

АКАДЕМИЯ НАУК СССР

УСПЕХИ ХИМИИ

ВЫПУСК 3

МАРТ — 1988

ТОМ LVII

МОСКВА

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 1932 ГОДУ
ВЫХОДИТ 12 РАЗ В ГОД

УДК 547.8 : 513.83 : 519.55

ТОПОЛОГИЧЕСКИЕ ИНДЕКСЫ В ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Станкевич М. И., Станкевич И. В., Зефиров Н. С.

Рассмотрены числовые характеристики молекулярных структур, называемые топологическими индексами, которые используются для количественного описания строения органических соединений. Проведен анализ метода топологических индексов как одного из способов нахождения зависимости между структурой химических соединений и их свойствами.

Библиография — 164 ссылки.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	337
II. Топологические индексы как количественные характеристики молекулярных структур	340
III. Использование топологических индексов для оценки физико-химических свойств соединений	351
IV. Топологические индексы и биологическая активность	355
V. Методы квантовой химии как источник топологических индексов	358

I. ВВЕДЕНИЕ

Поиск закономерностей в характере изменения различных свойств молекул в зависимости от их строения относится к так называемой проблеме связи «структура — свойство», издавна привлекающей внимание химиков [1—2]. Решение этой задачи даже для отдельного, достаточно узкого класса соединений представляется весьма важным [3]. Найденные закономерности можно использовать для систематизации молекул данного класса, для прогнозирования свойств гипотетических молекул, для поиска новых соединений с заданным набором свойств. Кроме того, установленные закономерности могут оказаться полезными при разработке теории, объясняющей изучаемое явление, дать ключ к пониманию механизма действия биологически активных соединений.

Для нахождения количественных соотношений между структурой и свойством применяют разные методы математического моделирования, выбор которых определяется типом химических соединений, их агрегатным состоянием и анализируемым свойством. В этих методах особое место занимают способы описания структуры молекул.

Строение молекулы может быть описано с разной степенью детализации. Так, брутто-формула показывает, сколько и каких атомов содержится в молекуле. Структурная формула содержит информацию и о том, каким образом эти атомы связаны между собой. Наконец, задание координат ядер атомов в пространстве позволяет строить трехмерные модели молекул. С помощью квантовохимических расчетов можно получить дополнительную информацию о распределении электронной плотности в молекуле. В ряде случаев для характеристики молекул исполь-

зуют физико-химические параметры, отражающие строение молекулы косвенным образом.

Современные экспериментальные методы исследования позволяют достаточно надежно определять геометрию и различные физико-химические характеристики молекул. Однако подобные методы применимы лишь к реально существующим веществам, причем не ко всяkim. В тех случаях, когда эксперимент затруднен, могут быть использованы квантовохимические расчеты геометрических и энергетических характеристик молекул. Такие расчеты все еще уступают по точности данным, полученным экспериментальным путем, и, кроме того, они связаны со значительными вычислительными трудностями. В связи с этим в настоящее время для решения проблемы «структура — свойство» используют также более формальные и простые методы, основанные на описании строения молекулы структурной формулой. При таком топологическом способе описания молекулярного строения учитывают лишь типы атомов и характер их связывания, но пренебрегают метрическими характеристиками молекулы.

Методы, основанные на анализе структурной формулы с целью выявления связи между структурой и свойством, давно используют в теоретической органической химии. Так, например, широко известны аддитивные схемы, применяемые для оценки физико-химических свойств углеводородов и основанные на представлении числовой характеристики изучаемого свойства в виде суммы вкладов атомов и связей [4, 5]. Дальнейшее развитие топологического подхода привело к появлению различных модификаций простых аддитивных схем, связанных с учетом невалентных взаимодействий, с использованием более сложных структурных фрагментов, с применением нелинейной функциональной зависимости между свойством и структурными параметрами [6—10] и т. д. Это позволило существенно расширить перечень изучаемых свойств, а также провести анализ соединений более сложного, чем у углеводородов, строения.

Развитие топологического подхода в значительной степени связано с применением методов теории графов [11], так как структурная формула молекулы эквивалентна соответствующему ей молекулярному графу. Поэтому анализ структурной формулы, который приходится проводить в рамках проблемы «структура — свойство», сводится к обработке методами теории графов соответствующей ей абстрактной математической структуры — молекулярного графа (МГ).

Обычно в структурной химии используют взвешенные МГ [10]. Веса вершин и ребер выбирают таким образом, чтобы учесть различия в типах атомов и связей. Взвешенный граф определяется своей матрицей смежности $A = (a_{ij})$, $i, j = 1, \dots, n$, где a_{ii} — вес i -ой вершины; $a_{ij} = a_{ji}$ — вес ребра (i, j) ; $a_{ij} = a_{ji} = 0$, если вершины i и j не связаны ребром; n — число вершин графа. Вид матрицы смежности зависит, вообще говоря, от способа нумерации вершин графа. Однако каждому графу можно приписать различные числа, характеризующие его строение и не зависящие от способа нумерации вершин. Такие числа называются инвариантами графа или структурными константами. Примерами инвариантов графа являются число вершин, число ребер, число путей заданной длины, определитель матрицы смежности и др. В органической химии инварианты взвешенных молекулярных графов называют топологическими индексами (ТИ). Топологические индексы находят разнообразное применение в структурной химии. В частности, они могут быть использованы для кодирования химической информации, при планировании химического эксперимента, в теории электронного строения и реакционной способности молекул, для количественного описания химических структур при анализе связи между структурой молекулы и ее свойствами. В данной статье мы обсудим две последние области применения ТИ.

Как правило, для установления связи между структурными параметрами x_1, \dots, x_k (в данном случае — топологическими индексами) и чис-

ловой характеристикой некоторого свойства « y » ищут функциональную зависимость вида $y = a_0 + \sum_i a_i x_i$, где a_i — неизвестные константы, определяемые методом наименьших квадратов. Качество построенной модели характеризуют регрессионные параметры s (стандартное отклонение линии регрессии, $s \geq 0$) и r (коэффициент корреляции, $0 \leq r \leq 1$). В более общих случаях используют нелинейные функциональные соотношения [12].

Возможен и другой подход к проблеме «структура — свойство», связанный с ТИ. Суть его заключается в том, что на основе ТИ вводят понятие «расстояния» между структурами, позволяющее оценивать степень близости структур и соотносить ее с изменением рассматриваемого свойства. Кроме того, ТИ используют в качестве структурных дескрипторов при решении проблемы «структура — свойство» другими методами, например методом распознавания образов [12].

Подход к решению проблемы связи «структура — свойство», основанный на ТИ, имеет ряд достоинств. К их числу относятся, во-первых, простота и быстрота вычисления ТИ даже на малых ЭВМ и, во-вторых, неэмпирический характер индексов, возможность получать их непосредственно из структурной формулы. Последнее особенно существенно, когда речь идет об оценке свойств гипотетических структур, для которых вообще нет никаких экспериментальных данных.

Метод топологических индексов, основанный на формальном описании структуры молекул, имеет и очевидный недостаток: учитываются не все особенности молекулярного строения. Тем не менее в ряде случаев ТИ хорошо коррелируют как со стерическими параметрами (молекулярным объемом, молекулярной рефракцией, площадью поверхности молекулы), так и с электронными (потенциалами ионизации, сродством к электрону, поляризумостью, химическими сдвигами в спектрах ЯМР, спиновыми плотностями и др.). Кроме того, при построении ТИ можно учитывать не только топологию молекулы, но и некоторые особенности ее электронного и пространственного строения, выбирая соответствующим образом веса вершин и ребер МГ.

Следует отметить также, что обычно ТИ получают с помощью формальных операций над МГ. Поэтому не всегда можно дать удовлетворительную физическую интерпретацию некоторых ТИ и объяснить получаемые с их помощью корреляции даже на качественном уровне строгости. В связи с этим при решении конкретных задач с помощью метода ТИ возникает проблема мотивированного выбора топологических индексов.

Однако в некоторых прикладных областях, в частности, при поиске новых биологически активных веществ [12, 13], складывается достаточно сложное положение, связанное с необходимостью синтезировать и исследовать большое число химических соединений. Поэтому любые, даже косвенные соображения, которые позволяют исследователю *a priori* решить вопрос о тех структурах, которые могут иметь нужные свойства, либо тех, которые не следует обсуждать вообще, представляют большой интерес. Метод ТИ может быть использован при решении задач такого типа в качестве «грубого фильтра» для предварительной сортировки молекул.

В последнее время интерес к топологическим индексам значительно возрос. Появилось большое число публикаций по этой тематике с введением все новых и новых ТИ (см., например, [14]). Естественно, что изобилие ТИ при отсутствии единой теории затрудняет ориентацию в них, способствует появлению спекулятивных работ в этой области и даже до некоторой степени дискредитирует метод ТИ.

Основная цель нашей работы — провести примерную классификацию описанных в химической литературе ТИ, изложить общие принципы построения ТИ и проанализировать реальные возможности метода ТИ как способа описания химических структур при решении проблемы связи «структура — свойство». В статье обсуждаются также соотношения

между различными индексами и их интерпретация. Отдельные разделы посвящены обсуждению известных из литературы корреляций ТИ с физико-химическими свойствами и с биологической активностью некоторых классов соединений.

Имеется ряд зарубежных обзоров, посвященных использованию ТИ в структурной химии [14—19]. Однако эти работы недостаточно полно охватывают различные области приложений ТИ и содержат, как правило, лишь изложение фактического материала без его анализа.

II. ТОПОЛОГИЧЕСКИЕ ИНДЕКСЫ КАК КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ СТРУКТУР

В этой главе кратко описываются основные способы построения ТИ, применяемых при анализе структуры молекул.

1. Инвариантные множества молекулярных графов

Обозначим через G произвольный молекулярный граф. Графу G могут соответствовать различные наборы чисел (числовые множества), характеризующие его структуру и не зависящие от нумерации вершин. Каждое такое множество \mathfrak{M} будем называть инвариантным множеством (ИМ) графа G , предполагая для определенности, что его элементы упорядочены по убыванию. Инвариантным множеством является, например, совокупность элементов матрицы смежности $A = (a_{ij})$ графа G , а также совокупность степеней его вершин v_i , где $v_i = \sum_{j, j \neq i} a_{ij}$. В случае, когда веса ребер равны кратностям соответствующих связей, величина v_i равна числу ребер, инцидентных вершине i , и непосредственно связана с валентностью i -го атома.

Наряду с матрицей смежности для построения ИМ графа можно использовать и другие матрицы, отвечающие графу G . Наиболее часто в структурной химии используют матрицу расстояний $D = (d_{ij})$, $i, j = 1, \dots, n$, элемент d_{ij} которой равен расстоянию между i -ой и j -ой вершинами. Величина d_{ij} определяется как минимальное число ребер, которое надо пройти, двигаясь по ребрам графа из i -ой вершины в j -ую. Совокупность элементов матрицы D , множество дистанционных степеней вершин d_i , где $d_i = \sum_j d_{ij}$, а также спектры матриц A и D являются ИМ. Другие примеры ИМ рассматриваются ниже.

Каждому инвариантному множеству \mathfrak{M} соответствует целое семейство различных ТИ. Опишем несколько способов построения ТИ такого типа.

Первый способ. Пусть инвариантное множество \mathfrak{M} графа G состоит из k элементов m_1, \dots, m_k . Выберем произвольную симметричную функцию $F(x_1, \dots, x_k)$ от k переменных (такая функция не меняет своих значений при произвольных перестановках аргументов). Величина $F(m_1, \dots, m_k)$, рассматриваемая как значение функции F на графике G , является топологическим индексом, соответствующим \mathfrak{M} . Например, если \mathfrak{M} состоит из элементов матрицы смежности A графа G , $k = n^2$, где n — число вершин графа G и $F(x_1, \dots, x_k) = \sum_i x_i$, то значение

$F(m_1, \dots, m_k)$ равно сумме всех элементов матрицы A . Если график G простой, т. е. A — матрица, состоящая из нулей и единиц ((0,1)-матрица), и $a_{ii} = 0$, то $F(m_1, \dots, m_k) = 2q$, где q — число ребер графа. Изменяя вид функции F , можно построить целый ряд других ТИ, также связанных с данным инвариантным множеством \mathfrak{M} . Укажем в качестве еще одного примера ТИ, порождаемый функцией $F_a = \sum_i \delta(x_i)$, где $\delta(x_i) = 1$ при $x_i = a$ и $\delta(x_i) = 0$ при $x_i \neq a$, a — некоторое фиксированное число. Значения функции F_a в точке (m_1, \dots, m_k) равно числу элементов мно-

жества \mathfrak{M} , совпадающих с a . Так, если $a=2$ и ИМ состоит из элементов матрицы D , то значение функции F_a совпадает с удвоенным числом пар вершин графа, расположенных на расстоянии 2.

Второй способ. Выделим в графе G подграфы G_j определенного вида с одинаковым числом вершин m , $m < n$. Соотнесем с подграфом G_j инвариантное множество \mathfrak{M}_j , состоящее из k элементов: $m_1^{(j)}, \dots, m_k^{(j)}$. Выберем симметричную функцию от k переменных $F(x_1, \dots, x_k)$. Для каждого подграфа G_j находим значение $F(m_1^{(j)}, \dots, m_k^{(j)})$, а затем определяем ТИ, равный сумме этих величин. В частности, если $F(x_1, \dots, x_k) \equiv 1$, то ТИ, определенный описанным выше способом, равен числу подграфов данного вида.

Третий способ. Новые ТИ можно получать из уже известных путем их сложения, умножения, вычитания, деления. Наконец, можно составить мультииндекс — упорядоченную последовательность простых индексов.

