



Charakterystyka wybranych właściwości fizykochemicznych parabenów z wykorzystaniem metod chemii obliczeniowej

Beata Kizior | Politechnika Wroclawska, Wydział Chemiczny
<https://orcid.org/0000-0001-8090-9721>

Bartłomiej M. Szyja | Politechnika Wroclawska, Wydział Chemiczny
<https://orcid.org/0000-0002-0690-9341>

Aneta Jezierska | Uniwersytet Wroclawski, Wydział Chemii
<https://orcid.org/0000-0001-6601-9124>

Streszczenie

Słowa kluczowe:
parabeny, chemia obliczeniowa, deskryptor molekularny, hydrofobowość

Chemia obliczeniowa jest jedną z wielu gałęzi chemii teoretycznej. Jednym z licznych zastosowań metod chemii obliczeniowej jest badanie właściwości fizykochemicznych związków, zarówno znanych, jak i jeszcze nieotrzymanych na drodze eksperymentalnej. W niniejszym artykule zostały przedstawione rezultaty badań teoretycznych 12 związków (analizowany kwas 4-hydroksybenzoesowy (PHBA) oraz jego 11 estrów, nazywanych potocznie parabenami), które znalazły zastosowanie jako substancje konserwujące preparaty kosmetyczne czy żywność. Symulacje kwantowo-chemiczne wykonano, opierając się na Teorii Funkcjonału Gęstości (Density Functional Theory – DFT) z zastosowaniem funkcjonału B3LYP i bazy funkcyjnej 6-311+G(d,p). Zbadano zmiany parametrów geometrycznych, wpływu podstawnika, aromatyczności, momentu dipolowego, polaryzowalności, a także hydrofobowości. Związkiem referencyjnym był kwas 4-hydroksybenzoesowy (PHBA). W tym celu zastosowano deskryptory: długość wiązań, wartości kątów walencyjnych, indeks aromatyczności HOMA (Harmonic Oscillator Model of Aromaticity), parametry otrzymane z analizy Atomów w Cząsteczkach (AIM), ładunek aktywnego obszaru podstawnika cSAR (Charge of the Substituent Active Region), moment dipolowy, polaryzowalność, energia stabilizacji efektu podstawnikowego SESE (Substituent Effect Stabilization Energy) oraz logP. W pracy zostały zaprezentowane wyniki analiz opartych na parametrach metrycznych, energetycznych i współczynniku podziału n-oktanol/woda oraz strukturze elektronowej wybranych parabenów.

Characteristics of selected physicochemical properties of parabens with computational chemistry methods (Summary)

Keywords:
parabens,
computational
chemistry, molecular
descriptor,
hydrophobicity

Computational chemistry is one of the many branches of theoretical chemistry. Theoretical methods have many applications, e.g. in studies of the physicochemical properties of known compounds and those not yet synthesized. Theoretical results are presented for 12 compounds (for 4-hydroxybenzoic acid (PHBA) and its 11 esters known as parabens), which have already found an application as preservatives of cosmetics or food. Quantum-chemical simulations were carried out on the basis of Density Functional Theory (DFT) at the B3LYP/6-311+G(d,p) level of theory. Geometric parameters, physicochemical properties, substituent effect, aromaticity, dipole moment, polarizability, and hydrophobicity were investigated. For this purpose, descriptors such as the Harmonic Oscillator Model of Aromaticity (HOMA), parameters obtained from Atoms in Molecules (AIM) theory, Charge of the Substituent Active Region (cSAR), dipole moment, polarizability, Substituent Effect Stabilization Energy (SESE), and logP were computed. In the current study, the results obtained based on geometric, energetic and logP (o/w) parameters as well as electronic structure are presented.

Wstęp

Wykorzystanie komputerów dużej mocy obliczeniowej HPC (High Performance Computing) w dziedzinie chemii stwarza olbrzymie możliwości opisu teoretycznego pojedynczych cząsteczek, dimerów, trimerów, większych kompleksów, a także makroukładów (Leach 2001; Lide 2003). W artykule zaprezentowane zostały wyniki badań teoretycznych wykonanych dla kwasu 4-hydroksybenzoesowego oraz jego 11 estrów. Niektóre z nich znalazły zastosowanie jako środki konserwujące w przemyśle kosmetycznym, farmaceutycznym, jak również spożywczym.

Struktura molekularna i właściwości fizykochemiczne substancji konserwujących preparaty kosmetyczne

Kosmetyki dostępne na rynku to preparaty wieloskładnikowe. W ich składzie występują między innymi witaminy A, E, C bądź białka. Substancje te bardzo szybko ulegają procesom degradacyjnym. W celu zahamowania tych procesów producenci preparatów kosmetycznych wykorzystują stabilizatory oraz przeciwutleniacze (Bojarowicz 2012: 647–653; Marwicka 2017: 561–567). Poza procesami degradacyjnymi preparaty kosmetyczne bardzo często narażone są jednak na zanieczyszczenia, co w efekcie może doprowadzić do niepożądanego rozkładu substancji leczniczych i pomocniczych (Muszyński 2009: 132–137), a także do zmiany zapachu, barwy oraz konsystencji danego produktu (Bojarowicz 2018: 124–131; Bojarowicz 2008: 30–33; Stewart 2016: 634–645; Halla 2018: 1571). Skażony produkt przez mikroorganizmy może powodować różnego rodzaju jednostki chorobowe (Bojarowicz 2018: 124–131;

Bojarowicz 2008: 30–33). Dlatego też tak ważna jest rola środków konserwujących w preparatach kosmetycznych, leczniczych czy spożywczych (Rastogi 1995: 28–30; Nes 1983: 237–242).

Środki konserwujące są definiowane jako substancje mające predyspozycje do spowolnienia rozwoju mikroorganizmów, które mogą wpływać na pogorszenie jakości produktu, a także eliminację punktowych nadkażeń powstałych w wyniku użytkowania danego preparatu (Bojarowicz 2018: 124–131; Bojarowicz 2008: 30–33; Mołski 2012). Wynika to z faktu, że trwałość kosmetyków, a także produktów spożywczych w dużym stopniu zależy od skutecznej ochrony przed mikroorganizmami, jak również przed procesami utleniania substancji (Malinka 1999; Davidson, Sofos, Branen 2005; Bojarowicz 2012: 647–653). Związki o właściwościach konserwujących powinny posiadać następujące cechy: być bezzapachowe oraz bezbarwne, nie powinny ulegać procesowi rozkładu w czasie terminu przeznaczonego do użycia, nie powinny być toksyczne dla człowieka, powinny wykazywać lepszą rozpuszczalność w środowisku wodnym niż w tłuszczach, być stabilne w szerokim zakresie temperatur oraz w różnych środowiskach, wykazywać aktywność biologiczną w kierunku mikroorganizmów; nie naruszać naturalnego pH skóry, nie powinny przenikać przez skórę, posiadać szerokie spektrum działania, być odporne na dezaktywujące działanie innych składników w kosmetyku, a także wykazywać działanie w niewielkich ilościach (Muszyński 2009: 132–137). Pierwszymi substancjami, które znalazły zastosowanie jako środki konserwujące, były kwasy: salicylowy, sorbinowy, benzoesowy, siarkowy oraz ich sole (Malinka 1999). Obecnie w składzie preparatów kosmetycznych można spotkać m.in. estry kwasu 4-hydroksybenzoesowego (parabeny), a także fenole, alkohole, aldehydy oraz pochodne kwasów organicznych, których głównym działaniem jest konserwacja produktu (Bojarowicz 2012: 647–653; Marwicka 2017: 561–567). Według danych przedstawionych przez Amerykańską Agencję Żywności i Leków (Food Drug Administration, FDA) parabeny występują w ponad 27 tys. kosmetyków (tab. 1) (Steinberg 2016). Dzięki nim preparaty kosmetyczne oraz lecznicze mogą posiadać dłuższe terminy ważności oraz nie trzeba ich przechowywać w ściśle określonych warunkach (Cashman 2005: 57–66). Do tych substancji należą: metyloparaben (E218), etyloparaben (E214), propyloparaben (E216), butyloparaben oraz benzyloparaben (Rastogi 1995: 28–30; Nes 1983: 237–242).

