

# **SOBRE LES RELACIONS LINEALS D'ENERGIA LLIURE: MESURES DE SEMBLANÇA MOLECULAR QUÀNTICA SOBRE FUNCIONS DE DENSITAT ELECTRÒNICA MODIFICADES**

Xavier Gironés i Ramon Carbó-Dorca\*

Institut de Química Computacional, Universitat de Girona, Catalunya, 17071 Espanya

\* Autor per a correspondència. A/e: quantum@iqc.udg.es. Telèfon: 972 41 83 67 Fax: 972 41 83 56

---

## **RESUM**

En aquest treball es presenta l'ús de funcions de densitat electrònica de forat de Fermi per incrementar el paper que pren una regió molecular concreta, considerada com a responsable de la reactivitat molecular, tot i mantenir la mida de la funció de densitat original. Aquestes densitats s'utilitzen per fer mesures d'autosemblança molecular quàntica i es presenten com una alternativa a l'ús de fragments moleculars aïllats en estudis de relació entre estructura i propietat.

El treball es complementa amb un exemple pràctic, on es correlaciona l'autosemblança molecular a partir de densitats modificades amb l'energia d'una reacció isodèsmica.

## **RESUMEN**

En este trabajo se presenta el uso de funciones de densidad electrónica de agujero de Fermi para incrementar el papel que toma una región molecular concreta, considerada como responsable de la reactividad molecular, manteniendo el tamaño de la función de densidad original. Estas densidades se utilizan para realizar medidas de autosemejanza molecular cuántica, presentándose como una alternativa al uso de fragmentos moleculares aislados en estudios de relación entre estructura y propiedad.

El trabajo se complementa con un ejemplo práctico, donde se relaciona la autosemejanza molecular a partir de densidades moleculares con la energía de una reacción isodésmica.

## **ABSTRACT**

In this work, we present the use of electronic Fermi Hole density functions in order to increase the role of a precise molecular region, considered responsible for the molecular reactivity, maintaining the size of the original density function. These modified densities are used to calculate molecular quantum self-similarity measures. This option is presented as an alternative to the use of isolated molecular fragments in structure-property relation studies.

This work is complemented with a practical example, where self-similarity values from modified densities are related to the energy of an isodesmic reaction.

---

## **INTRODUCCIÓ**

Al final de la dècada dels anys trenta, Hammett [1,2] va realitzar estudis sobre la ionització en sèries d'àcids benzènics substituïts. Observant aquesta reactivitat i el tipus de substitució present a l'anell, Hammett inferí un paràmetre capaç de descriu-

re l'acidesa del benzoàcid a partir del substituent present i de la seva posició. Aquest paràmetre, conegut com a sigma de Hammett,  $\sigma$ , es deriva a partir de la reactivitat de la molècula amb el substituent concret i de la reactivitat de l'estructura no substituïda. Si s'estudia un sistema molecular amb diferents substitucions, se'n pot relacionar l'acidesa amb la següent equació:

$$\log \frac{K}{K_0} = \rho \sigma , \quad (1)$$

on  $K$  i  $K_0$  són respectivament les constants d'acidesa de les molècules substituïdes i de referència,  $\rho$  és una constant de proporcionalitat i  $\sigma$  és el descriptor dels substituents. El paràmetre  $\rho$  pertany a un equilibri en concret i relaciona l'efecte dels substituents amb l'efecte que tenen en l'equilibri de la molècula de referència (normalment l'àcid benzoïc). Llavors, si l'efecte de les substitucions és proporcionalment major que en la reacció original, s'obté:  $\rho > 1$ ; en cas contrari,  $\rho < 1$ . La magnitud de  $\sigma$  dona la força relativa respecte de l'acceptació o la donació electrònica dels substituents. El paràmetre  $\sigma$  és positiu si els substituents són electroacceptors, i negatiu si són electrodonadors. A causa de la natura del treball de Hammett, amb ell s'inicià el camp dels *efectes electrònics* sobre l'activitat molecular.

