

О. А. Раевский, В. Ю. Григорьев, В. П. Соловьев

**МОДЕЛИРОВАНИЕ СВЯЗИ СТРУКТУРА — АКТИВНОСТЬ. II. ОЦЕНКА ЭЛЕКТРОНОДОНОРНЫХ И АКЦЕПТОРНЫХ ФУНКЦИЙ АКТИВНЫХ ЦЕНТРОВ В МОЛЕКУЛАХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ**

Институт физиологически активных веществ АН СССР, пос. Черноголовка Московской обл.

Проблема целенаправленного поиска эффективных физиологически активных веществ специфического действия связана прямым образом с моделированием распознавания молекулами, выполняющими функции биомиметики ( $A_0$ ), молекул субстратов  $B_i$  ( $i=0, 1, \dots, N$ ). Согласно [22, 41] степень распознавания можно охарактеризовать следующим образом. В условиях равновесия при образовании комплексов  $A_0$  с  $B_i$  состава 1:1 вероятность правильного распознавания ( $P_i$ ) определяется соотношением:

$$P_i = \frac{[A_0 B_0]}{[A_0 B_0] + \sum_{i=1}^N [A_0 B_i]} = \frac{[B_0] \cdot K_{00}}{[B_0] \cdot K_{00} + \sum_{i=1}^N [B_i] \cdot K_{0i}}, \quad (1)$$

где  $B_0$  — «правильный» субстрат,  $K_{00}$  — константа устойчивости комплекса с «правильным» субстратом;  $[A_0]$ ,  $[B_i]$ ,  $[A_0 B_i]$  — концентрации реагентов и комплексов. Таким образом, распознавание будет тем точнее (т. е. различие в концентрациях  $A_0 B_0$  и  $A_0 B_i$  значительнее), чем больше отношение констант связывания  $K_{00}$  и  $K_{0i}$ .

Отсюда следует с учетом изотермы химической реакции, что распознавание определяется разностью изменений свободных энергий:

$$\Delta G_i^\circ = \Delta G_{0i}^\circ - \Delta G_{00}^\circ. \quad (2)$$

Термодинамическое описание процесса в целом должно включать по крайней мере определение не только свободной энергии процесса, но и энтальпии ( $\Delta H$ ) и энтропии ( $\Delta S$ ), связанных известным соотношением

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S. \quad (3)$$

В работе [13] выделено 4 варианта сочетаний  $\Delta H$  и  $\Delta S$ : 1. Величина  $\Delta H$  положительна,  $\Delta S$  — отрицательна. В этом случае комплексообразование практически происходить не будет. 2.  $\Delta H$  и  $\Delta S$  положительны. Заметное связывание происходит только при  $T\Delta S > \Delta H$ . 3.  $\Delta H$  и  $\Delta S$  отрицательны. Существенное комплексообразование будет происходить при  $|\Delta H| > |T\Delta S|$ . 4.  $\Delta H$  отрицательна,  $\Delta S$  — положительна. В этом случае отрицательное значение  $\Delta G$  получается за счет как  $\Delta H$ , так и  $\Delta S$ . Здесь при одинаковых с предыдущими тремя случаями абсолютных значениях  $\Delta S$  и  $\Delta H$  константа связывания будет иметь максимальное значение.

Из вышеизложенного видно, что для моделирования субстрат-рецепторных взаимодействий необходима разработка способов расчета величин  $\Delta H$ ,  $\Delta S$ ,  $\Delta G$  взаимодействия. В литературе описаны подходы только к расчету  $\Delta H$ . Так, В. Гутман разработал систему донорных и акцепторных чисел для донорно-акцепторного взаимодействия [4]. Р. Драго и соавт. предложили аддитивно-мультипликативную схему расчета  $\Delta H$  межмолекулярного и меж-

ионного взаимодействия [26]. Известно и сочетание методов молекулярной механики и квантово-химических расчетов  $\Delta H$  водородной связи в газовой фазе [42]. В 1971 г. А. В. Иогансен предложил правило произведения кислотно-основных функций молекул для расчета  $\Delta H$   $H$ -связи между ними в  $CCl_4$  [6]. Этот мультипликативный подход основывается на представлении о постоянстве и взаимной независимости указанных функций и может быть записан в виде:

$$\Delta H = \Delta H_{11} P_i E_j = \quad (4)$$

$$I = -22,2 \text{ (кДж/моль)} P_i E_j,$$

где  $\Delta H_{11}$  — энтальпия стандартного комплекса фенол — диэтиловый эфир, для партнеров которого положено, что электроноакцепторный ( $P_i$ ) и электронодонорный ( $E_j$ ) факторы равны единице. Недавно было показано, что факторы Гутмана и Иогансена линейно зависимы [7].