Описанные выше топологические индексы характеризуют граф в целом. Такие ТИ во многих случаях представляют в виде суммы числовых характеристик различных структурных фрагментов, например вершин или ребер МГ, причем эти характеристики не зависят от нумерации вершин фрагмента. Некоторые из этих инвариантов, называемых ТИ локального типа, представляют самостоятельный интерес и находят применение при решении различных задач теоретической химии. Так, например, в теории электронного строения сопряженных молекул используют локальные ТИ, определяемые как матричные элементы различных функций от матрицы смежности.

2. Индексы, связанные с матрицей расстояний D

При оценке ряда физико-химических свойств соединений, например температуры кипения или температуры плавления, существенное значение имеют корректные оценки размеров молекулы и степени их разветвленности, так как именно от этих параметров зависит в значительной степени энергия межмолекулярных взаимодействий. В топологическом приближении для решения этой задачи используют в основном индексы, характеризующие «размеры и форму» графа. Часть из них непосредственно связана с матрицей расстояний D . Такой подход впервые был реализован Винером [20], который предложил использовать для сравнения углеродных скелетов насыщенных углеводородов два топологических индекса W и p , определенных в терминах расстояний между вершинами соответствующих молекулярных графов. Индекс p равен числу пар вершин, расстояние между которыми равно 3, а W совпадает с суммой расстояний между всеми парами вершин графа G . Число W , называемое обычно индексом Винера, выражается через элементы дистанционной матрицы D по формуле:

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

Индекс W может быть записан также в виде $W = \sum_i j g_i$, где g_i — число пар вершин, находящихся друг от друга на расстоянии i , т. е. число элементов d_{kl} , $k < l$, в матрице D , равных j [21]. Число p совпадает в данном случае с величиной g_3 . Для характеристики расстояний между вершинами МГ, которые могут реализовываться на графике, иногда используют полином $W(x) = \sum_j x^j g_j$, введенный в работе [22]. В терминах полинома $W(x)$ индекс Винера вычисляют по формуле $W = \left. \frac{dW(x)}{dx} \right|_{x=1}$. Матрица расстояний используется также для определения дистанционного полинома $D(x) = (-1)^n \det(D - xE)$, где E — единицная матрица.

ничная матрица [23]. Этот полином является инвариантным многочленом графа.

Индексы $J(G)$ и $D^{(k)}$, связанные с матрицей D , описываются формулами¹ [13]

$$J(G) = \frac{q}{1+c} \sum (d_i d_j)^{-\frac{1}{2}}$$

$$D^{(k)} = \left[\left(\sum_i g_i \cdot i^k \right) / \left(\sum_i g_i \right) \right]^{1/k}; k=1, 2, 3, 4.$$

В этих формулах q — число ребер, c — цикломатическое число, которое в случае простых графов равно $q-n+1$.

При построении некоторых ТИ используют понятие центра графа [11]. Центр графа определяется следующим образом. Для каждой вершины графа сначала вычисляют величину $e_i = \max_j d_{ij}$, где i — номер вершины. Величину e_i называют эксцентриситетом i -ой вершины. Затем среди всех чисел e_i выбирают наименьшее: $r(G) = \min_i e_i$. Это число называют радиусом графа. Под центром графа, по определению, понимают совокупность вершин, эксцентриситет которых равен $r(G)$. Так, например, дерево имеет центр, состоящий из одной или двух связных вершин [11]. Центрический ТИ для дерева определяют на основе следующей процедуры. На первом шаге у дерева отсекают все вершины первой степени (висячие вершины) и иницидентные им ребра. На втором шаге у подграфа, полученного на первом шаге, опять отсекают все вершины первой степени и иницидентные им ребра. Эту процедуру продолжают до тех пор, пока, наконец, не останутся только центральные вершины дерева. Обозначим через Δ_i число вершин, удаляемых на i -ом шаге и положим

$$B = \sum_i \Delta_i^2.$$

Величина B называется центрическим индексом Балабана [24]. В терминах индекса B определяются также нормированный B' и бинормированный B'' центрические индексы:

$$B' = 0,5(B - 2n + u), B'' = 2B'((n-2)^2 - 2 + u)^{-\frac{1}{2}}$$

где $u = 0,5[1 - (-1)^n]$. В работе [25] предложено определение ТИ B_c , также связанное с понятием центра графа. Индекс B_c определяют по формуле $B_c = \sum_i r_i^2$, где r_i — расстояние от i -ой вершины до центра.

Центрические индексы B, B_c можно определить и по-другому, в терминах ИМ графа. Пусть множество $N = (i_1, \dots, i_k)$ состоит из номеров центральных вершин. Для каждой вершины i находят ее расстояние от центра $r_i = \min_j d_{ij}, j \in N; r_i = 0$ для центральных вершин. Совокупность таких чисел r_i образует ИМ. Затем вычисляют значение симметричной функции $F = \sum_{i=1}^n x_i^2$, определенной на этом ИМ. В результате получают

топологический индекс B_c . Вычисление индекса B сводится к подсчету в этом ИМ числа элементов, равных a , при $a = 0, 1, 2, \dots$

Инварианты графа, связанные с матрицей расстояний D , обсуждаются также в работах [26, 27].

Отметим, что определенные выше ТИ относятся к простым молекулярным графикам. Чтобы учесть гетероатомы и кратные связи, в работе [28] была введена матрица расстояний D , построенная с учетом весов, приписываемых вершинам и ребрам МГ. Элементы матрицы D опреде-

¹ В формуле для $J(G)$ и в дальнейшем штрих перед знаком суммы означает, что суммирование проводится по всем ребрам (i, j) .

ляли по формулам

$$d_{ii} = 1 - \frac{6}{z_i} \quad \text{и} \quad d_{ij} = \sum \frac{1}{b_{kl}} \frac{36}{z_k \cdot z_l}$$

где z_j — заряд ядра j -ого атома, b_{kl} — кратность связи (k, l) ; b_{kl} равно 1, 2, 3 или $3/2$, в зависимости от того, является ли связь соответственно простой, двойной, тройной или ароматической. Суммирование распространяют на все связи (k, l) , образующие кратчайший путь между i -ой и j -ой вершинами. В работе [29] также обсуждается вопрос о некоторых модификациях матрицы расстояний D при наличии кратных связей. В частности, предлагается каждому ребру соответствующего молекулярного графа приписывать вес, равный длине связи.

3. Индексы, основанные на инвариантном множестве степеней вершин

Здесь мы обсудим некоторые ТИ, которые определяются в терминах степеней вершин МГ. Индексы такого типа легко вычислять как для простых, так и для взвешенных графов. Поэтому они относятся к числу наиболее популярных ТИ в теоретической химии. Укажем вначале ряд индексов (M_1 [30], P [31], I [14], Q [24]), которые определяются с помощью симметричных функций вида $\sum_i x_i^2$, $\prod_i x_i$, $\sum_i x_i$ от степеней вершин графа:

$$\begin{aligned} M_1 &= \sum_{i=1}^n v_i^2, \quad P = \prod_{i=1}^n v_i, \quad I = \sum_{i=1}^n v_i = 2q \\ Q &= 0,5 \sum_{i=1}^n (v_i^2 - 2v_i) + 1 = 0,5M_1 - 2q + 1. \end{aligned}$$

Предположим теперь, что для построения индексов в качестве подграфов графа G выбраны ребра. Используя различные симметричные функции от двух переменных $F(x_1, x_2)$, можно определить ряд ТИ, зависящих от степеней вершин графа G . Так, например, в работах [30, 32, 33] введены индексы f , M_2 и χ :

$$f = \sum (v_i + v_j - 2)$$

$$M_2 = \sum v_i v_j$$

$$\chi = \sum (v_i v_j)^{-\frac{1}{2}}$$

Величину χ называют индексом молекулярной связности, или индексом Рандича [33], M_2 — индексом Гутмана [30], а f — индексом Платта [32]. В работе [34] предложено обобщение структурного параметра χ ; получаемый индекс называют индексом молекулярной связности порядка h . Этот инвариант графа ${}^h\chi$ определяют по формуле

$${}^h\chi = \sum (v_{i_1}, v_{i_2}, \dots, v_{i_{h+1}})^{-\frac{1}{2}} \quad (\text{по путям длины } h)$$

где $h \geq 1$ — фиксированное целое число, v_{i_k} — степень вершины i_k на данном пути длины h ; $k = 1, \dots, h$. Очевидно, что ${}^1\chi = \chi$.

Индекс ${}^h\chi$ был далее модифицирован в работах [35, 36] путем выделения в графе G древовидных подграфов G_j специального вида, содержащих по h ребер. Каждой вершине i графа G приписываю некоторое число δ_i (например, $\delta_i = v_i$). Затем для каждого подграфа G_j с вершинами j_1, \dots, j_{h+1} вычисляют величину $F(\delta_{j_1}, \dots, \delta_{j_{h+1}}) = \prod_{k=1}^{h+1} \delta_{j_k}^{-\frac{1}{2}}$. Числа $F(\delta_{j_1}, \dots, \delta_{j_{h+1}})$ далее суммируют по всем подграфам G_j . Для учета кратных связей и гетероатомов предложено [36, 37] в качестве чисел δ_i ис-

пользовать величины

$$\delta_i = z_i^v - r_i \text{ или } \delta_i = (z_i^v - r_i)/(z_i - z_i^v - 1).$$

где z_i , z_i^v — соответственно общее число и число валентных электронов i -ого атома, r_i — число атомов водорода, связанных с i -ым атомом. Получаемые таким образом индексы связности обычно называют валентными и обозначают через ${}^h\chi$.

Однако возможны случаи, когда атомы одного вида, образующие связи разных типов со своими соседями, нельзя различить с помощью чисел δ_i . В связи с этим был введен «возмущенный» индекс связности [9]. При его построении вместо δ_i использовали числа δ_i^p , которые определяются из уравнения $\Gamma \delta^p = \bar{\delta}$, где δ^p , $\bar{\delta}$ — вектор-столбцы с компонентами δ_i^p , δ_i , где $i=1, \dots, n$ соответственно; $\Gamma = (\gamma_{kl})$, где $k, l = 1, \dots, n$ — квадратная матрица. Матричные элементы γ_{kl} удовлетворяют условиям $\gamma_{kk} = 1$ и $\gamma_{kl} = 0$, если вершины k и l не связаны. В остальных случаях значения γ_{kl} подбирают эмпирически. В работе [9] приведены примеры корреляций различных физико-химических свойств с «возмущенным» индексом связности при специальном выборе элементов матрицы Γ (например, при $\gamma_{kk} = \gamma_{kk} = 0, 1$) и отмечено, что качество корреляций оказывается более высоким, чем при использовании «невозмущенных» величин δ_i .

Индекс χ был модифицирован также в работе [38], авторы которой ввели понятие связности l -го порядка K_l , где $l=2, 3$, используя для определения этой величины формулу:

$$K_l = \sum (({}^l v_i \cdot a_i \cdot {}^l v_j \cdot a_j) b_{ij})^{-\frac{1}{2}}$$

Здесь ${}^l v_i$ — число соседей второго ($l=2$) или третьего ($l=3$) порядков вершины i ; число a_i характеризует тип i -ого атома, b_{ij} — порядок связи (i, j). Индексы ${}^1\chi$, ${}^2\chi$, f , M_1 , определенные для взвешенных графов, обсуждаются в работе [29].

В случае взвешенных графов возникает проблема выбора весов вершин и ребер. Некоторые из способов введения весов обсуждены выше. В работе [39] предложен один из возможных вариантов расстановки весов на вершинах графа, связанный с методом потенциалов [40]. Каждой вершине приписывают число u_i , называемое потенциалом, которое определяется по формуле $u_i = \sum_{j=1}^n h_{ij} h_{jj}$, где $i=1, \dots, n$, а h_{ij} — элементы некоторой невырожденной матрицы $H = (h_{ij})$, зависящей специальным образом от элементов матрицы смежности. Топологический индекс определяется выражением $\prod_{i=1}^n u_i$ [39].

Некоторые ТИ, зависящие от степеней вершин, могут быть представлены в виде функций от ТИ, связанных с более сложными фрагментами. Так, например, $f=2N_2$, где f — индекс Платта, а N_2 — число путей на МГ длины 2. (Величина N_2 была введена в качестве ТИ в работе [41].) Если же степени вершин графа не превосходят 4, то индекс N_2 связан линейным соотношением с индексом Q и с индексом M_1 : $Q = N_2 - n + 2 = 3 - 2n + 0,5M_1$. Для ациклических графов $N_2 = 0,5 \sum (v_i - 1)v_i$ [16]. Индекс N_2 был использован для построения нового топологического индекса ${}^2\chi$ по формуле

$${}^2\chi = \frac{2N_{2,\max} \cdot N_{2,\min}}{N_2^2}$$

где $N_{2,\max} = 0,5(n-1)(n-2)$ и $N_{2,\min} = n-2$ — значения N_2 для простой цепи и звезды соответственно, n — число вершин графа [42].

Фрагменты МГ, соответствующие путям длиной больше 2, также находят применение при построении ТИ [8, 43—45]. Например, для кодирования химических структур предложено использовать последователь-

ность чисел N_1, \dots, N_k , где N_i — число путей длины i на МГ [43—45]. В терминах чисел N_i можно определить «расстояние» d между структурами по одной из формул

$$d^2 = \sum_i (N_i - N'_i)^2 \text{ и } d = \sum_i (N_i - N'_i) \log_2 \frac{N_i}{N'_i}$$

что позволяет классифицировать структуры по степени их близости к некоторой стандартной структуре. В ряде случаев полученная таким способом последовательность структур соответствует характеру изменения свойств [43, 45].

