

Modelação e Computação Científica

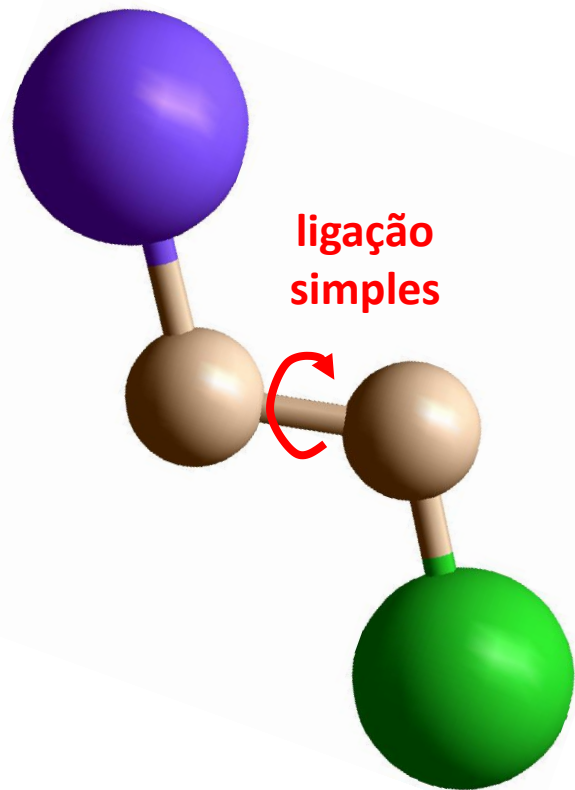
1º semestre, 2020-2021

MIEC

27 de outubro de 2020

PESQUISA CONFORMACIONAL

Pesquisa conformacional (ou análise conformacional)



A busca de **conformações** de moléculas por análise da variação da energia do sistema devida à rotação em torno de ligações simples denomina-se de **pesquisa conformacional**.

Conformação: arranjo tridimensional de átomos como resultado de torsões em torno de ligações simples (ligações sigma).

Os diferentes arranjos tridimensionais para uma mesma molécula devida a torsões em torno de ligações simples tomam o nome de **confórmeros**.

Não confundir **conformação** com **configuração** (por exemplo, devida a arranjos tridimensionais em ligações duplas ou carbonos quirais). O mesmo acontece com **confórmero** e **estereoisômero**.

Conformações e configurações



conformações

estas estruturas podem ser convertidas umas nas outras sem quebra de ligações covalentes (e.g. através da rotação em torno de ligações sigma)

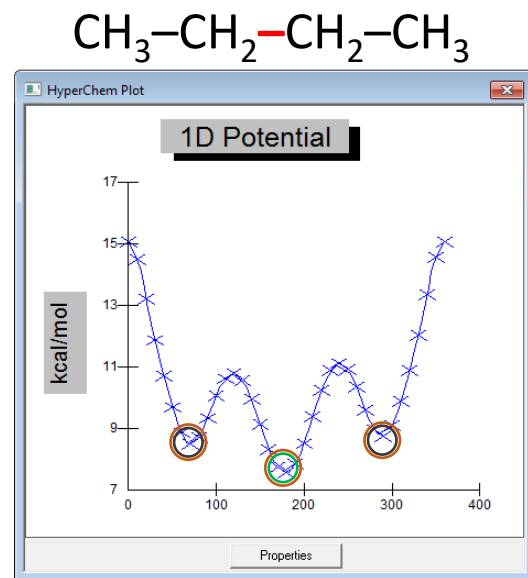
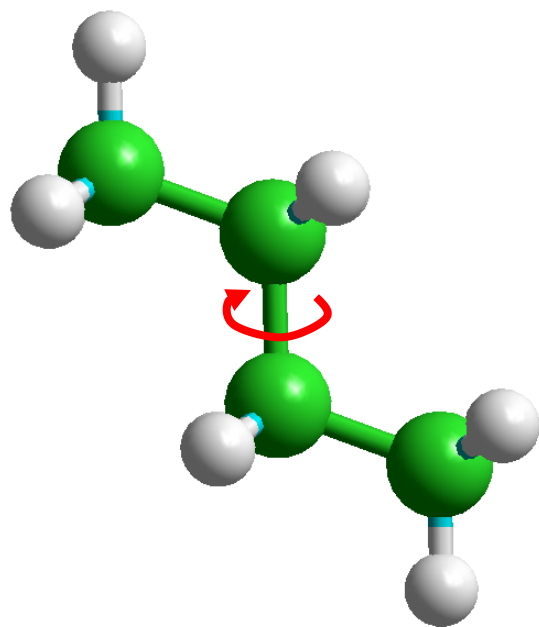
VS.



configurações

estas estruturas só podem ser convertidas umas nas outras através da quebra de ligações covalentes

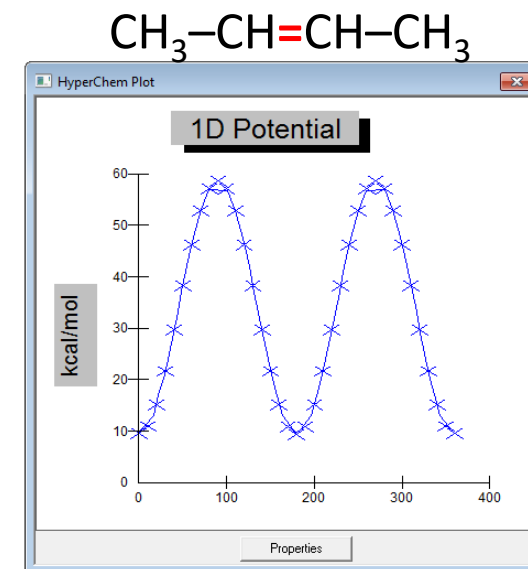
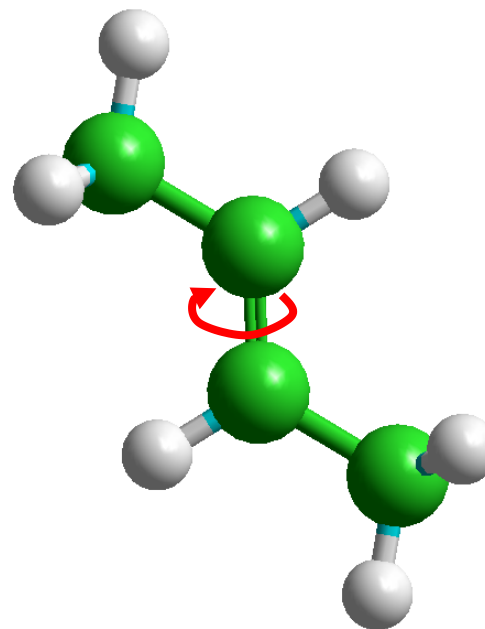
Butano vs. But-2-eno (CCCC vs. CC=CC)



- ponto estacionário (mínimo)
- mínimo global
- mínimo local

Rotação:

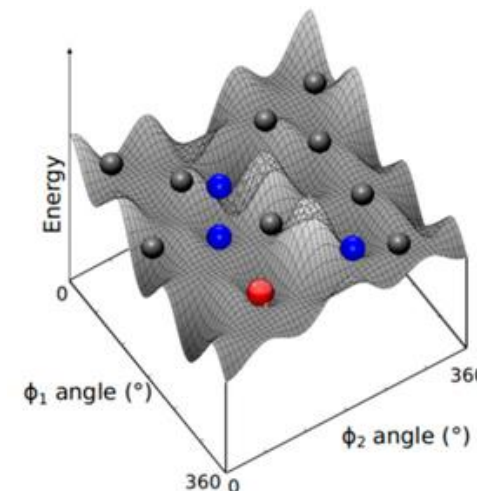
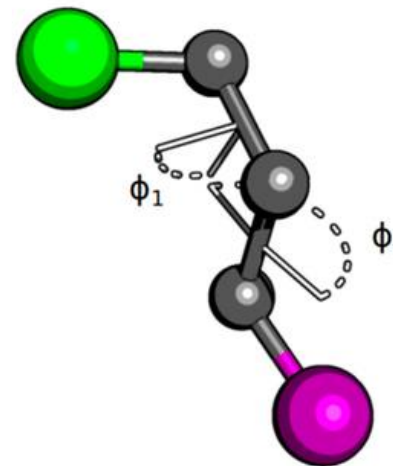
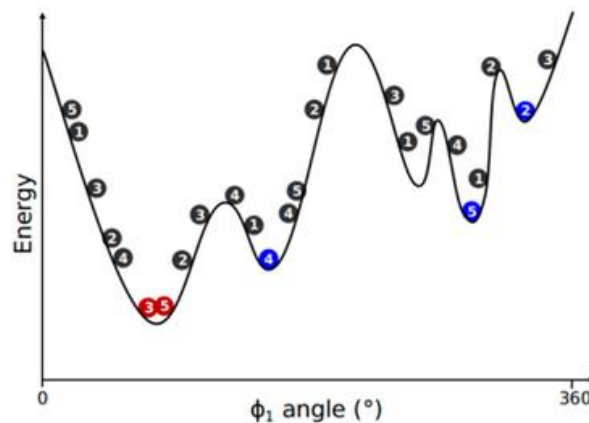
em torno de uma ligação simples
~7.5 kcal/mol



em torno de uma ligação dupla
~50 kcal/mol

Potenciais obtidos com MM2+ (Hyperchem)

