

# Milano Chemometrics and QSAR Research Group

---

Roberto Todeschini

Davide Ballabio

Viviana Consonni



Department of Environmental Sciences

University of Milano - Bicocca

P.za della Scienza, 1 - 20126 Milano (Italy)

Website: [www.michem.unimib.it/](http://www.michem.unimib.it/)





# Johan Wilhelm Körner III: dalla molecola alla struttura molecolare

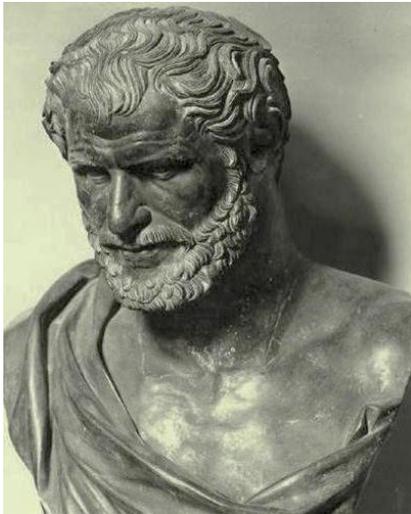
(Kassel, 1839 – Milano, 1925)

Roberto Todeschini





## Democrito (460 a.C. – 370 a.C.)



Se potessimo suddividere un pezzo di ferro in due parti, poi in due parti ancora e così via fino a ottenere porzioni impalpabili di materia, ci accorgeremmo a un dato punto di non poter procedere oltre. Arriveremmo fatalmente a un limite, rappresentato dall'unità-ferro che non si potrà mai suddividere ancora, perché ogni tipo di sostanza è necessariamente costituita dalla somma delle sue unità elementari.



**la materia è costituita da particelle discrete**

# Il contesto scientifico

---



**... nella seconda metà dell'800 ...**

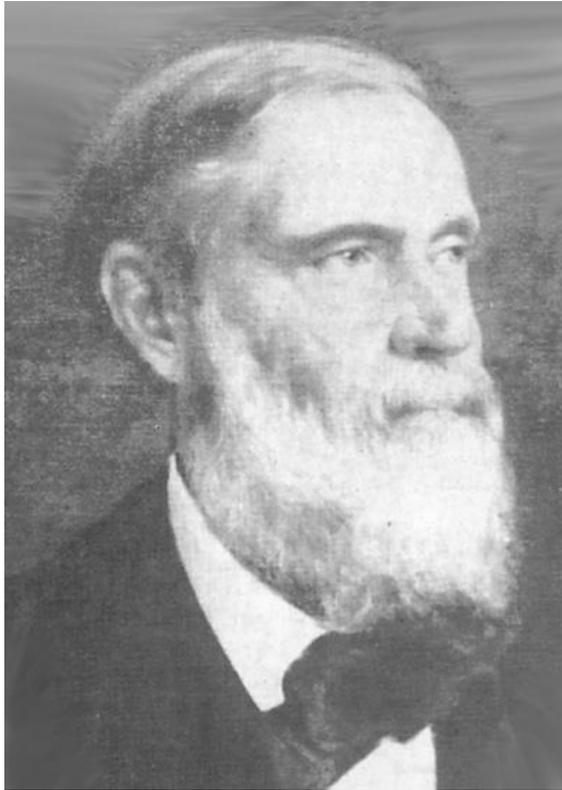


**la materia è costituita da atomi diversi**

## Stanislao Cannizzaro (Palermo, 1826 – Roma, 1910)

---

### La Scuola di Palermo

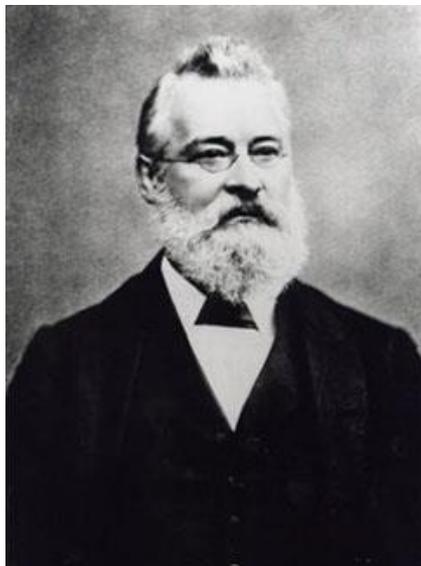


L'ipotesi di **molecole** come **aggregati poliatomici** nasce da Avogadro e Ampère nella prima metà dell'800, ma questa ipotesi non riscuote nella comunità scientifica alcun un interesse.

