

## 8. Sledování míry změn, ke kterým dochází v průběhu chemické reakce u jednotlivých parametrů.

Pokud je uvedeno určení, že budeme sledovat, jak se mění vlastnosti jednotlivých parametrů na cestě konverzí valenčních stavů reakčních center od eduktů k produktům, vzpomenete si asi na schema v úvodu 4. tématu: chemik se ve svých analýzách prodírá od holismu k redukcionismu a obráceně. Redukcionismus chápeme jako přístup, při kterém vysvětlujeme složitý systém chováním jeho částí a jejich interakcemi. V předchozím tématu zmíněná Beňušková považuje v souvislosti s rozbořením paměti neuronových sítí redukcionismus za základní metodologický postup, jako dynamický interaktivní proces mezi teorií a empirií, umožňující transformování pojmů na všech úrovních popisu složitých soustav. Přesto, že termín sám svádí k etymologii slova redukovat něco do jednodušší formy, v kognitivních vědách je jednou z forem vnímání a poznávání. Nám v tomto tématu jde o kombinování metod, které nám umožní na příkladech z praxe naplňovat dvě kategorie kognitivních věd – **vztahy a souvislost**, abychom se propracovávali k porozumění chemickým reakcím v jejich celistvosti.

### 8.1 V prováděném rozboru změn v reagujících soustavách začít s uvážením nejdříve těch faktorů, které jsou považovány za podstatné a nezbytné pro rozvíjení analýzy.

Chemickou reakci posuzujeme jako **organizovaný systém**. Organizací systému rozumí kognitivní vědy strukturu vazeb mezi částmi systému. Pro chemika jsou oněmi částmi systému parametrizované termíny představované faktory, vlastnostmi, veličinami a vztahy, takže se jedná o prostorové uspořádání, o dynamiku interakcí a vzájemné vztahy mezi všemi podchycenými částmi systému. Rozhodujícím je pojem systémové komplexity: komplexní systém je podle Baka složen z velkého množství navzájem zpětnovazebně interagujících částí, takže je neskutečně obtížné synopticky popsat chování systému jako celku. Můžeme ovšem popsat chování jednotlivých částí systému i jejich vzájemné interakce a závislosti. A až na základě skládání těchto interakcí získáme obraz chování systému jako celku. Předpovídat tyto interakce dopředu je obtížné, ale z části lze tuto úlohu svěřit prostředkům výpočetní chemie. Co můžeme bez velkých rizik omylu a s jistou mírou přesností provádět, je jejich modelování. K čemu se soudobá chemie také dopracovala, je zkoumání obecných pravidel, kterými se řídí některé charakteristiky chování systému jako celku.

Schopnost transformovat, převádět data na informace a posléze na využitelné znalosti výrazně změnila povahu chemikovy činnosti. Jeho schopnost vytvářet, získávat, modelovat, reprezentovat a aktualizovat stále složitější a také interdisciplinární data a informace z vysoce sofistikovaných experimentů a z počítačových databází a programů, stále narůstá.

Znalost z hlediska znalostních systémů je charakterizována jako ucelená soustava mnoha poznatků, kterých lze využít k řešení problémů určitého typu. Samozřejmým předpokladem je jistá spojitost, návaznost množiny prvků, a ty je obtížné oddělovat od sebe. To je skrytá duální vlastnost částí: na jedné straně je chápeme jako rozdílné a samostatné (v té souvislosti vzpomeneme na redukcionismus) a na druhé straně s nimi operujeme jako se spojitými (opět: holismus). Z toho kognitivní vědy vyvozují zásadu, že skutečně složitý systém (jakým je každá reakční soustava) není možné analyzovat jako množinu nezávislých částí bez toho, že bychom systém rozbourali. Kognicionisté jdou proto dál: vytvářejí přístup, který využívá obě filozofie a složitý systém chápou jako síť (network). (Kant a také Hegel chápali vztah částí a celku jako jednotu protikladů; teprve jejich řešením se můžeme dopracovat k hlubšímu poznání a pochopení skutečnosti.) My si v pomáháme často fragmentací

systému na subsystémy, obsahující o něco méně prvků a ty jsou proto snáze a přehledněji řešitelné.

Pro podrobnější analýzu úlohy a uplatnění základních strukturních parametrů a indikátorů reaktivity potřebujeme zvýraznit hlediska souvislostí a vztahů.

Přístupem DFT jsou zpřístupněny velice zajímavé a významné **souvislosti**: byly zjištěny například souvislosti tvrdosti, polarizovatelnosti a molekulární valence při chemických reakcích (Ghanty, Ghosh, 1996), a závěr zní, že stav minimální polarizovatelnosti je spjat s větší stabilitou – tedy s maximální tvrdostí. Z DFT výpočtů orbitalových energií anorganických a organických molekulárních systémů byly získány údaje o molekulárních vlastnostech ionizačního potenciálu, elektronové afinity, o elektronegativitě, tvrdosti a elektronové excitační energii; vypočtené hodnoty byly v souladu s experimentálními daty:

Doplňující extempore: Různé formy souvislosti objektivního světa a jeho poznání vyjadřují filozofické kategorie jednotlivého, zvláštního a obecného: Jednotlivé vyjadřuje relativní samostatnost, odloučenost jevů, věcí a dějů v prostoru a v čase, jistou jedinečnost, neopakovatelnost v kvalitativní i kvantitativní určenosti. Přitom jednotlivý objekt nebo děj je opět množinou vlastností a každá z nich vystupuje jako jednotlivost. Kategorie zvláštního vyjadřuje reálný systém jako vyšší celek v jednotě a vzájemných vztazích jeho protikladných momentů. Zvláštní je považováno za most mezi jednotlivým a obecným. Obecné se vyjadřuje v jednotlivém a jeho prostřednictvím (Aristoteles: obecné i jednotlivé existují jen v nerozlučné spojitosti.)

Kategorie jednotlivého a zvláštního jsou v metodologickém postupu tím, co umožňuje v první fázi hledání specifčnosti objektů, jevů a procesů, jejich vztahy, a proces poznávání obecného je cestou od zkoumání jednotlivého a zvláštního k obecným zákonitostem.

Ještě se zeptáme logika na kategorii vztahů: existuje vztahová logika, která studuje rozsahové vlastnosti vztahů a důsledkové vztahy a logicky významné vlastnosti vztahů, které nám umožňují rozlišovat různé typy vztahů. Formální vlastnosti vztahů určují, jaké důsledky můžeme vyvozovat z premis, které obsahují příslušný vztahový predikát.

Pro chemika jsou **vztahy** neodmyslitelným a snad nejdůležitějším prostředkem jeho pracovních metod. Hledá, odkrývá, formuluje a kvantifikuje sféru příčinných vztahů, snaží se vystihovat objektivitu příčinně – následných dějů a jejich obecnou povahu a ví, že by to nezvládal bez důvěry v **princip kauzality**. O kauzální analýze byla zmínka v předchozích tématech. V chemii jsou operativními prostředky poznávání vnitřních souvislostí především **korelační vztahy** a jejich lineární podoba. Korelace je měřením vztahu mezi dvěma proměnnými. Tyto proměnné veličiny jsou společné souborům zvolených stránek objektů (spektrálních dat, hodnot rychlostních konstant, rovnováh ad.), jejich vlastností (termodynamických parametrů, všech fyzikálních vlastností,...) nebo účinků (efektů). Korelační vztahy vystihující korespondenci mezi dvěma proměnnými měřitelnými parametry charakterizuje povaha vztahu nebo jeho vyjádření matematickými prostředky. Zpravidla popisují nejen korespondenci, ale také příčinné vztahy mezi veličinami. Podle toho se rozlišují korelační vztahy a **kauzální vztahy**. Ovšem to, že dvě proměnné veličiny korelují neznamená ještě, že jedna je příčinou výskytu druhé. Obecně platí, že korelace nemusí vyjadřovat příčinnost.

## 8.2 Korelační vztahy vystihující korespondenci mezi dvěma proměnnými měřitelnými parametry je možno vyjádřit matematickými prostředky

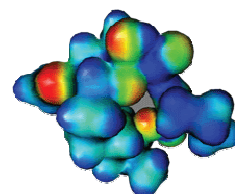
Zalistujete-li v chemické literatuře (nebo ve své paměti), uvědomíte si úlohu a význam korelačních vztahů. Obecně platné lineární korelace existují mezi vypočtenými energiemi HOMO a vypočtenými i experimentálními hodnotami  $IP$ . Také byly potvrzeny lineární korelace mezi vypočtenými energiemi LUMO a  $EA$  (pro vázané aniontové vztahy), mezi rozdíly  $|E^{HOMO} - E^{LUMO}|$  a vypočtenými i změřenými prvními excitačními energiemi a hodnotami  $\eta$ . Počítané energie HOMO a LUMO mohou být využity k semikvantitativnímu vyjádření  $IP$ ,  $EA$ ,  $\chi$ ,  $\eta$  a prvních excitačních energií (Zhan, Nichols, Dixon, 2003).

Skalární vlastností molekuly, která je fyzikálně zjištělná (RTG difrakcí) a přímo odvoditelná z vlnové funkce, a která umožňuje porozumění reaktivitě, mezimolekulovým

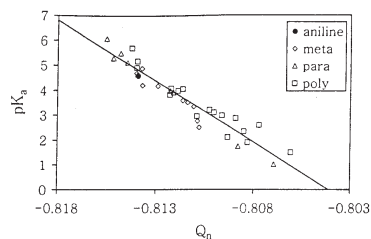
interakcím, elektrofilním a radikálovým adicím, rozpoznávání molekul (máme na mysli fenomén molekulové podobnosti, v. tam) i dalším chemickým fenoménům, je **molekulární elektrostatický potenciál, MESP, také MEP**. Zmíněn je už na str. 84. s navozujícím příkladem.

Jak uvádějí Murray a Das Sen (1996), chemici pochopili a ověřili si význam molekulárního elektrostatického potenciálu jako efektivního nápovědy o molekulárních interakcích asi před třiceti lety, a jak se postupně stávala běžným nástrojem výpočetní technika, rozšiřoval se i dosah jeho uplatnění: od chemických systémů k biologickým strukturám a k jejich interakcím. MEP je aplikován při řešení mechanismů nukleofilních a elektrofilních reakcí a to se zahrnutím solvatačních efektů, při studiu enzymových interakcí, při posuzování reakcí na površích tuhých fází (např. zeolitů), molekulárních klastrů a krystalických fází – a především v prediktivní fázi. Jak si dobývala prostor pro uplatnění teorie DFT, dozrál MEP na novou koncepční úroveň. Dnes je definován v termech DFT a zahrnuje zajímavé topologické charakteristiky, vyplývající z jeho základů, vystihujících protichůdné příspěvky atomových jader a elektronů.

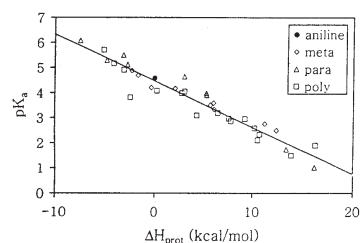
Povrchy elektrostatických potenciálů se uplatňují zejména v počítačových návrzích léčiv při optimalizaci elektrostatických interakcí mezi proteinem a ligandy. Umožňují srovnání různých inhibitorů a přechodových stavů reakcí. Většinou jsou znázorňovány povrchy izokontur nebo mapovány jako molekulární elektronové hustoty počítané kvantově chemickými metodami (Gaussian, MOLDEN). MOLDEN počítá elektrostatický potenciál na základě parciálních nábojů atomů.