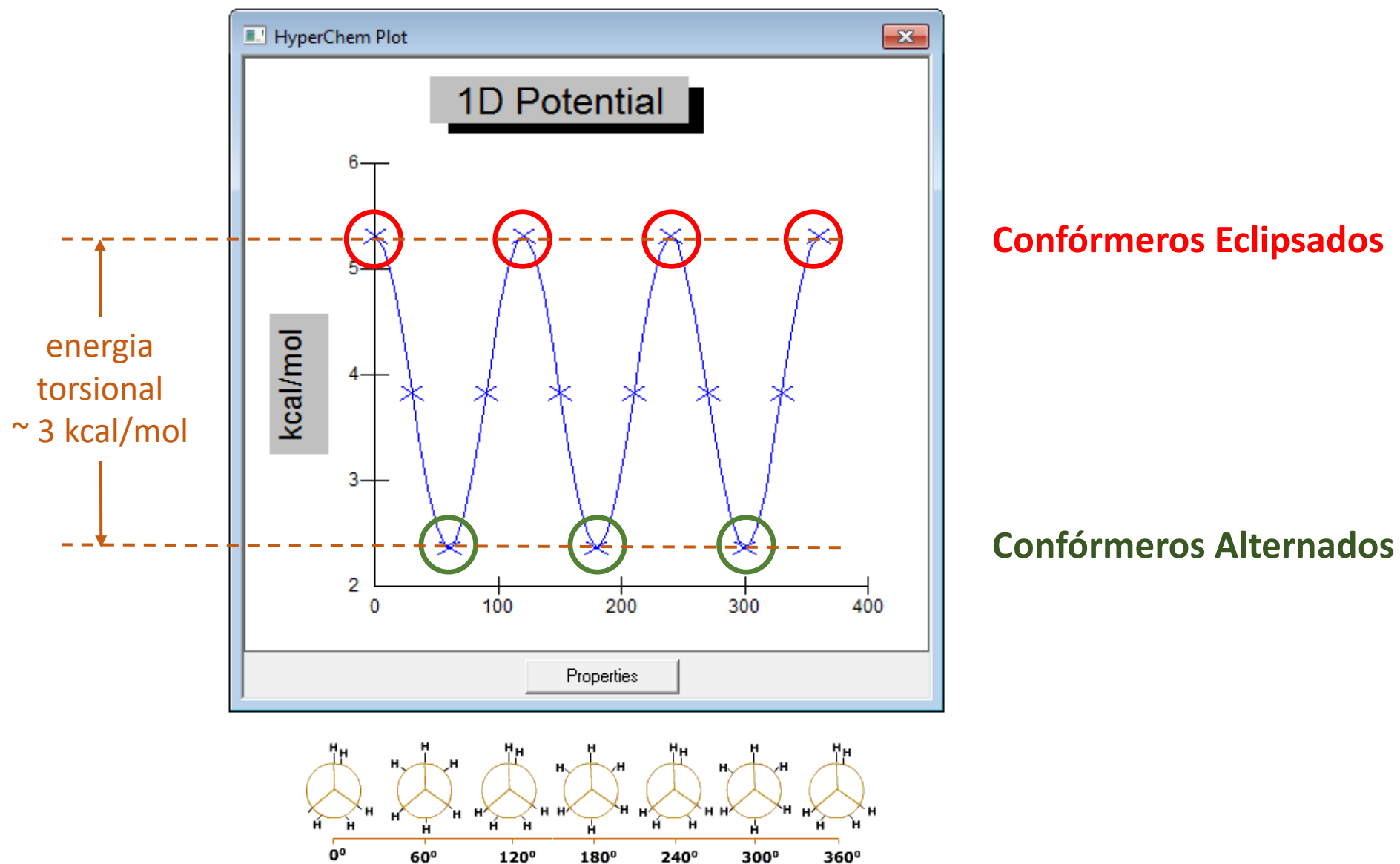
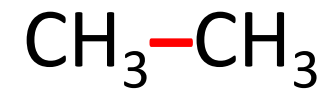
Barreiras



À temperatura ambiente, a conversão de conformações é relativamente rápida até valores de barreiras de energia de 10 kcal/mol. A partir deste valor, a conversão começa a ser lenta e já deverá ser possível identificar confórmeros distintos por RMN. Valores acima de 25 kcal/mol tornam as conversões de conformações demasiado lentas.

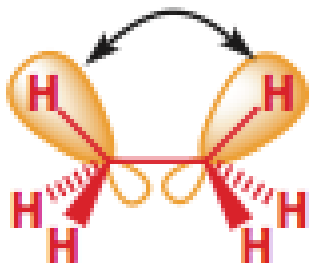
A rotação em torno de uma ligação diz-se livre quando os confórmeros não são distinguíveis por RMN (a barreira de energia para torsão em torno de uma ligação é baixa).

Pesquisa conformacional (etano)



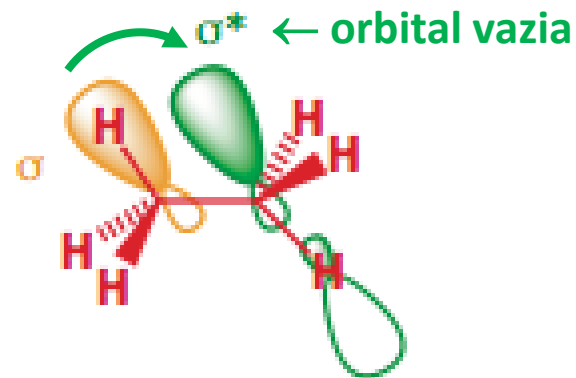
Conformações eclipsada e alternada do etano $\text{CH}_3\text{-CH}_3$

instabilização da
conformação eclipsada



Repulsão de Pauli entre
orbitais ligantes $\sigma(\text{C-H})$

estabilização da
conformação alternada

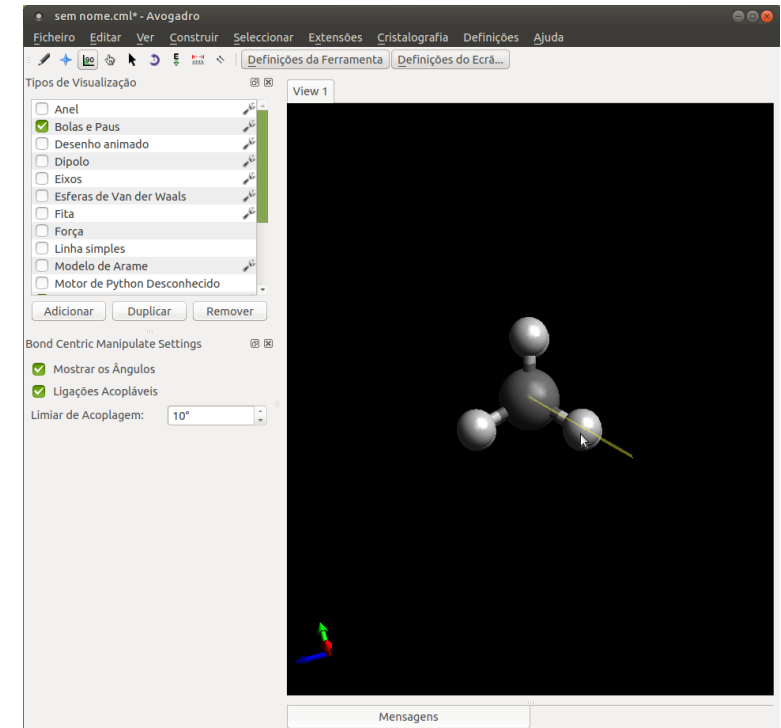
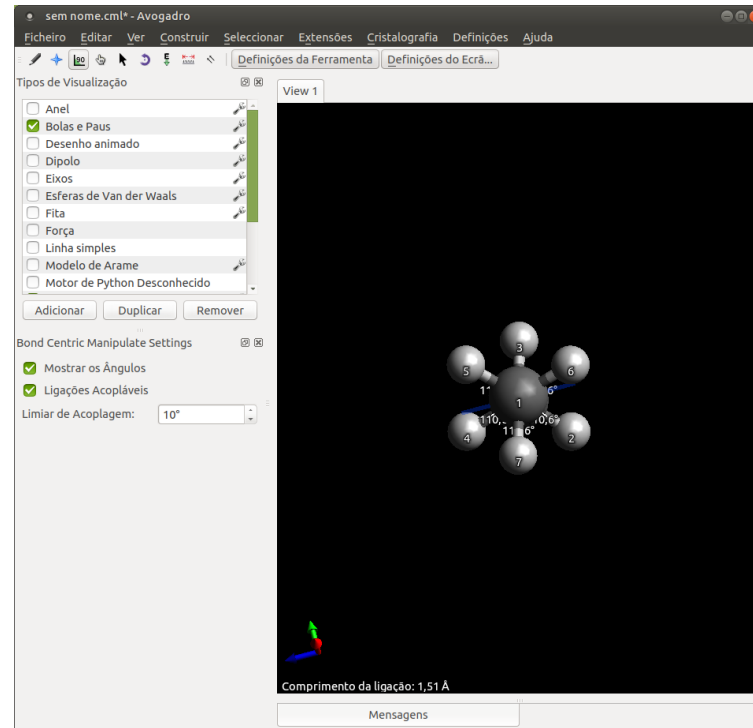
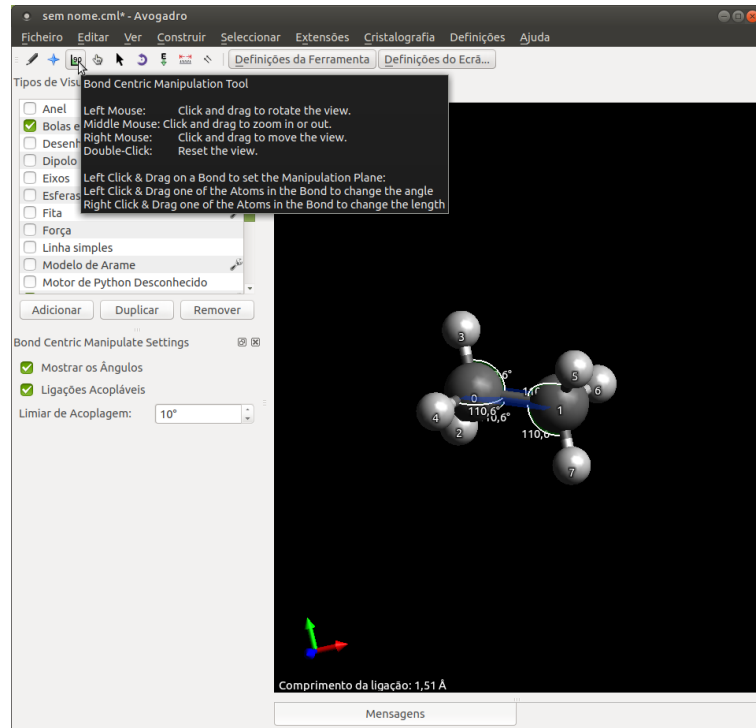