Aquestes relacions desenvolupades per Hammett reberen el nom de *relacions lineals d'energia lliure* (de l'anglès *LFER, linear free energy relationships*) per la seva semblança amb l'equació termodinàmica que relaciona l'energia lliure amb el logaritme neperià de la constant d'equilibri. També són anomenades *relacions extratermodinàmiques* perquè es poden formular a partir de paràmetres termodinàmics (tot i que cap principi n'estableix la veritable natura).

Aquest estudi de Hammett fou el primer a *partionar* la molècula i a explicar-ne l'activitat a partir de tan sols fragments seus, en lloc de referir-la a la totalitat de l'estructura. Altres contribucions d'aquest estil, on es consideren les substitucions, són degudes al treball de Taft sobre els efectes estèrics [3] o els estudis de camp i ressonància de Swain [4], entre d'altres [5-13].

Dins del marc de les mesures de semblança molecular quàntica (MQSM, de l'anglès *molecular quantum similarity measures*), la qual dona compte de la similitud entre dues estructures a partir de les seves respectives distribucions electròniques, s'han dut a terme diversos estudis [14,15] on s'enfoca la mesura sobre un fragment en concret de les molècules en lloc de la molècula sencera, fent així una partió de la *funció de densitat electrònica* molecular. El present treball pretén mostrar una metodologia diferent de partionament molecular i de realització de MQSM sobre aquests fragments resultants a partir de la modificació de la densitat electrònica per la inclusió de forats de Fermi en la regió molecular d'interès.

## METODOLOGIA

*Mesures de semblança molecular quàntica*

Les MQSM [16-30] donen una mesura quantitativa de la semblança entre dues molècules a partir de les seves distribucions electròniques, les quals matemàticament es representen per funcions de densitat de primer ordre. D'aquesta manera, les MQSM s'expressen matemàticament com a:

$$Z_{AB}(\Omega) = \iint \rho_A(\mathbf{r}_1) \Omega(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) \rho_B(\mathbf{r}_2) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2, \quad (2)$$

on  $\rho_A(\mathbf{r}_1)$  i  $\rho_B(\mathbf{r}_2)$  són les funcions de densitat de les molècules A i B;  $\Omega(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)$  és un operador definit positiu, i  $Z_{AB}(\Omega)$  és la mesura de semblança final, ponderada per l'operador escollit.

L'ús de la funció de densitat de la totalitat de la molècula pot portar a valors sobredimensionats quan es troben presents a l'estructura àtoms pesats, tipus brom o iode. Aquests elements constitueixen *pous de densitat*, els quals condensen la major part de densitat electrònica, que donen com a resultat magnituds molt elevades i la inclusió de soroll de fons dins la mesura final, ja que l'estructura bàsica estudiada gairebé no contribueix a la mesura. Per pal·liar aquest efecte contraproduent, les mesures de semblança de fragments tan sols consideren una part de la molècula, redefinint la funció de densitat, on  $D_{\mu\nu}$  és la matriu densitat i  $\{\chi_\mu\}$  el conjunt de funcions de base, de

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{\mu} \sum_{\nu} D_{\mu\nu} \chi_{\mu}^*(\mathbf{r}) \chi_{\nu}(\mathbf{r}) \quad (3)$$

a l'expressió

$$\rho^F(\mathbf{r}) = \sum_{\mu \in F} \sum_{\nu \in M} D_{\mu\nu} \chi_{\mu}^*(\mathbf{r}) \chi_{\nu}(\mathbf{r}), \quad (4)$$

on  $F$  representa el fragment d'interès i  $M$  la molècula sencera. L'expressió (4) permet rescriure la funció de densitat (3) de forma natural:

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{F \in M} \rho^F(\mathbf{r}). \quad (5)$$

D'aquesta manera, i emprant aquesta formulació a l'equació (2), es poden extreure valors d'*autosemblança molecular quàntica* (MQS-SM, de l'anglès *molecular*

*quantum self-similarity measures*) referits només al fragment que s'estudia, i donant així compte de la concentració de càrrega en aquesta regió. D'aquesta manera es pot estudiar l'evolució del valor del paràmetre prenent com a base la inclusió de diferents substitucions en una estructura mare.

