

На правах рукописи



ФЕДИНА ЮЛИЯ АЛЕКСЕЕВНА

**КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ МОДЕЛИ В КОРРЕЛЯЦИЯХ "СТРУКТУРА -
СВОЙСТВО" УГЛЕВОДОРОДОВ И ИХ ЗАМЕЩЕННЫХ**

02.00.04 - *физическая химия*

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Тверь -2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тверской государственный университет» на кафедре физической химии

Научный руководитель: **Виноградова Марина Геннадьевна**, доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Мирошниченко Евгений Александрович**, доктор химических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, главный научный сотрудник

Храповский Григорий Менделеевич, доктор химических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет», профессор кафедры катализа, начальник научно-исследовательского отдела компьютерной химии.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

Защита состоится 22 июня 2017 г. в 14 час. 00 мин. на заседании диссертационного совета Д 212.263.02 при ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет» по адресу: 170002 г. Тверь, Садовый пер. 35

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет» по адресу: 170100, Тверь, ул. Володарского, 44а и на сайте ФГБОУ ВО «Тверского государственного университета» <http://dissertations.tversu.ru/>

Автореферат разослан " ____ " _____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

М.А.Феофанова

Актуальность проблемы и общая характеристика работы.

Первые шаги в стремлении связать молекулярное строение со свойствами прослеживаются с 19-го века. Одним из успешных достижений того времени было установление влияния молекулярной массы на растворимость воды. В начале 20 столетия Овертон и Майер определили влияние водной токсичности по отношению к распределению в системе жир-вода. На протяжении всего 20-го века это направление прогрессировало. В 1962 году выявился огромный интерес к прогнозированию биологической активности. Первоначально, эта тенденция просматривалась в основном в области медицинской химии и разработки лекарственных препаратов, но в 1970-х и 1980-х годах, с увеличением экотоксикологических проблем, количественное моделирование «структура-активность» и «структура-свойство» экологической токсичности начало расти, особенно после того, как были вовлечены регулирующие органы. С тех пор это направление продолжает расширяться, более чем 1400 трудов публикуется только в международном журнале QSPR ежегодно с 2011 года.

Аналогично принципам QSAR и QSPR, взаимосвязь «структура-токсичность» (QSTR) и «структура-фармакокинетика» (QSPkR) используются, когда моделирование применяется к токсикологическим или фармакокинетическим системам. QSAR, QSPR, QSTR и QSPkR опираются на предположение, что структурно подобные соединения проявляют аналогичную ответную реакцию на воздействие. Таким образом, эти методы предлагают прогностические и диагностические возможности. Моделирование зависимостей между структурой и свойством соединений позволяют разработать гипотетическую структуру с заданным набором свойств, провести верификацию наличия интересующих характеристик в соединении, проверить присутствие того или иного качества или активности, оценить ответную реакцию всего гомологического ряда на определенное воздействие. QSPR неопределимо в тех ситуациях, когда экспериментальные действия невозможны по многочисленным

причинам, включая трудности с очисткой, летучесть, опасность для здоровья. Использование QSPR-моделирования помогает решать наиболее проблемные вопросы в поиске новых и изучении синтезированных соединений и требует создания новых алгоритмов и дескрипторов с более высокой дискриминирующей способностью.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки Российской Федерации в рамках выполнения государственных работ в сфере научной деятельности (проект №4.1325.2014/К), а также НИР №1266, выполненной в рамках базовой части ГЗ в сфере научной деятельности по заданию №220.216

Цель работы. Работа направлена на исследование возможностей разработки и имплементации нового дескриптора QSPR-моделирования в виде топологического индекса для предсказания значений интенсивных и экстенсивных характеристик углеводородов.

Для осуществления поставленной цели были осуществлены следующие **задачи**.

1. Систематизация и вывод изомеров замещения бензола с использованием основных положений теории графов и теоремы Пойя.
2. Определены объекты испытаний: алканы, циклоалканы и полициклические ароматические углеводороды.
3. В качестве экзаменуемых интенсивных и экстенсивных свойств соединений выбраны температура плавления, температура кипения, коэффициент распределения в системе октанол-вода, энтальпия образования в газовой фазе
4. Разработан новый топологический индекс среднего расстояния, основываясь на матрице расстояний, который послужил экспериментальным фактором. Определены контрольные параметры в виде широко известных и протестированных топологических индексов.
5. Созданы контрольная группа и экспериментальная группа QSPR-моделей, построенных с использованием отобранных факторов в качестве независимой переменной величины.

