

Tesi doctoral presentada per En/Na

David CASANOVA I CASAS

amb el títol

**"Mesures de forma i simetria en química:
algorismes i aplicaciones"**

per a l'obtenció del títol de Doctor/a en

QUÍMICA

Barcelona, 28 de juny del 2006.

Facultat de Química
Departament de Química Inorgànica



UNIVERSITAT DE BARCELONA



1. MESURES DE SEMBLANÇA I DISSEMBLANÇA

1. Definició de les mesures de semblança i dissemblança

Si es realitza un recull bibliogràfic dels estudis que tracten de quantificar les propietats de forma i de simetria dels objectes associats a entitats moleculars, apareix una gran diversitat de funcions matemàtiques que representen aproximacions alternatives a la descripció d'aquestes propietats. La poca unitat entre aquests treballs, així com l'aparent manca de relació entre ells, poden portar a una certa desorientació i confusió. En aquest sentit, sembla necessària la introducció d'una classificació, el més general possible, que ajudi a interpretar la informació que pot aportar cadascuna d'elles, que doni una idea de quines funcions poden ser de més utilitat segons les característiques que interressi estudiar i que serveixi d'indicació de com es pot relacionar i/o comparar la informació provinent de les diferents aproximacions. Per fer-ho caldrà definir el marc general que permeti unificar les diferents eines aparegudes a la literatura a l'hora de quantificar algunes de les propietats que defineixen un objecte, com ara el contingut de forma, simetria o quiralitat. Aquest marc haurà de tenir en compte les definicions prèvies referents a les eines matemàtiques i a les seves propietats, així com les classificacions, més o menys exhaustives, que han estructurat el conjunt de funcions existents en cada moment. Històricament els estudis dins aquest àmbit s'han centrat en la cerca de funcions per mesurar, de manera contínua, la quiralitat dels objectes. Això fa que la majoria de les definicions de les funcions emprades estiguin centrades en les idees de quiralitat o aquiralitat dels objectes. Aquest ha estat un element clau en el desenvolupament dels diferents objectes matemàtics que, amb més o menys èxit, han recollit i han intentat estendre el treball realitzat per Guye^[1] l'any 1890, en què es defineix la primera funció que tracta de quantificar la quiralitat d'una estructura.

Estenent la definició de *grau de quiralitat* d'un objecte introduïda per Buda, Heyde i Mislow,^[2] es pot definir el *grau de semblança* d'un objecte X respecte un objecte de referència X' per la funció real, contínua i definida no negativa que val 1 en el cas en què els dos objectes siguin idèntics i 0 en el cas de dissemblança total. De manera anàloga es pot descriure el *grau de dissemblança* per la funció real, contínua i definida no negativa que val 0

en el cas en què els dos objectes siguin idèntics i 1 en el cas de dissemblança total (figura 1.1). Aquestes definicions pretenen recollir la idea de complementarietat entre semblança i dissemblança: en el fons, ambdues propietats aporten la mateixa informació, tot i que des d'un punt de vista diferent.

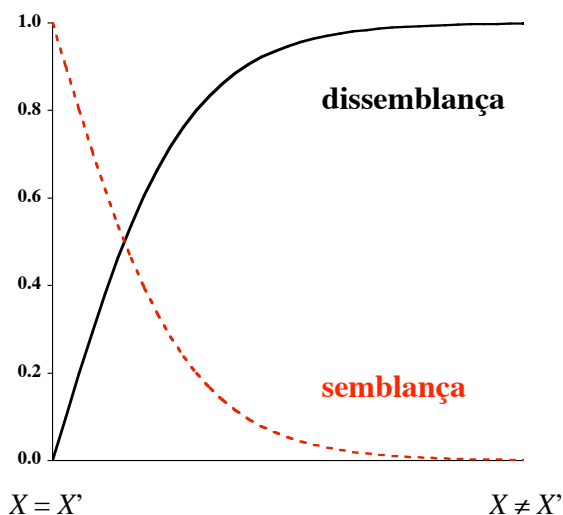


Figura 1.1. Representació de dues possibles funcions que descriuen el grau de semblança (línia discontinua) i el grau de dissemblança (línia contínua) entre X i X' .

El grau de semblança (dissemblança) porta a introduir les *mesures de semblança* (*dissemblança*) com aquelles que quantifiquen les propietats de forma, simetria, etc. segons la propietat que escollida per comparar l'objecte problema amb el de referència. A partir del grau de semblança (dissemblança) direm que un objecte X (independentment de que es tracti d'un objecte real o fictici) té una determinada forma o simetria, si la seva mesura de semblança respecte l'objecte de referència X' és màxima o si la mesura de dissemblança és mínima i per tant zero, ja que les mesures estan definides com a no negatives. El fet que les mesures estiguin definides com a no negatives apareix de manera natural pel fet de reflectir el contingut d'una certa propietat dels objectes. Així un objecte X conté en més o menys grau una propietat (de forma o simetria) i per tant, aquest contingut ha de poder ser expressat a partir d'una funció que només pren valors positius. Històricament^[2] aquesta definició estava lligada al fet que s'havia demostrat^[3] que qualsevol parella d'objectes quirals en tres o més dimensions pot estar quiralment connectada, o sigui, que es pot passar d'un dels enantiòmers a l'altre, i de forma contínua, sense necessitat de passar per cap intermedi aquiral, cosa que no permet cap canvi de signe en la funció corresponent a la mesura de quiralitat.

En aquest treball es proposa definir el conjunt de funcions que descriuen les propietats de forma, simetria i quiralitat com a mesures de semblança (dissemblança) pel fet que, en general, les eines matemàtiques emprades per a la quantificació de les diferents propietats aquí estudiades es basen en la comparació de l'objecte problema amb un objecte de referència. Tot i això, les mesures de semblança (dissemblança) no estan restringides a la comparació de dos objectes, sinó que la seva definició és prou general com per incloure funcions que no necessitin una estructura de referència per tal de quantificar el grau de semblança (dissemblança) referida a una certa propietat de l'objecte.

Moltes vegades, per comoditat, es farà referència al conjunt de mesures de semblança o dissemblança de forma genèrica com a *mesures*, donant per suposat que s'està parlant de semblança o dissemblança, i, en general, només es mencionaran explícitament com a mesures de semblança o dissemblança quan es volgui fer alguna distinció entre elles.

2. Mesures i Índexs

Tot i que hi ha alguns treballs a la bibliografia que distingeixen entre el terme *mesura* i el terme *índex*, en general, en la quantificació de les propietats de semblança/dissemblança, aquests dos termes s'usen indistintament.

Una bona manera de fixar un significat matemàtic a aquests dos termes és prenent la terminologia utilitzada en els treballs de Carbó i col·laboradors dins la teoria de la semblança quàntica molecular (veure més endavant).^[4] Tenint en compte aquesta nomenclatura, s'haurien de considerar com a mesures de semblança (o dissemblança) a totes aquelles funcions matemàtiques que comparen un objecte problema amb un objecte de referència, mentre que els índexs de semblança (o dissemblança) són manipulacions matemàtiques de les mesures. Per definició, el valor d'un índex ha d'estar comprès entre 0 i 1, indicant el valor mínim i màxim de semblança, respectivament (o màxim i mínim si es tracta d'un índex de dissemblança). Així que, en general, els índexs són funcions matemàtiques que hauran d'estar subjectes a algun tipus de normalització, mentre que el terme *mesura* es referirà simplement a funcions definides no negatives.

Tot i que aquesta és una manera coherent d'emprar la terminologia de les propietats de semblança (o dissemblança), per les eines que s'estudien al llarg d'aquest treball es mantindrà la paraula (mesura o índex) que els diferents autors han utilitzat per a cadascuna de les funcions, encara que no es compleixin els requeriments indicats en aquest apartat.

3. Classificació general de les mesures

La primera distinció que caldria fer dins el conjunt de mesures, és la distinció que ja apareix o que sembla inherent a la seva definició. Així, caldrà distingir entre *mesures de semblança* i *mesures de dissemblança*, o el que és el mateix, entre aquelles mesures que pretenen respondre a la pregunta de quant semblants són dues estructures o objectes, o general, amb quin grau un objecte conté una determinada propietat (*mesures de semblança*), i aquelles que intenten respondre a la pregunta de quant diferents són dos objectes, o en general, amb quin grau l'objecte es troba allunyat d'una determinada propietat (*mesures de dissemblança*). Aquesta diferència és molt subtil, ja que, en molts casos, bàsicament es tracta d'una qüestió formal i que simplement repercuteix sobre l'escala utilitzada per descriure el grau de la mesura. De totes maneres, per qüestions històriques, les mesures de dissemblança han estat molt més emprades, ja que, com s'ha dit, les primeres mesures es referien a la quiralitat, cosa que va fer que de manera natural les funcions que apareixeren foren totes funcions de dissemblança, en què l'absència de quiralitat (aquiralitat) corresponia a un valor zero de la mesura.

Una de les classificacions que es pot fer del conjunt de mesures es refereix al tipus d'objecte sobre el qual es realitza la mesura. Així, es poden definir les *mesures geomètriques* o les *mesures físiques*. Les primeres estudien les propietats de la geometria molecular, i només tenen en compte característiques associades a la forma de l'objecte, ja sigui el volum, la posició dels nuclis en l'estructura, etc. Les segones se centren en la comparació d'alguna de les propietats físiques pròpies de les entitats moleculars, ja sigui la densitat màssica, la distribució electrònica, la distribució d'energia electrostàtica del sistema,...

Les mesures geomètriques també es poden classificar segons un criteri de dimensionalitat.^[5] Així, s'anomenen *mesures equidimensionals* aquelles en què la dimensió de

l'espai, que generalment serà 2 o 3, és igual a la dimensió dels elements del conjunt $\{U_i\}$ que defineix l'objecte estudiat. Si la dimensió dels elements de l'objecte és inferior a la dimensió de l'espai es diu que es tracta d'una *mesura subdimensional*.

Un altre nivell de classificació és aquell que se centra en quina és la relació entre els dos objectes a comparar. Així, quan s'estiguin estudiant les semblances (o dissemblances) de dos objectes diferents es parlarà de *mesures de forma*, mentre que si el que s'estudien són les propietats de simetria de l'objecte en qüestió, es parlarà de *mesures de simetria*. Dins les mesures de simetria es poden considerar dos tipus diferents de mesures. Les *mesures de desviació d'una simetria*, en les que es compara l'objecte amb un objecte de referència que conté la simetria desitjada; o les *mesures respecte una operació de simetria*, en què la mesura compara un objecte amb l'objecte resultant d'aplicar-li una operació de simetria.

Un cas molt rellevant dins les mesures de simetria, i que, com ja s'ha indicat, històricament ha jugat un paper molt important en el desenvolupament del conjunt de mesures, són les *mesures de quiralitat*. Per a aquest tipus de mesures, s'han utilitzat tant funcions que quantifiquen la desviació de l'objecte d'una referència aquiral, com funcions que mesuren la separació existent entre els dos enantiòmers de l'objecte. Des del treball fet per Buda i Mislow,^[2] aquestes dues classes de mesures de quiralitat han estat definides com a *mesures del primer tipus* i *mesures del segon tipus*, respectivament. En aquest treball es pretén conservar aquesta nomenclatura i ampliar-la al conjunt de mesures de simetria.

Val a dir que moltes de les funcions que tradicionalment s'han emprat en la mesura de la quiralitat d'un objecte es podrien estendre, amb les modificacions necessàries per cada cas, com a funcions de mesura respecte una certa forma o simetria.

També es pot introduir un altre nivell de classificació de les mesures; aquest referit a si l'objecte en qüestió es troba definit de manera discreta (generalment a partir d'un conjunt de punts corresponents als vèrtexs de l'estructura), o de manera contínua (ja sigui per una funció, un volum, etc). D'aquesta manera es parla de *mesures discretes* o de *mesures no discretes*, respectivament. Aquí s'evita utilitzar la paraula contínua/es per descriure les segones, ja que podria portar a confusions amb l'ús que es fa de la paraula contínua en la bibliografia, com per exemple en les mesures d'Avnir et al. (anomenades Mesures Contínues de Simetria,^[6] de

Quiralitat^[7] i de Forma^[8]) en què, tot i que l'objecte que tracta es troba descrit de manera discreta, es defineixen com a contínues en el sentit d'utilitzar una escala *contínua* de valors reals no negatius per la definició de les propietats geomètriques. Aquest últim nivell de classificació se centra bàsicament en una qüestió tècnica, cosa que farà, en general, que l'expressió utilitzada per definir la mesura estigui associada a un sumatori (*mesures discretes*) o a una integral d'alguna funció relacionada amb l'objecte (*mesures no discretes*).

En la unificació feta per Weinberg i Mislow^[9] de les mesures de quiralitat es fa una distinció inicial entre les mesures de quiralitat basades en la comparació de l'objecte amb un objecte de referència (ja sigui la imatge especular de X o un objecte aquiral), que ells anomenen *mesures de quiralitat basades en la congruència* i les *mesures de quiralitat basades en la resolució*, referides a la definició de Mezey^[10] de l'*índex de quiralitat*. Des del punt de vista del treball que aquí es presenta, aquesta distinció entre mesures no sembla adient. Primerament val a dir que les mesures de resolució, tal i com han estat definides per Mezey, no compleixen una de les característiques principals en la definició de les mesures de semblança o dissemblança, ja que la seva expressió no és una funció contínua i, per tant, estrictament no es pot considerar una mesura de quiralitat. A més, deixant de banda el fet que l'índex de Mezey no s'hauria de considerar estrictament com a una mesura, també cal dir, tal i com s'indica al treball de Mislow,^[2] que aquest es podria considerar com dins aquelles que comparen l'objecte amb una referència aquiral (primer tipus), on l'estructura aquiral de referència seria aquella que descriu l'*índex de quiralitat* (veure la descripció feta més endavant de les mesures de Mezey).

En el treball dut a terme per Weinberg i Mislow^[9] l'any 1995 es pretenia unificar el conjunt de mesures de quiralitat existents a partir de la definició d'una funció matemàtica prou general com per incloure-les a totes. Tot i que la seva definició es basa en mesures de dissemblança per a l'estudi de la quiralitat, aquesta es pot estendre al conjunt de mesures de forma i simetria, i per tant aquí se seguiran els mateixos passos per tal de definir de manera general les funcions de mesura. Es veurà com de la seva definició se'n desprenen les diferents classificacions que s'han indicat, que sorgeixen de manera natural segons quina sigui l'elecció dels diferents termes que defineixen les funcions de les mesures.

