

## LIMITACIONES DEL VALOR $\delta^v$ PARA LA DIFERENCIACIÓN DEL AMBIENTE QUÍMICO MOLECULAR

L. Mabel Pacheco A., Carlos A. López C., Carmenza Uribe B., Carlos A. Peláez J\*

Recibido: Octubre 27/97 - Aceptado: Mayo 22/98

**Keywords:** QSAR; boiling points; connectivity index.

### RESUMEN

Se revisan algunos métodos que relacionan la estructura con la propiedad QSPR (Quantitative structure property relationship) y la relación de la estructura con la actividad QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship). En particular, se analiza el algoritmo propuesto por Kier y Hall para el cálculo del índice de conectividad molecular y las limitaciones que presenta en cuanto a la valoración de pequeños cambios estructurales y el efecto numérico que estos pequeños cambios producen en el índice. Con base en lo anterior, se propone un cambio en el algoritmo de Kier y Hall a través de la consideración del cálculo de la población electrónica de cada átomo, por lo que se pasan a considerar las interacciones electrónicas que varían según la disposición en el espacio de todos los átomos y las características de los átomos enlazados. Los valores de los índices obtenidos se relacionan con el punto de ebullición de una serie de moléculas y se establece que el método de las poblaciones electrónicas presenta valores más aproximados a los experimentales.

### ABSTRACT

Some methods which relate the structure with the property, such as QSPR (Quantitative structure property relationship) and the relationship of the structure with the activity QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship) are checked. Particularly, the proposed Kier's and Hall's algorithm to calculate the index of molecular connectivity and the limitations that it presents, related to structural parameters, considered in the value of such an index, and the numerical effect that produces a structural change on itself are analyzed. At the same time, a change in Kier's and Hall's algorithm is proposed. Such a change takes into account both structural parameters and the effect of structural changes. The electronic population of each atom is inserted; therefore, electronic interactions that vary depending on the disposition of all the atoms in the space and the characteristics of the enlaced atoms are taken into account. The values of the obtained indexes are related with the boiling point of a series of considered molecules and it is established that the method of electronic population present more approximated values than the experimental ones.

### INTRODUCCIÓN

Los modelos de relación estructura - propiedad QSPR (Quantitative Structure Property Relationship) y relación estructura-actividad QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship) (1-4), se han establecido con el fin de poder expresar

\*Grupo GIEM. Departamento de Química, Universidad de Antioquia. A.A. 1226. Medellín, Colombia.

en el lenguaje matemático dichas relaciones. Por lo tanto su principal objetivo es obtener una ecuación que de cuenta de las citadas relaciones.

La teoría de grafos es una subdisciplina de la matemática, íntimamente relacionada con la topología y la combinatoria, y a la cual se le han encontrado aplicaciones en otras disciplinas como la química, y específicamente en áreas como química sintética, química de los organometálicos, química del petróleo, termoquímica, cinética química, mecánica estadística, equilibrios de fase, análisis espectroscópico, teoría de Hückel, y en el almacenamiento y recuperación de la información química, bases de datos relacionales entre otras. Concretamente en la química estructural, la teoría de grafos ha facilitado enormemente la comprensión del concepto de estructura química, al representarla como un grafo. Esta representación se traduce a una caracterización matemática (a través de una matriz, de un vector o de un algoritmo que entregue un solo número asociado a una sola molécula). En otras palabras, una operación matemática que de cuenta del número y tipo de los enlaces y átomos que constituyen una molécula; a esta operación - que no es otra cosa que un número - se le denomina comúnmente un **Índice** (3,4).

Con relación a los estudios QSAR y QSPR hoy en día, existen más de 200 índices (2-6) desarrollados por diferentes autores los cuales han atendido a modificar, mejorar y a adaptar los ya existentes a sus necesidades particulares; se conocen entre otros los índices Kopp (3) que es el más elemental (el número de átomos de carbono de la molécula), el de Wiener (7) para la caracterización de moléculas con ramificaciones, el de Hosoya (8) llamado *Índice de Conectividad*, el de Milan Randić (9), Kier y otros (10) proponen el índice de conectividad simbolizado como  ${}^m\chi$ , el de Balaban (11,12), y posteriormente Kier y Hall modifican el índice de Kier con el fin de introducir la contribución de los heteroátomos y lo