Hiperconjugação entre
orbitais ligante $\sigma(\text{C-H})$
e anti-ligante $\sigma^*(\text{C-H})$

Conformações eclipsada e alternada do etano

Adicionar restrição antes de otimizar

Extensões -> Mec. Molecular -> Restrições
Tipo = Ângulo de Torção; Valor = 0.00



Conformações eclipsada e alternada do etano

Bond Centric Manipulation Tool

Left Mouse: Click and drag to rotate the view.

Middle Mouse: Click and drag to zoom in or out.

Right Mouse: Click and drag to move the view.

Double-Click: Reset the view.

Left Click & Drag on a Bond to set the Manipulation Plane:

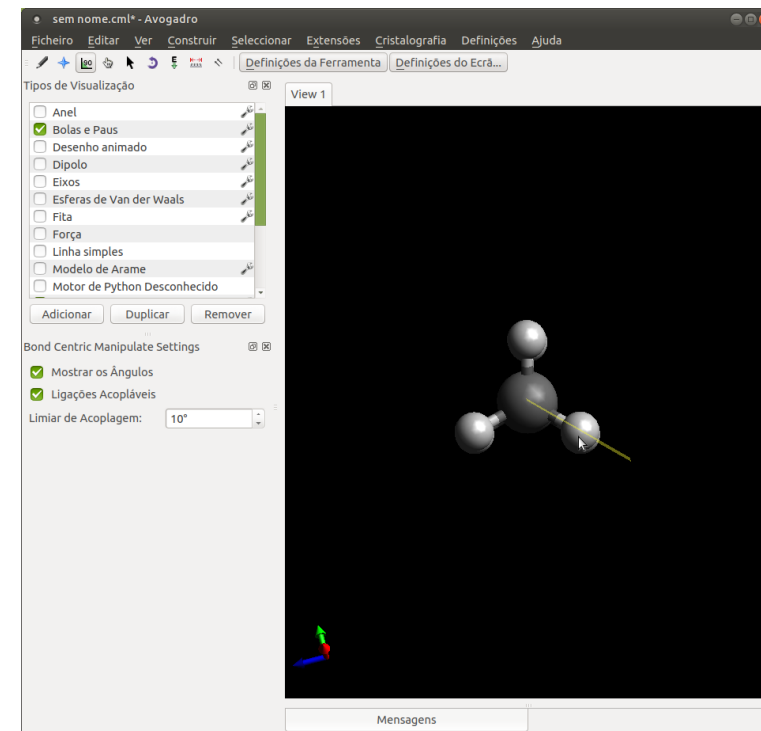
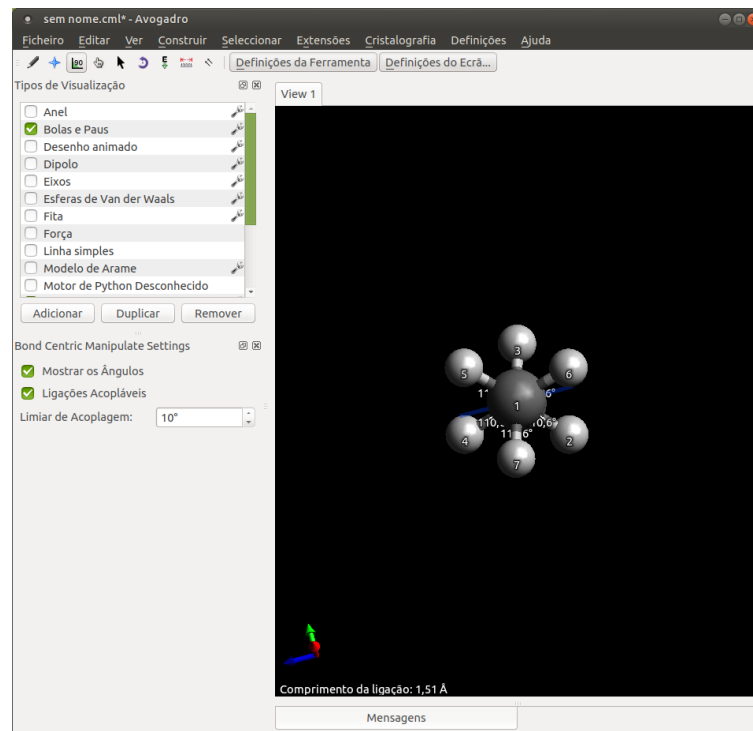
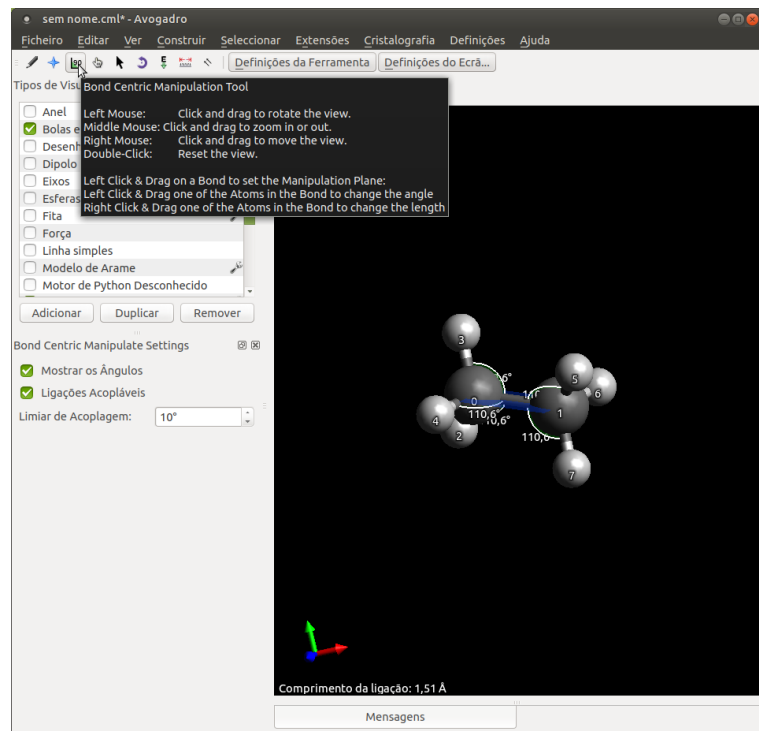
Left Click & Drag one of the Atoms in the Bond to change the angle

Right Click & Drag one of the Atoms in the Bond to change the length

Conformações eclipsada e alternada do etano

Adicionar restrição antes de otimizar

Extensões -> Mec. Molecular -> Restrições
Tipo = Ângulo de Torção; Valor = 0.00



-19.8 kJ/mol (MMFF94)

-6.4 kJ/mol (MMFF94)

Minimizar a energia com o Open Babel (otimização de geometrias)

obminimize

Usage: obminimize [options] <filename>

options: description:

-c crit set convergence criteria (default=1e-6)

-cg use conjugate gradients algorithm (default)

-sd use steepest descent algorithm

-newton use Newton2Num linesearch (default=Simple)

-ff ffid select a forcefield:

GAFF General Amber Force Field (GAFF).