Per tal de mesurar el grau de semblança o dissemblança entre dos objectes X i X' , on X' pot ser una forma de referència qualsevol o associada a una certa simetria (tant si es descriu a partir de les mesures de simetria del primer o del segon tipus), s'introdueix la *funció de similitud/discriminació* $d(x, x')$, que es defineix sobre el conjunt $X \otimes X'$ i que indica com d'aprop (*funció de similitud* per les mesures de semblança) o lluny (*funció de discriminació* per les mesures de dissemblança) es troben els conjunts $x \in X$ i $x' \in X'$ (on x i x' són el conjunt de variables que defineixen X i X' , respectivament). En general, per a les mesures de dissemblança, es pren una distància euclidiana entre x i x' tot i que es poden utilitzar altres tipus de distàncies. Per a les mesures de semblança s'utilitzen funcions del tipus producte escalar generalitzat o expressions que resulten d'alguna transformació de la distància entre X i X' . Evidentment, aquesta funció dependrà paramètricament de quina sigui la relació espacial entre X i X' .

Per a una determinada disposició relativa de X i X' , definida pel conjunt de paràmetres $\{a_i\}$ (que poden incloure termes de translació i rotació, així com paràmetres referents a la mida relativa d'ambdós objectes), la relació de proximitat o desviació de $x \in X$ respecte $x' \in X'$ s'assigna a partir de la funció $g(x; \mathbf{a})$ que es descriu com l'optimització de $d(x, x')$ segons les possibles eleccions del conjunt $x' \in X'$ (o equivalentment, dels paràmetres $\{a_i\}$ representats pel vector \mathbf{a}).

$$g(x; \mathbf{q}) = \mathbf{opt}_{x' \in X'} \{d(x, x')\} \quad (1.1)$$

on **opt** es correspondrà al límit superior en el cas de mesures de semblança i al límit inferior per mesures de dissemblança. A partir de la definició de $g(x; \mathbf{a})$, es defineix, de manera general, la distància o proximitat d'ordre p entre X i X' com a:

$$G_p(\mathbf{q}) = \left[\frac{\int_{\Omega} \omega(x) g^p(x; \mathbf{q}) dx}{\int_{\Omega} \omega(x) dx} \right]^{1/p} \quad (1.2)$$

on $\omega(x)$ és una funció de ponderació i Ω representa l'espai corresponent al conjunt de variables x .

El denominador de l'equació 1.2 és una mesura de la norma del conjunt X , ja sigui el volum o l'àrea si $\omega(x) = 1$; la massa, si $\omega(x)$ és la densitat; el número d'electrons si $\omega(x)$ és la densitat electrònica, etc. El numerador és la norma $\|g(x; \mathbf{q})\|_p$ de la funció $g(x; \mathbf{q})$. L'expressió de l'equació 1.2 pretén ser el més general possible, i és igualment aplicable a objectes continus o discrets. Les estructures discretes Q , descrites com $Q = \{x_i | i \in N\}$ on N representa un conjunt finit o infinit d'enters, poden definir-se dins el marc de les funcions contínues a partir d'una funció de pesos discreta, $\omega(x)$, representada com una suma de pesos de la forma:

$$\omega(x) = \sum_{i \in N} \omega_i \delta(x - x_i) \quad (1.3)$$

on δ és la funció delta de Dirac. Si se substitueix aquesta expressió en l'equació general de les mesures (equació 1.2) s'obté la forma general que prenen les mesures pel cas d'objectes discrets.

$$G_p(\mathbf{q}) = \left[\frac{\sum_{i \in N} \omega_i g^p(x_i; \mathbf{q})}{\sum_{i \in N} \omega_i} \right]^{1/p} \quad (1.4)$$

La funció $G_p(\mathbf{a})$ no pot ser utilitzada de forma directa com a mesura de semblança o dissemblança sense la prèvia elecció adient del conjunt de paràmetres \mathbf{a} . A la literatura apareixen dues formes d'elecció. La primera es basa en l'optimització de $G_p(\mathbf{a})$ respecte \mathbf{a} , i és el mètode més habitual. Aquest tipus de mesures s'anomenen *mesures optimitzades*.

$$\chi_{opt} = \underset{\mathbf{q}}{opt} \{G_p(\mathbf{q})\} \quad (1.5)$$

Una altra aproximació és la selecció d'un conjunt $\{\mathbf{q}_s | s \in S\}$ de diferents disposicions \mathbf{a}_s entre X i X' segons, per exemple, les propietats de simetria esperades de X . Aquí es defineix la mesura com a producte del conjunt de $G_p(\mathbf{a})$ segons les disposicions \mathbf{a}_s . En aquest cas les anomenarem *mesures factoritzades*.

$$\chi_{fac} = \prod_{s \in S} G_p(\mathbf{q}) \quad (1.6)$$

4. Antecedents històrics: mesures de quiralitat

Com s'ha dit, les mesures de quiralitat han estat molt importants en l'aparició de funcions que tracten de quantificar de manera contínua les propietats de forma i simetria dels compostos químics. Segurament els primers intents d'introduir una funció capaç de quantificar aquestes propietats fou en la cerca per obtenir un paràmetre per prendre nota de propietats moleculars associades a la quiralitat estructural, com la capacitat de fer girar el pla de vibració de la llum polaritzada (activitat òptica), el dicroïsm circular o en les relacions estructura-activitat dels fàrmacs quirals.

Al 1890 Guey^[1] va introduir el que sembla va ser la primera funció algebraica per tal de correlacionar una propietat pseudoescalar, la rotació òptica, amb l'estructura molecular d'un antípoda òptic. Apropiadament anomenat *producte d'assimetria*, aquest va ser el primer exemple d'una funció de quiralitat en química.

A partir d'aquest moment, les diferents funcions emprades per quantificar, en certa manera, la quiralitat d'un objecte, partiren (i parteixen) de la idea del *grau de quiralitat*.^[2] Aquest concepte és el que permet passar de la idea de la quiralitat com a propietat dual (un objecte és quiral o no ho és), a poder descriure la quiralitat d'una manera contínua i per tant quantificable numèricament entre un valor màxim i un valor mínim que es corresponguin a les situacions de màxima i mínima quiralitat, respectivament. D'aquesta manera, una estructura aquiral hauria de portar a un grau de quiralitat nul, això va fer que històricament es definissin les mesures de quiralitat com a mesures de dissemblança. El grau de quiralitat es defineix com el valor d'una funció real contínua que val zero si, i només si, l'objecte és aquiral.^[11] Qualsevol funció que no és capaç de satisfer aquesta condició *sine qua non* no es pot considerar una mesura de quiralitat. El grau de quiralitat és la mesura d'una quantitat absoluta, i per tant el seu valor serà el mateix per als dos enantiòmers de l'objecte mesurat. A més, de la mateixa manera que les mesures de simetria per als conjunts convexos, el grau de quiralitat de figures geomètriques hauria de ser també invariant sota les transformacions que deixen invariant la forma dels objectes, perquè la quiralitat d'aquests objectes es mesura segons la seva forma i no segons la mida.

La manera com es classificaren les funcions que quantifiquen la quiralitat és molt important a l'hora d'estructurar el conjunt de mesures existents actualment, i com ja s'ha

indicat en l'apartat corresponent a la classificació general de les mesures, la classificació que tradicionalment s'ha fet de les mesures de quiralitat respon a quina és l'elecció de l'estructura de referència a partir de la qual es mesura el grau de quiralitat. Així, les mesures de quiralitat es classifiquen en:

- (i) Aquelles en què el grau de quiralitat expressa de quina manera un objecte quiral difereix d'un objecte de referència aquiral. En aquest cas es pot dir que el que es mesura és la *desviació respecte l'aquiralitat*. També se les anomena mesures de quiralitat del primer tipus.
- (ii) Aquelles en les que s'expressa en quin grau difereixen dos enantiomorfs entre ells. Aquestes mesures es basen en la no superposició dels dos enantiomorfs, cosa que fa que també se les anomeni *mesures de superposició*. També se les anomena mesures de quiralitat del segon tipus.

En les mesures de quiralitat del primer tipus, la pregunta s'intenta respondre és: com de diferents són l'estructura quiral i una certa estructura aquiral de referència? Pel segon tipus la pregunta és quina és la diferència entre els dos enantiòmers.

5. Recull de mesures de semblança i/o dissemblança

Seguidament es presenta un recull de mesures de forma, simetria i quiralitat, sense entrar molt a fons en els detalls característics de cadascuna, però si introduint-ne les propietats més destacables. Aquest no pretén ser un recull exhaustiu de totes les mesures aparegudes, però és una mostra prou àmplia com per fer-se una idea de quines són les funcions que s'han utilitzat i s'utilitzen en la quantificació de les propietats de forma i simetria.

Les mesures recollides es presenten segons si són mesures de les propietats de simetria o de forma. D'aquesta manera primer es mostra un conjunt de mesures de simetria classificades segons si aquestes són mesures de desviació respecte una estructura simètrica (mesures del primer tipus) o mesures de la no superposició entre l'estructura i l'estructura transformada (mesures del segon tipus). Seguidament es presenta un conjunt de mesures de forma. Dins el conjunt de mesures de simetria s'han inclòs aquelles mesures que fan

referència específica a les propietats de quiralitat, i que de fet són majoritàries per les raons històriques que ja s'han indicat. En moltes de les mesures que es presenten s'ha intentat adaptar la nomenclatura corresponent a la que s'utilitzarà al llarg de tot el treball. En els casos que els elements necessaris siguin específics de la mesura en concret, s'ha decidit conservar la nomenclatura utilitzada en els treballs originals.

Finalment es farà un breu comentari sobre els *índexs topològics*, que tot i que no són l'objectiu d'aquest treball, es vol deixar pal·lesa la seva importància en l'estudi de les propietats moleculars.

5.1 Mesures de les propietats de simetria

A la bibliografia hi ha un nombre molt important de mesures dedicades a la quantificació de les propietats de simetria. Dins aquestes mesures són molt abundants aquelles que procuren mesurar el grau de quiralitat molecular. A continuació es presenten algunes d'aquestes mesures.

5.1.1 Mesures de desviació respecte l'estructura simètrica o respecte l'aquiralitat (mesures del primer tipus)

5.1.1.1 Producte Geomètric de Quiralitat (model de Guye)

Per tal de definir una mesura de quiralitat, Guye introduí una equació per relacionar la rotació òptica en molècules orgàniques amb els paràmetres (κ) associats als lligands units al carboni asimètric. D'aquesta manera definí *el producte de quiralitat* P d'un esquelet tetraèdric, per al qual els angles d'enllaç es corresponen als del tetraedre regular, a partir de l'equació:

$$P(l) = c \prod_{i>j}^{1-4} (l_i - l_j) \quad (1.7)$$

on c és una constant relacionada amb l'angle α del tetraedre (equació 1.8) i l_1, l_2, l_3 i l_4 són les distàncies de l'àtom central als quatre vèrtexs.

$$c = \left[\frac{1}{4} \sin\left(\frac{\alpha}{2}\right) \right]^6 \xrightarrow{\alpha=104.9} c \approx 6.06 \cdot 10^{-5} \quad (1.8)$$

$P(l)$ és una funció geomètrica que s'anul·la quan el tetraedre és simètric. Els productes geomètrics de quiralitat com aquest es troben en total acord amb la teoria de Ruch,^[12] que, per tal de definir la quiralitat molecular, es basa en la classificació per classes del conjunt de lligands units a un àtom central.

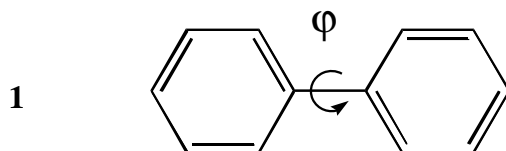
El cas més senzill es correspon al càlcul del producte de quiralitat $P(l)$ per a triangles (equació 1.9), on l_1, l_2, l_3 , són les longituds de les arestes del triangle i on no és necessària cap restricció. Així, l'equació 1.9 serveix per tots els triangles possibles.

$$P(l) = (l_1 - l_2)(l_2 - l_3)(l_3 - l_1) \quad (1.9)$$

Si dividim aquesta expressió pel producte $l_1 \cdot l_2 \cdot l_3$, obtenim una funció adimensional i compresa dins l'interval $[-1, 1]$, que ens serveix com a funció de mesura de quiralitat. El valor absolut d'aquesta expressió ens indica el grau de quiralitat.

$$\chi(l) = \left(1 - \frac{l_2}{l_1}\right) \left(1 - \frac{l_3}{l_2}\right) \left(1 - \frac{l_1}{l_3}\right) \quad (1.10)$$

Per una banda, la formulació del model de Gbye fa que aquest sigui un mètode senzill i molt intuïtiu a l'hora d'assignar diferents graus de quiralitat a centres quirals en molècules orgàniques. Per altra banda, aquest és un mètode pensat per a l'estudi de la quiralitat de molècules orgàniques amb un carboni asimètric, però no sembla evident la seva generalització a l'estudi de qualsevol estructura o entitat molecular. Fins i tot no sembla evident la seva generalització per a molècules orgàniques amb més d'un centre quiral. Tampoc sembla que sigui una eina adient per mesurar el grau de quiralitat d'aquells compostos que presentin atropoisomeria, com la molècula de difenil (**1**).



Tal i com Guye definí el seu mètode, la forma de la funció que ens descriu el grau de quiralitat serà diferent per a diferents tipus d'estructures, cosa que fa que aquest mètode no sigui del tot atractiu.

5.1.1.2 Coordenades de Simetria (Murray-Rust et al.)

Aquest mètode va ser introduït per Murray-Rust, Bürgi i Dunitz a finals dels anys setanta.^[13, 14] En aquesta mesura de la quiralitat molecular, una certa configuració nuclear es representa com a un punt en un espai multidimensional definit per un conjunt de coordenades de simetria $\{S_i\}$ definides a partir de l'estructura de referència amb més simetria. Les coordenades del punt que representa una determinada estructura estan determinades pels desplaçaments al llarg de $\{S_i\}$, que es corresponen a diferents combinacions lineals de les coordenades internes segons les representacions irreductibles del grup puntual G de l'estructura de referència. L'origen de coordenades d'aquest espai multidimensional representa l'estructura de referència; d'aquesta manera, la magnitud dels desplaçaments S_i , serveix com a base per la quantificació del grau de distorsió de l'estructura respecte l'estructura de referència.