representan como  ${}^m\chi^*$ . Cada autor introduce dentro de su modelo parámetros que considera importantes para tratar de explicar algunas de las características propias de las moléculas, lo cual ha conducido al desarrollo de índices muy elaborados que incluyen el análisis de la información tridimensional; como ejemplo se pueden citar: el propuesto por Hans Rogers (13), como una nueva técnica para usar modelos receptores de superficies como descriptores para QSAR y por medio de este modelo se pueden establecer también técnicas 3D-QSAR. Pogliani (14) usa una combinación lineal de índices de conectividad (LCCI) y combinación lineal de índices ortogonales de conectividad (LCOCI), definidos a partir de bases mínimas y extendidas de índices de conectividad, para relacionar la estructura con la solubilidad y puntos de ebullición de homólogos de la cafeína.

Es claro para la Química contemporánea, que las propiedades fisicoquímicas de una molécula o de cualquier especie química y aun su comportamiento en procesos químicos como reacciones o interacciones intermoleculares, son dependientes del contenido de energía y de las características tridimensionales de su estructura molecular, tales como forma y tamaño. Existe la posibilidad de realizar cálculos cuánticos que permiten estimar los contenidos energéticos asociados con cierta configuración espacial, los que a su vez facilitan evaluar cuantitativamente hasta qué punto estos valores reflejan las pequeñas diferencias en forma y tamaño; estos descriptores químico-cuánticos (15,16,17) se han usado ampliamente con el fin de poder efectuar cálculos del tipo QSAR y QSPR, teniendo en cuenta tanto las propiedades electrónicas y geométricas de las moléculas, como las interacciones de las mismas.

En el transcurso del tiempo en los estudios de conectividad molecular se han generado dos corrientes: La primera alimentada por quienes son considerados puristas topológicos, liderados por los trabajos de Randić (9,10) y sus in-

tentos para resolver el problema de los heteroátomos sin tener que recurrir a parámetros semi-empíricos, como los que se deducen de las características electrónicas asociadas a los enlaces. La otra corriente, personificada en Kier-Hall y que han intentado (18-19, 20) introducir en sus algoritmos, las modificaciones que permitan reflejar el ambiente químico que rodea una molécula. Se conocen sus índices TTV (Índice Topológico Total) y el índice  $S_p$  (del estado electrotopológico). Teniendo en cuenta lo anterior, en este artículo se propone una modificación en el algoritmo de Kier-Hall, introduciendo un parámetro que permita reflejar el ambiente químico real de cada átomo dentro de la molécula. Dicho parámetro se traduce en la población electrónica (P.E.) de cada átomo calculado por métodos computacionales mecanocuánticos semiempíricos.

## RESULTADOS

Las limitaciones del método de la conectividad molecular se pueden discriminar en dos aspectos: 1) Los parámetros estructurales considerados en el

cálculo de los valores de  $\delta^v$  para los átomos y, 2) El efecto numérico que un cambio estructural tiene sobre el valor del índice de conectividad en la molécula. Estas dos consideraciones son complementarias y su consecuencia principal es la limitación que el método muestra para discriminar en un grupo de moléculas, los efectos que los cambios estructurales tienen sobre las actividades o propiedades moleculares.

### Cálculo de los valores $\delta$ y $\delta^v$ para los átomos.

El sentido químico más sólido de la teoría de grafos fue estructurado por Randic y Kier-Hall en una serie de artículos publicados en la década de los 70's. Esta visión parte del establecimiento de las equivalencias:

$$\begin{array}{lcl} \text{ARISTA} & = & \text{ENLACE} \\ \text{VERTICE} & = & \text{ATOMO} \\ \text{(Teoría de grafos)} & & \text{(Estructura Química)} \\ \text{MATEMÁTICA} & & \text{QUÍMICA} \end{array}$$

Para Randic esta *equivalencia* se establece en términos de las conexiones, asignando el valor delta ( $\delta$ ), que no es

### Recuadro 1.

#### Cálculo de los índices de conectividad según Kier y Hall

El algoritmo original de Randic se mantiene, ya que:

$$\delta = \delta^v$$

La ecuación que permite calcular el índice para cualquier átomo es:

$$\delta^v = (Z^v - h) / Z - Z^v - 1$$

donde:

Z: Número atómico;  $Z^v$ : Número de electrones de valencia.

H: Número de hidrógenos suprimidos.

La ecuación definitiva para los cálculos de conectividad molecular es:

$$m\chi_t = \sum \Pi (\delta^v_j)^{-0.5} \quad (\text{Ec. 1})$$

Tabla 1. Cálculo de los índices de conectividad para derivados del butano.

