

*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 углеводов.

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 ( $\chi$ ), 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 <sup>2</sup>	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.

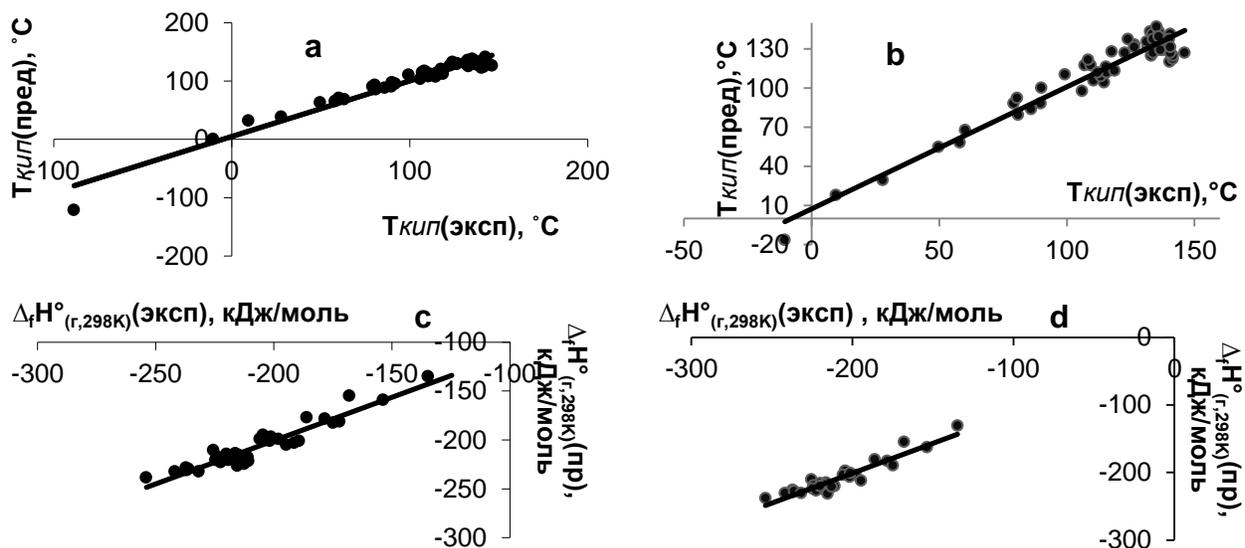


Рис. 1. Соотношение между экспериментальными и предсказанными значениями  $T_{кип}$  алканов а) с учетом логарифма индекса Винера, б) с учетом индекса среднего расстояния в полиномиальной функции; соотношение между экспериментальными и предсказанными значениями  $\Delta_f H^\circ_{(г,298К)}$  алканов с) с учетом индекса Винера в виде степенной функции, d) 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 ( $\chi$ ) 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 <sup>2</sup>	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:

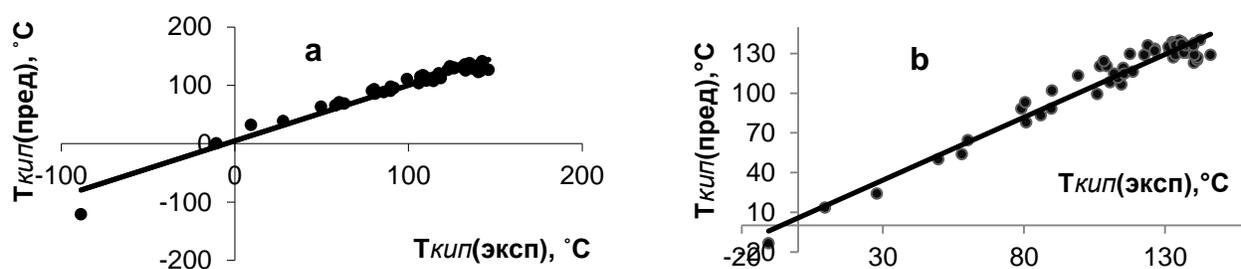


Рис. 2. Соотношение между экспериментальными и предсказанными значениями  $T_{кип}$  циклоалканов а) с учетом логарифма модифицированного индекса Винера, б) с учетом индекса среднего расстояния в полиномиальной функции

**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 ( $\chi$ ), 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.

