

УДК 541.6

А.А. ТОРОПОВ

**МЕТОД ИДЕАЛЬНОЙ СИММЕТРИИ В ЧЕТЫРЕХМЕРНОМ  
ПРОСТРАНСТВЕ: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЛЯ QSPR-ИССЛЕДОВАНИЙ  
АЛКАНОВ И АЛКИЛБЕНЗОЛОВ**

Описана концепция представления химической структуры в виде четырехмерных моделей. Показано, что 4D-дескрипторы, вычисляемые по таким моделям, позволяют несколько улучшить корреляционные соотношения (по сравнению с таковыми для топологических и 3D-дескрипторов) с температурами кипения алканов и алкилбензолов.

**ВВЕДЕНИЕ**

QSPR/QSAR-исследования в настоящее время являются одним из атрибутов теоретической химии [ 1 — 11 ] (Quantitative Structure-Property (Activity) Relationships — количественные соотношения структура — свойство (активность)). Основная цель исследований в этой области — разработка алгоритмов прогноза различных физико-химических свойств (QSPR) или различных видов биологической активности (QSAR) по данным о строении молекул.

Наиболее распространенная схема проведения QSPR/QSAR-исследований — конструирование структурных дескрипторов, вычисляемых по молекулярным графам или по различным моделям молекул (молекулярная механика, квантовая химия [ 1, 2 ]).

Данная работа имеет две цели: первая — апробация концепции оптимизации геометрии молекулярных систем в четырехмерном пространстве на основе идей отталкивания атомов, скрепленных абсолютно жесткими связями, т.е. попытка использовать так называемый метод идеальной симметрии (МИС) [ 12 ] в четырехмерном пространстве. Вторая цель — сопоставить корреляционные соотношения, получаемые на основании топологических индексов, а также дескрипторов трехмерных и четырехмерных МИС-моделей, и тем самым решить вопрос — стоит ли заниматься разработкой четырехмерных моделей молекул для QSPR-исследований?

**4D-ОПТИМИЗАЦИЯ МОДЕЛЕЙ МОЛЕКУЛ**

В [ 12 ] описан алгоритм оптимизации МИС-моделей в трехмерном пространстве: на каждой итерации выбирается случайная последовательность связей, около которых проводится скручивание моделей с целью достижения конформации, имеющей минимальное значение индекса энергии, вычисляемого как:

$$\varepsilon = \sum_{i=1}^n A_i, \quad (1)$$

где  $A_i$  — структурный вес  $i$ -го атома:

$$A_i = \sum_{k \neq i}^n \text{dist}^{-q}(i, k), \quad (2)$$

где  $n$  — число атомов;  $\text{dist}(i, j)$  — расстояние между  $i$ -м и  $j$ -м атомами;  $q$  при оптимизации геометрии моделей равно 6, при расчете рассмотренных ниже структурных дескрипторов равно 2.

Под 4D-оптимизацией геометрии в данной работе подразумевается итеративный процесс, осуществляемый теми же процедурами, что были использованы при оптимизации 3D-геометрии МИС-моделей. Если обозначить  $x_1, x_2, x_3, x_4$  массивы координат атомов в МИС-модели, а алгоритм поиска оптимального на данной итерации торсионного угла (в подпространстве  $\{x_i, x_j, x_k\}$ )-angle, то обсуждаемые преобразования МИС-модели (скручивание очередной связи) можно описать следующим образом:

- 1) angle ( $\{x_1, x_2, x_3\}, x_4$ );
- 2) angle ( $\{x_1, x_2, x_4\}, x_3$ );
- 3) angle ( $\{x_1, x_3, x_4\}, x_2$ ).

В первом случае нет изменений по координате  $x_4$  и проводится оптимизация модели в  $R_3$ -подпространстве ( $x_1, x_2, x_3$ ); аналогично во втором случае нет изменений по координате  $x_3$  и оптимизация — в  $R_3$ -подпространстве ( $x_1, x_2, x_4$ ); наконец, в третьем случае нет изменений координаты  $x_2$ , однако каждый раз расстояние определяется как

$$\text{dist}(i, j) = \sqrt{\sum_{k=1}^4 (x_{ik} - x_{jk})^2}.$$

Следует отметить, что во всех трех указанных преобразованиях неизменна координата  $x_1$ .