COMPUESTO	MÉTODO KIER-HALL										MÉTODO POBLACIÓN ELECTRÓNICA									
	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	HETERO ATOMO	0 <sub>χv</sub>	1 <sub>χv</sub>	2 <sub>χv</sub>	3 <sub>χv</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	HETERO ATOMO	0 <sub>χE</sub>	1 <sub>χE</sub>	2 <sub>χE</sub>	3 <sub>χE</sub>		
BUTANO	1	2	2	1	-	3.000	1.9142	1.000	0.500	4.2105	4.1592	4.1590	4.2105	-	1.9554	0.7184	0.2343	0.0571		
AMINO BUTANO	2	2	2	1	3.0	2.8333	2.1154	1.1422	0.5577	4.0782	4.1618	4.1586	4.2104	5.3485	2.3955	0.9362	0.3411	0.1095		
BROMO BUTANO	2	2	2	1	0.26	6.3462	3.0938	1.8341	1.0469	4.2146	4.1608	4.1599	4.2109	7.0520	2.3315	0.9015	0.3241	0.1011		
CLORO BUTANO	2	2	2	1	0.78	3.7821	2.5077	1.4197	0.7539	4.1135	4.1709	4.1596	4.2106	6.1269	2.3644	0.9196	0.3329	0.1055		
BUTANOL	2	2	2	1	5.0	2.7000	2.0233	1.0772	0.5117	4.0187	4.1630	4.1583	4.2099	6.3292	2.3642	0.9221	0.3342	0.1061		
TIO BUTANO	2	2	2	1	0.56	4.2857	2.6520	1.5217	0.8280	4.2491	4.1524	4.1569	4.2110	6.0285	2.3609	0.9153	0.3310	0.1044		
FLUORO BUTANO	2	2	2	1	7.0	2.6429	1.9744	1.0425	0.4872	3.9908	4.1951	4.1568	4.2105	7.1776	2.3399	0.9097	0.3278	0.1032		
2 AMINO BUTANO	1	3	2	1	3.0	3.1677	2.0260	1.3855	0.6440	4.2088	4.0363	4.2002	4.2133	5.3396	2.3931	0.9386	0.4468	0.1089		
2 BROMO BUTANO	1	3	2	1	0.26	6.6795	2.8250	2.7494	1.2089	4.2146	4.1458	4.1559	4.2173	7.0640	2.3320	0.9038	0.4153	0.1013		
2 CLORO BUTANO	1	3	2	1	0.78	4.1154	2.3464	1.9025	0.8705	4.2222	4.0518	4.1654	4.2151	6.1376	2.3642	0.9244	0.4329	0.1055		
2 BUTANOL	1	3	2	1	5.0	3.0333	1.9509	1.2573	0.5908	4.2097	4.0291	4.1990	4.2147	6.3290	2.3582	0.9217	0.4301	0.1048		
2 TIO BUTANO	1	3	2	1	0.56	4.6190	2.4642	2.1336	0.9538	4.2055	4.1823	4.1657	4.2174	6.0445	2.3603	0.9155	0.4279	0.1043		
2 FLURO BUTANO	1	3	2	1	7.0	2.9762	1.9109	1.1890	0.5626	4.2440	3.9429	4.1875	4.2136	7.1757	2.3382	0.9166	0.4225	0.1029		
* Rango	>0	>0	0	0	>0	>0	>0	>0	>0	>0	>0	>0	>0	>0	>0	>0	>0	>0		

\*Rango = valor máximo - valor mínimo

otra cosa que el valor numérico que representa a un átomo particular en una molécula, con base en el número de átomos a los cuales se encuentre unido el átomo considerado. Este hecho impide considerar el método como general dado que en los trabajos originales de Randic solo pueden ser considerados los hidrocarburos, excluyendo del tratamiento cualquier molécula que posea heteroátomos. Con Kier y Hall el concepto de vértice adquiere un sentido más químico, permitiendo ampliar el método para cualquier tipo de molécula orgánica por la consideración en el método de los heteroátomos. Los valores para los átomos de carbono calculados en el tratamiento original se mantienen, pero son redefinidos en términos de los electrones de valencia (ver recuadro 1).

Si se parte de los parámetros considerados en el recuadro anterior, se puede establecer para los átomos que componen una molécula, varias premisas que, finalmente serán las limitaciones que impiden al método discriminar adecuadamente las moléculas (ver tabla 1).