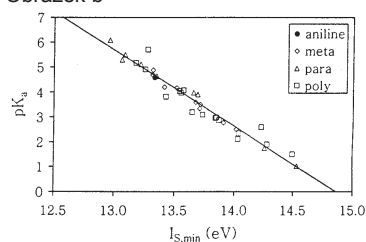
Predikce fyzikálních a chemických vlastností molekul využitím van der Waalsových MESP (Molecular Surface Electrostatic Potential) se uplatňuje v laboratořích při hledání hodnot teplot varu, výparných tepel, sublimačních tepel, teplot tání, hustot apod. Pokud jsme zmínili oblast chemických reakcí a jejich klíčových parametrů, máme příklady několika z četných korelací. (Obr. Kahn, 2012.)



Obrázek a



Obrázek b



Obrázek c

O *IP* atomu nebo molekuly známe vztahy k elektronegativitě, k elektronovému potenciálu  $\mu$ , k tvrdosti  $\eta$  a k polarizovatelnosti  $\alpha$ . Reaktivita je zaostřena na určité reakční centrum, a tak lokální *IP* v teorii HF je dán vztahem

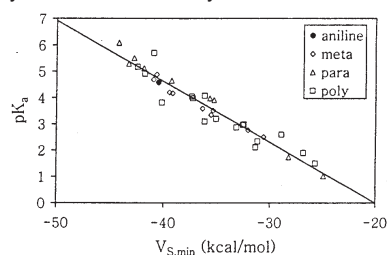
$$\bar{I}(\mathbf{r}) = \sum_i \frac{\rho_i(\mathbf{r})\epsilon_i}{\rho(\mathbf{r})}$$

( $\rho_i(r)$  je elektronová hustota *i*-tého atomu AO nebo MO v místě  $r$ ,  $\epsilon_i$  je orbitalová energie,  $\rho(r)$  souhrnná funkce elektronové hustoty);  $I(r)$  lze považovat za míru lokální

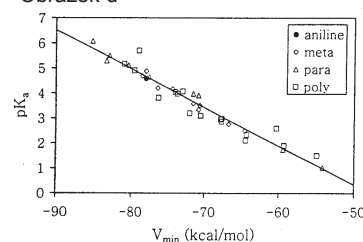
polarizovatelnosti v molekulách.  $I_{S,\min}$  jako zobrazení  $I(r)$  na povrchu molekuly umožňuje předpovědi aktivačních-deaktivačních vlivů substituentů na jádře i *o*-/*p*-nebo *m*-dirigující tendence. Korelace  $I_{S,\min}$  vs.  $pK_a$  je uvedena na obr.c.  $V(r)$ , elektrostatický potenciál, který se vytváří v okolí molekuly díky jejím nukleonům a elektronům, je

$$V(\mathbf{r}) = \sum_A \frac{Z_A}{|\mathbf{R}_A - \mathbf{r}|} - \int \frac{\rho(\mathbf{r}') d\mathbf{r}'}{|\mathbf{r}' - \mathbf{r}|}$$

( $Z_A$  je náboj jádra *A* v místě  $\mathbf{R}_A$ ; znaménko  $V(r)$  vyjádří převahu jádra nebo elektronů.) Parametr  $V(r)$  umožňuje identifikovat, a v případě více center odstupňovat elektrofilní atak z lokalizace a velikosti nejvíce negativních hodnot (minim)  $V(r)$ . Lze ho použít při analýzách biologických interakcí a nekovalentních vazeb.  $V_{S,\min}$  koreluje s bazicitou H-vazby a s  $pK_a$  (obr. d).



Obrázek d



Obrázek e

V textu najdete termíny vnitřní chemický potenciál, vnější chemický potenciál, snad tedy nebude zbytečná vysvětlivka: Existuje-li rozdíl chemických potenciálů mezi dvěma lokalitami v molekule, pak ten, který je spojený s vnějšími silovými poli (jsou to rozdíly elektrické potenciální energie, gravitační potenciální energie apod.), je vnější, a potenciál spojený s vnitřními faktory (hustotou, teplotou apod.) je vnitřní chemický potenciál. Celkový chemický potenciál  $\mu_{\text{tot}} = \mu_{\text{int}} + \mu_{\text{ext}}$  a  $\mu_{\text{ext}} = qV + mgh + \dots$  ( $q$  a  $m$  jsou náboj a hmota species,  $V$  a  $h$  jsou napětí a výška prostoru,  $g$  je zrychlení dané gravitací).

Ještě doplňující poznámka k interakcím řešeným MEP: Přibližující se elektrofil má tendenci nejprve směřovat do regionů, v nichž  $V(r)$  dosahuje nejvyšších záporných hodnot (jsou to lokální minima), které jsou v daném vztahu dominantní. Rešerší byste zjistili, že těchto interakcí využívají s úspěchem zejména biochemici studující vztahy mezi substrátem a lékem, mezi substrátem a enzymem apod.

Uváděné vztahy vyjadřují vždy jednu ze stránek kauzality, kterou Max Born (1949) charakterizoval jako **příčinnost** (doslova kauzalitu, která říká, že výskyt určitého objektu, entity, stránky B závisí zákonitě na výskytu objektu, entity, stránky jiné třídy A. A je příčina, B následek); **předchůdnost** (antecedence tvrdí, že příčina nemůže následovat po důsledku) a **souvislost** (kontiguita předpokládá, že příčina a důsledek se musely v daném prostoru setkat, třeba i zprostředkovaně dalšími entitami). Relativistická fyzika tento výměr klasické fyziky upravila. Kvantová chemie zachovává koncepci kauzality na úrovni amplitud pravděpodobnosti v systému nenarušeném měřením, ne však už na úrovni měřitelných výsledků. Naše úvahy korespondují se stanoviskem Ili Prigogina: kauzalita je důležitým faktorem, který umožňuje teoretický přechod od matematické formulace fyzikálních zákonů, která je nezávislá na směru toku času (zákony klasické mechaniky a elektrodynamiky), k vysvětlení makroskopické fyzikální realizace pouze jednoho z možných řešení.

Co si pamatujete:

Jsou dány předpoklady, které je nutno splnit, aby korelace měla fyzikální smysl:

- korelovaná vlastnost musí být lokalizovaná na určité místo v molekule a to je společné celé reakční sérii,
- korelovaná veličina musí být zavedena jako vhodná funkce, kterou lze srovnat s hodnotami volných energií a
- fyzikální veličina musí být řízena stejnými vlivy .

Korelace spektrálních parametrů, u kterých jsou tyto podmínky splněny, se  $\sigma$ -konstantami jsou uváděny příležitostně.

Známe závislost  $\Delta E_{1/2} = \sigma\rho$ . V polarografii bývají korelovány půlvlnové potenciály  $E_{1/2}$  se  $\sigma$ -konstantami při redukci i při oxidaci. Souvislost s rovnovážnými konstantami (u vratných procesů) a s rychlostními konstantami (u nevratných procesů) napovídá, že vlastně jde o chemickou reakci s definovaným činidlem za konstantních podmínek. Potenciály  $E_{1/2}$  jsou korelovatelné samozřejmě s kvantově chemickými parametry elektronových stavů molekul. Pro přenos elektronu je určující elektronová konfigurace a elektronová hustota reakčního centra.

Stanovení termodynamických parametrů podstatných pro elektrochemickou reaktivitu umožňuje určit v molekule elektrochemicky aktivní reakční centrum, adaptabilní pro redukci nebo pro oxidaci. Pro tento přenos elektronu,  $ET$ , je určující elektronová konfigurace a elektronová hustota v místě interakce a ta souvisí se strukturou molekuly, z ní plynoucí povahou a pevností vazeb, elektronovými efekty, sterickými efekty a také s uspořádáním solvátového obalu.

Změna  $E_{1/2}$  ke kladnějším hodnotám je způsobena substituenty elektronakceptorními, s  $-I$ ,  $-M$  efekty, zatímco elektrondonorní substituenty s  $+I$ ,  $+M$  efekty si vynutí změny  $E_{1/2}$  k zápornějším hodnotám.

V reakčních sériích sloučenin vykazujících elektrochemickou reaktivitu lze zjistit korelace Hammettova typu,  $\Delta E_{1/2} = \sigma\rho + a$ , které vystihují jak vlivy substituentů (v konstantách  $\sigma$ ), tak povahu procesu (v konstantách  $\rho$ ).

Máme na paměti teoretický význam veličin, které souvisí s elektronovou hustotou a jsou ovlivňovány elektronovými efekty substituentů: to jsou například parciální dipólové momenty

a elektronegativity. Elektronegativity se získají mj. z hodnot ionizačních potenciálů a elektronových afinít; proto mají smysl korelace parametrů  $IP$  se  $\sigma$  konstantami.

Stechiometrie reakcí, jejich stereochemický průběh, kinetická rovnice a stanovení struktury intermediátů jsou předpoklady návrhů reakčních mechanismů. Princip podobnosti se uplatňuje v důsledcích empirického poznatku, že podobné látky reagují podobně a také že podobné změny ve struktuře reaktantů způsobují podobné změny reaktivity. Změny struktury eduktu se odrazí ve změnách Gibbsových energií  $\Delta G$ ; logaritmy rovnovážných i rychlostních konstant reakce jsou přímo úměrné rozdílům  $\Delta G$  mezi výchozím stavem, přechodovým stavem a konečným stavem systému.

### 8.3 Kauzalita umožňuje teoretický přechod od matematických formulací fyzikálních zákonů k vysvětlení makroskopické fyzikální realizace jednoho z možných řešení

Proto jsou účinným prostředkem pro studium reakčních mechanismů **lineární vztahy volných energií, LFER**, chápané jako součást **korelační analýzy** (Exner), nacházené v definovaných reakčních sériích strukturně podobných eduktů. LFER mají implikace v reakčních mechanismech v tom smyslu, že je-li splněna lineární závislost  $\log k/k_0$  vs.  $\sigma$ , operuje stejný mechanismus v celé sérii (a podobný mechanismus v podobných sériích).

Sedmdesát pět let je široce využívána a teoreticky dopracovávána **Hammettova rovnice**, jeden z nevýznamnějších lineárních vztahů pro změny volné energie. Její aplikace jsou příležitostně zmiňovány v předchozích tématech a ještě se k ní budeme vracet. Počítačové modelování energetiky a dynamiky chemických reakcí v roztocích a proteinech je polem intenzivní aktivity chemiků, řešících základní koncepce fyzikální organické chemie; do těchto aktivit spadá také vystižení mikroskopického základu LFER. To se teorii DFT podařilo u Marcusovy rovnice a krátce si všimneme, které parametry vyvozené na fenomenologickém základu korespondují s parametry na mikroskopické úrovni u LFER. O interpretaci substitučních efektů kvantově mechanickými termíny se první pokusil Jaffé (1954). Rozvoj teorie DFT zahrnul do svých ambicí také řešení LFER. K využívaným strategiím výpočtů změn energie například podle vztahu

$$\Delta E = E[n_s + n'] - E[n_s] = \mu_s N' + \int dr n_s(\mathbf{r}) v'(\mathbf{r}).$$

(Simon-Manso 2005) přispívá Baderova teorie parcelace kvantového systému na dobře definovatelné subsystémy. Posouzení náboje umožňuje Mullikenova populační analýza. Autor uvádí několik příkladů výpočtů HOMO a LUMO energií, nábojů na substituentech, elektronových chemických potenciálů a efektů pole (F-efektů) a srovnání experimentálních hodnot konstant  $\sigma$  s vypočtenými parametry  $\sigma'$ . Odvodil uvedenou rovnici, srovnatelnou se vztahem Li a Evanse pro relaci mezi hraničními orbitály (FMO) a teorií HSAB. Rovnici považuje za vhodnou pro výpočty analogů Hammettových  $\sigma$  parametrů a z korelací získal samozřejmě také parametry  $\rho'$ , konstanty reaktivity. Simon-Mansoovo řešení lze považovat za novou korelační analýzu využívající *ab initio* výpočtů. Je příspěvkem k hlubšímu vhledu do původu a podstaty LFER a dokládá zároveň, že efekty substituentů jsou složitým fenoménem, k jehož řešení přispívá teorie DFT i při vysvětlování odchylek od linearity, diverzity parametrů a vlivů rozpouštědel.