6. Протестирована дискриминирующая способность разработанного индекса посредством сравнительного анализа качества между контрольной и экспериментальной группами QSPR-моделей и проверкой статистических гипотез.
7. Создана и протестирована многопараметровая QSPR-модель для расчета энтальпии образования в газовой фазе группы представителей полициклических ароматических углеводородов
8. Рассчитана энтальпия образования полициклических ароматических углеводородов в газовой фазе с использованием построенной QSPR-модели.

Научная новизна и практическая значимость.

Разработан новый топологический индекс среднего расстояния.

Впервые проведена и проиллюстрирована детальная процедура качественной проверки дискриминирующей способности предложенного индекса.

Проанализирована группа представителей полициклических ароматических углеводородов с примененным структурным критерием соединенных горизонтальных цепей бензольных колец и разработана QSPR-модель для расчета энтальпии образования в газовой фазе для отобранных представителей этого класса.

Интерес к поиску влияния структуры соединений на свойства и поведение продолжает расти. Предлагаются новые дескрипторы и исследуются различные свойства. Разработанный топологический индекс и детальное описание тестирования его эффективности в прогнозировании качеств выбранных объектов ярко продемонстрировал потенциал QSPR-моделирования. Данный индекс может быть использован для прогноза свойств в однопараметровой или в многопараметровой линейной регрессии. Проведенный эксперимент проиллюстрировал возможности разработки новых оптимизированных QSPR-моделей и прогнозирования гипотетических структур с заложенными свойствами.

Достоверность результатов исследования обеспечена применением широко известного и применяемого метода линейно – регрессионного анализа с расчетом статистических величин и проверкой статистической гипотезы по отношению к контрольной группе моделей построенных с учетом многократно тестированных топологических индексов.

Личный вклад автора. Автор предложил и разработал процедуру расчета индекса и принял активное участие в разработке и анализе качества моделей.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Обоснование и систематизация подхода к расчету интенсивных и экстенсивных характеристик углеводородов и их замещенных.
2. Моделирование “структура – свойство” с использованием разработанного топологического индекса среднего расстояния.
3. Прогнозирование и анализ энтальпии образования объектов исследования и анализ тенденции изменения этих величин.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены на Международной научной конференции “Моделирование нелинейных процессов и систем” (Москва, 2008); на VI Региональных Менделеевских чтениях (Удомля, 2010); на VII Региональных Менделеевских чтениях (Удомля, 2011); на II Международной конференции “Моделирование нелинейных процессов и систем” (Москва, 2011); на II ежегодной Всероссийской научной Интернет - конференции с международным участием “Химическая наука: современные достижения и историческая перспектива” (Казань, 2014); на III международной научной конференции “Моделирование нелинейных процессов и систем” (Москва, 2015); на VI Международной научной конференции “ХИМИЧЕСКАЯ ТЕРМОДИНАМИКА И КИНЕТИКА” (Тверь, 30 мая – 3 июня 2016 г.)

Публикации. По теме диссертации опубликованы 8 научных статей и 9 тезисов докладов на конференциях.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 130 страницах, иллюстрирована 45 рисунками и включает 20 таблиц. Состоит из введения, обзора основных направлений по теме исследования, глав, описывающих построение моделей и оценку их возможностей, выводов и списка использованной литературы включившего 184 источника.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

Во введении описываются тенденции в развитии моделирования свойств и поведения молекул, обусловленные их структурой, перспектива этого направления.

В первой главе обсуждено применение теории графов для систематизации и перечисления изомеров бензола. Теория графов широко применяется в химии для решения теоретических и прикладных задач. Произведен вывод изомеров замещения бензола на основе теоремы Пойя. Установлены формулы циклового индекса группы подстановок и производящей функции для определения числа изомеров замещения бензола. Произведен обзор фундаментальных понятий, связанных с темой диссертационной работы. Описаны современные статистические методы построения QSPR-моделей, процесс разделения объектов исследования на тренировочную и тестовую группы, кратко упомянуты основные принципы множественно линейно-регрессионного анализа. Изложена классификация и основные типы молекулярных дескрипторов на примере топологических индексов, используемых в QSPR-моделировании. Разработан новый топологический индекс среднего расстояния с использованием матрицы расстояний. Этот молекулярный дескриптор использован в качестве независимой переменной величины при создании экспериментальной группы для моделирования “структура-свойство” исследуемых объектов. Формула расчета включает суммирование всех элементов матрицы расстояний и деление результата на количество атомов углерода, входящих в состав соединения.

$$D_{ADTI} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N D_{ij}, \quad (1)$$

где N – количество атомов углерода в соединении, D_{ij} – элементы матрицы расстояний молекулярного графа G , представляющие наименее короткую дистанцию между вершинами i и j графа G .