В развитие подхода Иогансена в работе [10] предложено построение единой шкалы донорных и акцепторных факторов по формуле

$$\Delta H_{ij} = |\Delta H_{11}| E_i E_j, \text{ где } E_i = -P_i. \quad (5)$$

Указанная шкала использована для классификации дескрипторных центров при анализе сходства структур биологически активных веществ [11]. Позднее в рамках единой шкалы были оценены электронодонорные и акцепторные факторы большого числа нейтральных и заряженных активных центров молекул и ионов [12]. Этот материал послужил основой для составления алгоритма расчета величин донорно-акцепторных энтальпийных факторов [14], которые используются в комплексе программ РАСТР, представляющем практическую реализацию физико-химического подхода к проблеме структура — активность [15].

В настоящей работе впервые поставлена задача разработки системы эмпирических параметров для расчета не только энтальпии  $H$ -связывания, но и свободной энергии, а также энтропии.

Из опубликованных главным образом за последнее десятилетие данных по термодинамическим характеристикам  $H$ -связывания были отобраны системы, включающие наиболее полный массив веществ с различными функ-

циональными электронодонорными и электроноакцепторными группами, для которых известны  $\Delta H$ ,  $\Delta S$ ,  $\Delta G$  водородной связи с образованием комплексов состава 1:1 с одним водородным мостиком в  $CCl_4$  при 298 К. На этот массив, состоящий из  $M$  электронодонорных и  $N$  протонодонорных молекул, накладывалось условие полноты: для получения статистически достоверных энтальпийных и свободноэнергетических электронодонорных и акцепторных факторов число реакций  $H$ -связывания должно приближаться к максимально возможному значению  $N \cdot M$ . В итоге из работ [1—3, 5, 16, 19—21, 23—25, 27—30, 32—40, 43,44] были отобраны 174 реакции  $H$ -связывания 27 электронодоноров и 23 электроноакцепторов. В качестве электронодоноров выступали простые и сложные эфиры, амиды, альдегиды и кетоны, сульфоксидные и фосфорильные соединения, пиридин и его производные, алкиламины и нитрилы. Электроноакцепторами были фенолы, спирты, кислоты жирного и ароматического рядов, амины, галоидзамещенные метаны.

Расчет факторов функциональных групп соединений проводили с использованием уравнений вида

$$\Delta H_{ij} = |\Delta H_{11}| E_i E_j, \quad (6)$$

$$\Delta G_{ij} = |\Delta G_{11}| C_i C_j, \quad (7)$$

где  $\Delta H$  и  $\Delta G$  — энтальпия и свободная энергия Гиббса образования  $H$ -комплекса,  $E$  и  $C$  — энтальпийный и свободноэнергетический факторы соответственно,  $i$  — индекс электроноакцептора,  $j$  — индекс электронодонора. Принято, что в случае отрицательных значений  $\Delta H_{ij}$  и  $\Delta G_{ij}$  электронодонорные факторы положительны, электроноакцепторные — отрицательны. В качестве стандарта использован комплекс  $PhOH \cdots OEt_2$ , термодинамические параметры образования которого в формулах (6)—(7) имеют индекс 11.

Отобранный массив термодинамических данных  $H$ -комплексов подвергали обработке по одному из двух способов. По первому составляли систему нелинейных относительно неизвестных факторов  $E$  или  $C$  и коэффициента ( $\Delta H_{11}$  или  $\Delta G_{11}$ ) уравнений вида (6) или (7), которую решали при помощи нелинейного метода наименьших квадратов по программе Нэлдера и Мида [17] путем минимизации функционала вида

$$F = \sum_k (X_{k \text{ эксп}} - \hat{X}_k)^2, \quad (8)$$

где  $X_{k \text{ эксп}}$  — экспериментальное значение термодинамической функции,  $\hat{X}_k$  — рассчитанное по уравнению (6) или (7) соответствующее значение функции. В результате находили оценки электронодонорных и акцепторных фак-