4. Индексы, зависящие от спектральных характеристик графа

Ряд ТИ, используемых при анализе молекулярных структур, непосредственно связан с собственными значениями λ_j , где $j=1, \dots, n$, матрицы смежности A молекулярного графа. Числа $\lambda_1, \dots, \lambda_n$ образуют спектр этого графа и совпадают с множеством нулей характеристического полинома [23]:

$$R(G, x) = (-1)^n \det(A - xE) = x^n + a_1 x^{n-1} + \dots + a_n$$

Спектр графа является ИМ, а коэффициенты полинома $R(G, x)$ — симметричными функциями от собственных значений. Поэтому любой коэффициент полинома $R(G, x)$ можно использовать в качестве ТИ. В частности, топологическим индексом является и сумма абсолютных величин коэффициентов полинома $\sum_i |a_i|$. Для ациклических графов эта величина совпадает с индексом Хосойя Z [46]:

$$Z = \sum_k p(G, k)$$

где $p(G, k)$ равно числу способов такого выбора k ребер графа, чтобы никакие два из них не имели общих вершин. Индексы Хосойя, использующиеся при оценках физико-химических свойств углеводородов, табулированы в [47, 48].

В качестве ТИ применяют также отдельные собственные числа, сумму неотрицательных собственных чисел и др. [44, 49, 50]. Так, например, максимальное собственное значение используют как характеристику степени ветвления молекулы [49]. В работе [23] обсуждается связь коэффициентов полинома $R(G, x)$ с другими инвариантами МГ. Спектральные характеристики МГ находят применение в теории электронного строения сопряженных систем. Более подробно эти вопросы рассматриваются в гл. IV.

5. Информационные топологические индексы

Один из способов сравнения молекулярных структур в топологическом приближении состоит в подсчете для каждой из них числа структурных фрагментов определенного типа и последующем сравнении этих величин. Поскольку структурные фрагменты одного типа могут различаться между собой по какому-либо признаку, их можно далее классифицировать с различной степенью детализации. Предположим, что для такой классификации выбран некоторый критерий, который приводит к разбиению множества выбранных структурных фрагментов X , состоящего из n элементов, на k классов эквивалентности X_i , причем $n = \sum_i n_i$,

где n_i — число элементов множества X_i . С каждым набором чисел (n_1, \dots, n_k) связана определенная информация о структуре молекул, которая может быть охарактеризована количественно. Величину n_i/n можно рассматривать как вероятность нахождения в структурной формуле рассматриваемой молекулы фрагмента из класса X_i . Поэтому для

количественной оценки информации о структуре молекулы, содержащейся в наборе чисел $(n_1/n, \dots, n_k/n)$, используют энтропию распределения вероятностей \bar{I} и связанную с ней величину $I = n\bar{I}$, которые вычисляют по следующим формулам:

$$\bar{I} = -\sum_i \frac{n_i}{n} \log_2 \frac{n_i}{n}, \quad I = \bar{I}n = n \log_2 n - \sum_i n_i \log_2 n_i$$

Величины $\bar{I} \geq 0$ и $I \geq 0$ можно использовать для оценки степени неоднородности множества выбранных структурных фрагментов молекулы. Такой способ интерпретации основан на следующих свойствах энтропии: для самого неоднородного разбиения (т. е. когда $n_i = 1/n, i = 1, \dots, n$) величина \bar{I} принимает свое максимальное значение, равное $\log_2 n$, а для самого однородного (т. е. когда одно из чисел n_i равно 1, а все другие обращаются в нуль), \bar{I} достигает своего наименьшего значения, равного нулю. Функцию \bar{I} иногда называют средним информационным содержанием данного разбиения, а I — информационным содержанием разбиения. Употребление такой терминологии связано с тем, что в теории информации формулы подобного вида используют для характеристики количества информации, содержащейся в некотором сообщении специального вида. Задание чисел n_i/n можно интерпретировать как сообщение о составе множества X . Кроме того, формула для индекса \bar{I} аналогична выражению для термодинамической энтропии [51].

В настоящее время в структурной химии используют ряд ТИ, получивших название информационных. Все эти индексы строятся по описанному выше принципу: сначала выбирают некоторое множество X , состоящее из структурных фрагментов молекулярного графа, затем его разбивают на классы эквивалентности X_i и вычисляют величины I и \bar{I} , зависящие от выбранного набора структурных фрагментов и критерия, положенного в основу разбиения множества X на классы. Отметим, что способ построения величин типа I и \bar{I} укладывается в общую схему построения ТИ, описанную в п. 1. В данном случае множество $\mathfrak{M} = (n_1/n, \dots, n_k/n)$ является ИМ, а симметричная функция F имеет вид $F(x_1, \dots, x_k) = -\sum_i x_i \log_2 x_i$.

Остановимся кратко на некоторых ТИ информационного типа, используемых при анализе молекулярных структур.

а) Учет атомного состава и разнообразия типов химических связей

Информационные индексы в теоретической химии впервые были использованы в работе [52], где в качестве множества X рассматривалась совокупность всех атомов молекулы, а в качестве подмножеств X_i — совокупность атомов одного типа i . Степень неоднородности элементного состава была охарактеризована теоретико-информационным индексом $I_{\text{ат}}$. Впоследствии индекс $I_{\text{ат}}$ был модифицирован [53]; помимо элементного состава учитывались также и валентности атомов. При этом неоднородность структуры молекулы оценивали с помощью формулы Моровитца

$$I_{\text{MOR}} = I_{\text{ат}} + \sum_i n_i \log_2 t_i$$

где числа t_i вычисляют по значениям валентностей атомов i -ого сорта. Аналогичным образом определяли индекс I_B , характеризующий степень разнообразия химических связей [54]:

$$I_B = B \log_2 B - \sum_i B_i \log_2 B_i$$

где B_i — число связей типа i (например, простых, двойных, тройных), B — общее число связей.

б) Учет симметрии молекулярного графа

В работах [55—57] было предложено разбивать вершины графа на классы эквивалентности так, чтобы вершины разных классов не могли переходить друг в друга ни при каком автоморфизме графа. Например, можно объединить в один класс вершины, имеющие одинаковые степени, одинаковое число вторых соседей и т. д. Самое «мелкое» разбиение порождается орбитами группы автоморфизмов графа. Такому разбиению на классы соответствует информационный индекс $I_{\text{орб}}$. Для характеристики молекулярной структуры была введена сумма атомного и орбитального индексов [55]:

$$\bar{I}_{\text{RASH}} = \bar{I}_{\text{ат}} + \bar{I}_{\text{орб}}$$

в) Хроматический информационный индекс

Граф G называется k -раскрашиваемым, если его вершины могут быть раскрашены k красками так, чтобы каждая вершина имела соседей только другого цвета [11]. Вершины графа при такой раскраске разбиваются на непересекающиеся классы. Элементы каждого класса имеют одинаковый цвет и не связаны между собой. Наименьшее число $k=k(G)$, для которого возможна k -раскраска графа, называется хроматическим числом, а соответствующее разбиение на классы — хроматическим разложением вершин.

Пусть V — некоторое хроматическое разложение вершин графа, $n_i(V)$ — число вершин в i -ом классе ($i=1, \dots, k(G)$). В работе [58] введен хроматический информационный индекс

$$\bar{I}_{\text{хп}} = \min_V \left\{ - \sum_{i=1}^{k(G)} \frac{n_i(V)}{n} \log_2 \frac{n_i(V)}{n} \right\}$$

а также проведено сравнение $\bar{I}_{\text{хп}}$ и $\bar{I}_{\text{орб}}$. В частности, показано, что для моноциклических структур любого размера $\bar{I}_{\text{орб}}=0$, так как все вершины принадлежат одной орбите группы автоморфизмов графа, но $I_{\text{хп}} \neq 0$ для таких графов. Однако для некоторых молекулярных графов $\bar{I}_{\text{хп}} = \bar{I}_{\text{орб}}$. Аналогичным образом хроматический индекс может быть определен и для ребер. Хроматические информационные индексы находят применение при анализе свойств альтернативных углеводородов. В терминах хроматических индексов формулируются условия существования кекулевских структур ароматических углеводородов [14].

г) Матрицы графа и информационные индексы

Множество элементов матрицы смежности A порядка n , элементы которой равны нулю или единице, можно разбить на два класса, состоящие, соответственно, из нулей и единиц. Если n_1 и n_2 — числа элементов в этих классах и $n^2=n_1+n_2$, то величина

$$\bar{I}_A = - \sum_{i=1}^2 \frac{n_i}{n^2} \log_2 \frac{n_i}{n^2}.$$

характеризует неоднородность состава множества элементов матрицы A . Аналогичным образом могут быть построены информационные индексы для реберной матрицы смежности, матрицы циклов, матрицы инциденции и др. [14, 59]. В ряде работ информационные индексы использованы для анализа структуры ИМ, состоящих из степеней вершин $\{v_i\}$ или дистанционных степеней вершин $\{d_i\}$. При этом любые два элемента, имеющие равные значения, относили к одному классу. Отвечающие этим разбиениям информационные индексы обозначали через ${}^v I_A^E$ и ${}^v I_d^E$ соответственно.

Аналогичным образом может быть построен информационный индекс I_{conn} [59], определяемый по реберной матрице смежности: не рав-

ные нулю элементы этой матрицы разбивают, например, на орбиты группы автоморфизмов матрицы. Если $n_{c,i}$ — число элементов в i -ой орбите, n_c — общее число ненулевых элементов в матрице, то

$$\bar{I}_{conn} = - \sum_i \frac{n_{c,i}}{n_c} \log_2 \frac{n_{c,i}}{n_c}$$

д) Использование составных топологических индексов для построения ТИ информационного типа

Некоторые из рассмотренных выше топологических индексов представляют в виде суммы локальных или интегральных ТИ. Такие индексы удобно называть составными. Например, составными являются индексы Винера W , Хосойя Z , Рандича χ , центрический индекс Балабана B . На основе этих ТИ в ряде работ были введены новые индексы информационного типа. При их построении множество слагаемых, дающих в сумме исходный ТИ, разбивали на классы каким-либо способом. Так, например, индекс Винера W , который можно записать в двух эквивалентных формах:

$$W = \sum_i i g_i = \frac{1}{2} \sum_{i,j} d_{ij},$$

использовали для построения индексов I_D^W , \bar{I}_D^W , I_D^E , \bar{I}_D^E , I_D^M , \bar{I}_D^M , которые определяются по следующим формулам [14, 16, 19]:

$$\begin{aligned} I_D^W &= W \log_2 W - \sum_j g_j j \log_2 j; \quad \bar{I}_D^W = - \sum_j g_j \frac{j}{W} \log_2 \frac{j}{W}; \\ I_D^E &= \frac{n(n-1)}{2} \log_2 \frac{n(n-1)}{2} - \sum_i g_i \log_2 i; \\ \bar{I}_D^E &= - \sum_j \frac{2g_j}{n(n-1)} \log_2 \frac{2g_j}{n(n-1)}; \\ I_D^M &= 2W \log_2 2W - \sum_i d_i \log_2 d_i; \\ \bar{I}_D^M &= - \sum_i \frac{d_i}{2W} \log_2 \frac{d_i}{2W} \end{aligned}$$

В этих формулах g_j — число пар вершин МГ, находящихся на расстоянии j , d_i — дистанционная степень i -ой вершины. Аналогичные выражения построены и для индексов B , Z , χ , например [16]:

$$\bar{I}^Z = - \sum_k \frac{p(G, k)}{Z} \log_2 \frac{p(G, k)}{Z}$$

е) Информационные индексы и эффекты дальнодействия

Как было отмечено в разделе 3 этой главы, в теоретической химии используют такие ТИ, которые зависят от структуры различных координационных сфер вершин МГ (например, индексы K_l при $l=2, 3$). В данном разделе мы рассмотрим ряд теоретико-информационных индексов аналогичного типа. Определение этих ТИ основано на разбиении множества вершин графа на классы эквивалентности, при котором детально учитывается характер ближайшего окружения вершин, включая их степени и кратности соответствующих ребер.

Две вершины i и j попадают в один класс, если, во-первых, они соответствуют одному типу атомов и имеют равные степени; во-вторых, каждая из этих вершин имеет одинаковое число первых соседей i_1, \dots, i_m и j_1, \dots, j_m ; в-третьих, существует такое взаимно однозначное отображение множества вершин i_1, \dots, i_m на множество вершин j_1, \dots, j_m , $i_\alpha \leftrightarrow j_\beta$, при котором вершины i_α и j_β соответствуют одному типу атомов; в-четвертых, степени вершин i_α и j_β совпадают, т. е. $v_{i_\alpha} = v_{j_\beta}$; в-пятых, кратности ребер (i, i_α) и (j, j_β) совпадают. С данным типом

разбиения вершин молекулярного графа на классы эквивалентности в работах [60–72] сопоставлены несколько ТИ теоретико-информационного типа: 1IC (Information Content), 1SIC (Structural Information Content), 1CIC (Complementary Information Content) и 1BIC (Bonding Information Content), которые определяются по формулам

$$^1IC = - \sum_i \frac{n_i}{n} \log_2 \frac{n_i}{n}; \quad ^1SIC = \frac{^1IC}{\log_2 n};$$

$$^1CIC = \log_2 n - ^1IC; \quad ^1BIC = ^1IC / \log_2 q$$

В этих формулах n — число вершин графа, n_i — число вершин в i -ом классе эквивалентности, q — число ребер графа. Индекс 1CIC характеризует отклонение топологического индекса 1IC от его максимального значения $^1IC_{\max} = \log_2 n$. Аналогичным образом могут быть учтены и различия в других координационных сферах, что приводит к индексам kIC , kCIC , kSIC , kBIC [64]; символ k характеризует порядок координационной сферы.

Наряду с упомянутыми выше информационными топологическими индексами 1IC и др. используют также «взвешенные» информационные индексы [73], основанные на разбиениях вершин графа на описанные выше классы эквивалентности. Однако в данном случае каждой вершине приписываются веса, равный ван-дер-ваальсову объему соответствующего атома, а затем веса вершин, относящиеся к одному и тому же классу, суммируют и вычисляют значение индекса

$$^kIC_v = - \sum_{i=1}^j \frac{v_{is}}{v_s} \log_2 \frac{v_{is}}{v_s} \quad \text{и} \quad v_s = \sum_{i=1}^j v_{is}$$

где v_{is} — сумма весов вершин i -го класса, j — число классов. Аналогично определяют топологические индексы kSIC_v , kBIC_v , kCIC_v .