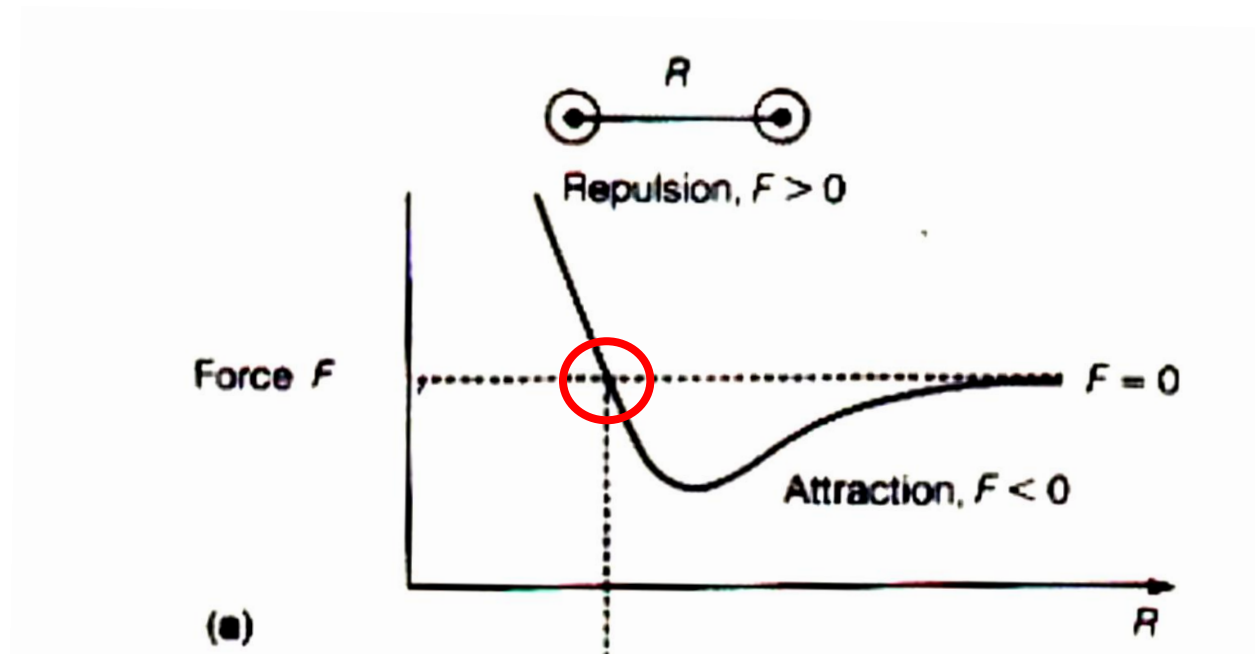
Ghemical Ghemical force field.

MMFF94 MMFF94 force field.

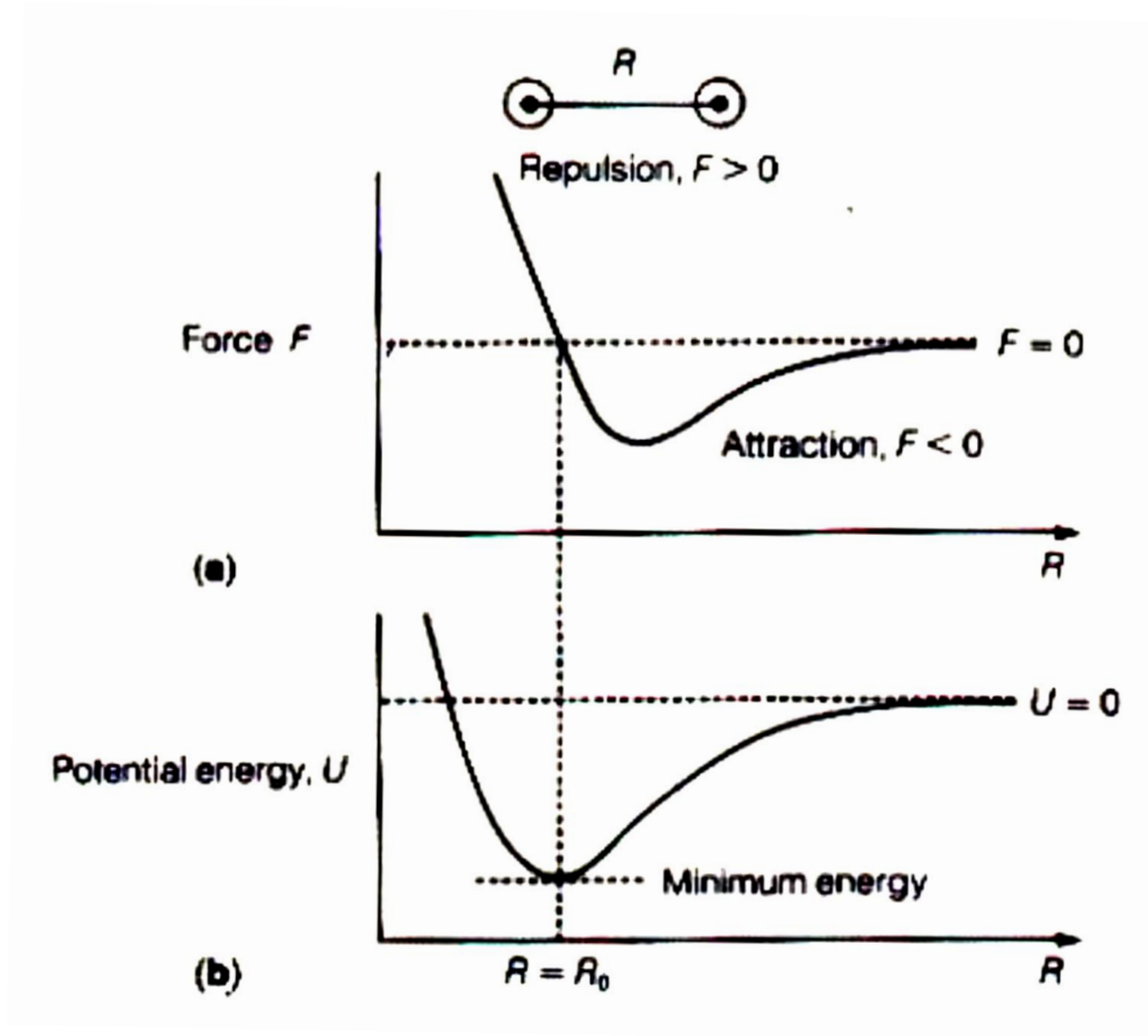
MMFF94s MMFF94s force field.

UFF Universal Force Field.

Otimização da geometria



Otimização da geometria



Algoritmos

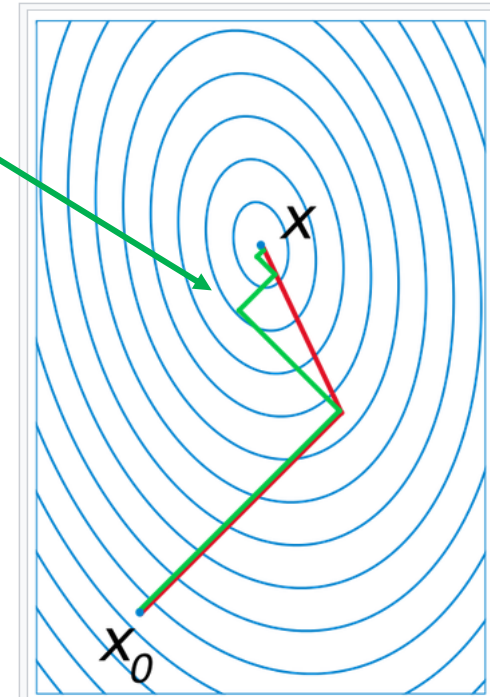
Steepest descent a technique for minimising a function $F(\mathbf{x})$ by finding the gradient of the function ∇F and $\mathbf{x}_{n+1} = \mathbf{x}_n - \gamma_n \nabla F(\mathbf{x}_n)$. For system of linear equations define F by using the least square

$F(\mathbf{x}) = \|A\mathbf{x} - \mathbf{b}\|^2$. so $\nabla F(\mathbf{x}) = 2A^T(A\mathbf{x} - \mathbf{b})$. and

$\mathbf{x}_{n+1} = \mathbf{x}_n - \gamma_n 2A^T(A\mathbf{x} - \mathbf{b})$. Effectively this point moved in the direction of the residual $\mathbf{b} - A\mathbf{x}$

Conjugate gradient method requires A to be symmetric and positive definite. Its similar to gradient descent but uses the concept of conjugate vector. Two vectors are said to be conjugate in $\mathbf{u}^T A \mathbf{v} = 0$ an each step is moved in a direction conjugate to the all previous step. This direction is found from the residual and the director of the previous steps.