Tabela 1. Zestawienie najczęściej stosowanych substancji konserwujących w preparatach kosmetycznych

Substancja konserwująca	Agencja Żywności i Leków (Food And Drug Administration)		
	2007	2010	2014
Metyloparaben (MP)	11 609	13 434	13 821
Etyloparaben (EP)	3 789	4 869	4 950

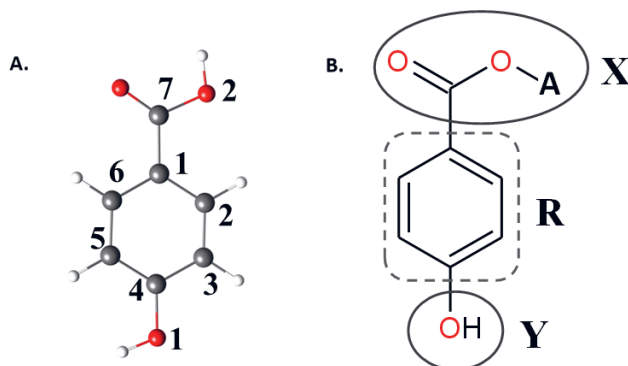
Substancja konserwująca	Agencja Żywności i Leków (Food And Drug Administration)		
	2007	2010	2014
Propyloparaben (PP)	9 329	10 421	10 615
Butyloparaben (BP)	2 784	5 289	5 081
Izobutyloparaben (IZP)	1 684	2 693	2 600
Alkohol benzylowy	1 125	1 991	3 702
Kwas benzoesowy	1 153	604	958
Kwas sorbowy	1 259	1 027	1 599
Σ preparatów kosmetycznych	27 771	36 881	48 423

Źródło: Opracowanie własne na podstawie (Steinberg 2016).

Parabeny zostały zsyntezowane po raz pierwszy przez Teodora Sabalitschaka w 1942 roku (Bojarowicz 2012: 647–653). Otrzymano je w reakcji estryfikacji kwasu 4-hydroksybenzoesowego z alkoholem alifatycznym w środowisku kwaśnym (Malinka 1999; Bojarowicz 2012: 647–653). Do chwili obecnej reakcja ta jest wykorzystywana do otrzymywania parabenów. Estrы kwasu 4-hydroksybenzoesowego są substancjami bezbarwnymi, bezzapachowymi oraz bezsmakowymi. Nie wpływają na wygląd oraz właściwości danego produktu (Bojarowicz 2008; Pons-Guiraud, Lafforgue 2012; Roden 2010: 195–197). Związki te wykazują szerokie spektrum aktywności wobec bakterii Gram-ujemnych (słabsza aktywność), Gram-dodatnich (większa aktywność), jak również innych mikroorganizmów (Giordano 1999: 1210–1216; Matwiejczuk 2020: 176–210). Mechanizm działania parabenów w dużej mierze zależy od budowy chemicznej cząsteczki, jednakże nie został on do tej pory dokładnie opisany (Bojarowicz 2012: 647–653). Uważa się, że substancje te wykazują działanie wielokierunkowe: hamują syntezę nici DNA i RNA (Nes 1983: 237–242), spowalniają działanie enzymów (fosfotransferazy, ATP-azy) u niektórych gatunków bakterii (Ma 1996: 329–333), a także blokują procesy transportu błonowego (Freese 1973: 321–325). Siła ich aktywności biologicznej w dużej mierze zależy od długości łańcucha alkilowego, który został przyłączony do grupy estrowej (–COOR). Najsilniejszą aktywność przeciwdrobnoustrojową wobec mikroorganizmów przejawiają one przy pH od 4 do 8 (Bojarowicz 2012: 647–653). Jednakże działanie parabenów może zostać osłabione przez substancje powierzchniowo czynne, które tworzą wiązania wodorowe bądź włączają cząsteczki w micelle (Bojarowicz 2012: 647–653; Bojarowicz 2008: 30–33; Pons-Guiraud, Lafforgue 2012; Roden 2010: 195–197). Większość tych cząsteczek wykazuje dobre właściwości hydrofobowe (lipofilowe), a także zdolność do bioakumulacji (Bojarowicz 2008: 30–33). Substancje o właściwościach hydrofobowych cechują się brakiem powinowactwa do cząsteczek wody, czyli są substancjami trudno rozpuszczalnymi w wodzie (Bojarowicz 2008; Pons-Guiraud, Lafforgue 2012). Warto

dodać, że wysoka aktywność przeciwdrobnoustrojowa parabenów może zostać zaobserwowana wyłącznie w środowisku wodnym, dlatego konieczne jest dodanie niewielkich ilości substancji, która przyspieszy ich rozpuszczanie. Do tych substancji zaliczamy między innymi: glikol propylenowy, glicerynę, a także etanol (Bojarowicz 2008; Pons–Guiraud, Lafforgue 2012; Roden 2010: 195–197; Giordano 1999: 1210–1216; Matwiejczuk 2020: 176–210). Jednakże coraz częściej producenci kosmetyków zastępują pojedyncze substancje mieszaninami parabenów (metyloparabenu i propyloparabenu) ze względu na otrzymanie o wiele szerszego spektrum działania w walce z mikroorganizmami (Soni 2005: 986–988; Bojarowicz 2018: 124–131). Rozporządzenie z 2009 roku opublikowane przez Parlament Europejski klasyfikuje izobutyloparaben, izopropyloparaben oraz ich sole, a także fenilo-paraben i benzyloparaben jako substancje zakazane, które nie mogą być stosowane w preparatach kosmetycznych. Natomiast pozostałe estry kwasu 4-hydroksybenzoesowego mogą być zastosowane w kosmetykach tylko w niewielkich ilościach (Rozporządzenie z 2009 r. nr 1223).

Parabeny stanowią interesującą grupę związków do badań metodami chemii obliczeniowej ze względu na wykazywaną aktywność biologiczną (rys. 1). W badaniach kwantowo-chemicznych zastosowano metodę DFT (Hohenberg 1964; Kohn 1965), a następnie na podstawie uzyskanych geometrii cząsteczek i struktury elektronowej policzono deskrytory molekularne opisujące różne właściwości fizykochemiczne dla badanej serii związków. W literaturze można znaleźć różne typy klasyfikacji deskryptorów, ale jednym z najczęściej stosowanym w analizach SAR/QSAR/QSPR (Structure-Activity Relationships/Quantitative Structure-Activity Relationships/Quantitative Structure-Property Relationships) jest podział oparty na poziomach, tzw. 0D i 1D (nie wymagają optymalizacji struktury cząsteczki), 2D (bazują na topologii cząsteczki), 3D (związane są z kształtem cząsteczki) oraz 4D (opisywane są za pomocą pola skalarne) (Consonni 2010; Polański, Bąk 2018). Na podstawie powyższego podziału możemy wyróżnić deskrytory oparte na: 1) parametrach geometrycznych: indeks aromatyczności HOMA (Harmonic Oscillator Model of Aromaticity) (Kruszewski 1972: 3839–3842; Krygowski 1993: 70–78), 2) na strukturze elektronowej: parametry uzyskane z teorii Atomów w Cząsteczkach (Atoms in Molecules, AIM) (Bader 1990), deskrytor ładunku aktywnego obszaru podstawnika (Charge of the Substituent Active Region, cSAR) (Sadlej-Sosnowska 2007: 1123–1134; Sadlej-Sosnowska 2007: 192–196), moment dipolowy (μ) oraz polaryzowalność (α); 3) na parametrach energetycznych: deskrytor energii stabilizacji efektu podstawnikowego (Substituent Effect Stabilization Energy, SESE) (Pross 1980: 818–826) oraz 4) bazujące na współczynniku podziału n-oktanol/woda ($\log P$) (Lide 2003), które sprawdzają się w charakterystyce właściwości fizykochemicznych, czego przykładem mogą być badania efektu podstawnikowego (Szatyłowicz 2019: 3–4; Szatyłowicz 2019: 64–73; Stasyuk 2015: 905–913; Krygowski 2005: 3482–3512).