Com exemple senzill de la utilització d'aquest mètode, es realitza l'estimació del grau de quiralitat 2D per a un triangle. En aquest cas, les coordenades internes que defineixen l'estructura problema són els tres angles entre les arestes (α , β i γ). El grup de simetria de l'estructura de referència aquiral és $G = D_3$ i les coordenades internes es transformen com a $A_1 + E$. Les tres coordenades de simetria que se'n deriven es poden obtenir amb els mètodes estàndard, que porten a les expressions de les equacions 1.11-1.13.

$$S_1(A_1) = \frac{1}{\sqrt{3}}(\Delta\alpha + \Delta\beta + \Delta\gamma) \quad (1.11)$$

$$S_{2a}(E) = \frac{1}{\sqrt{6}}(2\Delta\gamma - \Delta\alpha - \Delta\beta) \quad (1.12)$$

$$S_{2b}(E) = \frac{1}{\sqrt{2}}(\Delta\beta - \Delta\alpha) \quad (1.13)$$

Δ es refereix a la desviació respecte els valors de referència (de l'estructura aquiral, aquí el triangle equilàter). En la representació A_1 les desviacions positives i negatives es cancel·len. D'aquesta manera, els dos termes que representen l'espai de conformació del conjunt de triangles es corresponen a les representacions E.

El grau de quiralitat d'un triangle es defineix a partir de la distància més curta, en l'espai definit per $\{S_i\}$, de l'estructura a un dels triangles isòsceles (aquiral).

La forma com Murray-Rust et al. definiren el seu mètode basat en les coordenades de simetria sembla ser una manera intel·ligent i prou general per descriure el grau de quiralitat. No sembla difícil estendre la seva mesura a qualsevol estructura. La idea de fons de Murray-Rust et al. és un canvi de base de les coordenades que defineixen la nostra estructura per tal d'utilitzar unes coordenades relacionades amb les propietats de simetria (i quiralitat) de l'estructura. Tot i que aquestes mesures foren introduïdes per a l'estudi de les propietats de quiralitat, la seva definició fa que es puguin considerar una mesura de les propietats de simetria en general.

Només hi ha un detall que no sembla quedar massa clar en la definició de les coordenades de simetria, i són les unitats que s'han d'emprar en el seu càlcul. Els valors resultants de les expressions 1.11-1.13 dependran fortament de quines siguin aquestes.

5.1.1.3 Índex de quiralitat de Mezey

El mètode de Mezey^[10] per mesurar la quiralitat es basa en la seva aproximació en l'anàlisi de la forma molecular.^[15] En aquest es representen les formes moleculars a partir de corbes tancades en el pla (corbes de Jordan^[16]) les quals s'omplen, amb diferents graus de resolució, amb un conjunt de n -cel·les (figura 1.2). Mezey demostrà que per a cada corba aquiral existeix un nivell crític de resolució definit per un número finit de cel·les, n_0 , anomenat *índex de quiralitat*, per sobre del qual totes les xarxes formades per les cel·les que omplen la corba són quirals. Així, l'índex de quiralitat esdevé una mesura inversa de la quiralitat de la forma, ja que com més pronunciada sigui la quiralitat de la corba, inferior serà el nivell mínim de resolució i, per tant, el valor n_0 serà més petit.

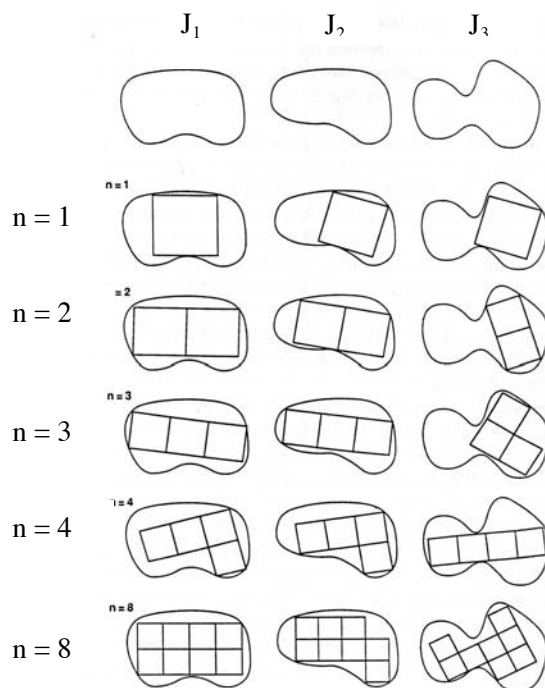


Figura 1.2. Alguns exemples de corbes de Jordan per a les quals es representen les xarxes corresponents a diferents graus de resolució ($n = 1, 2, 3, 4, 8$).

El grau de quiralitat de la corba J es defineix com:

$$\chi(J) = \frac{1}{n_0 - 3} \quad (1.14)$$

Els límits de l'índex de quiralitat estant ben definits. El valor més gran de n_0 es correspon a $n_0 = \infty$, i només s'obté pel cas en què la corba de Jordan sigui aquiral. El límit inferior de n_0 és 4, que es correspon al perímetre J_4 amb simetria C_{2v} .

Aquesta mesura és diferent a la resta de mesures analitzades aquí, ja que n_0 només pot tenir valors enters, cosa que fa que la funció $\chi(J)$ no sigui contínua. Per tant, recordant la definició donada de les mesures de semblança i dissemblança, estrictament, no es pot considerar l'índex de quiralitat de Mezey com a mesura de quiralitat.

Un dels problemes que presenta el mètode de Mezey és el fet que n_0 és, en principi, desconegut. L'obtenció del seu valor requereix de moltes proves i generalment s'ha d'optar per fixar un límit superior de n_0 per sobre del qual es considera que la forma és aquiral. Aquest fet pot ser realment crític per l'aplicació d'aquest mètode a l'estudi de les propietats d'estructures químiques. A més d'això, no s'ha d'oblidar que cal definir les estructures a

partir de l'assignació d'una corba de Jordan, cosa que no sembla ni molt menys evident. L'obtenció de les superfícies necessàries per descriure objectes tridimensionals serà tan o més complicada.

Deixant de banda aquests problemes purament tècnics, l'índex de Mezey és poc intuïtiu i difícilment generalitzable a qualsevol tipus d'estructura.

5.1.1.4 Mesures de quiralitat d'Avnir i Meyer

En aquest mètode, introduït per Avnir i col·laboradors a principis dels anys 90,^[11] s'associa la pèrdua d'aquiralitat d'una estructura respecte la geometria aquiral al desplaçament del centre molecular respecte el centre de l'estructura de referència. Per aquest motiu es defineix el centre molecular en termes de les coordenades atòmiques (equació 1.15),

$$\mathbf{q}_c = \frac{\sum_k \omega_k \mathbf{q}_k}{\sum_k \omega_k} \quad (1.15)$$

on $\{\mathbf{q}_k\}$ és el conjunt de coordenades atòmiques que defineixen l'estructura i ω_k es correspon a algun paràmetre atòmic, com pot ser el volum atòmic, el radi, la massa, la càrrega, ... Si el que es considera és la forma molecular, una bona elecció pot ser el volum atòmic.

D'aquesta manera es considera el centre molecular de la molècula de referència (aquiral), O_o i es compara amb la posició del centre de la molècula que estudiada, O_n . Els passos que se segueixen per calcular d'aquesta mesura són:

- 1) Se substitueix una de les posicions de l'estructura de referència (aquiral), per tal d'obtenir la molècula problema.
- 2) Es calcula la nova posició del centre molecular, O_n .
- 3) Es mesuren la distància entre els dos centres (l_d) i l'angle que formen els vectors que tenen com a origen l'àtom quiral i com a extrem O_o i O_n respectivament.
- 4) Es defineix la mesura de quiralitat com $\chi = 100 \cdot l_d \theta$, on l_d s'expressa en Angstroms i θ en radians.

Aquest procediment és el que apareix a la figura 1.3. La substitució d'un dels hidrògens per un heteroàtom o un grup funcional fa que el carboni passi a ser un centre quirals. Així, la mesura d'Avnir i Meier és un intent de quantificar la variació en la posició del centre molecular com una mesura de la quiralitat.

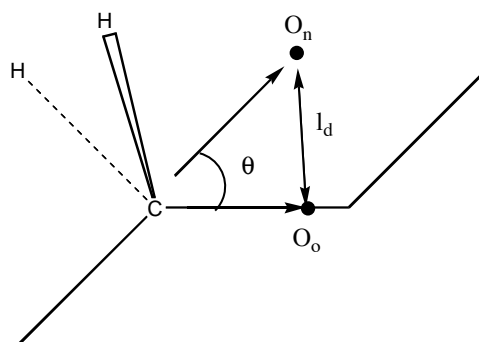


Figura 1.3. Esquema corresponent al procediment seguit en el càlcul de la mesura de quiralitat d'Avnir i Meyer.

Un exemple senzill d'aquest mètode és la mesura del grau de quiralitat per d'un clorofluoriodometà (figura 1.4).

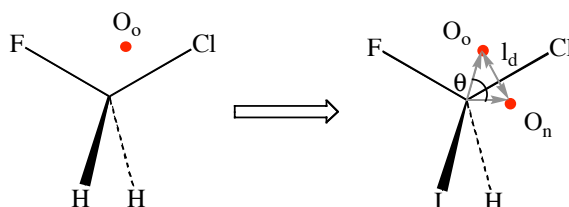


Figura 1.4. El grau de quiralitat del CHFCII , es pot mesurar a partir del canvi de posició del centre molecular respecte la molècula CH_2FCI .

El mètode d'Avnir i Meyer presenta certs avantatges, bàsicament la manera senzilla com es defineix el grau de quiralitat, que fa que el seu càlcul sigui també senzill. Per altra banda, aquesta mesura és útil per a centres quirals, però no sembla generalitzable a qualsevol tipus d'estructura. De l'exemple de la figura 1.4 s'intueix un dels problemes d'aquesta mesura: el grau de quiralitat de la molècula varia segons quina la molècula aquiral amb la que es compara, ja que s'obtenen diferents punts O_o .

Un dels punts poc atractius de la definició d'aquesta mesura són les seves unitats ($\text{\AA}\cdot\text{rad}$). Aquestes són poc intuïtives, i seria més adient una expressió adimensional.

5.1.1.5 Mesures de quiralitat de Hel-Or, Peleg, Zabrodsky i Avnir

La base del mètode descrit per Hel-Or i col·laboradors^[17, 18] en la mesura de la quiralitat per a objectes bidimensionals està en el diferent comportament entre els objectes quirals i els aquirals sota rotacions dins el pla que defineix l'objecte. En el seu treball, Hel-Or et al. parlen del que ells anomenen *quiralitat estàtica*, referida a la quiralitat deguda a l'estructura de l'objecte, i *quiralitat dinàmica*, corresponent a la quiralitat que l'objecte adquireix pel fet d'estar en moviment rotatori.

En l'espai E^2 , un objecte *estàticament aquiral* sota rotació al voltant d'un punt sobre l'eix de reflexió adquireix *quiralitat dinàmica* i existeix en dues formes enantiomèriques caracteritzades pel sentit de rotació (horari i antihorari). Els dos estats són simètricament equivalents i per tant exhibeixen les mateixes propietats escalars. Per altra banda, un objecte estàticament quiral sota rotació existeix en dos estats caracteritzats per la quiralitat de l'objecte en si i pel seu sentit de rotació. Aquests dos estats són simètricament no equivalents i en general poden presentar propietats escalars diferents. Les diferències en les propietats escalars, que seran zero per als objectes aquirals en rotació i diferents a zero per als quirals, poden servir com a mesura de desviació de l'aquiralitat.

La idea de la mesura de Hel-Or et al. parteix del fet d'imaginar un objecte pla en rotació en un medi de partícules molt fines. Si l'objecte no és estàticament quiral, llavors, la quantitat de partícules *recollides* per l'objecte sota una rotació en sentit horari, serà la mateixa que la recollida pel seu enantiòmer dinàmic (rotació antihorari). Aquest però, no serà el cas d'un objecte estàticament quiral, en què la rotació en dos sentits diferents donarà a lloc a quantitats de partícules recollides diferents. Així, la idea és utilitzar aquesta diferència com a mesura de la quiralitat.

Sigui K el conjunt de punts que descriuen la molècula i donada la seva connectivitat, es defineix una seqüència ordenada de vèrtexs en forma circular per tal d'indexar-los. D'aquesta manera, per a cadascuna de la parelles de vèrtexs consecutius $[\mathbf{q}_k, \mathbf{q}_{k+1}]$ es defineixen els vectors corresponents $[\mathbf{r}_k, \mathbf{r}_{k+1}]$ amb l'origen a l'eix de rotació i els angles que formen aquests amb l'aresta que uneix els dos vèrtexs $[\alpha_i, \beta_i]$ (figura 1.5).

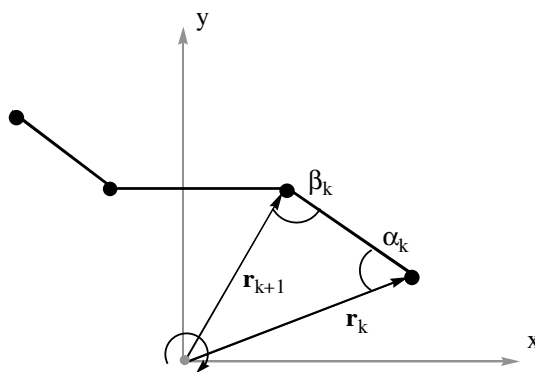


Figura 1.5. Esquema corresponent als paràmetres utilitzats en la mesura de quiralitat segons el mètode de Hel-Or et al. A la figura es mostren quatre dels punts que formen la molècula a més del sentit de rotació (horari en aquest cas).

A partir d'aquí es troben les expressions següents, com a mesura de la quantitat de partícules recollides en les rotacions de l'estructura en els sentits horari (R) i antihorari (L):

$$R = \frac{1}{d_{\max}} \sum_{k \in R_c} d_k \sin \beta_k, \quad L = \frac{1}{d_{\max}} \sum_{k \in L_c} d_k \sin \alpha_k \quad (1.16)$$

on d_k és la distància entre els punts \mathbf{q}_k i \mathbf{q}_{k+1} , i d_{\max} és la distància màxima entre vèrtexs que serveix com a paràmetre de normalització per tal d'evitar els efectes de la mida de les estructures, i R_c i L_c es refereixen als subconjunts de K que recullen partícules en la rotació horària i antihorària, respectivament.