Укажем еще один информационный индекс $I_{\text{сим}}$, используемый для характеристики структуры молекулы, но не являющийся топологическим в общепринятом смысле. Его определение основано на учете молекулярной симметрии и предложено в работе [74], в которой введен следующий критерий эквивалентности атомов: атомы считаются эквивалентными, если они переходят друг в друга под действием какой-либо операции из точечной группы симметрии молекулы.

6. Другие топологические индексы

Матрицу смежности графа $A = (a_{ij})$ можно использовать для построения некоторых других матриц, которые оказываются полезными для нахождения новых ИМ, а следовательно, и других ТИ. Так, например, в методе потенциалов, который применяется для установления изоморфизма графов [40], определяют матрицы $L = (l_{ij})$ и $H = (h_{ij})$, где $l_{ij} = -a_{ij}$, $i \neq j$, $l_{ii} = v_i + 1$, $H = L^{-1}$. В работе [39] введена матрица $D^H = (d_{ij}^H)$ с элементами $d_{ij}^H = 0.5(h_{ii} + h_{jj}) - h_{ij}$. Матрицы L , H , D^H использованы для определения новых топологических индексов: $\prod_{i \neq j} d_{ij}^H$, $\det L$, $\det H$.

Укажем еще несколько инвариантов графов, которые обсуждаются в математической литературе [11, 23]; но пока не нашли применения в теоретической химии в качестве ТИ: числа вершинного и реберного покрытий, вершинные и реберные числа независимости, толщина, реберная связность, искаженность и некоторые другие. В заключение отметим еще один ТИ для простых графов, известный под названием наименьшего бинарного кода [33]. Для его построения каждая матрица смежности графа записывается в виде одной строки длины n^2 из нулей и единиц. Каждую такую строку можно рассматривать как двоичную запись некоторого числа. Наименьшее из всех таких чисел, отвечающих матрицам смежности, и называют наименьшим бинарным кодом. Заметим, что вычисление такого кода для матриц большого размера довольно трудоемко.

7. Связь между топологическими индексами и их сравнение

Как было показано выше, к настоящему времени определено большое число разнообразных ТИ. Большинство из них находит применение при анализе структуры молекул и построении корреляций между структурой и свойством. Некоторые из ТИ связаны между собой простыми соотношениями. Примеры таких функциональных зависимостей обсуждались выше. Вероятно, какие-то невыявленные связи существуют и в ряде других случаев. Сообщается о результатах проверки приближенных равенств вида $T_i = a + bT_j$, для некоторых пар топологических индексов T_i и T_j [75]. Константы a и b подбирали по методу наименьших квадратов. Такой анализ проводили для ТИ трех рядов углеводородов — алканов, поликарбонатов, моноциклических структур. Показано [75], что между индексами W , Z , χ , N_2 , λ_1 , M_1 , существуют приближенные линейные соотношения с достаточно высоким коэффициентом корреляции r : $0,84 \leq r \leq 0,99$. На основании такого исследования можно предположить, что индексы одной группы несут примерно одинаковую информацию о структуре соединений данных классов.

Некоторые индексы, например, I_D^W и I^Z , могут быть аппроксимированы многочленами второго порядка от индексов Хосойа Z , Винера W и других ТИ [76].

Перейдем теперь к оценкам качества ТИ. При кодировании химических структур с помощью ТИ желательно, чтобы разные структуры получали разные индексы-коды. Однако нельзя установить взаимно однозначное соответствие между множеством квадратных симметрических матриц, описывающих топологию молекулы, и множеством действительных чисел. Поэтому всегда можно подобрать две разные структуры, имеющие одинаковые значения ТИ. Следовательно, всякий ТИ является вырожденным на каких-то структурах. Топологические индексы обычно сравнивают по способности «различать» соединения некоторого класса, т. е. по степени их вырождения. Чаще всего ТИ применяют для различия изомерных соединений. Так, например, индекс Балабана $J(G)$ [13] обладает относительно малой степенью вырождения. Такое вырождение для изомеров алканов появляется лишь в молекулах с числом атомов углерода больше 20. Чтобы получить ТИ с меньшей степенью вырождения, используют супер-индексы, равные сумме более простых ТИ, или мульти-индексы, являющиеся упорядоченной последовательностью ряда топологических индексов [14, 47]. Вопрос о вырождении различных ТИ обсуждается также в [13, 16, 77—80].

В работе [81] исследована эффективность девятнадцати ТИ, применяемых для идентификации химических структур. В качестве характеристики эффективности ТИ использована величина $e = n/N - t/T$, где n — число различных значений индекса в массиве из N структур, t и T — средние времена вычисления индекса и проверки критерия изоморфизма соответственно. Наиболее эффективными признаны индексы, определяемые в методе потенциалов [39], и индекс Рандича [33]. Один ТИ считается «лучше» другого (применительно к оценке данного физико-химического свойства), если получаемое с его помощью корреляционное уравнение является более точным.

8. Топологические индексы как характеристики формы и размера молекул

Некоторые ТИ предложено использовать для характеристики степени ветвления и формы молекул [19]. В соответствии с интуитивными представлениями о степени ветвления при заданном числе вершин граф-цепь имеет наименее, а граф-звезда — наиболее разветвленную структуру. Остальные структуры по степени ветвления занимают промежуточное положение между ними. Некоторые индексы, рассмотренные выше, например, W , χ , B'' , λ_1 , ${}^2\chi$, обладают тем свойством, что принимают свое наименьшее (или наибольшее) значение для цепи, а наибольшее

(или наименьшее) для звезды². В связи с этим их предлагается рассматривать как меру ветвления структуры. Другой довод в пользу выбора таких характеристик ветвления — наличие для ряда ТИ соотношений вида $T_j = a + bn + cn_1 + dn_2$ [75], где n_1 — число точек ветвления; n_2 — число боковых цепей, присоединенных к главной цепи; a, b, c, d — константы.

Топологические индексы меняются также симбатно с размерами молекулы. Отмечено [82], что для ряда соединений ван-дер-ваальсов объем молекулы линейно зависит от молекулярной рефракции (МР) и на 90% определяет ее значение. Авторы [82] нашли корреляционные соотношения между МР и ТИ, т. е. соотношения вида $R = a + bT_j$, для семнадцати ТИ и сделали вывод, что с помощью индексов W, M_2 и двух информационных индексов I_B^E, I_B^W [83] можно достаточно хорошо оценивать ван-дер-ваальсов объем.

III. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТОПОЛОГИЧЕСКИХ ИНДЕКСОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СОЕДИНЕНИЙ

Традиционные способы оценки физико-химических свойств соединений основаны на аддитивных схемах. В классической теории химического строения постулируется, что некоторые физико-химические свойства органических соединений (например, теплота образования, температура кипения, поляризуемость, дипольный момент и др.) могут быть вычислены как сумма вкладов $\varepsilon_i, \varepsilon_{ij}$ и ε_{kl}' , отвечающих эффективным атомам i , связям (i, j) и парам валентно-несвязанных атомов (k, l) соответствующих молекул [4]. Такой подход в простейшем случае предполагает проведение достаточно детальной классификации вершин и ребер МГ и основан на гипотезе о независимости вкладов ε_x для фрагментов x одного типа от выбора молекулы рассматриваемого класса.

Эта аддитивная схема расчета свойств молекул допускает ряд модификаций. Так, одна из разновидностей аддитивных схем сводится к представлению численного значения y изучаемого свойства химического соединения в виде линейной функции $y = \sum_i a_i k_i$, определенной на соответствующем МГ. В этой формуле индекс i характеризует фрагменты МГ определенного типа, которые могут иметь достаточно сложную структуру, k_i — топологический индекс, равный числу таких фрагментов, a_i — вклад, который вносит каждый из фрагментов i -го класса в данное свойство; числа a_i не зависят от выбора соединений. В качестве примера укажем, что теплоты образования алканов ΔH_{298}^0 можно приближенно вычислить по формуле

$$\Delta H_{298}^0, \text{ ккал/моль} = 16,625 + 4,158N_1 + 1,074N_2 - 0,431N_3$$

где N_i — число путей длины i на МГ, соответствующем углеродному скелету молекулы [8].

Обсудим результаты других работ, в которых реализованы различные модификации простой аддитивной модели. В большинстве из них обсуждаются физико-химические свойства алканов. Отметим, что некоторые свойства углеводородов хорошо коррелируют даже просто с числом атомов углерода [84—89]. Так, теплота атомизации и молярная рефракция нормальных алканов линейно, а температура кипения и плотность нелинейно зависят от числа атомов углерода. Однако свойства разветвленных углеводородов уже нельзя описать в терминах одного параметра n , так как в данном случае существенную роль играет и степень разветвленности молекулы [10]³. В ряде работ [20, 90—93] Виннер предложил описывать такие свойства изомеров алканов как молярную рефракцию, молярный объем, температуру кипения, теплоту обра-

² См. также Kier L. B. // Quant. Struct.-Act. Relat. 1987. V. 6. P. 8.

³ См. также Chickos J. S., Annuziata R., Ladon L. H. et al. // J. Org. Chem. 1986. V. 51. P. 4311.

зования и др. с помощью уравнений вида

$$y - y_0 = a(W - W_0) + b(p - p_0)$$

где y — числовое значение данного свойства; W — индекс Винера для МГ, соответствующего углеродному скелету молекулы; p — так называемое число полярности, равное g_s ; y_0 , W_0 и p_0 — те же характеристики для соответствующего нормального алкана; a и b — константы, зависящие от исследуемого свойства. Значение индекса W интерпретируют как величину, характеризующую степень ветвления изомера. Например, для температуры кипения алканов t в [20] была получена следующая формула

$$t - t_0, {}^{\circ}\text{C} = \frac{98(W - W_0)}{n^2} + 5,5(p - p_0)$$

где

$$t_0 = 745,42 \log(n+4,4) - 689,4; \quad W_0 = \frac{1}{6}(n^3 - n); \quad p_0 = n - 3,$$

В работе [32] проведен анализ корреляционных соотношений описанного выше типа, на основании которого были сделаны выводы о том, в каких случаях какие индексы целесообразно использовать. Так, было показано, что теплота образования и молярная рефракция лучше описываются в терминах инвариантов f и p (f — индекс Платта), а теплота парообразования, температура кипения, молярный объем — в терминах индексов p и W . Теплота образования алканов более точно описывается трехпараметрической корреляцией с индексами p , W и f . В дальнейшем индекс Винера был использован для оценки свойств и других углеводородов. В работах [18, 21] приведены соотношения между индексом Винера и температурами кипения и плавления, поверхностным натяжением, вязкостью, плотностью, рефракцией алканов, алкинов, алкенов, а также температурой кипения аренов. Индекс W нашел применение и в других областях физической химии: для оценки ширины запрещенной зоны в π -электродных спектрах сопряженных макромолекул [94, 95, 96], в хроматографии [94, 97, 98], в теории кристаллов [99, 100].

В ряде работ для оценки термохимических свойств углеводородов различного типа был использован индекс Хосоя [46—48]. Имеется сообщение о наличии линейной корреляции температуры кипения алканов как с индексом Z , так и с индексом $P = \prod v_i$ [31]. Индекс Z использован

также для оценки порядков связей и π -электронной энергии в сопряженных углеводородах [101, 102].

Показано, что в терминах центрических индексов B , B' и B'' , особенно бинормированного индекса B'' , достаточно хорошо оцениваются октановые числа ациклических углеводородов [103]. Введение дополнительного параметра — числа атомов углерода или молекулярной массы алканов — повышает точность оценки.