Электроноакцепторные факторы органических веществ в  $CCl_4$  при 298 К

№ соединения	Формула	$-E_i$	$-C_i$	Число систем
1	$C_6H_5OH$	1,00*	1,00*	22
2	$n-CF_3C_6H_4OH$	$0,96 \pm 0,05$	$0,94 \pm 0,02$	8
3	$n-ClC_6H_4OH$	$1,08 \pm 0,07$	$1,23 \pm 0,04$	11
4	$n-NO_2C_6H_4OH$	$1,27 \pm 0,11$	$1,68 \pm 0,14$	10
5	цикло- $C_6H_{11}OH$	$0,64 \pm 0,01$	$0,30 \pm 0,24$	2
6	$CF_3CH_2OH$	$0,97 \pm 0,06$	$0,97 \pm 0,02$	9
7	$CCl_3CH_2CH_2OH$	$0,88 \pm 0,06$	$0,77 \pm 0,05$	9
8	$CBBr_3CH_2OH$	$0,88 \pm 0,11$	$0,70 \pm 0,06$	9
9	$CH_3OH$	$0,64 \pm 0,03$	$0,40 \pm 0,09$	3
10	$C_4H_9OH$	$0,60 \pm 0,03$	$0,14 \pm 0,10$	3
11	$ClCH_2COOH$	$1,36 \pm 0,03$	$1,65 \pm 0,20$	4
12	$Cl_2CHCOOH$	$1,50 \pm 0,13$	$1,98 \pm 0,30$	5
13	$Cl_3CCOOH$	$1,68 \pm 0,17$	$2,02 \pm 0,20$	4
14	$C_6H_5COOH$	$1,11 \pm 0,17$	$1,30 \pm 0,02$	2
15	$Cl_5C_6COOH$	$1,26 \pm 0,18$	$1,55 \pm 0,06$	2
16	$F_5C_6COOH$	$1,45 \pm 0,12$	$1,94 \pm 0,21$	2
17	$CH_3NHNO_2$	$0,88 \pm 0,13$	$1,02 \pm 0,04$	5
18	$C_4H_9NHNO_2$	$0,84 \pm 0,09$	$0,87 \pm 0,21$	5
19	$(NO_2)_2C(CH_2)_2NHNO_2$	$1,08 \pm 0,13$	$1,40 \pm 0,24$	5
20	$C_4H_5N$ (пиррол)	$0,55 \pm 0,08$	$0,55 \pm 0,06$	10
21	$C_8H_7N$ (индол)	$0,60 \pm 0,08$	$0,58 \pm 0,08$	12
22	$C_{12}H_9N$ (карбазол)	$0,67 \pm 0,01$	$0,71 \pm 0,10$	8
23	$CHCl_3$	$0,25 \pm 0,07$	$0,02 \pm 0,06$	4

Примечание. Здесь и в табл. 2 звездочка — фиксированные (принятые) факторы. Для стандартного комплекса фенол — диэтиловый эфир в  $CCl_4$  при 298 К  $\Delta H_{11} = -22,5 \pm 2,0$  кДж/моль;  $\Delta G_{11} = -5,46$  кДж/моль.

Таблица 2

Электронодонорные факторы органических веществ в  $CCl_4$  при 298 К

№ соединения	Формула	$E_j$	$C_j$	Число систем
1	$C_4H_8O$ (тетрагидрофуран)	$0,89 \pm 0,10$	$1,37 \pm 0,18$	6
2	$C_4H_8O_2$ (диоксан)	$0,90 \pm 0,04$	$0,99 \pm 0,01$	2
3	$CH_3C(O)C_2H_5$	$0,70 \pm 0,05$	$1,04 \pm 0,15$	3
4	$HC(O)N(CH_3)_2$	$1,06 \pm 0,06$	$1,89 \pm 0,13$	6
5	$CH_3C(O)N(CH_3)_2$	$1,14 \pm 0,06$	$2,11 \pm 0,13$	5
6	$C_6H_5C(O)H$	$0,57 \pm 0,10$	$0,83 \pm 0,35$	4
7	$n-(CH_3)_2NC_6H_4C(O)H$	$0,81 \pm 0,08$	$1,27 \pm 0,19$	3
8	$C_8H_{10}O$ (циклогексанон)	$0,69 \pm 0,06$	$1,10 \pm 0,17$	3
9	$(CH_3)_2SO$	1,17*	2,38*	20
10	$(C_6H_5)_2SO$	$0,99 \pm 0,09$	$1,87 \pm 0,10$	13
11	$(C_6H_5CH_2)_2SO$	$1,08 \pm 0,06$	$2,24 \pm 0,06$	9
12	$(CH_3)_2NS(O)CH_3$	$1,08 \pm 0,05$	$2,22 \pm 0,05$	7
13	$(CH_3)_2NS(O)C_6H_5$	$1,00 \pm 0,10$	$1,95 \pm 0,08$	7
14	$(CH_3)_2NS(O)C_6H_4CH_3$ -п	$0,99 \pm 0,06$	$1,92 \pm 0,15$	4
15	$(CH_3)_2NSO_2CH_3$	$0,76 \pm 0,11$	$1,32 \pm 0,12$	7
16	$(CH_3)_2NSO_2C_6H_5$	$0,69 \pm 0,11$	$1,24 \pm 0,11$	7
17	$(C_6H_5)_2SO_2$	$0,69 \pm 0,12$	$1,21 \pm 0,11$	7
18	$(CH_3)_2NSO_2C_6H_4CH_3$ -п	$0,69 \pm 0,07$	$1,34 \pm 0,12$	4
19	$(CH_3O)_3PO$	$1,15 \pm 0,03$	$2,27 \pm 0,10$	4
20	$(C_6H_5O)_3PO$	$0,99 \pm 0,04$	$1,64 \pm 0,11$	4
21	$(C_6H_5)_3PO$	$1,48 \pm 0,10$	$2,79 \pm 0,28$	7
22	$[(CH_3)_2N]_3PO$	$1,44 \pm 0,17$	$3,37 \pm 0,12$	10
23	$(C_6H_5)_3SeO$	$1,73 \pm 0,12$	$2,81 \pm 0,05$	3
24	$C_5H_5N$ (пиридин)	$1,26 \pm 0,16$	$1,68 \pm 0,26$	4
25	$CH_3CN$	$0,56 \pm 0,06$	$0,77 \pm 0,17$	6
26	$(C_6H_5)_3PS$	$0,68 \pm 0,08$	$0,74 \pm 0,07$	4
27	$(C_6H_5)_3PSe$	$0,67 \pm 0,06$	$0,69 \pm 0,06$	4