Připomenme si klasické využívání Hammettových závislostí:

- k výpočtům  $k$  nebo  $K$  specifické reakce specifické sloučeniny:
  - známe-li  $\rho$  dílčí reakce, můžeme vypočítat rychlostní nebo rovnovážnou konstantu substituentu
  - v relaci k nesubstituované sloučenině (protože známe  $\sigma$  substituentu)
- k získání informace o reakčních cestách:
  - velikost a znaménko  $\rho$  informují o vývoji náboje na reakčním centru
  - pokud  $\sigma^+$  nebo  $\sigma^-$  poskytují lepší korelaci než  $\sigma$ , znamená to významné uplatnění konjugačních efektů při reakci
- významné výpovědi o mechanismech reakcí poskytují odchylky od linearity.

V literatuře můžete nalézt řadu prací soustředěných na exploataci parametrů LFER pomocí parametrů získaných kvantově chemickými výpočty. Tak např. Gross a Seybold (2001) soustředili své studium na substituované aniliny a fenoly a dospěli k závěru, že parametry vyvozené kvantově chemickými výpočty jsou dobrými příspěvky k analýze  $pK_a$  i dalších parametrů. Pět počítaných kvantit,  $Q_n$ ,  $\Delta H_{prot}$ ,  $IS_{min}$ ,  $V_{min}$  a  $V_{s,min}$  srovnávali s konstantami  $\sigma$  v jejich vyjádření korelací s  $pK_a$ . Hodnoty náboje  $Q_n$ , energie HOMO a energie  $PT$  jsou vyšší ve srovnání se standardními hodnotami konstant  $\sigma$ . Podobných příspěvků k danému srovnávání a korespondenci parametrů přibývá a vytváří se základna pro další posun teorie LFER.

Pro popis chemické reaktivity je podstatné porozumět vztahu mezi profily adiabatické volné energie chemických reakcí a jim příslušejícím diabatickým stavům. Diabatické stavy tvoří teoretický základ vztahů pro změny volné energie, LFER, takže v teoretické a fyzikální chemii mají významné postavení. Teoretické podložení těchto implicitních vztahů LFER se hledá v kvantově chemických studiích. Rosta a Warshel (2012) navrhli metodu *ab initio* „zmrazené“ teorie DFT, (FDFT), umožňující vyhodnocení diabatických i adiabatických povrchů volné energie a jim odpovídajících prvků matic pro série  $S_N2$  reakcí. Dospěli k významnému zjištění, že mimodiagonální prvky matic jsou pro nukleofily a odstupující skupiny stejné, mění se však s reakčním centrem substrátu. Jsou také stejné pro reakce v plynné fázi i v roztocích (je-li solvent implicitně zahrnut v *ab initio* výpočtech). A co je v dané souvislosti podstatné – FDFT diabatické profily jsou parabolické s dobrou aproximací a to přispívá k pochopení původu LFER. Nadto je tu shoda s empirickým řešením VB teorie.

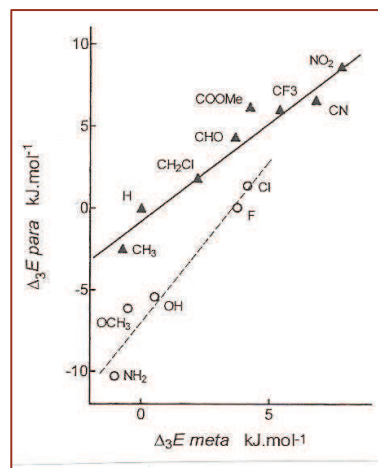
Na straně 136. je poznámka, že k postižení základů Hammettovy rovnice, také prostředky DFT, přispěli Böhme a náš světově známý odborník v teorii LFER profesor O. Exner (2002). Hlavní přínos Hammettovy rovnice, kterou transponovali do podoby

$$\log K_{i,X} - \log K_{i,0} = \rho_i \sigma_X,$$

vidí tyto autoři v její obecné platnosti v rozpětí daného rozsahu pro všechny substituenty (X) a pro většinu přesně definovaných reakčních sérií (index  $i$ ).

Reakční enthalpie jsou přístupné experimentálně z tvorných enthalpií. V metodě DFT užili autoři výpočty reakčních energií  $\Delta_3E$  a  $\Delta_4E$  pro 25 benzoových kyselin substituovaných v *meta* a *para* polohách;  $\Delta_2E$  je jejich rozdíl.

Závislost *meta/para* vypočtených energií  $\Delta_3E$  substituovaných benzoových kyselin: substituenty bez volného elektronového páru v  $\alpha$ -poloze  $\Delta$ , substituenty nesoucí volný pár elektronů  $\circ$  (Exner, Böhme, 2011.)



Autoři se soustředili na *meta*- a *para*-substituované benzoové kyseliny a všimli si toho, že k dosažení kvalitních výsledků postačují výpočty na nižší úrovni (CNDO, a pro *para*-substituenty dokonce HMO).

Warshel se spolupracovníky vystačili při studiu klasických a kvantověmechanických rychlostních konstant přenosu hydridového iontu ( $HT$ ) v analogických strukturách  $NAD^+$  také s výpočty na nižší úrovni (EVB) a s modifikovanou Marcusovou rovnicí; svou simulační metodou vyhodnotili klasické funkce pro volnou energii s EVB Hamiltonianem  $H_{12}$ , způsobilým reprodukovat zjištěné LFER v sérii šesti  $HT$  reakcí. Máme-li si všimnout podobností, pak uvedené příklady upozorňují na některé podstatné souvislosti s parametry MS (Molecular similarity).

Při každé příležitosti si připomínáme zájem chemiků o provázanost jednotlivých koncepcí, principů a teorií, o hledání vztahů které přispívají k vytváření komplexnější teorie chemické reaktivity. Jeden z mnoha příspěvků k této problematice je zaměřen na LFER založené na Marcusově teorii.

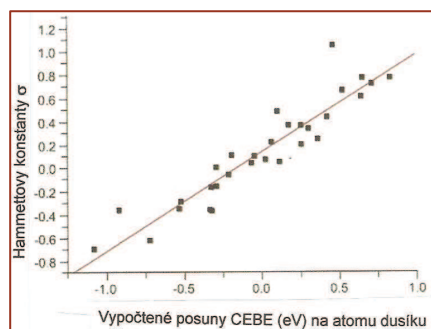
Perlinger, Venkatapathy, Harrison (2000) zpracovali transformační reakce C<sub>1</sub> a C<sub>2</sub>-polyhalogenovaných alkanů R-X (X = H, F, Cl, Br), PHA, v modelových soustavách obsahujících redukovadla a ET-mediátory. (Práce je motivována studiem ekologických systémů.) Testovali sedm *ab initio* výpočetních teorií a hledali tu, která by byla rychlá, přesná a způsobilá vystihnout disociační energie R-X pro TS, obsažený energetický term v Marcusově teorii. Parametr  $\Delta G^\ddagger$  je standardní volná energie jednoelektronové redukce, LUMO jsou počítány pro každý PHA; koeficienty byly významné. Výsledky potvrdily předpoklad, že rychlost určujícím krokem reakcí v obou modelových systémech probíhajících homolyticky je disociační jednoelektronový jednoelektronový přenos.

Popsané výsledky odpovídají předchozím studiím dokládajícím, že term celkové reorganizační energie v Marcusově rovnici je složen přednostně z disociační energie vazby.

Teoretické predikce LFER s využitím nukleomerů protonu publikovali La Macchia, Gagliardi, Jay, Carlson, Davis, Cramer (2007): Navrhli a experimentálně doložili, že nahradí-li se hodnoty  $\sigma$  a  $\sigma^+$  atomů vodíku v *p*-poloze nukleomery (atomy vodíku s protonovým číslem větším jak 1), hodnoty  $\rho$  pro reakční i extratermodynamické vlastnosti (vibrační frekvence apod.) lze počítat standardními postupy a srovnání výsledků s typickými *p*-funkčními skupinami jsou kvalitativně shodné (kvantitativní shoda je slabší).

Řada publikací se zabývá specifikacemi původní Hammettovy rovnice (uvedme třeba rovnice Swainovu-Luptonovu, Grunwaldovu-Winsteinovu, Taftovu nebo Yukavovu-Tsunovu). A najdete rovněž mnohé vztahy a souvislosti:

Energie vazby mezi core a elektrony (CEBE, Core-electron binding energy) koreluje lineárně se  $\sigma$  konstantami v substituovaných benzenech ( $\Delta\text{CEBE} \approx \kappa\sigma_p$ ;  $\kappa = 2,3kT(\rho-\rho^*)$ ) a v řadě dalších arenů a heteroarenů).



Výsledek přesného výpočtu N1s a C1s vazebných energií core substituovaných pyridinů. Je uvedena korelace s Hammettovými konstantami substituentů. (Takahata, Wulfman, Chong 2006.)

Pro připomenutí doplním krátký komentář: Kombinací spektroskopických technik (X-absorpční spektroskopie XAS, fotoelektronové a emisní spektroskopie XPS, také Augerovy elektronové spektroskopie) je možno experimentálně excitací elektronů obsažených v core získat elektronovou strukturu i dynamické informace o molekulách v plynné a kapalné fázi (také na adsorbovaných površích). Korelace CEBE se stala významnou fyzikální kvantitou a chemické posuny core IP pomocí ESCA slouží v elektronové spektroskopii k analýzám.

### Interakční energii substituentů (SIE) definovali

Guo ad. (2004, již citovaní citovaní autoři Quing-Xiang ad.) jako změnu energie izodesmické reakce  $X\text{-skeleton-Y} + \text{H-skeleton-H} \rightarrow X\text{-skeleton-H} + \text{H-skeleton-Y}$ . Pro SIE odvodili jednoduchou rovnici  $\text{SIE}(X,Y) = -k\sigma_X\sigma_Y$ , v níž je  $k$  konstanta závislá na systému a hodnota  $\sigma$  je uvedena v jisté stupnici konstant elektronových efektů substituentů. Autoři uplatnili rovnici na disubstituované benzeny, etheny, butadieny, hexatrieny a bicyklo[2,2,2]oktany a soudí, že Hammettova rovnice může být odvozena z jimi navrženého vztahu. Další vyvozený poznatek je také zajímavý: je-li „skeleton“ roven nule, je rovnice matematicky shodná s Paulingovou rovnicí elektronegativity a také že Paulingova zobecněná rovnice může být použita na různé  $X\text{-skeleton-Y}$  systémy. („skeleton“ je označena substruktura, např.  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  apod.)

Autoři upravili rovnici ještě na separování efektů pole, indukčních a konjugačních,

$$\text{SIE}(X,Y) = -k_1F_XF_Y - k_2R_XR_Y - k_3(F_XR_Y + R_XF_Y),$$

a také na řešení polysubstituovaných sloučenin.

K molekulárnímu základu LFER se pokusili propracovat Gironés, Carbó-Dorca a Ponec (2003) modelováním elektronových substitučních efektů pomocí parametrů kvantové podobnosti fragmentů molekul (MQS-SM, Quantum Self-Similarity Measures). Výpočty začínají v oblasti Fermiho jam a podle názoru autorů dospěli k novým teoretickým deskriptorům, které by mohly nahradit Hammettovy  $\sigma$  konstanty v modelech QSAR. V testovaných sériích ověřili přesnost predikční síly metody srovnatelnou např. se Sullivanovou studií (na rozdíl od té, vyžadující v korelační rovnici pět parametrů, vystačí Gironésova metoda s jedním parametrem  $Z_{AB}(\Omega)$ ). Zcela v duchu úsilí o poznání mikroskopického obrazu je i uvedená studie soustředěna na odvození korelací Hammettových  $\sigma$  konstant s nejnámější kvantitou, s elektronovou hustotou ne molekulárních celků, ale pouze jejich substruktur. Metoda je to nesporně zajímavá, zejména pro QSAR, a třeba se k jejímu rozkladu v jiném kontextu vrátíme.