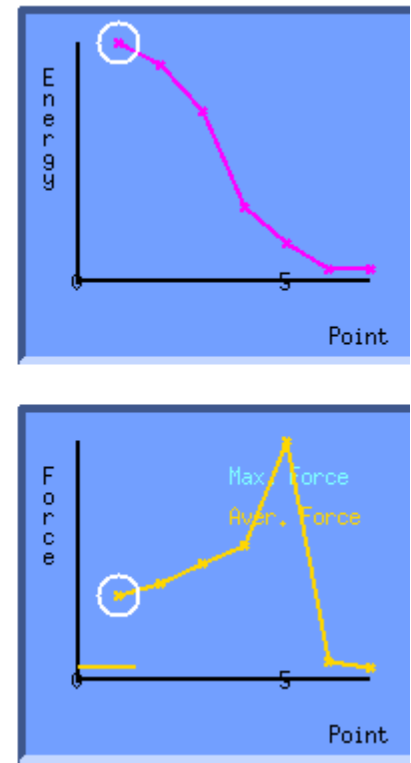
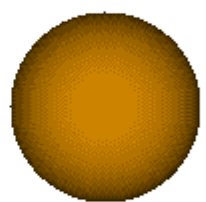
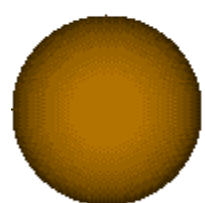
Zig-zag



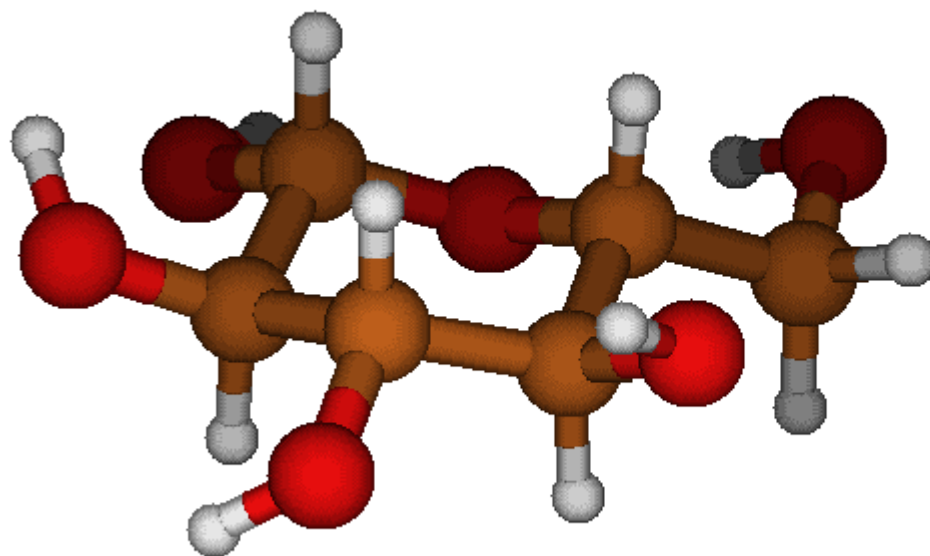
A comparison of the convergence of **gradient descent** with optimal step size (in green) and conjugate vector (in red) for minimizing a quadratic function associated with a given linear system. Conjugate gradient, assuming exact arithmetic, converges in at most n steps, where n is the size of the matrix of the system (here $n = 2$).

Normalmente, CG é mais robusto que SD próximo do mínimo. Algumas vezes, combina-se SD + CG. CG pode ser muito mais demorado quando longe do mínimo.

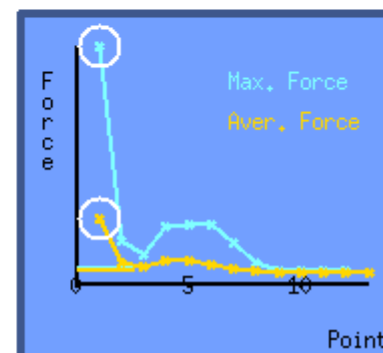
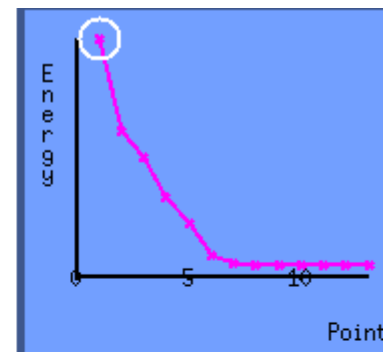
Otimização da geometria



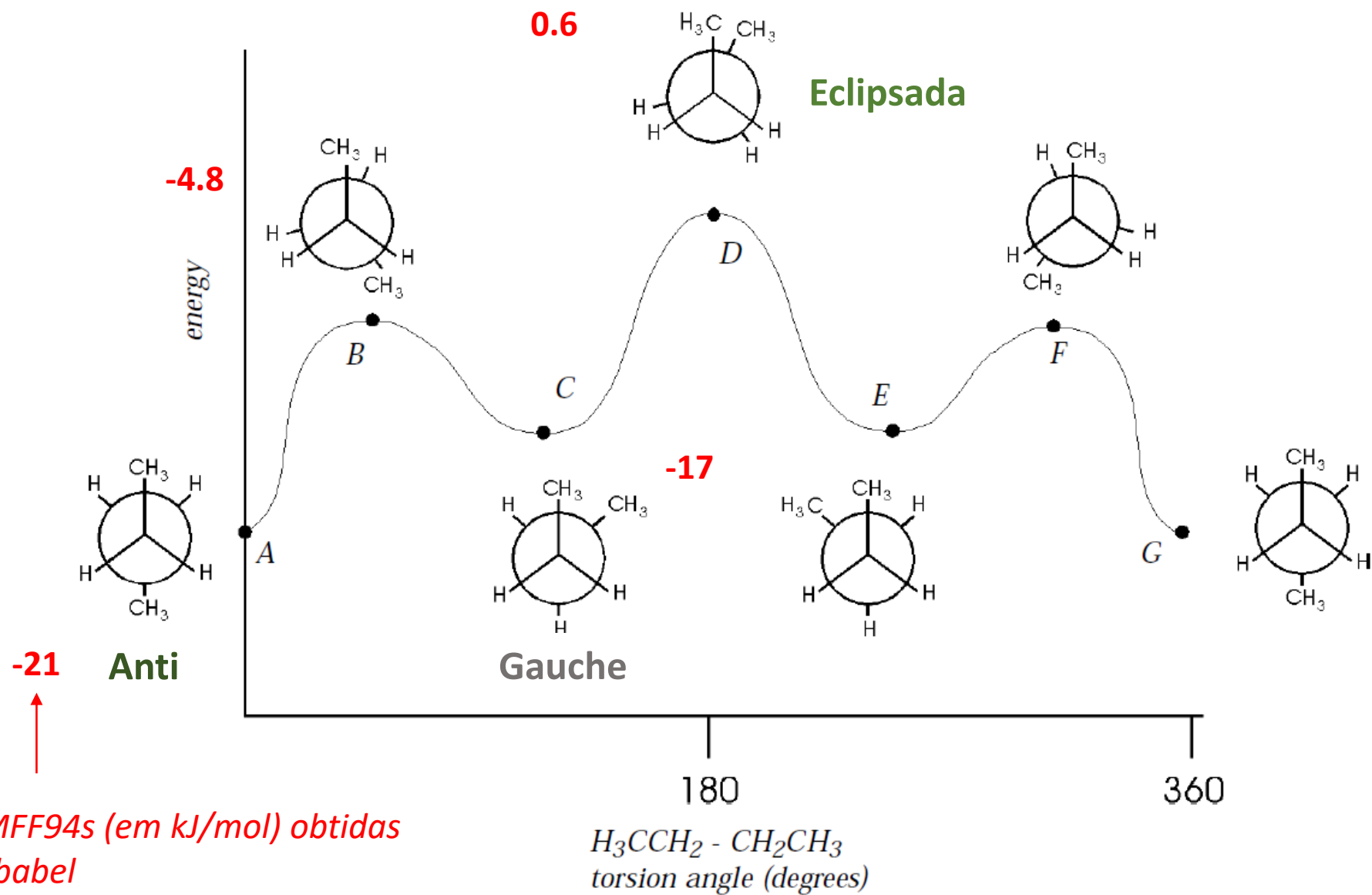
Otimização da geometria



Beta-D-Glucose



Pesquisa conformacional (butano)

