

Optimización Geométrica y Minimización Energética

Maria Fort, Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica, Sección de Modelización Molecular, Universidad de Navarra

1

Consideraciones (1)

- Conformaciones de baja energía son las más “interesantes”.

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

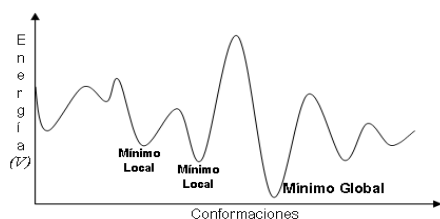
- Necesitamos conocer las conformaciones estables sobre las que calcular las propiedades descriptoras.
- Energía de sistema es función de su geometría.
- Cada coordenada interna o xyz es un grado de libertad. La molécula presenta diferentes geometrías.
- Superficie de energía potencial describe la energía de la molécula como función de su geometría (grados de libertad)

Maria Fort, Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica, Sección de Modelización Molecular, Universidad de Navarra

2

Consideraciones (2)

- Geometrías de equilibrio corresponden a mínimos en la PES
- Estados de transición equivalen a máximos de esa función.



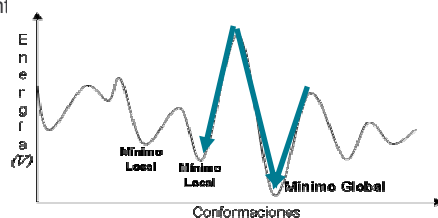
Maria Fort, Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica, Sección de Modelización Molecular, Universidad de Navarra

3

La optimización geométrica (1)

Técnica fundamental de la modelización molecular, cuyo objetivo es obtener las conformaciones de baja energía.

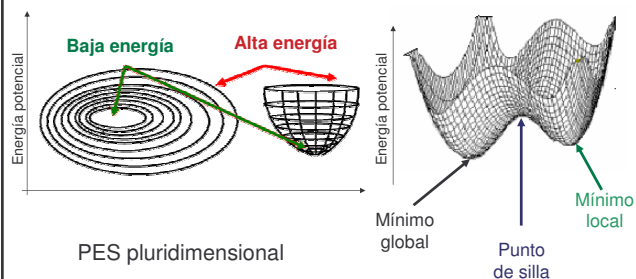
Procedimiento para encontrar “puntos críticos” dentro de la superficie de energía potencial deslizándose por sus pendientes



Maria Fort, Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica, Sección de Modelización Molecular, Universidad de Navarra

4

La optimización geométrica (2)



Maria Fort, Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica, Sección de Modelización Molecular, Universidad de Navarra

5

La optimización geométrica (3)

- Dada una función $V=V(x)$ que describe la curva y que depende de una o más variables independientes x_1, x_2, \dots, x_n . (V = Ep de la molécula; x = coordenadas atómicas).

- La minimización de la energía, problema de optimización no lineal en el que se trata de encontrar los valores de esas variables que hagan que la función tenga un valor mínimo (mínimo en la PES, su primera derivada es cero y su segunda derivada tiene un valor positivo):

$$\frac{\partial V}{\partial x_i} = 0; \quad \frac{\partial^2 V}{\partial x_i^2} > 0$$

- La función de energía potencial se puede expresar como una serie de Taylor alrededor del punto x_0 .

$$V(x) = V(x_0) + (x - x_0) \frac{\partial V}{\partial x_0} + \frac{1}{2} (x - x_0)^2 \frac{\partial^2 V}{\partial x_0^2} + \dots$$

Maria Fort, Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica, Sección de Modelización Molecular, Universidad de Navarra