торов функциональных групп соединений и оценку термодинамической функции (коэффициента) образования стандартного комплекса фенол — диэтиловый эфир. Для получения однозначного решения необходимо фиксировать величины факторов для двух произвольно выбранных соединений, одно из которых должно быть электроноакцептором, а другое — электронодонором.

При использовании другого метода также необходима фиксация двух факторов для двух соединений. Значения термодинамической функции Н-комплексов представляли в виде матрицы с числом строк, равным числу электроакцепторов, и числом столбцов, равным числу электронодоноров. В соответствии с уравнением (6) или (7) путем деления ненулевых элементов строки  $i$  (столбца  $j$ ) исходной матрицы на соответствующие ненулевые элементы строки  $n$  (столбца  $m$ ) электроакцептора  $N$  (донора  $M$ ) с фиксированным значением фактора и умножением на этот фактор формировали матрицу электроакцепторных (донорных) факторов, в которой каждая строка (столбец) является выборкой оценок  $i$ -го электроакцептора ( $j$ -го электронодонора). Затем проводили расчет средних значений факторов. Используя средние значения факторов путем деления исходной матрицы термодинамических величин на произведение соответствующих факторов, определяли выборку оценок и среднее значение термодинамической функции  $\Delta H_{11}$  или  $\Delta G_{11}$  стандартного комплекса. Оценку средних значений факторов и термодинамических функций стандартного комплекса сопровождали расчетом стандартных отклонений с анализом резко выделяющихся значений по правилу Томпсона [8].

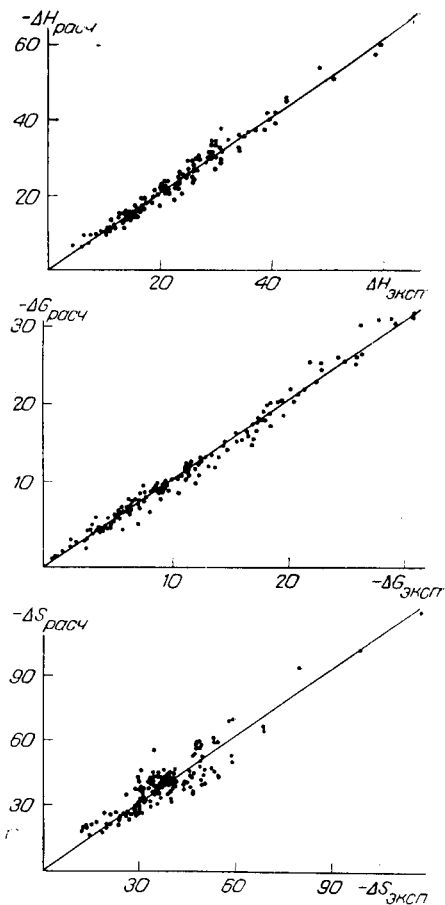
Оба метода расчета факторов дали одинаковые результаты в пределах стандартных отклонений, что подтверждает корректность поставленной задачи. Рассчитанные значения  $\Delta H_{11}$  и  $\Delta G_{11}$ , величины энтальпийных  $E$  и свободноэнергетических  $S$  факторов и их стандартные отклонения представлены в табл. 1 и 2.

