очень большие разложения, учитывать большую часть энергии электронной корреляции [11]. Широко применяется и другой подход, в котором учитывается полный набор конфигураций какого-либо типа, например, одно- и двухкратно возбужденные (КВ-ОД), или только двухкратно возбужденные (КВ-Д) [12]. Такой способ уч-

та энергии корреляции использует тот факт, что корреляция электронов носит, в основном, парный характер. Действительно, в расчетах КВ-ОД и КВ-Д удается учесть 85—95% валентной корреляции. В настоящее время известно большое число программ, использующих метод КВ; первый подход реализован, например, в программе SPUSH (МГУ), а второй — в GAUSSIAN-80.

Другой широко используемый метод учета энергии корреляции электронов — теория возмущений (ТВ) [12—14]. Этот подход основан на том, что решение точного уравнения Шредингера

$$H\Psi = E\Psi$$

ищется на основе известных решений уравнения Шредингера

$$H^{(0)}\varphi^{(0)} = E^{(0)}\varphi^{(0)}$$

с модельным гамильтонианом $H^{(0)}$, который отличается от точного на малое возмущение W . Волновую функцию Ψ и энергию E ищут в виде рядов:

$$\Psi = \varphi^{(0)} + \varphi^{(1)} + \varphi^{(2)} + \dots$$

$$E = E^{(0)} + E^{(1)} + E^{(2)} + \dots$$

В квантовохимических расчетах за $H^{(0)}$ — выбирают хартри-фока-рутавский гамильтониан, а за возмущение W — оператор, описывающий электронную корреляцию:

$$W = \sum_{i>j} \frac{1}{r_{ij}} - \sum_{i>j} (2J_{ij} - K_{ij})$$

При таком выборе $H^{(0)}$ и W исчезает $E^{(1)}$, т. е. первая поправка к электронной энергии молекулы, и первый не равный нулю вклад дает второй порядок ТВ (энергия $E^{(2)}$).

Для записи вкладов в энергию от каждого порядка ТВ можно воспользоваться диаграммным представлением, которое оказалось очень удобным для составления алгоритмов соответствующих программ. Благодаря этому сразу в нескольких лабораториях мира были созданы программы, учитывающие полностью четыре порядка ТВ. Это — программа POLYCOR, разработанная в Братиславском университете (ЧССР); в состав программы GAUSSIAN-82, разработанной в Карнеги-Мелонском университете (США) также входит соответствующий комплекс программ. Представляет интерес проследить, как быстро убывают члены ряда ТВ. В табл. 1 приведены поправки к полной энергии молекул LiBH_4 и Li_2BeH_4 за счет второго, третьего и четвертого порядков ТВ. Заметим, для этих молекул можно было бы ожидать медленного убывания членов ряда ТВ из-за квазивырождения $2s$ - и $2p$ -оболочек атомов Ве и В. Тем не менее, как видно из табл. 1, члены ряда ТВ быстро убывают. Для молекул LiBH_4 и Li_2BeH_4 вклад от второго порядка ТВ дает 90—95% валентной энергии корреляции, а как показывают расчеты молекул HF , H_2O и BH [16, 17], сумма вкладов от второго, третьего и четвертого порядков ТВ учитывает 98—99% валентной энергии корреляции. Следует подчеркнуть, что для молекул, имеющих низколежащие возбужденные состояния, ряд ТВ может расходиться, как например, это имеет место для молекулы C_4 [18].

Не имея возможности остановиться на других методах учета энергии корреляции электронов, рассмотрим коротко, какие новые возможности представляют *ab initio* методы с учетом электронной корреляции для количественных расчетов молекулярных характеристик.

Потенциалы ионизации. В работе [19] суммированы итоги расчетов потенциалов ионизации (ПИ) методом функций Грина и сделан вывод, что максимальная погрешность в рассчитанных ПИ лежит между 0,1 и 0,25 эВ в зависимости от используемого в расчетах базиса. В качестве типичного примера в табл. 2 приведены рассчитанные и экспериментальные значения ПИ молекулы этилена.

Таблица 1
Вклады в полную энергию молекул LiBH_4 и Li_2BeH_4 от различных порядков ТВ [15]*

Молекула	$E_{\text{ХФР}}$, а. е.	$E^{(2)}$, а. е.	$E^{(3)}$, а. е.	$E^{(4)}$, а. е.
LiBH_4	-34,4535	-0,1379	-0,0211	-0,0068
Li_2BeH_4	-31,8522	-0,0787	-0,0178	-0,0063

* Базис ДЭ + П + Д.

Таблица 2

Рассчитанные * и экспериментальные значения ПИ (эВ) молекулы этилена [20]

Симметрия MO	Расчет	Эксперимент
$1b_{2u}$	10,44	10,54
$1b_{2g}$	13,04	12,85
$2a_g$	14,70	14,66
$1b_{3u}$	16,07	15,87
$1b_{1u}$	19,44	19,23

* Время расчета одного ПИ методом функций Грина на компьютере IBM 360/91 составляет всего 4—5 мин.

Таблица 3

Энергия электронных переходов (эВ) в молекуле *транс*-бутадиена [21]

Симметрия состояния	Расчет *	Эксперимент
3B_u	3,31	3,2; 3,22; 3,3
3A_g	4,92	4,93; 4,9; 4,8
1B_g	6,20	6,22
1A_u	6,53	
1B_u	6,67	
2A_u	6,72	
2A_g	7,02	7,06
2B_g	7,29	7,328
3A_g	7,53	7,481

* Расчет методом КВ с учетом всех валентно-возбужденных конфигураций.

Энергии электронных переходов. Для расчета энергии электронных переходов используется чаще всего либо стандартный метод КВ, либо метод КВ на нескольких исходных конфигурациях (КВ-НИК). Как и для ПИ, здесь ошибка в определении энергии вертикальных электронных переходов не превышает 0,1—0,2 эВ, и фактически находится в пределах погрешности их экспериментального определения. В качестве примера в табл. 3 приведены рассчитанные энергии электронных переходов для молекулы *транс*-бутадиена.