A = CH_3 (EP); C_2H_5 (MP); C_3H_7 (PP); C_4H_9 (BP); C_5H_{11} (PEP); C_6H_{13} (HP); C_7H_{15} (HEP); $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (IP); $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (IZP); C_6H_5 (FP); C_7H_7 (BEP)

Oznaczenia: X – podstawnik, R – przekaźnik oraz Y – centrum reakcyjne (podział ten został przedstawiony w pracy (Szatyłowicz 2019: 3–4). Kursywą zaznaczono skróty nazw chemicznych badanych cząsteczek.

Rysunek 1. Schematyczna prezentacja struktur (A) kwasu 4-hydroksybenzoesowego (PHBA) oraz (B) 11 parabenów wraz z numeracją atomów i podziałem cząsteczki na fragmenty istotne w analizach

Źródło: Opracowanie własne.

Głównym celem niniejszego artykułu było pokazanie, jak obecność grupy estrowej (X) moduluje właściwości w pozostałych fragmentach cząsteczki (rys. 1). Rezultaty tych badań dały odpowiedź na poniższe pytania:

1. Czy obecność podstawnika wpływa na zmiany aromatyczności badanych związków?
2. Czy obecność podstawnika wpływa na pojawienie się istotnych zmian w strukturze elektronowej?
3. Czy obecność podstawnika w znaczącym stopniu wpływa na zmianę właściwości hydrofobowych?
4. Czy zastosowane w badaniach deskryptory molekularne są w stanie opisać różnice w analizowanej serii związków?

Badania teoretyczne, oparte na ocenie parametrów fizykochemicznych, mają szczególne znaczenie w projektowaniu nowych związków o określonych właściwościach. W celu ilościowej analizy struktury elektronowej zastosowano teorię Atomów w Cząsteczkach (AIM) (Bader 1990). Do oszacowania hydrofobowości wykorzystano współczynnik podziału n-oktanol/woda, który został policzony w programie chemicznym Molinspiration Chemometrics (Program Molinspiration).

1. Metody oraz narzędzia obliczeniowe

Do symulacji kwantowo-chemicznych został wybrany kwas PHBA oraz jego 11 estrów przedstawionych na rysunku 1. Modele badanych cząsteczek zostały zbudowane w programie Molden (Schaffenaar 2000: 123–134). Otrzymane rezultaty badań

teoretycznych zostały porównane z dostępnymi danymi eksperymentalnymi (X-Ray) z bazy krystalograficznej CCDC (Cambridge Crystallographic Data Centre) (CCDC) (Devogelaer 2021: 3428–3437; Sugden 2022; Nicoli 2008: P4830–4839; Weyna 2012: 2377; Bhardwaj 2016: 53). Obliczenia zostały wykonane na podstawie metody DFT (Density Functional Theory) (Hohenberg 1964; Kohn 1965) z funkcjałem B3LYP (Becke 1993: 5648–5652; Lee 1988: 785–789) w bazie funkcyjnej 6-311+G(d,p) (Ditchfield 1971: 724–728). W celu potwierdzenia, że cząsteczki znajdują się w minimum na powierzchni energii potencjalnej (Potential Energy Surface, PES) zostały policzone częstości harmoniczne. Dla wszystkich badanych cząsteczek policzono funkcje falowe, które posłużyły do dalszych analiz opartych na gęstości elektronowej (m.in. do otrzymania map topologicznych według teorii AIM oraz potencjałów elektrostatycznych). Następnie policzono deskryptory molekularne dla serii badanych związków, które były oparte na:

1) parametrach metrycznych badanych cząsteczek:

Geometryczny indeks aromatyczności HOMA (Harmonic Oscillator Model of Aromaticity), który można zdefiniować następującym wzorem (Kruszewski 1972: 3839–3842; Krygowski 1993: 70–78):

$$\text{HOMA} = 1 - \frac{\alpha}{n} \sum_{i=1}^n (d_{opt} - d_i)^2 \quad (1)$$

gdzie d_i – opisuje długość wiązania w rozpatrywanej cząsteczce; d_{opt} – charakteryzuje długość optymalną wiązania; n – numer rozpatrywanych wiązań CC w cząsteczce; α – współczynnik normalizacji, który jest stałą wartością równą 257,7. W układach aromatycznych parametr HOMA = 1, a jego wartość maleje w układach o niskim stopniu aromatyczności. Z kolei dla układów niearomatycznych indeks HOMA = 0.

2) parametrach otrzymanych ze struktury elektronowej:

Analiza topologiczna oparta na teorii AIM (Bader 1990) pozwoliła na opisanie gęstości elektronowej, wartości jej Laplasjanu (drugiej pochodnej gęstości elektronowej) w punktach krytycznych wiązań (Bond Critical Point, BCP) oraz w punkcie krytycznym pierścienia (Ring Critical Point, RCP), a także na policzenie wartości cząstkowych ładunków atomowych AIM. Natomiast deskryptor ładunku aktywnego obszaru podstawnika cSAR(X) (Charge of the Substituent Active Region) (Sadlej-Sosnowska 2007: 1123–1134; Sadlej-Sosnowska 2007: 192–196), który został zaproponowany przez N. Sadlej-Sosnowską, jest definiowany jako suma ładunków atomowych zlokalizowanych na podstawniku ($q(X)$) oraz przy atomie węgla (*Cipso*), do którego został przyłączony podstawnik. Wzór opisujący parametr cSAR(X) ma postać:

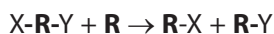
$$\text{cSAR}(X) = q(X) + q(C_{ipso}) \quad (2)$$

W obliczeniach deskryptora cSAR zostały wykorzystane ładunki atomowe policzone według schematu Hirshfelda (Hirshfeld 1977: 129–138). Kolejnymi przykładami deskryptorów, które bazują na parametrach otrzymanych ze struktury elektronowej, jest moment dipolowy i polaryzowalność. Moment dipolowy jest wektorową

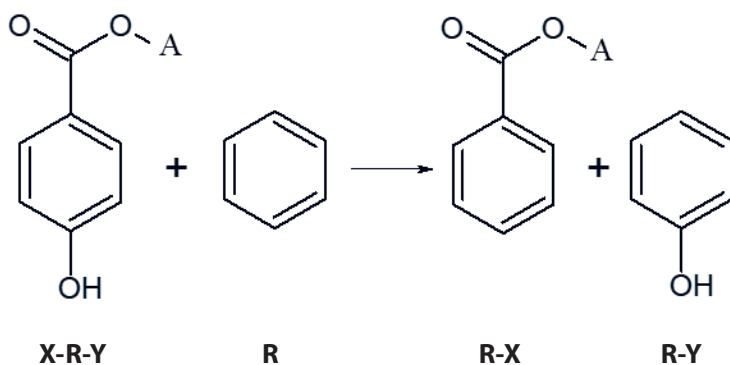
wielkością fizyczną wykorzystywaną jako miara do określenia orientacji cząsteczki w zewnętrznym polu elektrycznym. Z kolei polaryzowalność to również wielkość fizyczna, która opisuje zdolność rozkładu ładunku cząsteczki do deformacji pod wpływem zewnętrznego pola elektrycznego, co w efekcie prowadzi do utworzenia dipoli elektrycznych.

3) parametrach energetycznych:

Deskryptor energii stabilizacji efektu podstawnikowego (Substituent Effect Stabilization Energy, SESE) (Pross 1980: 818–826) bazuje na reakcji homodesmotycznej, którą można przedstawić w następujący sposób:



$$\text{SESE} = E(\text{R-X}) + E(\text{R-Y}) - E(\text{X-R-Y}) - E(\text{R})$$



Rysunek 2. Schematyczna prezentacja reakcji homodesmotycznej dla serii badanych związków

Źródło: Opracowanie własne.

4) parametrze podziału n-oktanol-woda:

Współczynnik podziału n-oktanol/woda ($\log P$) (Lide 2003) został wyznaczony „*in silico*” dla kwasu PHBA oraz 11 parabenów za pomocą milogP w programie Molinspiration Chemometrics (Program Molinspiration).