Cannizzaro sviluppa l'idea che le particelle delle varie sostanze chimiche siano costituite da più atomi elementari (1858), in un contesto teorico/sperimentale in grado ora di coglierne l'importanza.

**Karlsruhe, 1860**

## John Alexander Reina Newlands (Londra, 1838 – Londra, 1898)



Una tavola periodica di Newlands presentata alla Chemical Society nel **1865**, basata sulla **legge delle ottave**.

**62 elementi**

No.	No.	No.	No.	No.	No.	No.	No.	No.
H 1	F 8	Cl 15	Co & Ni 22	Br 29	Pd 36	I 42	Pt & Ir 50	
Li 2	Na 9	K 16	Cu 23	Rb 30	Ag 37	Cs 44	Os 51	
G 3	Mg 10	Ca 17	Zn 24	Sr 31	Cd 38	Ba & V 45	Hg 52	
Bo 4	Al 11	Cr 19	Y 25	Ce & La 33	U 40	Ta 46	Tl 53	
C 5	Si 12	Ti 18	In 26	Zr 32	Sn 39	W 47	Pb 54	
N 6	P 13	Mn 20	As 27	Di & Mo 34	Sb 41	Nb 48	Bi 55	
O 7	S 14	Fe 21	Se 28	Ro & Ru 35	Te 43	Au 49	Th 56	

# Julius Lothar Meyer (Varel, 1830 – Tubinga, 1895)

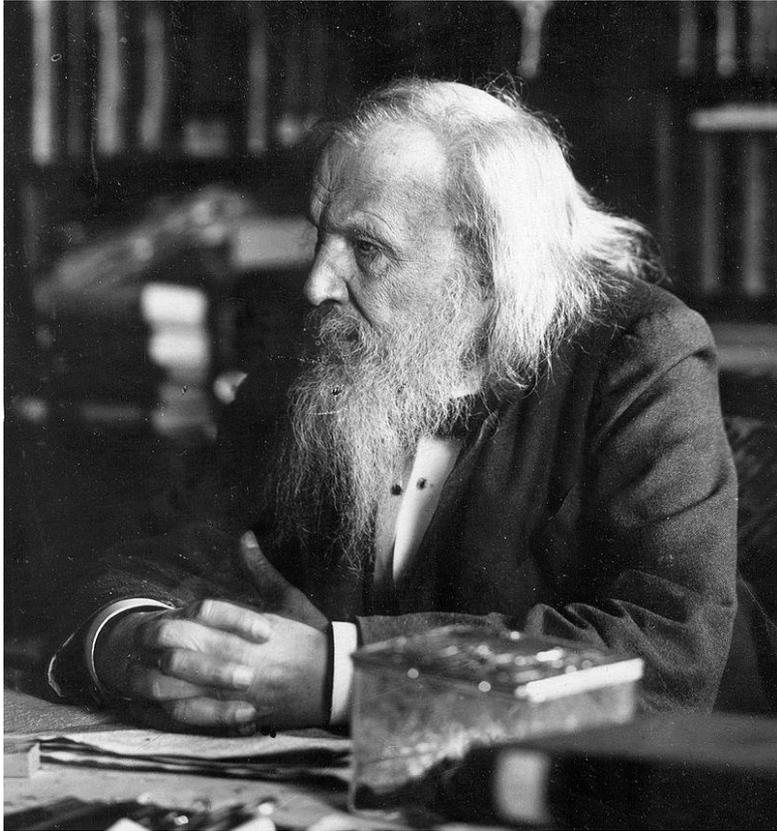
## Tavola degli elementi di Meyer del 1869-70



50

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
	B	Al				In(?)		Tl
	C	Si	Ti		Zr	Sn		Pb
	N	P	V	As	Nb	Sb	Ta	Bi
	O	S	Cr	Se	Mo	Te	W	
	F	Cl	Mn Fe Co Ni	Br	Ru Rh Pd	I	Os Ir Pt	
Li	Na	K	Cu	Rb	Ag	Cs	Au	
Be	Mg	Ca	Zn	Sr	Cd	Ba	Hg	

## Dmitrij Ivanovič Mendeleev (1834 – 1907)



Definì una tavola periodica di **63 elementi (1869)**

Mendeleev preparò 63 carte, una per ciascun elemento, sulle quali dettagliò le caratteristiche di ognuno.