На рисунке представлен график, отражающий адекватность связи между экспериментальными значениями энтальпии Н-связи ( $\Delta H_{\text{эксп}}$ ) и значениями энтальпии ( $\Delta H_{\text{расч}}$ ), рассчитанными из уравнения (6). Корреляционная зависимость между  $\Delta H_{\text{расч}}$  и  $\Delta H_{\text{эксп}}$  выглядит следующим образом:

$$\Delta H_{\text{расч}} = (-0,23 \pm 0,65) + (0,99 \pm 0,03) \Delta H_{\text{эксп}} \quad (9)$$

( $N = 174$ ;  $R = 0,98$ ;  $SD = 1,82$ ;  $F = 5307$ ).

Для всех 174 экспериментальных величин  $-\Delta H_{\text{эксп}}$ , изменяющихся в интервале от 6,0 до 65,6 кДж/моль, отклонение ( $\Delta H_{\text{эксп}} - \Delta H_{\text{расч}}$ ) лежит в пределах  $\pm 4$  кДж/моль, для 90 % точек это отклонение ниже  $\pm 3$  кДж/моль и для 80 % точек  $\pm 2$  кДж/моль. Такие величины от-



Графическое сопоставление экспериментальных и рассчитанных величин термодинамических характеристик Н-связывания различных соединений, содержащих электронодонорные и акцепторные активные центры.

По осям абсцисс:  $-\Delta H_{\text{эксп}}$  (а) и  $-\Delta G_{\text{эксп}}$  (б); по осям ординат:  $-\Delta H_{\text{расч}}$  (а) и  $-\Delta G_{\text{расч}}$  (б).

клонений соответствуют обычным экспериментальным погрешностям в измерении энтальпии Н-связи, полученными различными методами в разные годы. Тем самым мультипликативный метод расчета энтальпии Н-связи находит свое новое подтверждение.


Согласование стандартной энергии Гиббса водородной связи ( $\Delta G_{\text{расч}}$ ), рассчитанной с применением мультипликативного метода по уравнению (7), с экспериментальными величинами  $\Delta G_{\text{эксп}}$  еще более статистически значимо, чем в случае энтальпии (см. рисунок):

$$\Delta G_{\text{расч}} = (0,06 \pm 0,27) + (1,01 \pm 0,02) \Delta G_{\text{эксп}} \quad (10)$$

( $N = 174$ ;  $R = 0,99$ ;  $SD = 0,96$ ;  $F = 8733$ ).

Это подтверждает как полезность под-

Экспериментальные и рассчитанные значения термодинамических параметров Н-связи (СС1<sub>4</sub>, 298 К, комплексы 1:1)

Н-донор	Н-акцептор	$-\Delta H_{\text{эксп}}$	$-\Delta H_{\text{расч}}$	$-\Delta S_{\text{эксп}}$	$-\Delta S_{\text{расч}}$	$\lg K_{\text{эксп}}$	$\lg K_{\text{расч}}$
		кДж/моль		Дж/(моль·К)			
PhOH	CH <sub>3</sub> CN	14,2	12,5	32,6	29,0	0,785	0,675
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH	CH <sub>3</sub> CN	15,1	13,5	34,7	28,2	0,832	0,892
CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	HC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	25,5	23,2	54,7	44,4	1,61	1,75
CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub> C(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	26,8	24,9	54,6	47,1	1,84	1,90
CCl <sub>3</sub> COOH	 (диоксан)	33,0	34,1	63,6	72,4	2,47	2,19
C <sub>4</sub> H <sub>5</sub> N (пиррол)	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N (пиридин)	14,2	15,6	37,0	40,0	0,555	0,644

хода к расчету  $\Delta G$  через факторы  $C_i$  ( $C_j$ ), так и объясняется, очевидно, тем, что используемые методы в изучении термодинамики Н-связи, за исключением калориметрии, позволяют непосредственно измерять величины, связанные с равновесной константой ( $K$ ) Н-связывания, тем самым с хорошей точностью определять  $\Delta G^\circ = -RT \ln K$ . При изменении  $-\Delta G_{\text{эксп}}$  в интервале 0,16—31 кДж/моль отклонение ( $\Delta G_{\text{эксп}} - \Delta G_{\text{расч}}$ ) не превышает  $\pm 2,6$  кДж/моль и для 80 % экспериментальных величин оно лежит в интервале  $\pm 1,0$  кДж/моль.