Величины некоторых межатомных расстояний 4D-МИС-моделей представлены в таблице. Из сопоставления расположения атомов в модели и соответствующих значений межатомных расстояний (в таблице для каждой структуры представлены результаты трех опытов по оптимизации 4D-геометрии в ходе десяти

Результаты опытов по 4D-оптимизации МИС-моделей

Структура	Номер опыта	Величины расстояний, Å				Индекс энергии
$C_{10}-C_4-C_1-C_7-C_{14}$	0	10-14	4-14	7-10		17,8474
	1	5,029	3,875	3,875		17,8058
	2	4,822	3,533	3,531		17,8058
	3	4,826	3,535	3,537		17,8058
	0	1-18	2-18	6-18		19,3019
	1	3,875	4,679	4,677		19,2632
	2	3,666	4,133	4,703		19,2632
	3	3,672	4,141	4,707		19,2632
	0	8-12	8-20	16-12	16-20	24,0926
	1	4,490	4,271	4,245	5,016	23,9868
	2	4,180	4,812	4,706	3,938	23,9868
	3	4,717	4,291	3,813	4,777	23,9868
		4,281	4,721	4,778	3,828	23,9868

итераций, опыт 0 соответствует оптимальной конформации МИС-модели в  $R_3$  видно, что результаты воспроизводятся. Следует отметить, что длины связей практически не менялись, оставаясь равными сумме ковалентных радиусов атомов, образующих связь [12]. Водородные атомы, присутствующие в МИС-моделях и используемые при расчете рассматриваемых ниже 3D- и 4D-дескрипторов, в таблице не приводятся.

Для 2,4-диметилпентана уже в  $R_3$  имеет место понижение симметрии, описанное в [13, 14], когда вместо одинаковых расстояний 8—20 и 16—12 (или 8—12 и 16—20) получаем неодинаковые значения, являющиеся следствием того, что меньшее значение энергии соответствует "скошенному" конформеру. В  $R_4$  это явление также имеет место. Чтобы убедиться в воспроизводимости 4D-геометрии этой структуры, следует упорядочить значения расстояний из таблицы:

3,938	4,180	4,706	4,812
3,813	4,291	4,717	4,777
3,828	4,281	4,721	4,778

Скошенными являются также и две другие (см. таблицу) 4D-МИС-модели (качество, отсутствующее для 3D-МИС-модели  $n$ -пентана). Однако и для них имеет место воспроизводимость результатов (одинаковые наборы расстояний).

Таким образом, получающиеся в результате описанной процедуры оптимизации 4D-МИС-модели можно рассматривать как приемлемые для постановки QSPR-экспериментов.

#### ДЕСКРИПТОРЫ

В качестве структурных дескрипторов рассмотрены хорошо известные топологические индексы молекулярной связности нулевого порядка [15]:

$${}^0X = \sum_{\text{Все вершины}} (V_i)^{-1/2}, \quad (3)$$

индекс Рандича [11, 15]

$${}^1X = \sum_{\text{Все ребра}} (V_i V_j)^{-1/2}, \quad (4)$$

индексы Загребской группы [15]

$$M1 = \sum_{\text{Все вершины}} (V_i)^2, \quad (5)$$

$$M2 = \sum_{\text{Все ребра}} (V_i V_j). \quad (6)$$

В выражениях (3) — (6)  $V_i$  — величины степеней вершин соответствующих молекулярных графов.

Посредством замены степени вершины на структурный вес атома в МИС-модели (2) можно определить "родственные" индексам (3) — (6) 3D- и 4D-дескрипторы, вычисляемые по 3D- и 4D-МИС-моделям. В дальнейшем изложении эти величины обозначаются  ${}^0X_{3D}$ ,  ${}^1X_{3D}$ ,  $M1_{3D}$ ,  $M2_{3D}$  и  ${}^0X_{4D}$ ,  $M1_{4D}$ ,  $M2_{4D}$ .