6

Química Computacional Aplicada

La optimización geométrica (4)

$$\frac{\partial V}{\partial x_i} = 0$$

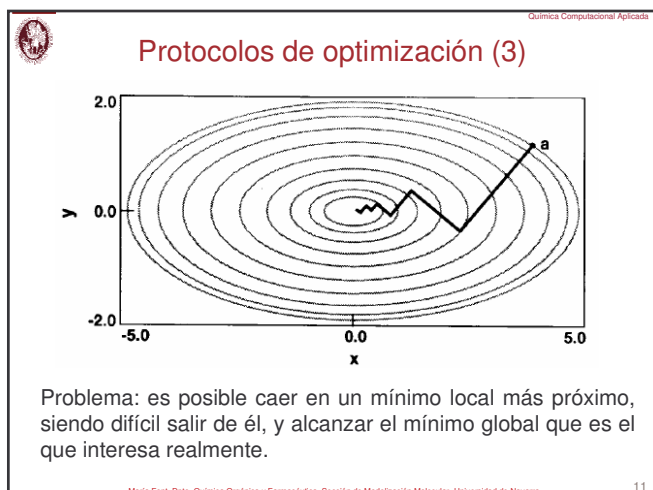
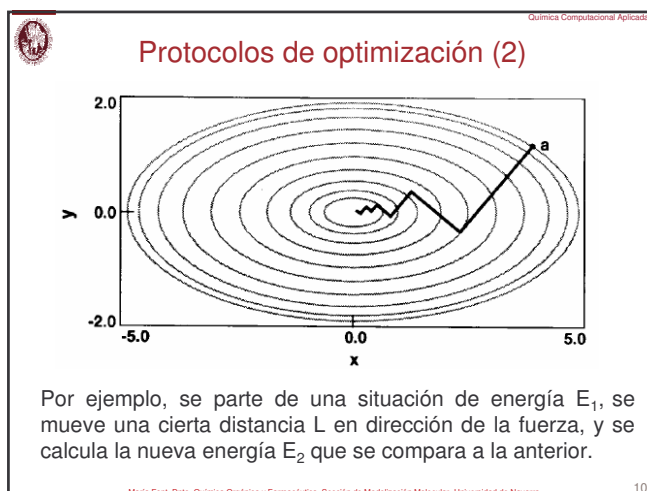
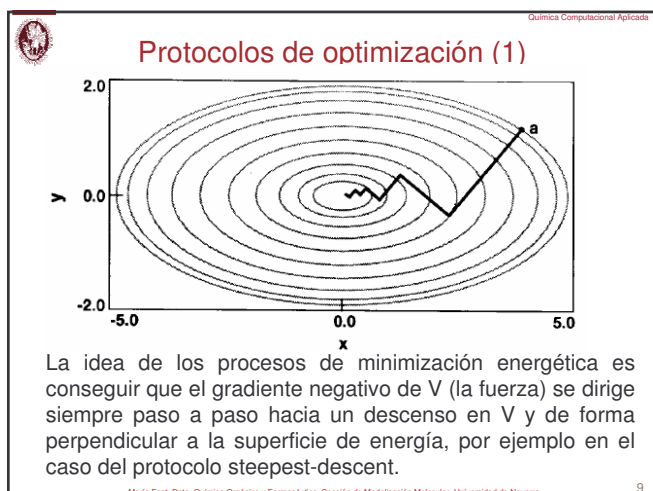
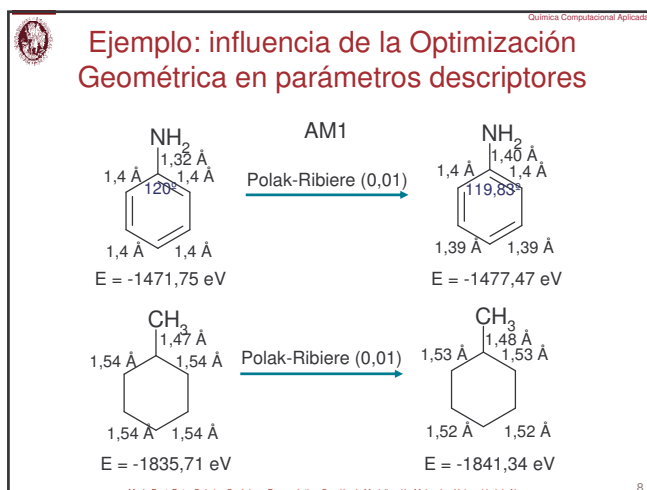
$$\frac{\partial^2 V}{\partial x_i^2} > 0$$

Primera derivada o gradiente.