1) El cálculo del valor delta para un átomo es independiente de la molécula de la cual hace parte (tiene un valor fijo). 2) Para un átomo de carbono, la unión con un heteroátomo no se discrimina de la unión con otro átomo de carbono. Esto es, tiene el mismo valor delta. 3) El ambiente químico molecular modificado por la presencia de un heteroátomo no es cuantificado adecuadamente en moléculas de alto peso molecular, dado que su presencia se "diluye" en la sumatoria total de todos los fragmentos.

Lo anterior es un indicativo de las excesivas limitaciones que acompañan al cálculo del valor numérico asociado a cada átomo en la conectividad molecu-

lar. La posibilidad de encontrar una alternativa de cálculo que evidencie la influencia que cada átomo tiene en una molécula particular, se puede realizar por medio de programas computacionales semiempíricos, estimando las poblaciones electrónicas de cada átomo, a través del programa computacional Hyperchem (21). En esta nueva interpretación, el valor  $\delta^v$  es reemplazado en el algoritmo, por la población electrónica (P.E.) calculada por el método AM1 e incluido en el programa Hyperchem. Al establecer la población electrónica como valor numérico para los átomos (vértices) en reemplazo del valor delta, la ecuación 1 quedaría de la forma que se muestra en el recuadro 2.

Con base en las ecuaciones 1 y 2 se calcularon los valores de los índices de conectividad de la serie de compuestos que se muestra en la tabla 1. Son varios los hechos que se pueden destacar: 1) En el método de Kier-Hall los cálculos de conectividad para los carbonos 3 y 4 no reconocen la presencia y tipo de sustituyentes en los carbonos 1 y 2, como se evidencia en el hecho de que el rango es cero. 2) Cuando se observa el valor delta del carbono 2 en la serie de compuestos sustituidos en el carbono 1, se encuentra que la presencia, naturaleza o ausencia de sustituyentes, no se manifiesta en el valor del índice (ver los siete primeros compuestos de la serie presentada en la tabla 3). Este mismo hecho ocurre cuando el análisis se fija en el carbono 2. 4) Para los compuestos sustituidos en el segundo carbono, la sustitución se expresa como un cambio numérico en el valor del índice, sin embargo, esta presencia no se discrimina dado que independientemente del sustituyente, el valor del índice es 3. Igualmente ocurre para la sustitución del carbono 1, donde su índice es 2. 5) El caso del butano presenta

#### Recuadro 2.

$$m\chi^E = \sum \Pi [(P. E.)_i]^{0.5} \quad (\text{Ec. 2})$$

para los dos tipos de cálculo valores equivalentes:  $C_1=C_4$  y  $C_2=C_3$ , tal y como es de esperar por la simetría molecular. 6) Para el resto de las moléculas derivadas del butano, los cálculos que involucran la P.E., no presentan carbonos con el mismo valor numérico. Si la P.E. pretende llenar los vacíos señalados para el método convencional, la correlación entre los índices calculados por ambos métodos debería ser alta (ver tabla 2).

Los valores resaltados en la tabla 2 representan las correlaciones (25) de los índices recíprocos de los dos métodos; tales valores muestran claramente que no existe una relación entre los dos métodos. Este hecho necesariamente conduce a una ambivalencia con respecto a la eficacia de la P.E. como parámetro predictivo: El método de conectividad molecular basado en la P.E. supera al método propuesto por Kier y Hall o por el contrario, no tiene ningún valor. Esta dualidad sólo puede ser resuelta confrontando ambos métodos en protocolos experimentales.

Una de las propiedades a la que se recurre de manera reiterada para evaluar relaciones estructura - propiedad es la predicción de los puntos de ebullición (26,27,28). A continuación (recuadros 3 y 4) se plantea la comparación de los análisis de regresión lineal múltiple (25) de los puntos de ebullición de los derivados del butano por los métodos de po-

blaciones electrónicas y Kier-Hall.

La ecuación:

$$P.Ebu = -47.40(\pm 15.71)0\chi^v + 230.71(\pm 27.78)1\chi^v$$

y la ecuación:

$$P.Ebu = -384.6(\pm 8.7)1\chi^E$$

Con base en ambas ecuaciones se pueden estimar los valores de los puntos de ebullición para un grupo de compuestos derivados del butano, tal y como se muestra en la tabla 3.