Symulacje kwantowo-chemiczne wykonano w programie Gaussian 16, Rev. C.01 (Program Gaussian). Wartości indeksu aromatyczności HOMA obliczono w programie Multiwfn 3.7 (Lu 2012: 580–592). Analiza AIM została wykonana w programie AIMAll (Program AIMAll), zaś grafy molekularne z zaznaczonymi wartościami ładunków atomowych i punktami krytycznymi przygotowano w programie AIMStudio. Wizualizacje analizowanych związków wykonano w programach Chimera 1.14 (Pettersen 2004: 1605–1612), Jmol (Program Jmol) oraz Gimp (Program Gimp). Oznaczenia atomów oraz skróty nazw kwasu 4-hydroksybenzoesowego oraz jego 11 parabenów zostały zdefiniowane tylko na potrzeby niniejszego artykułu.

2. Wyniki i dyskusja

Otrzymane z badań teoretycznych parametry geometryczne dla kwasu 4-hydroksybenzoesowego oraz jego 11 estrów zestawiono w tabeli 2. We wszystkich cząsteczkach odległości pomiędzy atomami w pierścieniu aromatycznym charakteryzują się podobną długością wiązań. Kolejnym parametrem metrycznym, który został opisany, była to wartość kąta walencyjnego $\angle C1C7O2$. Wartości uzyskane dla $\angle C1C7O2$ były zbliżone we wszystkich molekułach.

Tabela 2. Zestawienia parametrów metrycznych kwasu 4-hydroksybenzoesowego (PHBA) oraz jego 11 estrów. Symulacje wykonano w oparciu o DFT na poziomie obliczeniowym B3LYP/6-311+G(d,p)

Parametry metryczne	Cząsteczka											
	PHBA	MP	EP	PP	BP	PEP	HP	HEP	IP	IZP	FP	BEP
Długości wiązań [Å]												
C1-C2	1,403 1,396	1,401 1,416	1,402 1,396	1,403 1,384	1,401 1,397	1,402	1,401	1,401	1,402	1,402	1,403	1,402
C2-C3	1,386 1,388	1,388 1,388	1,387 1,381	1,393 1,382	1,388 1,382	1,387	1,388	1,388	1,387	1,387	1,386	1,387
C3-C4	1,398 1,395	1,397 1,408	1,397 1,395	1,389 1,396	1,397 1,395	1,397	1,397	1,397	1,397	1,397	1,398	1,397
C4-C5	1,399 1,398	1,398 1,409	1,398 1,398	1,393 1,391	1,398 1,392	1,398	1,398	1,398	1,398	1,398	1,399	1,398
C5-C6	1,387 1,386	1,388 1,389	1,388 1,388	1,398 1,380	1,388 1,380	1,388	1,389	1,389	1,388	1,388	1,387	1,388
C1-C7	1,479 1,480	1,495 1,477	1,485 1,476	1,487 1,488	1,495 1,474	1,486	1,495	1,495	1,487	1,486	1,482	1,485
C4-O1	1,362 1,363	1,363 1,353	1,364 1,351	1,362 1,356	1,363 1,354	1,364	1,364	1,364	1,364	1,364	1,362	1,364
Wartości kątów [°]												
$\angle C1C7O2$	113,07	119,08	112,55	109,00	123,12	112,53	119,00	119,00	112,38	112,34	111,49	112,41

Wartości eksperymentalne zaznaczono kolorem szarym

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: (Devogelaer 2021: 3428–3437; Sugden 2022; Nicoli 2008: P4830–4839; Weyna 2012: 2377; Bhardwaj 2016: 53).

Na podstawie otrzymanych wyników można zauważyć, że zastosowany w symulacjach kwantowo-chemicznych funkcjonal dobrze odtworzył parametry metryczne dla badanych cząsteczek. Otrzymane rezultaty badań teoretycznych są zgodne z danymi uzyskanymi z metody dyfrakcji rentgenowskiej (X-Ray), co zostało pokazane w tabeli 2. Następnie zostały przeprowadzone analizy właściwości fizykochemicznych

w oparciu o deskryptory molekularne (HOMA, SESE, cSAR(X), cSAR(Y) i logP, μ oraz α), które zestawiono w tabeli 3.

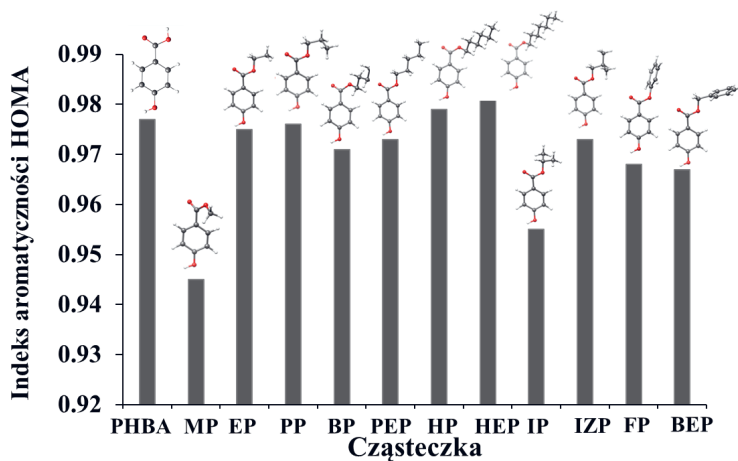
Tabela 3. Obliczone wartości deskryptorów HOMA, SESE, cSAR(X), cSAR(Y), logP, μ oraz α dla kwasu 4-hydroksybenzoesowy (PHBA) oraz 11 estrów tego kwasu

Cząsteczka	Indeks aromatyczności HOMA	SESE	cSAR(X)	cSAR(Y)	logP	μ [D]	α [a.u.]
PHBA	0,977	1,331	-0,118	0,075	1,37	1,927	93,53
MP	0,945	0,842	-0,093	0,072	1,63	4,553	104,79
EP	0,975	1,171	-0,094	0,071	2,00	1,129	119,11
PP	0,976	1,169	-0,096	0,071	2,51	1,181	131,19
BP	0,971	0,846	-0,096	0,068	3,07	4,427	142,63
PEP	0,973	1,153	-0,089	0,068	3,57	1,124	157,08
HP	0,979	0,844	-0,049	0,065	4,08	4,443	167,53
HEP	0,981	0,847	-0,097	0,064	4,58	4,374	179,97
IP	0,955	1,168	-0,090	0,068	2,37	0,970	131,77
IZP	0,973	1,169	-0,093	0,069	2,75	1,223	144,19
FP	0,968	1,309	-0,103	0,073	3,33	1,675	165,58
BEP	0,967	1,195	-0,097	0,074	3,22	1,352	176,25

Wartości deskryptorów zostały obliczone w oparciu o DFT (B3LYP/6-311+G(d,p))

Źródło: Opracowanie własne.