Hodnota reakční konstanty  $\rho$  udává míru citlivosti děje (jevu) na polární vlivy vyvolané substituentem X (svou absolutní hodnotou: Čím je míra citlivosti větší, tím významněji reaguje proces na působení X). Konstanta  $\rho$  závisí na povaze sledované reakce (jevu), na podmínkách reakce (činitel, rozpouštědlo, teplota) a na povaze reakčního centra (i na způsobu a cestě přenosu vlivů substituentu X na toto reakční centrum).

**Reakční konstanta  $\rho$**  vystihuje citlivost reakce na působení substituentů při srovnání s ionizací benzoových kyselin. Poskytuje informaci o reakci a s ní spjatým mechanismem. Tak

je-li  $\rho > 1$ , je reakce vnímavější ke vlivům substituentů než benzoová kyselina a v průběhu reakce se vytváří záporný náboj;

je-li  $0 < \rho < 1$ , není reakce tak vnímavá na substituenty ve srovnání s kyselinou benzoovou a vytváří se záporný náboj;

je-li  $\rho = 0$ , nemají substituenty vliv na reakci ani na náboj;

je-li  $\rho < 0$ , vytváří se při reakci kladný náboj.

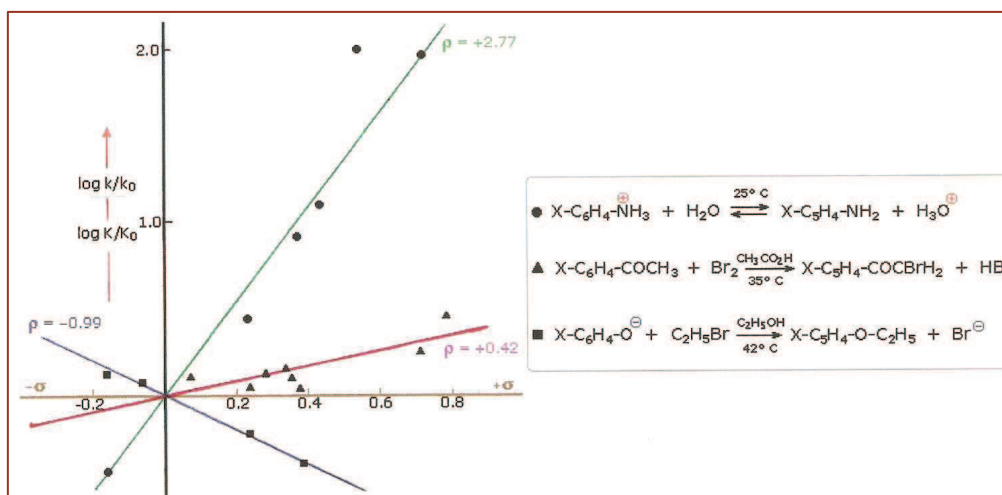
Tyto vztahy nabízejí vhled do mechanismu reakce. Má-li hodnota  $\rho$  vztah k formování náboje v rychlost určujícím kroku, můžeme z této informace vycházet při vytváření obrazu reakčního mechanismu. Když se rozhodujeme mezi dvěma náměty mechanismů, a jeden z nich předpokládá (vyžaduje) vytváření náboje, nacházíme opěrný bod v hodnotě  $\rho$  konstanty; a obráceně nevykazuje-li LFER korelace vytváření náboje (to čteme ze směrnice přímky, která je kolem nuly), můžeme odmítnout mechanismus, který vyžaduje vznik náboje. V tom je příspěvek Hammettovy rovnice k analýze **reakčního mechanismu**.

A ještě jednou: K dokreslení předchozích tezí uvedu diagram, v němž jsou znázorněny lineární závislosti pro reakční rychlosti nebo rovnováhy vs.  $\sigma$  konstantám. Směrnice vyjadřují  $\rho$  konstanty pro reakce uvedené v legendě grafu. Jsou-li konstanty  $\rho$  a hodnoty  $K_0$  nebo  $k_0$  reakcí známy, pak je snadné vypočítat hodnoty  $K$  nebo  $k$  z konstant  $\rho$ .

Příklad dokládá tvrzení, že reakční konstanty jsou užitečnými indikátory poptávky o elektrony na reakčních centrech. Kyselost aniliniového iontu (zelená linie) koresponduje s vysokou hodnotou  $+\rho$ : to je důkaz větší angažovanosti substituentů přitahujících elektrony (EWG). Alkylaci fenolátového aniontu (modrá linie) odpovídá mírně záporná hodnota  $\rho$ , je zpomalována substituenty EWG, ovšem urychlována donací elektronů skupinami EDG. Pro kyselé katalyzovanou hydrolyzu benzamidu je reakční konstanta blízká nule – proces je relativně netečný pro meta a para substituce na benzenovém kruhu

Stále máme na paměti, že je nezbytné sledovat všechny reakční proměnné, pokud pak jde o reakční konstanty, víte, že jsou citlivé na změny teploty a rozpouštědla. Z měřených údajů bylo zjištěno, že kyselost aniliniových iontů roste z +2,77 ve vodě na 3,57 v 70 % směsi dioxan/voda při 25°C, a uvedené závislosti byly naměřeny i u řady dalších reakcí.



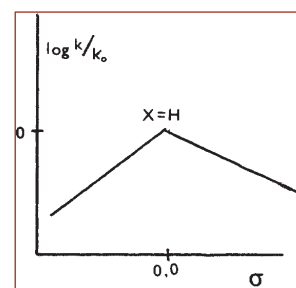


(Fuentealba, 2010.)

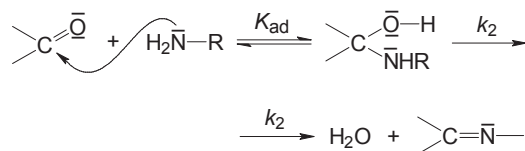
V graficky vynesené závislosti je očekávána typická linearita s kladnou nebo zápornou směrnici, (také s  $\rho \sim 0$ ), která koreluje hodnoty konstanty  $\rho$ . Ovšem s nelinearitou korelace se setkáváme, když substituent ovlivňuje rychlost reakce nebo změny rychlost určujícího kroku, nebo mechanismus reakce. Pro případy odchylek bylo zavedeno několik stupnic  $\sigma$  konstant ( $\sigma^+$ ,  $\sigma^-$  ad.)

Například při nukleofilní substituci acylu efekt substituentu X na neodstupující skupinu může urychlit rychlost  $Ad_N$ , je-li X typu EWG. Vysvětluje se to rezonančním příspěvkem skupiny EWG na elektronovou hustotu, což zvyšuje citlivost karbonylové skupiny pro nukleofilní atak. Stejně tak byly sledovány vlivy substituentů EDG.

A ještě jednou ve snadno zapamatovatelné skice: Nekatalyzovaná reakce substituovaných benzaldehydů s butylaminem (prováděná v MeOH) má **nelineární** průběh závislosti  $\sigma$ - $\rho$  s maximem pro benzaldehyd. Nelinearita závislosti je způsobena tím, že rychlosti individuálních stupňů reakce nemohou být studovány separátně, takže naměřené hodnoty  $k$  jsou často složené. Ukázka byla uvedena také na straně 135.



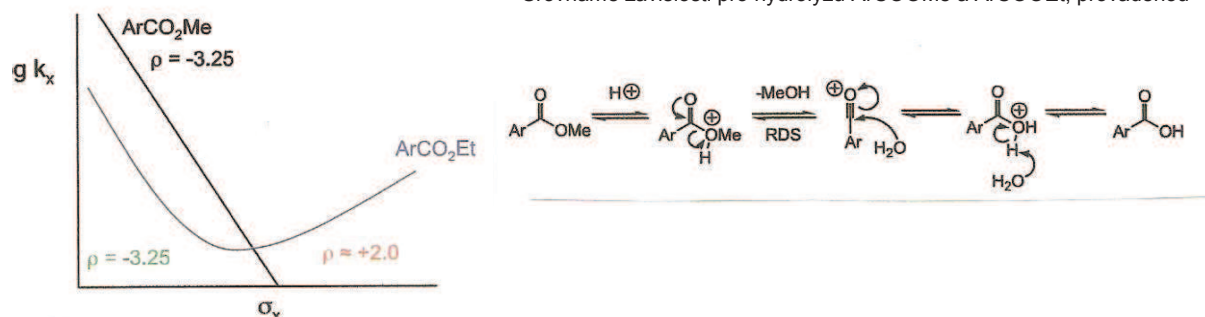
Kladná hodnota konstanty  $\rho$  odpovídá substituentům se zápornými hodnotami  $\sigma$  konstant (levá větev) a elektronegativní substituenty charakterizované kladnými konstantami  $\sigma$  leží na úsečce se zápornou hodnotou  $-\rho$  (pravá větev). Konstanta reakce  $\rho$  je ovšem těsně spjatá s reakčním mechanismem a tak zlom v grafickém uvedení závislosti  $\sigma$ - $\rho$  signalizuje zpravidla i **změnu mechanismu reakce**.



Uvedený příklad můžeme stručně uzavřít konstatováním, že krok adice a krok odštěpení vody z karbinolaminu se liší rychlostí průběhu a oba jsou vystaveny opačnému ovlivnění substituenty z  $p$ -polohy benzaldehydu.

V publikacích můžete potkat odchylky od linearity – vždyť to byl původně empirický vztah, vystavovaný občas kvůli postulátu linearity pochybnostem. Odchylky jsou zdůvodněny a k vysvětlení můžeme zvolit třeba tento příklad:

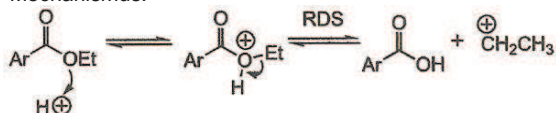
Srovnáme závislosti pro hydrolýzu ArCOOMe a ArCOOEt, prováděnou



za kyselých katalýz. Kladný náboj se vytváří v kroku určujícím rychlost a reakci urychlují ED substituenty. Substituent Me ladí s očekávanou korelací  $\rho = -3,25$ . (Meek, 2004.)

A jak se mění průběh závislosti pro ethylestery? Kladný náboj reakčního centra se snižuje v rychlost určujícím kroku, tomu odpovídá kladná hodnota  $\rho$ . Et-estery vytvářejí stabilnější karbokation  $\text{CH}_3\text{CH}_2^+$ , zejména v bezvodém prostředí. Pro EWG substituenty klesá kladný náboj v náběhu kroku určujícího rychlost a konkávní tvar křivky je zpravidla zprávou o změně reakčního mechanismu. Ethylestery vykazují očekávanou korelaci  $\rho = -3,5$  obracející se k hodnotě  $\rho = +2,0$ .

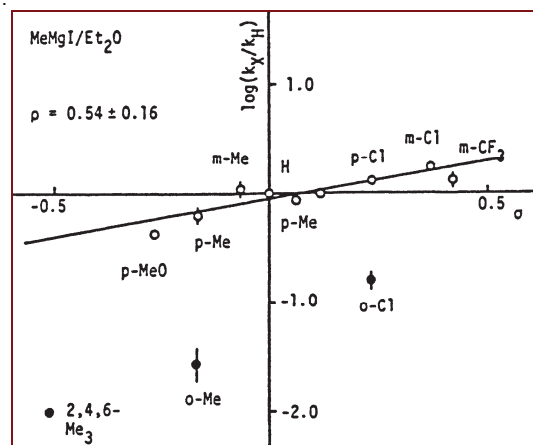
Mechanismus:



Jednu z nepřeborných ukázek využitelnosti

Hammettových konstant uvedu příkladem studia reakcí substituovaných benzofenonů s Grignardovými činidly, spojeného s využitím **kinetického izotopového efektu KIE**.

