

УДК 543.544

**СВЯЗЬ ТОПОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК
С ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ
ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ¹**© 2005 А.Г. Харитоновна, А.В. Буланова,² К.Х. Ро³

В настоящей работе рассмотрены топологические характеристики производных бензойной кислоты. Рассчитаны основные физико-химические параметры впервые синтезированных производных бензойной кислоты. Исследована корреляционная способность индексов Винера и индексов Рандича исследуемых соединений с их физико-химическими свойствами. Показано, что в большинстве случаев индексы Рандича (индексы молекулярной связности), в отличие от индексов Винера, лучше коррелируют с поляризуемостью, молекулярной рефракцией, молекулярным объемом.

Введение

Важной проблемой в современной теоретической химии является определение свойств химических соединений исходя из их молекулярной структуры. Как известно, все свойства молекулы закодированы в ее структуре, а нахождение количественного соотношения "структура — свойство" часто помогает наилучшим образом расшифровать их. Это помогает понять, как структура влияет на свойства соединений, на их способность вступать в различного рода взаимодействия.

Повышенный интерес к проблеме "структура — свойство" обусловлен наличием большого количества синтезированных к настоящему времени веществ, а также широкого спектра возможностей их применения. Решение данной задачи, даже в рамках одного класса соединений, позволит прогнозировать свойства гипотетических молекул, вести синтез новых соединений с заданными свойствами.

¹Представлена доктором химических наук профессором Л.А. Онучак.

²Харитоновна Анна Геннадиевна, Буланова Анджела Владимировна (bulanova@ssu.samara.ru), кафедра общей химии и хроматографии Самарского государственного университета, 443011, Россия, г. Самара, ул. Акад. Павлова, 1.

³Ро Киунг Хо, Центр передовых технологий биоразделения, Инха Университет, Инчон, Южная Корея.

Для нахождения взаимосвязи между структурой и свойством используются различные методы математического моделирования, выбор которых зависит от природы исследуемых химических соединений, анализируемых свойств. Среди этих методов особое место занимают топологические подходы, использующие только информацию, содержащуюся в структурной формуле исследуемого соединения [1]. В таких подходах химическую структурную формулу представляют молекулярным графом, вершины которого соответствуют атомам (ядрам), а ребра — химическим связям молекулы. При этом, как правило, рассматриваются только скелетные атомы (атомы водорода обычно не включаются в граф) и связи между ними.

Каждый молекулярный граф можно представить либо матрицей, либо полиномом, либо числовым индексом [2]. Представление структурной формулы в виде числового значения, часто называемого топологическим индексом (ТИ), может осуществляться несколькими способами [3–5]. Наиболее часто применяется построение матрицы смежности $A(G)$ и матрицы расстояний $D(G)$ на графе.

Топологические индексы (структурные дескрипторы) включают информацию о размере и форме молекулы, о соединении атомов и структурных групп в ней и их взаимном расположении. Кроме того, с их помощью можно учитывать особенности электронного и пространственного строения молекул, выбирая соответствующим образом веса вершин и ребер молекулярного графа.

В настоящее время топологические индексы используются для кодирования химической информации, оценки реакционной способности молекул, при планировании химического эксперимента, для количественного описания химических структур при анализе связи между структурой молекулы, ее свойствами, а также активностью. Способность различать очень близкие по строению и составу соединения делает ТИ одними из наиболее распространенных молекулярных дескрипторов в корреляционном анализе. Их преимущество состоит в том, что они не требуют сложных экспериментальных определений или квантово-химических расчетов, а вычисляются непосредственно из структурной формулы соединений. Это особенно важно, когда речь идет об оценке свойств гипотетических структур, для которых нет никаких данных. Однако имеется и очевидный недостаток — учитываются не все особенности молекулярного строения. Топологическим индексам трудно дать физико-химическую интерпретацию, поскольку их значения получают путем формальных операций над графами. Тем не менее, корреляционные соотношения, полученные с их помощью, даже без достаточно ясного физического смысла, могут оказаться полезными в решении различных практических вопросов [6]. Существует точка зрения [7], что нет необходимости какой-либо физической или физико-химической интерпретации топологических (или графово-теоретических) индексов, так как они являются математическими абстракциями, но в то же время долж-

на существовать связь между топологией молекулы и физико-химическими свойствами соединения.

В качестве объектов исследования в данной работе выбраны впервые синтезированные производные бензойной кислоты (табл. 1).

Интерес к ним обусловлен, прежде всего, предполагаемым широким спектром их биологической активности, а также возможностью использования этих соединений в качестве моделей при решении проблемы количественных соотношений структура — свойство и структура — активность.