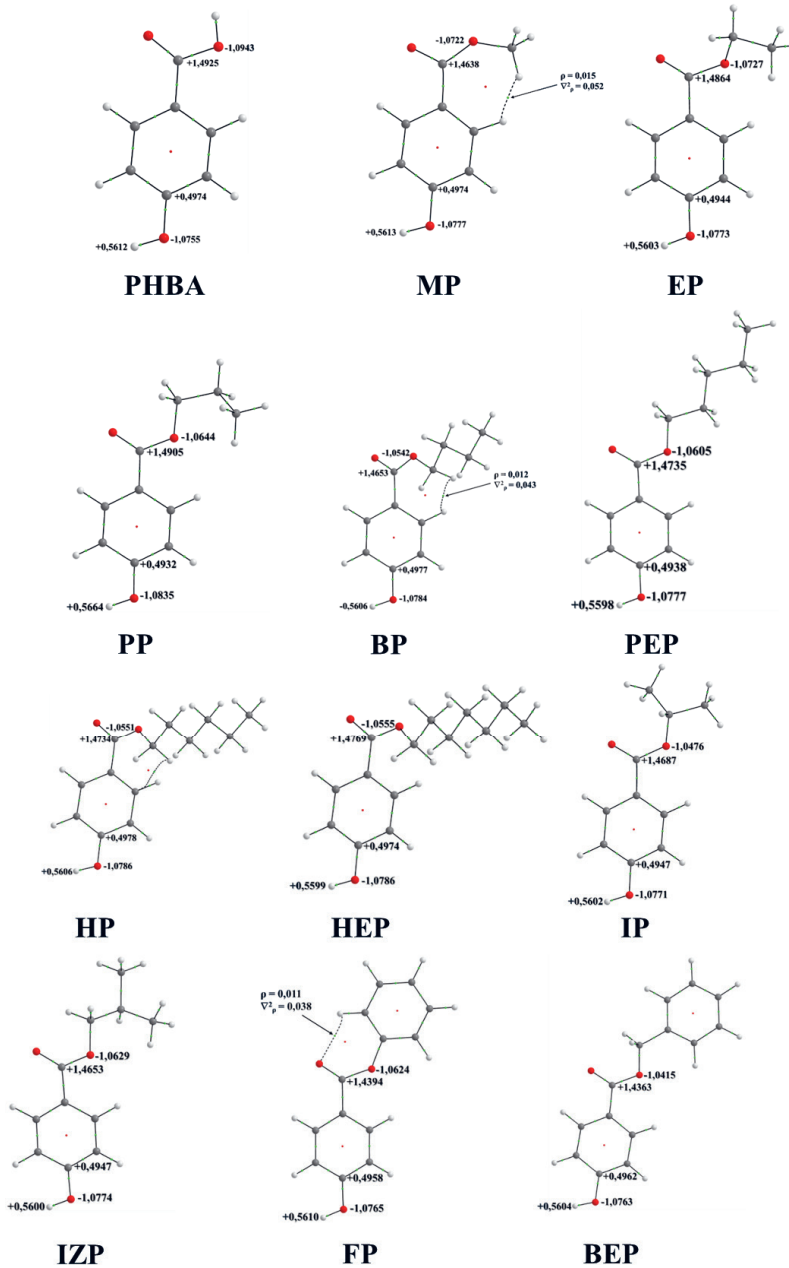
Zmiany wartości indeksu aromatyczności HOMA zostały zilustrowane na rysunku 3. Analiza wykazała, że wszystkie badane cząsteczki są aromatyczne. Odnotowano wąski przedział zmienności wahający się $\pm 0,04$, co wskazuje na wpływ podstawnika X i Y (różne grupy estrowe, a także obecność grupy hydroksylowej). Wartość indeksu HOMA dla PHBA wynosi 0,977 i jest ona porównywalna z wartościami otrzymanymi dla analizowanych parabenów. Wartość indeksu HOMA dla kwasu 4-hydroksybenzoesowego stanowi wartość referencyjną w niniejszej pracy. Ponadto należy podkreślić, że przyłączenie grupy estrowej w niewielkim stopniu wpływa na zmiany w delokalizacji elektronów π w pierścieniu benzenowym. Jak wynika z tabeli 3 i rysunku 3, największą wartość indeksu HOMA, w porównaniu do kwasu 4-hydroksybenzoesowego, mają cząsteczki zawierające podstawniki $-C_6H_{13}$ i $-C_7H_{15}$.



Rysunek 3. Wykres zmian aromatyczności otrzymany za pomocą indeksu HOMA dla kwasu 4-hydroksybenzoesowego oraz jego 11 estrów

Źródło: Opracowanie własne.

Otrzymane rezultaty z analizy topologicznej opartej na teorii AIM zostały przedstawione na rysunku 4 oraz w tabeli 4. Analizę rozkładu gęstości elektronowej rozpoczęto od zbadania ścieżek wiązania i zlokalizowania punktów krytycznych wiązań zdefiniowanych przez wartości własne w punkcie $(3, -1)$. Wartości gęstości elektronowej i jej Laplasjanu są parametrami opisującymi właściwości wiązań chemicznych.



Kolorami zostały zaznaczone wartości odpowiednich parametrów: punkty krytyczne wiązania (BCP) – zielone kulki oraz punkty krytyczne pierścienia (RCP) – czerwone kulki.

Rysunek 4. Grafy molekularne cząsteczki kwasu 4-hydroksybenzoesowego oraz jego 11 estrów wraz z ładunkami atomowymi otrzymanymi z teorii AIM

Źródło: Opracowanie własne.

Wiązania C4-O1 oraz C7-O2 mają gęstość elektronową mieszczącą się w przedziale od 0,28 do 0,30 [a.u.] oraz ujemne wartości Laplasjanu (∇^2_ρ) dla wszystkich badanych cząsteczek, co jednoznacznie wskazuje na kowalencyjny charakter wiązań (tab. 4). Warto zauważyć, że teoria Atomów w Cząsteczkach (AIM) wskazała na obecność wewnątrzcząsteczkowych oddziaływań niekowalencyjnych (obecność BCP w cząsteczkach MP, BP oraz FP). Skutkuje to utworzeniem tzw. quasi-pierścieni, które dodatkowo stabilizują konformację badanych cząsteczek. Oddziaływanie wewnątrzcząsteczkowe H...O w FP zostało opisane przez niewielką wartość ρ równą 0,011 [a.u.] oraz dodatnią wartość ∇^2_ρ 0,038 [a.u.] w punkcie krytycznym wiązania. Ponadto na rysunku 4 zostały zaobserwowane punkty krytyczne pierścienia (RCP), które są zdefiniowane przez wartości własne w punkcie (3, +1), zarówno w pierścieniu benzenowym, jak i w quasi-pierścieniu. Następnie przanalizowano rozkład ładunków atomowych policzonych według teorii AIM. Dla 12 przebadanych struktur wartości ładunków atomowych na wybranych atomach nieznacznie się od siebie różnią. Największą wartość ładunku atomowego zaobserwowano na atomie tlenu pochodzącego z grupy hydroksylowej (-OH) dla PHBA, a najniższą uzyskano dla PP (rys. 4). Na podstawie otrzymanych wartości można zauważyć, że taka dokładność całkowania ρ zapewnia możliwość uzyskania zadawalającego opisu przepływu ładunku w kwasie 4-hydroksybenzoesowym oraz jego 11 estrach.

Tabela 4. Wartości gęstości elektronowej w punkcie krytycznym wiązania (BCP) oraz w punkcie krytycznym pierścienia (RCP) otrzymane z analizy AIM dla kwasu 4-hydroksybenzoesowego oraz jego 11 estrów