Энергии диссоциации. Известно, что наибольшую трудность для *ab initio* расчетов представляет определение энергии диссоциации молекул с точностью, равной точности эксперимента. В табл. 4 приведены энергии диссоциации некоторых молекул, для которых метод ХФР вносит большие погрешности; однако, как видно из табл. 4, учет энергии корреляции в рамках ТВ уменьшает погрешности в рассчитываемых энергиях диссоциации этих молекул до ~5 ккал/моль. Эти результаты показывают, что для малых молекул, особенно для радикалов, ионов и других активных химических частиц, для которых экспериментальные исследования сопряжены со значительными трудностями, машинный расчет может быть альтернативным подходом при определении энергии диссоциации молекул.

Частоты колебаний. На современном уровне точности расчетов колебательных частот можно надеяться на получение результата с погрешностью 1—2%. В табл. 5 приведены фундаментальные частоты молекулы воды, рассчитанные методом КВ на нескольких конфигурациях.

Равновесные геометрические параметры. Учет энергии корреляции позволяет повысить точность определения рассчитываемых геометрических параметров до 0,01 Å для межъядерных расстояний и до 0,1° для валентных углов. Такая точность определения этих величин сопоставима или даже выше точности определения этих величин для молекул, радикалов и ионов, включающих более двух атомов.

Таблица 4

Рассчитанные и экспериментальные значения энергии диссоциации (ккал/моль) молекул H_2 , N_2 и NH_3 [22]

Метод *	$H_2 \rightarrow 2H$	$N_2 \rightarrow 2N$	$NH_3 \rightarrow N + 3H$
ХФР	83,7	114,8	200,8
ХФР + ТВ(2)	103,7	231,2	290,5
ХФР + ТВ(2-3)	107,2	207,7	288,1
ХФР + ТВ(2-4)	108,1	223,6	292,4
Эксперимент	109,4	228,4	297,3

* Здесь ТВ(2), ТВ(2-3), ТВ(2-4) — поправки от энергии корреляции, рассчитываемые в рамках теории возмущений, включающей второй, второй и третий, второй, третий и четвертый порядки соответственно.

Таблица 5

Рассчитанные и экспериментальные фундаментальные частоты колебаний (см^{-1}) * молекулы H_2O [23]

Метод определения	ν_2	ν_1	ν_3
Расчет МК — КВОД *	1623	3667	3752
Эксперимент	1595	3657	3756

* Метод конфигурационного взаимодействия, на основе многоконфигурационной исходной функции.

Высокая точность *ab initio* расчетов многих молекулярных характеристик сделала их мощным независимым от эксперимента инструментом изучения молекул, и применение этих методов существенно расширяет наши представления. Приведем только два примера. В химии одним из незыблемых постулатов является представление о том, что максимальная валентность углерода равна четырем, и, следовательно, с одновалентными лигандами его максимальное координационное число равно четырем. Однако в 1982—1983 гг. Шлоером с сотр. [24, 25] с помощью *ab initio* расчетов было предсказано существование стабильных молекул CLi_5 и CLi_6 . В своих равновесных конфигурациях эти молекулы имеют структуру правильной тригональной бипирамиды и октаэдра соответственно. Кроме того, на основании неэмпирических расчетов Шлоер и сотр. сделали вывод о стабильности по отношению к мономолекулярной диссоциации гиперлитиевых молекул NLi_5 , OLi_5 , NLi_4 , OLi_4 , FLi_4 , OLi_3 , FLi_3 и FLi_2 , а также гипернатриевых молекул ONa_3 и ONa_4 [24—26]. Существование некоторых из этих молекул подтверждено экспериментальными исследованиями. Так при взаимодействии CCl_4 с атомами лития в газовой фазе при высоких температурах масс-спектрометрически была обнаружена молекула CLi_5 . При диффузии атомов лития через графитовую мембрану масс-спектрометрически зафиксированы CLi_6 и CLi_5 . Также с помощью масс-спектрометрии обнаружены OLi_5 , OLi_4 , ONa_3 и ONa_4 (см. подробнее [25]). Теоретически предсказанное открытие этого нового класса гиперлитиевых и гипернатриевых молекул расширяет наши представления о возможных валентных состояниях и координационных числах атомов в молекулах.

Неэмпирические расчеты потенциальных поверхностей большого числа структурно нежестких молекул продемонстрировали ограниченность наших представлений о молекулярной структуре. Дело в том, что современные представления о строении молекул являются сложным конгломератом квантовых и классических представлений. Если для описания электронной подсистемы молекулы, с момента возникновения квантовой механики, представление о волновых функциях быстро вошло в химию, то для ядерной подсистемы и по сегодняшний день сохранено в значительной степени классическое описание. Для этого имеются объектив-

ные причины: и прежде всего, это гораздо большая масса ядер и форма потенциальных поверхностей (ПП) многих молекул, где равновесной конфигурации отвечает глубокий минимум на ПП (в этом случае для описания структуры молекулы достаточно области одного минимума на ПП). Для низших колебательных уровней таких молекул хорошей моделью является квазижесткая модель жесткий ротатор — гармонический осциллятор. Эта модель молекулы позволяет сохранить все классические представления о длине, энергии и силовой постоянной химической связи и деление всех взаимодействий на валентные и невалентные. Для квазижестких молекул амплитуды колебаний ядер малы по сравнению с длинами химических связей, и переход от классической шаро-стержневой или шаро-пружинной модели к квантовой путем введения функций ядерной плотности не приведет к сколько-нибудь существенной модификации классических представлений.