Цель данной работы — исследование взаимосвязи между структурой производных бензойной кислоты и их физико-химическими свойствами.

Обсуждение результатов

В работе мы изучали корреляционную возможность ряда топологических индексов.

В качестве структурных параметров рассматривались топологические индексы Винера (традиционный и модифицированный) и индексы связности Рандича. Индекс Винера определяли как полусумму топологических расстояний между всеми N атомами в молекулярном графе и рассчитывали по следующей формуле [8]:

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

где D_{ij} — это i -й j -й элемент матрицы расстояний, который показывает наикратчайшее расстояние между вершинами i и j в графе G . Элементы матрицы определяли по формулам:

$$d_{ii} = 1 - \frac{6}{z_i} \text{ и } d_{ij} = \sum \frac{1}{b} \frac{36}{z_i \cdot z_j},$$

где z_i и z_j — заряд ядра (числа всех электронов) атомов i и j , соединенных данной связью; b — величина, характеризующая порядок (кратность) связи.

При построении трехмерного (модифицированного) индекса Винера в качестве элементов матрицы расстояния использованы величины длин связей, полученные на основе квантово-химических расчетов.

Индекс связности Рандича представляет собой математически закодированную информацию о числе атомов в молекуле, их связи между собой, о степени разветвления молекулы и может быть рассчитан для различных уровней связанности атомов молекулы между собой [9–11].

Индекс связанности $\chi = \chi(G)$ графа G определяется как

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

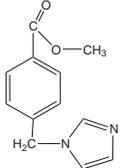
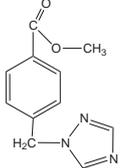
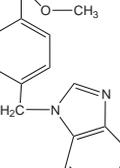
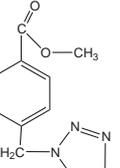
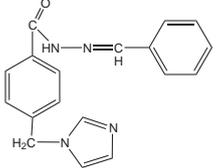
где δ_i и δ_j — валентности вершин i и j в графе G . Они соответствуют связям, соединяющим атомы i и j , и отображают состав графа. Суммирование проводится по всем ребрам графа G .

Таблица 1

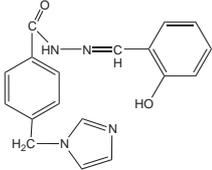
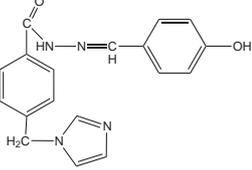
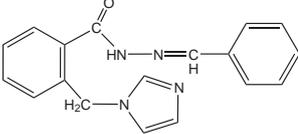
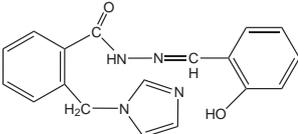
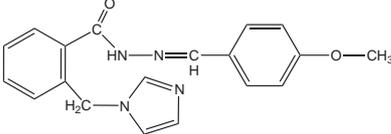
**Названия и структурные формулы исследуемых производных
бензойной кислоты**

№ п/п	Формула соединения	Название соединения
1		Гидразид 4-(1 <i>H</i> -имидазол-1-илметил) бензойной кислоты
2		Гидразид 4-(1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-1-илметил) бензойной кислоты
3		Гидразид 4-(1 <i>H</i> -бензимидазол-1-илметил) бензойной кислоты
4		Гидразид 4-(1 <i>H</i> -1,2,3-бензотриазол-1-илметил) бензойной кислоты
5		Гидразид 2-(1 <i>H</i> -имидазол-1-илметил) бензойной кислоты

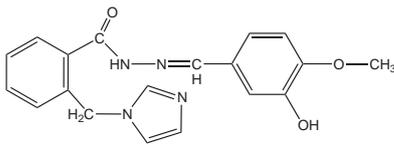
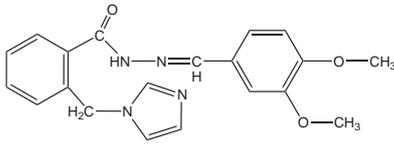
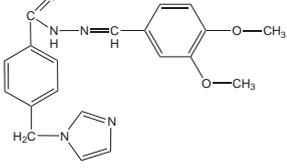
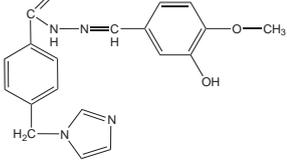
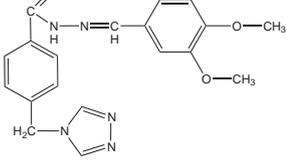
Продолжение табл. 1

