

SOBRE ELS MAPES DE SEMBLANÇA QUÀNTICA MOLECULAR

L. Amat, X. Fradera, R. Carbó

Institut de Química Computacional, Universitat de Girona
c/ Albereda, 3-5. 17071 Girona

RESUM

Partint de les definicions usuales de Mesures de Semblança Quàntica (MSQ), es considera la dependència d'aquestes mesures respecte de la superposició molecular. Pel cas particular en què els sistemes comparats siguin una molècula i un àtom i que les mesures es calculin amb l'aproximació EASA, les MSQ esdevenen funcions de les tres coordenades de l'espai. Mantinent fixa una de les tres coordenades, es pot representar fàcilment la variació del valor de semblança en un pla determinat, i obtenir els anomenats mapes de semblança. En aquest article, es comparen els mapes de semblança obtinguts amb diferents MSQ per a sistemes senzills.

RESUMEN

A partir de las definiciones usuales de Medidas de Semejanza Cuántica (MSC), se considera la dependencia de dichas medidas respecto a la superposición molecular. En el caso particular en que los sistemas comparados sean una molécula y un átomo, y que el cálculo se efectue mediante la aproximación EASA, las MSC pasan a ser funciones de tres coordenadas espaciales. Manteniendo una de ellas fija, es posible representar la variación del valor de semejanza en un plano determinado, obteniéndose así los llamados mapas de semejanza. En este artículo, se comparan los mapas de semejanza obtenidos con diferentes MSC para varios sistemas sencillos.

ABSTRACT

Quantum Similarity Measures (QSM) allow to compare quantitatively any pair of molecules or, in general, quantum systems. Several definitions of QSM exist, but, in all cases, these measures are dependent on the mutual superposition of the molecules or systems compared. In this paper, QSM between a molecule and a single atom are considered. Within the EASA approximation, which considers atoms as having spherical symmetry, these measures depend only on three spatial coordinates, and can be thus considered as spatial functions. By fixing one of these coordinates, the so called QSM maps can be easily obtained, representing the variation of the QSM value throughout a region of a plane. Some of these maps were obtained for the benzene / nitrogen and chlorobenzene / nitrogen systems, using different QSM and computational schemes. In all cases, the topology of the QSM maps matches a pattern defined by the heavy atoms of the considered molecule, while hydrogen atoms are nearly ignored in the map. This follows the well-known fact that maximal density values in molecules are located over the atomic coordinates, and suggests a close connection between QSM maps and the molecular density function. Comparisons of QSM maps of the same system helps to show the behaviour of different operator QSM. QSM maps have also been useful in order to test some of the computational schemes used in the EASA QSM computation.

Keywords: Quantum Similarity, Molecular Quantum Similarity Measures, Similarity Maps, Density Functions

1. MESURES DE SEMBLANÇA QUÀNTICA: DEFINICIONS I APROXIMACIONS

La Semblança Quàntica Molecular es fonamenta en el fet que, per qualsevol parell de molècules, A i B, es pot calcular una Mesura de Semblança Quàntica (MSQ), que reflecteix el grau de semblança de les seves distribucions electròniques [1,2]. Es poden fer moltes definicions de MSQ, però aquí només s'utilitzaran les més usals. El fonament complet de la teoria i la descripció de les diferents MSQ que es poden considerar actualment es pot trobar, per exemple a [3].

Les matrius densitat són el punt de partida de la Semblança Quàntica Molecular. Aquí ens limitarem a emprar les matrius densitat de primer ordre independents de l'*spin*. Així, l'expressió general de la MSQ entre dues molècules A i B es defineix com a:

$$Z_{AB}(\Omega) = \iiint \rho_A(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}'_1) \Omega(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}'_1, \mathbf{r}_2, \mathbf{r}'_2) \rho_B(\mathbf{r}_2, \mathbf{r}'_2) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}'_1 d\mathbf{r}_2 d\mathbf{r}'_2 \quad (1)$$

on $\rho_A(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}'_1)$ i $\rho_B(\mathbf{r}_2, \mathbf{r}'_2)$ són les matrius densitat corresponents a les molècules comparades, i $\Omega(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}'_1, \mathbf{r}_2, \mathbf{r}'_2)$ és un operador pes definit positiu. Quan es compara una molècula amb ella mateixa, s'obté una mesura d'autosemblança: $Z_{AA}(\Omega)$. Diferents eleccions de l'operador Ω donen lloc a diferents tipus de mesures. Si s'utilitza l'operador $\Omega(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}'_1, \mathbf{r}_2, \mathbf{r}'_2) = \delta(\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2) \delta(\mathbf{r}'_1 - \mathbf{r}'_2)$, on δ representa la funció delta de Dirac, s'obté la MSQ de tipus NOEL, definida per Cioslowski i McWeeny [4]:

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

De totes maneres, les definicions de semblança més usals parteixen dels elements diagonals de les matrius densitat, és a dir, de les funcions densitat. Així, la MSQ entre dues molècules A i B és expressada per la integral:

$$Z_{AB}(\Omega) = \int \rho_A(\mathbf{r}_1) \Omega(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) \rho_B(\mathbf{r}_2) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (3)$$

on $\rho_A(\mathbf{r}_1)$ i $\rho_B(\mathbf{r}_2)$ són les funcions densitat corresponents a les molècules comparades, i $\Omega(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)$ és l'operador pes. La possibilitat més senzilla és la de fer servir l'operador $\Omega(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = \delta(\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2)$ a l'equació (3), així s'obté una MSQ d'encobriment [1]:

$$Z_{AB} = \int \rho_A(\mathbf{r}) \rho_B(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (4)$$

Si s'utilitza un operador $\Omega(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = |\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|^{-1}$, llavors s'obté una MSQ de tipus electrostàtic o de Coulomb [2]. Utilitzant també funcions densitat, s'obté l'expressió:

$$Z_{AB} = \int \rho_A(\mathbf{r}_1) |\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|^{-1} \rho_B(\mathbf{r}_2) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (5)$$

El càlcul de MSQ és computacionalment llarg, en l'entorn tecnològic actual. Amb l'objectiu de simplificar els càlculs necessaris, s'han desenvolupat diverses aproximacions de la funció densitat [1,5,6]. La que es farà servir en aquest article és l'anomenada *Empirical Atomic Shell Approximation*, EASA [6]. Dins d'aquesta aproximació, es poden construir les funcions densitat moleculars aproximades mitjançant un sumatori de funcions de base parametritzades per cada tipus d'àtom:

$$\rho_A(\mathbf{r}) \approx \sum_{a \in A} \rho_a(\mathbf{r}) \quad (6)$$

Les funcions de base atòmiques es poden definir fent servir una funció esfèrica per àtom:

$$\rho_a(\mathbf{r}) = Q_a |S_a(\mathbf{R}_a - \mathbf{r})|^2 \quad (7)$$

on Q_a és la càrrega total sobre l'àtom a . També hi ha la possibilitat de definir cada densitat atòmica mitjançant un sumatori de funcions:

$$\rho_a(\mathbf{r}) = \sum_{i_a}^{n_a} m_{i_a} |S_a^{i_a}(\mathbf{R}_a - \mathbf{r})|^2, \quad (8)$$

on n_a és el nombre de funcions o capes associades a l'àtom a , i m_{i_a} és el nombre d'electrons associats a cada funció. La millor opció és assignar a cada àtom un nombre de funcions coincident amb el període que ocupi a la taula periòdica. En qualsevol cas, com que s'utilitzen unes funcions atòmiques prèviament parametritzades, no hi ha necessitat de calcular densitats moleculars de cap mena, i la funció densitat aproximada s'obté directament de la geometria molecular.

Segons el tipus i el nombre de funcions utilitzades per reproduir les densitats atòmiques, es poden distingir diversos esquemes computacionals dins de l'aproximació EASA. Els que s'utilitzen normalment són els següents:

- 1) 1G : una funció gaussiana 1s per cada àtom.
- 2) 1S : una funció de tipus Slater ns per cada àtom.
- 3) nG : una funció gaussiana 1s per cada capa atòmica.
- 4) nS : una funció de tipus Slater ns per cada capa atòmica.

En cada esquema de càlcul, s'utilitza un conjunt de funcions, parametritzades de manera que les autosemblances atòmiques obtingudes s'ajustin al màxim a les que s'obtindrien amb el càlcul exacte. El càlcul de semblances EASA s'ha fet mitjançant el programa MolSimil-96 [7], que incorpora les quatre possibilitats descrites anteriorment.