Ordinando le carte, secondo il **peso atomico** crescente, si accorse che le proprietà chimiche degli elementi si ripetevano periodicamente.

Sistemò i 63 elementi conosciuti nella sua tavola e lasciò tre spazi vuoti per gli elementi ancora sconosciuti.

## Dmitrij Ivanovič Mendeleev (1834 – 1907)

Quadro di un sistema di elementi basato sul loro peso atomico e la loro somiglianza chimica

		Ti = 50	Zr = 90	? = 180.
		V = 51	Nb = 94	Ta = 182.
		Cr = 52	Mo = 96	W = 186.
		Mn = 55	Rh = 104,4	Pt = 197,1.
		Fe = 56	Rn = 104,4	Ir = 198.
		Ni = Co = 59	Pt = 106,8	Os = 199.
H = 1		Cu = 63,4	Ag = 108	Hg = 200.
Be = 9,1	Mg = 24	Zn = 65,2	Cd = 112	
B = 11	Al = 27,1	? = 68	Ur = 116	Au = 197?
C = 12	Si = 28	? = 70	Sn = 118	
N = 14	P = 31	As = 75	Sb = 122	Bi = 210?
O = 16	S = 32	Se = 79,4	Te = 128?	
F = 19	Cl = 35,5	Br = 80	I = 127	
Li = 7	Na = 23	K = 39	Rb = 85,4	Cs = 133
		Ca = 40	Sr = 87,6	Ba = 137
		? = 45	Ce = 92	Pb = 207.
		?Er = 56	La = 94	
		?Yt = 60	Di = 95	
		?In = 75,6	Th = 118?	

Tavola periodica originale di Mendeleev.

Il **6 marzo 1869** Mendeleev presentò la relazione *L'interdipendenza fra le proprietà dei pesi atomici degli elementi* alla Società Chimica Russa. Senza che Mendeleev lo sapesse, pochi anni prima avevano già tentato l'impresa Lothar Meyer (1864) e John Newlands (1865), le cui tavole non consentivano però la previsione di nuovi elementi ancora non scoperti.

## Dmitrij Ivanovič Mendeleev (1834 – 1907)

---

Come, parrebbe, sia stato valutato l'articolo di Mendeleev ?

### *Referee*

*This paper is just a rehash of a lot of known facts and contains nothing new. In the unlikely event that it should be published, the table should be omitted since it takes up a lot of space.*

M. D. Rubin, *Chemistry in New Zealand*, 128-132 (2011)

## Wilhelm Körner

---



- Nato a Kassel (GER) il 20 aprile 1839
- Laureato in Chimica a Giessen (BEL) nel 1860
- Per 3 anni lavora a Giessen e un anno a Gand con Kekulè
- Assistente di Odling a Londra nel 1865
- Assistente di Kekulè a Gand dal 1866 al 1867
- Assistente di Canizzaro a Palermo dal 1867 al 1870
- Ordinario di Chimica organica nel 1870 presso Regia Scuola di Agricoltura a Milano
- Direttore della Regia Scuola di Agricoltura a Milano dal 1899 al 1914
- Tra i fondatori dell'Università degli Studi di Milano nel 1924
- Muore il 29 marzo del 1925



Körner, Cannizzaro, Paternò, Piria (Palermo)

# A Palermo



Arriva a Palermo nel dicembre '67 come preparatore nel Gabinetto di Chimica

## Progetti di ricerca:

1. scoprire, tra i derivati del benzene, quelli nei quali i gruppi sostituenti sono in posizione corrispondente, in modo da classificare i corpi aromatici in serie di costituzione simile;
2. determinare la posizione relativa degli atomi di idrogeno sostituiti, che lui chiamava *luoghi chimici degli atomi o residui sostituenti*, cioè da quanti atomi di idrogeno fossero separati l'uno dall'altro i diversi sostituenti lungo il perimetro dell'esagono