Среди других ТИ, используемых для оценки физико-химических свойств соединений, наибольшей популярностью пользуется индекс связности ${}^1\chi$ и его разновидности, особенно ${}^2\chi$, ${}^1\chi''$ и ${}^2\chi''$. В работах [9, 10, 33, 104, 105] получены соотношения между этими величинами и различными физико-химическими свойствами. Приведем несколько примеров таких уравнений. Показано [33], что теплота образования алканов ΔH_f^0 может быть приближенно описана формулой

$$\Delta H_f^0, \text{ ккал/моль} = 12\chi - 11n - 9$$

где n — число атомов углерода в молекуле. В [10] приведено уравнение, связывающее теплоту атомизации одноосновных спиртов ΔH_a со значениями индекса связности χ и числом неводородных атомов n :

$$\Delta H_a, \text{ ккал/моль} = -21,926 + 22,275\Delta\chi + 559,975\chi_n \\ (r > 0,9999; s = 1,01; N = 19)$$

где $\Delta\chi = \chi - \chi_n$, $\chi_n = 0,5(n-3) + 2^{1/2}$ — индекс связности для нормального

Таблица 1

Корреляции между физико-химическими свойствами и индексами связности [9]

Класс соединений	<i>N</i>	<i>r</i>	Ссылки
Растворимость в воде			
Спирты	51	0,978	[110]
»	48	0,988	[37]
»	51	0,965	[111]
Алканы	18	0,958	[110]
Алкилбензолы	13	0,989	[10]
Эфиры сложные	38	0,990	[35]
Эфиры простые	22	0,989	[10]
Температура кипения			
Спирты	63	0,970	[110]
»	48	0,993	[37]
»	28	0,999	[10]
Алканы	51	0,997	[10]
Амины первичные	12	0,999	[10]
Амины вторичные	13	0,999	[10]
Амины третичные	4	0,997	[10]
Алкилгалогениды	24	0,992	[37]
Эфиры простые	11	0,988	[10]
Полиолы	9	0,995	[37]
Карбоновые кислоты	22	0,996	[112]
Площадь поверхности молекулы			
Алканы и спирты	69	0,978	[34]
Плотность			
Алифатические жидкие углеводороды	82	0,989	[113]
Углеводороды	43	0,910	[10]
Алифатические спирты	42	0,931	[113]
Алифатические кислоты	20	0,983	[113]
Алифатические простые эфиры	13	0,910	[10]
Диамагнитная восприимчивость			
Углеводороды	27	0,999	[10]
Спирты	15	0,999	[10]
Исключенный объем			
Двойная смесь <i>n</i> -алканов	—	—	[114]
Теплота атомизации			
Алканы	44	0,999	[10]
Спирты	19	0,999	[10]
Эфиры простые	12	0,999	[10]
Олефины	37	0,999	[10]
Тиолы	14	0,999	[10]
Теплота образования			
Алканы	67	0,999	[10]
Спирты	20	0,998	[10]
Теплота парообразования			
Алканы	44	0,999	[10]
Спирты	20	0,998	[10]
Молярная рефракция			
Спирты	31	0,998	[10]
Алканы	46	0,999	[10]
Амины	22	0,988	[10]
Алкилбензолы	70	0,999	[10]
Эфиры простые	9	0,999	[10]
Смешанная группа соединений	65	0,990	[10]
Олефины	39	0,999	[10]
Фенилзамещенные соединения	25	0,990	[37]

Таблица 1 (окончание)

Класс соединений	N	r	Ссылки
Молярный объем			
н-Алканы при 20°	14	0,999	[114]
н-Алканы при 50°	13	0,999	[114]
н-Алканы при 100°	15	0,999	[114]
Поляризуемость			
Смешанная группа соединений	36	0,990	[34]
Коэффициент распределения между водой и н-октанолом			
Спирты	49	0,997	[115]
»	14	0,999	[116]
Амины	12	0,998	[116]
»	28	0,979	[115]
Карбоновые кислоты	9	0,996	[115]
Углеводороды	45	0,975	[115]
Эфиры сложные	24	0,999	[115]
Эфиры простые	12	0,976	[115]
Кетоны	16	0,993	[115]
Фенолы	16	0,988	[116]
Смешанная группа соединений	66	0,970	[116]
То же	138	0,986	[115]
Индексы удерживания на сквалане			
Спирты	—	0,994	[118]
Эфиры сложные	—	0,991	[118]
Эфиры простые	—	0,968	[118]
Кетоны	—	0,996	[118]
Ван-дер-ваальсса константа b			
Смешанная группа соединений	20	0,981	[37]
Площадь поперечного сечения аннигиляции позитрония			
Бензол и его производные	17	0,997	[117]
Алканы	47	0,999	[117]
Галогеносодержащие соединения	31	0,998	[117]
Кислород-содержащие соединения	46	0,998	[117]
Ненасыщенные соединения	33	0,984	[117]
Смешанная группа соединений	182	0,996	[117]

Обозначения. N — число соединений, r — коэффициент корреляции.

спирта. Отмечено, что разделение вкладов, вносимых группой OH и углеродным скелетом в значение χ , т. е. использование двух независимых параметров χ^{OH} и χ^C вместо их суммы χ , приводят к уменьшению среднеквадратичной ошибки s на 30—40%. Плотности d карбоновых кислот могут быть оценены в терминах параметров $1/\chi$ и ${}^3\chi$ по следующей формуле [10]:

$$d, \text{ г}/\text{см}^3 = 0,7546 + 0,4358\chi^{-1} + 0,0252^3\chi \quad (r=0,983; s=0,014; N=20)$$

Топологический индекс χ оказался полезным в хроматографии для оценки индексов удерживания [104, 105]. Однако в этом случае наряду с χ приходится использовать и другие топологические характеристики молекулы, описывающие ее размеры, например, число путей длины 3 или же число шестичленных циклов в ароматических углеводородах [104].

Перейдем теперь к информационным ТИ. Показано, что индекс Моровитца I_{MOR} коррелирует с энтропией и теплотой образования органических соединений различных классов [14, 106]. Уравнения вида

$$y = a + bn + cI_D^\psi + dI_D^\psi n$$

где a, b, c и d — константы, использованы для оценки молекулярного объема и таких свойств углеводородов как теплоты образования и окисления, парообразования, температуры кипения [16, 94, 107], сообщается

также о связи между индексом I_D^W для алкилбензолов и их хроматографическими параметрами удерживания. Аналогичные соотношения получены и для индекса I_D^E в случае о-диалкилбензолов и изоалканов [108]. Индекс I_D^M нашел применение для оценки различных термохимических свойств алкилбензолов [109]. Имеется уравнение [14], связывающее теплоту парообразования ΔL_{298} спиртов и индекс $I_{\text{оп5}}$:

$$\Delta L_{298}, \text{ ккал/моль} = 0,265 I_{\text{оп5}} + 8,566 \quad (r=0,989; s=0,414; N=15)$$

Установлена линейная зависимость между энтропией алканов, алко-нов, спиртов, органических кислот и информационным индексом $I_{\text{сим}}$ [74]. Другие примеры использования информационных топологических индексов обсуждаются в монографии [14].

В табл. 1 суммированы данные о некоторых описанных в литературе соотношениях между индексами связности и различными физико-химическими свойствами.

IV. ТОПОЛОГИЧЕСКИЕ ИНДЕКСЫ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Одним из важнейших приложений ТИ является их использование для установления количественных соотношений между структурой и биологической активностью молекул. Биологическую активность обычно оценивают в терминах молярной концентрации вещества, необходимой для достижения заданного уровня биоактивности. В качестве характеристик биологической активности используют разные параметры, в том числе величину LD_{50} (или LC_{50}), представляющую собой дозу, которая поражает 50% испытываемых организмов; ED_{50} — дозу антагониста, снижающую на 50% действие стандартной дозы агониста; MIC — концентрацию ингибитора, подавляющую рост исследуемого биологического объекта до минимального уровня; I_{50} — молярную концентрацию ингибитора, уменьшающую скорость катализируемой ферментом реакции в два раза и т. д. [12]. В качестве эмпирических параметров при исследовании связи между структурой и активностью наиболее часто используют параметр гидрофобности $\lg P$ (P — коэффициент распределения соединения между водой и моделирующей липид фазой, обычно n -октанолом), а также константы Гамметта и Тафта, отражающие электронное и стерическое строение. В работах [12, 40, 119] приведена обширная библиография по методам установления связи между структурой и биологической активностью, а также описаны основные молекулярные характеристики, используемые для решения этой задачи.

Среди ТИ, используемых при исследовании биологической активности, наиболее широкое распространение получили индексы молекулярной связности, в частности индекс Рандича χ . Рассмотрим некоторые примеры использования индексов такого типа.

На основании данных работы [120] в статье [34] для ряда анестетиков (алифатические спирты, кетоны, эфиры, амины, фенолы, гетероциклы, углеводороды) найдена корреляция между $\lg MBC$ и индексом χ :

$$\lg MBC = 3,55 - 0,762\chi \quad (r=0,983; s=0,390; N=36)$$

Здесь MBC — минимальная блокирующая концентрация анестетиков для изолированных мускульных или нервных волокон. Заметим, что для данной группы соединений в [120] отмечена связь между $\lg MBC$ и поляризумостью α , а в [34] найдена корреляция между α и χ . Эти факты и послужили основанием для получения приведенного выше уравнения, связывающего $\lg MBC$ и χ .

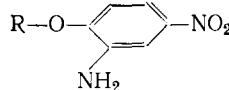
Некоторые соотношения между индексом χ и биологической активностью обсуждены в работах [115, 121, 122]. Обнаружение линейных корреляций между χ и $\lg P$, а также между $\lg P$ и биоактивностью алифатических спиртов позволило установить линейное соотношение между χ и биоактивностью [115]. В качестве проявления биологической активности спиртов рассматривалось их наркотическое действие на личинки некоторого вида ракообразных и торможение движения головастиков. Для алифатических спиртов, простых и сложных эфиров, кетонов, карбам-

тов были найдены соотношения между индексом χ и неспецифическим наркотическим действием указанных соединений на головастиков ($N=36$) [121]. В той же работе рассмотрена зависимость неспецифического токсического действия монофункциональных спиртов, эфиров, кетонов на грибки определенного вида от индекса χ ($N=45$). В [121] сообщается также о линейных корреляциях между индексом χ для ряда соединений и ингибированием ферментов сукцинатоксидазы, тимединфосфорилазы, бутирилхолинестеразы. Так, для ряда насыщенных и ненасыщенных алифатических спиртов, кетонов, фенолов, анилина и пиридина, ингибирующих сукцинатоксидазу, получено уравнение вида

$$-\lg I_{50} = 0,916\chi - 1,582 \quad (r=0,966; s=0,169; N=13)$$

Описаны также квадратичные корреляции между $\lg I_{50}$, $\lg LC_{50}$ и такими величинами как $\lg P$ и χ . Такие корреляции наблюдаются, например, при оценках бактерицидного действия алкилбензилметиламмониевых солей и наркотического действия 5,5-диалкилбарбитуровых кислот на некоторые виды животных [16, 63, 122].

В монографии [10] рассмотрены корреляционные соотношения между индексами связности и параметрами таких видов биоактивности как неспецифическая наркотическая активность, ингибиование ферментов, бактерицидное действие, токсичность, анестезирующая активность. Там же обсуждена возможность оценки вкуса и запаха веществ с помощью топологических характеристик структуры молекул. Так, относительная сладость RS нитроанилинов вида



выражается через параметры $'\chi$ и $'\chi^v$ следующим образом:

$$\lg RS = 0,350 ' \chi + 0,694 ' \chi^v - 3,856 \quad (r=0,953; s=0,222; N=9)$$

Согласно одной из теорий обоняния, запах вещества определяется формой и размером его молекул [12]. Авторы работы [10] предложили характеризовать форму молекулы параметром χ/n и высказали предположение, что вещества, имеющие одинаковый запах, должны иметь близкие значения χ/n . Для подтверждения этой гипотезы в работе [10] приведен перечень структурно-различных веществ с запахом миндаля, обладающих близкими значениями χ/n .

Наряду с индексом связности первого порядка в ряде работ [10, 123] рассмотрены индексы связности более высокого порядка. Так, например, топологический индекс $''\chi$, вычисленный для производных фенола, использован для анализа их антигрибковой активности, характеризуемой параметром MIC .

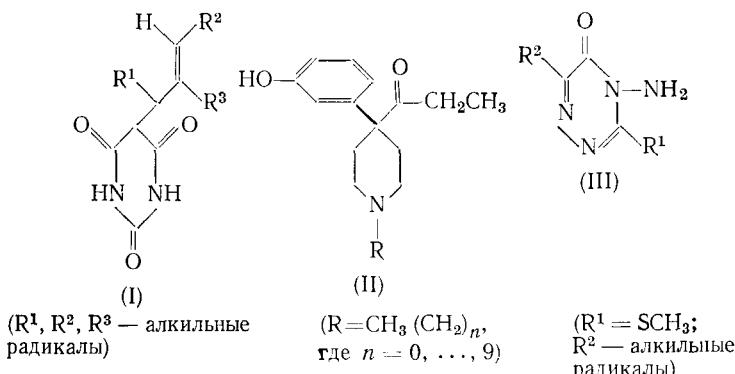
Рассмотрим другие топологические индексы. В монографии [14] обсужден ряд корреляционных соотношений между индексами $I_{\text{орб}}$, $I_{\text{сим}}$ и ингибированием ферментов, неспецифической наркотической активностью и токсичностью спиртов.

Систематические исследования проблемы «структура — биологическая активность», основанное на информационных индексах IC , SIC , BIC , CIC , проведены в [60—73, 124]. В [60] проанализирована связь между строением и токсичностью эфиров, характеризуемой параметром LD_{50} . В качестве ТИ использованы величины $'\chi$, $'\chi^v$, χ^v , W , IC , SIC , CIC , I_B^W , \bar{I}_B^W и установлено, что наиболее подходящей структурной характеристикой из приведенных в данном случае является индекс $'\chi^v$. В терминах этого ТИ получено корреляционное уравнение вида:

$$\lg LD_{50} = -0,7207 ' \chi^v - 1,3868 \quad (r=0,938; s=0,246; N=15)$$

Для оценки анестезирующей способности барбитуратов в качестве структурных характеристик использованы индексы IC , CIC , $'\chi$, $'\chi^v$, I_B^W , \bar{I}_B^W , W , а также параметры $\lg P$ и ван-дер-ваальсов объем V_w [61]. В [63] изучены четыре группы биоактивных молекул: спирты (токсич-

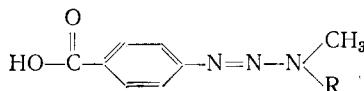
ность); барбитураты (анестетики) (I); кетобемидоны (анальгетики), (II) и триазиноны (гербициды) (III). Все они охарактеризованы с помощью индексов W , IC , SIC , CIC , I_D^W , \bar{I}_D^W , ${}^1\chi$, ${}^2\chi$.



Установлено, что наиболее удобными структурными характеристиками в этих случаях являются индексы CIC и \bar{I}_D^W , а наиболее подходящий вид функциональной зависимости — квадратичный.

Индексы IC , SIC , CIC используются для характеристики производных пиперидина (ингибиование фермента бутирилхолинэстеразы), барбитуратов (гипнотическая активность), алканов (токсичность), алифатических спиртов (локальная анестезия, наркотическое действие на личинки ракообразных) и смешанной группы соединений, являющихся транквилизаторами [66–68].