2. LES MSQ COM A FUNCIONS DE L'ORIENTACIÓ INTERMOLECULAR

La MSQ Z_{AB} , a les equacions (1) a (5), depèn de la posició relativa de les dues molècules comparades. Dins de l'aproximació de Born-Openheimer [8], que tracta les molècules com a poliedres rígids de càrregues puntuals, i seguint la convenció de

mantenir fixa una de les dues molècules, es pot considerar Z_{AB} com una funció que depèn de la posició de la molècula lliure. D'aquesta manera, la MSQ definida a l'equació (1) entre dues molècules A i B, es pot expressar com a:

$$Z_{AB}(\Omega; \Theta) = \iiint \rho_A(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}'_1) \Omega(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}'_1, \mathbf{r}_2, \mathbf{r}'_2) \rho_B(\Theta; \mathbf{r}_2, \mathbf{r}'_2) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}'_1 d\mathbf{r}_2 d\mathbf{r}'_2 \quad (9)$$

on el vector de transformació Θ representa la dependència de la Mesura de Semblança respecte a la posició relativa de la molècula B. El vector Θ inclou tres paràmetres de translació (X, Y, Z) i tres de rotació (θ, χ, ϕ). (X, Y, Z) és el vector que determina la posició del centre de càrregues de la molècula B a l'eix de coordenades absolut, i (θ, χ, ϕ) conté els angles d'Euler referits a l'eix de coordenades intern de la molècula B. Partint de l'equació (9), es poden redefinir totes les MSQ descrites a l'apartat 1.

El procediment usual consisteix a considerar com la millor superposició molecular aquella que maximitza el valor de la semblança. Això equival a maximitzar $Z_{AB}(\Theta)$ respecte als paràmetres translacionals i rotacionals:

$$Z_{AB}^{\max} = \max_{\Theta} (Z_{AB}(\Theta)) \quad (10)$$

on Z_{AB}^{\max} correspon a la semblança puntual utilitzada normalment. La maximització de la hypersuperfície de semblança és un tema complex, i no es tractarà aquí [9].

Com a cas particular de l'equació (9), es pot substituir la molècula B per un àtom. Considerant que, dins de l'aproximació EASA, els àtoms tenen simetria esfèrica, això elimina els paràmetres rotacionals, de manera que la funció resultant depèn només dels paràmetres translacionals (X, Y, Z) que, en aquest cas, es corresponen amb la posició de l'àtom B a l'espai. Així, l'equació (9) es transforma en:

$$\gamma_{AB}(\Omega; X, Y, Z) = \iiint \rho_A(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}'_1) \Omega(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}'_1, \mathbf{r}_2, \mathbf{r}'_2) \rho_B(X, Y, Z; \mathbf{r}_2, \mathbf{r}'_2) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}'_1 d\mathbf{r}_2 d\mathbf{r}'_2 \quad (11)$$

El paral·lisme de $\gamma_{AB}(X, Y, Z)$ amb les funcions densitat és evident: en tots dos casos es tracta de funcions de les tres coordenades d'espai. També, la mateixa definició de γ_{AB} fa esperar que sigui topològicament equivalent o, si més no, molt semblant a la funció densitat de la molècula A: els màxims de densitat electrònica corresponen a les posicions dels àtoms d'A, que són també els millors punts on es pot superposar l'àtom B per maximitzar la semblança. També, cal esperar que la tria del tipus d'àtom B influeixi no pas en la situació dels màxims de la funció, sinó en la seva intensitat: es podria considerar el tipus d'àtom com un factor d'esmoreïment o d'amplificació.

3. MAPES DE LA FUNCIO DE SEMBLANÇA

L'objectiu d'aquest treball és explorar les hypersuperfícies de semblança de diverses combinacions molècula(A)-àtom(B), tot estudiant quines similituds i diferències s'hi poden trobar respecte als mapes de densitat corresponents. Les maneres de visualitzar

les hipersuperfícies de semblança són diverses, però, en qualsevol cas, s'hi poden aplicar les mateixes tècniques gràfiques que s'apliquen a l'anàlisi de les funcions densitat. La possibilitat més senzilla i la que s'explorà en aquest treball consisteix a fixar una de les tres coordenades i representar el valor de la funció respecte a les altres. Així s'obté una gràfica que es pot representar mitjançant corbes de nivell o una figura tridimensional. A partir d'ara, per analogia amb els mapes de densitat, aquestes representacions s'anomenaran *mapes de semblança* [10].