Тем не менее ясно, что квантовая природа ядер должна проявляться в молекулярной структуре и для большого числа задач переход к функциям ядерной плотности необходим. Можно указать несколько областей, где для описания структуры необходимо ввести представление о функциях ядерной плотности. Прежде всего, это высоковозбужденные колебательные состояния и «активированные» или «переходные» комплексы в реакциях. Наконец, существует большой класс молекул, для которых уже для низших колебательных уровней подход, где ограничиваются одним минимумом на ПП, недостаточен. Это так называемые структурно нежесткие или политопные молекулы, на ПП которых имеется по крайней мере несколько минимумов, близких по энергии и разделенных малыми барьерами. Такие молекулы известны с 30-х годов; к ним относятся органические молекулы, в которых возможны заторможенные вращения вокруг одинарных связей, амины, в которых происходит инверсия, пентакоординационные молекулы MX_5 , в которых происходит псевдовращение и т. д. Однако в этих молекулах «движения» большой амплитуды происходят между валентно-несвязанными атомами, и, следовательно, не нарушается классическое деление взаимодействий на валентные и невалентные.

Неэмпирические расчеты ПП для десятков молекул показали [27], что в молекулах возможны движения большой амплитуды (порядка длины химической связи) и для валентно-связанных, с классической точки зрения, атомов. В качестве примеров можно назвать движения катионов Li^+ , Na^+ , K^+ вокруг анионов CN^- , BN^- , BF_4^- [28—33], перегруппировки с внутримолекулярным разрушением анионов в солях Li_2BeH_4 , Li_2BeF_4 [34, 35]; внутримолекулярное движение катионов H^+ вдоль углеродных скелетов карбокатионов [36] и анионов H^- вдоль бериллиевых и борных скелетов бериллогидридов и борогидридов [37]. Для описания таких молекул необходимо включать в рассмотрение большие области ПП вдоль «нежестких» координат. В колебательных спектрах поглощения линии будут расщеплены за счет туннелирования через малые барьеры [38], а колебательные состояния этих молекул нужно классифицировать по неприводимым представлениям либо полных перестановочно-инверсионных групп, либо их подгрупп. На температурных кривых термодинамических функций структурно-нежестких молекул будут наблюдаться перегибы, и для расчета термодинамических функций нельзя использовать модель жесткий ротатор — гармонический осциллятор. Но наиболее необычным проявлением структурной нежесткости молекул следует признать наличие большего числа максимумов функции ядерной плотности, чем число атомов в молекуле, что невозможно описать в рамках классических представлений.

Приведенные примеры показывают, что компьютерная квантовая химия предлагает альтернативный подход в изучении молекул и позволяет открывать новые классы молекул, глубже понимать строение молекул и получать численные значения молекулярных характеристик.

III. МОДЕЛИРОВАНИЕ РАСТВОРОВ

Как показано выше, квантовая химия газовых молекул уже фактически достигла уровня машинного эксперимента. Однако большинство химических реакций происходит в растворе, а учет эффектов сольватации представляет очень сложную задачу, и здесь вновь существенный прогресс достигнут за счет использования компьютеров.

Несколько подходов получили развитие в теории растворов. Наиболее последовательный подход заключается в расчете одним из квантохимических методов, описанных в предыдущем разделе, растворенной молекулы, окруженной максимально возможным числом молекул растворителя. Этот подход называют супермолекулярным [39], но очевидно, что его реализация сталкивается с большими вычислительными трудностями, хотя для сравнительно простых молекул такие расчеты и выполняют.

Для изучения растворов сложных органических и биологических молекул применяют приближенные подходы: метод прямой оптимизации [40], метод молекулярной динамики [41, 42], метод Монте-Карло [43, 44] и другие. Из-за небольшого объема статьи мы ограничимся только рассмотрением описания структуры и термодинамики растворов методом Монте-Карло, получившим широкое распространение в последние годы.

Техника Монте-Карло (МК) — это метод оценки значения многомерных интегралов с помощью случайных чисел. Таким многомерным интегралом является средняя энергия жидкой системы, полученная усреднением значений по каноническому ансамблю. Кинетическая энергия известна, а для нахождения потенциальной энергии $v(q_1 \dots q_n)$ необходимо вычислить ее среднее значение:

$$\langle v \rangle = \int v(q_1 \dots q_n) p(q_1 \dots q_n) dq_1 \dots dq_n \quad (5)$$

где

$$p(q_1 \dots q_n) = \frac{\exp[-v(q_1 \dots q_n)/kT]}{\int \exp[-v(q_1 \dots q_n)/kT] dq_1 \dots dq_n} \quad (6)$$

Потенциал взаимодействия между n молекулами можно представить в следующем виде:

$$V = \sum v(ij) + \sum v(ijk) + \dots + \sum v(ij \dots n) \quad (7)$$

В реальных расчетах в разложении (7) оставляют только первую сумму.

Параметры парного потенциала можно определить либо из *ab initio* расчетов, либо из экспериментальных данных. Первый путь представляется более эффективным, поскольку *ab initio* расчеты позволяют изучать взаимодействие молекул при любых ориентациях, тогда как экспериментальная информация относится к равновесным конфигурациям. Автор работы [39] рассмотрел 50 классов атомов (Н, С, О, N и некоторых других наиболее часто встречающихся в органических и биологических молекулах атомов) в зависимости от того, в каком валентном состоянии и в каком окружении находится данный атом. Для этих классов атомов он определил параметры атом-атомных потенциалов на основании своих *ab initio* расчетов; эти параметры наиболее часто используются в расчетах по методу МК.

Исследование структуры и термодинамики растворов по методу МК сводится к генерации случайным образом конфигураций молекул растворителя вокруг растворенной молекулы, которую помещают в начало координат. Чтобы достичь статистически достоверной информации, нужно перебрать $\sim 10^9$ конфигураций, однако многие из них энергетически невыгодны и, следовательно, очень маловероятны. Для исключения таких конфигураций используют технику марковских цепей, отбирающую конфигурации с учетом распределения Гиббса. Очевидно, что чем боль-

ше молекул растворителя включено в рассмотрение, тем более достоверную информацию можно получить об эффектах сольватации. В имеющихся на сегодняшний день расчетах, как правило, учитывается от 100 до 500 молекул воды.