Del análisis simple de los residuales que ambos métodos generan, se puede establecer que el método que considera las P.E. presenta valores más aproximados a los experimentales. Finalmente, cuando se consideran todos los índices calculados por los dos métodos y se plantean como variables independientes en un mismo modelo, la prueba estadística solo acepta la variable  $1\chi^E$  como predictor de los puntos de ebullición (recuadro 5).

Resta confrontar el método con suficientes hechos experimentales para poder valorar adecuadamente su aporte, por ejemplo con propiedades o actividades para las cuales se sepa con certeza la dependencia de la acción por la presencia de ciertos grupos funcionales, de su posición y del tipo de sustituyentes.

Tabla 2. Matriz de correlación entre  ${}^m\chi^E$  y  ${}^m\chi^v$ .

	$0\chi^E$	$1\chi^E$	$2\chi^E$	$3\chi^E$
$0\chi^v$	<b>0.0852635</b>	0.0643451	0.1847967	0.0652800
$1\chi^v$	0.2115939	<b>0.185255</b>	0.0810550	0.1930013
$2\chi^v$	0.2025507	0.1939518	<b>0.4954888</b>	0.1857907
$3\chi^v$	0.2096613	0.1926660	0.3521252	<b>0.1898354</b>

**Recuadro 3.**

<b>Resultados para el modelo ajustado según el método de Kier-Hall</b>				
<b>Variable Independiente</b>	<b>Coficiente</b>	<b>Error Std</b>	<b>Valor t</b>	<b>Nivel Sig.</b>
0 $\chi_V$	-47.402238	15.716062	-3.0162	0.0167
1 $\chi_V$	230.708029	27.768225	8.3083	0.0000
R-SQ. (ADJ.) = 0.9876 $\hat{S}_E = 40.87$ MAE = 31.095    DurbWat = 1.931				
10 observaciones ajustadas, predicciones computadas para 0 valores perdidos en la variable dependiente.				

**Recuadro 4.**

<b>Resultados para el modelo ajustado según el método de P.E.</b>				
<b>Variable Independiente</b>	<b>Coficiente</b>	<b>Error Std</b>	<b>Valor t</b>	<b>Nivel Sig.</b>
1 $\chi_E$	384.660723	8.707835	44.1741	0.0000
R-SQ. (ADJ.) = 0.9954 $\hat{S}_E = 24.83$ MAE = 19.69    DurbWat = .569				
10 observaciones ajustadas, predicciones computadas para 0 valores perdidos en la variable dependiente.				

**Recuadro 5.**

<b>Selección por pasos para: Puntos de Ebullición de derivados del butano</b>					
Selección: Hacia delante		Máximo de etapas: 500		F-para entrar: 4.00	
Control: Manual		paso: 1		F-para salir: 4.00	
R <sup>2</sup> : .99541		Ajustado: .99490		MSE: 616.516    d.f.: 9	
Variables en el Modelo	Coef.	F- salir	Variables fuera del modelo	P. Corr.	F-Entrar
1 $\chi_E$	384.661	1951.3505	0 $\chi_V$	.4220	1.7331
			1 $\chi_V$	.4175	1.6891

**Tabla 3. Puntos de ebullición experimentales y estimados por conectividad molecular para compuestos derivados del butano.**

Evento	Punto de Ebullición (°K) <sup>20</sup>	Valor según (1χE)	Valor según (0χv, 1χv)	Residuos para (1χE)	Residuos para (0χv, 1χv)
1	272.660	276.340	299.415	-3.68026	-26.7546
2	350.900	360.119	353.735	-9.21937	-2.83500
3	374.760	346.772	412.940	27.9884	-38.1804
4	351.600	353.734	399.267	-2.13400	-47.6665
5	390.410	354.696	338.806	35.7143	51.6045
6	305.660	349.926	330.231	-44.2659	-24.5706
7	336.160	361.043	317.258	-24.8826	18.9016
8	364.360	347.656	335.127	16.7036	29.2331
9	341.410	355.580	346.254	-14.1704	-4.84415
10	372.660	354.542	306.303	18.1182	66.3569