№ п/п	Формула соединения	Название соединения
6		Метилловый эфир 4-(1 <i>H</i> -имидазол-1-илметил) бензойной кислоты
7		Метилловый эфир 4-(1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-1-илметил) бензойной кислоты
8		Метилловый эфир 4-(1 <i>H</i> -бензимидазол-1-илметил) бензойной кислоты
9		Метилловый эфир 4-(1 <i>H</i> -1,2,3-бензотриазол-1-илметил) бензойной кислоты
10		Фенилметилиденгидразид 4-(1 <i>H</i> -имидазол-1-илметил) бензойной кислоты

Продолжение табл. 1

№ п/п	Формула соединения	Название соединения
11		2-Гидроксифенилметилиденгидразид 4-(1 <i>H</i> -имидазол-1-илметил) бензойной кислоты
12		4-Гидроксифенилметилиденгидразид 4-(1 <i>H</i> -имидазол-1-илметил) бензойной кислоты
13		Фенилметилиденгидразид 2-(1 <i>H</i> -имидазол-1-илметил) бензойной кислоты
14		2-Гидроксифенилметилиденгидразид 2-(1 <i>H</i> -имидазол-1-илметил) бензойной кислоты
15		4-Метоксифенилметилиденгидразид 4-(1 <i>H</i> -имидазол-1-илметил) бензойной кислоты

Окончание табл. 1

№ п/п	Формула соединения	Название соединения
16		3-Гидрокси-4-метоксифенил-метилиденгидразид 2-(1 <i>H</i> -имидазол-1-илметил)бензойной кислоты
17		4-Гидрокси-3-метоксифенил-метилиденгидразид 2-(1 <i>H</i> -имидазол-1-илметил)бензойной кислоты
18		4-Гидрокси-3-метоксифенил-метилиденгидразид 4-(1 <i>H</i> -имидазол-1-илметил)бензойной кислоты
19		3-Гидрокси-4-метоксифенил-метилиденгидразид 4-(1 <i>H</i> -имидазол-1-илметил)бензойной кислоты
20		4-Гидрокси-3-метоксифенил-метилиденгидразид 4-(1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-1-илметил)бензойной кислоты

Валентные вершины для молекул, содержащих ненасыщенные атомы углерода и гетероатомы (N , S , O и др.) δ^v , определяются по формуле:

$$\delta^v = Z_i^v - h_i,$$

где Z_i^v — число валентных электронов атома i , h_i — число связанных с ним атомов водорода. Данная величина несет информацию, относящуюся как к объемным, так и к электронным характеристикам. В работе были рассчитаны индексы связности Рандича с нулевого по пятый порядок:

$$\begin{aligned} {}^0\chi &= \sum (\delta_i^v)^{-1/2}, \\ {}^1\chi &= \sum_{q=1}^k (\delta_i^v \cdot \delta_j^v)^{-1/2}, \\ {}^2\chi &= \sum_{q=1}^k (\delta_i^v \cdot \delta_j^v \cdot \delta_k^v)^{-1/2}, \\ {}^3\chi &= \sum_{q=1}^k (\delta_i^v \cdot \delta_j^v \cdot \delta_k^v \cdot \delta_m^v)^{-1/2}. \end{aligned}$$

Аналогично рассчитываются индексы связности более высоких порядков. Полученные значения топологических индексов представлены в табл. 2 (номера соединений в данной и последующих таблицах соответствуют нумерации, приведенной в табл. 1).

Корреляционная способность индексов исследовалась на примере общей энергии молекул (E_{total}), энергии связывания атомов (E_{bind}), молярного объема (V), логарифма коэффициента распределения в системе *n*-октанол — вода ($\log P$), дипольного момента (μ), энергии гидратации (E_{hydr}), поляризуемости (α), молекулярной рефракции (RM) и других параметров производных бензойной кислоты. Расчет физико-химических параметров (табл. 3) выполнен на базе программы HyperChem Professional 7 в рамках полуэмпирического квантово-химического метода PM3 с полной оптимизацией геометрии молекул.

При исследовании основных характеристик производных бензойной кислоты мы использовали метод структурной аналогии, в соответствии с которым все молекулы разделяются на ряды структурных аналогов, и метод молекулярных фрагментов [1, 12–14]. Согласно последнему, сложное полифункциональное соединение разбивается на ряд более простых молекул, включающих отдельные фрагменты изучаемого вещества.

В работе были построены корреляционные зависимости между структурными дескрипторами и физико-химическими параметрами для всего набора исследуемых соединений. Коэффициенты некоторых корреляционных уравнений, а также значения коэффициентов корреляции (r) представлены в табл. 4.