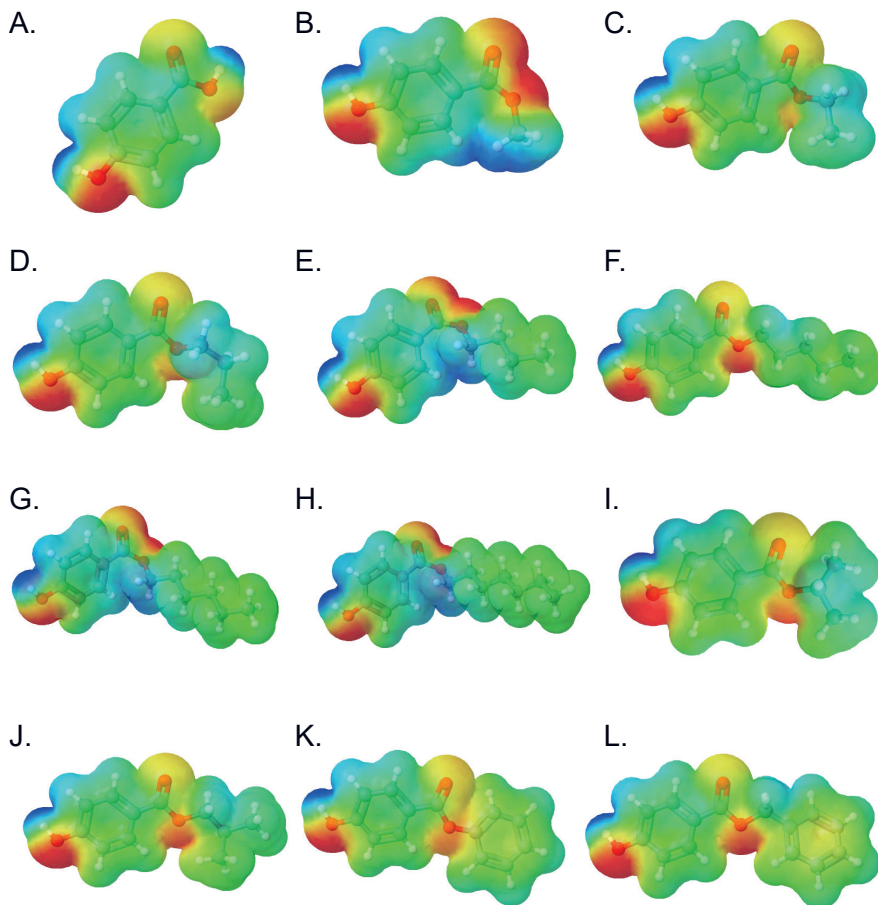
Cząsteczka	BCP				RCP	
	C4-O1		C7-O2		ρ [a.u.]	∇^2_ρ [a.u.]
	ρ [a.u.]	∇^2_ρ [a.u.]	ρ [a.u.]	∇^2_ρ [a.u.]		
PHBA	0,286	-0,372	0,303	-0,475	0,021	0,157
MP	0,287	-0,364	0,290	-0,372	0,021	0,156
					0,008	0,040
EP	0,286	-0,365	0,299	-0,517	0,021	0,157
PP	0,285	-0,361	0,298	-0,485	0,021	0,158
BP	0,286	-0,366	0,290	-0,474	0,021	0,156
					0,010	0,045
PEP	0,286	-0,364	0,297	-0,513	0,021	0,156
HP	0,286	-0,368	0,293	-0,492	0,021	0,157
HEP	0,286	-0,368	0,293	-0,505	0,021	0,157
IP	0,285	-0,367	0,294	-0,539	0,021	0,155

Cząsteczka	BCP				RCP	
	C4-O1		C7-O2			
	ρ [a.u.]	∇^2_{ρ} [a.u.]	ρ [a.u.]	∇^2_{ρ} [a.u.]	ρ [a.u.]	∇^2_{ρ} [a.u.]
IZP	0,286	-0,366	0,296	-0,508	0,021	0,156
FP	0,286	-0,366	0,269	-0,457	0,021	0,156
					0,009	0,045
BEP	0,286	-0,369	0,292	-0,537	0,021	0,156

Wartości liczbowe gęstości elektronowej w RCP quasi-pierścienia zaznaczono czcionką w kolorze szarym

Źródło: Opracowanie własne.

Z kolei zastosowanie deskryptora cSAR(X) umożliwiło dokonanie oceny wpływu grupy $-\text{COOH}$ (grupy karboksylowej) lub $-\text{COOR}$ (grupy estrowej) na zmianę właściwości pierścienia aromatycznego i grupy hydroksylowej ($-\text{OH}$). Na podstawie danych zestawionych w tabeli 3 widzimy, że wartości cSAR(X) wahają się od $-0,049$ (dla estru HP) do $-0,118$ (dla cząsteczki kwasu PHBA). W kwasie 4-hydroksybenzenowym, gdzie centrum reakcyjnym jest grupa $-\text{OH}$, zaobserwowano najniższą wartość deskryptora cSAR(X), a najwyższą dla cząsteczki HP. Natomiast wszystkie badane układy zostały scharakteryzowane przez dodatnie wartości parametru cSAR(Y). Najniższą wartość deskryptora cSAR(Y) uzyskano dla estru HEP. Dodatkowo rezultaty badań opartych na strukturze elektronowej zostały zilustrowane na mapach potencjału elektrostatycznego (rys. 5) dla wszystkich badanych związków. Kolorem czerwonym zaznaczono obszary odpowiadające ujemnemu (δ^-) potencjałowi elektrostatycznemu, natomiast kolorem niebieskim wskazano miejsca o dodatniej (δ^+) wartości potencjału elektrostatycznego. Obszary w kolorze niebieskim zostały zlokalizowane przy atomie wodoru należącym do grupy hydroksylowej przyłączonej w pozycji para do pierścienia benzenowego. Widoczne jednak jest, że na atomach tlenu skupiony został ładunek ujemny. Największe obszary w kolorze niebieskim (dodatni potencjał elektrostatyczny) zostały odnotowane dla cząsteczek HP, HEP oraz BP. Natomiast największe obszary ujemnego potencjału elektrostatycznego zaobserwowano dla cząsteczki MP. Badania struktury elektronowej pozwalają w prosty sposób zlokalizować oddziaływanie o charakterze elektrostatycznym. Analizy tego typu powszechnie stosowane są do badań kompleksów ligand-akceptor/receptor, w celu dopasowania miejsca wiążącego małej cząsteczki, takich jak ester kwasu 4-hydroksybenzoesowego (paraben) w białku, ale również do określenia właściwości kwasowo-zasadowych badanej cząsteczki.



Rysunek 5. Mapy potencjału elektrostatycznego kwasu 4-hydroksybenzoesowego (PHBA) oraz jego 11 estrów. (A. PHBA; B. MP; C. EP; D. PP; E. BP; F. PEP; G. HP; H. HEP; I. IP; J. IZP; K. FP; L. BEP) dla powierzchni czerwonej (δ^-) -0.05 jedn. at. oraz (δ^+) $+0.05$ jedn. at. dla powierzchni niebieskiej. Symulacje wykonano na poziomie obliczeniowym B3LYP/6-311+G(d,p)

Źródło: Opracowanie własne.

Kolejnym z deskryptorów molekularnych wykorzystującym parametry otrzymane ze struktury elektronowej jest moment dipolowy (μ). Wartości tego parametru zależą w dużym stopniu od budowy chemicznej cząsteczki, a więc nawet niewielkie zmiany strukturalne (przyłączenie grupy $-\text{COOH}$ lub $-\text{COOR}$) mają wpływ na jego wartość. Na podstawie otrzymanych wyników symulacji kwantowo-chemicznych dla kwasu 4-hydroksybenzoesowego oraz jego 11 estrów zaobserwowano, że badane cząsteczki charakteryzują się niezerowym momentem dipolowym (μ) (tab. 3). Największe wartości μ ok. 4,4 D zostały otrzymane dla cząsteczek MP, HP oraz HEP, natomiast najniższą wartość momentu dipolowego w badanej serii analizowanych związków

posiada IZ. Wyniki otrzymane dla deskryptora molekularnego α (polaryzowalności) zostały zestawione w tabeli 3. Parametr ten pozwala na ocenę siły oddziaływań, a także sprawdza się przy opisie nieliniowych właściwości optycznych układu (Ghiasi 2015: 2740–2746). Badane parabeny mają wysokie wartości polaryzowalności (α) i są one wyższe w porównaniu do kwasu PHBA. Jak wynika z tabeli 3, cząsteczki, które w grupie estrowej mają przyłączone nierozgałęzione łańcuchy powyżej 5 atomów węgla, mają wysoką wartość parametru polaryzowalności.

Wykorzystanie deskryptora molekularnego SESE pozwoliło zaobserwować stabilizujący wpływ podstawnika (wartości SESE > 0). Najsilniejszy efekt stabilizujący (największa wartość SESE) otrzymano dla kwasu 4-hydroksybenzoesowego (PHBA), zaś najłagodniejszy efekt (najniższa wartość SESE) dla metyloparabenu.