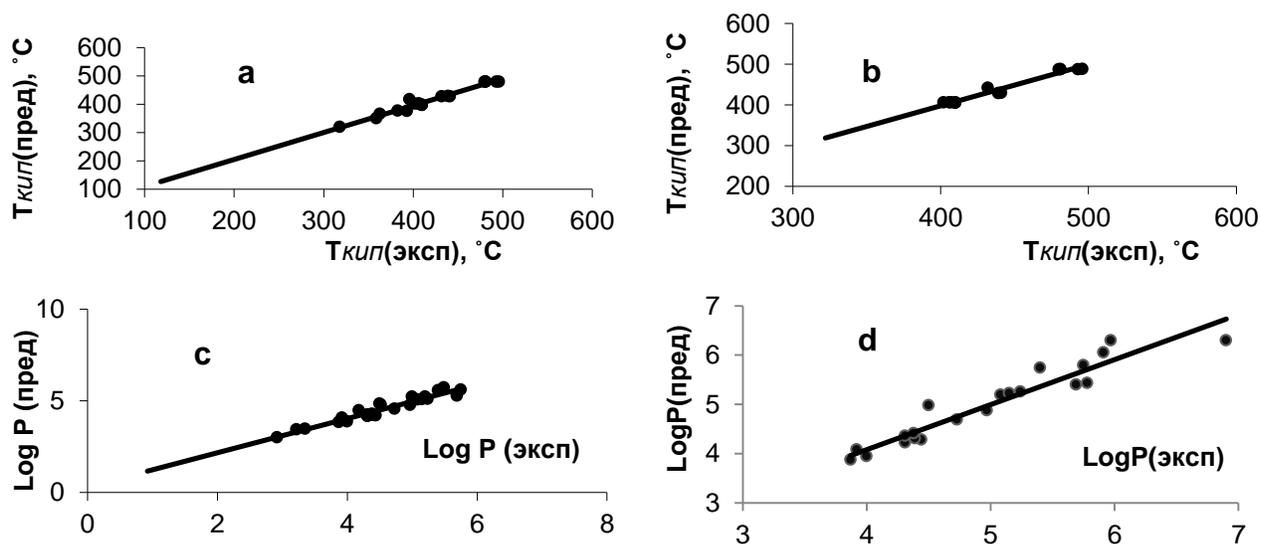


Рис. 3. Соотношение экспериментальных и предсказанных значений  $T_{кип}$  ПАУ а) с учетом  $LEL(G)$ , б) с учетом  $D_{ADTI}$ ; соотношение между экспериментальными и предсказанными значениями  $LogP$  ПАУ в) с учетом  $ln(W)$ , д) с учетом  $ln(DADTI)$ .

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

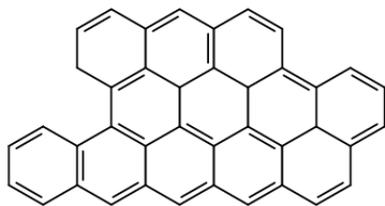


Рис. 4. Молекула ПАУ.

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	$\Delta_f H^\circ_{(г,298К)}(\text{эксп})$ ккал/моль	QSPR-модель ккал/моль	$\Delta_f H^\circ_{(г,298К)}(\text{пред}) - \Delta_f H^\circ_{(г,298К)}(\text{эксп})$			
				Benson	Мойсеева	Armitage	QSPR-модель
Бензол	$C_6H_6$	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  $T_{пл}$  (p-значимости 0,3813) и  $\Delta_f H^\circ_{(г,298К)}$  ПАУ (p-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 С<sub>6</sub>H<sub>6</sub> / 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