Исследования показали, что топологические индексы в зависимости от способа расчета и их порядка по-разному коррелируют с физико-химиче-

Таблица 2

**Значения топологических индексов для некоторых производных
бензойной кислоты**

№ п/п	Индексы связности Рандича						Индексы Винера	
	${}^0\chi$	${}^1\chi$	${}^2\chi$	${}^3\chi$	${}^4\chi$	${}^5\chi$	W	W^*
1	8.623	4.841	3.406	2.272	1.436	0.850	368.770	698.499
2	8.495	4.717	3.262	2.159	1.346	0.805	365.180	697.320
3	10.780	6.261	4.373	3.227	2.178	1.444	653.180	1262.508
4	10.650	6.637	4.247	3.099	2.068	1.362	643.200	1261.723
5	8.623	4.843	3.364	2.390	1.423	0.905	337.060	626.451
6	8.960	4.914	3.424	2.299	1.455	0.862	371.940	696.035
7	8.823	5.030	3.280	2.205	1.365	0.817	362.850	694.873
8	11.110	6.334	4.391	3.255	2.087	1.456	648.570	1253.280
9	10.977	6.710	4.265	3.127	2.087	1.375	648.573	1259.130
10	12.450	7.221	5.043	3.320	2.122	1.315	1111.700	2104.101
11	12.915	7.365	5.284	3.560	2.175	1.342	1232.249	2340.910
12	12.915	7.363	5.301	3.413	2.143	1.395	1259.439	2388.676
13	12.457	7.247	4.876	3.321	2.211	0.264	1019.595	1921.821
14	12.915	7.367	5.144	3.445	2.156	1.334	1137.197	2145.180
15	13.788	7.771	5.366	3.647	2.161	1.770	1317.366	2490.084
16	14.158	7.912	5.522	3.734	2.470	1.789	1451.273	2743.200
17	14.158	7.912	5.522	3.735	2.457	1.640	1440.146	2730.969
18	14.158	7.907	5.500	3.724	2.357	1.460	1551.022	2935.325
19	14.158	7.907	5.564	3.714	0.921	0.469	1563.291	2923.701
20	14.028	7.774	5.390	3.603	2.188	1.237	1545.405	2949.927

скими параметрами веществ. Наблюдаются достаточно высокие значения коэффициентов корреляции между объемом молекулы (рис. 1), поляризуемостью (рис. 2), молекулярной рефракцией и индексами связности.

Существует хорошая корреляция индексов связности с энергетическими параметрами, определяемыми электронным строением молекул (рис. 3, 4).

В случае индекса Винера также наблюдаются корреляции с молекулярным объемом, поляризуемостью и молекулярной рефракцией исследуемых соединений (рис. 5). Это вполне закономерно, так как данные параметры, как и индекс Винера, рассчитываются по аддитивной схеме, и поэтому корреляции хорошо отражают изменение структуры молекулы. Индекс Винера различает изомеры, а также соединения с одинаковым числом атомов углерода в молекуле. Для корреляции $W - \log P$ получены вполне удовлетворительные значения r . Это, очевидно, связано с тем, что индекс Винера характеризует степень разветвления молекул, которая, в свою очередь, определяет объем и связана со значением коэффициента распределения.

Таким образом, топологические индексы матрицы расстояний, являясь численными выражениями связевой составляющей топологического пространства молекулы, могут с высокой степенью точности описывать свя-