Во второй главе исследована потенциальная вероятность построения качественных QSPR - моделей для расчета температуры кипения и энтальпии образования алканов в газовой фазе с использованием нового индекса.

С целью изучения данной проблемы была создана база данных (БД) по нормальным температурам кипения ($T_{кип}$) алканов (72 соединения) и по энтальпии образования ($\Delta_f H^\circ_{(г,298К)}$) алканов в газовой фазе (47 соединений). Для статистических расчетов использован программный пакет Fathom Dynamic Data Software, Microsoft Excel и ActivStat. В работе использованы справочные данные физико-химических характеристик структур.

Были построены QSPR-модели для определения $T_{кип}$ и $\Delta_f H^\circ_{(г,298К)}$ и разделены на две группы – контрольную и экспериментальную. Контрольная группа включила 8 моделей, задействовавших индекс Рандича (χ), индекс Винера (W) и индекс Балабана (J). Индекс среднего расстояния D_{ADTI} выступил параметром в экспериментальной группе, которая насчитывает 7 уравнений. Статистические характеристики, используемые для определения моделей с более высокой прогностической возможностью, включают коэффициент детерминации R^2 , коэффициент корреляции r и среднеквадратичное стандартное отклонение s . Наиболее качественные QSPR – модели включены в таблицу 1. QSPR-модель для прогнозирования $T_{кип}$ с использованием топологического индекса среднего расстояния предлагает высокую точность. Об этом говорит значение стандартного отклонения. Традиционно используемый индекс Винера в QSPR-модели для расчета $\Delta_f H^\circ_{(г,298К)}$ привел к лучшему прогнозу. Флуктуация величин стандартного отклонения в контрольной группе колеблется от 9,8 кДж/моль до 19,7 кДж/моль и

коэффициента корреляции от 0,74 до 0,95. Можно заключить, что показатели экспериментальной группы вписываются в данные интервалы, указывая на перспективность дискриминирующей способности индекса среднего расстояния.

Таблица 1. Результаты QSPR-моделирования алканов.

QSPR-модель	R ²	r	s
$T_{кип} = 55,337 \ln(W) - 121,17$	0,9531	0,98	8,8 °С
$T_{кип} = -0,360(D_{ADTI})^2 + 18,11D_{ADTI} - 87,69$	0,946	0,97	7,84 °С
$\Delta_f H^\circ_{(г,298К)}(эксп) = -80W^{0,2382}$	0,9106	0,95	9,8 кДж/моль
$\Delta_f H^\circ_{(г,298К)}(эксп) = -68,08 \ln D_{ADTI} - 28,43$	0,884	0,94	14,70 кДж/моль

На рисунке 1 изображена корреляция между экспериментальными и расчетными данными алканов для наиболее перспективных моделей.