Segunda derivada o curvatura de la función. Permite predecir la dirección de ésta.

En la mecánica clásica, el valor negativo del gradiente corresponde a la fuerza sobre cada átomo del sistema. La energía del sistema se puede disminuir moviendo a los átomos según la fuerza neta que actúa sobre cada uno de ellos.

7



Química Computacional Aplicada

Protocolos de optimización (4)

- Cálculo de la energía potencial (mediante Mecánica Molecular clásica o Cuántica).
- Variación de grados de libertad (conformaciones) mediante algoritmos de minimización.
- Algoritmos de minimización de funciones no lineales se pueden agrupar en tres categorías:
 1. **Métodos de gradiente**
 2. **Métodos de segunda derivada**
 3. **Métodos de energía** (búsqueda univariante).

12

Química Computacional Aplicada

1. Métodos de gradiente

Truncan la serie de Taylor en la primera derivada de la $E_p(V)$ con respecto de coordenadas atómicas.

$$V(x) = V(x_0) + (x - x_0) \frac{\partial V}{\partial x_0}$$

Dos tipos de métodos fundamentales:

- 1.1. Descenso de Máxima Pendiente.
- 1.2. Gradiente conjugado.

Maria Fort, Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica, Sección de Modelización Molecular, Universidad de Navarra

13

Química Computacional Aplicada

1. Métodos de gradiente

1.1. Descenso de Máxima Pendiente.

- Primera aproximación para moléculas que se encuentran muy alejadas del mínimo.
- Se mueve sobre la superficie de energía potencial en la dirección marcada por el vector unitario: $s_k = F/|F|$, paralelo a la fuerza neta.
- El vector se multiplica por un valor escalar λ_k , que determina el tamaño de paso.
- Se calcula el nuevo punto sobre la superficie de energía potencial por la resolución de la ecuación:

$$x_{k+1} = x_k + \lambda_k s_k$$

Dependiendo del valor de la energía resultante se reajusta el tamaño de paso.

- Si la energía disminuye, el tamaño de paso aumenta
- Si la energía aumenta, se reduce el tamaño (*se asume que la magnitud de descenso ha sido demasiado grande*).

Maria Fort, Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica, Sección de Modelización Molecular, Universidad de Navarra

14

Química Computacional Aplicada

1. Métodos de gradiente

1.1. Descenso de Máxima Pendiente (cont.).

Maria Fort, Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica, Sección de Modelización Molecular, Universidad de Navarra

15

Química Computacional Aplicada

1. Métodos de gradiente

1.2. Gradiente Conjugado

- Es más eficiente: acumula la información de las conformaciones anteriores, dirigiendo el movimiento posterior de minimización (*En el vector unitario de dirección se incluye un factor (γ_k) que tiene en cuenta la relación entre el valor de un gradiente y su antecesor*).

Maria Fort, Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica, Sección de Modelización Molecular, Universidad de Navarra

16

Química Computacional Aplicada

2. Métodos de 2ª derivada

Truncan la ecuación de la energía potencial en la segunda derivada

$$V(x) = V(x_0) + (x - x_0) \frac{\partial V}{\partial x_0} + \frac{1}{2} (x - x_0)^2 \frac{\partial^2 V}{\partial x_0^2}$$

Permiten obtener información sobre la curvatura de la PES

Dos tipos fundamentales

- 2.1. Newton-Raphson (NR).
- 2.2. Seguimiento del vector propio (Eigenvector Following).