Таблица 3

Физико-химические свойства исследуемых соединений

№ п/п	Общая полная энергия $-E_{total}$, кДж/моль	Энергия связыв. атомов $-E_{bind.}$, кДж/моль	Энергия электронов $-E_{elect.}$, кДж/моль	Энергия ядер-ядерного взаимодействия $E_{nuclear}$, кДж/моль	Энергия гидратации $-E_{hydr.}$, кДж/моль	$\mu \cdot 10^{-29}$, Кл·м	$V, \text{Å}^3$	Log P, (n-октанол - вода)	MR, cm^3	$\alpha, \text{Å}^3$
1	234380	12440	1433855	1199475	65.019	1.054	672.98	1.06	61.56	23.84
2	237049	11894	1439149	1202100	70.961	0.835	663.36	0.11	61.23	23.13
3	283061	15669	1956123	1673062	63.932	0.954	793.39	1.76	77.54	31.11
4	285660	15054	1966210	1680550	70.208	0.889	782.51	1.46	77.84	30.40
5	234374	12434	1491536	1257162	63.806	1.948	664.38	1.06	61.56	23.84
6	242916	12741	1446415	1203498	19.288	1.056	682.62	1.97	60.02	23.61
7	245585	12196	1450583	1204998	25.104	1.186	671.41	1.02	59.69	22.90
8	291598	15971	1968232	1676635	18.159	0.801	803.85	2.67	76.01	30.88
9	294196	15355	1979634	1685438	24.351	1.38	790.56	2.37	76.31	30.17
10	320244	18133	2249505	1929260	41.087	0.484	944.61	3.62	90.18	34.92
11	348594	18564	2441809	2093215	62.216	2.516	963.56	3.34	91.87	35.56
12	348600	18571	2416042	2067441	69.66	1.901	965.14	3.34	91.87	35.56
13	320226	18115	2333980	2013754	41.296	1.324	930.70	3.62	90.18	34.92
14	348578	18548	2550391	2201813	62.425	1.533	949.55	3.34	91.87	35.56
15	362960	19676	2689617	2326656	47.907	1.048	1008.49	3.37	96.64	37.39
16	391314	20112	2908783	2517469	71.630	2.524	1024.22	3.08	98.33	38.03
17	391321	20119	2997615	2606293	70.375	1.245	1021.65	3.08	98.33	38.03
18	391326	20124	2820062	2428736	72.132	1.792	1037.47	3.08	98.33	38.03
19	391317	20115	2802402	2411085	67.321	2.164	1040.72	3.08	98.33	38.03
20	393995	19579	2825818	2431822	77.948	1.541	1028.00	2.13	98.01	37.32

Таблица 4

Параметры корреляционной зависимости $y = a + bx$ между физико-химическими величинами и некоторыми структурными дескрипторами ($P(t) = 0.95$)

Коррелируемые параметры	a	b	Коэффициент корреляции r
${}^0\chi$ $-E_{total}$	-4663	27433	0.989
${}^0\chi$ $-E_{bind}$	-56.510	1431.2	0.997
${}^0\chi$ V	75.603	67.733	0.996
${}^0\chi$ RM	0.771	6.976	0.993
${}^0\chi$ α	0.846	2.664	0.991
${}^1\chi$ RM	-0.579	12.439	0.989
${}^1\chi$ α	0.163	4.775	0.992
${}^2\chi$ V	102.92	166.23	0.991
${}^2\chi$ RM	3.138	17.217	0.995
${}^2\chi$ log P	-2.340	1.031	0.857
${}^2\chi$ α	1.644	6.597	0.996
${}^2\chi$ $-E_{bind}$	470.75	3523.3	0.996
${}^3\chi$ RM	1.498	25.704	0.970
${}^3\chi$ α	0.572	9.989	0.985
W RM	61.086	0.025	0.781
W^* RM	52.247	0.017	0.978
W^* V	571.96	0.166	0.991

зеву-аддитивные молекулярные свойства, среди которых особое место занимают геометрические параметры. Отмечено, что в случае использования модифицированного индекса Винера для выделенных рядов структурных аналогов коэффициент корреляции выше, чем в случае индекса, рассчитанного по традиционной схеме.

Также необходимо отметить, что в большинстве из рассмотренных случаев для индексов связанности наблюдаются более высокие значения коэффициентов корреляции, чем для индексов Винера. С возрастанием порядка индекса Рандича увеличивается его дискриминирующая способность и наблюдается отклонение от линейности.

На основании полученных данных можно заключить, что индексы молекулярной связанности Рандича производных бензойной кислоты хорошо описывают структурные особенности и могут служить основанием для прогнозирования физико-химических свойств соединений этого класса.

Авторы выражают глубокую благодарность П.П. Пурьгину и В.А. Осянину за предоставленные для исследования производные бензойной кислоты.

Работа выполнена при финансовой поддержке федеральной целевой программы "Интеграция" (№ ИО 588).