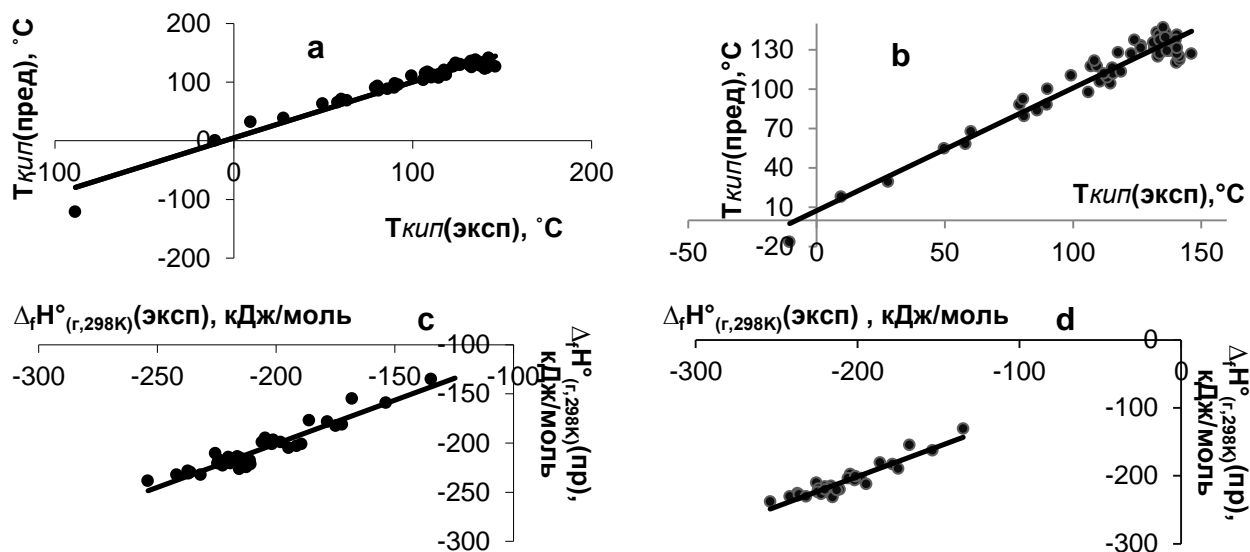


Рис. 1. Соотношение между экспериментальными и предсказанными значениями $T_{кип}$ алканов а) с учетом логарифма индекса Винера, б) с учетом индекса среднего расстояния в полиномиальной функции; соотношение между экспериментальными и предсказанными значениями $\Delta_f H^\circ_{(г,298К)}$ алканов с) с учетом индекса Винера в виде степенной функции, д) с учетом логарифма индекса среднего расстояния.

Проведена проверка статистических гипотез, которые включили тест дискриминирующей способности индекса среднего расстояния при моделировании $T_{кип}$ (p-значимости 0,4076) и $\Delta_f H^\circ_{(г,298К)}$ алканов (p-значимости 0,7671).

Третья глава посвящена изучению применимости индекса среднего расстояния для моделирования свойств циклоалканов. Индекс Рандича (χ) и модифицированный индекс Винера для нечетных колец и индекс Гутмана для четных колец (RW/Sz) выступили независимыми переменными в контрольной группе, насчитывающей 5 представителей. Топологический индекс среднего расстояния является параметром в экспериментальной группе, состоящей из 4 объектов. Составленная база данных включает 24 соединения.

Наиболее качественные QSPR-модели циклоалканов перечислены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты моделирования $T_{кип}$ циклоалканов.

QSPR-модель	R ²	r	S
$T_{кип} = 69,223 \ln(RW) - 190,6$	0,9844	0,99	9,02°C
$T_{кип} = -0,313 D_{ADTI}^2 + 17,58 D_{ADTI} - 57,38$	0,975	0,99	9,96°C

Статистические данные QSPR-моделей для расчета $T_{кип}$ указывают на более высокое качество модели из контрольной группы. Наблюдается флуктуация стандартного отклонения контрольной группы между 9,02°C и 85,8°C и коэффициента корреляции между 0,96 и 0,99. Моделирование $\Delta_f H^\circ_{(г,298К)}$ циклоалканов с трудом поддавалась моделированию. Экспериментальная группа имеет более высокие статистические характеристики. Проведена проверка статистических гипотез, которые включили тест дискриминирующей способности индекса среднего расстояния при моделировании $T_{кип}$ (p-значимости 0,5012) и $\Delta_f H^\circ_{(г,298К)}$ циклоалканов (p-значимости 0,0226).

QSPR-модели для $T_{кип}$ циклоалканов отражены на рисунке 2:

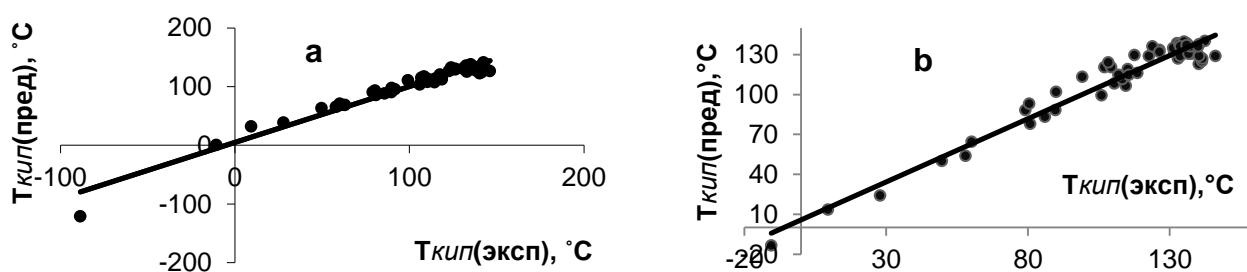


Рис. 2. Соотношение между экспериментальными и предсказанными значениями $T_{кип}$ циклоалканов а) с учетом логарифма модифицированного индекса Винера, б) с учетом индекса среднего расстояния в полиномиальной функции