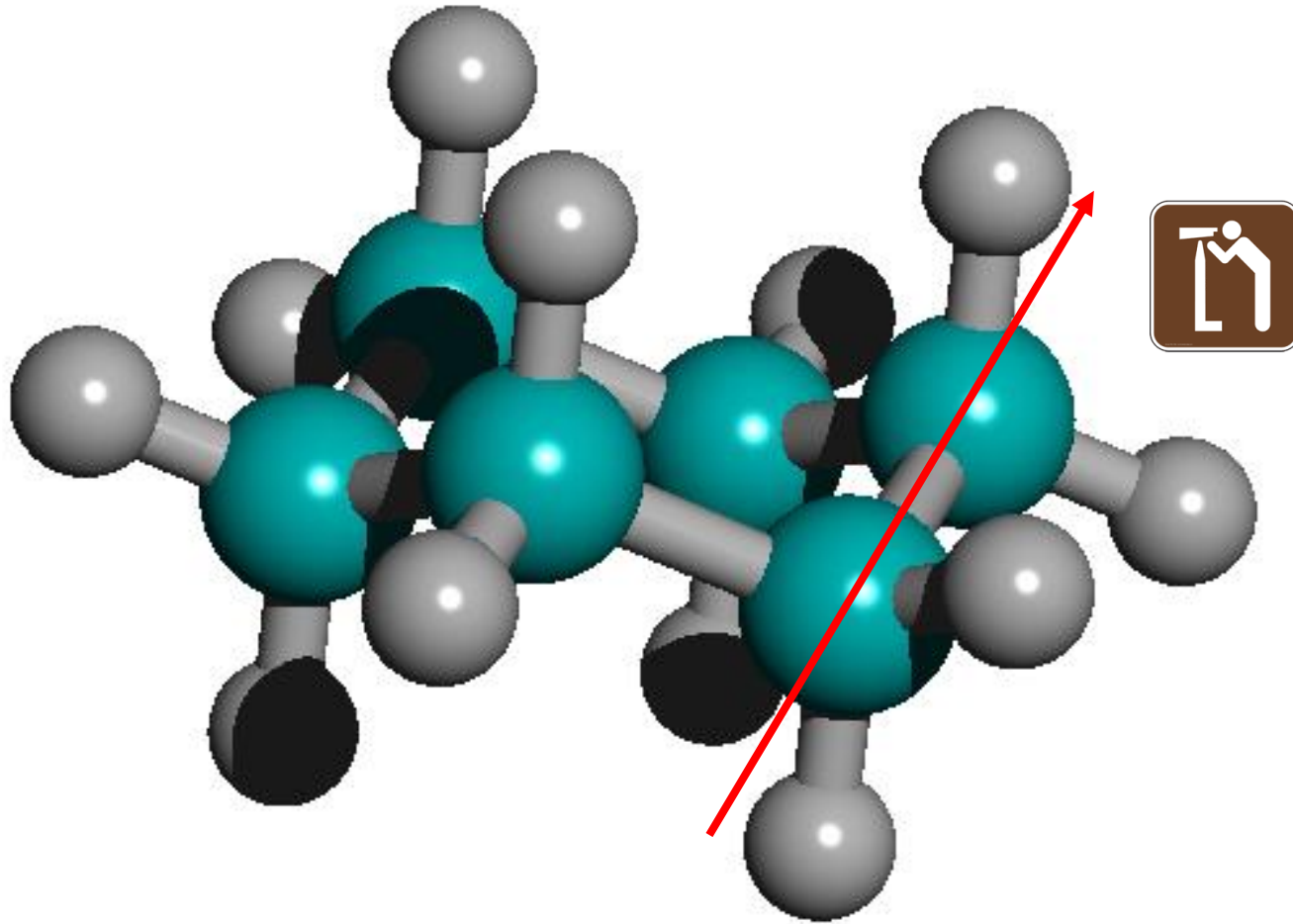


Tensões moleculares: definições

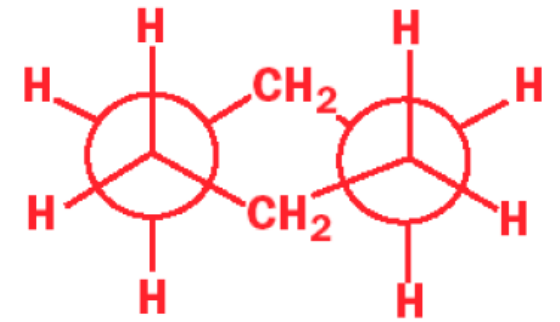
Tensão: Um qualquer fator que faz aumentar a energia potencial de uma molécula, tais como:

- **Tensão Torsional** – associada a configurações eclipsadas em torno de uma ligação simples.
- **Tensão Estérica** – associada a átomos que se encontrem espacialmente muito próximos. Acontece quando a distância interatômica é inferior à soma das raio de van der Waals desses átomos.
- **Tensão Angular** – associada a ângulos de ligação que não reflitam os valores ideais.
- **Tensão Anelar** – associada a estruturas cíclicas e devido a um dos exemplos anteriores.

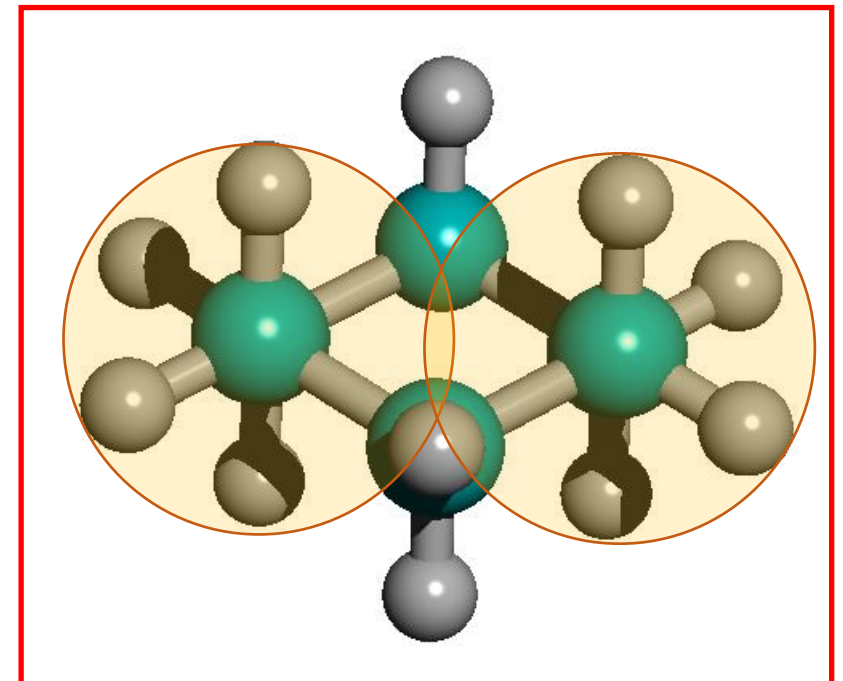
Ciclo-hexano: conformação em cadeira



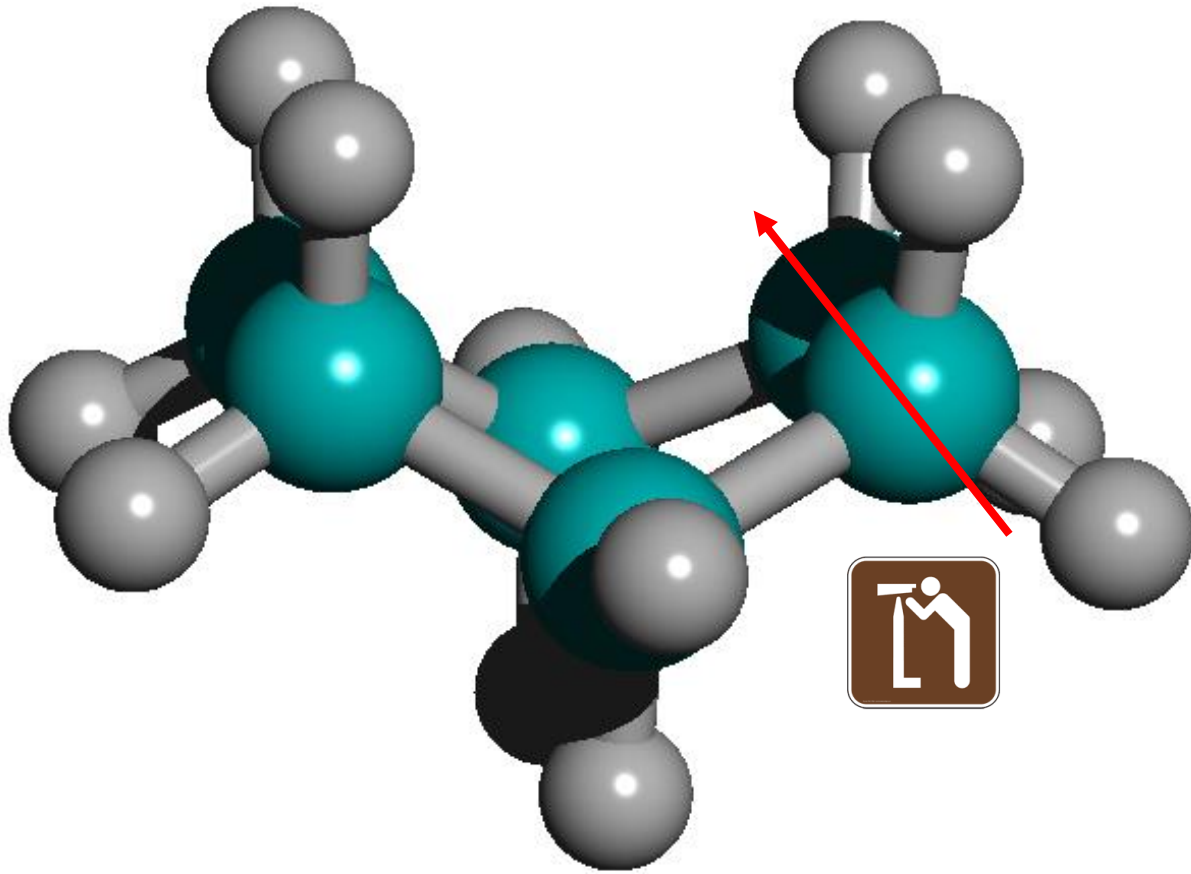
Conformação muito estável
Ângulos próximos dos de um tetraedro