Применение принципа мультипликативности энтальпии [уравнение (6)] и свободной энергии [уравнение (7)] к расчету энтропии водородной связи с использованием уравнения (3), по-видимому, также оправдано, как это следует из имеющихся данных об отсутствии влияния Н-связи на заторможенное внутреннее вращение [9, 18], данных на рисунке и уравнения (11):

$$\Delta S_{\text{расч}} = (-4,7 \pm 2,4) + (0,88 \pm 0,06) \Delta S_{\text{эксп}} \quad (11)$$

$$(N = 174; R = 0,92; SD = 5,8; F = 884).$$

При изменении  $-\Delta S_{\text{эксп}}$  в интервале 15—117 Дж/(моль·К) (изменение  $-\Delta S_{\text{расч}} \cdot T$  соответственно в пределах 4,5—35 кДж/моль) для 95 % экспериментальных значений отклонения ( $\Delta S_{\text{эксп}} - \Delta S_{\text{расч}}$ ) не превышают  $\pm 10$  Дж/(моль·К) (умноженное на 298 К менее  $\pm 3$  кДж/моль). Хотя статистические критерии уравнения (11) невысоки, они вполне соответствуют точности оценки  $\Delta S_{\text{эксп}}$ , рассчитываемой из второго закона термодинамики  $\Delta S = (\Delta H - \Delta G)/T$ . Напри-

мер, при обычных на практике погрешностях  $\pm 2$  кДж/моль в  $\Delta H_{\text{эксп}}$  и  $\pm 1$  кДж/моль в  $\Delta G_{\text{эксп}}$  погрешность в  $\Delta S_{\text{расч}}$  составит  $\pm 7,5$  Дж/(моль·К).

Таким образом, использование принципа мультипликативности энтальпии и свободной энергии к расчету величины  $\Delta S$  водородной связи привело к возможности проведения корректных расчетов термодинамических параметров Н-связывания соединений, содержащих электронодонорные и акцепторные активные центры. Для демонстрации этого в табл. 3 приведены экспериментальные и рассчитанные значения  $\Delta H$ ,  $\Delta G$  и  $\Delta S$  для 7 новых систем, не включенных в выборку данных, по которой оценены параметры  $E$  и  $C$ .

Реакции по типу водородной связи существенно не изменяют топологию и электронное состояние молекул, поэтому термодинамические характеристики Н-связи могут служить инструментом для количественного суждения о способности веществ к межмолекулярному взаимодействию и для оценки электронодонорных, акцепторных и структурных особенностей и характеристик реакционных центров. Поэтому с позиции проблемы структура — активность параметры  $E$  и  $C$  можно рассматривать в качестве характеристик донорно-акцепторного взаимодействия активных центров молекул биологически активных соединений. Привлечение этих параметров может принести пользу как при установлении конкретных корреляций, так и при обсуждении характера взаимодействий веществ с биомолекулами. В качестве примеров в табл. 4 приведены уравнения, связывающие биологи-

Соотношение между биологической активностью ( $\lg 1/C_0$ ) фенолов и их электроноакцепторными факторами

Актив-ность	Биологический тест-объект	Вид уравнения	<i>N</i>	<i>R</i>	<i>SD</i>	<i>F</i>	№ урав-нения	Источник литературы
Фунгицид-ная	<i>Candida albicans</i>	$\lg(1/C_0) = 0,24 - 4,27 E_i$	9	0,78	0,65	10,9	12	[31]
		$\lg(1/C_0) = 2,19 + 1,61 C_i$	8	0,96	0,32	68,3	13	[31]
	<i>Trychophyton gypseum</i> var Kaufman—Wolf	$\lg(1/C_0) = -0,01 - 4,82 E_i$	8	0,79	0,68	10,0	14	[31]
		$\lg(1/C_0) = 2,41 + 1,67 C_i$	8	0,96	0,34	61,0	15	[31]
	<i>Trychophyton gypseum</i>	$\lg(1/C_0) = 0,21 - 4,68 E_i$	7	0,82	0,65	10,3	16	[31]
		$\lg(1/C_0) = 2,54 + 1,67 C_i$	7	0,96	0,37	44,9	17	[31]
Антибак-териаль-ная	<i>B. Subtilis</i> PCI219	$\lg(1/C_0) = 2,05 + 0,40 \lg P$	17	0,80	0,34	27,0	18	[45]
		$\lg(1/C_0) = 1,28 + 1,02 \lg P - 0,11 \lg P^2$	17	0,85	0,31	18,0	19	[45]
		$\lg(1/C_0) = 2,14 + 0,40 \lg P - 0,09 C_i$	17	0,81	0,35	13,0	20	[45]
		$\lg(1/C_0) = 1,38 + 1,06 \lg P - 0,11 P^2 - 0,13 C_i$	17	0,86	0,32	12,0	21	[45]

Примечание. *N*—число соединений в ряду, *R*—коэффициент корреляции, *SD*—стандартное отклонение, *F*—расчетный критерий Фишера.