Одной из первых систем, исследованных *ab initio* методом МК, была вода [45]. Эти расчеты показали, что *ab initio* рассчитанная функция радиального распределения атомов кислорода воды, найденная без использования каких-либо эмпирических данных, хорошо согласуется с экспериментальной кривой (рис. 1). Средняя энергия взаимодействия молекулы с остальными молекулами в расчетах по методу МК составляет ~ 7 ккал/моль. Кроме чистой воды, были изучены водные растворы соли LiF [46, 47], глицина, некоторых аминокислот и других биологически важных молекул [39]. Метод МК применялся для изучения гидратации даже такой сложной молекулы как ДНК; в этих расчетах фрагмент двойной спирали ДНК погружали в гидратную оболочку из 477 молекул воды [39].

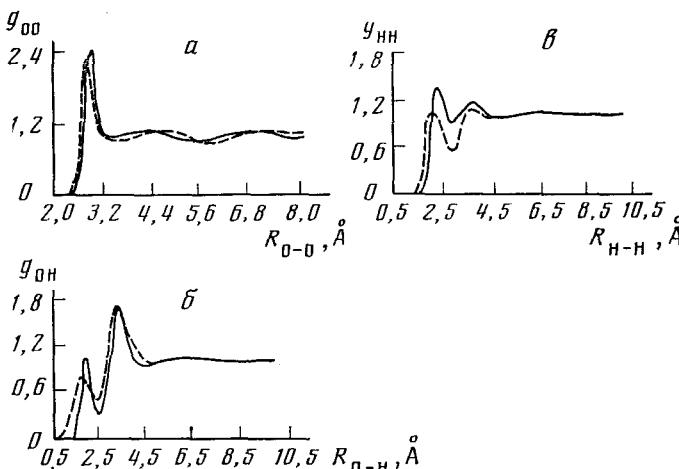


Рис. 1. Сравнение экспериментальных (сплошная линия) и *ab initio* (пунктирная линия) рассчитанных функций радиального распределения: *a* — g_{OO} , *б* — g_{OH} , *в* — g_{HH} [45]

В рамках метода МК изучалось влияние сольватации на таутомерию 4-гидроокиси пиридина и 4-пиридона [48]. В этих расчетах, в которых использовали потенциалы Клементи и учитывали 110 молекул воды, было найдено, что энергия сольватации 4-пиридона на ~ 5 ккал/моль больше, чем 4-гидроокиси пиридина, что совпадает с экспериментальной величиной (~ 5 ккал/моль). Конечно, не следует переоценивать такое хорошее совпадение рассчитанных и экспериментальных величин, поскольку 110 молекул воды — это не так много для надежного моделирования сольватации этих молекул. Отметим, что метод МК позволяет изучать влияние температуры на структуру и термодинамику растворов [44].

Очень интересным направлением в теории растворов является комбинация методов супермолекулы и Монте-Карло, где с помощью метода МК определяют геометрическую структуру сольватной оболочки, а квантовохимический расчет позволяет определить влияние сольватации на электронную структуру растворенной молекулы, которая в свою очередь влияет на электронную структуру молекул растворителя.

IV. МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДИЗАЙН ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Большие успехи в медицине, достигнутые за последние десятилетия, в значительной степени обязаны синтезу новых высокоеффективных лекарственных препаратов. Однако для того, чтобы новый лекарственный

препарат вошел в практическую медицину, необходимо синтезировать и испытать на физиологическую активность ~20 тысяч химических соединений, что требует до 7—10 лет работы исследователей и больших финансовых затрат. Использование компьютерного молекулярного дизайна новых химических соединений позволяет преодолеть эти трудности и открывает большие возможности для целенаправленного поиска лекарственных препаратов.

Суть нового подхода состоит в том, что физиологическое действие лекарственного препарата связывают с его стереоспецифическим взаимодействием с рецептором, которое может быть гидрофобным или типа образования водородной связи активного фрагмента молекулы (фармакофора) лекарства с биологически важным центром рецептора. Поэтому на молекулярном уровне задача сводится к выделению активных и токсичных фрагментов молекулы лекарства и определению (путем рассмотрения как ближайшего, так и дальнего окружения) такого оптимального химического состава и структуры этой молекулы, чтобы полезное взаимодействие между фармакофором и рецептором было наиболее благоприятным, а токсичные фрагменты, по возможности отсутствовали. Выделение таких активных и токсичных фрагментов можно осуществить на основе сравнения величин полезной биологической активности и токсичности для большого числа соединений, в которых последовательно замещаются отдельные фрагменты.

После проведения этого этапа исследований задачу об увеличении физиологического действия и уменьшения токсичности препарата можно решать несколькими способами. Из них наиболее последовательным путем является прямой неэмпирический квантовохимический расчет электронной структуры комплекса различных производных исходной молекулы с моделью рецептора. Результаты таких расчетов могут быть использованы для сопоставления, например, с прочностью водородной связи между активным центром препарата и рецептором, что могло бы послужить основанием для выбора молекул с наибольшим физиологическим действием. Однако такой подход все еще требует значительных вычислительных усилий в случае сложных биологически важных молекул, и поэтому пока используют другие, более простые методы.

Обычно как строение рецептора биологически активных соединений данного ряда, так и механизм их взаимодействия априорно неизвестны и подлежат определению наряду с выявлением фармакофора молекулы и установлением его оптимального пространственного и электронного строения. Необходимым условием решения этой задачи является наличие обширного экспериментального материала, отражающего связь структуры с биологической активностью изучаемых химических соединений. Молекулы биологически активных веществ конформационно лабильны, поэтому важным этапом этих исследований должно быть определение биологически активных конформаций, в которых возможно взаимодействие с рецептором. Отбор полного числа низкоэнергетических конформаций каждой изучаемой молекулы может быть найден как методами полуэмпирической квантовой химии, так и на основе модельных силовых полей, параметры которых определяют либо эмпирически, либо на основе неэмпирических расчетов простых молекул. В рассматриваемой области наибольшее распространение среди теоретических методов конформационного анализа получил метод атом-атомных потенциалов, который в настоящее время позволяет изучать достаточно сложные молекулы (например, олигопептиды).