Maria Fort, Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica, Sección de Modelización Molecular, Universidad de Navarra

17

Química Computacional Aplicada

2. Métodos de 2ª derivada

2.1. Newton-Raphson (NR).

Gran potencia de cálculo

El valor de λ_k se sustituye por el inverso de la matriz de la segunda derivada (matriz hessiana o matriz de cte de fuerzas).

$$x_{k+1} = x_k + \lambda_k s_k$$

Block Diagonal NR.

Quasi Newton-Raphson.

2.2. Seguimiento del vector propio (Eigenvector Following).

Los valores propios (signos de la matriz hessiana) se utilizan para encontrar puntos estacionarios en la PES

Un mínimo tiene todos los signos positivos

Un estado de transición tendrá un elemento negativo

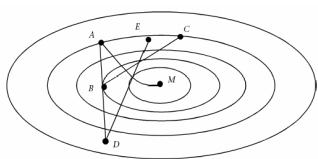
Maria Fort, Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica, Sección de Modelización Molecular, Universidad de Navarra

18

Química Computacional Aplicada

Los algoritmos de optimización en Hyperchem: (1) los métodos de gradiente

1. Descenso de la máxima pendiente (Steepest descent)



• El tamaño de paso se reajusta dependiendo del valor de la energía resultante. Si la energía disminuye, el tamaño de paso aumenta; y si la energía aumenta, se asume que la magnitud de descenso ha sido demasiado grande y se reduce su tamaño (generalmente en un 20 %).

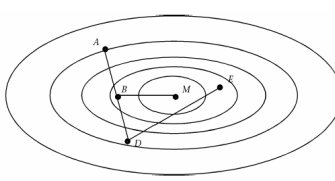
- Disminuye rápidamente las tensiones fuertes entre los átomos
- Es especialmente útil para eliminar las profundas interacciones no enlazantes que se suelen presentar en las moléculas iniciales.
- Cada paso de cálculo es muy rápido, pero la convergencia al mínimo es muy lenta.
- Uso en MM y en MQ.

María Fort, Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica, Sección de Modelización Molecular, Universidad de Navarra

Química Computacional Aplicada

Los algoritmos de optimización en Hyperchem: (1) los métodos de gradiente

2. Gradiente conjugado



2.1. Fletcher-Reeves

$$v_k = -g_k + \gamma_k v_{k-1}$$

2.2. Polak-Ribiere

$$\gamma_k = \frac{g_k^2}{g_{k-1}^2} \quad \gamma_k = \frac{(g_k - g_{k-1})g_k}{g_{k-1}^2}$$

- “Recuerdan” la historia seguida en los pasos previos de minimización para calcular la dirección de búsqueda
- Convergen con mayor rapidez que en steepest descent
- Contienen el factor de escalado para determinar el tamaño de paso.
- Uso en MM y MQ

María Fort, Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica, Sección de Modelización Molecular, Universidad de Navarra

Química Computacional Aplicada

Los algoritmos de optimización en Hyperchem: (2) los métodos de segunda derivada

• Truncan la ecuación de la energía potencial en la segunda derivada

$$V(x) = V(x_0) + (x - x_0) \frac{\partial V}{\partial x_0} + \frac{1}{2} (x - x_0)^2 \frac{\partial^2 V}{\partial x_0^2}$$

• Se obtiene información de la curvatura de PES

1. Block Diagonal Newton Raphson.
De uso en MM
2. Seguimiento del vector propio (Eigenvector Following).
De uso en MQ.

María Fort, Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica, Sección de Modelización Molecular, Universidad de Navarra

Química Computacional Aplicada

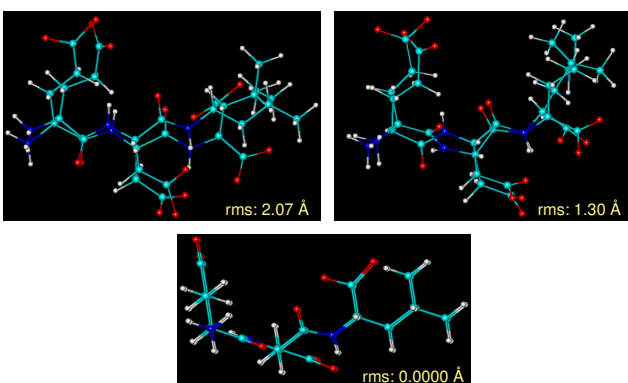
Los algoritmos de optimización: el criterio de convergencia