Krokem určujícím rychlost reakce na základě kinetického izotopového efektu, KIE (tabulka) se ve sledovaných soustavách jeví krok asociace s tvorbou C–C vazby (elektrofilním reakčním centrem byl  $^{14}\text{C}=\text{O}$ ). Substituční efekty ovlivňující reaktivitu benzofenonů s *tert*-BuMgCl vyjadřuje  $\rho = 3,0$  (s dalšími substráty jsou konstanty  $\rho$  uvedeny v tabulce) a  $\log k_x/k_H$  proti  $\sigma$  konstantám vykázaly uspokojivou lineární závislost (pro simulované *ortho*-substituované systémy samostatnou). KIE, umožňující odlišit proces ET od kroku asociace vedoucí ke vzniku C–C vazby, má v uvažované soustavě hodnoty blízké 1 a výpočty MNDO naznačují, že transitní stav se geometrií podobá substrátu; proto také jsou efekty substituentů pro krok přenosu elektronu, ET, malé



Závislost reaktivity na  $\sigma$  konstantách reakcí substituovaných benzofenonů s MeMgI v diethyletheru. Hodnoty KIE,  $\log k_x/k_H$ , jsou vyneseny proti standardním  $\sigma$  konstantám.

Kinetický izotopový efekt reakcí benzofenonů s Grignardovými reagenty RMgX.

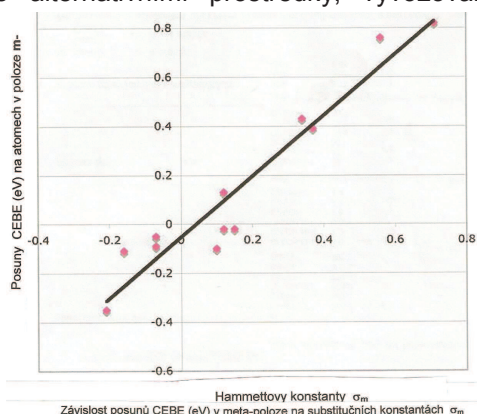
reagent / solvent	$^{12}\text{k}/^{14}\text{k}$	hodnota $\rho$
MeMgI/Et <sub>2</sub> O	1,056 ± 0,002	0,54 ± 0,16
MeMgBr/Et <sub>2</sub> O	1,050 ± 0,011	
MeMgBr/THF	1,056 ± 0,004	0,90 ± 0,11
PhMgBr/Et <sub>2</sub> O	1,056 ± 0,004	0,59 ± 0,10
2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> MgBr/Et <sub>2</sub> O	1,060 ± 0,014	
PhCH <sub>2</sub> MgBr/Et <sub>2</sub> O	1,024 ± 0,007	
CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> MgBr/Et <sub>2</sub> O	0,999 ± 0,003	-0,02 ± 0,09
CH <sub>3</sub> CH=CHCH <sub>2</sub> MgBr/Et <sub>2</sub> O	0,999 ± 0,002	0,01 ± 0,03
<i>t</i> -BuMgCl/Et <sub>2</sub> O	1,010 ± 0,007	3,0
<i>t</i> -BuMgCl/Et <sub>2</sub> O <sup>b</sup>	1,004 ± 0,0	

Při hledání vztahů a závislostí mezi operačními parametry teoretické chemie jsme se soustředili na jeden z podstatných vztahů – na lineární vztahy pro změny volné energie LFER ve verzi Hammettovy rovnice. Zmiňme ověřené a využívané korelace jen namátkou: Parametry Hammettovy rovnice korelují se spektroskopickými přechody, s měřeními a vypočtenými hodnotami spekter NMR, IR, UV, ze  $\sigma$  konstant jsou predikována hmotnostní spektra, mnoho příkladů se najde o závislostech  $\sigma$  a pH,  $pK_a$ ,  $H_o$ , polarizovatelnosti a molární

refrakcí, parachorem a molárním objemem, s elektronovými hustotami, protonovou afinitou, hydridovým přenosem (*HT*), dipólovými momenty, byl zjištěn vztah mezi kříženými konstantami  $\rho_{ij}$  a přechodovými stavy reakcí, mezi molárním objemem, funkcemi kyselosti a bazicity, disociačními energiemi vazeb, protonovými afinitami (*PA*), křížené konstanty  $\rho_{ij}$  koreluje s transičními stavy a také s energiemi hraničních orbitalů atd.

O **QSAR** (Quantitative structure-activity relationship), v němž je chemická struktura kvantitativně korelována s biologickou aktivitou nebo chemickou reaktivitou, bude psáno později. V příhodné souvislosti si vzpomeňte na závislosti reakčních konstant na teplotě a rozpouštědlech.

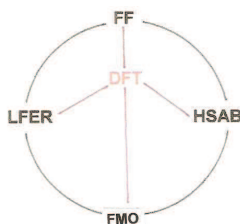
Jsou také méně známé **korelace mezi strukturou a reaktivitou** (SAR) a molekulárními deskriptory, většinou počítanými kvantově mechanickými metodami; ovšem, jak uvedli Costa a Takahata (2002), vztahy mohou být vyvozovány také alternativními prostředky, vyvozovanými teoretickými metodami. Jeden příklad snad stojí za uvedení: V substituovaných derivátech benzenu koreluje energie vazby mezi core a elektrony (zminěná CEBE, Core-Electron Binding Energy) s Hammettovými  $\sigma$  konstantami; X ve strukturách Ph-X byly OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, Me ad. (Obr. podle Keenan ad., 2008.)



Jakkoliv tu uvádím mnohé z příkladů využití Hammettovy rovnice a jejích analog, a záběr možností je skutečně široký, nebudeme si myslet, že všechny reakční série jsou jimi korelovatelné. Faktorů, které jsou v této souvislosti ve hře, je mnoho a ne vždy jsou postřehnuty nebo zváženy.

Přesto jsme si z předchozího excerpta museli vyvodit představu o úloze LFER a kvantové chemie v kinetické analýze a v teoretické chemii a především o úloze indexů reaktivity, které popisují významné strukturní, elektronové, energetické a dynamické stránky chemických dějů odvíjejících se mezi edukty, přechodovými stavy (a intermediáty) a reakčními produkty. Cituji Neurocka a Kleina, kteří považují LFER za koncizní organizační sumář vybraných úseků chemie.

Vztah LFER je jedním z řady **indikátorů reaktivity**, kterými dnes chemici disponují. Jestli si mohou dovolit přirovnání, v našem těle je každý důležitý orgán sám o sobě nezbytný pro funkci organismu jako celku, ale zároveň je řadou vazeb a vztahů propojen s mnoha ostatními funkcemi a právě to zajišťuje fungování celku. V chemickém systému jako celku vyzvedáme určitou funkci a jejímu uplatnění v celkovém procesu máme na paměti její provázanost podstatnými funkcemi. Vývoj stále hlubšímu poznávání jejich transformací a zákonitě překonané teoretické konstrukce, často odlehlé teoretické s nimi rady. Za pilotní teorie, dnes už navzájem provázané a aplikované v účelné symbióze, můžeme považovat HSAB, Fukuiho funkci, LFER, poněkud upozaděnou teorii hraničních molekulových orbitalů (FMO) – a pro všechny (samozřejmě i další) má účinná řešení teorie funkcionálu elektronové hustoty, DFT.



Průlomový pro stmelování dílčích teorémů, principů a teorií v chemii byl nástup **kvantové mechaniky** do chemie a v její metodologii postup od vysoce sofistikovaných *ab initio* řešení ke stále jednodušším, rychlejším a méně náročným metodám v rámci příslušných teorií (DFT).

## 8.4 Deduktivní sjednocování zkušeností si vynucuje nahrazování empirických postupů exaktními řešeními a jejich semikvantitativní procedury kvantitativními metodami

V daném kontextu se tato téze týká principu tvrdých a měkkých kyselin a bazí, HSAB.

K tomu několik hesel, pro mnohého čtenáře asi zbytečných:

Kvantová chemie má aplikovat kvantovou mechaniku do fyzikálních modelů a experimentální chemie. K tomu experimentální kvantová chemie využívá spektroskopické metody poskytující informace o kvantifikování energie na molekulární úrovni. Teoretická kvantová chemie spadá dnes do počítačové chemie, aby umožnila výpočty predikcí kvantové chemie. U chemických reakcí studuje kvantová chemie základní stav (GS) jednotlivých atomů a vyšších celků sestávajících z atomů, excitované stavy a přechodové stavy vyskytující se na cestě od eduktů k produktům. Výpočetní složka provádí kvantově chemické studie využitím semiempirických a dalších metod založených na kvantově mechanických principech.

Stanovení elektronové struktury (obvykle řešením Schrödingerovy rovnice nebo Diracovy rovnice v relativistické kvantové chemii) operuje s elektronovým molekulárním Hamiltoniánem. Elektronová struktura molekuly v sobě zahrnuje její chemické vlastnosti.

Vlnový model je základem kvantové mechaniky a kvantové chemie. Síla tohoto modelu je v jeho prediktivní schopnosti.

Metoda VB (Valence Bond), také Heitlerova-Londonova-Slaterova-Paulingova metoda (HLSP) je soustředěna na interakce mezi atomy a je blízká klasické formulaci chemické vazby.

Molekulový orbital popisuje elektrony matematickými funkcemi nelokalizovanými nad molekulou. Metoda MO dává ve spektroskopii lepší výsledky než VB metoda. Je základem Hartreeho-Fockovy metody (HF).

Thomasův-Fermiho model pro teorii funkcionálu elektronové hustoty, DFT popisuje mnohaelektronový systém na základě elektronové hustoty (místo vlnové funkce). Dnes je DFT v přesnosti srovnatelná s MP2 a CCSD metodami a pro chemiky je mimořádně atraktivní.

Řešení Schrödingerovy rovnice s úplným molekulárním Hamiltoniánem umožňuje studium pohybu molekul. Je kvantová molekulární dynamika, aproximace semiklasická molekulární dynamika a molekulární dynamika (MD). Mezi statickými postupy si připomeňme metody Monte Carlo.

V adiabatické dynamice jsou meziatomární interakce představovány jednoduchými skalárními potenciály – plochami potenciální energie (*PES*).

Ještě je neadiabatická dynamika, představující interakce mezi několika spřaženými *PES*. Odpovídají různým elektronovým kvantovým stavům molekuly).

Dynamické stránky chemických koncepcí v DFT jako jsou hraniční orbitály (FO, HOMO/LUMO), chemický potenciál, tvrdost, index elektrofilicity, elektronegativita, chemický potenciál, globální a lokální tvrdost a měkkost, Fukuiho funkce, teorie HSAB, princip maximální tvrdosti (MHP) a některé další koncepce jsou podle Shubin Liu (2005) řešeny v kontextu Bornovy-Oppenheimerovy **kvantově molekulární dynamiky** s využitím molekulárních konformačních změn. Obecně platí tvrzení, že koncepce DFT a indexy představují (v současné době) dokonalý základ pro pochopení molekulárních konformačních změn a ostatních dynamických fenoménů. Vycházejí z nich teorie aromaticity, přechodového stavu, elektrofilicity apod. Studie koncepcí založených na DFT operující s vývojem v čase už nejsou řídké. Podstatné pasáže tohoto důležitého tématu řešícího QFDFT (Quantum Fluid DFT), které zobecňují numerickým řešením nelineární Schrödingerovu rovnici, vycházejí od týmu Chattaraje (2004); Vuilleumier a Spring (2001) se zabývají řešením elektronové struktury tvrdých a měkkých iontů s využitím Carovy-Parinellovy (1985) molekulární dynamiky; dynamické chování Fukuiho funkcí a metodu ekvalizace chemického potenciálu řešili York a Yang (1996). Je dobré znát jména aspoň těch hlavních průkopníků propojování významných dílčích koncepcí s teoriemi kvantové mechaniky. Ostatně s některými jste se už mohli setkat v předchozích tématech.