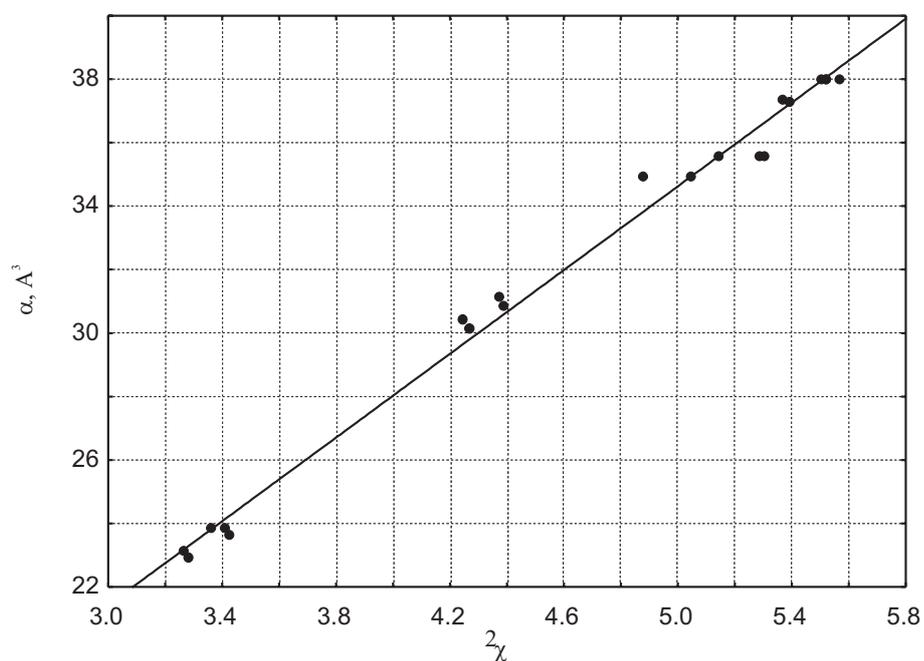


Рис. 1. Корреляционная зависимость поляризуемости производных бензойной кислоты от индекса связанности второго порядка

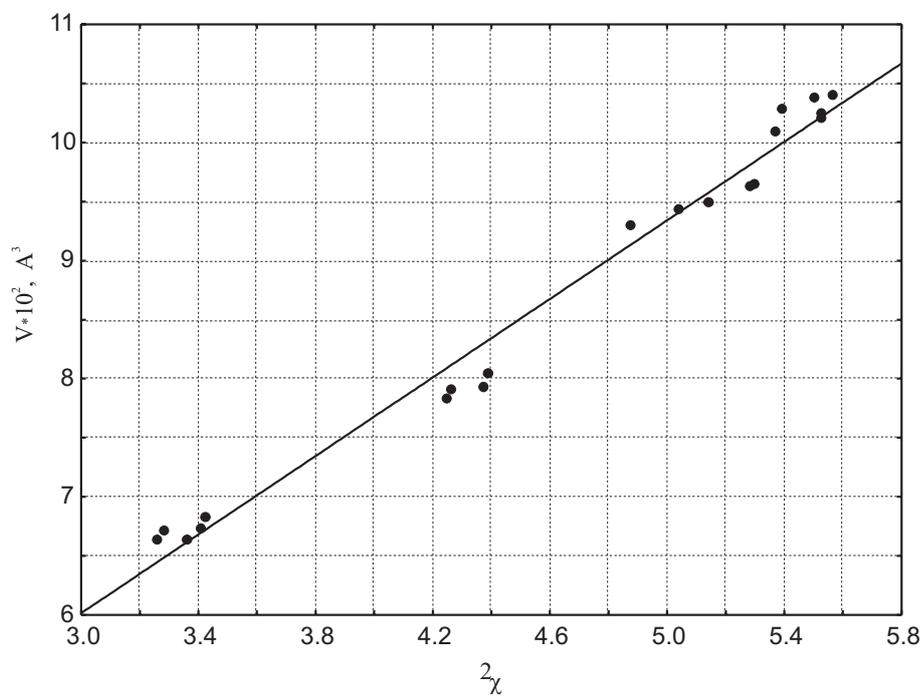


Рис. 2. Корреляционная зависимость молекулярного объема от индекса связности второго порядка