Биологически важные конформации молекул содержат информацию о топографии рецептора, и поэтому могут быть использованы для целенаправленного поиска новых соединений с высоким сродством к рецептору. Помимо пространственного строения фармакофора, можно оптимизировать его электронную структуру.

Один из таких методов сводится к расчету поверхности электростатического потенциала изолированной молекулы в предположении, что величина электростатического потенциала отражает способность актив-

ного центра лекарственной модели к образованию водородной связи. Этот подход требует предварительного выполнения квантохимического расчета, который, однако, проводится только для изолированной молекулы. Программы для расчета электростатического потенциала к настоящему времени разработаны и включены в комплексы программ как неэмпирических, так и полуэмпирических (типа CNDO, MNDO/3, MNDO и т. п.) методов расчета.

Таким образом, задача об анализе биологической активности молекулы лекарства сводится к определению наиболее устойчивой конформации молекулы, в которой находящиеся в активном центре атомы доступны для взаимодействия, а окружение комплементарно с соответствующими атомами рецептора. Соответствующие программы разработаны и уже широко применяются для решения конкретных задач. Мы приведем ниже несколько примеров успешного целенаправленного поиска лекарственных препаратов с помощью изложенных выше методов.

Одним из известных примеров является цикл теоретических исследований, на основе которых был получен препарат, аналогичный по физиологическому воздействию соматостатину, но имеющий более длительный срок активного действия. Напомним, что соматостатин увеличивает восприимчивость к инсулину у больных, страдающих диабетом, однако природные молекулы соматостатина недолго сохраняют свою физиологическую активность в теле человека. Группа исследователей под руководством Вебера [49], используя метод молекулярного моделирования, проанализировала ряд конформаций соматостатина и с помощью машинной графики выделила активную часть молекулы. Затем в машинном эксперименте из соматостатина было удалено девять аминокислот, и тем самым удалось стабилизировать структуру, наиболее комплементарную, по мнению Вебера, с соответствующими атомами рецептора. Когда эта рассчитанная молекула была синтезирована в лаборатории и проверили действие этого препарата на животных, то оказалось, что новый препарат, сохранив физиологическую активность природного гормона, в 40 раз дольше сохранял свою активность в теле живого организма.

Другой пример — теоретическое исследование сердечных глюкозидов, используемых в медицине для компенсации сердечной недостаточности. Глюкозиды в терапевтических дозах повышают силу сокращений миокарда, замедляют частоту сокращений сердца и уменьшают возбудимость миокарда. Большим недостатком используемых сейчас сердечных глюкозидов является их высокая токсичность, на преодоление которого направлены значительные усилия исследователей. В работах [50, 51] методом атом-атомных потенциальных функций проведен полный теоретический конформационный анализ 46 кардиостероидов с известной биологической активностью и разнообразных моносахаридных остатков соответствующих моногликозидов. На основании этих расчетов были определены биологические активные конформации сердечных гликозидов, что позволило понять пространственное строение дигиталис-рецептора и механизм гликозид-рецепторного взаимодействия, а также предсказать ряд конфигураций лекарственных молекул, которые должны обладать повышенным сродством к рецептору. Эти исследования могут послужить основой для целенаправленного синтеза новых высокоэффективных препаратов.

Успехи компьютерного молекулярного дизайна в разработке новых эффективных лекарственных препаратов позволяют надеяться, что использование компьютеров внесет свой вклад и в разработку противоопухолевых препаратов.

V. «ИСКУССТВЕННЫЙ ХИМИЧЕСКИЙ ИНТЕЛЛЕКТ»

По мере все более широкого использования компьютеров пришло понимание того, что компьютер может конкурировать с человеком даже в тех областях, которые традиционно относились к интеллектуальным.

Можно выделить две такие области в химии, где уже можно говорить в некотором смысле о создании «искусственного химического интеллекта». Во-первых, это задачи, связанные с распознаванием структуры молекулы на основании имеющихся спектроскопических экспериментальных данных. Во-вторых, это задачи разработки стратегии синтеза сложных органических молекул.

Развитие химии и особенно применение физических методов изучения молекулярной структуры за последние десятилетия привели к информационному взрыву. Чаще всего оказывается намного проще провести синтез соединения, чем идентифицировать его. Один из путей решения сложной проблемы идентификации нового соединения состоит в распознавании химического соединения с помощью сопоставления его спектра с имеющимся в литературе. Но, поскольку в мире накоплена информация о спектрах уже свыше 100 тысяч органических и неорганических соединений и количество этой информации возрастает, то реально такое сопоставление эффективно может выполнить только компьютер. Такие атласные компьютерные распознавательные системы химических соединений уже разработаны Колтюгом и сотрудниками и эксплуатируются в течение ряда лет в Сибирском отделении АН СССР [52, 53].

В другом подходе при идентификации соединения по спектрам молекулу представляют в виде совокупности отдельных структурных фрагментов, таких как ароматические кольца, метильные радикалы, аминные группы и т. д., которые обладают характерными спектральными признаками. В каждом конкретном спектре идентифицируемого соединения выделяют признаки, которые считают характеристичными. После выделения таких характеристических спектральных признаков каждому из них ставится в соответствие набор конкурирующих структурных фрагментов. Далее для любого допустимого набора фрагментов строятся все возможные молекулярные структуры, удовлетворяющие брутто-формуле и требованиям классической теории валентности. Из всех найденных выше структур дальнейший отбор ведут уже по спектральным параметрам, которые рассчитывают, например для ИК-спектров, исходя из силовых полей фрагментов. Сведения об экспериментальных спектральных параметрах фрагментов хранятся в компьютере, в библиотеке стандартных фрагментов. Близость рассчитанного спектра какой-то структуры к экспериментальному спектру идентифицируемой молекулы и дает основание сделать вывод о правильности распознавания ее строения. Очевидно, что если в процессе идентификации используют несколько спектральных методов, таких как масс-, ИК-, КР-, ЯМР-, УФ-спектроскопия, то надежность установления структуры молекулы существенно возрастает. Комплексы программ, проводящие такой анализ на компьютере, разработаны под руководством Грибова [54, 55] и уже несколько лет успешно эксплуатируются.