Четвертая глава описывает проверку эффективности индекса среднего расстояния при построении QSPR-моделей для температуры кипения ($T_{пл}$), температуры плавления ($T_{кип}$), коэффициента распределения в системе октанол-вода ($LogP$) и энтальпии образования в газовой фазе ($\Delta_f H^\circ_{(г,298K)}$) полициклических ароматических углеводородов. Контрольная группа была построена с применением индекса Рандича (χ), индекса Винера (W), величины инварианта графа на основе матрицы Лапласа ($LEL(G)$) и насчитывает 31 объект. Экспериментальная группа использовала индекс среднего расстояния D_{ADTI} и составила 5 записей. Для исследования свойств ПАУ физико-химические величины были взяты из базы данных Миланской Исследовательской Группы по Хемометрике и QSAR. Созданная база данных включила 82 соединения. Наиболее перспективные модели ПАУ включены в таблицу 3.

Таблица 3. Результаты моделирования свойств ПАУ.

QSPR-модель	R^2	r	s
$T_{пл} = 0,2373 W + 31,523$	0,5925	0,77	8,96°C
$T_{кип} = 17,828LEL - 17,391$	0,9458	0,97	11,58°C
$LogP = 1,461 \ln(W) - 3,3881$	0,9307	0,96	0,25
$LogP = 2,466 \ln(DADTI) - 4,106$	0,914	0,96	0,287
$\Delta_f H^\circ_{(г,298K)} = -0.8022 \chi^2 + 19.535 \chi - 43.386$	0,864	0,93	4,74 ккал/моль
$\Delta_f H^\circ_{(г,298K)} (эксп) = 6,544(D_{ADTI})^{0,568}$	0,86	0,94	4,99 ккал/моль

QSPR - модели из контрольной группы превосходят своих аналогов из экспериментальной группы. Однако диапазон колебаний стандартного отклонения $T_{кип}$ в контрольной группе доходит до 55,06°C. Стандартное отклонение $T_{кип}$ моделей из экспериментальной группы сравнительно высоко. Но такое экстремальное значение не чуждо объектам из контрольной группы. Например, использование индекса Винера привело к стандартному отклонению 20,84°C. Стандартное отклонение наиболее обещающей модели из контрольной группы по расчету $LogP$ немного ниже, чем у ее аналога из экспериментальной группы. Но контрольная группа имеет разброс в этих показателях от 0,25 до 0,72. Более высокое качество QSPR – моделей для расчета $\Delta_f H^\circ_{(г,298K)}$ присуще контрольной группе. Но весь диапазон разброса стандартного отклонения в контрольной группе поднимался до 7,82 ккал/моль. Стандартное отклонение экспериментальной QSPR-модели расположено у нижней границы интервала, являясь наиболее оптимальным направлением.

Перспективные модели изображены графически на рисунке 3.