Противоопухолевую активность триазенов вида



оценивали с помощью линейной функции, зависящей от двух переменных $lg P$ и 2BIC [124]. Тот же вид биоактивности рассмотрен в [69], где использован более широкий набор параметров, а именно $lg P$, V_w , IC , SIC . Индекс SIC полезен и при анализе биоактивности триазинонов (гербициды) и N-алкилноркетобемидонов (анальгетики) [70]. Индексы более высокого порядка kCIC , kIC , kSIC , где $k > 1$, использованы [64] для анализа связи биологической активности и структуры ряда органических соединений. В частности, описаны корреляции вида $\log LD_{50} = ay^2 + by + c$ между токсичностью барбитуратов LD_{50} и такими их характеристиками как $lg P$, W , I_D^W , \bar{I}_D^W , ${}^1\chi$, 2SIC , 2CIC , ${}^2\chi$. Наиболее точная корреляция получается при использовании индексов 2SIC и 2CIC .

В некоторых из перечисленных выше работ подчеркивается, что использование в качестве структурных параметров ТИ вместо такой характеристики как $lg P$ приводит к более точным корреляциям. Наличие для одного и того же свойства нескольких корреляционных зависимостей, полученных в терминах различных структурных параметров, дает возможность выделить из них те, которые наиболее существенны для данного свойства. На основании такого анализа можно строить гипотезы относительно механизма действия активных соединений.

В работе [42] обсуждается применение индекса ${}^2\chi$ (см. с. 344), для количественных оценок свойств химических соединений. Например, индекс ${}^2\chi$ предложено использовать в качестве характеристики формы молекулы; показано, что при близких значениях ${}^2\chi$ (т. е. при сходных формах) вещества обладают похожими запахами. Установлено соотношение между ${}^2\chi$ и бактерицидным действием производных фенола с галогено-алкильными заместителями:

$$\lg PC = 1,817 {}^2\chi - 0,131 ({}^2\chi)^2 - 2,899 \quad (r = 0,955; s = 0,27; N = 49)$$

Здесь PC — минимальная концентрация вещества, вызывающая задан-

ный биологический эффект в течении 10 мин. Индекс π^2 использован в [42] также для оценки сладости нитро- и цианоанилинов.

Наряду с упомянутыми в этом разделе ТИ при оценке биоактивности используют и ряд топологических индексов, происхождение которых связано с исследованием электронного строения и химической реакционной способности биологически активных соединений с помощью топологических приближений квантовой химии. Наиболее интенсивно это направление развивалось в 60-х годах; оно подробно отражено в монографии [125].

V. МЕТОДЫ КВАНТОВОЙ ХИМИИ КАК ИСТОЧНИК ТОПОЛОГИЧЕСКИХ ИНДЕКСОВ

1. Метод Хюккеля и теория графов

В рассмотренных ранее примерах топологические индексы, как правило, возникали в результате формального анализа структуры молекулярного графа. Такой анализ в ряде случаев дополнялся соображениями качественного характера о выборе критериев для оценки степени разветвленности или компактности молекулы. В этом разделе мы обсудим ТИ, которые появляются естественным образом в рамках некоторых математических моделей, используемых при исследовании электронного строения молекул. Проследим на примере одной из таких моделей, каким образом решение задачи об электронном строении сопряженных молекул сводится к анализу ТИ некоторых МГ.

Молекула с системой сопряженных двойных или тройных связей, как правило, содержит достаточно протяженный плоский фрагмент, что дает возможность разбить электронную систему на две части — σ - и π -составляющие — и исследовать каждую систему независимо [125—128]. В дальнейшем мы будем рассматривать только систему π -электронов, предполагая, что она находится в некотором эффективном поле, которое, создается атомными ядрами, электронами внутренних оболочек и σ -электронами, принимающими участие в образовании локализованных двухцентровых σ -связей. В случае сопряженных углеводородов число π -электронов обычно совпадает с числом атомов углерода, образующих сопряженную часть молекулы. Структура сопряженной части может быть описана молекулярным графом в упрощенной форме. Его получают из полного МГ путем удаления вершин, соответствующих одновалентным заместителям.

Как известно [125—128], свойства системы, включающей m π -электронов, описываются в терминах одноэлектронных уровней энергии ϵ_k и соответствующих им молекулярных орбиталей $\psi_k(r) = \sum_{j=1}^m c_j^{(k)} \phi_j(r)$, где

$\phi_j(r)$ — атомная $2p_z$ -орбиталь, центрированная на j -ом атоме сопряженной части молекулы. Обозначим через $\mathbf{c}^{(k)}$ вектор-столбец с компонентами $c_1^{(k)}, \dots, c_m^{(k)}$. Тогда в случае углеводородных систем векторы $\mathbf{c}^{(k)}$ и одноэлектронные уровни энергии находят путем решения системы уравнений $H\mathbf{c}^{(k)} = \epsilon_k \mathbf{c}^{(k)}$, где $H = \alpha E + \beta A$, E — единичная матрица m -ого порядка, A — матрица смежности МГ, описывающего сопряженную часть молекулы, α — кулоновский и β — резонансный интегралы. В случае гетероатомных систем матрицу A следует заменить на матрицу смежности взвешенного МГ.

Обозначим через λ_j , где $j = 1, \dots, n$, собственные значения матрицы A , упорядоченные по убыванию. Тогда одноэлектронные уровни энергии ϵ_j можно представить в виде $\epsilon_j = \alpha + \lambda_j \beta$, где $\beta < 0$. Собственные векторы матриц H и A совпадают. Энергию основного состояния системы с четным числом m π -электронов вычисляют в терминах λ_j по формуле:

$$\epsilon_\pi = 2 \sum_{j=1}^{m/2} \epsilon_j = m\alpha + 2\beta \sum_{j=1}^{m/2} \lambda_j$$

Для анализа распределения электронной плотности определяют матрицу плотности P , элементы которой имеют вид $p_{ij} = 2 \sum_{k=1}^{m/2} c_i^{(k)} c_j^{(k)}$. Диагональ-

ный элемент p_{ii} матрицы P называют π -электронной плотностью на атоме i , а недиагональный элемент p_{ij} , соответствующий валентно связанным атомам, порядком π -связи (i, j) . Элементы матрицы P являются ТИ локального типа, и в терминах этих ТИ формула для полной π -электронной энергии основного состояния сопряженной системы, содержащей гетероатомы, записывается в виде:

$$\epsilon_{\pi} = \sum_i \alpha_i p_{ii} + \sum_{i \neq j} p_{ij} \beta_{ij}$$

где $\alpha_i = H_{ii}$ и $\beta_{ij} = H_{ij}$ — соответственно кулоновский и резонансный интегралы. Можно показать [127], что элементы матрицы P характеризуют отклик π -электронной системы на малые возмущения, приводящие к изменениям одного из параметров α_i или β_{ij} , и могут быть найдены как частные производные от ϵ_{π} по соответствующим параметрам α_i и β_{ij} . На этом свойстве основано использование топологических индексов p_{ij} для интерпретации данных по химической реакционной способности сопряженных молекул [127].

В случае углеводородов, как правило, в выражение для энергии основного состояния ϵ_{π} входят только неотрицательные собственные значения λ_j соответствующих МГ. Таким собственным значениям отвечают уровни энергии ϵ_j , расположенные ниже кулоновского интеграла α . Уровни энергии ϵ_j , удовлетворяющие неравенству $\epsilon_j < \alpha$, называют связывающими [125]. Термин «разрыхляющий» используют для характеристики уровней энергии, которым соответствуют $\lambda_j < 0$. Если же $\lambda_j = 0$, то $\epsilon_j = \alpha$; такой уровень энергии называют несвязывающим. Если число связывающих орбиталей равно $m/2$, то говорят, что π -электронная система имеет замкнутую, в смысле Хюккеля, электронную оболочку.

Характер электронной оболочки сопряженных углеводородов можно интерпретировать в терминах топологического индекса $\omega = n_+(G)/m$, где $n_+(G)$ — число положительных собственных чисел молекулярного графа G . Если $\omega = 1/2$, то молекула имеет замкнутую в смысле Хюккеля электронную оболочку. При $\omega > 1/2$ имеется дефицит π -электронов, а при $\omega < 1/2$ число π -электронов оказывается избыточным. Наличие замкнутой π -электронной оболочки у сопряженной углеводородной молекулы связывают со стабильностью π -электронной системы и молекулы в целом [125–127]. Именно на этой гипотезе основаны качественные выводы, которые используются [126–139] для априорных оценок возможности существования химических соединений. Результаты [135–139], где обсуждается проблема существования полиэдрических кластеров углерода C_n , в значительной степени опираются на критерии замкнутости электронной оболочки в смысле Хюккеля⁴.

Из материалов, изложенных в настоящем разделе, следует, что исследование электронного строения сопряженных систем в π -электронном приближении Хюккеля сводится к нахождению ряда инвариантов молекулярных графов, отвечающих сопряженным системам. Укажем наиболее существенные из этих величин; $\{\lambda_j\}$ — собственные значения МГ, $\lambda_+ = \sum_{\lambda_j > 0} \lambda_j$ — сумма положительных собственных чисел, p_{ii} — π -электро-

ные заряды на атомах, p_{ij} — π -электроны порядки связей. Более полный перечень ТИ, используемых в методе Хюккеля, содержится в табл. 2.

Особое место в теории сопряженных систем занимают ТИ, используемые для классификационных целей. К ним относятся, например, энергия сопряжения и топологическая энергия резонанса (ТЭР). Последняя была введена в работах [140, 141], ее использовали для оценки относительной стабильности и степени ароматичности сопряженных моле-

⁴ См. также Klein D. J., Seitz W. A., Schmalz T. G./Nature. 1986. V. 323. P. 703.

Таблица 2

Некоторые топологические индексы, используемые в методе Хюккеля [126]

Топологический индекс ($m=2k$)	Название	Область применения
$\lambda_1, \dots, \lambda_m$	Собственные значения матрицы смежности МГ	Вычисление одноэлектронных уровней энергии $E_i = \alpha + \beta\lambda_i$; интерпретация ФЭ- и УФ-спектров
$\lambda_+ = \lambda_1 + \dots + \lambda_{m/2}$	Сумма положительных собственных чисел матрицы смежности МГ	Вычисление энергии основного состояния π -электронной системы ($E_\pi = m\alpha + 2\beta\lambda_+$); оценка относительной стабильности сопряженных систем; вычисление энергии резонанса
$p_{ij} = 2 \sum_{k=1}^{m/2} c_i^{(k)} c_j^{(k)}$	Элементы матрицы плотности: p_{ii} — π -электронная плотность на атоме i ; p_{ij} — π -электронный порядок связи	Порядки связей — оценка длин связей, силовых постоянных, химической реакционной способности; элементы p_{ii} — оценка дипольных моментов, реакционной способности
$F_i = N_{\max} - \sum_{j \neq i} p_{ij}$	Индекс свободной валентности	Используется как индекс реакционной способности в радикальных реакциях замещения; N_{\max} равно максимально допустимому значению $\sum_{i \neq j} p_{ij}$ для данного типа атомов
$\lambda_{m/2}, \lambda_{m/2+1}; \{c_i^{(m/2)}\}, \{c_i^{(m/2+1)}\}$	Наименьшее положительное и наибольшее отрицательное собственные числа матрицы смежности МГ и соответствующие им собственные векторы	Оценка первого потенциала ионизации, сродства к электрону, энергии первого электронного перехода; полярография; теория химической реакционной способности

Обозначения: m — число центров сопряженной системы; $m = 2k = N$, где N — число π -электронов; $\lambda_j \neq 0$ при $j = 1, \dots, m$.

кул. Топологическую энергию резонанса определяют в терминах нулей так называемого ациклического полинома, при построении которого используют комбинаторные свойства коэффициентов a_i характеристического полинома $P(G, x)$ молекулярного графа G . Можно показать [23], что каждый коэффициент a_i представляет собой сумму вкладов, соответствующих специальным подграфам графа G . Среди этих подграфов есть такие, которые содержат циклические компоненты. Обозначим через a'_i сумму вкладов, вносимых в выражение для a_i только теми подграфами, которые не содержат циклических компонентов. Полином $P(G, x)$ с коэффициентами a'_i называют ациклическим [141]. Он имеет только вещественные корни и рассматривается как характеристический полином некоторой гипотетической π -электронной системы с тем же числом π -электронов, как и у исходной системы. Разность между энергиями основных состояний этих двух систем называют топологической энергией резонанса. Более подробно эти вопросы обсуждаются в обзоре [142]. В работе [143] проведено сопоставление некоторых новых ТИ, используемых для оценки степени ароматичности [144—145].

В монографиях [125—127] достаточно полно описаны различные корреляционные соотношения между ТИ (хюккелевского типа) и различными физико-химическими свойствами сопряженных молекул. Целесо-

образность использования метода Хюккеля для интерпретации фотоэлектронных спектров поликонденсированных ароматических углеводородов обсуждается в работе [146]. На примере более чем 250 соединений показано, что потенциалы ионизации с верхних π -уровней энергии могут быть аппроксимированы с достаточно высокой степенью точности (стандартное отклонение не превышает 0,1 эВ) с помощью аналитических выражений, вид которых определяется одноэлектронными уровнями энергии и порядками связей.

Такие величины как собственные числа МГ, элементы матрицы плотности и другие характеристики молекулярных систем легко могут быть вычислены с помощью ЭВМ. Однако эти данные, многие из которых собраны в справочных изданиях (например, см. [147]), трудно интерпретировать непосредственно в структурных терминах. Между тем такая интерпретация представляет интерес для понимания источников возникновения определенных функциональных связей между структурой молекулы и ее свойствами. Поэтому в последние годы достаточно интенсивно развивалось направление, связанное с поиском соотношений между результатами хюккелевских расчетов и наглядными характеристиками молекулярных графов [142]. Так, например, для суммы положительных собственных чисел МГ, которая, как отмечалось выше, связана линейным соотношением с полной π -электронной энергией, получен целый ряд приближенных формул различной степени сложности. Каталог наиболее удобных из них с оценками степени их точности приведен в работах [148, 149]. Аналогичные формулы получены для максимального собственного значения, а также для разности между наименьшим положительным и наибольшим отрицательным собственными значениями матрицы смежности [150—152]. Последняя величина представляет интерес для оценки спектральных характеристик сопряженных молекул.