Кроме проблемы распознавания молекул по их спектрам, компьютеры внедряются и в такую область «химического мышления», как разработка стратегии синтеза. К настоящему времени определились несколько направлений в компьютерном синтезе органических соединений.

Одно из направлений основано на определении возможных путей синтеза желаемого соединения на базе хорошо изученных органических реакций. Соответствующие программы разработаны в нескольких лабораториях. Одна из наиболее популярных программ LHASA разработана в Гарвардском университете [56]. Она состоит из ~50 тысяч операторов на Фортране и содержит в своем банке информацию о ~1000 реакций. Разрабатывая стратегию синтеза, программа LHASA как бы решает обратную задачу, т. е. она начинает с молекулы, которую следует синтезировать, и затем, последовательно «разрушая» в молекуле связи, через серии реакций доходит до сравнительно простых исходных соединений, которые либо являются реактивами, выпускаемые промышленностью, либо их легко получить в лаборатории.

Другое направление основано на формально-логическом подходе, в основе которого лежит классическая теория валентности и который рассматривает реакцию как меж- или внутримолекулярное перераспределение связей (циклический перенос электронов). В этом случае методами теории графов и комбинаторики можно определять пути получения данного соединения, исходя из его строения (см. подробнее [57, 58]). Преимущество такого подхода состоит в том, что он позволяет генерировать с помощью компьютера процессы, не имеющие прямых аналогий среди известных реакций. На такой единой логической основе построена программа ФЛАМИНГО, разработанная под руководством Зефирова и предназначенная для нахождения всех одностадийных процессов с циклическим переносом электрона как в замкнутых, так и в открытых системах с учетом заданных условий.

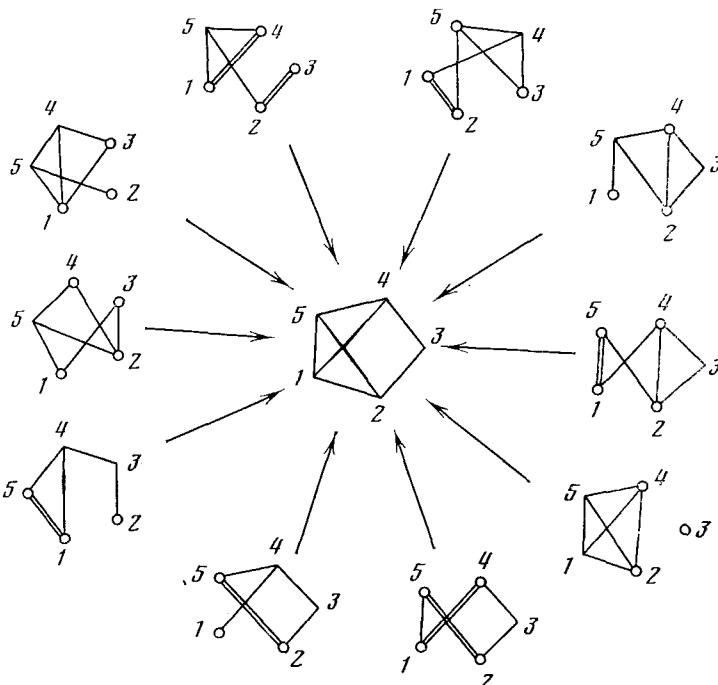
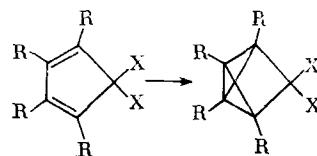


Рис. 2. Схематические изображения возможных способов построения трицикло[2,1,0,0^{2,5}]пентановой системы, найденные с помощью компьютера

В работе [58] описано применение этой программы для компьютерного синтеза трицикло[2,1,0,0^{2,5}]пентана. С помощью компьютера были найдены все одностадийные многоцентровые реакции с циклическим переносом электронов, направленные на синтез этого соединения. Были заданы исходные данные: 1) граф, представляющий скелет трицикло[2,1,0,0^{2,5}]пентана, с нумерацией атомов (рис. 2); 2) информация о симметрии молекулы; 3) информация, необходимая для отбора возможных превращений. Компьютер перебрал все возможные процессы перераспределения связей между атомами углерода, исходя из начального графа, и предсказал 6 трехцентровых, 12 четырехцентровых и 11 пятицентровых реакций с циклическим переносом электронов. После этого по специальным критериям были отбракованы 19 реакций, а оставшиеся 10 (см. рис. 2) были рекомендованы как возможные пути синтеза трицикло[2,1,0,0^{2,5}]пентана. Некоторые из этих путей пока не реализованы; можно отметить, что со времени опубликования работы, предсказанная с помощью компьютера реакция уже осуществлена в лабораторных условиях [58].



Область развития «искусственного химического интеллекта» переживает сейчас бурный рост, а в создании подобных программ участвуют уже заинтересованные промышленные фирмы. Компьютерные программы, описанные в этом разделе, по-видимому, имитируют процесс мышления химика-исследователя, что, собственно, и позволяет относить работу таких программ к «искусственному химическому мышлению». Преимущество компьютера перед мозгом человека состоит в том, что он может запомнить огромное количество информации и достаточно быстро с ней манипулировать.