### ***Generació de densitats de forats de Fermi***

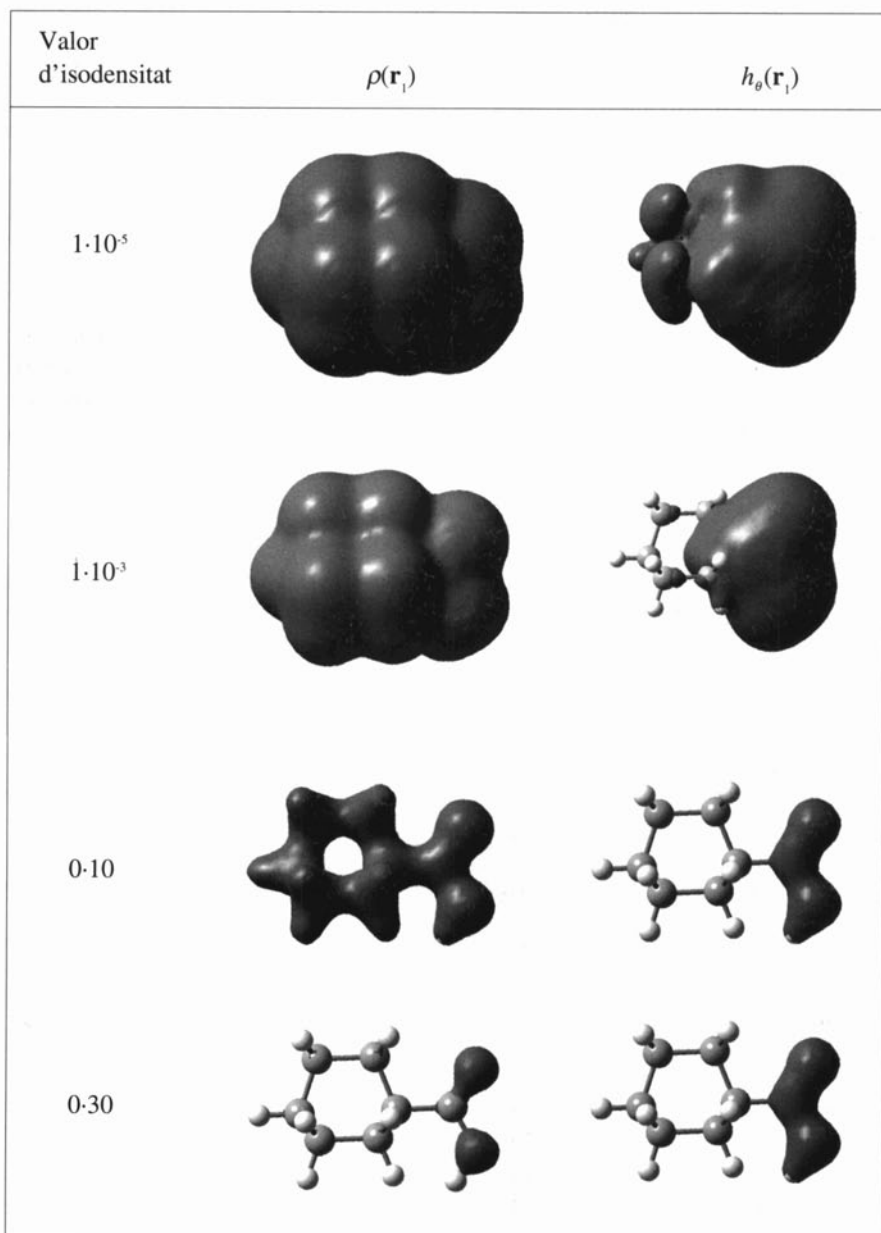
Tot i que aquest mètode de partionament molecular proporciona una mesura restringida de la regió sotmesa a estudi, és d'alguna manera artificial si es té en compte que la funció de densitat és quelcom difús, d'acord amb els principis de la mecànica quàntica. Un possible procediment per continuar conservant les propietats de la funció de densitat consistiria a mantenir-ne la dimensió, però magnificant-ne la regió d'estudi. D'aquesta manera s'obtidria una nova *funció de densitat modificada* de tota la molècula, la qual estaria definida majoritàriament sobre aquells àtoms que es considerin responsables de l'activitat d'interès. Aquesta modificació es pot realitzar per la via de l'ús de funcions densitat de forats de Fermi mitjanats en l'espai [31,32], formulats d'acord amb la següent equació:

$$h_{\theta}(\mathbf{r}_1) = N_{\theta} \rho(\mathbf{r}_1) - 2 \int_{\theta} \rho(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) d\mathbf{r}_2 \quad (6)$$

on  $h_{\theta}(\mathbf{r})$  és la nova densitat modificada per la presència d'un electró mitjanat en la regió definida pel volum  $\theta$ ,  $\rho(\mathbf{r})$  és la ja descrita funció de densitat de primer ordre,  $N_{\theta}$  és el nombre mitjà d'electrons a la regió  $\theta$ , i  $\rho(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)$  és la densitat bielectrònica.

Les diferències entre ambdues densitats es poden veure gràficament a la següent figura 1. Les densitats modificades per generar la figura han estat obtingudes a partir del programa WinFermi [33], en el qual s'ha entrat la densitat normal obtinguda amb el programa Gaussian 98 [34], emprant el nivell Hartree-Fock amb la base 3-21g\*.

Tal com es pot veure a la figura 1, en valors baixos de les funcions, la densitat electrònica normal es distribueix uniformement al llarg de tota la molècula, mentre que la modificada es troba ja esbiaixada cap a la zona del grup carboxílic. A mesura que augmenta el valor de la funció, la densitat normal va perfilant més la forma molecular i els enllaços, fins a definir-se tan sols al voltant de les posicions atòmiques. Aquesta tendència no es reflecteix en la densitat modificada, ja que, en augmentar el valor de la funció, aquesta es concentra cada cop més en el grup carboxílic. Tanmateix, com es pot veure a la figura i en la seva formulació, la densitat modificada es troba definida en tot l'espai de la molècula i no està restringida a una regió.



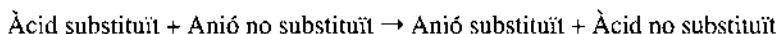
**Figura 1.** Comparació visual entre funcions de densitat per a la molècula d'àcid biciclo[2,2,2]octà carboxílic.  $(\rho(\mathbf{r}_1)) =$  funció de densitat de primer ordre,  $h_\theta(\mathbf{r}_1)$  funció de densitat de primer ordre modificada per la presència mitjanada d'un electró a la regió definida pel grup carboxílic.

***MQSM sobre densitats modificades: autosemblances de fragments***

Així doncs, si s'utilitza  $h_g(\mathbf{r}_i)$  en lloc de la densitat normal en la definició general de les MQSM, tal com s'ha formulat a (2), es poden obtenir mesures d'autosemblança quàntica, on el fragment d'interès, definit per la regió  $\theta$ , té molta més rellevància sobre la totalitat de la molècula, però amb l'avantatge que la resta de la molècula s'hi troba encara present, per les definicions (3) i (6).

**RESULTATS I DISCUSSIÓ**

A fi d'aplicar la metodologia exposada anteriorment, s'han construït una sèrie de molècules derivades de l'àcid biciclo[2,2,2]octà carboxílic, on s'han dut a terme MQSM restringides a la regió definida pel grup COOH. L'activitat estudiada ha estat l'energia de la reacció isodèsmica:



A aquest efecte, s'han pres una sèrie de substituents i s'han construït les estructures corresponents als àcids i als anions, i s'ha optimitzat la geometria al nivell Hartree-Fock amb la base 3-21g\* amb el programa Gaussian 98 [34]. Les energies corresponents a cada fragment s'han emmagatzemat. També s'ha dut a terme la transformació de les densitats i el càlcul de MQSM restringits a la regió carboxílica emprant l'operador de recobriment ( $\Omega = \delta(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j)$ ), amb els quals s'ha intentat correlacionar l'energia de la reacció. Les dades obtingudes es recopilen a la taula 1.