# L'equivalenza degli atomi di carbonio del benzene



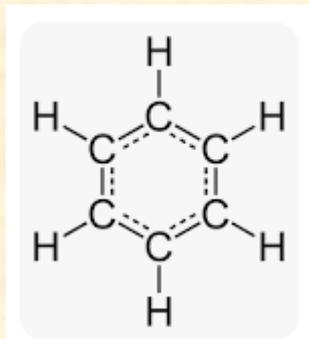
**Körner dimostrò che l'esistenza di un solo monoderivato e un numero ben preciso di diversi isomeri polisostituiti del benzene costituiva la prova dell'equivalenza delle sei valenze degli atomi di carbonio.**

***Giornale di Scienze naturali ed economiche, 5 (1869)  
212-256***

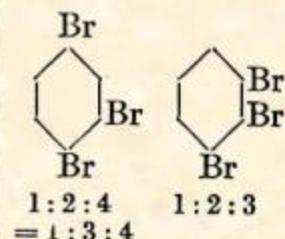
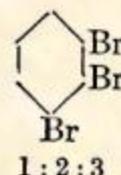
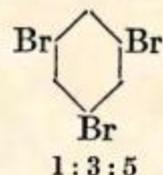
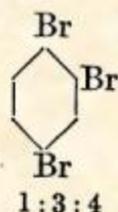
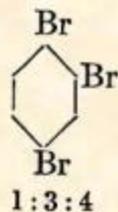
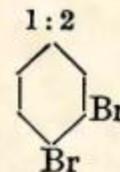
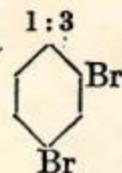
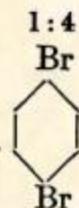
# Conclusioni



L'equivalenza delle sei posizioni dei sostituenti nella molecola di benzene dimostra la distribuzione simmetrica, sia degli atomi di carbonio che di quelli di idrogeno e la disposizione anulare degli atomi di carbonio, e costituisce la premessa per la determinazione del luogo chimico.



# Identificazione degli isomeri



**Partendo dai tre dibromobenzeni isomeri, determina sperimentalmente quanti e quali tribromobenzeni sia possibile ottenere da ciascuno di essi.**

**Sintetizza tutti i composti possibili, dimostrando che in essi i sostituenti occupano effettivamente le posizioni previste.**

# Il commento di Cannizzaro

... questi argomenti vanno presentati agli studenti, evitando che essi si formino della valenza *un concetto fisico e geometrico*.

Mentre il ricercatore poteva esprimere, con notevole vantaggio, *in termini di posizioni relative degli atomi e delle molecole*, le relazioni tra reagenti e prodotti, usando *figure schematiche* per rappresentare queste posizioni,

... in mancanza di conferme sperimentali, questi utili strumenti di ricerca e di pensiero andavano presentati agli studenti, solo come *ipotesi passeggera e transitorie*, ancora senza alcun carattere di verità.

# Il commento di Lieben

Rimprovera Paternò e Cannizzaro di aver voluto *saltare il Rubicone tra le speculazioni lecite, sul modo di combinarsi degli atomi, e quelle meno lecite, sulla vera posizione degli atomi nello spazio.*

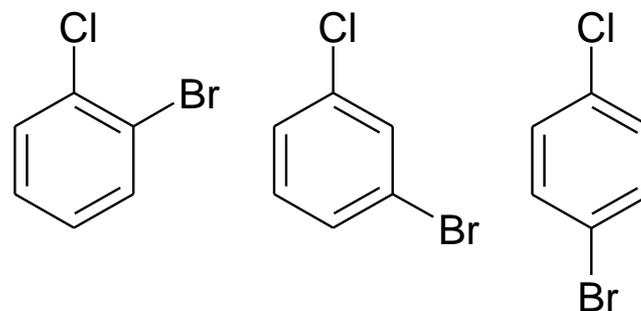
Probabilmente, nel 1869, Palermo è l'unico posto in cui possa essere pubblicato un lavoro in cui si discute sull'isomeria delle strutture molecolari, rappresentando gli atomi nello spazio.

Il merito va riconosciuto a Cannizzaro e a Körner, che ha usato il modello del carbonio tetraedrico proposto nel 1867 da Kekulé



Per distinguere le differenze nelle proprietà chimico-fisiche osservate nei benzene di-sostituiti, Körner propose di distinguerli in **ortho-, meta-, e para-**.