Una de les limitacions de l'enfocament utilitzat en aquest article és la restricció que s'ha de que la molècula B sigui un àtom. Evidentment, això s'ha fet així per reduir el nombre de variables de la funció de semblança. Cal pensar que una funció de semblança entre dues molècules poliàtomiques ha de ser molt més complexa i per tant, difícil de representar i d'interpretar. Tot i així, es podria considerar la possibilitat de treballar amb una hipersuperfície de semblança completa, depenent de 6 variables. En aquest cas, caldria fixar quatre de les variables translacionals i rotacionals, i fer el mapa amb les dues restants.

4. EXEMPLES

A continuació es descriuen i es presenten alguns exemples de mapes de semblança obtinguts amb la metodologia de l'apartat 3. Consisteixen en diversos mapes de MSQ fets a partir de sistemes àtom-molècula plana. L'optimització de les geometries de totes les molècules involucrades s'ha fet amb el programa Ampac 5.0 [11], emprant el mètode semiempíric AM1 [12]. En tots els casos, els mapes de semblança s'han construït a partir de xarxes de punts, calculats a cada 0.4 ua. Al voltant dels nuclis dels àtoms pesants, s'ha fet la xarxa més espessa, amb intervals de 0.1 ua. entre els punts, per tal de poder representar amb més precisió els canvis sobtats en la hipersuperfície.

El primer exemple que es mostra (vegeu figures 1, 2 i 3) ha servit per a veure les diferències que hi ha entre les diverses mesures de semblança EASA. S'han utilitzat MSQ de tipus Cioslowski, encobriment i Coulomb entre funcions densitat, sempre dins de l'aproximació nS. El sistema estudiat és el format pel benzè i per l'àtom de nitrogen. Com a pla s'ha escollit el que defineixen els 12 àtoms de la molècula de benzè, i dos plans paral·lels, situats, respectivament, a 0.5 i 1.0 ua. per sobre de l'original. La figura 3 conté els tres mapes fets amb la mesura d'encobriment, mentre que la figura 2 conté els mapes de semblança de Cioslowski i la figura 1 els de Coulomb. Aquests mapes de semblança posen en relleu diferències importants entre els diferents tipus de mesures, tant en valor absolut com en la forma dels perfils. Això s'observa clarament en el primer pla: amb totes les mesures s'obtenen màxims de semblança en els punts on se superposen els àtoms de carboni i nitrogen, mentre que en els punts de superposició nitrogen-hidrogen no arriben a aparèixer màxims locals, sinó lleugeres perturbacions. Però mentre que al mapa de semblança d'encobriment s'obtenen uns pics molt aguts, pròxims a deltes de Dirac, als de Cioslowski i Coulomb la superfície és menys abrupta, i els màxims són més arrodonits, sobretot per les MSQ de Coulomb. Pel que fa als mapes obtinguts en els plans situats a 0.5 ua. i 1.0 ua. del pla molecular, es veu clarament que, en tots els casos, els pics corresponents als màxims de semblança s'esmoreeixen ràpidament. Aquest efecte és més acusat en els mapes obtinguts amb MSQ de tipus encobriment, perquè el

valor de la funció de semblança cau molt ràpidament en allunyar-se dels punts de màxima superposició. A més de perdre intensitat, els màxims també s'arrodoneixen progressivament, fins al punt que, al mapa de semblança de Coulomb situat a 1 ua. del pla molecular, els sis pics s'han fos en un de sol.