Substituent	$Z_{AA}(\theta = \text{COOH})$	$\sigma$ d'inducció	$\Delta E$ reacció
Br	208.88903	0.47	7.22
CF <sub>3</sub>	208.88870	0.40	8.01
Cl	208.88718	0.47	7.86
CN	208.89395	0.57	9.67
F	208.88719	0.54	5.94
H	208.88397	0.00	0.00
Me	208.88253	-0.01	0.25
NH <sub>2</sub>	208.88731	0.17	1.02
NO <sub>2</sub>	208.88900	0.67	11.95
OH	208.88351	0.24	3.01

**Taula 1.** Dades referents a una sèrie de derivats del l'àcid biciclo[2,2,2]octà carboxílic ( $\Delta E$  en  $\text{KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ).

Els resultats de fer les regressions lineals són a la taula 2.

X	Y	Equació	r
$Z_{AA}(\theta = \text{COOH})$	$\Delta E$ reacció	$\Delta E = 973.39Z_{AA} - 203324$	0.775
$Z_{AA}(\theta = \text{COOH})$	$\sigma$ d'inducció	$\sigma = 55.341Z_{AA} - 11560$	0.772
$\sigma$ d'inducció	$\Delta E$ reacció	$\Delta E = 16.661\sigma - 0.3726$	0.951

Taula 2. Resultats de les regressions lineals.

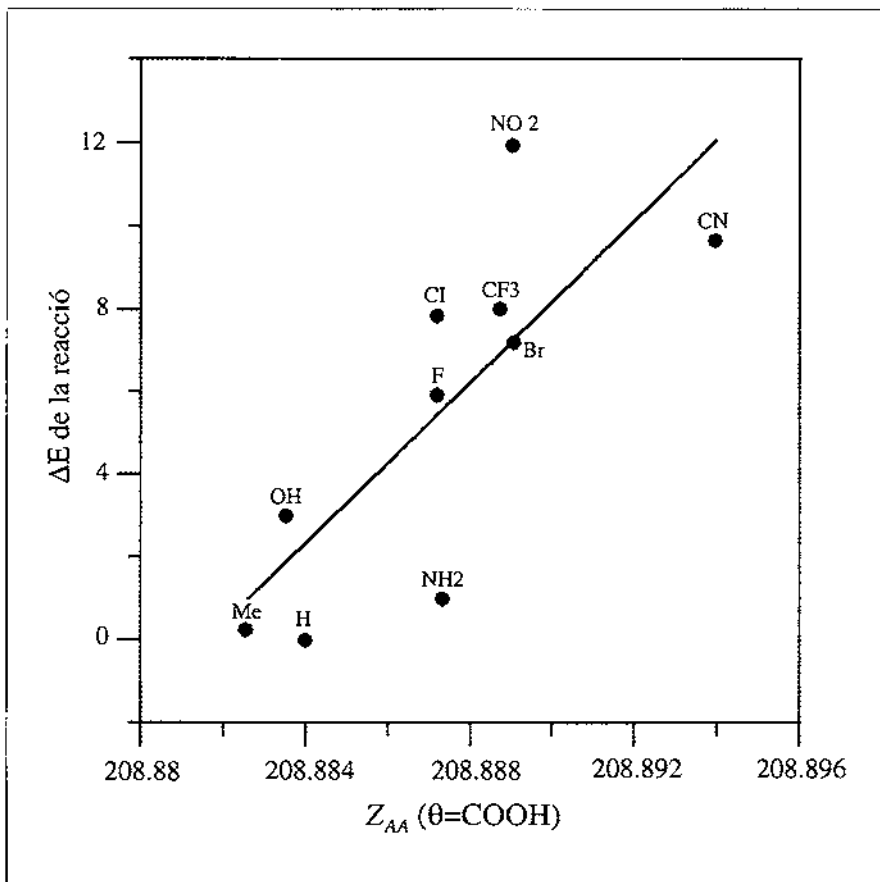


Figura 2. Recta de regressió entre  $Z_{AA}(\theta = \text{COOH})$  i la  $\Delta E$  de la reacció isodèmica.