Řekne-li chemik struktura, má na mysli především elektronovou strukturu sloučenin, která je jejich fundamentální kvantitou. Ona také „zodpovídá“ za sílu chemických vazeb, za jejich prostorové uspořádání, chemické chování a vůbec za všechny fyzikálně chemické vlastnosti. Převáděno do jazyka kvantové mechaniky pozorovatelné (= vlastnosti) jsou očekávané hodnoty odpovídajících operátorů aplikované na molekulární vlnové funkce. Máme pro to i akronym SPR (Structure-Property-Relations), SRR (Structure-Reactivity-Relationships) a SAR (Structure-Activity-Relationships), setkáváte se s nimi při formulování predikcí o nových vlastnostech, reaktivitách a (zpravidla biologických) aktivitách nových struktur. Ostatně většina našich soudobých znalostí v chemii vychází z empirických a semiempirických vztahů, které nebyly vyvozeny z kvantové mechaniky. Donedávna k nim patřil i **princip tvrdých a měkkých kyselin a bází**, který se inkluzí HSAB do kvantové chemie stal teorií. Bögel, Laube a Hansen (2008) vypracovali program pro grafickou reprezentaci tvrdosti a měkkosti na molekulárním povrchu molekul a odvodili numerické hodnoty programem CSA\_VIEW provozovaným s X-Windows na grafické UNIX soupravě. Barevné sféry jednotlivých atomů jsou na úrovni zobrazení MEP (Molecular Electrostatic Potential) nebo MLP (Molecular Lipophilic Potential), standardně využívané v molekulárním modelování.

Chandrakumar a Pal (2002) upozornili na to, že teorie DFT, teoretická báze mnoha koncepcí používaných v chemii, operuje s deskriptory, které reflektují především energii systému odpovídající změně počtu elektronů  $N$  při konstantním vnějším potenciálu  $v$ . Tento potenciál dvou systémů určuje tok elektronů. Na druhé straně chemická tvrdost  $\eta$  z HSAB je definována jako rezistence vůči přenosu náboje. Lokální deskriptory jako Fukuiho funkce a lokální měkkost  $s$ , které vystihují vztah ke změně elektronové hustoty  $\rho(r)$  se změnou počtu elektronů, a rovněž chemický potenciál  $\mu$ , pak popisují reaktivní místa systému. Kvalitativně je možná aplikovatelnost deskriptorů globální a lokální reaktivity a v praxi je uplatňována. Výpadky při aplikacích v některých souborech byly podnětem Palovi a jeho spolupracovníkům k návrhu nových deskriptorů reaktivity opírajících se o nukleofilicitu a elektrofilicitu reakčních center. (Jména dalších aktérů v tomto malém labyrintu uvedu v jiné souvislosti.)

Při neustávající snaze o hledání a nalézání vztahů a souvislostí v chemickém prostoru jsem už zmínil jména Li a Evans, kteří doložili jednu z významných koncepcí – že jí je Fukuiho funkce v propojení teorie FMO (hraničních molekulových orbitalů) s teorií HSAB. Z této téze vyšli Gasquez a Mendez při formulování **principu lokální HSAB**: Interakce mezi dvěma molekulami nemusí nastávat nutně jen mezi jejich nejměkčími reakčními centry, ale spíše mezi atomy reaktantů, jejichž Fukuiho funkce jsou podobné. Z výsledků prověřování této téze lze dospět k závěru, že při interakcích reakčních center převažuje proces přenosu náboje (CT) nad průběhem zpětného přemísťování náboje.

Rovnice popisující princip lokální HSAB jsou založeny na poruchové teorii a na využití deskriptorů reagujících systémů. Pro slabé interakce navrhl Pal **lokální deskriptory reaktivity**, LRD; v rovnici zavedl parametr  $\lambda$  (na jehož obsah byly vysloveny podnětné názory, o Palově poslední interpretaci se zmiňuji).

Výraz pro term  $\lambda$  lze psát jako rozdíl elektronové hustoty systému A před a po interakci.

$$\lambda_A = \sum_{i=1}^P \rho_{Ai}^{eq} - \sum_{i=1}^P \rho_{Ai}^0 \quad (9a)$$

Při výpočtech principu lokální HSAB se vychází ze základního vztahu pro  $\Delta E_{int}$  a předpokládá se, že interakce mezi systémy A a B probíhá ve dvou krocích: v prvním se odehrává při konstantním externím potenciálu vyrovnáním chemického potenciálu  $\Delta E_v$  a ve druhém kroku se A a B posouvají k rovnovážnému stavu změnami elektronové energie celkového systému při konstantním chemickém potenciálu  $\Delta E_\mu$ . Ten druhý krok reflektuje princip maximální tvrdosti, MHP.

Parrova koncepce řeší zavedením principu lokální HSAB také násobné vazby mezi partnery A a B. Jednotlivá reakční centra jsou  $x, y, z$  atd. a  $k, l, m, n, \dots$ . Za předpokladu, že interakce nastávají simultánně mezi různými dvojicemi reakčních center dvou systémů ( $x-k, y-l, z-m$  atd.)

takže je možno je situovat na určité partie (substruktury) reaktantů, se dospívá ke dvěma modelům: nejjednodušší verzí je lokalizovaný reaktivní model (LRM-I), jehož celková interakční energie např. pro komplex AB je dána sumací interakcí způsobovaných každou partií interagujících atomů A a B. Celková interakce se získá logickou extenzí „jednomístného“ principu lokální HSAB na násobná centra a výraz pro interakční energii uvedli Pal a Chandrakumar výrazem

$$\Delta E_{int} \approx \frac{-(\mu_A - \mu_B)^2}{2} \left( \frac{S_A S_{B'A} f_{BK}}{S_{A'A_x} + S_{B'B_x}} + \frac{S_A S_{B'A} f_{BW}}{S_{A'A_y} + S_{B'B_y}} + \frac{S_A S_{B'A} f_{Bz}}{S_{A'A_z} + S_{B'B_z}} + \dots \right) - \frac{2}{4} \left( \frac{1}{S_{A'A_x} + S_{B'B_x}} + \frac{1}{S_{A'A_y} + S_{B'B_y}} + \frac{1}{S_{A'A_z} + S_{B'B_z}} + \dots \right) \quad (10)$$

Zájemce o jeho rozšířování odkáží na sdělení J.Phys.Chem. A, 2002, 106, 55737.

Ke studiu uplatnění principu lokální HSAB na interakce reaktantů s více reakčními centry jsou uplatňovány různé přístupy. Každý z nich má svůj okruh uplatnění. To byl důvod pokusit se o navržení prototypového modelu interakcí s využitím už poznaného obrazu interakcí ve většině molekulárních celků. Z posouzení topologického uspořádání komplexních systémů vyplynulo, že je třeba je utřídit rozlišitelným způsobem:

V některých systémech jsou interagující atomy přímo vzájemně spojeny, takže jejich reaktivita je určena jen množinou těchto atomů. Jejich asociace lze vystihnout aditivními kooperačními efekty vyvolaných jinými reaktivními atomy a ty v asociačním procesu dominují. V těchto případech se při predikci stability komplexů dobře uplatní obecný model LRM-II.

V případech reakcí probíhajících mezi oddělenými atomy je celková interakce dána součtem jednotlivých interakcí, které se prosazují v celých molekulách reaktantů. Pro popis se v těchto situacích, kdy se interakce prosazuje jen mezi dvojicí reakčních center, se osvědčuje LRM-I.

Jsou případy, kdy interakce nastávají mezi všemi atomy přítomnými v systému a pak se LRM-II redukuje na model **globální HSAB**: ten se zpravidla zcela osvědčuje. Je tedy zřejmé, že při řešení různých typů specifických interakcí na mnoha centrech může být operativním nástrojem jak globální, tak také lokální princip HSAB.

Zmíňme některá omezení spojená s aplikacemi principu lokální HSAB. Operativní rovnice byly odvozeny metodami poruch druhého stupně a při použití deskriptorů pro izolované reaktanty, je účinné využívat těchto modelů pouze pro řešení slabě interagujících komplexů. V případech silných interakcí je vzájemné ovlivnění zúčastněných složek silné, takže je třeba uplatnit termy poruch vyššího řádu. Za uvedených předpokladů je možno řešit intermolekulární interakce uplatňující se s různou silou.

Fukuiho funkce je normalizována na hodnotu jedna, takže lokální měkkost sdružuje celý prostor v celkové měkkosti. Fukuiho funkci můžeme považovat za funkci obsahující tytéž informace jako lokální měkkost – obě veličiny jsou propojeny konstantou S. Problém však podle Favera a Merze (2010) dosud není zcela dořešen. Funkční jsou rovnice DFT, které vedou k Fukuiho funkci poskytující deskriptory identifikující nejměkčí (nejtvrdší) regiony v molekule. Predikce jsou už na tomto základě uspokojivé.

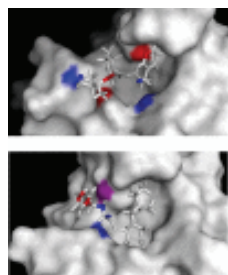
Několikrát citovaný Chattaray napsal (2001), že globální princip HSAB a teorie hraničních orbitalů přesně odrážejí Klopmanovy myšlenky vyslovené už v roce 1968 o reaktivitě a selektivitě chemických reakcí. (Vzpomeňte si – interakce měkký-měkký jsou řízeny hraničními orbitály a jsou v podstatě kovalentní, a je preferováno místo s maximální hodnotou Fukuiho funkce, zatímco minimální hodnotu Fukuiho funkce mají místa, na kterých se uskutečňují přednostně interakce tvrdý-tvrdý a svou povahou jsou řízené nábojem.)

Jedním z důvodů a z pozitiv propojení HSAB s kvantovou chemií a s kvantovou mechanikou je mazání rozdílů mezi tradičními obory organickou, bioorganickou a anorganickou chemií.

K tomu příklad: Lopachin ad. (2012) seznamují čtenáře v souvislosti s metabolickými procesy v organismech s užitečností studia toxicity molekulárních mechanismů, vycházejícího z klasifikace měkkých a tvrdých xenobiotických elektrofilů. V rámci teorie HSAB zjistili, že tvorba kovalentních vazeb může být popsána vlastnostmi hraničních orbitalů. Protože energie FO většiny sloučenin mohou být počítány kvantově mechanickými modely, autoři kvantifikovali relativní měkkosti ( $s$ ) a relativní tvrdosti ( $\eta$ ) elektrofilních a nukleofilních reaktantů a na tomto základě navrhli použitelné indexy reaktivity.

Užitečnost Fukuiho funkce oceňují a využívají jí velmi často biochemici k řešení biologických problémů jako jsou zakotvení ligandů, zjištění aktivního místa na molekule i skládání proteinů. Skórovací funkce je založena na principu lokální HSAB společně s Fukuiho indexy. (Faver, Merz 2010). Doménou výpočetní biochemie a metod kvantově mechanických výpočtů jsou bez sporu malé až středně velké molekuly, pro mnohaatomové systémy, proteiny a podobné, jsou nejčastěji využívány prostředky modelování třeba z molekulární mechaniky. Jejich slabostí je ignorování elektronové struktury, která je významnou informací právě v uvažované oblasti. Bioorganičtí chemici se k těmto informacím dostávají prostřednictvím konceptní teorie elektronové hustoty (CDFT, Conceptual density functional theory), která disponuje spoustou deskriptorů reaktivity (můžeme je hledat v pracích například Geerlingse, De Profta, Langenaekera a řady dalších autorů). Lze tak řešit nacházení metabolických míst v molekulách léčiv, poznávání vazeb kovových iontů na porfyrin a enzymovou katalýzu. Používané deskriptory reaktivity většinou pracují s kvantitami založenými na elektronové hustotě, které lze získávat některou kvantově mechanickou metodou.