1869



**struttura molecolare**

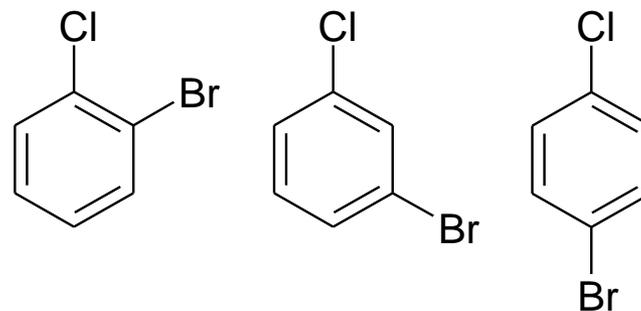
**Questi possono essere considerati  
i primi 3 descrittori molecolari**



*Studi sull'isomeria delle così dette sostanze aromatiche a sei atomi di carbonio.*

*Gazzetta Chimica Italiana*, vol. IV, p.305, **1874**

1874



**struttura molecolare**

**Questi possono essere considerati  
i primi 3 descrittori molecolari**

## alcune note storiche ....

---



“... : benchè certamente si traveggano già dei **rapporti fra la costituzione chimica (composizione e struttura) e le proprietà fisiche** loro, è ancor certamente di gran lunga troppo ristretto il numero dei fatti, per dedurne delle conseguenze, che oltre al carattere d'una semplice ipotesi possono pretendere anche quello della probabilità.

In ogni caso tali rapporti non sono di natura tanto semplice come a priori forse era lecito aspettarsi.

Di certo **le proprietà fisiche dei corpi sono** in primo luogo **una funzione della composizione e struttura** loro, sulla di cui forma nulla ancora si sa; funzione probabilmente molto complessa e per il di cui studio occorrerà un imprevedibile numero di fatti, onde poter sufficientemente restringere la cerchia delle rappresentazioni possibili.”



...viene ipotizzata per la prima volta l'idea ...

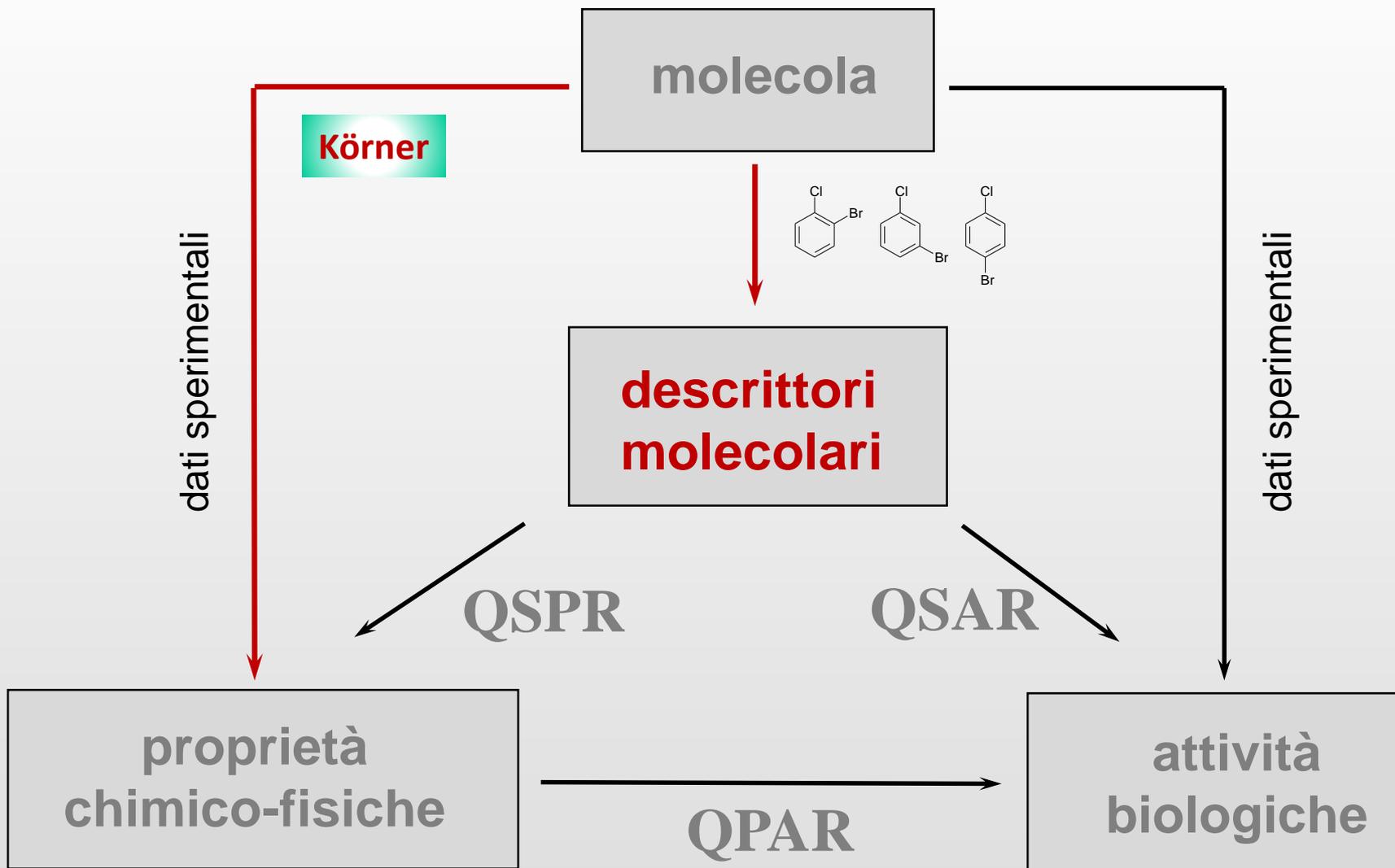
**Quantitative Structure-Property Relationships**