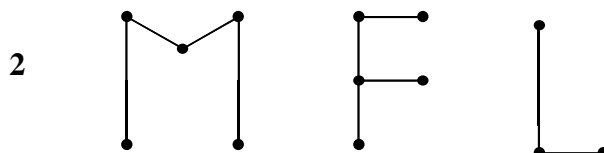
D'aquesta manera es defineix la mesura de quiralitat com:

$$Z = \frac{L - R}{L + R} \quad (1.17)$$

Aquesta funció serà zero per a estructures aquirals i diferent de zero per a estructures quirals. Dos enantiòmers tindran el mateix valor de Z , però amb signes diferents. Per tant, i tal i com ja indiquen Weinberg i Mislow^[9] aquesta funció pot prendre valors negatius, cosa que fa que estrictament no pugui ser considerada una mesura. De totes maneres, si se'n considera el valor absolut (o alguna altra transformació similar), la nova funció queda definida no negativa i per tant es pot considerar com una mesura de la quiralitat dinàmica.

La mesura de Hel-Or et al. sembla presentar alguns problemes. Primerament, val a dir que un dels inconvenients més importants d'aquest mètode és el fet de dependre de les

representacions moleculars. El mètode de Hel-Or et al. només funciona per formes connectades de manera senzilla, com són les formes tipus M-, F- i L- (2). A més, tot i prendre el valor absolut de Z , quan dues formes es troben quiralment connectades, s'obté un valor zero de la mesura de quiralitat per a l'estructura intermèdia entre els dos enantiòmers tot i que aquesta pot en alguns casos ser quiral. Així, aquest mètode no sembla ser addient, de manera general, a l'hora de quantificar les propietats de quiralitat.



Tot i que la definició del mètode de Hel-Or et al. és bastant abstracta i poc intuïtiva, la introducció del concepte de quiralitat dinàmica pot donar a lloc a d'altres mesures de quiralitat relacionades amb propietats físiques o químiques moleculars.

5.1.1.6 Mesures Contínues de Simetria (CSM) i de Quiralitat (CCM) d'Avnir et al.

La mesura contínua de simetria^[6] (CSM) és una mesura geomètrica que descriu la simetria de les posicions atòmiques moleculars. L'expressió que descriu les CSM representa la suma de les distàncies al quadrat entre els vèrtexs de l'estructura problema Q i l'estructura amb les propietats de simetria desitjades, amb el mateix nombre de vèrtexs, més propera P (equació 1.18).

$$S(Q,P) = 100 \frac{\sum_k |\mathbf{q}_k - \mathbf{p}_k|^2}{\sum_k |\mathbf{q}_k - \mathbf{q}_0|^2} \quad (1.18)$$

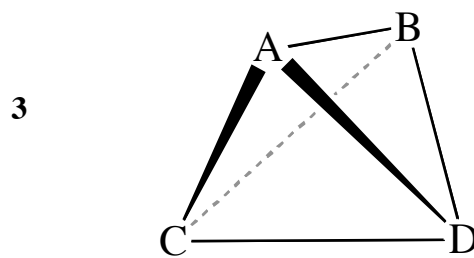
A l'equació 1.18 $\{\mathbf{q}_k\}$ es correspon al conjunt de coordenades dels vèrtexs de l'estructura problema Q , i $\{\mathbf{p}_k\}$ es refereix als vèrtexs de l'estructura simètrica més propera P . El denominador de l'equació 1.18 és un factor de normalització, on \mathbf{q}_0 representa el centre geomètric de l'estructura Q . En l'obtenció de la superposició òptima entre Q i P se segueix un mètode anomenat de *plegament i desplegament*. En aquest apartat no es pretén fer un estudi

detallat d'aquestes mesures, ja que tant el mètode de superposició, l'aplicabilitat i en general l'estudi exhaustiu d'aquestes mesures es farà al llarg dels capítols següents.

Les mesures contínues de quiralitat^[7] (CCM), introduïdes pels mateixos autors, representen un cas concret de les CSM, en què l'estructura de referència P es correspon a l'estructura aquiral més propera a l'estructura problema Q .

5.1.1.7 Mesura de Rassat i Fowler (quiralitat en tetraedres)

Recentment, Rassat i Fowler^[19] han presentat una mesura del grau de quiralitat d'estructures amb formes properes al tetraedre. Aquesta mesura parteix de la idea de que un tetraedre és aquiral si conté un pla de reflexió. Per tant, una de les arestes d'un tetraedre distorsionat que sigui aquiral es troba en el pla de reflexió i una altra és normal a aquest pla, essent la intersecció amb aquest pel punt mig de l'aresta. Els vèrtexs del tetraedre són A, B, C i D, i les dues arestes esmentades són AB i CD, amb CD al pla de reflexió (3).



Llavors, $AC = BC$ i $AD = BD$ i es pot definir una funció que s'anul·li per a aquest tetraedre (equació 1.19).

$$f_{CD} = (AC - BC)^2 - (AD - BD)^2 \tag{1.19}$$

A partir d'aquesta funció, Rassat i Fowler defineixen, de forma general, la mesura de quiralitat χ_m (equació 1.20).

$$\chi_m = V^m f_{AB} f_{AC} f_{AD} f_{BC} f_{BD} f_{CD} \tag{1.20}$$

on V és una funció de la longitud de les arestes del tetraedre i m és un nombre real positiu.

En el treball de Rassat i Fowler es mostren els càlculs del grau de quiralitat per a diferents valors de m d'un conjunt de tetraedres amb diferents graus de distorsió respecte a les longituds de les arestes. Al seu article també s'indica com aquesta mesura es podria generalitzar a d'altres graus de llibertat (a més de la longitud de les arestes). S'ha considerat classificar aquesta mesura dins el primer tipus, ja que es comparen les propietats dels tetraedres distorsionats amb les propietats corresponents al tetraedre aquiral.

5.1.1.8 Quiralitat d'Osipov: índex de quiralitat basat en l'activitat òptica

La mesura del grau de quiralitat que definí Osipov,^[20, 21] es basa en l'activitat òptica molecular. Així, aquesta és una mesura amb un clar significat físic. Per definir una funció que quantifiqui la quiralitat molecular, Osipov parteix del tensor giratori de polaritzabilitat que es determina a partir de l'acoblament entre els moments dipolars elèctric i magnètic de transició (equació 1.21).

$$G_{\alpha\beta} = -\frac{2}{\hbar} \sum_{n \neq 0} \frac{\omega_{n0}}{\omega_{n0}^2 - \omega^2} \text{Im} \langle 0 | \mu_{\alpha}^{elec} | n \rangle \langle n | \mu_{\beta}^{mag} | 0 \rangle \quad (1.21)$$

A l'equació 1.21 ω és la freqüència i la suma es realitza per a tots els estats d'energia ω_{n0} excepte l'estat fonamental.

Osipov defineix un índex de simetria a partir de la traça d'aquest tensor de segon ordre $G_{\alpha\beta}$, que anomena G_0 . En el seu treball es mostra com una de les possibles representacions d'aquest índex pren la forma:

$$G_0 = \int d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 d\mathbf{r}_3 d\mathbf{r}_4 \rho(\mathbf{r}_1) \rho(\mathbf{r}_2) \rho(\mathbf{r}_3) \rho(\mathbf{r}_4) ([\mathbf{u}_{12} \mathbf{u}_{34}] \mathbf{u}_{14}) (\mathbf{u}_{12} \mathbf{u}_{23}) (\mathbf{u}_{23} \mathbf{u}_{34}) \quad (1.22)$$

on \mathbf{u}_{ij} són els vectors unitaris de la forma $\mathbf{u}_{ij} = \mathbf{r}_{ij} / r_{ij}$. L'índex G_0 es pot calcular a partir de l'equació 1.22 per qualsevol molècula definida per la funció $\rho(\mathbf{r})$.

Quan s'analitza la quiralitat d'objectes descrits per N punts, la funció $\rho(\mathbf{r})$ és una suma de funcions delta centrades a les posicions dels vèrtexs. Un exemple senzill és el corresponent als tetraedres definits per tres vectors ortogonals amb longituds diferents a_1 , a_2 i a_3 . Per a aquests tetraedres, l'índex d'Osipov es pot expressar com:

$$G_0 = \frac{a_1^3(a_3 - a_2)}{(a_1^2 - a_3^2)(a_1^2 - a_2^2)} + \frac{a_2^3(a_1 - a_3)}{(a_2^2 - a_3^2)(a_1^2 - a_2^2)} + \frac{a_3^3(a_2 - a_1)}{(a_2^2 - a_3^2)(a_1^2 - a_3^2)} \quad (1.23)$$

A la figura 1.6 es mostra el valor de G_0 per als tetraedres amb els angles ideals en funció de les relacions entre longituds a_1/a_3 i a_2/a_3 .

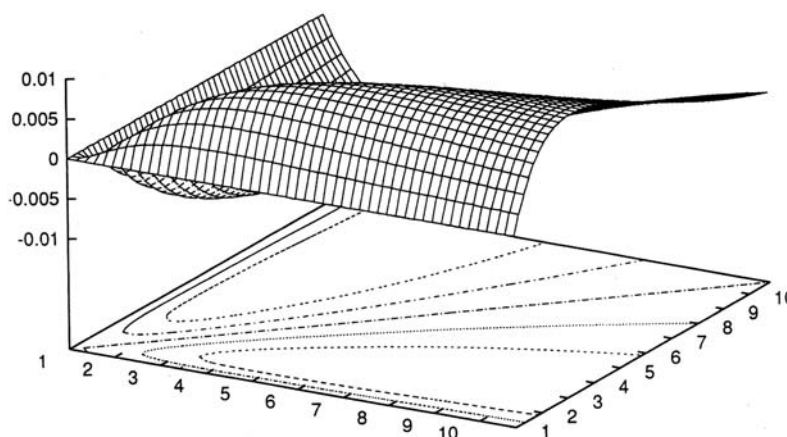


Figura 1.6. Superfície corresponent a l'índex de quiralitat G_0 per a tetraedres amb els angles corresponent a la forma regular i amb diferents relacions a_1/a_3 i a_2/a_3 .

Quan dos dels vectors tinguin la mateixa longitud (eixos x i y de la figura 1.6) $G_0 = 0$ i el tetraedre és aquiral. Per a la resta de relacions entre a_1 , a_2 i a_3 s'obtenen diferents graus de quiralitat.

L'avantatge d'aquest índex és el fet d'estar fonamentat en una expressió (equació 1.21) que està relacionada amb l'activitat òptica molecular, i per tant relacionada directament amb les propietats físiques. De totes maneres, l'expressió general de G_0 no sempre serà senzilla de calcular, i fins aquest moment només s'han realitzat aplicacions amb alguns exemples senzills com el cas dels tetraedres rectangulars.

Tal i com s'ha descrit G_0 , aquest no és estrictament un índex de dissemblança, ja que pot prendre tant valors positius com valors negatius (veure figura 1.6).

5.1.1.9 Estudi de Lipkowitz et al. de la quiralitat d'orbitals

En aquest treball^[22] s'estenen les mesures contínues de quiralitat d'Avnir (CCM)^[7] per a tractar les superfícies d'equiamplitud de funcions d'ona en tres dimensions.

La metodologia introduïda per Lipkowitz et al. representa una modificació de l'algorisme de plegament i desplegament descrit per Zabrodsky i Avnir.^[6] En aquest es representen les superfícies d'equiamplitud emprant un conjunt discret de punts. El contingut en quiralitat de l'objecte es determina comparant-lo amb el conjunt de punts més semblant que si que conté un element impropri de simetria. Aquesta mesura del contingut en quiralitat, de la mateixa manera que per a les CCM, s'obté a partir de les distàncies entre els dos conjunts de punts (figura 1.7).

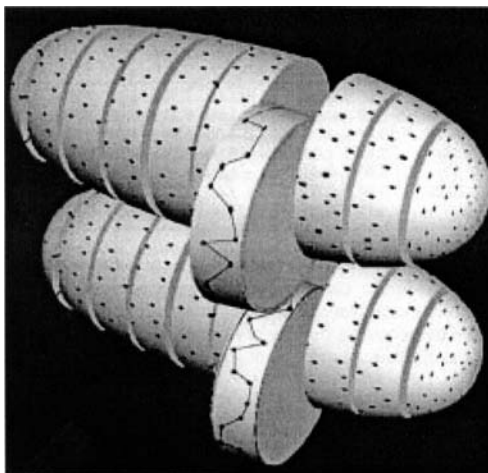


Figura 1.7. Representació de la comparació (en làmines) entre les superfícies d'equiamplitud d'un orbital molecular problema i la de l'orbital de referència obtingut amb la metodologia de Liptkowitz et al.

Un dels inconvenients que presenta aquesta mesura és que el seu valor depèn fortament del nombre de punts emprats en la descripció de la superfície d'equiamplitud i, per tant, s'ha d'utilitzar un nombre prou gran de punts per tal de que el valor de la mesura sigui prou acurat.

5.1.1.10 Mesura de la quiralitat electrònica de Zerbetto et al.

Aquestes mesures parteixen de les mesures contínues de quiralitat (CCM) introduïdes per Avnir. La intenció del treball de Zerbetto i Bellarosa^[23] va ser ampliar la idea de les CCM

a l'estudi de la quiralitat de la funció d'ona molecular. Així, a partir d'un formalisme anàleg al de les CCM es defineixen les *mesures de quiralitat electròniques* (ECM), que són el resultat del procediment que es descriu a continuació:

1. S'optimitza la geometria molecular.
2. S'obtenen les coordenades $\{\mathbf{p}_k\}$ de l'estructura aquiral més propera a les posicions atòmiques de l'estructura optimitzada a partir del càlcul de les CCM.
3. Es construeixen els orbitals moleculars corresponents a l'estructura aquiral a partir dels orbitals de l'estructura optimitzada (equació 1.24).

$$\hat{Z}\varphi(\mathbf{q}_k) = \varphi(\mathbf{p}_k) \quad (1.24)$$

on \hat{Z} és un operador que porta de les posicions $\{\mathbf{q}_k\}$ a les $\{\mathbf{p}_k\}$.

4. Es calcula el solapament entre els orbitals moleculars de l'estructura optimitzada i l'estructura aquiral ($\chi = \langle \varphi(\mathbf{q}_k) | \varphi(\mathbf{p}_k) \rangle$).
5. Es defineix la *mesura de quiralitat electrònica* com:

$$ECM = 100(1 - |\chi|) \quad (1.25)$$

Tot i que aquesta metodologia presenta certes avantatges a nivell computacional, sembla poc justificable la manera com s'obté l'estructura electrònica aquiral que es compara amb la funció d'ona de Q .