1. Gradiente atómico (rmsd)
 - Calcula los mínimos cuadrados de los gradientes para cada átomo del sistema (root-mean-square)
 - El valor se elige en función del objetivo.
 - Para una relajación inicial basta $0.1 \text{ mol}^{-1} \text{Å}^{-1}$
 - Para un modelo más refinado $< 0.001 \text{ mol}^{-1} \text{Å}^{-1}$
2. Número de ciclos

María Fort, Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica, Sección de Modelización Molecular, Universidad de Navarra

Química Computacional Aplicada

Ejemplo de aplicación de criterio de convergencia



María Fort, Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica, Sección de Modelización Molecular, Universidad de Navarra

Química Computacional Aplicada

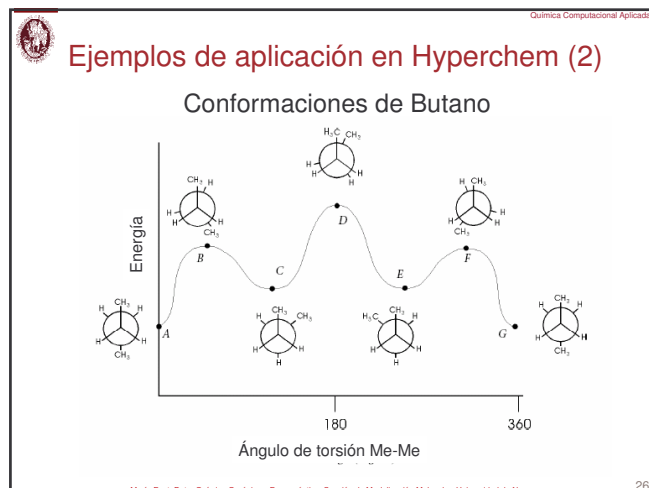
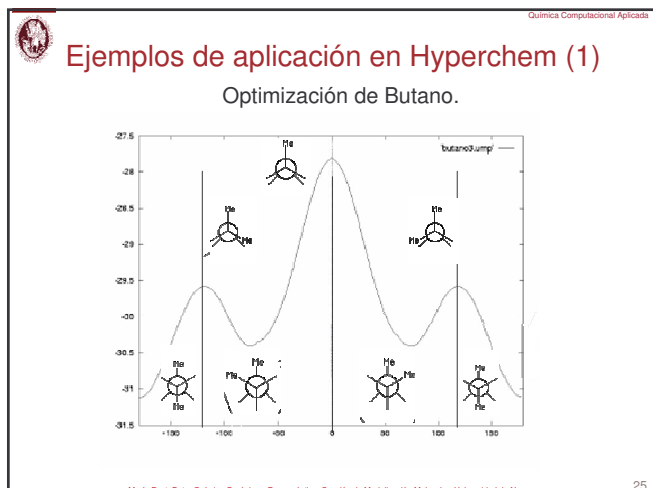
Los algoritmos de optimización: la elección del método

1. Objetivo del estudio
2. Balance entre el afinamiento de la minimización y el gasto computacional que se produce.

Como indicación más general

Para estructuras lejos del mínimo, 1º el método de descenso de máxima pendiente para las 100 -1000 primeras iteraciones, 2º continuar con un Gradiente conjugado hasta 0.01 y luego pasar a un método de segunda derivada con el criterio de finalización más ajustado

María Fort, Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica, Sección de Modelización Molecular, Universidad de Navarra