**Quantitative Structure-Activity Relationships**



**QSPR / QSAR**

# QSPR / QSAR



## ... dai corpi semplici alla topologia molecolare alla struttura 3D ...

---

Corpi semplici indistinti di cui gli elementi erano parte



La **molecola** come oggetto reale **costituita da atomi**



Gli elementi come **atomi** organizzati **in relazione tra loro**



Gli elementi come **atomi** organizzati **in relazione spaziale tra loro**

## ... dai corpi semplici alla topologia molecolare alla struttura 3D ...

---

Corpi semplici indistinti di cui gli elementi erano parte



La **molecola** come oggetto reale costituita da atomi



Gli elementi come **atomi** organizzati in relazione tra loro



**Il concetto di struttura molecolare**



**... qualche anno più tardi ...**

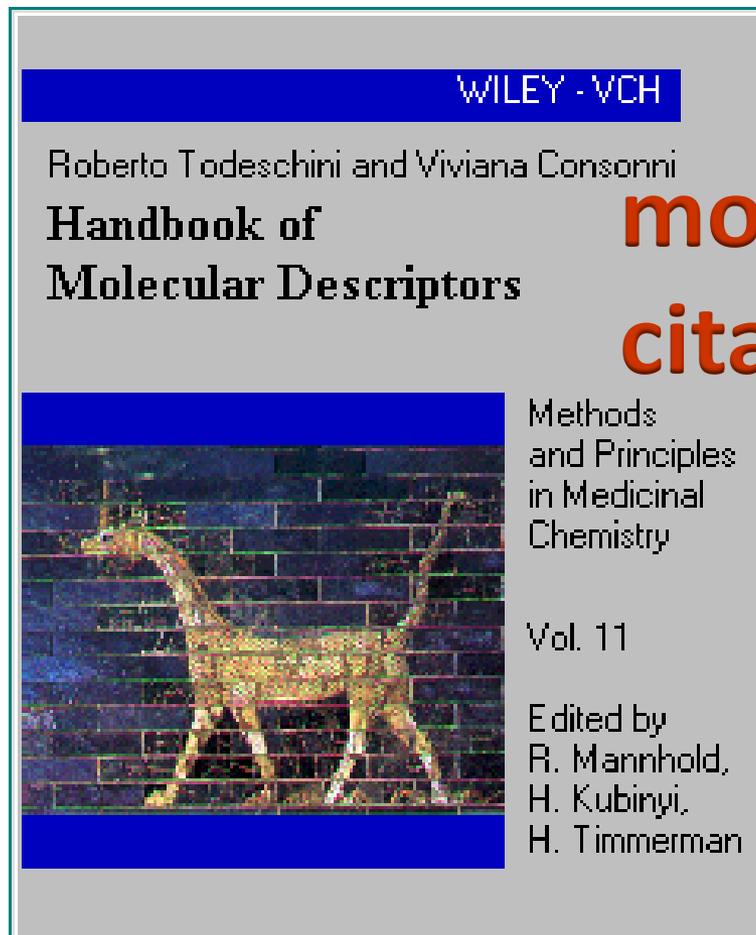
**1994**

# Descrittori molecolari



Wiley-VCH, 2000

≈ 3300  
bibliographic  
references



**more than 5500  
citations**

≈ 5000 molecular descriptors

# Descrittori molecolari



41

Methods and Principles in Medicinal Chemistry

Roberto Todeschini, Viviana Consonni

WILEY-VCH

## Molecular Descriptors for Chemoinformatics

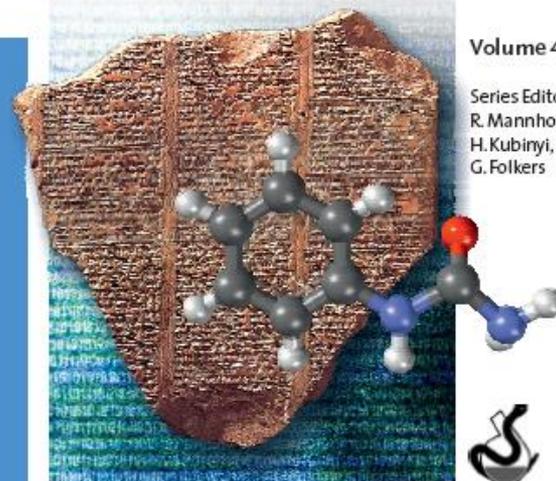
Second, Revised and Enlarged Edition

Volume I: Alphabetical Listing

Todeschini · Consonni

Vol. I

Molecular Descriptors for Chemoinformatics



Volume 41

Series Editors:  
R. Mannhold,  
H. Kubinyi,  
G. Folkers

As every chemist knows, there is a direct (if complex) relationship between the molecular structure of a compound and its chemical behavior. Predicting such behavior is possible by an abstract representation of its structure in terms of chemical similarity parameters, so-called 'descriptors'. These are most useful in predicting the pharmacological properties of drug candidates, but are also used in predicting reactivity, toxicity and other important chemical characteristics.

The number-one reference on the topic now contains a wealth of new data: The entire relevant literature over the past eight years has been painstakingly surveyed, resulting in more than 100 new descriptors being added to the list, and some 3,000 new references in the bibliography section.