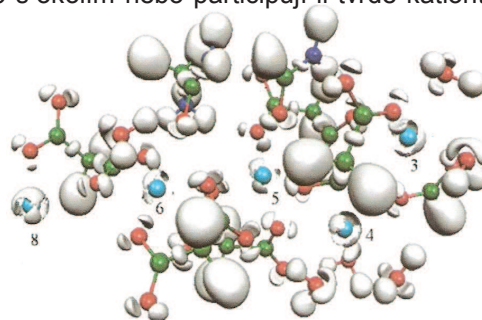
Experimentální stanovení i výpočty elektrostatického potenciálu jsou široce využívány zejména v bioorganické chemii a v biologii. Například studie ukotvení systémů protein-ligand (Faver 2010 popisuje FKBP12 proteázy viru typu 2 NS3 a polymerázy poly ADP-ribosy) významně lokalizují vazebná místa; k tomu příklad:



Je zobrazen komplex FKBP/GPI. Aktivní místa hledejte na bílém povrchu a ligand je zvýrazněn jako trčící bílé body. Atomová reakční centra uplatňující výrazná tvrdá/měkká spojování jsou vybarvena modře, koordinace slabých tvrdých/měkkých partií červeně.

Faver, Merz 2011

Navážeme dalším příkladem: Kationty kovů se profilují interakční hustotou s biologickými ligandy. de Courcy, Pedersen ad. (2010) navrhli pro kationty kovů koncepci „subvalence“, podle které každý kation je způsobilý rozložit elektronovou hustotu své vnější sféry do „subvalentních“ jam – podle toho, je-li uzpůsoben pro vytváření parciálních kovalentních vazeb s okolím nebo participují-li tvrdé kationty na elektrostatických interakcích. Použili techniku QCT (Quantum Chemical Topology), konkrétně QTAIM a ELF, k analýze selektivity kationtů  $Mg^{2+}$  a  $Ca^{2+}$  vůči enzymům ( $\gamma$ -karboxyglutamová kyselina, GLA se podílí na koagulaci krve) a vlastně jejich afinity ke GLA. Studovali také aktivní místa ADH (alkohol dehydrogenazy) s uvedenými ionty a přerozdělení elektronových hustot volných párů ligandů vlivem kationtů podle jejich tvrdosti a měkkosti.



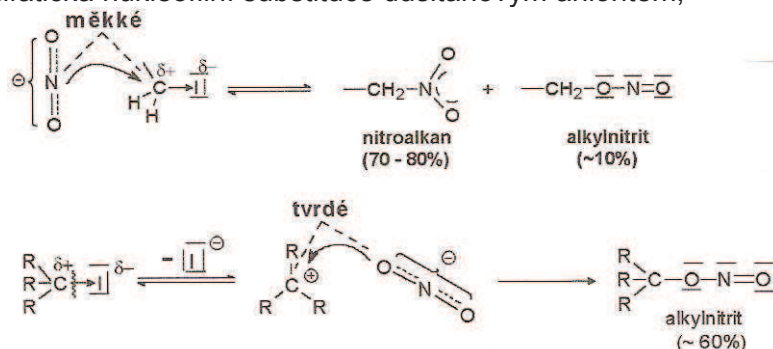
Topologická analýza pěti centrálních  $Ca^{2+}$  vazebných míst v prostoru GLA. Vyobrazení objasňuje síť interakcí CT mezi pěti  $Ca^{2+}$  kationty a volnými elektronovými páry atomů kyslíku z fragmentů GLA dvou horních R-helixů, a také atomů kyslíku Ala1 (v základní struktuře), Asn2 (boční řetězce) a Gla6 a Gla7 (v dolní smyčce). Kationty  $Ca^{2+}$  vykazují rozdílné formy svých subvalencí související s různými valenčními stavy (koordináčnými čísly). (de Courcy, Pedersen, 2010.)

Funkcí lokální měkkosti jsou určeny nejměkčí regiony v molekule. Celková měkkost systému  $S$  je v molekule rozprostřena funkcí  $f(r)$ , Fukuiho funkcí, kterou lze získat z rovnic DFT a která je považována za deskriptor identifikující nejměkčí (nejtvrdší) oblasti v molekule. a tedy za term umožňující formulování predikcí o chemické reaktivitě.

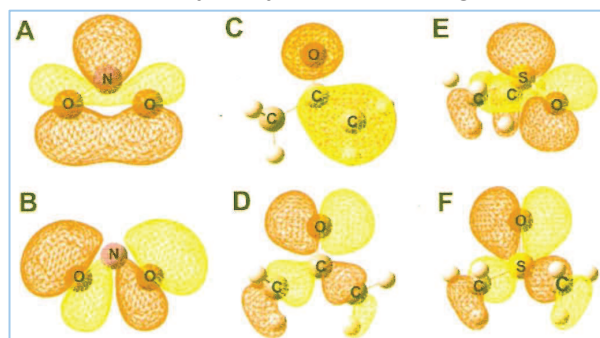
$$f(r) = \left( \frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right)_{v(r)} = \frac{s(r)}{S}$$

V literatuře se traduje, že maximum Fukuiho funkce je nejlepším indikátorem pro reakce řízené hraničními orbitaly, tedy ve zkratce „měkké-měkké“ reakční centrum, zatímco u reakcí řízených nábojem („tvrdý-tvrdý“) je preferováno reakční centrum na kterém je největší náboj a to nemusí být spojováno s minimem Fukuiho funkce. Chattaray (2000), který se angažuje také ve studování HSAB principu, dospěl k názoru, že k interakcím měkký-měkký dochází v lokalitě s maximální hodnotou Fukuiho funkce a místo s minimální hodnotou Fukuiho funkce je „připravené“ pro interakce tvrdý-tvrdý systém. A tyto projevy hledáme v hraničních molekulových orbitalech, FMO.

V chemii se setkáváme s řadou ambidentních struktur, většinou aniontů, disponujících vůči reakčnímu partneru dvěma donorními centry s nestejnou tvrdostí (měkkostí). Školský příklad je alifatická nukleofilní substituce dusitanovým aniontem,



Z desítek ambidentních aniontů si můžete vzpomenout třeba na kyanátový ion  $\text{ONO}^-$  a jeho analog thiokyanátový ion  $\text{SCN}^-$ ,  $\text{CH}_3\text{COCH}_2^-$  nebo DMSO. O nich naznačím v krátkosti podstatu koncepce FERMO (da Silva, Santos, Ramalho a Figueros-Villar, 2006). Autoři ji naroubovali s úspěchem na Personovu koncepci HSAB při vyvozování prognózy situování interakcí ambidentních iontů s elektrofilu, když rozdíl energií HOMO-LUMO sám k tomu nepostačuje. Koncepce FERMO (Frontier Effective-for-Reaction Molecular Orbital), úspěšná při řešení reakcí na FMO, poskytuje korektní posuzování měkkých a tvrdých reakčních míst, shodná se závěry získanými metodami KS a HF. Molekula má tolik FERMO, kolik je MO aktuálně zapojeno do interakcí. Energetické rozdíly FERMO-LUMO místo HOMO-LUMO jsou adekvátní pro systémy, při jejichž řešení samy HOMO nepostačují. Autoři považují koncepci FERMO za řešení alternativní metodě Fukuiho funkce, s níž má shodné výsledky.



Z práce da Silvy a kol. jsou převzata vyobrazení ambidentních iontů  $\text{NO}_2^-$ ,  $\text{CH}_3\text{COCH}_2^-$  a dimethylsulfoxidu DMSO: (A) v  $\text{NO}_2^-$  atom N-FERMO, (B)  $\text{NO}_2^-$  atom O-FERMO, (C)  $\text{CH}_3\text{COCH}_2^-$  atom C-FERMO, (D)  $\text{CH}_3\text{COCH}_2^-$  atom O-FERMO, (E) DMSO atom S-FERMO, (F) DMSO atom O-FERMO. V souladu s výsledky HF a KS metod je v  $\text{NO}_2^-$  atom dusíku měkký, atom kyslíku tvrdý; v  $\text{CH}_3\text{COCH}_2^-$  je atom C měkký, atom kyslíku tvrdý; v DMSO je atom S měkký a atom O tvrdý.

Vypočtené hodnoty rozdílů  $\frac{1}{2}$  FERMO-LUMO jsou například pro  $\text{NO}_2^-$

pro atom dusíku N<sup>s</sup> DFT 2,5 HF 6,3  
pro atom kyslíku O<sup>h</sup> 3,1 7,1 (hodnoty pro 6-31G\*\*).

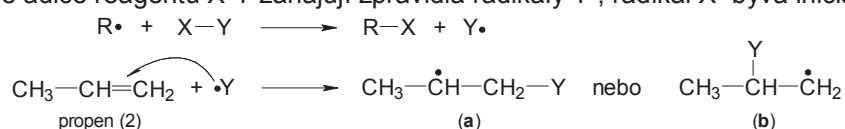
Vezmete-li v úvahu parametry, které jsou výchozími operátory teorie HSAB, chemický potenciál ( $\mu$ ), elektronegativitu ( $\chi$ ), tvrdost ( $\eta$ ), měkkost ( $s$ ) a d., a vybavíte si obraz reakčních mechanismů, jak jsme si je postupně modelovali, budete nepochybně hledat **souvislost mezi tvrdostí a mechanismy chemických reakcí**. Lze mluvit o novém statutu, vřazujícím uvedené kvantitativní údaje do lineárních odpovědí elektronové hustoty na změny vnějšího potenciálu ( $v$ ) a počtu elektronů ( $N$ ). Globální parametry jsou vhodné pro první orientaci, k řešení konkrétních systémů, kdy nás zajímá povaha a možný osud reakčních center, selektivita a regiochemie, je pozornost



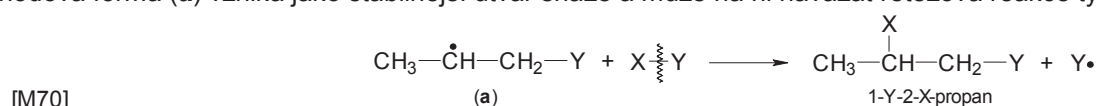
nezbytné soustředit pozornost na lokální parametry. Pouze ty poskytují solidní informace pro racionalizaci, interpretaci a predikce podstatných aspektů chemické vazby a reakčních mechanismů. Matematický formalismus je propracováván z různých náhledů řadou pracovních týmů i mnoha jednotlivci. Z publikací Chandry a Nguyena (2002) navedu vaši pozornost na dva z řady navržených a používaných indexů pro řešení reakčních mechanismů, na Fukuiho funkci a lokální měkkost, jejichž spjatost byla popisována v předchozích statích.

Využití lokální měkkosti k interpretaci reakčních mechanismů uvedu ukázkou převzatou ze studie Chandry a Nguyena. Z řady systémů, které spočítali, bude snad vhodné zvolit ten nejjednodušší, kterým autoři ověřovali soulad metody se známým řešením adice radikálů na olefiny. V této souvislosti se vám vybavuje jméno Markovnikova:

Radikálové adice reagentu X-Y zahajují zpravidla radikály Y•, radikál X• bývá iniciací blokován:

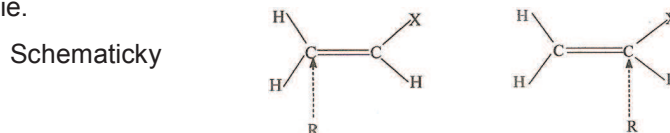


Přechodová forma (a) vzniká jako stabilnější útvar snáze a může na ni navázat řetězová reakce typu:



[M70]

Je-li na nesymetricky substituovaný alken adován například bromovodík elektrofilním procesem, dostaneme produkt odpovídající Markovnikovovu pravidlu, zatímco při radikálových podmínkách adice vzniká produkt „anti-Markovnikovův“ – mluví se o Kharashově efektu. To je výklad ze základního kurzu organické chemie.