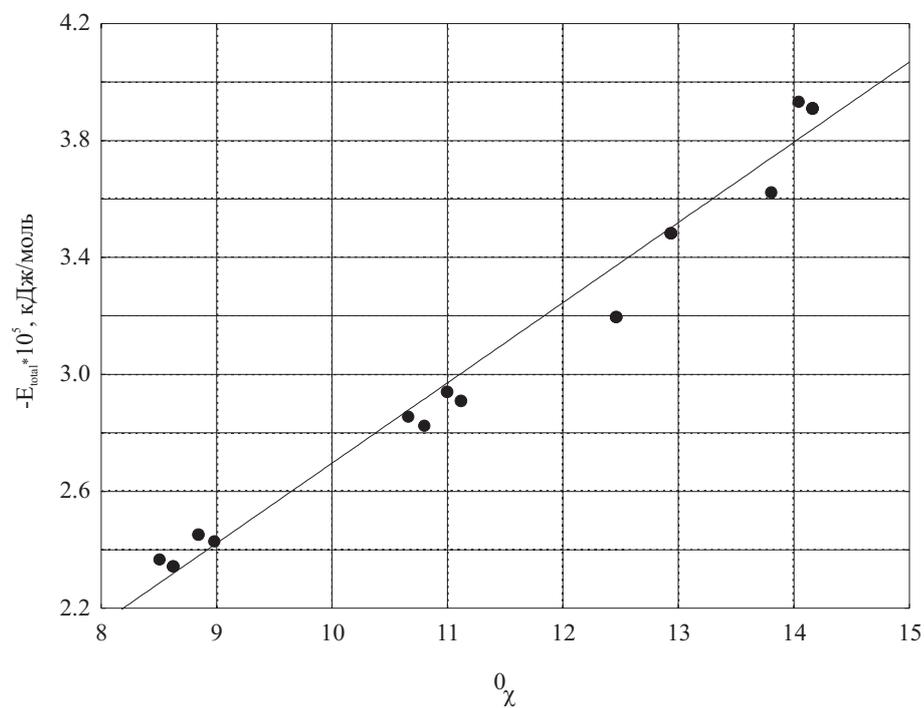


Рис. 3. Корреляционная зависимость полной энергии производных бензойной кислоты от индекса связности нулевого порядка

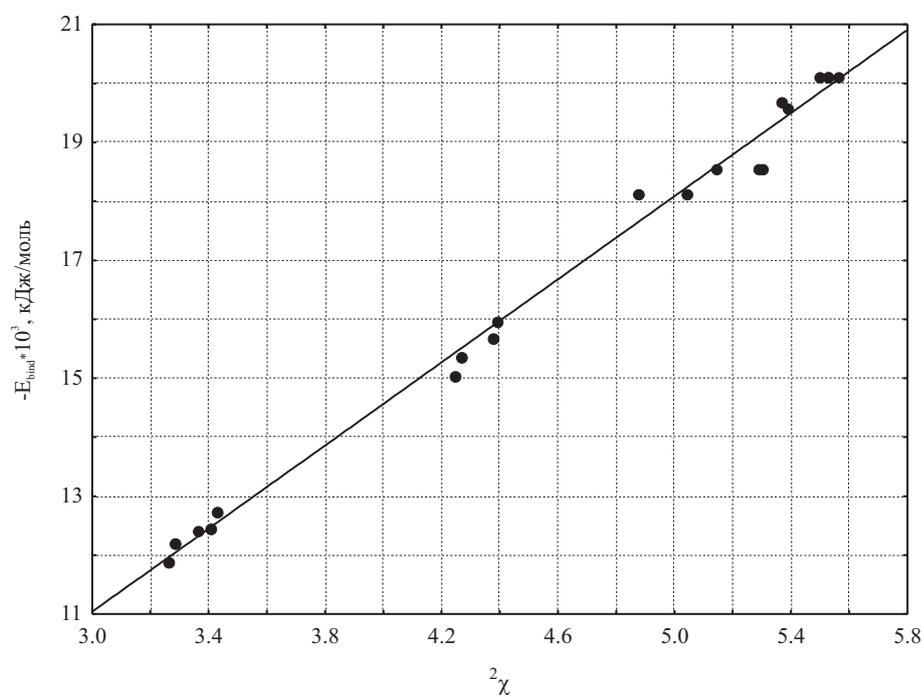


Рис. 4. Корреляционная зависимость энергии связывания атомов от индекса связности второго порядка