VI. ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ КОМПЬЮТЕРНОЙ ХИМИИ

В рамках одного обзора сейчас уже трудно хотя бы кратко остановиться на всех областях бурно развивающейся новой науки — компьютерной химии, возникшей на стыке химии, физики, математики и вычислительной техники. Так, например, кроме рассмотренных выше, можно указать на такие важные области применения компьютерной химии, как решение проблем оптимизации химических технологий с помощью компьютера, решение динамических задач в теории элементарных химических процессов. Очевидно, что с увеличением доступности компьютеров для химиков будут возникать и новые области компьютерной химии.

Развитие компьютерной химии во многом определяется успехами вычислительной техники, достижения которой за последние годы очень велики. Уже созданы суперкомпьютеры с быстродействием 100—200 миллионов операций в секунду, а к концу 90-х годов ожидается создание суперкомпьютеров с быстродействием 1—10 миллиардов операций в секунду. Одновременно происходит увеличение объема как оперативной памяти компьютеров, так и емкости внешних носителей. Уже созданы диски емкостью 1 гигабайт и завершаются работы по созданию виdeoисков.

Использование этих новых возможностей позволит решать принципиально новые проблемы компьютерной химии, а для уже разработанных задач поднять уровень точности и расширить область применения. В квантовой химии — это учет релятивистских эффектов в молекулах, расчет больших систем с учетом электронной корреляции; в принципе, можно ожидать появления диалоговых программ, позволяющих химику перед синтезом какого-то химического соединения теоретически изучить его энергетическую стабильность и свойства молекул. В теории растворов супермолекулярный подход по мере совершенствования вычислительной техники станет доступным для больших органических молекул, а в методах типа Монте-Карло можно будет учитывать десятки тысяч молекул растворителя, что позволит изучать бимолекулярные реакции в растворе. В работах по молекулярному дизайну можно будет включать в рассмотрение большое число лекарственных молекул и учитывать десятки параметров этих молекул при выделении активных центров, что существенно повысит надежность предсказания активности новых препаратов. В работах по «искусственному химическому интеллекту» банки данных увеличатся до десятков тысяч реакций, что позволит принципиально повысить эффективность разрабатываемых путей синтеза; в задачах по распознаванию структуры молекул увеличение спектров в банке также повысит надежность идентификации новых соединений. Сегодня развитие химии уже невозможно представить без компьютеров.

За время подготовки обзора к печати появился ряд обзорных статей [59—64], посвященных различным областям компьютерной химии. В статье Клементи [59] изложены новые результаты по *ab initio* моделированию воды (учтены трех- и четырехчастичные взаимодействия, а также поправки от нулевых колебаний), гидратации фрагмента ДНК (30 пар оснований окружены 1500 молекулами воды), транспорта ионов Na^+ и K^+ через мембранные каналы. В обзоре [60] обсуждаются результаты применения суперкомпьютеров для расчетов структуры сольватированного электрона, структуры жидкой серы, аморфного никеля, кремния в кристаллическом, жидкокристаллическом и низкотемпературном аморфном состояниях. Работы [61—64] посвящены перспективам создания и использования суперкомпьютеров в химии, вычислительным аспектам определения кристаллической структуры и неэмпирическим методам квантовой химии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Binkley J. S., Whiteside R. A., Krishnan R., Seeger R., DeFrees D. J., Schlegel H. B., Topiol S., Kahn L. R., Pople J. A. Quantum Chemistry Program Exchange, 1981, v. 13, p. 406.
2. Almlöf J., Faegri K. J. Chem. Phys., 1983, v. 79, p. 2284.
3. Lüthi H. P., Siegbahn P. E. M., Almlöf J., Faegri K., Heiberg A. Chem. Phys. Letters, 1984, v. 111, p. 1.
4. Romer M. M., Dedieu A., Veillard A. Chem. Phys., 1984, v. 77, p. 419.
5. Bachmann C., Demuynck J., Veillard A. Faraday Symp., Chem. Soc., 1984, № 14, p. 170.
6. Schaefer H. F. The Electronic Structure of Atoms and Molecules. A Survey of Rigorous Quantum Mechanical Results. Reading: Addison-Wesley Publ., 1972.
7. Carsky P., Urban M. Ab initio. Calculations. Methods and Applications in Chemistry. Lecture Notes on Chemistry, v. 16. Berlin: Springer Verlag, 1980.
8. Фудзинага С. Метод молекулярных орбиталей. М.: Мир, 1983.
9. Meyer W. In: Methods of Electronic Structure Theory/Ed. by Schaefer H. F. N. Y.: Plenum Press, 1977, p. 413.
10. Shavitt I. Ibid., p. 189.
11. Shavitt I. In: New Horizons of Quantum Chemistry/Ed. by Lowdin P.-O., Pullman B. N. Y.: D. Reidel Publ., 1983, p. 279.
12. Hubac I., Carsky P. Topics Curr. Chem., 1978, v. 75, p. 97.
13. Bartlett R. J. Ann. Rev. Phys. Chem., 1981, v. 32, p. 359.
14. Paldus J., Cizek J. Adv. Quant. Chem., 1975, v. 9, p. 105.
15. Kello V., Urban M., Boldyrev A. I. Chem. Phys. Letters, 1984, v. 106, p. 455.
16. Brown F. B., Shavitt I., Shepard R. Ibid., 1984, v. 105, p. 363.
17. Bartlett R. J., Sekino H., Purvis G. D. Ibid., 1983, v. 98, p. 66.
18. Whiteside R. A., Krishnan R., DeFrees D. J., Pople J. A., Schleyer P. v. R. Ibid., 1981, v. 78, p. 538.
19. Niessen v. W., Diercksen G. H. F., Cederbaum L. S. J. Chem. Phys., 1977, v. 67, p. 4124.
20. Niessen v. W., Diercksen G. H. F., Cederbaum L. S., Domcke W. Chem. Phys., 1976, v. 18, p. 469.
21. Buerker R. J., Shih S., Peyerimhoff S. D. Chem. Phys. Letters, 1976, v. 44, p. 385.
22. Frisch M. J., Pople J. A., Binkley J. S. J. Chem. Phys., 1984, v. 80, p. 3265.
23. Sexton G. J., Handy N. C. Mol. Phys., 1984, v. 51, p. 1321.
24. Schleyer P. v. R., Wurthwein E.-U., Kaufmann E., Clark T. J. Amer. Chem. Soc., 1983, v. 105, p. 5930.
25. Schleyer P. v. R. In: New Horizons of Quantum Chemistry/Ed. by Lowdin P.-O., Pullman B. N. Y.: D. Reidel Publ., 1983, p. 95.
26. Schleyer P. v. R., Wurthwein E.-U., Pople J. A. J. Amer. Chem. Soc., 1982, v. 104, p. 5839.
27. Чаркин О. П., Болдырев А. И. Потенциальные поверхности и структурная нежесткость неорганических молекул. Итоги науки и техники. Сер. неорганическая химия, т. 8. М.: Изд. ВИНИТИ, 1980.
28. Clementi E., Kistenmacher H., Popkie H. J. Chem. Phys., 1973, v. 58, p. 2460.
29. Eisers R., Tennyson J., Wormer P. E. S. Chem. Phys. Letters, 1982, v. 89, p. 223.
30. Klein M. L., Goddard J. D., Bounds D. G. J. Chem. Phys., 1981, v. 75, p. 3909.
31. Wormer P. E. S., Tennyson J. Ibid., 1981, v. 75, p. 1245.
32. Boldyrev A. I., Charkin O. P., Rambidi N. G., Avdeev V. I. Chem. Phys. Letters, 1976, v. 44, p. 20.
33. Zakzhevskii V. G., Boldyrev A. I., Charkin O. P. Ibid., 1980, v. 73, p. 54.
34. Boldyrev A. I., Sukhanov L. P., Zakzhevskii V. G. Ibid., 1981, v. 79, p. 421.
35. Wurthwein E.-U., Krogh-Jespersen M. B., Schleyer P. v. R. Inorg. Chem., 1981, v. 20, p. 3663.