A co se autoři dozvěděli z výpočtů lokálních měkkostí posuzovaných systémů: Oba indexy,  $f(r)$  i  $s(r)$  poskytují v podstatě stejnou informaci.

Molecule	S	Atom <sup>a)</sup>	$f^0$	$s^0$
H <sub>2</sub> C=CHF	2.00	C <sup>1</sup>	0.528	1.056
		C <sup>2</sup>	0.215	0.429
H <sub>2</sub> C=CHCl	2.19	C <sup>1</sup>	0.537	1.175
		C <sup>2</sup>	0.050	0.109
H <sub>2</sub> C=CHCH <sub>3</sub>	2.11	C <sup>1</sup>	0.545	1.148
		C <sup>2</sup>	0.212	0.446
H <sub>2</sub> C=CHCF <sub>3</sub>	2.08	C <sup>1</sup>	0.510	1.061
		C <sup>2</sup>	0.257	0.534
H <sub>2</sub> C=CHNH <sub>2</sub>	2.23	C <sup>1</sup>	0.524	1.169
		C <sup>2</sup>	0.049	0.108
H <sub>2</sub> C=CHOH	2.11	C <sup>1</sup>	0.531	1.120
		C <sup>2</sup>	0.198	0.419
H <sub>2</sub> C=CHCN	2.36	C <sup>1</sup>	0.369	0.873
		C <sup>2</sup>	0.213	0.504
H <sub>2</sub> C=CHNO <sub>2</sub>	2.48	C <sup>1</sup>	0.258	0.639
		C <sup>2</sup>	-0.020	-0.050
H <sub>2</sub> C=CHCHO	2.59	C <sup>1</sup>	0.286	0.740
		C <sup>2</sup>	0.019	0.050
CH <sub>3</sub>	2.30	C	1.130	2.593

V tabulce jsou uvedeny hodnoty kondenzované Fukuiho funkce ( $f^0$ ) a měkkosti ( $s^0$ ) pro radikálový atak dvou atomů uhlíku substituovaných olefinů. K výpočtům byla použita B3LYP ve spojení s 6-31G(d,p) bazí, Fukuiho funkce jsou vyjádřeny z elektrostatického potenciálu (ESP). Atom C<sup>1</sup> je místem bez substituentů. (S je globální měkkost.)

Ve všech systémech jednoduchých alkenů H<sub>2</sub>C=CHX vykazuje méně substituovaný atom uhlíku větší lokální měkkost pro radikálový atak. Stejný trend shledáte v řadě fluorovaných sloučenin (CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>). Obecně platí, že chemické potenciály ( $\mu$ ) alkenů jsou vyšší (méně negativní) než radikálů. Odpovídá to skutečnosti, že C=C substrukture se prosadí jako donory a jejich partnery jsou elektrofilní radikály, a konvenčnímu přisouzení dominantního uplatnění HOMO-SOMO v intencích FMO teorie.

Na druhou stranu jsou methylové radikály podle výpočtů tvrdší (mají vyšší hodnoty  $\eta$ ) než alkeny, jejichž  $\pi$ -elektrony jsou měkkčí. Výpočty  $\mu$  a  $\eta$  ve dvou strukturách TS napovídají, že transitní stav nejvíce favorizovaný pro adici na méně substituované alkeny je spojen s nemnoho vyšším chemickým potenciálem a s větší tvrdostí; to je v souladu s principem maximální tvrdosti, MHP. Výpočty byly v souladu s relací měkký donor – měkký akceptor. Ovšem přenos náboje (CT) není jediným faktorem zodpovědným za selektivitu (kompetitivně se uplatňují sterické, termodynamické a polární faktory). Přesto podle autorů uvedené studie dominuje v posouzení selektivity a regiochemie lokální měkkost, doplněná pro vysvětlení některých mechanismů analýzou senzitivity náboje (CSA, Charge Sensitivity Analysis).

Uvádí se, že  $s(r)$  a  $\eta(r)$  obsahují tutéž informaci a to implikuje význam HSAB. Jsou formulovány tyto závěry:

- Pro reakce řízené hraničními orbitaly typu HSAB lze rozsah přenosu elektronů (ET) vyjádřit  $\eta$  a S a regioselektivitu je možno popsat buď deskriptory korespondenční koncentrace  $\eta(r)$  nebo  $s(r)$ .
  - Interakce řízené orbitalů podle HSAB se vyskytují v maximech Fukuiho funkce ať už jsou povahy měkký-měkký neb tvrdý-tvrdý.
    - Reakce řízené nábojem nemohou být popsány deskriptory  $\eta$ , S,  $\eta(r)$  a  $s(r)$  a nelze je rozebírat na bázi HSAB principu.

Je-li reakce řízena nábojem, termy  $\eta$ , S,  $\eta(r)$  a  $s(r)$  se při reakci neuplatňují. Dominantní jsou elektrostatické efekty a ke slovu přichází Parrova-Pearsonova definice globální tvrdosti s její přibližností.

S tvrdostí jsou spojeny dva důležité principy vypovídající o reaktivitě. Zopakujme si v této souvislosti **princip maximální tvrdosti**, PMH, a **princip minimální polarizovatelnosti**, PMP.

Graf v němž je vynesena energie proti celkovému počtu elektronů v systému je konkávní funkcí. Za konstantního vnějšího potenciálu je chemický potenciál směrnici v bodu N a tvrdost je zakřivením v tomto bodu. Ze vztahu  $\Delta N = (\mu_j^0 - \mu_i^0) / (\eta_j^0 + \eta_i^0)$  můžeme usoudit, že tvrdost je mírou rezistence přenosu náboje. Změna počtu elektronů v tvrdém systému (to napovídá strmé zakřivení E vs. N) je energeticky náročné a proto má takový systém snahu poskytnout nebo přijmout elektrony. Znáte aproximaci konečného rozdílu  $\eta = IP - EA \cong E^{\text{LUMO}} - E^{\text{HOMO}}$  rozdílu energie mezi oběma hraničními orbitaly: velká hodnota  $\eta$  signalizuje stabilní, tedy nepříliš reaktivní systém. A *vice versa*, vždyť měkkost S je inverzní hodnotou tvrdosti.

Změny v chemickém systému se za dané teploty vyvíjejí ke konfiguraci s maximální absolutní tvrdostí,  $\eta$ , za předpokladu, že potenciál daný jádrem a externí potenciál a elektronový chemický potenciál zůstávají konstantní. V terminologii MO teorie vypovídá největší hodnota  $\eta$  o největším energetickém rozdílu mezi LUMO a HOMO. Tato hodnota koreluje se stabilitou systému. IUPAC 2012.

Princip minimální polarizovatelnosti, MPP (Chattaray, Sengupta 1996) je empirickým inverzním vztahem mezi tvrdostí a polarizovatelností  $\alpha$ ,  $\alpha(t) = |D_{\text{ind}}^z(t) / E_z(t)|$ . Chemický systém se přirozeně vyvíjí ke stavu minimální polarizovatelnosti.  $D_{\text{ind}}^z$  je podíl na indukovaném dipólovém momentu,  $E_z(t)$  je složka vnějšího coulombického pole. Polarizovatelnost určuje dynamickou odpověď vázaného systému na vnější pole a umožňuje vhléd do vnitřní struktury molekul.

MHP: Molekulární systémy v rovnováze mají tendenci dospět do stavu maximální tvrdosti ( $\eta$ ).  
 MPP: Na základě inverzního vztahu mezi tvrdostí a polarizovatelností byl formulován princip minimální polarizovatelnosti – přirozeným vývojem spěje systém k minimální polarizovatelnosti

Byly studovány také třetí derivace elektronové energie  $E$  základního stavu podle počtu  $N$  elektronů a/nebo podle vnějšího potenciálu  $v$  v intencích teorie DFT. Ta operuje s prvními derivacemi tvrdosti  $\eta$ . Fuentealba a Parr (1991) sestavili Legendery transformace  $\eta[N, v]$ , odvodili korespondenční Maxwellovy vztahy a při tom získali různé nové funkce a vztahy, například pro většinu sférických atomů. Dospěli rovněž k jednoduchým analytickým reprezentacím studovaných funkcí spojených s HSAB teorií.

Téma můžeme uzavřít základní rovnicí.

Minimalizace funkcionálu energie vzhledem k elektronové hustotě.  $\delta E_v[\rho] = 0$ , se provádí se zřetelem k zachování N-reprezentovatelnosti během optimalizačního procesu. Předpokládá to zavedené restriktce pomocí metody Lagrangeových neurčitých multiplikátorů.

Je-li v následující rovnici  $\mu$  Lagrangeův multiplikátor a má-li význam chemického potenciálu, dospěje se k podmínce minimalizace a dospěje se k minimu hodnoty  $\mu$

$$\mu = \frac{\delta E_v[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} = v_n(\vec{r}) + \frac{\delta F_{\text{HK}}[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})}$$

Základní rovnice chemické změny je pak

$$dE = \mu \cdot dN + \int \rho(\vec{r}) \cdot \delta v(\vec{r}) \cdot d\vec{r}$$

a představuje podklad pro přesnou formulaci koncepcí vztahujících se k chemické reaktivitě. Diferencováním  $\mu [N, v]$  se získá

$$d\mu = \left( \frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_v dN + \int \left( \frac{\delta \mu}{\delta v(\vec{r})} \right)_N \delta v(\vec{r}) d\vec{r}$$

Definování následujících funkcí

$$\eta = \left( \frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_v$$

$$f(\vec{r}) = \left( \frac{\delta \mu}{\delta v(\vec{r})} \right)_N = \left( \frac{\delta^2 E}{\delta v(\vec{r}) \partial N} \right) = \left( \frac{\delta^2 E}{\partial N \delta v(\vec{r})} \right) = \left( \frac{\partial \rho(\vec{r})}{\partial N} \right)_v$$

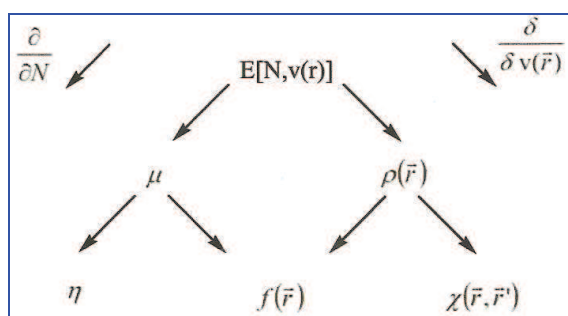
$$d\mu = \eta dN + \int f(\vec{r}) \delta v(\vec{r}) d\vec{r}$$

vede k výrazu

$$d\mu = \eta dN + \int f(\vec{r}) \delta v(\vec{r}) d\vec{r}$$

jak se mění chemický potenciál se změnou tvrdosti systému, který vystihuje,

Od elektronové energie jsou odvozeny základní termy. Vlevo jsou parciální derivace k počtu elektronů  $N$ , vpravo jsou derivace podle vnějšího potenciálu  $v(r)$ .



Nic není dokonalé a nic není „na všechno“, tak k předchozím referencím o úspěšném využívání teorie HSAB při predikcích reaktivity přidávám odkaz na rozsáhlou studii Mayra ad. (2011) uvedenou dramaticky výrazem „farewell“ v souvislosti s doloženou nespolehlivostí HSAB při hodnocení ambidentních nukleofilů. Zatím je to jeden případ, ovšem vybavíme si v duchu Popperův princip falzifikace...