Описанная в этом разделе математическая модель электронного строения ненасыщенных молекул допускает обобщение и на случай, когда необходимо учитывать все валентные электроны (например, для насыщенных систем). Одно из возможных обобщений предложено в работах [153, 154], где исследование электронного строения молекул в валентном приближении сводится к анализу спектральных характеристик взвешенных графов специального типа. Вершины этих графов соответствуют различным гибридным орбиталам, построенными из атомных функций s - и p -типов.

2. Соотношения между некоторыми топологическими индексами квантовохимического типа

Как отмечалось в гл. II (см. с. 350), ряд ТИ связан друг с другом простыми функциональными соотношениями. Часть этих соотношений имеет эмпирический характер и установлена методом наименьших квадратов. В ряде работ [10, 95, 96, 155—158] были получены подобные соотношения между некоторыми топологическими индексами, определяемыми в методе Хюккеля, и индексами, непосредственного отношения к этому методу не имеющих (такими, например, как индексы связности, числа Винера и некоторые другие). Так, показано [155], что для сопряженных углеводородов индекс связности ' χ^v ' первого порядка, определяемый по формуле ${}^1\chi^v = \sum_{i,j} (\delta_i^v \delta_j^v)^{-1/2}$, достаточно хорошо коррелирует с

полной π -электронной энергией. В этой формуле $\delta_i^v = z_i^v - h_i$, где z_i^v — число валентных электронов атома с номером i , h_i — число одновалентных заместителей, связанных с данным атомом. Соотношения аналогичного типа установлены [156] между зарядами на атомах и порядками связей (по Малликену), полученными расширенным методом Хюккеля для алифатических углеводородов, с одной стороны, и атомными индексами связности χ_i^v , найденными по формуле $\bar{\chi}_i^v = \frac{1}{2} \sum_j (\delta_i^v \delta_j^v)^{-1/2}$. Подоб-

ные формулы с другой стороны полезны, так как дают возможность достаточно просто имитировать результаты расчетов электронного строения молекул методами МО, проведение которых невозможно без использования современных ЭВМ.

Ряд ТИ естественным образом появляется при использовании другого квантовохимического метода — метода валентных схем [159] и некоторых его модификаций [144, 145]. Методы подобного типа основаны на построении многоэлектронной волновой функции в виде линейной комбинации многоэлектронных базисных функций специального вида. В случае π-электронного приближения, когда от каждого атома учитывается только по одной π-орбитали, каждой базисной функции соответствует некоторая схема спаривания спинов π-электронов, ассоциированных с соответствующими углеродными атомами. Эта схема может быть описана в графических терминах. Обычно в пары объединяют только электроны, соответствующие валентно связанным атомам. Каждая такая схема описывается кекулевским графом. Он состоит из множества связных двухвершинных подграфов МГ (ребер), которые покрывают вершины исходного графа и попарно не имеют общих вершин. Кекулевский граф можно соотнести со структурной формулой с простыми и двойными связями. Пусть каждой такой структурной формуле отвечает приближенная волновая функция ψ_k . Тогда полная волновая функция ψ запишется в виде линейной комбинации $\psi = \sum_k a_k \psi_k$. Числа a_k называют весами структур и

рассматривают как вариационные параметры. Описанную выше процедуру обычно используют для исследования стабильности полициклических бензоидных углеводородов и их гетероаналогов. На основании качественных соображений можно показать, что среди изомеров бензоидных углеводородов большей стабильностью должен обладать тот изомер, которому соответствует большее число кекулевских структур [159].

Для оценки прочности связей используют следующую процедуру. Находят число всех кекулевских структур. Затем в МГ выбирают ребро, например (i, j) , соответствующее некоторой связи С—С в исходной молекуле. Затем из МГ исключают это ребро вместе с ребрами, ему иницидентными. Обозначим число кекулевских структур полученного таким образом графа через k_{ij} . Отношение $\tilde{p}_{ij} = k_{ij}/k$ называют порядком связи по Полингу [160, 161]. Установлено [160], что эта величина для альтернативных углеводородов, не содержащих четырехчленных циклов и несвязывающих уровней энергии (что эквивалентно выполнению неравенства $\det A \neq 0$, где A — матрица смежности), может быть вычислена по формуле $\tilde{p}_{ij} = \sum_{\lambda_k > 0} c_i^{(k)} c_j^{(k)} / \lambda_k$, где $c_i^{(k)}$ — компоненты k -го собственного

вектора матрицы смежности A . Величина, стоящая в правой части, была введена в работе [161] и называется порядком связи по Хаму и Рюденбергу. Обсуждается и ряд других соотношений между ТИ, которые используют в различных квантовохимических методах (см., например, [157]).

Приведенные в главах II и V примеры показывают, что между ТИ, которые имеют, на первый взгляд, разную природу, существуют простые соотношения, определяемые в конечном итоге комбинаторными свойствами исходного МГ. Поэтому представляет интерес задача поиска различных систем независимых ТИ, в терминах которых можно было бы вычислять любые другие ТИ. Решение этой задачи дало бы возможность более эффективно и обоснованно строить различные корреляционные соотношения и прогнозировать свойства еще не синтезированных соединений.

* * *

В проблеме топологических индексов можно выделить два основных направления. Первое из них связано с разработкой эффективных способов кодирования молекул, что представляет большой интерес в связи с

использованием информационно-поисковых систем разного назначения. Второе направление относится непосредственно к поиску наборов структурных фрагментов молекул, которые ответственны за проявление тех или иных физико-химических свойств конкретных соединений и нахождению закономерностей в характере их изменения.

На первый взгляд кажется удивительным, что прогнозировать свойства вещества можно с помощью таких простых математических моделей, которые описаны в настоящей статье. Однако опыт показывает, что свойства многих химических соединений, молекулы которых имеют «сходные» структурные фрагменты, близки. Кроме того, следует иметь в виду, что при выборе коэффициентов a_i в функциональных соотношениях типа $y = a_0 + \sum_i a_i k_i$, связывающих численные значения некоторого свойства со

структурными характеристиками, выраженным в терминах ТИ, неявно учитываются не только геометрические параметры отдельных молекул (точнее, некоторые средние характеристики), но и особенности структуры вещества в целом. Одно и то же свойство может быть описано в терминах различных ТИ. Это открывает неограниченные возможности для поиска с помощью ЭВМ закономерностей между изменениями свойств вещества и топологическими характеристиками структуры молекул⁵. На практике предпочтение следует отдавать более простым и точным соотношениям, которыми можно пользоваться даже в том случае, если не удалось разумно обосновать найденные закономерности. Ричард Фейнман в Нобелевской лекции сказал: «Единственно действительное физическое описание явления — это истолкование смысла величин в уравнении с точки зрения эксперимента, или, точнее говоря, способ применения уравнений к результатам эксперимента. А раз так, то, наверное, наилучший способ создания новой теории — угадывать уравнения, не обращая внимание на физические модели или физическое объяснение» [164]. Метод топологических индексов, с нашей точки зрения, как раз и является таким подходом, который дает возможность «угадывать» уравнения, связывающие структуру со свойством в тех областях структурной химии, в которых пока еще не разработана достаточно надежная теория или же приложения теории паталкиваются на значительные вычислительные трудности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутлеров А. М. Избранные работы по органической химии. М.: Изд-во АН СССР, 1951.
2. Марковников В. В. Избранные труды. М.: Изд-во АН СССР, 1955.
3. Легасов В. А., Бучаченко А. Л.//Успехи химии. 1986. Т. 55. С. 1949.
4. Татевский В. М. Классическая теория строения молекул и квантовая механика. М.: Химия, 1973.
5. Татевский В. М. Химическое строение углеводородов и закономерности в их физико-химических свойствах. М.: Изд-во МГУ, 1953.
6. Татевский В. М., Папулов Ю. Г.//Журн. физ. химии. 1960. Т. 34. С. 708.
7. Татевский В. М., Бендерский В. А., Яровой С. С. Методы расчета физико-химических свойств парафиновых углеводородов. М.: Гостоптехиздат, 1960.
8. Смоленский Е. А.//Журн. физ. химии. 1964. Т. 38. С. 1288.
9. Jain D. V., Singh S., Gombar V.//Proc. Indian Acad. Sci. (Chem. Sci). 1984. V. 93. P. 927.
10. Kier L. B., Hall L. H. Molecular Connectivity in Chemistry and Drug Research. N. Y.: Acad. Press, 1976.
11. Харари Ф. Теория графов. М.: Мир, 1973.
12. Стьюпер Э., Брюггер У., Джурсе П. Машинный анализ связи химической структуры и биологической активности. М.: Мир, 1982.
13. Balaban A. T.//Pure and Appl. Chem. 1983. V. 55. P. 199.
14. Bonchev D.//Information Theoretic Indices for Characterization of Chemical Structures. Chichester: Research Studies Press, 1983.
15. Balaban A. T.//J. Chem. Inf. Comput. Sci. 1985. V. 25. P. 334.
16. Balaban A. T., Chiriac A., Motoc I., Simon Z.//Lecture Notes in Chemistry. 1980. № 15. P. 1.
17. Sablic A., Trinajstic N.//Acta Pharm. Jugoslavia. 1981. V. 31. P. 189.

⁵ Информация о программах для расчета различных ТИ на ЭВМ представлена, например, в [162, 163].

18. *Rouvray D. H.*//*Mathemat. Chem. (MATCH)*. 1975. № 1. P. 125.
19. *Rouvray D. H.*//*Chemical Applications of Topology and Graph Theory*/Ed. King R. B. Amsterdam: Elsevier Science Publ. 1983. P. 159.
20. *Wiener H.*//*J. Amer. Chem. Soc.* 1947. V. 69. P. 17.
21. *Rouvray D. H., Crafford B. C.*//*South African J. Sci.* 1976. V. 72. P. 47.
22. *Altenburg K.*//*Kolloid Zeitschr.* 1961. B. 178. S. 112.
23. Цветкович Д., Дуб М., Захс Х. Спектры графов. Теория и применение. Киев: Наук. думка, 1984.
24. *Balaban A. T.*//*Theor. chim. acta*. 1979. V. 53. P. 355.
25. *Bonchev D., Balaban A. T., Mekencyan O.*//*J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1980. V. 20. P. 106.
26. *Razinger M., Chretien J. R., Dubois J. E.*//*Vestn. Slov. Kem. Drus.* 1986. V. 33. P. 49.
27. Добрынин А. А., Мейрманова Н. М., Скоробогатов В. А.//Тез. докл. VII Всесоюз. конф. «Использование вычислительных машин в химических исследованиях и спектроскопии молекул». Рига, 1986. С. 203.
28. *Barysz M., Jashari G., Lall R. S., Srivastava V. K., Trinajstic N.*//*Chemical Applications of Topology and Graph Theory*/Ed. King R. B. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B. V. 1983. P. 222.
29. Кругляк Ю. А., Передунова И. В.//Тез. докл. VII Всесоюз. конф. «Использование вычислительных машин в химических исследованиях и спектроскопии молекул». Рига, 1986. С. 115.
30. *Gutman I., Ruscic B., Trinajstic N., Wilcox C. F.*//*J. Chem. Phys.* 1975. V. 62. P. 3399.
31. *Narumi H., Katayama M.*//*Mem. Fac. Eng. Hokkaido Univ.* 1984. V. 16. № 3. P. 209.
32. *Platt J.*//*J. Phys. Chem.* 1952. V. 56. P. 328.
33. *Randic M.*//*J. Amer. Chem. Soc.* 1975. V. 97. P. 6609.
34. *Kier L. B., Hall L. H., Murray W. J., Randic M.*//*J. Pharm. Sci.* 1975. V. 64. P. 1971.
35. *Kier L. B., Hall L. H.*//*Eur. J. Med. Chem. Chim. Therapeut.* 1977. V. 12. P. 307.
36. *Kier L. B., Hall L. H.*//*J. Pharmacol. Sci.* 1983. V. 72. P. 1170.
37. *Kier L. B., Hall L. H.*//*Ibid.* 1976. V. 65. P. 1806.
38. *Evans L. A., Lynch M. F., Willet P.*//*J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1978. V. 18. P. 146.
39. Дрбоглав В. Б., Голендер В. Е.//Тез. докл. VII Всесоюз. конф. «Использование вычислительных машин в химических исследованиях и спектроскопии молекул». Рига, 1986. С. 217.
40. Розенблит А. Б., Голендер В. Е. Логико-комбинаторные методы конструирования лекарств. Рига: Зиннатне, 1983.
41. *Gordon M., Scanilebury G. R.*//*Trans. Faraday Soc.* 1964. V. 60. P. 604.
42. *Kier L. B.*//*Quant. Struct.-Act. Relat.* 1985. V. 4. P. 109.
43. *Barysz M., Trinajstic N., Knop J. V.*//*Int. J. Quant. Chem. Symp.* 1983. № 17. P. 441.
44. *Barysz M., Knop J. V., Pejakovic S., Trinajstic N.*//*Polish J. Chem.* 1985. V. 59. P. 405.
45. *Randic M., Kraus G. A., Dznonova-Jerman-Blazic B.*//*Chemical Applications of Topology and Graph Theory*/Ed. King R. B. Amsterdam: Elsevier Science Publ, 1983. P. 192.
46. *Hosoya H.*//*Bull. Chem. Soc. Japan.* 1971. V. 44. P. 2332.
47. *Kawasaki K., Mizutani K., Hosoya H.*//*Nat. Sci. Rep. Ochanomizu Univ.* 1971. V. 22. P. 181.
48. *Mizutani K., Kawasaki K., Hosoya H.*//*Ibid.* 1971. V. 22. P. 39.
49. *Lovasz L., Pelican J.*//*Period. Math. Hung.* 1973. V. 3. P. 175.
50. Гвердцители М. И., Девдариани Р. О., Девдариани О. Г.//Тез. докл. VII Всесоюз. конф. «Использование вычислительных машин в химических исследованиях и спектроскопии молекул». Рига, 1986. С. 212.
51. Жданов Ю. А. Энтропия информации в органической химии. Ростов н/Д: Изд-во РГУ, 1979.
52. *Dancoff S. M., Quastler H.*//*Essays on the Use of Information Theory in Biology*/Ed. Quastler H. Urbana: University of Illinois, 1953. Цит. по [14].
53. *Morovitz H.*//*Bull. Math. Biophys.* 1955. V. 17. P. 81.
54. Дозморов С. В.//Тез. докл. V Всесоюз. конф. «Использование вычислительных машин в молекулярной спектроскопии и химических исследованиях». Новосибирск, 1980. С. 28.
55. *Rashevsky N.*//*Bull. Math. Biophys.* 1955. V. 17. P. 229.
56. *Trucco E.*//*Ibid.* 1956. V. 18. P. 237.
57. *Trucco E.*//*Ibid.* 1956. V. 18. P. 129.
58. *Mowshowitz A.*//*Ibid.* 1968. V. 30. P. 533.
59. *Bertz S. H.*//*J. Amer. Chem. Soc.* 1981. V. 103. P. 3599.
60. *Basak S. C., Gieschen D. P., Magnuson V. R.*//*Environ. Toxicol. and Chem.* 1984. V. 3. P. 191.
61. *Basak S. C., Gieschen D. P., Magnuson V. R., Harris D. K.*//*IRCS Med. Sci.* 1982. V. 10. P. 619.
62. *Basak S. C., Magnuson V. R.*//*Arzneim.-Forsch.* 1983. B. 33. S. 501.
63. *Basak S. C., Harriss D. K., Magnuson V. R.*//*J. Pharm. Sci.* 1984. V. 73. P. 429.
64. *Magnuson V. R., Harriss D. K., Basak S. C.*//*Chemical Applications of Topology and Graph Theory*/Ed. King R. B. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B. V., 1983. P. 178.
65. *Basak S. C., Ray S. K., Raychaudhury C. et al.*//*IRCS Med. Sci.* 1982. V. 10. P. 145.
66. *Ray S. K., Basak S. C., Raychaudhury C. et al.*//*Ind. J. Pharmac.* 1981. V. 13. P. 301.