#### QSPR-РЕЗУЛЬТАТЫ

Линейный регрессионный анализ проводился посредством выбора наилучших (по величине коэффициента корреляции) одно-, двух- и трехпараметрических корреляционных соотношений для температур кипения выборки алканов ( $n = 74$ ) и

выборки алкилбензолов ( $n=29$ ). Данные о температурах кипения взяты из работы [16]. При этом испытывались сначала все дескрипторы группы, затем все возможные пары дескрипторов из группы и, наконец, все возможные сочетания троек дескрипторов из соответствующей группы. Под группой 1 подразумевается

$$\{^0X, ^1X, M1, M2, ^0X_{3D}, ^1X_{3D}, M1_{3D}, M2_{3D}\},$$

под группой 2 —

$$\{^0X, ^1X, M1, M2, ^0X_{3D}, ^1X_{3D}, M1_{3D}, M2_{3D}, ^0X_{4D}, ^1X_{4D}, M1_{4D}, M2_{4D}\}.$$

Наилучшие одно-, двух- и трехпараметрические корреляционные соотношения, полученные на основе группы 1 для выборки алканов, реализуются в виде (7) — (9) соответственно:

$$\begin{aligned} T_{\text{кип}}(^{\circ}\text{C}) &= 71,07 \cdot (^0X_{3D}) - 143,6, \\ n &= 74, r = 0,9890, s = 6,8 \text{ }^{\circ}\text{C}, F = 3223; \end{aligned} \quad (7)$$

$$\begin{aligned} T_{\text{кип}}(^{\circ}\text{C}) &= 40,66 \cdot (^1X) + 7,019 \cdot (M2_{3D}^{0,5}) - 129,8, \\ n &= 74, r = 0,9923, s = 5,7 \text{ }^{\circ}\text{C}, F = 2269; \end{aligned} \quad (8)$$

$$\begin{aligned} T_{\text{кип}}(^{\circ}\text{C}) &= -44,11 \cdot (^0X) + 145,0 \cdot (^1X_{3D}) + 25,96 \cdot (M2_{3D}^{0,5}) - 142,5, \\ n &= 74, r = 0,9966, s = 3,8 \text{ }^{\circ}\text{C}, F = 3406. \end{aligned} \quad (9)$$

Аналогичные корреляционные соотношения для алканов, полученные на основе группы 2, имеют вид

$$\begin{aligned} T_{\text{кип}}(^{\circ}\text{C}) &= 70,63 \cdot (^0X_{4D}) - 143,0, \\ n &= 74, r = 0,9893, s = 6,7 \text{ }^{\circ}\text{C}, F = 3322; \end{aligned} \quad (10)$$

$$\begin{aligned} T_{\text{кип}}(^{\circ}\text{C}) &= 52,56 \cdot (M1_{3D}^{0,5}) + 70,35 \cdot (M2_{4D}^{0,5}) - 71,54, \\ n &= 74, r = 0,9950, s = 4,6 \text{ }^{\circ}\text{C}, F = 3516; \end{aligned} \quad (11)$$

$$\begin{aligned} T_{\text{кип}}(^{\circ}\text{C}) &= -51,03 \cdot (^0X) + 64,82 \cdot (^0X_{3D}) + 28,73 \cdot (M2_{4D}^{0,5}) - 160,6, \\ n &= 74, r = 0,9975, s = 3,3 \text{ }^{\circ}\text{C}, F = 4561. \end{aligned} \quad (12)$$

Одно-, двух- и трехпараметрические корреляции для выборки алкилбензолов, полученные по группам 1 и 2, представлены корреляционными соотношениями

$$\begin{aligned} T_{\text{кип}}(^{\circ}\text{C}) &= 32,40 \cdot (^0X) - 54,25, \\ n &= 29, r = 0,9917, s = 3,5 \text{ }^{\circ}\text{C}, F = 1659; \end{aligned} \quad (13)$$

$$\begin{aligned} T_{\text{кип}}(^{\circ}\text{C}) &= 67,51 \cdot (M1_{3D}^{0,5}) - 49,62 \cdot (M2_{3D}^{0,5}) - 55,66, \\ n &= 29, r = 0,9949, s = 2,8 \text{ }^{\circ}\text{C}, F = 1264; \end{aligned} \quad (14)$$

$$\begin{aligned} T_{\text{кип}}(^{\circ}\text{C}) &= 62,07 \cdot (^1X) + 122,1 \cdot (M1_{3D}^{0,5}) - 128,1 \cdot (M2_{4D}^{0,5}) - 63,68, \\ n &= 29, r = 0,9975, s = 2,0 \text{ }^{\circ}\text{C}, F = 1633; \end{aligned} \quad (15)$$