Química Computacional Aplicada

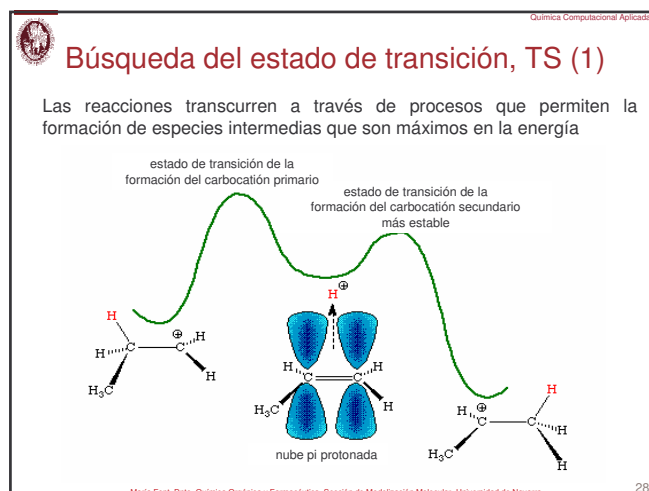
Ejemplos de aplicación en Hyperchem (3)

Espectro vibracional de CO₂

Normal Mode	CNDO	INDO	AM1	PM3	Experiment
bend	571	553	525	521	667
asymmetric stretch	1888	2080	1480	1406	1340
symmetric stretch	6427	5737	2565	2386	2349

27

María Fort, Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica, Sección de Modelización Molecular, Universidad de Navarra



Química Computacional Aplicada

Búsqueda del estado de transición, TS (2)

Se define la coordenada de reacción (IRC Intrinsic Reaction Coordinate) como la trayectoria de menor energía que conecta los reactivos con los productos a través del estado de transición.

En la práctica, los cálculos de IRC se realizan encontrando primero el estado de transición de la reacción y minimizando después hacia uno y otro lado de este punto de ensilladura

La estructuras (estados) de transición están caracterizadas normalmente por poseer enlaces "parciales" que se pueden romper y formar

29

María Fort, Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica, Sección de Modelización Molecular, Universidad de Navarra

Química Computacional Aplicada

Búsqueda del estado de transición, TS (3)

1. Búsqueda a través de los modos de vibración

- Se realiza en primer lugar la determinación del espectro vibracional de la molécula (análisis vibracional).
- Se evalúa la matriz Hessiana (la segunda derivada de la energía con respecto a las coordenadas atómicas Cartesianas) y se diagonaliza para determinar los modos y frecuencias naturales.
- La vibración de menor energía presenta un valor negativo de frecuencia. Éste es un modo normal de vibración imaginario que puede corresponder a la coordenada de reacción relacionada con este estado de transición.

30

María Fort, Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica, Sección de Modelización Molecular, Universidad de Navarra



Búsqueda del estado de transición, TS (3)

2. Búsqueda a través de los vectores propios

Por definición, si seguimos la coordenada de reacción el punto en que la primera derivada de la trayectoria se hace cero coincidirá con el estado de transición y cumplirá que todos los valores de los vectores propios serán positivos menos uno que será negativo.

El cálculo de los estados de transición es muy sensible al método teórico elegido y al grado de optimización alcanzado ($r.m.s. < 0.001$) en la preparación de la estructura de partida. Los semi-empíricos son menos apropiados que los *ab initio* ya que están parametrizados para estados de mínima energía



Resumen

1. Elección del campo de fuerzas (por ejemplo en Hyperchem: MM+ para moléculas orgánicas pequeñas, AMBER para biomoléculas)
2. Construcción de un primer modelo 3D de la molécula (alejado de la realidad)
3. Optimización de la estructura (aproximación a la realidad) por Aplicación de algoritmos que permiten la optimización

Ejemplos de algoritmos en Hyperchem

- * *Steepest descent*
- * *Fletcher Reeves (conjugate gradient)*
- * *Polack-Ribiere (conjugate gradient)*
- * *Block diagonal Newton-Raphson*

Cálculos iterativos, hasta que la energía y la estructura no cambian de un cálculo al siguiente, y las primeras derivadas caen a cero