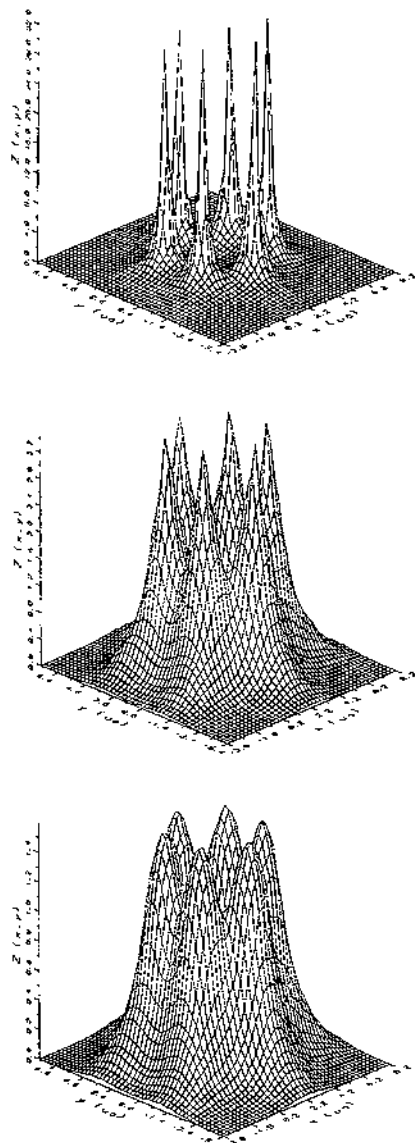


Figura 1. Mapes de semblança de la molècula de benzè, fets amb una MSQ de tipus encobriment i utilitzant un àtom de nitrogen, a distàncies de 0, 0.5 i 1 ua. del pla molecular.

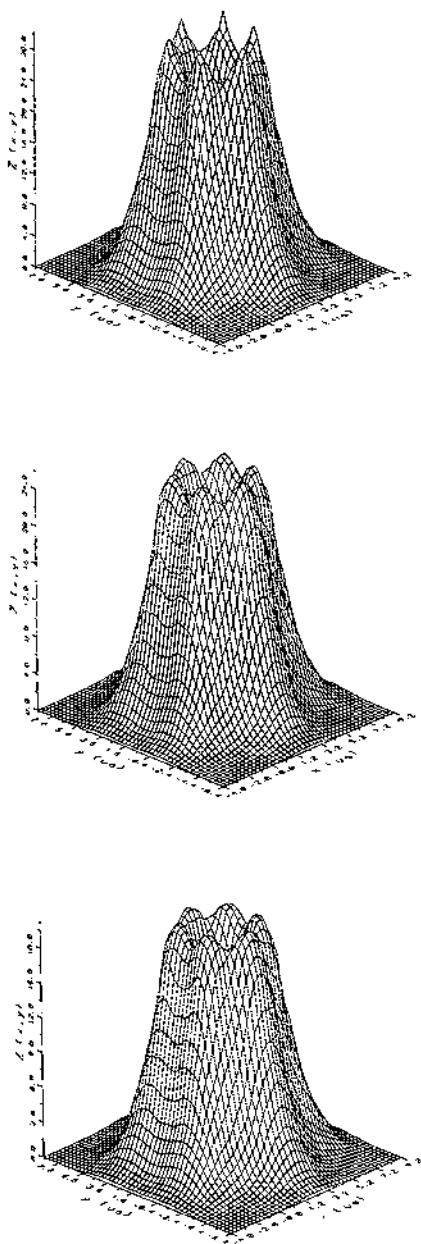


Figura 2. Mapes de semblança de la molècula de benzè, fets amb una MSQ de tipus Cioslowsky i utilitzant un àtom de nitrogen, a distàncies de 0, 0.5 i 1 ua. del pla molecular.