67. Raychaudhury C., Basak S. C., Roy A. B., Ghosh J. J.//Indian Drugs. 1980. V. 18. № 3. P. 97.
68. Ray S. K., Basak S. C., Raychaudhury C. et al.//Indian J. Chem. 1981. V. 20B. P. 894.
69. Ray S. K., Basak S. C., Raychaudhury C. et al.//Arzneim.-Forsch. Drug. Res. 1983. B. 33. S. 352.
70. Ray S. K., Basak S. C., Raychaudhury C. et al.//Ibid. 1982. V. 32. P. 322.
71. Sarkar R., Roy A. B., Sarkar P. K.//Math. Bioscience. 1978. V. 39. P. 299.
72. Basak S. C., Roy A. B., Ghosh J. J.//Proc. II. Int. Conf. on Mathematical Modelling in Science and Technology. Rolla: Univ. of Missouri. 1979. P. 851.
73. Ray S. K., Gupta S., Basak S. C. et al.//Indian J. Chem. 1985. V. 24B. P. 1149.
74. Bonchev D., Kamenski D., Kamenska V.//Bull. Math. Biol. 1976. V. 38. P. 119.
75. Motoc I., Balaban A., Mekenyanyan O., Bonchev D.//Mathemat. Chem. (MATCH). 1982. V. 13. P. 369.
76. Altenburg K.//Z. phys. Chem. (Leipzig). 1984. B. 265. S. 257.
77. Bonchev D., Mekenyanyan O., Trinajstic N.//J. Comput. Chem. 1981. V. 2. P. 127.
78. Razinger M.//Theor. chim. acta. 1986. V. 70. P. 365.
79. Polansky O. E.//Monatsh. Chem. 1983. B. 116. S. 211.
80. Raychaudhury C., Ray S. K., Ghosh J. J. et al.//J. Comput. Chem. 1984. V. 5. P. 581.
81. Дрбоглав В. В., Голендер В. Е.//Тез. докл. VII Всесоюз. конф. «Использование вычислительных машин в химических исследованиях и спектроскопии молекул». Рига, 1986. С. 219.
82. Motoc I., Balaban A.//Rev. Roum. Chim. 1981. V. 26. P. 593.
83. Bonchev D., Trinajstic N.//J. Chem. Phys. 1977. V. 67. P. 4517.
84. Комшилов Н. Ф.//Журн. общ. химии. 1940. Т. 10. С. 945.
85. Комшилов Н. Ф.//Там же. 1939. Т. 9. С. 701.
86. Huggins M. L.//J. Amer. Chem. Soc. 1941. V. 63. P. 116.
87. Huggins M. L.//Ibid. 1954. V. 76. P. 343.
88. Li K., Arnett R. L., Epstein M. B. et al.//J. Phys. Chem. 1956. V. 60. P. 1400.
89. Mibashan A.//Trans. Faraday Soc. 1945. V. 41. P. 374.
90. Wiener H.//J. Phys. Chem. 1948. V. 52. P. 425.
91. Wiener H.//J. Amer. Chem. Soc. 1947. V. 69. P. 2636.
92. Wiener H.//J. Chem. Phys. 1947. V. 15. P. 766.
93. Wiener H.//J. Phys. Chem. 1948. V. 52. P. 1082.
94. Бончев Д. Г. Автореферат дисс. докт. хим. наук. М.: МГУ, 1984.
95. Bonchev D., Mekenyanyan O.//Z. Naturforsch. 1980. B. 35a. S. 739.
96. Bonchev D., Mekenyanyan O., Polansky O. E.//Ibid. 1981. B. 36a. S. 643.
97. Bonchev D., Mekenyanyan O., Protic G., Trinajstic N.//J. Chromatogr. 1979. V. 176. P. 149.
98. Trinajstic N., Protic G., Svob V., Deur-Siftar Dj.//Kem. Ind. (Zagreb.). 1979. V. 28. P. 527.
99. Bonchev D., Mekenyanyan O., Fritzsche H. G.//Phys. Stat. Sol. (a). 1979. V. 55. P. 181.
100. Mekenyanyan O., Bonchev D., Fritzsche H.//Ibid. 1979. V. 56. P. 607.
101. Hosoya H., Hosoi K., Gutman I.//Theoret. Chim. Acta. 1975. V. 38. P. 37.
102. Hosoya H., Murakami M.//Bull. Chem. Soc. Japan. 1975. V. 48. P. 3512.
103. Balaban A. T., Motoc I.//Mathemat. Chem. (MATCH). 1979. V. 5. P. 197.
104. Гала С.//Сборник Пражского химико-технологического института. Технология топлив. 1982. Т. 46. С. 229.
105. Ekiert L., Bojarski J., Mokrosz J. L.//Wiadomosci Chemiczne. 1986. V. 40. P. 65.
106. Valentiniuzzi M., Valentiniuzzi M. E.//Bull. Math. Biophys. 1963. V. 25. P. 11.
107. Maroulis G., Sana M., Leroy G.//Int. J. Quant. Chem. 1981. V. 19. P. 43.
108. Bonchev D., Trinajstic N.//Int. J. Quantum. Chem. Symp. 1978. № 12. P. 293.
109. Mekenyanyan O., Bonchev D., Trinajstic N.//Int. J. Quant. Chem. 1980. V. 18. P. 369.
110. Hall L. B., Kier L. H., Murray W. J.//J. Pharmacol. Sci. 1975. V. 64. P. 1974.
111. Cammarata A.//Ibid. 1979. V. 68. P. 839.
112. Gombar V.//Pharmacos. 1981. V. 25. P. 46.
113. Kier L. B., Murray W. J., Randic M., Hall L. H.//J. Pharmacol. Sci. 1976. V. 65. P. 1226.
114. Jain D. V. S., Gombar V.//J. Chem. Soc. Faraday Trans. I. 1979. V. 75. P. 1132.
115. Murray W. J., Hall L. N., Kier L. B.//J. Pharmacol. Sci. 1975. V. 64. P. 1978.
116. Boyd J. C., Millership J. S., Woolfson A. D.//J. Pharm. Pharmacol. 1982. V. 34. P. 364.
117. Gombar V. K., Kapoor V. K., Jain D. V. S.//Indian J. Chem. 1980. V. 19A. P. 715.
118. Kier L. B., Hall L. H.//J. Pharmacol. Sci. 1979. V. 68. P. 120.
119. Нижний С. В., Эпштейн И. А.//Успехи химии. 1978. Т. 47. С. 739.
120. Agin D., Hersch L., Holtzman D.//Proc. Natl. Acad. Sci. (USA). 1965. V. 53. P. 952.
121. Kier L. B., Murray W. J., Hall L. H.//J. Med. Chem. 1975. V. 18. P. 1272.
122. Murray W. J., Kier L. B., Hall L. H.//Ibid. 1976. V. 19. P. 573.
123. Samanta A. K., Ray S. K., Basak S. C., Bose S. K.//Arzneim.-Forsch. 1982. B. 32. S. 1515.
124. Ray S. K., Basak S. C., Raychaudhury C. et al.//IRCS Med. Sci. 1982. V. 10. P. 933.
125. Плюльман Б., Плюльман А. Квантовая биохимия. М.: Мир, 1965.
126. Страйтвизер А. Метод молекулярных орбит для химиков-органиков. М.: Мир, 1965.
127. Хиаси К., Баба Х., Рембаум А. Квантовая органическая химия. М.: Мир, 1967.
128. Hückel E.//Z. Phys. 1931. B. 70. S. 204.
129. King R. B., Rowray D. H.//J. Amer. Chem. Soc. 1977. V. 99. P. 7834.
130. Mingos D. M. P.//J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1977. № 1. P. 20.
131. Mingos D. M. P.//Ibid. 1977. № 1. P. 26.

132. Бочвар Д. А., Станкевич И. В.//Журн. структур. химии. 1969. Т. 10. С. 680.
133. Бочвар Д. А., Станкевич И. В.//Там же. 1971. Т. 12. С. 142.
134. Бочвар Д. А., Станкевич И. В.//Там же. 1972. Т. 13. С. 1123.
135. Бочвар Д. А., Гальперн Е. Г.//Докл. АН СССР. 1973. Т. 209. С. 610.
136. Haymet A. D.//Chem. Phys. Lett. 1985. V. 122. P. 421.
137. Haymet A. D.//J. Amer. Chem. Soc. 1986. V. 108. P. 319.
138. Haddon R. C., Brus L. E., Raghavachari K.//Chem. Phys. Letters. 1986. V. 131. P. 165.
139. Schmaltz T. G., Seitz W. A., Klein D. J., Hite G. E.//Ibid. 1986. V. 130. P. 203.
140. Aihara J.//J. Amer. Chem. Soc. 1976. V. 98. P. 2750.
141. Gutman I., Milun M., Trinajstic N.//Ibid. 1977. V. 99. P. 1692.
142. Graovac A., Gutman I., Trinajstic N.//Lecture Notes in Chemistry. 1977. № 4. P. 1.
143. Schaad L. J., Hess B. A.//Pure and Appl. Chem. 1982. V. 54. P. 1097.
144. Randic M.//J. Amer. Chem. Soc. 1977. V. 99. P. 444.
145. Herndon W. C.//Ibid. V. 95. P. 2404.
146. Clar E., Robertson J. M., Schlögl R., Schmidt H.//J. Amer. Chem. Soc. 1981. V. 103. P. 1320.
147. Streitwieser A., Brauman J. I.//Supplemental tables of molecular orbital calculation. N. Y.: Pergamon Press, 1965.
148. Gutman I., Nedeljcowic L., Teodorovic A. V.//Bull. Soc. Chim. Beograd. 1983. V. 48. P. 495.
149. Gutman I.//Z. Phys. Chem. 1985. B. 266. S. 59.
150. Hall G. G.//Molec. Phys. 1977. V. 33. P. 551.
151. Gutman I., Rouvray D.//Chem. Phys. Letters. 1979. V. 62. P. 384.
152. Kiang Y., Chen E.//Pure and Appl. Chem. 1983. V. 55. P. 283.
153. Fukui K., Kato H., Yonezawa T.//Bull. Chem. Soc. Japan. 1960. V. 33. P. 1197.
154. Fukui K., Kato H., Yonezawa T.//Ibid. 1960. V. 33. P. 1201.
155. Gupta S. P., Singh P.//Ibid. 1979. V. 52. P. 2745.
156. Ray N. K., Bhargava S.//Nat. Acad. Sci. Letters (India). 1978. V. 1. P. 141.
157. Hosoya H., Hosoi K.//J. Chem. Phys. 1976. V. 64. P. 1065.
158. Gundermann K. D., Lohberger C., Zander M.//Z. Naturforsch. 1981. B. 36a. S. 1217.
159. Pauling L. The Nature of the Chemical Bond. N. Y.: Cornell University Press, 1960.
160. Ham N. S.//J. Chem. Phys. 1958. V. 29. P. 1229.
161. Ham N. S., Ruedenberg K.//Ibid. 1958. V. 29. P. 1215.
162. Передунова И. В., Кузьмин В. Е., Коновороцкий Ю. П.//Журн. структур. химии. 1983. Т. 24. С. 145.
163. Штайн Л. М., Кабанкин А. С., Ландau М. А.//Там же. 1985. Т. 26. С. 129.
164. Фейнман Р. Характер физических законов. М.: Мир, 1968. С. 229.

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова; Институт элементоорганических
соединений им. А. Н. Несмиянова
АН СССР, Москва