5.1.2 No superposició entre l'estructura i l'estructura transformada (mesures del segon tipus)

En aquest apartat es mostra un conjunt de mesures de simetria basades en la comparació de l'estructura problema amb l'estructura resultant de la transformació estudiada. Per al cas de les mesures de quiralitat també s'han anomenat mesures de *no superposició d'enantiomorfs*.

5.1.2.1 Intersecció de volums

El conjunt de mesures de la quiralitat molecular que es basen en la comparació dels dos enantiòmers estructurals intentant superposar el volum definit pels seus poliedres, parteixen de la idea introduïda per Kitaigorodskii l'any 1961.^[24] Kitaigorodskii definí el *coeficient de volum quiral* ε ^[24, 25] com una manera de comparar les estructures corresponents a dos enantiòmers (equació 1.26).

$$\varepsilon = 1 - \frac{V_{NO}}{V_O} \quad (1.26)$$

A l'equació 1.26 V_{NO} és el volum mínim no superposat entre les dues imatges especulars i V_O es correspon al màxim volum superposat. La quantitat ε definida es troba dins el rang $-\infty < \varepsilon \leq 1$. El valor màxim ($\varepsilon = 1$) s'obté per a les estructures aquirals per a les quals la superposició perfecta dóna $V_{NO} = 0$, mentre que ε disminueix quan augmenta la quiralitat. Recordant la idea del grau de quiralitat, aquest coeficient no compleix les condicions necessàries per tal de ser considerat una mesura de quiralitat. De totes maneres, la idea d'utilitzar la superposició dels volums dels dos enantiòmers moleculars fou recollida per Gilat,^[26] Mislow et al.^[2] i d'altres.

5.1.2.2 Mesures de quiralitat de Buda, Heyde i Mislow

Dins el marc de les mesures de quiralitat Buda i et al.^[21] proposen una generalització del coeficient de Kitaigorodskii,^[24] definint Q i Q' com a dos enantiòmers presos com a un conjunt convex amb punts interiors, cosa que permet calcular els seus volums V i V' , respectivament. A partir d'aquí es defineix la intersecció resultant del solapament dels dos enantiòmers com $V_O = V \cap V'$. El problema general per aquest tipus de mesures es troba a l'hora d'obtenir el millor solapament segons la posició a l'espai i l'orientació relativa entre Q i Q' per tal de que V_O sigui màxim, ja que aquest problema no té, en general, una solució analítica.

De totes maneres, es defineix la mesura de quiralitat de Q com a:

$$\chi(Q) = 1 - \frac{[V_o]_{\max}}{V} \quad (1.27)$$

on $[V_o]_{\max}$ és el volum màxim (o àrea màxima si es tracta d'una estructura plana) de la intersecció entre Q i Q' . La semblança d'aquesta expressió amb el coeficient de Kitaigorodskii és evident, de totes maneres, a diferència de ε , $\chi(Q)$ compleix les condicions necessàries per ser considerat una mesura de quiralitat.

5.1.2.3 Mesures de quiralitat de Gilat

El procediment seguit per Gilat^[26] en la mesura de quiralitat es mostra a la figura 1.8 per a una figura plana. A l'igual que la mesura de Buda, Heyde i Mislow aquesta és una generalització de la idea de Kitaigorodskii.

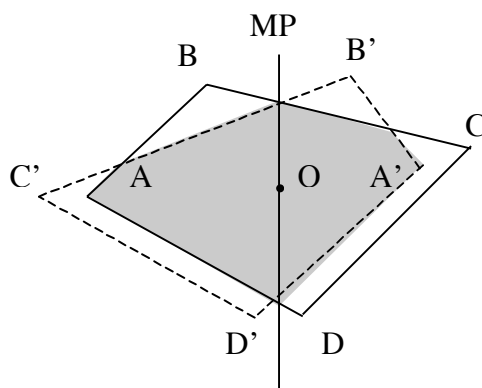


Figura 1.8. Esquema corresponent a la mesura de quiralitat introduïda per Gilat.

En l'estudi de Gilat es fa passar un pla de reflexió (MP) per qualsevol punt arbitrari O de l'estructura. Si l'estructura estudiada és un cos asimètric, la seva imatge especular no es podrà superposar de manera completa sobre la figura inicial, i hi haurà un excés de volum V_{NO} que no quedarà solapat (en blanc a la figura). Sigui V el volum original de l'estructura, es calcula la relació de volums $V_{NO}/2V$. Aquest quocient dependrà de la posició i l'orientació del

pla de reflexió i, per tant, serà necessària l'optimització d'aquest pla per tal de que el quocient de volums sigui mínim. Així, Gilat defineix el *coeficient de volum quiral* χ_v com:

$$\chi_v = \min \frac{V_{NO}}{2V} \quad (1.28)$$

que representa la quantitat de volum asimètric del cos. Com ja va indicar Gilat en el seu treball, aquest quocient està relacionat amb el coeficient ε introduït per Kitaigorodskii (equació 1.29). L'expressió de Gilat també està directament relacionada amb el coeficient de Buda, Heyde i Mislow. Quan s'analitzen figures en dues dimensions, aquesta mesura s'anomena coeficient d'àrea quiral de Gilat χ_s .

$$\chi_v = \frac{1 - \varepsilon}{3 - \varepsilon} \quad (1.29)$$

A més d'aquesta mesura de quiralitat geomètrica, Gilat també estudià el concepte de quiralitats físiques. Així es va centrar en l'estudi de propietats físiques, com són la massa m o la funció d'ona de distribució electrònica. Tal i com Gilat indica, per tal de definir els coeficients de quiralitat adients, cal comparar la funció de distribució de la propietat estudiada amb la seva imatge especular. Una altra vegada, el punt clau en l'obtenció de la mesura serà l'optimització dels graus de llibertat relacionats amb l'orientació del pla de reflexió (MP). Per exemple, en el càlcul del coeficient de massa quiral χ_m , caldrà calcular la integral:

$$m = \int_V |\rho(\mathbf{r}) - \rho'(\mathbf{r})| d\mathbf{r} \quad (1.30)$$

on $\rho(\mathbf{r})$ i $\rho'(\mathbf{r})$ són les densitats de massa inicial i reflexada, i V és el volum total pel qual l'integrand és diferent a zero. D'aquesta manera, la minimització d'aquesta integral porta a la definició del coeficient de massa quiral χ_m ,

$$\chi_m = \min \frac{m}{2M} \quad (1.31)$$

on M és la massa total de l'objecte.

Es pot fer un procediment similar per al cas de l'estudi de la distribució de densitat electrònica. En aquest cas, el coeficient quiral que defineix Gilat es descriu com:

$$\chi_\psi = \frac{1}{2} \min \left(\int_V \left| |\psi(\mathbf{r})|^2 - |\psi'(\mathbf{r})|^2 \right| d\mathbf{r} \right) \quad (1.32)$$

on ψ i ψ' són la funció d'ona normalitzada a la unitat ($\int_V |\psi|^2 d\mathbf{r} = 1$) i la seva corresponent imatge especular, respectivament. Aquest coeficient es pot generalitzar per a qualsevol operador quàntic hermític Ω , amb un coeficient χ_Ω definit com:

$$\chi_\Omega = \min \frac{\int_V \left| |\psi^* \Omega \psi|^2 - |\psi'^* \Omega \psi'|^2 \right| d\mathbf{r}}{2|\langle \Omega \rangle|} \quad (1.33)$$

on ψ^* i ψ'^* són les funcions complexa conjugada de ψ i ψ' , respectivament.

5.1.2.4 Mesura de simetria o quiralitat de Hausdorff

Una altra manera de quantificar les propietats de simetria és a partir del concepte de distància de Hausdorff.^[27] Una de les possibles maneres de definir la distància de Hausdorff, $h(Q, Q')$ entre els conjunts Q i Q' , és com el número δ més petit que compleix les dues propietats següents:

- (i) cadascuna de les esferes de radi δ centrades a qualsevol dels punts de Q conté, com a mínim, un punt de Q' ;
- (ii) cadascuna de les esferes de radi δ centrades a qualsevol dels punts de Q' conté, com a mínim, un punt de Q .

Si Q i Q' són dos objectes geomètrics o conjunts de punts en l'espai euclidià, el valor de $h(Q, Q')$ depèn de l'orientació relativa entre Q i Q' . Variant la posició relativa de Q i Q' és possible obtenir aquella orientació que fa mínima la distància de Hausdorff entre les dues estructures. A la figura 1.9 es mostra un exemple de la distància de Hausdorff entre dos triangles.

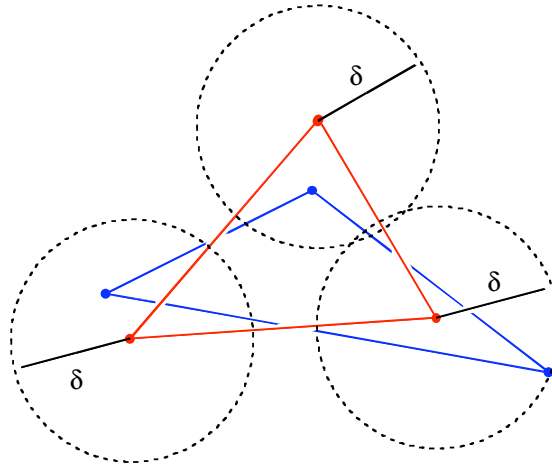


Figura 1.9. Distància de Hausdorff $h(Q, Q') = \delta$ entre dos triangles. La distància δ és el radi mínim que han de tenir les circumferències centrades als vèrtexs d'un dels triangles per incloure els vèrtexs de l'altre triangle. Si es considera un radi lleugerament més petit, el punt més a la dreta de la figura quedaria fora de la circumferència.

En les mesures de simetria d'un objecte Q definit per un conjunt de N vèrtexs, Q i Q' estan relacionats per una determinada operació de simetria, mentre que si s'estudia la quiralitat Q' és la imatge especular de Q . A partir de la distància de Hausdorff entre Q i Q' es pot definir la mesura de simetria (o quiralitat) de Hausdorff, $f(Q)$ (equació 1.34), on $d(Q)$ es correspon al *diàmetre* de Q (distància màxima entre dos punts de Q) i és un factor de normalització de la mesura.

$$f(Q) = \frac{h_{\min}(Q, Q')}{d(Q)} \quad (1.34)$$

Aquesta mesura serà invariant sota transformacions de semblança, i per tant no dependrà de la mida de Q ; a més, la funció $f(Q)$ està normalitzada en l'interval $[0, 1]$ i pren el valor zero si, i només si, Q és aquiral.

Val a dir, que tot i que aquesta mesura s'ha classificat dins el conjunt de les mesures de simetria, també es pot considerar una mesura de les propietats de forma. D'aquesta manera, la distància de Hausdorff pot servir per quantificar el contingut de Q respecte una determinada forma associada a estructura de referència P (equació 1.35).

$$f(Q, P) = \frac{h_{\min}(Q, P)}{d(Q)} \quad (1.35)$$

5.1.2.5 Funció de dissimetria de Kuz'min

El mètode de Kuz'min^[28] es basa en la idea del producte de quiralitat d'un model molecular, en el que es defineix la mesura a partir del producte de les desviacions dels diferents paràmetres escollits en la descripció geomètrica. En aquest cas, però, a diferència del mètode introduït per Guye,^[1] es tracta d'una mesura de superposició d'enantiòmers. En la representació d'una molècula Q , s'utilitza com a model un cos rígid consistent en un conjunt de masses puntuals, ω_k . Se centra l'objecte al seu centre de masses i s'orienta segons els seus eixos principals d'inèrcia. En aquesta situació, si s'aplica una rotació impròpia S_n sobre l'estructura Q , només s'obté una superposició perfecta entre les estructures inicial i final si l'estructura és aquiral. El grau de quiralitat es pot calibrar a partir d'alguna funció del conjunt de distàncies entre els punts de l'estructura inicial $\{\mathbf{q}_k\}$ i els punts de l'estructura transformada $\{\mathbf{q}'_k\}$ amb pesos $\{\omega_k\}$. La funció que introduí Kuz'min (LD, “*level of dissymmetry*”) recorda l'expressió del moment d'inèrcia (equació 1.36).

$$LD = \sum_k \omega_k |\mathbf{q}_k - \mathbf{q}'_k|^2 \quad (1.36)$$

Per tant, $LD \neq 0$ si Q és quiral i com més gran sigui el valor de LD, més gran el grau de quiralitat.

Cada rotació impròpia S_n realitzada sobre Q , excepte S_2 (inversió), genera tres LDs que es corresponen als tres eixos de rotació impròpia al llarg dels eixos d'inèrcia principals. A partir d'això es pot definir la *funció de dissimetria*, DF, com la mitjana geomètrica de les deu LDs resultants de l'aplicació de les operacions entre S_1 i S_6 (equació 1.38), on LD_n per $n = 1, 4$ i 6 contenen 3 operacions cadascuna, i per $n = 2$ (LD_2) només en tenim una.

$$DF = [LD_1 LD_2 LD_4 LD_6]^{1/10} \quad (1.37)$$

La decisió de truncar aquest producte a LD_6 es basa en una consideració pràctica, considerant que els compostos amb una simetria S_n amb $n > 6$ són bastant poc habituals. Tot i això, l'equació 1.37 es pot estendre a valors de $n > 6$ per aquells casos que es cregui convenient.

Una limitació de l'aplicabilitat de l'aproximació de Kuz'min prové del fet que per a estructures amb una isotropia esfèrica els tres eixos d'inèrcia són iguals i per tant l'elecció dels tres eixos principals és arbitrària. De totes maneres, a la pràctica, aquest problema no serà greu, ja que encara que les diferències siguin petites, aquests casos no seran habituals.

L'avantatge del mètode de Kuz'min rau en el fet de ser un mètode molt físic, en el sentit que es troba directament relacionat amb el moment d'inèrcia. Això fa que la interpretació d'aquesta mesura sigui molt intuïtiva. Per altra banda, el grau d'arbitrarietat a l'hora de definir la funció DF sembla ser l'inconvenient més important.

Tot i que el producte de dissimetria de Kuz'min va ser introduït com a mesura de quiralitat, no sembla difícil estendre la seva metodologia per a la mesura d'altres propietats de simetria.