$$\begin{aligned} T_{\text{кип}}(^{\circ}\text{C}) &= -70,21 \cdot (M2_{3D}^{0,5}) + 88,58 \cdot (M1_{4D}^{0,5}) - 62,35, \\ n &= 29, r = 0,9949, s = 2,3 \text{ }^{\circ}\text{C}, F = 1986. \end{aligned} \quad (16)$$

$$\begin{aligned} T_{\text{кип}}(^{\circ}\text{C}) &= 82,38 \cdot (M1_{3D}^{0,5}) - 136,5 \cdot (M2_{3D}^{0,5}) + 72,42 \cdot (M2_{4D}^{0,5}) - 60,66, \\ n &= 29, r = 0,9976, s = 2,0 \text{ }^{\circ}\text{C}, F = 1738. \end{aligned} \quad (17)$$

Лучшая однопараметрическая корреляция алкилбензолов для групп 1 и 2 оказалась одна и та же, она представлена соотношением (13).

**ВЫВОДЫ**

1. Описанная процедура оптимизации 4D-геометрии дает воспроизводимые результаты, т.е. приводит к конформеру модели метода идеальной симметрии, соответствующему минимуму индекса энергии в четырехмерном пространстве.

2. Даже если 4D-конформеры соответствуют локальным минимумам индекса энергии, 4D-дескрипторы (группа 2), вычисляемые по 4D-МИС-моделям, позволяют несколько улучшить статистические параметры корреляционных соотношений по сравнению с таковыми, получаемыми по рассмотренным в данной работе топологическим индексам и 3D-дескрипторам (группа 1).

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. *Химические приложения топологии и теории графов* / Пер. с англ. под ред. Р. Кинга. – М.: Мир, 1987. – 467 с.
2. *Стьюпер Э., Брюггер У., Джурс П.* Машинный анализ связи химической структуры и биологической активности. – М.: Мир, 1986. – С. 75 – 105.
3. *Петелин Д.Е., Палюлин В.А., Зефиоров Н.С.* // Докл. РАН. – 1992. – **324**, № 5. – С. 1019 – 1022.
4. *Пивина Т.С., Сухачев Д.В., Маслова Л.К. и др.* // Там же. – 1993. – **330**, № 4. – С. 468 – 472.
5. *Потемкин В.А., Белик А.В., Гревцева Ю.Н.* // Там же. – 1993. – **332**, № 4. – С. 466 – 468.
6. *Баскин И.И., Палюлин В.А., Зефиоров Н.С.* // Там же. – 1993. – **332**, № 6. – С. 713 – 716.
7. *Сухачев Д.В., Пивина Т.С., Шляпочников В.А. и др.* // Там же. – 1993. – **328**, № 2. – С. 188 – 190.
8. *Сухачев Д.В., Пивина Т.С., Жохова Н.И. и др.* // Изв. РАН, сер. хим. – 1995. – № 9. – С. 1653 – 1656.
9. *Сухачев Д.В., Пивина Т.С., Жохова Н.И. и др.* // Там же. – С. 1657 – 1659.
10. *Сухачев Д.В., Пивина Т.С., Жохова Н.И. и др.* // Там же. – С. 1660 – 1661.
11. *Станкович И.В., Скворцова М.И., Зефиоров Н.С.* // Докл. РАН. – 1992. – **324**, № 1. – С. 133 – 137.
12. *Торопов А.А., Торопова А.П., Муфтахов Р.А. и др.* // Журн. физ. химии. – 1994. – **68**, № 4. – С. 63 – 66.
13. *Ногради М.* Стереохимия. – М.: Мир, 1984. – 391 с.
14. *Буркерт У., Эллинджер Н.* Молекулярная механика. – М.: Мир, 1986. – 277 с.
15. *Vonchev D.* // J. Mol. Struct. (Theochem). – 1995. – **336**. – P. 137 – 156.
16. *Basak S.C., Niemi G.J., Veith G.D.* // J. Math. Chem. – 1991. – **7**. – P. 243 – 272.

Инновационная фирма "Восток холдинг"  
Республика Узбекистан

Статья поступила  
12 мая 1997 г.