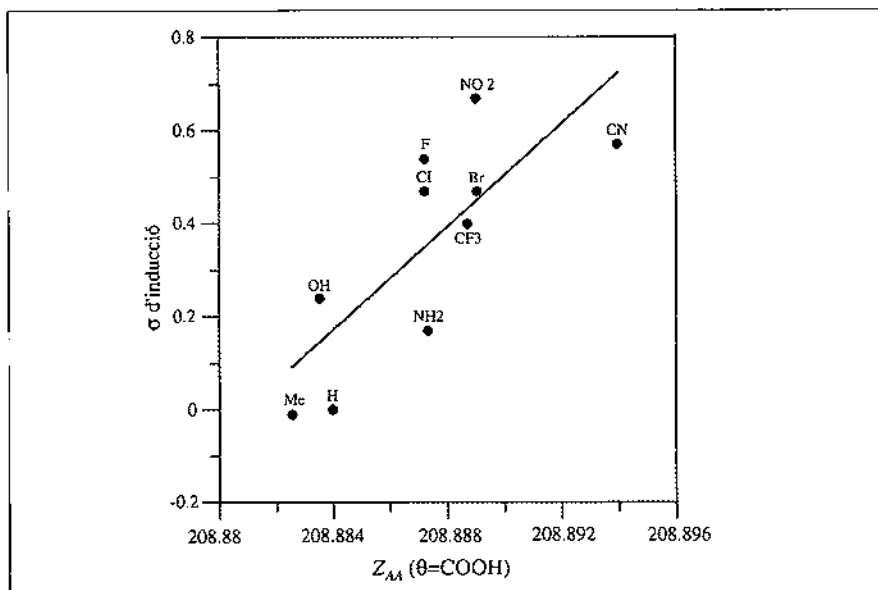


Figura 3. Recta de regressió entre  $Z_{AA}(\theta = \text{COOH})$  i la  $\sigma$  de Hammett d'inducció.

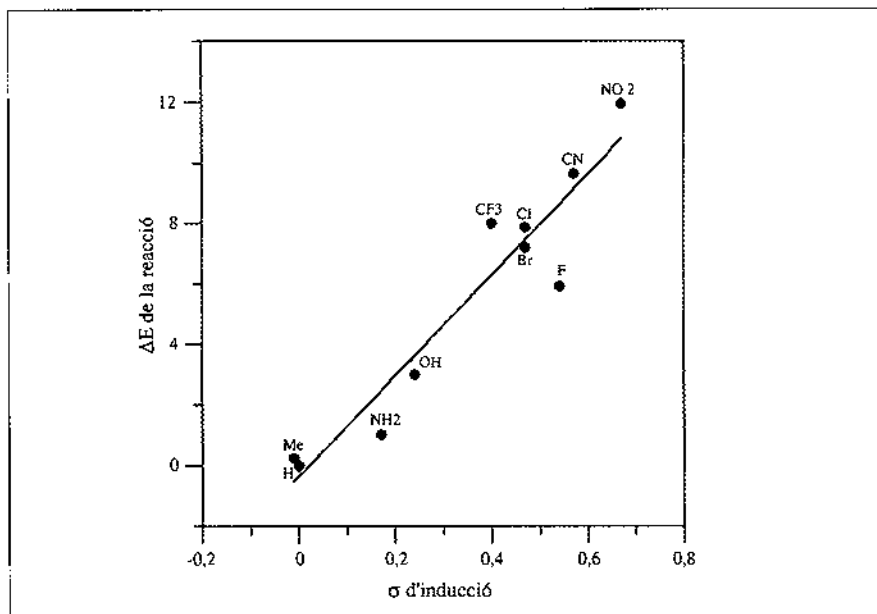


Figura 4. Recta de regressió entre la  $\sigma$  de Hammett d'inducció i la  $\Delta E$  de la reacció isodèmica.



Tal com s'observa a la taula 2, existeix una bona relació entre l'autosemblança i l'energia de la reacció (representada gràficament a la figura 2), així com amb la  $\sigma$  d'inducció (figura 3). Tanmateix, l'ús de la  $\sigma$  d'inducció amb l'energia de reacció porta als millors resultats (figura 4).