5.1.2.6 Mesura de quiralitat de Chauvin

L'índex de quiralitat de Chauvin^[29] (χ_p) es defineix a partir de la constant química d'aparellament K corresponent a l'equilibri de l'equació 1.39, on Q i Q' representen dos enantiòmers i Q/Q' , Q/Q i Q'/Q' són els aparellaments entre Q i Q' , entre Q i Q i entre Q' i Q' , respectivament. El desplaçament d'aquest equilibri cap a un o altre sentit també s'ha anomenat *discriminació quiral*^[30] o *reconeixement quiral*.^[31]



Si es defineixen els dos enantiòmers Q i Q' mitjançant els dos vectors \mathbf{q} i \mathbf{q}' de la forma:

$$\begin{aligned} \mathbf{q} &= (\mathbf{q}_1, \mathbf{q}_2, \dots, \mathbf{q}_N) \\ \mathbf{q}' &= (\mathbf{q}'_1, \mathbf{q}'_2, \dots, \mathbf{q}'_N) \end{aligned} \quad (1.39)$$

on $\{\mathbf{q}_k\}$ i $\{\mathbf{q}'_k\}$ són els vectors corresponents als vertexs de les dues molècules, serà possible expressar la concentració de cadascun dels aparellaments en funció d'aquests vectors. Per altra, l'excés diastereomèric (equació 1.40) serveix com a mesura de quiralitat, i

es pot expressar en funció de les concentracions de les espècies corresponents a l'equilibri 1.38, o de la constant d'aparellament K ,

$$\chi(Q) = \frac{[\mathbf{q}/\mathbf{q}] - [\mathbf{q}'/\mathbf{q}']}{[\mathbf{q}/\mathbf{q}] + [\mathbf{q}'/\mathbf{q}']} = \frac{\sqrt{K} - 1}{\sqrt{K} + 1} \quad (1.40)$$

on $[\mathbf{q}/\mathbf{q}]$, $[\mathbf{q}'/\mathbf{q}']$ i $[\mathbf{q}/\mathbf{q}']$ són les concentracions de les espècies de l'equilibri 1.38 en funció dels vectors \mathbf{q} i \mathbf{q}' .

Quan la molècula sigui aquiral llavors les energies d'aparellament seran les mateixes i les concentracions $[\mathbf{q}/\mathbf{q}]$, $[\mathbf{q}'/\mathbf{q}']$ i $[\mathbf{q}/\mathbf{q}']$ seran iguals i $\chi(Q)$ serà 0. El valor de $\chi(Q)$ només serà diferent a zero per $K > 1$ o per $K < 1$. D'aquesta manera, estimacions de quines són les concentracions de cadascuna de les espècies ha de portar a obtenir un valor de la mesura de quiralitat a partir de l'excés diastereomèric

En general, en el treball de Chauvin s'aproxima l'energia d'interacció entre Q i Q' a partir del producte escalar entre els dos vectors escalat per diferents factors que aporten les unitats d'energia. La concentració $[\mathbf{q}/\mathbf{q}']$ serà proporcional a la funció de partició tenint en compte les possibles orientacions definides per les permutacions associades al subgrup de rotacions (G^+) segons quin sigui el grup G de simetria que s'analitza. D'aquesta manera, les concentracions presents en l'equació 1.40 se substitueixen per les corresponents funcions de partició i l'expressió de l'excés diastereomèric pren la forma:

$$\chi(Q) = \frac{\sum_{g \in G^+} \exp[p \langle g\mathbf{q} | \mathbf{q} \rangle] - \sum_{g \in G^+} \exp[p \langle g\mathbf{q} | \mathbf{q}' \rangle]}{\sum_{g \in G^+} \exp[p \langle g\mathbf{q} | \mathbf{q} \rangle] + \sum_{g \in G^+} \exp[p \langle g\mathbf{q} | \mathbf{q}' \rangle]} \quad (1.41)$$

on p és un factor que depèn de la temperatura i que multiplica el producte escalar entre vectors.

A partir de l'equació 1.41 Chauvin defineix una varietat d'índexs de quiralitat χ_p de la forma:

$$\chi_p = \frac{K^{1/2p} - 1}{K^{1/2p} + 1} = \frac{(1 + \chi)^{1/p} - (1 - \chi)^{1/p}}{(1 + \chi)^{1/p} + (1 - \chi)^{1/p}} \quad (1.42)$$

El conjunt d'expressions definides en l'útilització d'aquests índexs no suposa un mètode massa senzill, sobretot pel que fa al càlcul de l'índex per conjunts d'estructures reals associades a diferents grups de simetria. De fet, en el treball de Chauvin de l'any 1992 només es mostra el desenvolupament del formalisme associat a χ_p , i no apareix cap aplicació d'aquest, ni per estructures reals ni per estructures model.

5.1.2.7 Mètode de Raji i Cossé-Barbi (splines cúbics)

El mètode introduït per Raji i Cossé-Barbi^[32, 33] es basa en l'obtenció de la millor superposició entre enantiòmers descrits per un conjunt finit de punts. A partir d'aquesta superposició es realitza de la mesura de la suma de distàncies al quadrat entre vèrtexs de les dues estructures.

$$RMS = \sqrt{\frac{\sum_k^N |\mathbf{q}_k^f - \mathbf{q}'_k|^2}{N}} \quad (1.43)$$

En l'equació 1.43 N és el número de vèrtexs dels dos enantiòmers, el conjunt $\{\mathbf{q}_k^f\}$ representa els vectors corresponents als vèrtexs d'un dels enantiòmers i les coordenades $\{\mathbf{q}'_k\}$ són els vèrtexs de l'altre enantiòmer. El superíndex f es refereix a l'orientació final (en la millor superposició) de l'estructura Q amb el seu enantiòmer Q' i s'han de distingir de les coordenades inicials $\{\mathbf{q}_k^0\}$.

La característica singular d'aquest mètode és la manera com s'obté la superposició entre els dos enantiòmers. En el mètode seguit es construeix una representació contínua de Q' projectant els seus punts en dos plans del sistema de coordenades cartesianes, per exemple els plans xy i xz , i realitzant una interpolació amb splines cúbics de les projeccions a cada pla. Així, per cada àtom de Q' a la posició \mathbf{q}'_k :

$$P_{xy}(q'_{xk}) = q'_{yk} \quad P_{xz}(q'_{xk}) = q'_{zk} \quad (1.44)$$

on q'_{xk} , q'_{yk} i q'_{zk} són les coordenades cartesianes del vector \mathbf{q}'_k . P_{xy} i P_{xz} són les funcions interpolades per splines cúbics als plans xy i xz , respectivament.

Llavors, es realitza una transformació unitària \mathbf{T} del conjunt de vèrtexs que defineixen les posicions nuclears de l'enantiòmer Q , de tal manera que les seves projeccions s'aproximin el màxim possible a la funció definida pels splines (minimització de la funció QT per les projeccions als plans xy i xz , equació 1.45). En el treball de Raji i Cossé-Barbi s'indica que aquesta minimització es fa per mètodes numèrics.

$$QT = \sum_k^N \left(P_{xy}(q_{xk}^0) - q_{yk}^0 \right)^2 + \sum_k^N \left(P_{xz}(q_{xk}^0) - q_{zk}^0 \right)^2 \quad (1.45)$$

Aquest pas indica quina és la projecció que porta a la millor superposició i també indica com es fa la identificació entre els vèrtexs de les dues estructures. Finalment, s'aplica la transformació \mathbf{T} obtinguda en la minimització de la funció QT a l'estructura 3D de Q per obtenir les coordenades finals $\{\mathbf{q}_k^f\}$. A la figura 1.10 es mostra de manera esquemàtica la metodologia emprada.

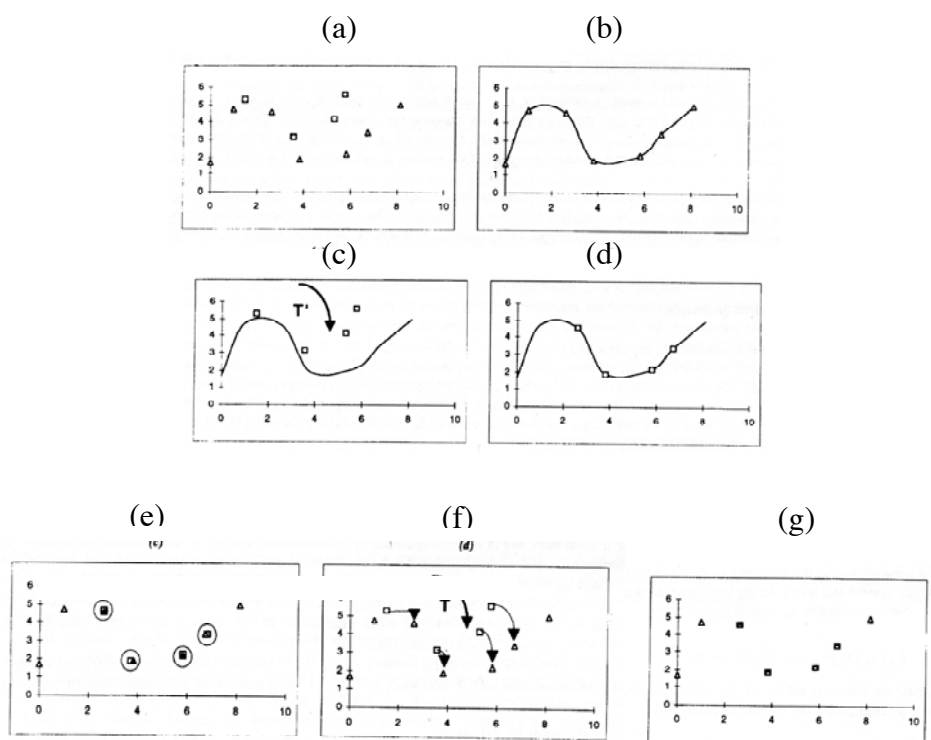


Figura 1.10. Mètode de superposició d'enantiòmers de Raji i Cossé-Barbi. (a) problema a resoldre, on els quadrats representen els punts d'un dels enantiòmers (Q) i els triangles els punts de l'altre (Q'); (b) interpolació per splines; (c) i (d) obtenció de la transformació que minimitza la funció QT ; (e) assignació entre vèrtexs de Q i Q' ; (f) transformació de $\{\mathbf{q}_k^0\}$ a $\{\mathbf{q}_k^f\}$ i (g) càlcul de la mesura.

Aquesta metodologia permet la definició de diverses mesures de quiralitat que difereixen, bàsicament, en com es fa la normalització. Així, Raji i Cossé-Barbi proposen les funcions de quiralitat següents:

$$\chi_2 = \frac{1}{d_{\max}} \sqrt{\frac{\sum_k^N |\mathbf{q}_k^f - \mathbf{q}'_k|^2}{N}} \quad (1.46)$$

$$CF_1 = 100 \frac{\sum_k^N |\mathbf{q}_k^f - \mathbf{q}'_k|^2}{Nd_{\max}}$$

on d_{\max} representa la distància màxima entre vèrtexs de l'estructura. La segona de les mesures (CF_1) és tan sols una modificació de la funció χ_2 , i fou introduïda per la comparació amb les mesures contínues de quiralitat d'Avnir^[7] (CCM).

Tot i que la metodologia presentada per Raji i Cossé-Barbi està pensada per les mesures de quiralitat, aquesta es pot estendre a l'estudi de les propietats de simetria i de forma, en funció de quina sigui l'estructura de referència emprada.

5.1.2.8 Mesures de quiralitat i simetria de Petitjean: índexs CHI i DSI

Petitjean va introduir una mesura de quiralitat^[34] a partir del càlcul de la distància entre els punts que descriuen els dos enantòmers. L'expressió que defineix l'índex *Chi* (equació 1.47) és una mesura de la quiralitat per objectes formats per un conjunt de N punts en un espai amb d dimensions.

$$Chi = d \frac{D^2}{4T} \quad (1.47)$$

A l'equació 1.47 T es defineix com la inèrcia del conjunt de punts i D^2 és la suma de les distàncies al quadrat entre els punt de l'estructura inicial amb la imatge especular d'aquesta després d'optimitzar la superposició entre les dues. L'expressió de *Chi* està directament relacionada amb l'índex de simetria que s'introdueix al capítol 6. Aquí només s'indica que, quan l'operació considerada en el càlcul de l'índex de simetria és la corresponent a l'obtenció de la imatge especular, la relació entre *Chi* i l'índex de simetria (SI) és:

$$SI = \frac{100}{d} Chi \quad (1.48)$$

Aquestes dues mesures (*Chi* i *SI*) són del segon tipus, ja que en la quantificació de la quiralitat comparen l'estructura problema amb la seva imatge especular.

Per altra banda, Petitjean també definí l'*Índex Directe de Simetria (DSI)* a partir de l'expressió:

$$DSI = \frac{D^2}{2T} \quad (1.49)$$

En aquest cas, D^2 es correspon al mínim de la suma de distàncies entre l'estructura problema i les estructures corresponents a permutacions de vèrtexs diferents. Això fa que, en les estructures en què tots els vèrtexs són no equivalents, *DSI* no està definit.

La informació que aporta el *DSI* s'ha d'entendre com una mesura del contingut de simetria rotacional, ja que s'està mesurant la distància entre l'estructura problema i l'estructura amb una ordenació de vèrtexs diferent quan aquestes estan superposades de manera òptima. Si la superposició és perfecta, llavors la distància entre els vèrtexs és nul·la i per tant existeix una rotació que ens porta de l'estructura inicial a la final. Si no és així, el valor de *DSI* serà més gran, cosa que s'interpreta com una pèrdua de simetria de rotació.

5.1.2.9 Operador de simetria de Grimme

A partir de la idea de les mesures contínues de simetria (*CSM*) introduïdes per Avnir,^[6] Grimme definí les mesures contínues de simetria d'una determinada funció d'ona a partir de l'operador de transformacions geomètriques,^[35] ja siguin inversions, reflexions, rotacions o rotacions impròpies, que opera sobre la funció d'ona donada. La definició d'aquest operador \hat{S} és general, en el sentit que no necessàriament commuta amb l'hamiltonià del sistema, cosa que contrasta amb la idea clàssica del significat de l'operador de simetria ($[\hat{H}, \hat{S}] = 0$).

