

ESTUDIO QSPR EN INDICES DE REFRACCION DE POLIMEROS MEDIANTE DESCRIPTORES FLEXIBLES

Pablo R. Duchowicz¹, Laura M. Saavedra², Silvina E. Fioressi³, Daniel E. Bacelo³, Alla P. Toropova⁴ y Andrey A. Toropov⁴

¹ Instituto de Investigaciones Físicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA, UNLP, CCT La Plata-CONICET), Diag. 113 y 64, C.C. 16, Suc. 4, 1900 La Plata, Argentina Correo: pabloducho@gmail.com

² Cátedra de Química Teórica y Computacional, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, Calle 115 y 47, 1900 La Plata, Argentina

³ Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Belgrano, Villanueva 1324 CP 1426, Buenos Aires, Argentina

⁴ IRCCS-Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, 20156, Via La Masa 19, Milano, Italia

1. Introducción

El conocimiento del índice de refracción (n) de un material es muy importante durante la fabricación de guías de ondas, fibras y películas ópticas, o semiconductores entre otros materiales. El índice de refracción de polímeros orgánicos isotrópicos puede medirse en un refractómetro en forma muy precisa y con cuatro decimales, en el rango 1.3-1.7 a 23 °C. En polímeros no-isotrópicos, la medida resulta menos precisa. La posibilidad de disponer de una metodología teórica simple para predecir los índices de refracción de polímeros es crítica para el diseño de nuevas generaciones de materiales [1, 2].

Se establece una Relación Cuantitativa Estructura-Propiedad (QSPR) [3] para la predicción de índices de refracción de 234 polímeros, cuya información experimental precisa de la literatura [4, 5] involucra a polietilenos, poliacrilatos, polimetacrilatos, poliestirenos, polieters, polioxidos, poliamidas y policarbonatos.

La estructura molecular se representa con descriptores flexibles, es decir, descriptores dependientes de la estructura química y la propiedad (n). Esta metodología es independiente de la geometría molecular.

2. Metodología

El primer paso consiste en representar al polímero con un modelo estructural (MS) basado en unas pocas unidades repetitivas (U). Se consideran los siguientes MS: U, UU, UUU, UUUU, UUUUU. Cada MS se representa en notación química SMILES, que permite describir sin ambigüedades la estructura de una molécula usando cadenas ASCII cortas. Para ello, se transforman las estructuras dibujadas en HyperChem [6] a SMILES mediante el programa de libre acceso OpenBabel [7].

El programa gratuito Coral [8] permite obtener diferente tipo de descriptores flexibles. Para ello, es necesario elegir el tipo de atributo estructural (SA) que contribuirá al modelo QSPR, tal como índices de conectividad extendida de Morgan de grado k para el átomo Z (kEC_Z , $k=0-3$), atributos SMILES de uno (1s_k), dos (2s_k) o tres (3s_k) componentes, etc. Luego, se le asigna a cada SA un peso ajustable (CW), de manera que el descriptor flexible (DCW) definido como sumatoria de CW maximice el coeficiente de correlación lineal (R) entre n y DCW. Los pesos CW se obtienen de optimización numérica con el método de Montecarlo.

Se divide el conjunto molecular en un conjunto de calibración (cal) con $N_{cal} = 82$ polímeros, de validación interna (val1) con $N_{val1} = 78$ polímeros, y otro de validación externa (val2) con $N_{val2} = 74$. Para ello, se ordena en forma creciente los valores de n y cada compuesto alternado se toma como cal, val1 y val2.

Cada modelo obtenido se valida por medio de las técnicas de Validación Cruzada 'Dejar-Uno-Afuera' (loo) [9] y Aleatorización-Y (rand) [10] con el fin de estimar su desempeño predictivo, y con el conjunto de validación externo.

3. Resultados

El mejor modelo QSPR de descriptor molecular flexible está basado en el modelo estructural de polímero UU:

$$n = 0.0020 DCW + 1.4759 \quad (1)$$

$$N_{cal} = 82, R_{cal} = 0.98, RMSD_{cal} = 0.015, F = 1872$$

$$o(>3.S) = 1, R_{loo} = 0.98, RMSD_{loo} = 0.016, RMSD^{rand} = 0.064$$

$$N_{val1} = 78, R_{val1} = 0.97, RMSD_{val1} = 0.016$$

$$N_{val2} = 74, R_{val2} = 0.95, RMSD_{val2} = 0.022$$

$RMSD$ es la raíz cuadrada de la desviación cuadrática media del modelo, F es el parámetro de Fisher y $o(>3.S)$ es el número de moléculas con residuo mayor a 3 veces la desviación estándar del modelo (S).

El poder predictivo es satisfactorio en la calibración, validación interna y externa, Validación Cruzada ($R \geq 0.7$) y Aleatorización-Y ($RMSD^{rand} > RMSD_{cal}$). La calidad de la Ec. 1 se compara a la encontrada en la literatura [11, 12]. No obstante, los trabajos reportados por otros autores involucran un mayor número de descriptores en sus modelos (hasta 11 variables), algo no deseable en la validación, y muchas veces no analizan la capacidad predictiva de los mismos.

Los atributos estructurales involucrados en los que se calcula CW son dos. El primero es 2EC_Z , que depende del número de átomos vecinos al átomo Z considerado. Este índice puede asociarse en cierto grado con la simetría molecular. El segundo SA es 3S_k , una subcadena de SMILES que contiene 3 elementos, revelando la importancia de los fragmentos de la estructura en la predicción de n .

4. Conclusiones

Se logra establecer un modelo QSPR que correlaciona el índice de refracción de polímeros con buena precisión. El mejor modelo estructural de polímero dimérico demuestra ser predictivo en la etapa de validación. El descriptor flexible depende solamente de aspectos constitucionales y topológicos de las estructuras moleculares, y no depende de información sobre las conformaciones experimentales. El procedimiento utilizado puede extenderse con facilidad a otras propiedades de macromoléculas.

Agradecimientos. Se agradece a CONICET (PIP0151).

Referencias

- [1] R. Hu, J. W. Y. Lam, B. Z. Tang, *Macromol. Chem. Physic.*, 214, 2013, 175.
- [2] M. Schraub, S. Soll, N. Hampp, *Eur. Polym. J.*, 49, 2013, 1714.

- [3] C. Hansch, A. Leo, Exploring QSAR. Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology, American Chemical Society, Washington, D. C., 1995.
- [4] J. Bicerano, Prediction of polymer properties, New York, Marcel Dekker Inc., 1996.
- [5] J. Brandrup, E. H. Immergut, E. A. Grulke, Polymer Handbook, New York, Wiley, 2003.
- [6] Hyperchem 6.03, <http://www.hyper.com>
- [7] OpenBabel 2.3.1, http://openbabel.org/wiki/Main_Page
- [8] Coral Sea, <http://www.insilico.eu/coral/>
- [9] D. A. Konovalov, L. E. Llewellyn, Y. V. Heyden, D. Coomans, J. Chem. Inf. Model., 48, 2008, 2081.
- [10] S. Wold, L. Eriksson, in: H. van de Waterbeemd (Ed.), Chemometrics Methods in Molecular Design, VCH, Weinheim, 1995.
- [11] J. Bicerano, Prediction of polymer properties. New York: Marcel Dekker Inc., 1996.
- [12] R. García-Domenech, J. V. de Julián-Ortiz, J. Phys. Chem. B, 106, 2002, 1501.
- [13] G. Astray G, A. Cid, O. Moldes, J. A. Ferreiro-Lage, J. F. Gálvez, J. C. Mejuto, J. Chem. Eng. Data, 55, 2010, 5388.