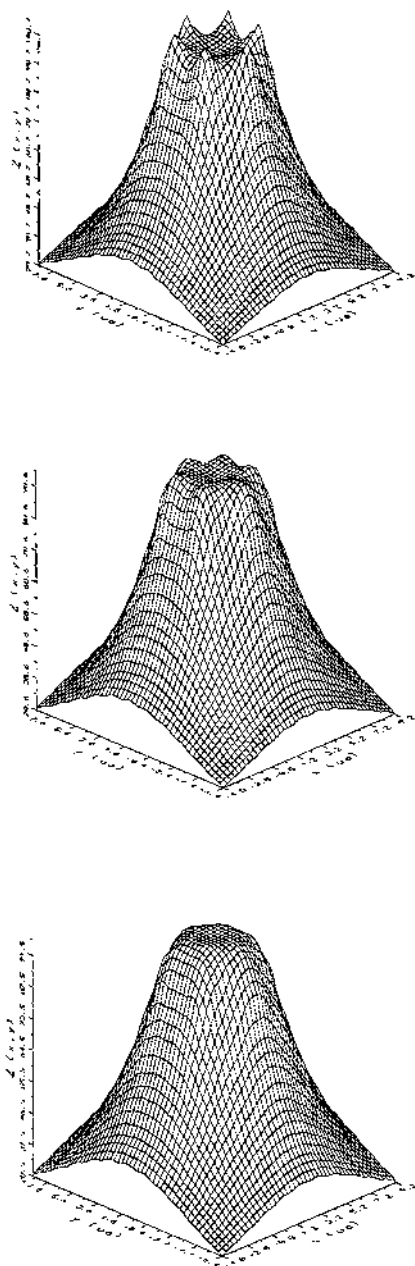


Figura 3. Mapes de semblança de la molècula de benzè, fets amb una MSQ de tipus Coulomb i utilitzant un àtom de nitrogen, a distàncies de 0, 0.5 i 1 ua. del pla molecular.

També s'ha fet un estudi amb els mapes de semblança per veure la diferència entre els diferents nivells de càlcul de l'aproximació EASA: 1S, 1G, nS i nG. S'ha escollit com a exemple el sistema clor-benzè enfront de l'àtom de nitrogen, i s'han utilitzat només MSQ de tipus encobriment. El pla escollit ha estat el definit per la molècula de clor-benzè. Els perfils dels quatre mapes són molt semblants, i s'obtenen els mateixos pics (vegeu la figura 4). Les diferències principals es troben entre les aproximacions que utilitzen una funció per àtom i les que en fan servir una per capa, ja que amb una sola funció per àtom, els pics s'eixamplen i augmenten en valor absolut. En canvi, no hi ha diferències apreciables entre els mapes 1S-1G i els nS-nG, és a dir, dins de l'aproximació EASA s'obtenen resultats equivalents amb les funcions STO i GTO, si més no per a les MSQ de tipus encobriment.

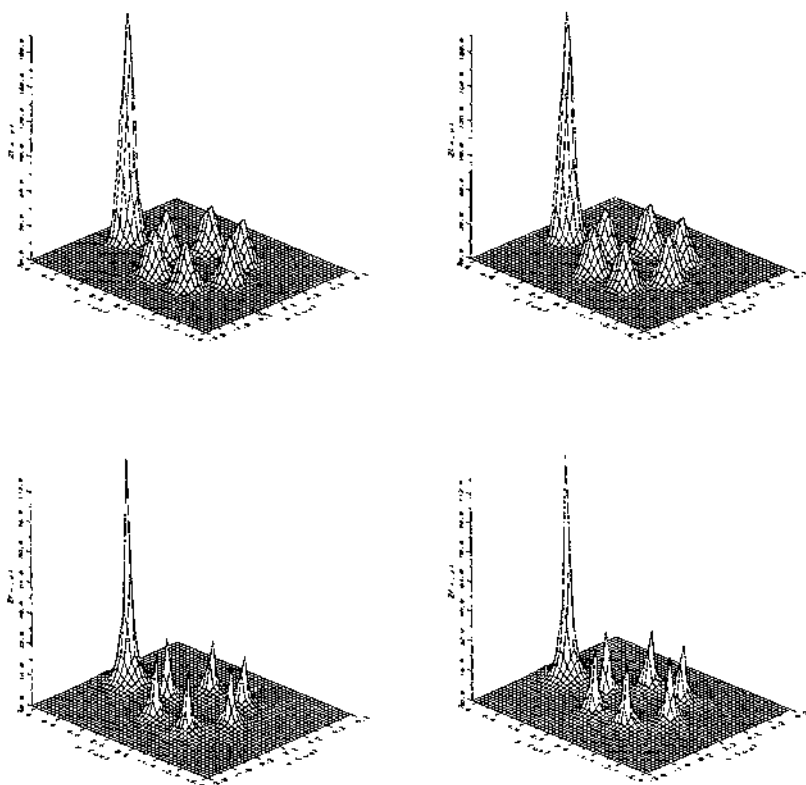


Figura 4. Mapes de semblança d'encobriment entre la molècula de clor-benzè i l'àtom de nitrogen, fets amb les aproximacions 1S, 1G, nS, nG.