El punt clau en aquestes mesures és el fet que si l'operació representada per \hat{S} és present en el sistema, o dit d'una altra manera, si \hat{S} commuta amb \hat{H} , el valor esperat de \hat{S} (equació 1.50) serà 1 o -1. Si aquesta condició no es compleix, llavors el valor absolut

d'aquest valor esperat serà menor que la unitat. El valor esperat representa el solapament entre la funció inicial i la transformada segons \hat{S} , cosa que servirà com a mesura de la desviació de l'operació de simetria considerada.

$$\langle \hat{S} \rangle = \langle \Psi | \hat{S} | \Psi \rangle \quad (1.50)$$

Dins el marc de la mecànica quàntica, es pot expressar la funció d'ona total del sistema com a suma dels valors esperats dels orbitals ocupats, cosa que fa que es pugui expressar el valor esperat de \hat{S} com a suma dels valors esperats per als orbitals ψ_i (equació 1.51),

$$\langle \hat{S} \rangle = \sum_i \eta_i \langle \psi_i | \hat{S} | \psi_i \rangle = \sum_i \eta_i \chi_i(\hat{S}) \quad (1.51)$$

on $\chi_i(\hat{S})$ representa el valor esperat per l'orbital i -èssim del sistema i η_i val 1 per als orbitals ocupats i 0 per la resta. D'aquesta manera, es defineixen les CSM corresponents a la funció d'ona dels electrons del sistema com el mínim del valor de l'equació 1.52 per les diferents orientacions de \hat{S} .

$$S(\hat{S}) = 100 \frac{\sum_i \eta_i (1 - |\chi_i(\hat{S})|)}{\sum_i \eta_i} \quad (1.52)$$

Per analogia amb la definició de les CSM introduïdes per Avnir, es defineix la mesura de cada orbital com la diferència respecte el cas amb un contingut de simetria *perfecta*, amb $|\chi_i(\hat{S})| = 1$. El valor final es normalitza respecte el número d'electrons per tal de poder comparar mesures corresponents a sistemes amb diferents mides, i finalment s'escala la mesura entre 0 i 100 (de la mateixa manera que es feia en les CSM *geomètriques*).

Per altra banda, aquesta mesura recorda en certa manera les CCM de Lipkowitz. La diferència més important entre aquests dos mètodes es deu al fet que les mesures de Grimme tracten amb tota la funció d'ona i es basen en l'obtenció del valor propi corresponent a l'operador associat a la transformació de simetria, mentre que en les mesures de Lipkowitz s'utilitzen només superfícies d'equiamplitud amb l'arbitrarietat que això comporta. Les diferències en les metodologies que se'n desprenen també són prou evidents.

Tot i que aquestes mesures introduïdes per Grimme parteixen de la idea de les CSM d'Avnir, s'han de considerar, a diferència de les CSM, com a mesures del segon tipus. Aquí no es compara la funció d'ona amb una funció aquiral, sinó que s'avalua el solapament entre la funció d'ona i la transformada per simetria.

5.2 Mesures de les propietats de forma

5.2.1 Mesures contínues de forma (CShM)

La mesura contínua de forma (CShM)^[36] és una mesura geomètrica de les propietats de forma d'objectes descrits per un conjunt finit de punts. Aquestes mesures són anàlogues a les CSM,^[6] però en les CShM l'estructura de referència P és una estructura amb les propietats de forma desitjades (veure diferència entre forma i simetria al capítol d'introducció). L'expressió matemàtica que descriu les CShM (equació 1.53) és idèntica a l'equació 1.18 de les CSM, però ara el numerador conté la suma de distàncies al quadrat entre els vèrtexs de l'estructura problema Q i la forma ideal P amb el mateix nombre de vèrtexs. Els termes de l'equació 1.53 són els mateixos que els vistos per a les CSM (equació 1.18) i no es discutiran aquí.

$$S(Q, P) = 100 \frac{\sum_k |\mathbf{q}_k - \mathbf{p}_k|^2}{\sum_k |\mathbf{q}_k - \mathbf{q}_0|^2} \quad (1.53)$$

En aquest apartat no pretenem fer un estudi detallat d'aquestes mesures, ja que tant el mètode emprat en el càlcul, l'aplicabilitat i en general l'estudi exhaustiu d'aquestes mesures es farà al llarg dels capítols següents.

5.2.2 Índex de discrepància angular

L'índex de discrepància angular, introduït per Allen i col·laboradors,^[37] s'ha de considerar una mesura de dissemblança de la forma. La seva definició està pensada per tal de

descriure la geometria associada a l'esfera de coordinació de metalls (M) en compostos ML_n , on L es correspon als possibles lligands orgànics o inorgànics enllaçats al metall.

L'índex de discrepància angular és una mesura de la desviació dels $n(n-1)/2$ angles L-M-L, que defineixen l'estereoquímica de ML_n , respecte els angles associats a una certa estructura de referència. Així l'expressió matemàtica corresponent a aquest índex es mostra a l'equació 1.54.

$$R_c(x) = 100 \min \left\{ \frac{\sum_k [\theta_{0k} - \theta_{sk}]^2}{\sum_k \theta_{sk}^2} \right\}^{1/2} \quad (1.54)$$

on x es refereix a la forma de referència, com per exemple el tetraedre per a complexos ML_4 o l'octaedre per a espècies ML_6 , θ_{sk} són els angles corresponents per al poliedre de referència i θ_{0k} els angles de l'estructura estudiada. En el càlcul del valor de l'índex de discrepància angular s'ha de realitzar una optimització entre els possibles aparellaments dels angles de les estructures problema i de referència.

L'expressió d'aquest índex fa que el seu càlcul sigui relativament senzill. El fet de comparar el conjunt d'angles de les dues estructures fa que no calgui realitzar cap optimització de l'orientació entre aquestes, cosa que porta a un codi informàtic considerablement més senzill.

Per altra banda, aquesta mesura només computa la diferència entre angles, i no té en compte aquelles distorsions degudes a diferències en les distàncies d'enllaç M-L. Així per exemple, l'índex de discrepància angular no és capaç de diferenciar entre estructures amb una geometria octaèdrica perfecta i aquelles amb una distorsió tipus Jahn Teller. A més, la definició de l'índex de discrepància angular fa que la seva aplicabilitat estigui limitada a estructures de tipus esferoidal.

Aquest índex ha estat llargament emprat pel grup d'Allen i col·laboradors en l'estudi de l'estereoquímica de compostos de coordinació ML_n , però la seva eficiència en aquest tipus d'anàlisi no ha demostrat, en cap cas, aportar més informació que la metodologia associada a les CSM i les CShM.

5.2.3 Semblança molecular a partir de la minimització de distàncies basades en el volum (Petitjean)

Aquesta mesura^[38] defineix la dissemblança entre dues molècules com la diferència entre el volum de la seva unió menys el volum de la seva intersecció (equació 1.55). En certa manera, aquesta mesura recull la idea de Kitaigorodskii de les mesures de quiralitat a partir de la superposició entre enantiòmers, però ara comparant els volums de dues molècules A i B.

$$d(A, B) = V(A) + V(B) - 2V_o \quad (1.55)$$

on $V(A)$ i $V(B)$ són els volums de les molècules A i B respectivament i V_o és el volum de la intersecció. Aquesta dissemblança té les propietats matemàtiques d'una distància, i s'ha de minimitzar aplicant una rotació i una translació a una de les dues molècules.

L'avantatge d'utilitzar aquest tipus de mesura és el fet que, moltes vegades, el concepte de forma molecular es troba més lligat a un volum que no pas a un conjunt finit de punts. Per altra banda, la definició del volum molecular no sembla ni molt menys evident, sobretot si es vol fer d'una manera sistemàtica. Per altra banda, el càlcul associat a aquesta mesura s'ha de fer per aproximacions numèriques, ja que, com s'ha indicat en les mesures de quiralitat d'aquest tipus, no existeix una expressió analítica general per resoldre aquest problema. Tot i utilitzar diferents mètodes numèrics, el temps de càlcul necessari, com indiquen els seus autors, és considerable.

El fet distintiu d'aquesta mesura respecte la resta de mesures basades en la comparació d'objectes a partir del seu volum, radica en el procediment escollit per definir el volum molecular. En aquest cas es construeix aquest volum com a suma d'esferes centrades a les posicions atòmiques. En el treball desenvolupat per Petitjean s'empren els radis de van der Waals atòmics per construir les esferes centrades a les posicions dels nuclis.

5.2.4 Mesures de Lueken

Aquest mètode es va dissenyar per a l'obtenció del poliedre *ideal* que millor descriu l'estructura experimental d'un poliedre de coordinació. En el treball de Lueken i col·laboradors^[39] es descriu aquesta com una mesura de la qualitat de la idealització de l'estructura real amb un cert poliedre. L'esforç més destacable dins el treball de Lueken és la determinació de quina és la millor orientació del conjunt de punts que defineixen el poliedre de coordinació real segons la simetria estudiada. Un cop s'obté aquesta orientació es calcula el desplaçament atòmic ($\overline{\Delta R}$) entre l'estructura real (Q) i la de referència (P) (equació 1.56).

$$\overline{\Delta R} = \frac{1}{N} \frac{\sum_{k=1}^N |\mathbf{q}_k - \mathbf{p}_k|}{\sum_{k=1}^N |\mathbf{q}_k|} \quad (1.56)$$

En l'equació de $\overline{\Delta R}$, N es correspon al nombre de coordinació, $\{\mathbf{p}_k\}$ són els vectors corresponents a l'estructura ideal i $\{\mathbf{q}_k\}$ els vèrtexs de l'estructura real. Aquesta expressió recorda molt a l'expressió de les CShM. La diferència més important és que en $\overline{\Delta R}$ s'utilitza la distància entre vèrtexs, mentre que en les CShM es calculen les distàncies al quadrat.

5.2.5 Root-mean-square deviation (RMSD)

Una de les mesures més emprades en l'obtenció de coordenades de reacció entre estructures de proteïnes parcial i totalment plegades són les RMSD.^[40] L'expressió general per aquesta mesura (equació 1.57) no dista massa de l'expressió de les CShM.

$$RMSD(\mathbf{R}) = \sum_k \omega_k (\mathbf{R}\mathbf{q}_k - \mathbf{p}_k)^2 \quad (1.57)$$

A l'equació 1.57 $\{\omega_k\}$ és un conjunt de pesos associats a les estructures Q i P (objecte problema i de referència, respectivament), i \mathbf{R} és la matriu de rotació que porta a la millor superposició entre Q i P . Si $\{\omega_k\}$ són les masses atòmiques, llavors RMSD té unitats de moment d'inèrcia. Un altre conjunt $\{\omega_k\}$ bastant emprat és el del cas C_α RMSD, en què ω_k val 1 per tots els àtoms de carboni i 0 per la resta.

De fet, l'expressió general per a aquesta mesura (equació 1.57) no dista massa de l'expressió de les CShM. Pel cas amb $\omega_k = 1, \forall k = 1, N$ l'única diferència de RMSD respecte les CShM és el factor d'escala (que en les RMSD no apareix) i la normalització que es fa en les CShM. En general la RMSD s'ha emprat en l'estudi de proteïnes. L'elevat nombre de punts d'aquestes estructures fa que les estratègies emprades en l'optimització de la superposició entre estructures tinguin en compte diferents aproximacions, com són la limitació dels aparellaments entre punts de les dues estructures (segons el problema que es tracti), a diferència de les CShM en què es realitza un càlcul analític.

5.2.6 Mesures de semblança quàntica i índexs de semblança de Carbó et al.

Una de les teories més emprades en l'estudi teòric de la forma de la funció de densitat electrònica són les *mesures de semblança quàntica moleculars* (MQSM).^[41] La MQSM entre dues molècules A i B es defineix de manera general com s'indica a l'equació 1.58.

$$Z_{AB} = \iint_{D_1, D_2} \rho_A(\mathbf{r}_1) \Omega(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) \rho_B(\mathbf{r}_2) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (1.58)$$

A l'equació 1.58 ρ_A i ρ_B són les dues densitats electròniques corresponents a les molècules A i B , i $\Omega(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)$ és un operador definit positiu. Aquest es pot escollir de manera arbitrària. Algunes de les formes característiques que pren són:

- a) $\Omega(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = \delta(\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2)$, MQSM tipus solapament.
- b) $\Omega(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = |\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|^{-1}$, MQSM tipus Coulomb.
- c) $\Omega(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = |\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|^{-2}$, MQSM tipus gravitació.
- d) $\Omega(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = \rho_C(\mathbf{r})$, una altra funció de densitat electrònica molecular, MQSM de triple densitat.

Pel cas més habitual de $\Omega(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = \delta(\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2)$ el valor de la MQSM dóna una idea del solapament existent entre les dues densitats electròniques. El valor de MQSM es pot interpretar com un producte escalar generalitzat, i estarà directament relacionat amb com de semblants són les dues funcions ρ_A i ρ_B .

A partir de les mesures de semblança molecular quàntica es poden obtenir una gran varietat de manipulacions matemàtiques anomenades *índexs de semblança molecular quàntica* (MQSI).^[4] Els possibles índexs que es defineixen poden representar tant mesures de semblança com de dissemblança. Dins la terminologia de les MQSM es classifiquen com a índexs de tipus C (de semblança) o índexs de tipus D (de dissemblança). Alguns exemples d'aquests índexs presents a la bibliografia són:

Índexs de tipus D

a) *Índex de Dissemblança Generalitzat:*

$$D_{AB}(k, x) = [k(Z_{AA} + Z_{BB})/2 - xZ_{AB}]^{1/2} \quad x \in [0, k] \quad (1.59)$$

quan $k = x = 2$ s'obté l'*Índex de Distància Euclideana* (equació 1.60).^[41]

$$D_{AB} = [Z_{AA} + Z_{BB} - 2Z_{AB}]^{1/2} \quad (1.60)$$

Índexs de tipus C

a) *Índex de Semblança tipus Cosinus* (també anomenat *índex de Carbó*):^[41]

$$C_{AB} = Z_{AB}[Z_{AA}Z_{BB}]^{-1/2} \quad (1.61)$$

aquest índex es pot interpretar com el cosinus generalitzat de l'angle entre les funcions de densitat ρ_A i ρ_B en l'espai de Hilbert. De l'expressió de C_{AB} es dedueix de manera immediata que els seus valors estaran compresos entre 0 i 1. Per al cas de $C_{AB} = 1$ el solapament entre les dues funcions de densitat és absolut, i per tant $\rho_A = \rho_B$. Per a valors de l'índex més petits, més diferents seran les formes de les dues densitats.

b) *Índex de Hodgkin-Richards*:^[42]

$$H_{AB} = 2Z_{AB}[Z_{AA} + Z_{BB}]^{-1} \quad (1.62)$$

c) *Índex de Tanimoto*:^[4]

$$T_{AB} = Z_{AB}[Z_{AA} + Z_{BB} - Z_{AB}]^{-1} \quad (1.63)$$

d) *Índex de Petke*:^[43]

$$P_{AB} = Z_{AB} [\max(Z_{AA}, Z_{BB})]^{-1} \quad (1.64)$$

5.3 Índexs topològics moleculars

Els índexs topològics moleculars derivats de la teoria de grafs formen un bloc molt ampli en l'estudi de les propietats de les molècules. En la teoria de grafs, cada molècula es descriu definint la matriu de connectivitat entre els àtoms que la formen. Aquesta matriu es pot utilitzar per obtenir diferents descriptors moleculars. Moltes de les idees d'aquests índexs provenen del treball original de Randić^[44] en aquest camp. Aquest conjunt d'índexs ha estat molt emprat dins el món de la química orgànica.^[45] A més, s'han utilitzat en múltiples estudis QSAR com a descriptors moleculars, per exemple en l'estudi de l'activitat biològica per certes molècules quirals.