Aquest últim fet no és descoratjador, ja que, tal com s'ha comentat a la introducció, la  $\sigma$  d'inducció es deriva de dades experimentals, per la qual cosa s'ha de realitzar l'experiment a fi de poder obtenir un valor. En el cas que es tracta en aquest treball, les dades es deriven totalment de la teoria, per la qual cosa el fet de poder reproduir la tendència que provoquen les reaccions ja és satisfactori. Tanmateix, encara cal analitzar la bondat de les diferents etapes del càlcul, sobretot les parts de nivell teòric emprat i l'optimització de la geometria, ja que possiblement l'ús d'una base més completa podria portar a millors resultats, tot i que suposaria un encariment dels costos computacionals; de la mateixa manera, cal verificar que el procés d'optimització porti a un mínim realístic i analitzar l'ús de diferents operadors en la definició general de la semblança a l'equació (2).

## CONCLUSIONS

S'ha presentat una metodologia general de càlcul de funcions de densitat modificades per incrementar la presència d'una regió molecular concreta dins d'una molècula. Aquestes densitats electròniques de forats de Fermi que s'han inclòs en el marc de la semblança quàntica permeten el càlcul de mesures d'autosemblança molecular quàntica sense haver de recórrer a l'ús de fragments moleculars aïllats per realitzar estudis de la relació entre estructura i propietat.

Tot i que els resultats obtinguts en l'exemple presentat no arriben al nivell aconseguit a partir de dades experimentals, s'ha de considerar que la total procedència teòrica de les dades porta un estalvi en temps i recursos experimentals, per la qual cosa és interessant recercar millores en el protocol seguit.

## AGRAÏMENTS

El desenvolupament d'aquesta recerca s'ha dut a terme gràcies a l'ajuda del prof. Robert Ponec, de l'Acadèmia de Ciències Txeca (Institute of Chemical Processes Fundamentals, Praga, República Txeca) durant una estada de X. Gironés al centre durant el període gener-març 2001, finançada per la Universitat de Girona. Així mateix, X. Gironés gaudeix d'una beca predoctoral de la mateixa Universitat.

També es reconeixen com a fonts de finançament el Ministeri de Ciència i Tecnologia (projecte núm. SAF2000-0223-C03-01) i la Fundació Maria Francisca de Roviralta.