Σ [residuales] por Kier-Hall = 311,04735

Σ [residuales] por Densidad = 196,87703

## BIBLIOGRAFÍA

- Randic, Milan. On computation of optimal parameters for multivariate analysis of structure-property relationship. *Journal of Computational Chemistry*. **1991**, 12 (8), 970-980.
- Rouvray, D.H. On computation of optimal parameters for multivariate analysis of structure-property relationship. *Journal of Molecular Structure (Theorchem)*. **1989**, 185, 187-201.
- Balaban, A.T. Applications of graph theory in chemistry. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1985**, 25, 334-343.
- Hansen, Peter; Jurs, Peter. applications of graph theory in chemistry, chemical applications of graph theory. *Journal of Chemical Education*. **1987**, vol. 65 (7), 574-580.
- Seybold, P.G.; May Michel, Bagal. U.A. Molecular structure-property relationships. *Journal of Chemical Education*. **1987**, 64 (7): 575-581.
- Skovortsova, M.I.; Baskin, I.I.; Slovkhtova, O.L.; Palyulin, V.A.; Zeforov, N.S. Inverse problem QSAR/QSPR studies for the case of topological indices characterizing molecular shape (Kier indices). *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1993**, 33, 630-634.
- Wiener, H. Structural determination of paraffin boiling points. *Journal of American Chemical Society*. **1947**, 69, 2636.
- Hosoya, H. Topological index. A newly proposed quantity characterizing the topological nature of structural isomers of saturated hydrocarbons. *Bull. Chem Soc, Jpn.* **1971**, 44, 2332.
- Randic, Milan. On characterization of molecular branching. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 6609- 6615.
- Kier, L.B.; Murray, W.J.; Randic, M.; Hall, L.H. Molecular connectivity I: relationship to nonspecific local anesthesia. *J. Pharm. Sci.* **1975**, 1971.

11. Balaban, A.T. Topological indices and their uses: A new approach for the coding of alkanes. *J. Mol. Struct. (Theochem)*. **1988**, 165, 243-253.
12. Balaban, A.T. Highly discriminating distance-based topological index. *Chem. Phys. Lett.* **1982**, 89, 399-404.
13. M. Hahn and D. Rogers. Application to quantitative structure-activity relationships studies. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2091-2102.
14. Pogliani, Lionello. Molecular modeling by linear combinations of connectivity indexes. *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 925 - 937.
15. Yang, J.A.; Kiang, Y.S. *Acta. Chim. Sin.* **1983**, 41, 884. Referenciado en Xu, L.; Wang, H.; Su Q.A. *Comp Chem.* 199216(3), 187-194.
16. Xu, L.; Wang, H.; Su, Q.A. Newly proposed molecular discrimination of cis/trans isomers and for the studies of QSAR/QSPR. *Comp. Chem.* **1992**, 16(3), 187-194.
17. Mati Karelson and Victor S. Lobanov. Alan R. Katritzky quantum-chemical descriptors in QSAR/QSPR. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1027-1043.
18. Hall, L.H.; Kier, L.B. Determination of topological equivalence in molecular graphs from the topological state. *Quant. Struct.-Act. Relat.* **1990**, 9, 115- 131.
19. Hall, L.H.; Mohney, B.; Kier, L.B. Determination of topological equivalence in molecular graphs from the topological state. *Quant. Struct.-Act. Relat.* **1991**, 10,43.
20. Hall, L.H.; Mohney, B.; Kier, L.B. J. The electrotopological state: Structure information at the atomic level for molecular graphs. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1991**, 31, 76-82.
21. Hyperchem Version 2.5. Hypercube Inc., 419, Phillip ST, Waterloo, Ont, Canada. **1995**.
22. M.J.S. Dewar.; E.G. Zoebisch.; E.F. Healy, and J.J.P. Stewart. AM1: A new general purpose quantum mechanical molecular model. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107(13), 3902 - 3909.
23. M.J.S. Dewar. And W. Thiel. Ground states of molecules. 38. The MNDO method. approximations and parameters. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99:15 4899.
24. John A. Pople and David L. Beveridge. Aproximate molecular orbital theory. McGraw- Hill, Inc. U.S.A. **1970**.
25. Statgraphic Plus For Windows, Version 2.0. *Statistical Graphics Corp.*, **1996**, Manugistic, Inc., 2115 East Jefferson Street, Rockville, Maryland, 20852, USA.
26. Hansen, Peter J.; Jurs, P.C. "Prediction of boiling points from molecular structure". *Anal. Chem.* **1987**, 59, 2322-2327.
27. Alan R. Katritzky; U. Maran Mati Karelson and Victor S. Lobanov. Prediction of the melting point. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1997**, 37, 913 - 919.
28. HANDBOOK of Chemistry and Physics. 57<sup>TH</sup> edition, CRC press, **1976**.