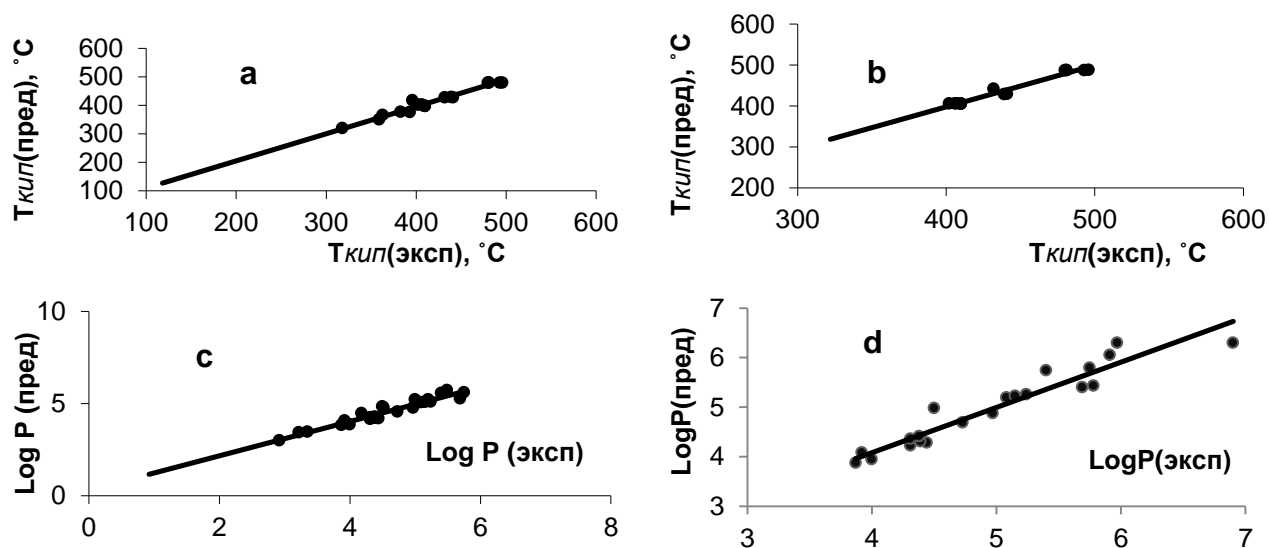


Рис. 3. Соотношение экспериментальных и предсказанных значений $T_{кип}$ ПАУ а) с учетом LEL(G), б) с учетом D_{ADTI} ; соотношение между экспериментальными и предсказанными значениями $LogP$ ПАУ в) с учетом $ln(W)$, д) с учетом $ln(DADTI)$.

Разработана QSPR-модель для определения энтальпии образования ароматических углеводородов, состоящих из бензольных колец, соединенных одной и более общей гранью. Эта модель позволяет предсказывать энтальпию

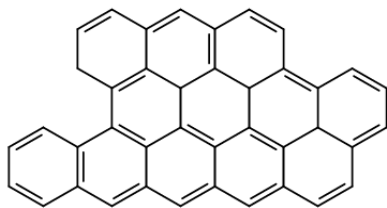


Рис. 4. Молекула ПАУ.

образования для молекул, образованных из связанных бензольных цепей, формирующих до трех горизонтальных рядов. В качестве контрольной группы использованы значения аналогов, полученные с применением широко известных алгоритмов. Сравнительная оценка качества этой

модели дала положительный результат и представлена в таблице 9. Образец гипотетической структуры изображен на рисунке 4.

$$\Delta_f H^\circ_{(г,298К)} = 1,28 + 0,21D_{ADTI} + 14,64N_1 + 9,24N_2 + 17,91N_3, \quad (2)$$

где D_{ADTI} – топологический индекс среднего расстояния, N_1 , N_2 и N_3 - количество ароматических колец в первом, втором и третьем рядах графа соответственно.

В качестве стандарта для оценки качества модели проведено сравнение с широко известными используемыми методами расчетов.

Таблица 4. Статистические характеристики расчетных моделей: r коэффициент корреляции между экспериментальными и предсказанными величинами и стандартное отклонение для всех ПАУ применимости моделей. s (ккал/моль).

Модель	r	s	Модель	r	s
Бенсон	0,95	3,59	Армитаж	0,90	4,84
Моисеева	0,84	6,08	QSPR-модель (2)	0,99	2,17

Сравнивая статистические данные полученной модели (2) с другими прогнозируемыми методами, очевидна хорошая дискриминирующая способность индекса среднего расстояния. Оценивая результаты вычислений энтальпии образования полициклических ароматических углеводородов, можно заключить,

что полученная QSPR-модель вписывается в общую тенденцию с общепризнанными алгоритмами. Замечена некоторая флуктуация значений в меньшую или большую сторону, что также характерно для других методов. Отсутствует тенденция к систематическому завышению или занижению определяемых величин физико-химических характеристик.

Таблица 5. Результаты вычислений энтальпии образования ПАУ в газовой фазе с использованием QSPR-модели (2) и их соизмерение с другими методами.