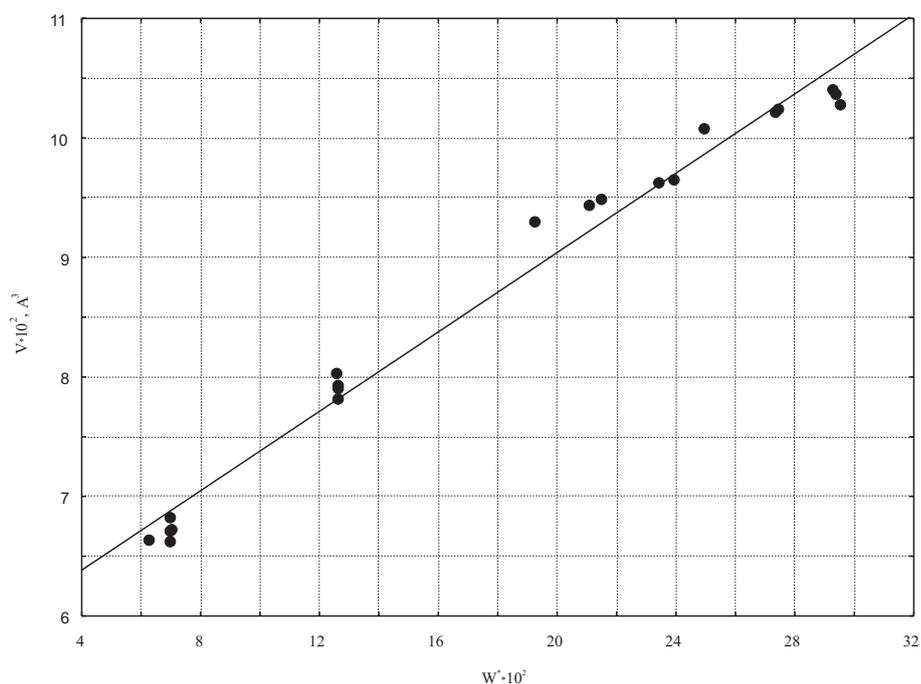


Рис. 5. Корреляционная зависимость молекулярного объема от модифицированного индекса Винера

Литература

- [1] Химические приложения топологии и теории графов / Под ред. Р.Кинга. М.: Мир, 1987. 560 с.
- [2] Набивач В.М. Сорбционно-структурные корреляции в ряду гетероциклических азотистых соединений // Журн. физич. химии. 1993. Т. 67. №4. С. 821–826.
- [3] Randic M. In search of structural invariants // J. Math. Chem. 1992. V. 9. P. 97–146.
- [4] Seybold P.G., May M., Bagal U.A. Molecular structure — property relationships // J. Chem. Educ. 1987. V. 64. P. 575–581.
- [5] Hansen P.J., Jurs P.C. Chemical applications of graph theory // J. Chem. Educ. 1988. V. 65. P. 574–580.
- [6] Станкевич М.И., Станкевич И.В., Зефиоров Н.С. Топологические индексы в органической химии // Успехи химии. 1988. Т. 57. №3. С. 337–366.
- [7] Galvez J., Garcia—Domenech R., Gregorio—Alapont C. Indices of differences of path lengths: novel topological descriptors derived from electronic interferences in graphs // J. Comput.—Aided Molecular Design. 2000. No. 14. P. 679–687.
- [8] Gutman I., Estrada E. Topological indices based on the line graph of the molecular graph // J. Chem. Inf. Comput. Sci. 1996. V. 36. P. 541–543.

- [9] Ivanciuc O., Ivanciuc T., Balaban A.T. Design of topological indices. Parameters based on electronegativity and covalent radius for the computation of molecular graph descriptors for heteroatom-containing molecules // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1998. V. 38. P. 395–401.
- [10] Mandloi M., Sikarwar A., Sapre. A comparative QSAR study using Wiener, Szeged and molecular connectivity indices // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 2000. V. 40. No. 1. P. 57–62.
- [11] Basac S.C., Balaban A.T., Grunwald G.D. Topological indices: their nature and mutual relatedness // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 2000. V. 40. No. 4. P. 891–898.
- [12] Применение теории графов в химии / Под ред. Н.С. Зефирова. Новосибирск: Наука, 1988. 305 с.
- [13] Макаров Л.И. Методика нахождения информативного набора индексов молекулярных графов для прогноза свойств химических соединений // *Журн. структ. химии.* 1997. Т. 38. №4. С. 795–802.
- [14] Макаров Л.И. Методика и алгоритм прогноза свойств химических соединений по общим фрагментам молекулярных графов // *Журн. структ. химии.* 1998. Т. 39. №1. С. 113–125.

Поступила в редакцию 15/XII/2004;
в окончательном варианте — 15/XII/2004.

CONNECTION OF TOPOLOGICAL CHARACTERISTICS WITH PHYSICOCHEMICAL PARAMETERS OF BENZOIC ACID DERIVATIVES⁴

© 2004 A.V. Bulanova, A.G. Kharitonova,⁵ Row K.H.⁶

In the paper some topological characteristics of benzoic acid derivatives are investigated. The basic physicochemical parameters for the first time synthesized benzoic acid derivatives are calculated. Correlation ability of the Wiener indices and the Randic indices of research compounds with their physicochemical properties is examined. It is shown that in most cases the Randic indices (the molecular connectivity indices) are correlate with polarizability, molecular refraction, molecular volume better than the Wiener indices.

Paper received 15/XII/2004.

Paper accepted 15/XII/2004.

⁴Communicated by Dr. Sci. (Chem.) Prof. L.A. Onuchak.

⁵Andgela Vladimirovna Bulanova, (bulanova@ssu.samara.ru), Anna Gennadievna Kharitonova, Dept. of General Chemistry and Chromatography, Samara State University, Samara, 443011, Russia.

⁶Row Kuyng Ho, Inha University, Incheon, S. Korea.