CONCLUSIONS

Les Mesures de Semblança Quàntica Molecular es poden considerar com a funcions de les sis variables que defineixen la superposició intermolecular. L'estudi de les hipersuperfícies generades per aquestes funcions revela que són molt complexes, sobretot quan es comparen molècules de mida mitjana o gran. Dins de l'aproximació EASA, si es fa la restricció que una de les molècules comparades consti d'un sol àtom, llavors les MSQ depenen només de la posició d'aquest àtom respecte a la primera molècula, amb la qual cosa s'eliminen les variables rotacionals. Les hipersuperfícies obtingudes d'aquesta manera són topològicament molt semblants a la funció densitat corresponent a la molècula estudiada. Això és així perquè els màxims de semblança se situen en els punts de màxima densitat, que són les posicions on estan situats els àtoms pertanyents a la molècula. El tipus de MSQ que es faci servir, generalment no altera la topologia de les hipersuperfícies de semblança, sinó que en fa variar la magnitud i n'accentua o n'esmorteix els màxims.

L'aplicació dels anomenats mapes de semblances és immediata com a eines d'exploració de la funció de semblança. La comparació de mapes de semblança obtinguts amb diferents eleccions de l'operador permeten de veure les diferències entre els diversos tipus de MSQ. Així, els mapes de semblança obtinguts amb molècules senzilles mostren que la semblança de tipus encobriment és la que dona uns màxims més pronunciats, i que els valors de semblança decreixen molt ràpidament en allunyar-se de les posicions corresponents a superposicions atòmiques. Amb les MSQ de tipus Cioslowsky i, sobretot, les de tipus Coulomb, els màxims són més suaus, i el decreixement de la funció no és tan abrupte. També, la comparació de diversos mapes de semblança fets amb MSQ de tipus encobriment i diferents esquemes de càlcul EASA mostra, en línies generals, que els resultats obtinguts amb les diverses aproximacions coincideixen força.

En general, els mapes de semblança desenvolupats indiquen que les diverses MSQ i aproximacions utilitzades condueixen a resultats qualitativament equivalents, tot i que siguin quantitativament diferents. El més remarcable és que, en tots els casos, els màxims en la hipersuperfície de semblança apareixen en les posicions en què se superposen dos àtoms, tot i que és per les MSQ de tipus encobriment on aquest efecte és més acusat.

Bibliografia

1. R.CARBÓ, L.LEYDA, M.ARNAU. *Int. J. Quantum Chem.*, 1980, 17, 1185
2. R.CARBÓ, LL.DOMINGO. *Int. J. Quantum. Chem.*, 1987, 23, 517
3. E. BESALÚ. Tesi doctoral (Institut de Química Computacional, Universitat de Girona, 1996)
4. J.CIOSLOWSKI, E.D.FLEISCHMANN, J. AM. Chem. Soc., 1991, 113, 64
5. P. CONSTANS, R. CARBÓ, J. CHEM. Inf. Comput. Sci., 1995, 35, 1046-1053
6. P. CONSTANS, LL. AMAT, X. FRADERA, R. CARBO, "Quantum Molecular Similarity Measures (QMSM) and Atomic Shell Approximation (ASA)", a *Proceedings of the 2nd. Girona Seminar on Molecular Similarity*, juliol 1995, R.Carbó, P.G.Mezcy (ed.), *Advances in Molecular Similarity*. Vol 1, JAI PRESS INC. Greenwich (Conn.), en premsa.

7. LL. AMAT, E. BESALÚ, R. CARBÓ, MolSimil-96 2.0 (Institut de Química Computacional, Universitat de Girona, 1996)
8. M. BORN, J. R. OPENHEIMER. *Annln. Phys.*, 1927, 84 , 457
9. P. CONSTANS, LL. AMAT, R. CARBÓ, *Scientia Gerundensis*, en premsa.
10. R. CARBÓ, E. BESALÚ, LL. AMAT, i X. FRADERA. "Quantum Molecular Similarity Measures: Concepts, Definitons and Applications", a *Proceedings of the 2nd. Girona Seminar on Molecular Similarity*, juliol 1995, R.Carbo, P.G.Mezey (ed.) *Advances in Molecular Similarity*, Vol. 1, JAI PRESS INC. Greenwich (Conn.), en premsa.
11. AMPAC 5.0, 1994 Semichem, 7128 Summit, Shawnee, KS 66216.D.A.
12. DEWAR, M.J.S., ZOEBISCH, E.G., HEALY, E.F. and STEWART, J.J.P. ,*J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 3902