De tota manera, ni la teoria de grafs associada, ni el gran nombre d'índexs que se'n deriven són l'objectiu d'aquest treball. Aquí només es vol indicar la importància que han tingut, i que tenen, aquests en l'estudi de les propietats moleculars a partir de funcions topològiques que les descriuen.

6. Conclusions

Aquest capítol pretén assentar les bases del que s'han anomenat mesures de semblança i dissemblança. La definició que aquí es presenta intenta fer incís tant en el concepte implícit en la idea de mesura de semblança (dissemblança) com en les propietats matemàtiques que ha de complir una funció per ser considerada com a tal. Les definicions no pretenen ser un element totalment nou, però sí que, recollint els diferents treballs realitzats en aquest camp, a més dels estudis novedosos que aquí es presenten, s'intenten establir uns paràmetres generals per tal d'unificar les diferents idees, nomenclatures i estudis existents, que, des del punt de vista d'aquest treball, es troben estretament relacionats i es poden, o s'haurien de considerar com a part d'una mateixa temàtica, el que es podria anomenar *Teoria de les Mesures de Semblança i/o Dissemblança*.

També s'ha volgut fer un recull d'algunes de les eines que han aparegut a la literatura referents a les mesures. La introducció d'aquestes va aparèixer en un afany de quantificar les propietats de quiralitat de les entitats moleculars, cosa que ha marcat el desenvolupament posterior de les mesures de semblança en general.

L'ampli ventall de mesures, funcions i índexs, apareguts desde l'any 1890 ha fet que avui en dia existeixi un mosaic molt divers i a vegades sense connexions aparents, que pot portar a una certa confusió a l'hora de tractar amb totes elles. De totes maneres, la definició que aquí es dona, que en certa manera recull les definicions fetes anteriorment dels conceptes de mesura o de semblança, dibuixa un marc prou general per tal d'incloure-les a totes elles i presentar-les d'una manera unificada. A més, l'esquema de classificació establert permet classificar-les de diferents maneres per tal d'interpretar les semblances i les diferències existents entre elles.

Al capdevall, les definicions i classificacions aquí donades, han de servir per entendre que el conjunt de mesures representen diferents aproximacions a l'intent de plasmar una mateixa idea, que els objectes físics que troben a la naturalesa presenten una sèrie de propietats de forma i simetria que no es poden descriure de manera dual, com a propietats que apareixen com a *blanc o negre*, sinó que fa falta una *escala de grisos* per definir, descriure i matitzar en quin grau els objectes contenen aquelles propietats de forma i/o simetria. En definitiva, totes elles intenten quantificar el que moltes vegades es fa de manera intuïtiva i fins i tot inconscientment, quan s'associa a un objecte real unes propietats de forma i/o simetria que, estrictament parlant, no conté.

7. Annex

Taula A.1. Resum del conjunt de mesures de quiralitat vistes, tot indicant l'any que es van formular, si es tracta de mesures de semblança o dissemblança, si són del primer o del segon tipus i si l'objecte analitzat és discret o no.

Mesura (nom i/o autor)	Any	sembl/dissembl	Tipus 1 o 2	Objecte (discret/no discret)
Guye ^[11]	1890	<i>dissemblança</i>	1	<i>discret</i>
Kitaigorodskii ^[24]	1961	<i>semblança</i>	2	<i>no discret</i>
Ruch ^[12]	1977	<i>dissemblança</i>	1	<i>discret</i>
Rassat ^[46]	1984	<i>dissemblança</i>	1	<i>discret</i>
Hel-Or, Peleg i Avnir ^[17]	1990	<i>dissemblança</i>	1	<i>discret</i>
Gilat ^[26]	1990	<i>dissemblança</i>	2	<i>no discret</i>
Mezey ^[15]	1991	<i>dissemblança</i>	1	<i>no discret</i>
Avnir i Meyer ^[11]	1991	<i>dissemblança</i>	1	<i>discret</i>
Meyer i Richards ^[47]	1991	<i>dissemblança</i>	2	<i>no discret</i>
Buda et al ^[2]	1992	<i>dissemblança</i>	2	<i>no discret</i>
Hausssdorf ^[27, 48]	1992	<i>dissemblança</i>	2	<i>discret</i>
Kuz'min ^[28]	1992	<i>dissemblança</i>	2	<i>discret</i>
Chauvin ^[29]	1992	<i>dissemblança</i>	2	<i>discret</i>
Weinberg i Mislow ^[49]	1993	<i>dissemblança</i>	1 i 2	<i>discret</i>
Zimpel ^[50]	1993	<i>dissemblança</i>	2	<i>discret</i>
CCM ^[7] (Avnir et al)	1994	<i>dissemblança</i>	1	<i>discret</i>
Seri-Levy i Richards ^[51]	1994	<i>dissemblança</i>	2	<i>no discret</i>
Osipov ^[20]	1995	<i>dissemblança</i>	1	<i>no discret/discret</i>
Cossé-Barbi ^[33]	1997	<i>dissemblança</i>	2	<i>discret</i>
Petitjean (CHI) ^[34]	1999	<i>dissemblança</i>	2	<i>discret</i>
Lipkowitz ^[22]	1999	<i>dissemblança</i>	1	<i>no discret</i>
Zerbetto ^[23]	2003	<i>dissemblança</i>	1	<i>no discret</i>

*A aquesta taula s'han afegit algunes mesures que no s'anomenen a l'apartat del recull de mesures. Aquestes són les mesures de quiralitat de Ruch,^[12] de Weinberg i Mislow,^[49] de Zimpel,^[50] de Meyer i Richards^[47] i de Seri-Levy i Richards.^[51] Aquestes mesures són molt similars (sinó idèntiques) a algunes de les mesures que es mostren a l'apartat corresponent al recull de mesures, o simplement no aporten cap informació extra a la que ja s'ha donat.

Taula A.2. En aquesta taula es mostra un resum del conjunt de mesures de simetria vistes, tot indicant l'any que es van formular, si es tracta de mesures de semblança o dissemblança, si es tracta de mesures del simetria del primer o del segon tipus, i si l'objecte analitzat és discret o no.

Mesura (nom i/o autor)	Any	<i>sembl/dissembl</i>	Tipus 1 o 2	Objecte (<i>discret/no discret</i>)
Murray-Rust ^[13]	1978	<i>dissemblança</i>	1	<i>discret</i>
CSM ^[6] (Avnir et al)	1992	dissemblança	1	discret
Grimme ^[35]	1998	dissemblança	2	no discret
Petitjean (DSI) ^[34]	1999	dissemblança	2	discret

Taula A.3. En aquesta taula es mostra un resum del conjunt de mesures de forma vistes, tot indicant l'any que es van formular, si es tracta de mesures de semblança o dissemblança i si l'objecte analitzat és discret o no.

Mesura (nom i/o autor)	Any	<i>sembl/dissembl</i>	Objecte <i>discret/no discret</i>
Carbó et al. ^[41]	1980	<i>semblança</i>	<i>no discret</i>
Lueken ^[39]	1987	<i>dissemblança</i>	<i>discret</i>
Hodgkin-Richards ^[42]	1987	<i>semblança</i>	<i>no discret</i>
Petke ^[43]	1993	<i>semblança</i>	<i>no discret</i>
Petitjean ^[38]	1995	<i>dissemblança</i>	<i>no discret</i>
Tanimoto ^[4]	1998*	<i>semblança</i>	<i>no discret</i>
Allen et al. ^[37]	2001	<i>dissemblança</i>	<i>discret</i>
CShM ^[36] (Avnir et al)	2002	<i>dissemblança</i>	<i>discret</i>
RMSD ^[40]	2004*	<i>dissemblança</i>	<i>discret</i>

* Aquest any no es correspon a la primera referència de la mesura.

8. Referències

- [1] P. -A. Guye, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1890**, 110, 714.
- [2] A. B. Buda, T. Auf der Heyde, K. Mislow, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 989.
- [3] K. Mislow, P. Poggi-Corradini, *J. Math. Chem.* **1993**, 13, 209.
- [4] D. Robert, R. Carbó-Dorca, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1998**, 38, 469.
- [5] G. Gilat, *J. Math. Chem.* **1994**, 15, 197.
- [6] H. Zabrodsky, S. Peleg, D. Avnir, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7843.
- [7] H. Zabrodsky, D. Avnir, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 462.
- [8] S. Alvarez, D. Avnir, M. Llunell, M. Pinsky, *New J. Chem.* **2002**, 8, 996.
- [9] N. Weinberg, K. Mislow, *J. Math. Chem.* **1995**, 17, 35.
- [10] P. G. Mezey, *J. Math. Chem.* **1992**, 11, 27.
- [11] D. Avnir, A. Y. Meyer, *J. Mol. Structure (Theochem)* **1991**, 226, 211.
- [12] E. Ruch, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, 16, 65.
- [13] P. Murray-Rust, H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, *Acta Crystallogr.* **1979**, A35, 703.
- [14] P. Murray-Rust, H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, *Acta Crystallogr.* **1978**, B34, 1787.
- [15] P. G. Mezey, *J. Math. Chem.* **1991**, 7, 39.
- [16] P. G. Mezey, *New Developments in Molecular Chirality*, Kluwer, Dordrecht, **1991**.
- [17] Y. Hel-Or, S. Peleg, D. Avnir, *Langmuir* **1990**, 6, 1691.
- [18] Y. Hel-Or, S. Peleg, H. Zabrodsky, *Proc. IEEE Comput. Vision Pattern Recognition* **1988**, 304.
- [19] A. Rassat, P. W. Fowler, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 6575.
- [20] M. A. Osipov, B. P. Pickup, D. A. Dunmur, *Mol. Phys.* **1995**, 84, 1193.
- [21] M. A. Osipov, B. T. Pickup, M. Fehervari, D. A. Dunmur, *Mol. Phys.* **1998**, 94, 283.
- [22] K. B. Lipkowitz, D. Gao, O. Katzenelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5559.
- [23] L. Bellarosa, F. Zerbetto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1975.
- [24] A. I. Kitagorodskii, *Organic Chemical Crystallography*, Consultant Bureau, New York, **1961**.
- [25] B. Chion, J. Lajzerowicz, D. Bordeaux, *J. Phys. Chem.* **1978**, 82, 2682.
- [26] G. Gilat, *Found. Phys. Lett.* **1990**, 3, 189.
- [27] F. Hausdorff, *Set Theory*, Chelsey, New York, **1957**.
- [28] V. E. Kuz'min, I. B. Stel'makh, M. B. Bekker, D. V. Pozigun, *J. Phys. Org. Chem.* **1992**, 5, 295.
- [29] R. Chauvin, *J. Phys. Chem.* **1992**, 96, 4706.
- [30] D. P. Craig, D. P. Mellor, *Structure and Bonding; Topics in Current Chemistry, Vol. 63*, Springer-Verlag, Berlin, **1976**; D. P. Craig, *In Optical Activity and Chiral Discrimination*, Reidel, Boston, **1979**.
- [31] S. Topiol, *Chirality* **1989**, 1, 89.
- [32] M. Raji, A. Cossé-Barbi, *Chemom. Intell. Lab. Sys.* **1999**, 47, 219; M. Raji, A. Cossé-Barbi, *C. R. Acad. Sci. Paris* **1997**, 324, 133; A. Cossé-Barbi, M. Raji, *Struct. Chem.* **1997**, 8, 409.
- [33] M. Raji, A. Cossé-Barbi, *C. R. Acad. Sci. Paris* **1997**, 324, 51.
- [34] M. Petitjean, *J. Math. Phys.* **1999**, 40, 4587.
- [35] S. Grimme, *Chem. Phys. Lett.* **1998**, 297, 15.

- [36] S. Alvarez, D. Avnir, M. Llunell, M. Pinsky, *New J. Chem.* **2002**, 26, 996.
- [37] J. W. Yao, R. C. B. Copley, J. A. K. Howard, F. H. Allen, W. D. S. Motherwell, *Acta Cryst.* **2001**, B57, 251.
- [38] M. Petitjean, *J. Comput. Chem.* **1995**, 16, 80.
- [39] H. Lueken, U. Elsenhans, *Acta Cryst.* **1987**, A43, 187.
- [40] E. Larios, W. Y. Yang, K. Schulten, M. Gruebele, *Chem. Phys.* **2004**, 37, 217.
- [41] R. Carbo, L. Leyda, M. Arnau, *Int. J. Quantum Chem.* **1980**, 17, 1185.
- [42] E. E. Hodgkin, W. G. Richards, *Int. J. Quantum Chem.* **1987**, 14, 105.
- [43] J. Petke, *J. Comput. Chem.* **1993**, 14, 928.
- [44] M. Randic, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 6609.
- [45] H. P. Schultz, E. B. Schultz, T. P. Schultz, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1995**, 35, 864.
- [46] A. Rassat, *C. R. Acad. Sci. Paris* **1984**, B 229, 53.
- [47] A. M. Meyer, W. G. Richards, *J. Comput. -Aided Mol. Design* **1991**, 5, 427.
- [48] A. B. Buda, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6006.
- [49] N. Weinberg, K. Mislow, *J. Math. Chem.* **1993**, 14, 427.
- [50] Z. Zimpel, *J. Math. Chem.* **1993**, 14, 451.
- [51] A. Seri-Levy, S. West, W. G. Richards, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1727.