ческую активность фенолов с их электроноакцепторными факторами. Следует отметить, что в работе [31] авторы не смогли получить достаточно удовлетворительной зависимости между фунгицидной активностью по 3 биотестам фенолов и их гидрофобностью. Использование же в качестве независимой переменной *pKa* привело к уравнениям хотя и с хорошими статистическими критериями, но с большими значениями свободных членов. В настоящей работе на основе тех же данных по фунгицидной активности установлена взаимосвязь активности с параметрами *E* (уравнения 12, 14 и 16 в табл. 4), а также с факторами *C* (уравнения 13, 15 и 17 в табл. 4). Как видно из статистических характеристик этих уравнений, использование энталпийных факторов приводит к выявлению тенденции к установлению связи структура — активность. Переход к свободноэнергетическим факторам позволяет выявить четкие количественные зависимости. Это свидетельствует о решающем влиянии на рассматриваемые виды биологической активности устойчивости образующихся субстрат-рецепторных комплексов.

В случае антибактериальной активности фенолов в [45] было установлено, что уже привлечение только параметра гидрофобности (*P*) обеспечивает коэффициент корреляции  $R=0,80$  (уравнение 18 в табл. 4). Параболи-

ческая зависимость активности от гидрофобности позволила увеличить *R* до 0,85 (уравнение 19). Использование других физико-химических параметров положения не улучшало. Применение же электроноакцепторных свободноэнергетических факторов позволяет и в этом случае несколько улучшить описание активности фенолов (уравнения 20—21).

Можно надеяться, что использование в проблеме структура — активность электронодонорных и акцепторных факторов не только окажется полезным для получения хороших корреляционных зависимостей, но и позволит придать устанавливаемым корреляциям физико-химический смысл.

## SUMMARY

Calculations for electronoacceptor and electronodonor enthalpic and free energy factors are presented for various organic compounds. These involved data on thermodynamic parameters for complexation of 23 Lewis acids and 27 bases in  $CCl_4$  at 298 K. Differences in enthalpy, free energy, and entropy, which were obtained experimentally and on the basis of the above factors. The model developed was demonstrated to be adequate for application.

## ЛИТЕРАТУРА

- Ахунов Т. Ф., Салова Л. Е., Кантор Е. А. и др. // Сообщ. АН ГССР. — 1979. — Т. 95, № 2. — С. 337—340.
- Билобров В. М., Шурпач В. И. // Укр. хим. журн. — 1982. — Т. 48, № 10. — С. 1037—1042.