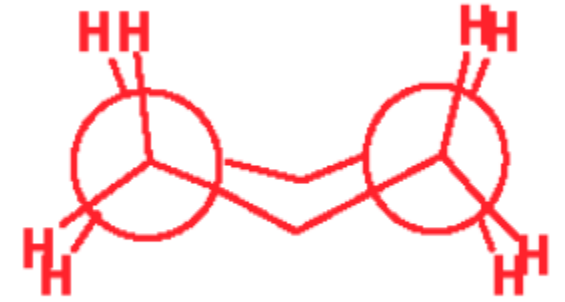
Conformação Alternada



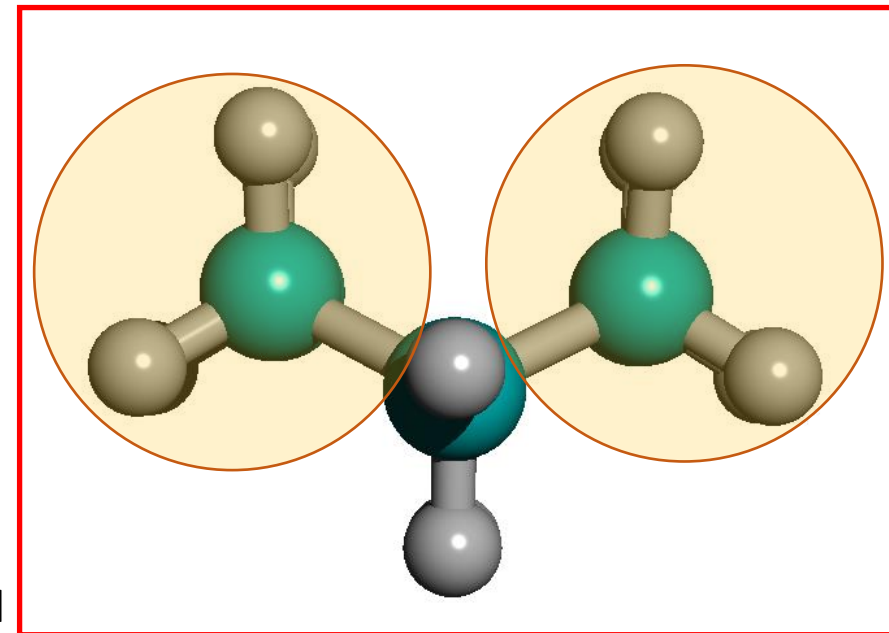
Ciclo-hexano: conformação em barco



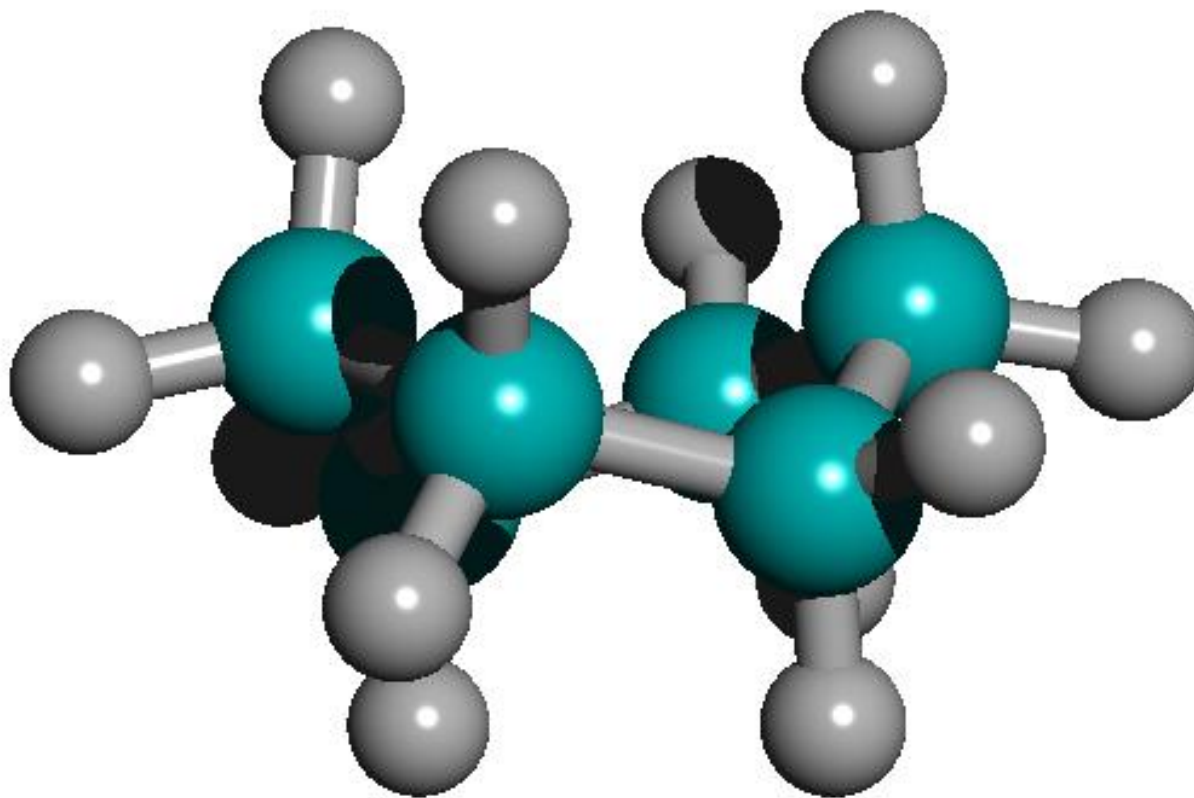
Conformação pouco estável



Conformação Eclipsada



Ciclo-hexano: conformação em barco torcido



Exercícios com o Open Babel e com o Avogadro

Ciclo-hexano – estrutura planar

Ciclo-hexano – estrutura barco

Ciclo-hexano – estrutura cadeira

Ciclo-hexano – estrutura meia-cadeira

Ciclo-hexano – estrutura barco torcido

Análises das estruturas

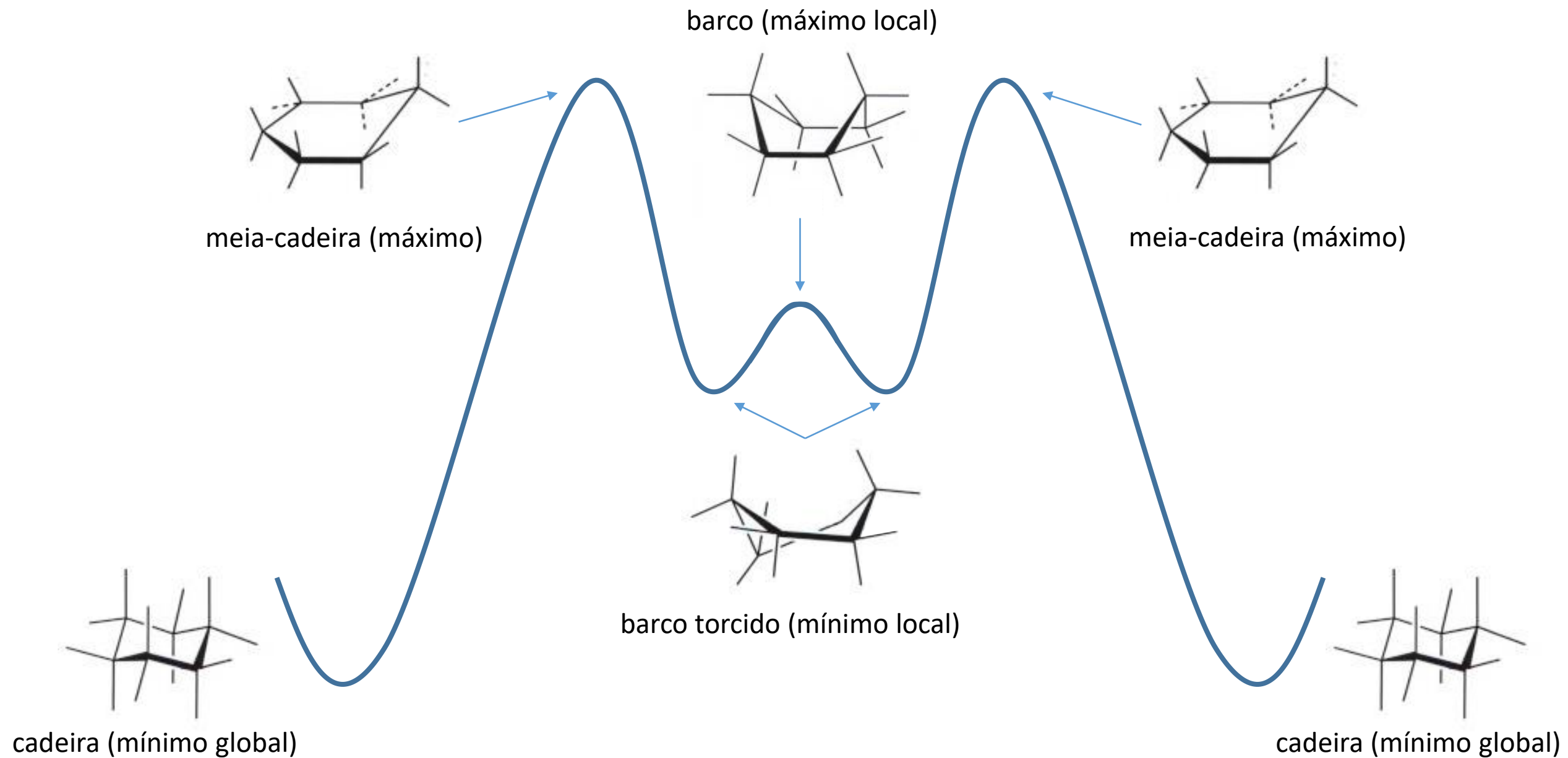
Análise das componentes energéticas

Energia de tensão

Conformação energeticamente mais estável