ПАУ	Молекулярная формула	$\Delta_f H^\circ_{(г,298К)}$ (эксп) ккал/моль	QSPR-модель ккал/моль	$\Delta_f H^\circ_{(г,298К)}$ (пред)- $\Delta_f H^\circ_{(г,298К)}$ (эксп)			
				Benson	Мойсеева	Armitage	QSPR-модель
Бензол	C ₆ H ₆	19,7	17,8	0,1	-3,1	0,1	-1,9
Нафталин	C ₁₀ H ₈	35,9	35,1	0,1	0,0	0,1	-0,8
Фенантрен	C ₁₄ H ₁₀	49,6	47,9	0,4	0,0	0,4	-1,7
Пирен	C ₁₆ H ₁₀	53,9	58,5	1,3	8,2	1,2	4,6
Антрацен	C ₁₄ H ₁₀	55,2	53,6	-3,0	0,0	-3,0	-1,6
Кризен	C ₁₈ H ₁₂	64,5	61,8	-0,5	-1,8	-0,5	-2,7
Трифенилен	C ₁₈ H ₁₂	65,5	64,3	-3,7	-7,8	-3,7	-1,2
Бенз[а]антрацен	C ₁₈ H ₁₂	70,0	67,3	-4,5	-1,8	-4,5	2,7
Бенз[с]фенантрен	C ₁₈ H ₁₂	69,6	70,1	-3,4	-3,5	-4,5	0,5
Перилен	C ₂₀ H ₁₂	76,3	75,3	-9,4	-6,2	-9,5	-1,0

Проведена проверка статистических гипотез, которые включили тест дискриминирующей способности индекса среднего расстояния при моделировании $T_{пл}$ (р-значимости 0,3813) и $\Delta_f H^\circ_{(г,298К)}$ ПАУ (р-значимости 0,0835).

Выводы.

1. В работе обсуждены и использованы важные аспекты теории графов на примере систематизации и вывода изомеров бензола, вывода формул для расчета циклового индекса группы подстановок и производящей функции для определения числа изомеров замещения бензола.
2. С целью создания стандарта для сравнения экспериментальных результатов была построена контрольная группа из 43 QSPR-моделей с использованием известных топологических индексов для определения температуры плавления, температуры кипения, энтальпии образования в газовой фазе, коэффициента распределения в системе октанол-вода углеводородов.
3. Разработан новый топологический индекс среднего расстояния D_{ADTI} и использован для создания экспериментальной группы QSPR-моделей (15) для определения температуры плавления, температуры кипения, энтальпии образования в газовой фазе, коэффициента распределения в системе октанол-вода углеводородов. Проанализирована дискриминирующая способность индекса D_{ADTI} . В построенных QSPR – моделях экспериментальной группы статистические показатели следовали тренду контрольной группы, не выходя за границы доверительного интервала.
4. Проанализирована группа полициклических ароматических углеводородов, состоящая только из ароматических колец. Систематизирована структура этих объектов и разработана многопараметровая QSPR - модель с применением нового топологического индекса для расчета энтальпии образования в газовой фазе. Проведена качественная оценка этой модели посредством сравнения с широко применяемыми расчетными методами, которые составили контрольную группу. Статистические данные построенной QSPR – модели превысили свои аналоги контрольной группы и подтвердили потенциальную дискриминирующую способность индекса среднего расстояния.

5. Руководствуясь тем фактом, что сравнительный анализ построенной модели с контрольной группой продемонстрировал высокое качество, данная QSPR – модель использована для расчетов неизученных аналогов отобранной группы полициклических углеводородов.
6. Проведена проверка статистических гипотез, которые были выдвинуты по результатам моделирования температуры кипения и энтальпии образования алканов и циклоалканов, температуры плавления и энтальпии образования полициклических ароматических углеводородов для проверки дискриминирующей способности индекса среднего расстояния.

ЛИТЕРАТУРА, ОПУБЛИКОВАННАЯ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.

СТАТЬИ В ЖУРНАЛАХ, РЕКОМЕНДУЕМЫХ ВАК РФ:

1. Vinogradova, M.G. Graph Theory in Structure–Property Correlations / M.G. Vinogradova., Yu.A. Fedina., Yu.G. Papulov // Russian Journal of Physical Chemistry A, 2016, Vol. 90, №2, PP. 411–416.
2. Папулов, Ю.Г. Шестивершинные графы и их применение / Ю.Г. Папулов, Ю.А. Федина, М.Г. Виноградова // Вестн. Твер. Гос. Ун-та. Сер. Химия. 2014. № 1. С. 89 – 96.
3. Федина, Ю.А. КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ МОДЕЛИ В КОРРЕЛЯЦИЯХ «СТРУКТУРА-СВОЙСТВО» ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ / Ю.А. Федина, Ю.Г. Папулов, М.Г. Виноградова // Вестн. Тверск. Гос. Ун-та Серия "Химия", №14, 2012 С. 160 – 172
4. Папулов, Ю.Г. Взаимосвязь между строением и свойствами замещенных бензола и родственных соединений: феноменологическое изучение / Ю.Г. Папулов, О.В. Артюхова, Ю.А. Федина, И.Ю. Сеницына // Вестн. Тверск. гос. ун-та. Сер. "Химия". 2009, 13 (вып. 8). С. 4-30.
5. Виноградова, М.Г. Графические зависимости в изучении корреляций структура-энтальпия образования хлорпроизводных алкилсиланов. / М.Г. Виноградова, Ю.Г. Папулов, Ю.А. Федина // Вестник Тверского государственного университета Серия "Химия", №1, 2014 С. 82 – 87.