Volume I contains an alphabetical listing of around 3300 terms for the chemoinformatic analysis of chemical compound properties, while the second volume contains 6343 references selected from 450 journals with about 7000 authors quoted covering the period from the beginning of molecular descriptor research until the year 2005.

In this second edition, the greatly expanded introductory section has been completely re-written and now contains several "walk-through" reading lists of selected keywords to make the data even more accessible for novice users.



Roberto Todeschini is full professor of chemoinformatics at the Department of Environmental Sciences of the University of Milano-Bicocca, Milano, Italy, where he coordinates the Milano Chemoinformatics and QSAR Research Group. His main research activities concern chemoinformatics in all its aspects: QSAR, molecular descriptors, multivariate decision making and software development. President of the International Academy of Mathematical Chemistry, president of the Italian Chemometric Society and "ed honorem" professor of the University of Assisi (Cassino, Cassino), he is author of more than 50 publications in international journals and of the books "The Data Analysis Handbook", by L.E. Frank and R. Todeschini, 1999 and "Handbook of Molecular Descriptors", by R. Todeschini and V. Consonni, Wiley-VCH, 2000.



Viviana Consonni received her PhD in Chemical Sciences at the University of Milano in 2000 and is now full assistant of chemoinformatics at the Department of Environmental Sciences of the University of Milano-Bicocca (Milano, Italy). She is a member of the Milano Chemoinformatics and QSAR Research Group and has 10 years experience in multivariate analysis, QSAR, molecular descriptors, multivariate decision making and software development. She is author of more than 25 publications in peer reviewed journals and of the book "Handbook of Molecular Descriptors", by R. Todeschini and V. Consonni, Wiley-VCH, 2000. In 2006 she obtained the International Academy of Mathematical Chemistry Award for distinguished young researchers.