Mínimo local vs. mínimo global

Energias relativas



Energias relativas (kJ/mol)

87 (planar)

barco (máximo local)

25

meia-cadeira (máximo)

meia-cadeira (máximo)

13

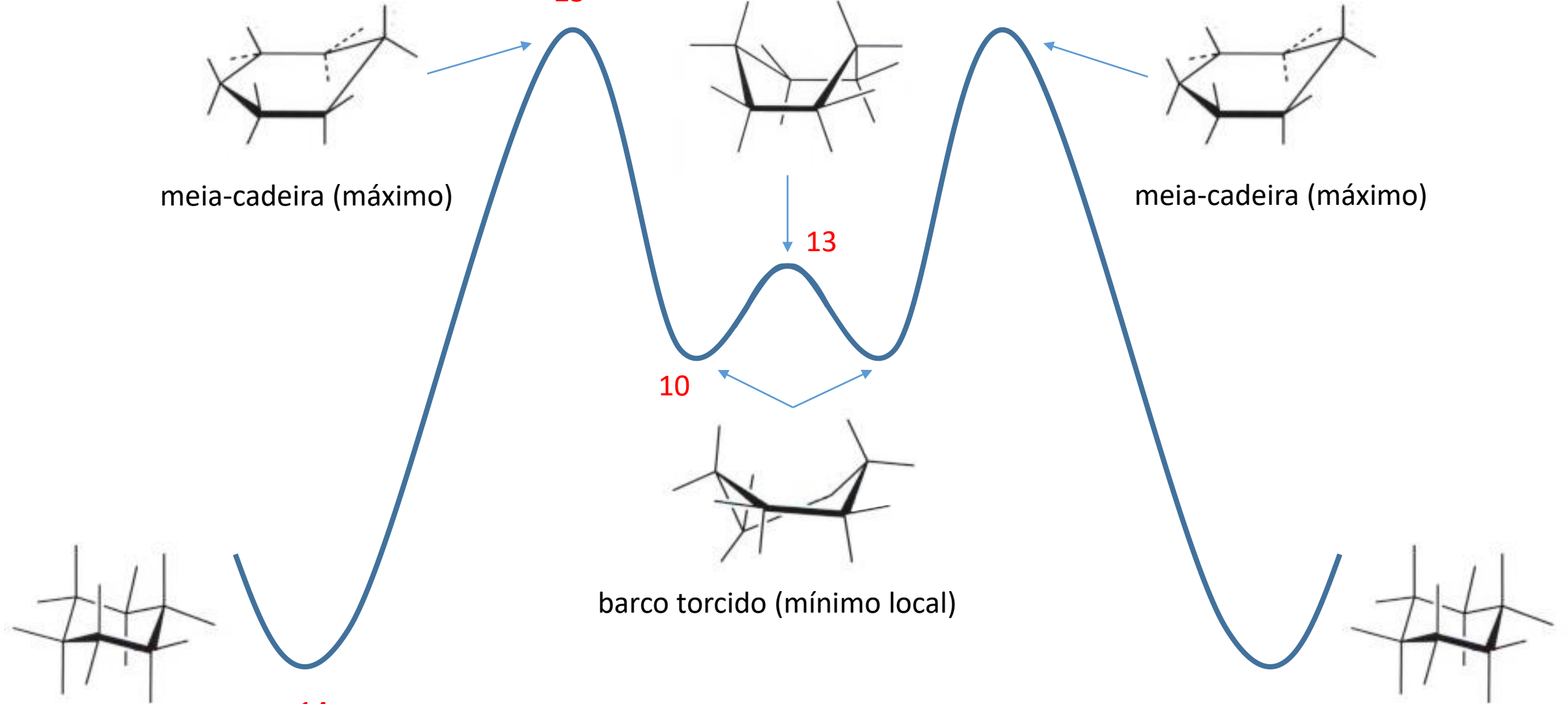
10

barco torcido (mínimo local)

-14

cadeira (mínimo global)

cadeira (mínimo global)



Energias relativas

ΔE (kJ/mol)

Calculado

(MMFF94s/MMFF94)

27/28

UFF = conformação de barco??

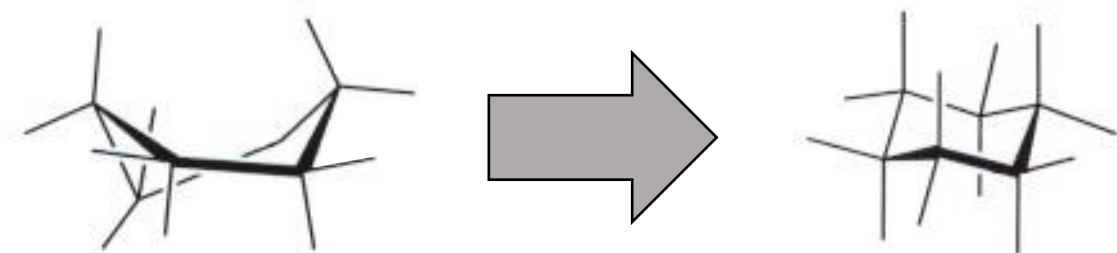
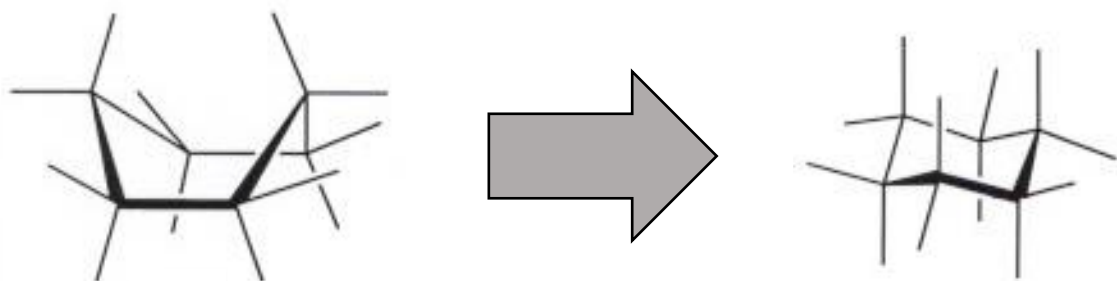
Estimativa experimental¹

28.9

24/25

UFF = 158

22.7



¹J. B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 4537 (1961) & **89**, 7036 (1967)