**Referències**

1. HAMMETT, L.P. *J. Am. Chem. Soc.*, *59*, 1937, 96.
2. HAMMETT, L.P. "Physical Organic Chemistry". McGraw-Hill, Nova York, 1940.
3. TAFT, R.W. *J. Am. Chem. Soc.*, *74*, 1952, 3120.
4. SWAIN, C. G., LUPTON JR., E. C. *J. Am. Chem. Soc.*, *90*, 1968, 4328.
5. BRUCE, T. C., KHARASCH, N., WINZLER, R.J. *Arch. Biochem. Biophys.*, *62*, 1956, 305.
6. ZAHRADNÍK, R., CHVAPIL, M. *Experientia*, *16*, 1960, 511.
7. ZAHRADNÍK, R. *Experientia*, *18*, 1962, 534.
8. ZAHRADNÍK, R. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, *125*, 1962, 311.
9. CHVAPIL, M., ZAHRADNÍK, R., CMUCHALOVA, B. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, *125*, 1962, 330.
10. HANSEN, E. R. *Acta Chem. Escand.*, *16*, 1962, 1593.
11. FREE, S. M., WILSON, J. W. *J. Med. Chem.*, *7*, 1964, 395.
12. BODEK, K., KOPECK, J., KRIVUCOVA, M., VLACHOVA, D. *Experientia*, *20*, 1964, 667.
13. KOPECK, J., BOCEK, K., VLACHOVA, D. *Nature*, *207*, 1965, 667.
14. PONEC, R., AMAT, L., CARBÓ-DORCA, R. *J. Comput.-Aided Mol. Des.*, *13*, 1999, 259.
15. PONEC, R., AMAT, L., CARBÓ-DORCA, R. *J. Phys. Org. Chem.*, *12*, 1999, 447.
16. CARBÓ, R., LEYDA, L., ARNAU, M. *Int. J. Quant. Chem.*, *17*, 1980, 1185.
17. CARBÓ, R., DOMINGO, L. *Int. J. Quant. Chem.*, *23*, 1987, 517.
18. CARBÓ, R., CALABUIG, B. *Comput. Phys. Commun.*, *55*, 1989, 117.
19. CARBÓ, R., CALABUIG, B. *Int. J. Quant. Chem.*, *42*, 1992, 1681.
20. CARBÓ, R., CALABUIG, B. *Int. J. Quant. Chem.*, *42*, 1992, 1695.
21. CARBÓ, R., CALABUIG, B. *J. Mol. Struct. (Theochem)*, *254*, 1992, 517.
22. CARBÓ, R., CALABUIG, B., BESALÚ, E., MARTÍNEZ, A. *Mol. Engineering*, *2*, 1992, 43.
23. CARBÓ, R., CALABUIG, B., BESALÚ, E., VERA, L. *Adv. Quantum Chem.*, *25*, 1994, 255.
24. BESALÚ, E., CARBÓ, R., MESTRES, J., SOLA, M. *Top. Curr. Chem.*, *173*, 1995, 31.
25. CARBÓ-DORCA, R., BESALÚ, E. *J. Mol. Struct. (Theochem)*, *451*, 1998, 11.
26. CARBÓ-DORCA, R., AMAT, L., BESALÚ, E., GIRONÉS, X., ROBERT, D. *J. Mol. Struct. (Theochem)*, *504*, 2000, 181.
27. CARBÓ, R. (ed.) "Molecular similarity and reactivity: from quantum chemical to phenomenological approaches", Kluwer, Amsterdam, 1995.
28. CARBÓ-DORCA, R., MEZEY, P.G. (ed.) "Advances in Molecular Similarity", vol. 1, JAI Press, Greenwich, 1996.
29. CARBÓ-DORCA, R., MEZEY, P.G. (ed.) "Advances in Molecular Similarity", vol. 2, JAI Press, Greenwich, 1998.

30. CARBÓ-DORCA, R. GIRONÉS, X., MEZEY, P.G. (ed.) "The Fundamentals of Molecular Similarity", Plenum Pub. Corp., Nova York, 2001.
31. PONEC, R., STRNAD, M. *Int. J. Quantum. Chem.*, 50, 1994, 43.
32. PONEC, R., UHLIK, F. *Croat. Chem. Acta*, 69, 1996, 941.
33. GIRONÉS, X., PONEC, R., ROITHOVA, J. *WinFermi*, v1.0. Institute of Chemical Process Fundamentals, Academy of Sciences of Czech Republic, 2001, Praga, República Txeca.
34. FRISCH, M. J., TRUCKS, G. W., SCHLEGEL, H. B., SCUSERIA, G. E., ROBB, M. A., CHEESEMAN, J. R., ZAKRZEWSKI, V. G., MONTGOMERY, JR., J. A., STRATMANN, R. E., BURANT, J. C., DAPPRICH, S., MILLAM, J. M., DANIELS, D., KUDIN, K. N., STRAIN, M. C., FARKAS, O., TOMASI, J., BARONE, V., COSSI, M., CAMMI, R., MENNUCCI, B., POMELLI, C., ADAMO, C., CLIFFORD, S., OCHTERSKI, J., PETERSSON, G. A., AYALA, P. Y., CUI, Q., MOROKUMA, K., MALICK, D. K., RABUCK, A. D., RAGHAVACHARI, K., FORESMAN, J. B., CIOSLOWSKI, J., ORTIZ, J. V., STEFANOV, B. B., LIU, G., LIASHENKO, A., PISKORZ, P., KOMAROMI, I., GOMPERS, R., MARTIN, R. L., FOX, D. J., KEITH, M. T., AL-LAHAM, A., PENG, C. Y., NANAYAKKARA, A., GONZALEZ, C., CHALLACOMBE, M., GILL, P. M. W., JOHNSON, B., CHEN, W., WONG, M. W., ANDRES, J. L., GONZALEZ, C., HEAD-GORDON, M., REPLOGLE, E. S., POPLER, J. A. *Gaussian 98*, Revision A.6, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1998.