36. *Raghavachari K., Whiteside R. A., Pople J. A., Schleyer P. v. R.* J. Amer. Chem. Soc., 1981, v. 103, p. 5649.
37. *Кириллов Ю. Б., Болдырев А. И.* Докл. АН СССР, 1983, т. 272, с. 635.
38. *Baranov L. Ya., Boldyrev A. I.* Chem. Phys. Letters, 1983, v. 96, p. 218.
39. *Clementi E.* Computational Aspects for Large Chemical Systems. Berlin: Springer Verlag, 1980, p. 184.
40. *Langlet T., Claverie P., Caron F., Bocuve T. L.* Int. J. Quant. Chem., 1981, v. 19, p. 299.
41. *Alder B. J., Wainwright T. J.* Chem. Phys., 1957, v. 27, p. 1209.
42. *Roosky P. J., Karplus M.* J. Amer. Chem. Soc., 1979, v. 101, p. 1913.
43. *Wood W. W., Erpenbeck J.* J. Ann. Rev. Phys. Chem., 1976, v. 27, p. 319.
44. *Кронстон К.* Физика жидкого состояния. Статистическое введение. М.: Мир, 1978.
45. *Lie G. C., Clementi E., Yoshimine M.* J. Chem. Phys., 1976, v. 64, p. 2314.
46. *Clementi E., Barsotti R.* Theor. Chim. Acta, 1976, v. 43, p. 101.
47. *Fromm J., Clementi E., Waits R. O.* J. Chem. Phys., 1975, v. 62, p. 1378.
48. *Симкин Б. Я., Шейхет И. И.* Журн. структ. химии, 1983, т. 24, с. 80.
49. *Tucker J. B.* High Technolog., 1984, № 1, p. 38.
50. *Шамовский И. Л., Баренбойм Г. М., Овчинников А. А.* Биоорганическая химия, 1982, т. 8, с. 1677.
51. *Шамовский И. Л., Баренбойм Г. М., Овчинников А. А.* Там же, 1983, т. 9, с. 1112.
52. *Ульянов Г. П., Маслов А. Р., Дерендяев Б. Г., Пиоттух-Пелецкий В. Н., Коптюг В. А.* Вестн. АН СССР, 1978, № 3, с. 32.
53. *Дерендяев Б. Г., Коптюг В. А., Лебедев К. С., Шарапова О. П.* Автометрия, 1979, № 4, с. 3.
54. *Грибов А. А.* Введение в молекулярную спектроскопию. М.: Наука, 1976.
55. *Эллишберг М. Е., Грибов Л. А., Серов В. В.* Молекулярный спектральный анализ и ЭВМ. М.: Наука, 1980.
56. *Corey E. J., Feiner N. F.* J. Org. Chem., 1980, v. 45, p. 757.
57. *Зефиров Н. С., Трач С. С., Чижов О. С.* Каркасные и полициклические соединения. Молекулярный дизайн на основе изоморфного замещения. Итоги науки и техники. Сер. органическая химия, т. 3. М.: Изд. ВИНИТИ, 1979.
58. *Зефиров Н. С., Трач С. С.* Журн. орган. химии, 1981, т. 17, с. 2465.
59. *Clementi E.* J. Phys. Chem., 1985, v. 89, p. 4426.
60. *Pagani R.* Chem. and Enginier. News, 1985, v. 63, p. 7.
61. *Rollett J. S.* J. Mol. Struct., 1985, v. 130, p. 1.
62. *Sheldrick G. M.* J. Mol. Struct., 1985, v. 130, p. 9.
63. *Boggs J. E.* J. Mol. Struct., 1985, v. 130, p. 32.
64. *Jeffrey G. A.* J. Mol. Struct., 1985, v. 130, p. 43.

Институт химической физики АН СССР,
Москва