Zastosowanie w badaniach deskryptora molekularnego – współczynnika podziału n-oktanol/woda w kwasie PHBA oraz parabenach pokazało, że wartości logP w dużym stopniu zależą od budowy chemicznej cząsteczki (tab. 3). Wartości logP zwiększają się wraz ze wzrostem masy cząsteczkowej badanego związku, co z kolei silnie wiąże się z łatwością rozpuszczania się parabenów w wodzie. Rozpuszczalność parabenów zależy od rodzaju podstawnika, która w większym bądź mniejszym stopniu przyczynia się do rozpuszczania substancji w rozpuszczalniku polarnym, takim jak np. woda. Otrzymane rezultaty badań są zgodne z danymi podanymi w literaturze (Bojarowicz 2008: 30–33; Pons–Guiraud 2012; Roden 2010: 195–197). Najniższą wartość logP otrzymano dla kwasu 4-hydroksybenzoesowego, co oznacza, że cząsteczka wykazuje niewielką hydrofobowość, a także posiada niewielkie zdolności do bioakumulacji w przeciwieństwie do estrów tego kwasu. Najniższą wartość logP spośród wszystkich badanych parabenów uzyskano dla MP. Otrzymane wyniki pozwalają zauważyć, że cząsteczka MP posiada podobne właściwości do bioakumulacji jak PHBA. Z kolei najwyższą wartość logP = 4,58 otrzymano dla HEP, co potwierdza małe powinowactwo związku do łączenia się z cząsteczkami wody.

Podsumowanie

W pracy zostało zaprezentowane podejście teoretyczne, które pozwoliło opisać właściwości fizykochemiczne badanych związków. Symulacje kwantowo-chemiczne zostały wykonane dla kwasu 4-hydroksybenzoesowego (PHB) oraz jego 11 estrów z wykorzystaniem metody DFT. Przeprowadzone badania pozwalają na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. Aromatyczność w badanej serii związków zmienia się nieznacznie pod wpływem zmian w grupie estrowej.
2. Teoria AIM wskazała na istnienie wewnątrzcząsteczkowych oddziaływań niekowalencyjnych w cząsteczkach MP, BP oraz FP.
3. Mapy potencjałów elektrostatycznych wskazały najbardziej reaktywne fragmenty badanych cząsteczek.

4. Wartość parametru polaryzowalności oraz współczynnika logP otrzymanego dla parabenów silnie zależy od budowy cząsteczki.
5. Dla wszystkich badanych związków wartość deskryptora SESE była większa od zera, co świadczy o stabilizującym wpływie podstawników.

Jak pokazano w niniejszej pracy, metody teoretyczne okazały się być szybkim i efektywnym narzędziem w charakterystyce właściwości fizykochemicznych badanych związków o niewielkich różnicach strukturalnych. Otrzymane wyniki z badań teoretycznych są zbliżone do dostępnych danych eksperymentalnych.

Podziękowania

Autorzy pragną podziękować Wrocławskiemu Centrum Sieciowo-Superkomputerowemu (WCSS) oraz Poznańskiemu Centrum Superkomputerowo-Sieciowemu (PCSS) za udostępnienie infrastruktury, czasu obliczeniowego i oprogramowania, a także wszelką pomoc w trakcie realizacji projektu.

Bibliografia

- Bader, R.F.W. 1990, *Atoms in molecules: a quantum theory*, Oxford.
- Becke A.D., 1993, *Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange*, „Journal of Chemical Physics”, Vol. 98.
- Bhardwaj R.M., Yang H., Florence A.J., 2016, *Crystal structure of the co-crystal butylparaben-isonicotinamide (1/1)*, „Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications”, Vol. 72.
- Bojarowicz H., Fronczak P., Krysiński J., 2018, *Czy kosmetyki mogą nie zawierać konserwantów?*, „Hygeia Public Health”, Vol. 53.
- Bojarowicz H., Wnuk M., Buciuński A., 2012, *Efektywność i bezpieczeństwo stosowania parabenów*, „Problemy Higieny i Epidemiologii”, t. 93.
- Bojarowicz H., Wojciechowska M., Gocki J., 2008, *Substancje konserwujące stosowane w kosmetykach oraz ich działania niepożądane*, „Problemy Higieny i Epidemiologii”, t. 89.
- Cashman A.L., Warshaw E.M., 2005, *Parabens: a review of epidemiology, structure, allergenicity, and hormonal properties*, „Dermatitis”, Vol. 16.
- CCDC. <https://www.ccdc.cam.ac.uk/> [dostęp: 23.05.2022].
- Consonni V., Todeschini, R., 2010, *Molecular Descriptors*, w: T. Puzyn, J. Leszczynski, M. Cronin (eds), *Recent Advances in QSAR Studies. Challenges and Advances in Computational Chemistry and Physics*, Dordrecht.
- Davidson P.M., Sofos J.N., Branen A.L., 2005, *Antimicrobials in food, Third Edition*, London, New York, Singapore.
- Devogelaer J.-J., Charpentier M.D., Tijink A., Dupray V., Coquerel G., Johnston K., Meekes H., Tinne-mans P., Vlieg E., Horst ter J.H., Gelder de R., 2021, *Cocrystals of Praziquantel: Discovery by Network-Based Link Prediction*, „Crystal Growth & Design”, Vol. 21.
- Ditchfield R., Hehre W.J., Pople, J.A., 1971, *Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. IX. An Extended Gaussian-Type Basis for Molecular-Orbital Studies of Organic Molecules*, „Journal of Chemical Physics”, Vol. 54.

- Freese E., Sheu C.W., Galliers E., 1973, *Function of lipophilic acids as antimicrobial food additives*, „Nature”, Vol. 241.
- Ghiasi R., Padsar H., Irajzadeh F., 2015, *Understanding the Structure Substituent Effect, Natural Bond Analysis and Aromaticity of Osmabenzene: A DFT study*, „Journal of the Chilean Chemical Society”, Vol. 60.
- Giordano F., Bettini R., Donini C., Gazzaniga A., Caira M.R., Zhang G.G.Z., Grant D.J.W., 1999, *Physical properties of parabens and their mixtures: Solubility in water, thermal behavior, and crystal structures*, „Journal of Pharmaceutical Sciences”, Vol. 88.
- Halla N., Fernandes I.P., Heleno S.A., Costa P., Boucherit-Otmani Z., Boucherit K., Rodrigues A.E., Ferreira I.C.F.R., Barreiro M.F., 2018, *Cosmetics preservation: a review on present strategies*, „Molecules”, Vol. 23.
- Hirshfeld F.L., 1977, *Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities*, „Theoretica Chimica Acta”, Vol. 44.
- Hohenberg P., Kohn W., 1964, *Inhomogeneous Electron Gas*, „Physical Review”, Vol. 136.
- Kohn W., Sham L.J., 1965, *Self-consistent equations including exchange and correlation effects*, „Physical Review”, Vol. 140.
- Kruszewski J., Krygowski T.M., 1972, *Definition of Aromaticity Basing on the Harmonic Oscillator Model*, „Tetrahedron Letters”, Vol. 13.
- Krygowski, T.M., 1993, *Crystallographic Studies Of Inter- and Intramolecular Interactions Reflected in Aromatic Character of π Electron Systems*, „Journal of Chemical Information and Modeling”, Vol. 13.
- Krygowski T.M., Stepień B.T., 2005, *Sigma- and Pi-Electron Delocalization: Focus on Substituent Effects*, „Chemical Reviews”, Vol. 105.
- Leach A.R., 2001, *Molecular Modelling: Principles and Applications 2nd Edition*, England.
- Lee C., Yang W., Parr R.G., 1988, *Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density*, „Physical Review B”, Vol. 37.
- Lide D.R., (ed.), 2003, *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, Cleveland.
- Lu T., Chen F., 2012, *Multifwf: a multifunctional wavefunction analyzer*, „Journal of Computational Chemistry”, Vol. 33.
- Malinka W., 1999, *Zarys chemii kosmetycznej*, Wrocław.
- Marwicka J., Niemyska K., Wieczorek M., 2017, *Parabeny jako substancje konserwujące stosowane w preparatach kosmetycznych oraz ich wpływ na apoptozę fibroblastów skóry człowieka*, „Kosmetologia Estetyczna”, t. 6.
- Matwiejczuk N., Galcka A., Brzóska M.M., 2020, *Review of the safety of application of cosmetic products containing parabens*, „Journal of Applied Toxicology”, Vol. 40.
- Ma Y., Marquis R.E., 1996, *Nieodwracalne parabenowe hamowanie glikolizy przez Streptococcus mutans GS-5*, „Listy z mikrobiologii stosowanej”, t. 23.
- Molski M., 2012, *Chemia piękna*, Warszawa.
- Muszyński Z., Ratajczak M., 2009, *Konserwacja przeciwdrobnoustrojowa leków*, „Farmacja Polska”, Tom LXV.
- Nes I.F., Eklund T., 1983, *The effect of parabens on DNA, RNA and protein synthesis in Escherichia coli and Bacillus subtilis*, „Journal of Applied Bacteriology”, Vol. 54.
- Nicoli S., Bilzi S., Santi P., Caira M., Li J., Bettini R., 2008, *Ethyl-paraben and nicotinamide mixtures: Apparent solubility, thermal behavior and X-ray structure of the 1:1 co-crystal*, „Journal of Pharmaceutical Sciences”, Vol. 97.