Volume I of II

ISBN 978-3-527-31852-0



www.wiley-vch.de



≈ 6300  
bibliographic  
references

Wiley-VCH, 2009 – 2 volumes

# Descrittori molecolari

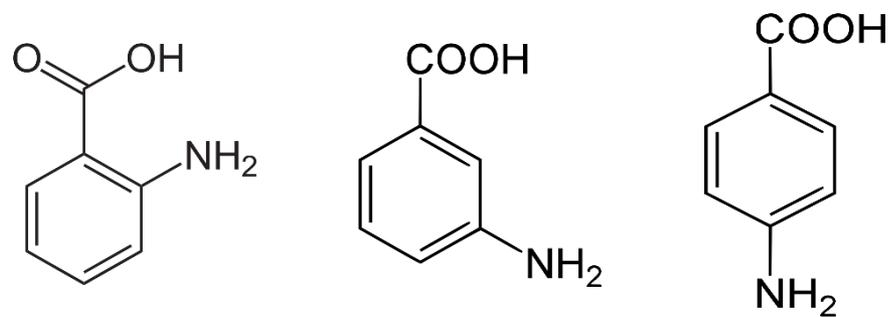
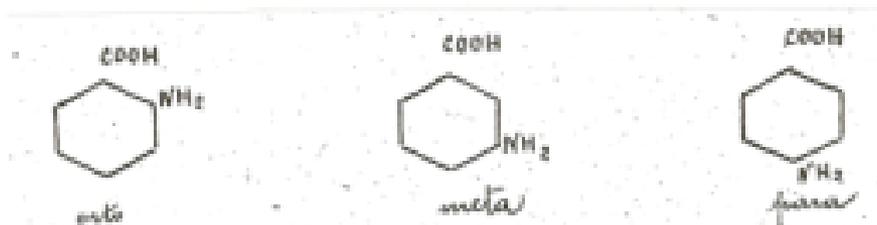
---



**... più di 5000 descrittori molecolari, cioè valori numerici capaci di distinguere le diverse caratteristiche di una struttura molecolare!**

.... Di certo **le proprietà fisiche dei corpi sono in primo luogo una funzione della composizione e struttura** loro, sulla di cui forma nulla ancora si sa; **funzione probabilmente molto complessa** e per il di cui studio occorrerà un imprevedibile numero di fatti, ....

# Problemi editoriali ...



## Wilhelm Körner

---

Körner è stato eletto **membro onorario**:

**Reale Accademia dei Lincei**

**Reale Istituto Lombardo di Scienze e Lettere**

**Società Italiana delle Scienze**

e ha ricevuto il **dottorato onorario**:

**Oxford University**

**Cambridge University**

**Giessen University**

**London Chemical Society**

**German Chemical Society**

SOCIETÀ ITALIANA DELLE SCIENZE



*La Società Italiana delle Scienze ascrive il  
Chiarissimo Signore Prof. Koerner Guglielmo  
Chimico a Milano  
tra i suoi quaranta Socii Nazionali con l'intendimento  
di rendere un tributo al distinto di Lui merito e di  
accrescere onore a se stessa.*

*Roma, li 1 Febbraio 1903*

IL PRESIDENTE

*Luigi Ramona*

IL SECRETARIO

*Pietro Ramona*





Die Deutsche Chemische  
Gesellschaft hat in ihrer  
Generalversammlung  
vom 15. Dezember 1909

HERRN PROFESSOR  
DR. WILHELM KOERNER  
in Mailand  
zum Ehrenmitgliede  
ernannt.

Berlin, den 31. Dezember 1909.

Der Präsident:

*Otto L. Witt*

Die Schriftführer:

*W. Witt*

*F. Mylius*



*SIGNORI, Si potrebbe chiedersi quale sia il modo più proficuo per ritrarre da una ipotesi il maggior utile per lo sviluppo di una data dottrina. Forse a molti potrà sembrare che in tale riguardo convenga procedere con grande prudenza per non introdurre nella scienza concezioni ipotetiche troppo ardite, che non si trovino poi in concordanza con la realtà dei fatti. Io credo invece che il progresso della scienza sia stato ritardato piuttosto da soverchia prudenza che da soverschio ardire. **Nella scienza bisogna a tempo sapere osare come in materia di amore: sapere osare subito ed andare fino in fondo; i reclami ed i rammarichi del poi non servono a nulla.***

*Giacomo Ciamician*

*Tratto dalla Prolusione all'Opera scientifica di Guglielmo Koerner, 1910.*