3. Гурьянова Е. Н., Гольдштейн И. П., Перенелкова Т. И. // Успехи химии. — 1976. — Т. 45, № 9. — С. 1568—1593.
4. Гутман В. Химия координационных соединений в неводных растворах: Пер. с англ. — М., 1971.
5. Денисов Г. С., Шейх-Заде М. И. // Теорет. и экспер. химия. — 1978. — Т. 14, № 3. — С. 398—401.
6. Иогансен А. В. // Там же. — 1971. — Т. 7, № 3. — С. 302—311.
7. Каневский Е. А. // Докл. АН СССР. — 1988. — Т. 298, № 4. — С. 876—880.
8. Мюллер П., Нойман П., Шторм Р. Таблицы по математической статистике: Пер. с нем. — М., 1982.
9. Раевский О. А., Донская Ю. А., Кессель А. Я. и др. // Изв. АН СССР: Сер. хим. — 1973. — № 3. — С. 536—540.
10. Раевский О. А., Новиков В. П. // Хим.-фарм. журн. — 1982. — Т. 16, № 5. — С. 583—586.
11. Раевский О. А., Авидон В. В., Новиков В. П. // Там же. — № 8. — С. 968—971.
12. Раевский О. А., Григорьев В. Ю., Соловьев В. П. // Там же. — 1984. — Т. 18, № 5. — С. 578—582.
13. Раевский О. А. // Теорет. и экспер. химия. — 1986. — Т. 22, № 4. — С. 450—462.
14. Сапегин А. М., Раевский О. А., Чистяков В. В., Мартынов И. В. // Хим.-фарм. журн. — 1987. — Т. 21, № 9. — С. 1098—1102.
15. Сапегин А. М., Раздольский А. Н., Чистяков В. В., Раевский О. А. // Там же. — № 11. — С. 1341—1344.
16. Улашкевич Ю. В., Базанов А. Г., Денисов Г. С., Целинский И. В. // Журн. приклад. спектроскопии. — 1982. — Т. 36, № 4. — С. 643—650.
17. Химмельблау Д. Прикладное нелинейное программирование: Пер. с англ. — М., 1975.
18. Ярко А. В., Раевский О. А. // Журн. общ. химии. — 1985. — Т. 55, № 1. — С. 50—53.
19. Beezer A. E., Hawksworth W. A., Orban M., Tyrrell H. J. V. // J. chem. Soc. Faraday Trans. II. — 1977. — Vol. 73, N 9. — P. 1326—1333.
20. Davis K. M. C., Deuchar J. A., Ibbitson D. A. // J. chem. Soc. Perkin Trans. II. — 1975. — N 7. — P. 793—795.
21. Green R. D. Hydrogen Bonding by C-H Groups. — London, 1974.
22. Hayward R. C. // Chem. Soc. Rev. — 1983. — Vol. 12, N 3. — P. 285—308.
23. Jarva M. // Acta Univ. Oul. — 1978. — Vol. 64A, N 5. — P. 1—37.
24. Kakiuchi H., Ijima T. // Tetrahedron. — 1980. — Vol. 36, N 8. — P. 1011—1016.
25. Karjalainen J., Ruostesuo P. // Finn. chem. Lett. — 1981. — N 5—6. — P. 56—58.
26. Kroger M. K., Drago R. S. // J. Amer. chem. Soc. — 1981. — Vol. 103, N 12. — P. 3250—3262.
27. Kuopio R., Kivinen A., Murto J. // Acta chem. scand. — 1976. — Vol. 30A, N 1. — P. 1—7.
28. Misra R., Singh A., Shukla J. P., Saxena M. C. // Phys. Chem. Liquids. — 1985. — Vol. 15, N 1. — P. 49—58.
29. Mullens J., Yperman J., Francois J. P., Van Poucke L. C. // J. phys. Chem. — 1985. — Vol. 89. — P. 2937—2941.
30. Nagendrappa S. R. R., Jayadevappa E. C. // J. Karnatak Univ. Sci. — 1975. — Vol. 20. — P. 16—22.
31. Polster M., Rittich B., Zaludova V. // Collect. czechosl. chem. Commun. — 1986. — Vol. 51, N 1. — P. 241—248.
32. Ramachandra Rao C. R. // J. chem. Soc. Faraday Trans. I. — 1975. — Vol. 71, N 4. — P. 980—983.
33. Ruostesuo P. // Finn. chem. Lett. — 1979. — N 7—8. — P. 202—205.
34. Ruostesuo P. // Ibid. — P. 206—209.
35. Ruostesuo P., Karjalainen J. // Z. phys. chem. — 1981. — Bd 127, N 2. — S. 139—145.
36. Ruostesuo P. // J. chem. Res. Synop. — 1981. — N 5. — P. 146—147.
37. Ruostesuo P., Karjalainen J. // Acta chem. scand. — 1982. — Vol. 36, N 3. — P. 273—276.
38. Ruostesuo P., Salminen U., Karjalainen J. // Finn. chem. Lett. — 1982. — N 5. — P. 69—72.
39. Ruostesuo P., Salminen U. // Spectrochim. Acta. — 1983. — Vol. 39A, N 7. — P. 583—586.
40. Ruostesuo P., Salminen U. // J. chem. Res. Synop. — 1983. — N 2. — P. 46—47.
41. Simon Z. // Angew. Chem. — 1974. — Bd 13, N 11. — S. 719—727.
42. Spackman M. A. // J. chem. Phys. — 1986. — Vol. 85, N 11. — P. 6587—6601.
43. Spencer J. N., Harner R. S., Penturelli C. D. // J. phys. Chem. — 1975. — Vol. 79, N 23. — P. 2488—2493.
44. West R., Powell D. L., Lee M. K. T., Whatley L. S. // J. Amer. chem. Soc. — 1964. — Vol. 86, N 16. — P. 3227—3229.
45. Yasuda Y., Tochikubo K., Hachisuka J. et al. // J. med. Chem. — 1982. — Vol. 25, N 3. — P. 315—320.