Pettersen E.F., Goddard T.D., Huang C.C., Couch G.S., Greenblatt D.M., Meng E.C., Ferrin T.E., 2004, *UCSF Chimera—a visualization system for exploratory research and analysis*, „Journal of Computational Chemistry”, Vol. 25.

Polański, J., Bąk A., 2018, *Podstawy chemoinformatyki leków Wydanie drugie rozszerzone*, Katowice.

Pons–Guiraud A., Lafforgue C., 2012, *Parabens: what to tell our patients*, www.dermocosmetologie.fr. [dostęp: 23.05.2022].

Program AIMAll. Keith, T.A., Gristmill, T.K. 2019, AIMAll (Version 19.10.12), Software, Overland Park KS, USA, (aim.tkgristmill.com).

Program Gaussian. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Petersson G.A., Nakatsuji H., Li X., Caricato M., Marenich A.V., Bloino J., Janesko B.G., Gomperts R., Mennucci B., Hratchian H.P., Ortiz J.V., Izmaylov A.F., Sonnenberg J.L., Williams-Young D., Ding F., Lipparini F., Egidi F., Goings J., Peng B., Petrone A., Henderson T., Ranasinghe D., Zakrzewski V.G., Gao J., Rega N., Zheng G., Liang W., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Throssell K., Montgomery Jr J.A., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M.J., Heyd, J.J., Brothers E.N., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T.A., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A.P., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Millam J.M., Klene M., Adamo C., Cammi R., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Farkas O., Foresman J.B., Fox D.J., 2016, Gaussian 16, rev. B.01. Gaussian, Inc., Wallingford.

Program Gimp. The GIMP Development Team, 2019. GIMP, <http://www.gimp.org> [dostęp: 29.04.2022].

Program Jmol. Jmol: an open-source Java viewer for chemical structures in 3D, <http://www.jmol.org/> [dostęp: 29.04.2022].

Program Molinspiration, <https://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties> [dostęp: 23.05.2022].

Pross A., Radom L., Taft R.W., 1980, *Theoretical approach to substituent effects. Phenols and phenoxide ions*, „Journal of Organic Chemistry”, Vol. 45.

Rastogi S.C., Schouten A., Kruijff N. de, Weijland J.W., 1995, *Contents of methyl-, ethyl-, propyl-, butyl- and benzylparaben in cosmetic products*, „Contact Dermatitis”, Vol. 22.

Roden K., 2010, *Preservatives in personal care products*, „Microbiology Australia”, Vol. 9.

Rozporządzenie Komisji (EU) Nr 358/2014 z dnia 9 kwietnia 2014 r. zmieniające załączniki II i V do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1223/2009 dotyczącego produktów kosmetycznych [dostęp: 23.05.2022].

Sadlej-Sosnowska N., 2007, *On the way to Physical Interpretation of Hammett Constants: How Substituent Active Space Impacts on Acidity and Electron Distribution in p-Substituted Benzoic Acid Molecules*, „Polish Journal of Chemistry”, Vol. 81.

Sadlej-Sosnowska N., 2007, *Substituent active region – a gate for communication of substituent charge with the rest of a molecule: Monosubstituted benzenes*, „Chemical Physics Letters”, Vol. 447.

Schaftenaar G., Noordik J.H., 2000, *Molden: a pre-and post-processing program for molecular and electronic structures*, „Journal of Computer-Aided Molecular Design”, Vol. 14.

Soni M.G., Carabin I.G., Burdock G.A., 2005, *Safely assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens)*, „Food and Chemical Toxicology”, Vol. 43.

Stasyuk O.A., Szatylowicz H., Fonseca Guerra C., Krygowski T.M., 2015, *Theoretical study of electron-attracting ability of the nitro group: classical and reverse substituent effects*, „Structural Chemistry”, Vol. 26.

Steinberg D.C., 2016, Steinberg & Associates, *Frequency of preservative use update through*, „Cosmetics & Toiletries”, USA.

Stewart S.E., Parker M.D., Amezquita A., Pitt T.L., 2016, *Microbiological risk assessment for personal care products*, „International Journal of Cosmetic Science”, Vol. 38.

Sugden I.J., Braun D.E., Bowskill D.H., Adjiman C.S., Pantelides C.C., 2022, *Efficient Screening of Cofomers for Active Pharmaceutical Ingredient Cococrystallization*, „Crystal Growth & Design”, Vol. 22.

Szatyłowicz H., Domański M.A., Krygowski T.M., 2019, *Classical and Reverse Substituent Effects in Substituted Anthrol Derivatives*, „ChemistryOpen”, Vol. 8.

Szatyłowicz H., Krygowski T.M., 2019, *O zależnościach pomiędzy aromatycznością i efektem podstawnikowym w układach jednopierścieniowych*, „Wiadomości Chemiczne”, t. 78.

Weyna D.R., Cheney M.L., Shan N., Hanna M., Wojtas L., Zaworotko M.J., 2012, *Crystal engineering of multiple-component organic solids: Pharmaceutical cococrystals of tadalafil with persistent hydrogen bonding motif*, „CrystEngComm”, Vol. 14.

Biogramy

Beata Kizior – doktorantka III roku Szkoły Doktorskiej Politechniki Wrocławskiej. Studia I i II stopnia ukończyła na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Jej zainteresowania naukowe skupiają się wokół niekowalencyjnych oddziaływań wewnątrz- i międzycząsteczkowych w związkach organicznych.

Bartłomiej M. Szyja – ukończył studia magisterskie na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej w 2000 roku. Doktorat w zakresie modelowania zjawisk fizykochemicznych w katalizie obronił w 2005 roku. W 2006 roku rozpoczął staż postdoktorski na Uniwersytecie Technicznym w Eindhoven, gdzie zajmował się głównie wyjaśnieniem mechanizmów kierujących syntezą zeolitów oraz źródłem ich aktywności katalitycznej. Na Alma Mater powrócił w 2015 roku i od tamtej pory pracuje głównie na rzecz ochrony środowiska poprzez projektowanie układów do wytwarzania zeroemisyjnych paliw.

Aneta Jezierska – zatrudniona na stanowisku profesora na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Obecnie jej zainteresowania naukowe skupiają się wokół małych i dużych układów o znaczeniu biologicznym. W swoich badaniach stosuje zaawansowane metody nowoczesnej chemii obliczeniowej, zwłaszcza metody dynamiki molekularnej *ab initio*.

Beata Kizior – Ph.D. student in the third year of the Doctoral School at the Wrocław University of Science and Technology. She completed her MSc studies at the University of Wrocław. Her research interests focus on non-covalent intra- and intermolecular interactions in organic compounds.

Bartłomiej M. Szyja – graduated with a master's degree from the Faculty of Chemistry, the Wrocław University of Technology, in 2000. He defended his Ph.D. in modeling of physicochemical phenomena in catalysis in 2005. In 2006, he started a postdoctoral fellowship at the Eindhoven University of Technology, where he mainly worked on elucidating the mechanisms driving the synthesis and the source of the catalytic activity of zeolites. He returned to his alma mater in 2015 and has since worked mainly on environmental protection through the design of systems to produce zero-emission fuels.

Aneta Jezierska – employed as a professor at the Faculty of Chemistry, University of Wrocław. Currently, her research interests focus on small and large biologically relevant systems. In her research, she applies advanced methods of modern computational chemistry, especially *ab initio* molecular dynamics.