**РАБОТЫ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ ПЕЧАТИ, В
МАТЕРИАЛАХ ОБЩЕРОССИЙСКИХ И МЕЖДУНАРОДНЫХ
КОНФЕРЕНЦИЙ:**

6. Papulov, Yu. G. Graph Theoretical Approach To Study In Correlation Of Structure-Property / Yu.G. Papulov, Yu.A. Fedina, M.G. Vinogradova // The Modeling of non-linear processes and systems (The Third International Scientific Symposium). Moscow, June 22 - 25, 2015, P. 147
7. Папулов, Ю.Г. Систематика изомеров замещения молекул / Ю.Г. Папулов, Ю.А. Федина, Р.Ю. Папулов, М.Г. Виноградова // Материалы конференции: Химическая наука: современные достижения и историческая перспектива (II ежегодная Всероссийская научная Интернет-конференция с международным участием). Казань, 9 апреля 2014, С. 115 – 117.
8. Папулов, Ю.Г. Расчет энтальпий образования X-замещенных фенола в атом - атомном представлении / Ю.Г. Папулов, О.В. Артюхова, М.Г. Виноградова, Ю.А. Федина // Актуальные проблемы химической науки, практики и образования: Сб. статей Междунар. научно-практич. конф.: в 2-х ч. Ч. I. Курск, гос. техн. ун-т. 2009, С. 200-202.
9. Федина, Ю.А. Систематика изомеров замещения С₆H₆ / Ю.А. Федина, О.В. Артюхова, Ю.Г. Папулов // Тез. докл. VI Региональных Менделеевских чтений. Тверь: ТвГУ. 2010. С. 36-37.(Удомля, 16-17 апр. 2010 г.)
10. Папулов, Ю.Г. Шестивершинные графы и их приложения / Ю.Г. Папулов, Ю.А. Федина, О.С. Фурялина // Сб. тезисов докл. Международной научной конференции "Моделирование нелинейных процессов и систем". М.: МГТУ "Станкин". 2008. С. 115.
11. Федина, Ю.А. Генерирование и систематизация изомеров замещения молекулярных полиэдров / Ю.А. Федина, Ю.Г. Папулов, О.В. Артюхова // Тез. докл. VII Региональных Менделеевских чтений. Тверь: ТвГУ. 2011. С. 20-22 (Удомля, 11 февр. 2011 г.).
12. Папулов, Ю.Г. Расчет термодинамических свойств замещенных бензола / Ю.Г. Папулов, О.В. Артюхова, М.Г. Виноградова, Ю.А. Федина // Тез. докл. II

- Международ. конф. “Моделирование нелинейных процессов и систем”. Москва, Станкин. 2011. С. 194.
13. Papulov, Yu.G. Calculation of the enthalpies of formation of substituted benzenes in the atom-atomic representation. / Yu.G. Papulov, Yu.A. Fedina, M.G. Vinogradova, O.V. Artyukhova // Absr. XVIII Intern. Conference on Chemical Thermodynamics in Russia, Samara, Oct. 3-7, 2011. Vol. 2. P. 46-47.
14. Папулов, Ю.Г. Теоретико - графовый подход в изучении корреляций “Структура - свойство” / Ю.Г. Папулов, М.Г. Виноградова, Ю.А. Федина // Тез. докл. VI Международ. науч. конф. “Химическая термодинамика и кинетика”. Тверь, ТвГУ. 2016. С. 202 – 203

РАБОТЫ В ДРУГИХ ИЗДАНИЯХ:

15. Папулов, Ю.Г. Молекулярные графы с шестью вершинами: их характеристические полиномы и спектры. / Ю.Г. Папулов, Т.Г. Кеменова, Ю.А. Федина // Расчетные методы в физической химии. Калинин: КГУ, 1988. С. 4-15
16. Fedina, Y.A. Correlation analysis between boiling point and Randić index of alkanes / Y.A. Fedina, Yu.G. Papulov, M.G. Vinogradova // News of Science and Education, 2014, V. 20, PP. 95 – 98