

```
import sys, math
```

```
## CONSTANTS ##
```

# Молекулярна механіка

```
# threshold beyond average of covalent radii to determine bond cutoff  
bond_thresh = 1.2
```

## Оптимізація структури молекули

```
# covalent (or ionic) radii from www.chemteam.info,  
# "Inorganic Chemistry" 3rd ed., Housecroft, Appendix 6, pgs 1013-1014  
cov_rads = { 'H' : 0.37, 'C' : 0.77, 'O' : 0.73, 'N' : 0.75, 'F' : 0.71,  
    'P' : 1.10, 'S' : 1.03, 'Cl' : 0.99, 'Br' : 1.14, 'I' : 1.33, 'He' : 0.30,  
    'Ne' : 0.84, 'Ar' : 1.00, 'Li' : 1.02, 'Be' : 0.27, 'B' : 0.88, 'Na' : 1.02,  
    'Mg' : 0.72, 'Al' : 1.30, 'Si' : 1.00, 'Ca' : 1.00, 'Sc' : 0.75,  
    'Ti' : 0.86, 'V' : 0.79, 'Cr' : 0.73, 'Mn' : 0.67, 'Fe' : 0.61, 'Co' : 0.64,  
    'Ni' : 0.55, 'Cu' : 0.46, 'Zn' : 0.60, 'Ga' : 1.22, 'Ge' : 1.22, 'As' : 1.22,  
    'Se' : 1.17, 'Kr' : 1.03, 'X' : 0.00}
```

Пономаренко С. М.

# Будова молекули

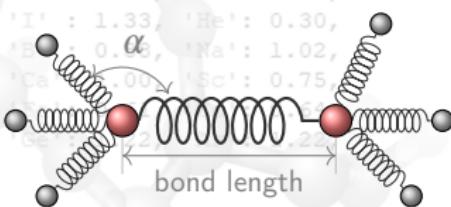
- ```
import sys, math
## CONSTANTS
# threshold for bond detection
# thresh = 1.2
bond_thresh = 1.2
# covalent (or ionic) radii by atomic element (Angstroms) from
# "Inorganic Chemistry", 5th ed., by R. D. Wilen and M. M. Wilen
cov_rads = { 'H': 0.37, 'He': 0.77, 'Li': 0.73, 'N': 0.75, 'F': 0.71,
    'P': 1.18, 'Ne': 0.95, 'Mg': 1.30, 'Al': 1.18, 'K': 1.38, 'Ca': 1.00, 'S': 1.52, 'Cl': 1.75,
    'Ti': 0.95, 'Na': 1.15, 'Zn': 1.22, 'Ge': 1.22, 'Mn': 1.22, 'Se': 1.45 }
```
- Просторовою **будовою молекули** називають рівноважне розташування ядер атомів, що її утворюють. Енергія взаємодії атомів залежить від розташування ядер та стану електронної підсистеми.
  - Рівноважні відстані у молекулах та розташування атомних ядер (геометрію молекули) визначаються методами **спектроскопії, рентгенівського структурного аналізу, електронографії та нейtronографії**. Ці методи також дозволяють отримати інформацію про розподіл електронів (електронну густину) в молекулі.
  - Теоретично, геометрію молекули можна визначити методами **молекулярної механіки та квантової хімії**.

# Моделювання структури та властивостей молекул

**Молекулярна механіка** — метод розрахунку геометрії та енергетичних характеристик молекулярних частинок з використанням емпіричних потенціальних функцій, вид яких взято з класичної механіки.

Припущення:

- кожен атом симулюється як одна окрема частинка;
- кожній частинці присвоюється радіус (зазвичай радіус Ван дер Ваальса<sup>1</sup>), поляризованість та електричний заряд (виведений з квантово-хімічних розрахунків та/або експерименту);
- взаємодії розглядаються як «пружини» із рівноважною довжиною рівною експериментальній чи розрахованій довжині хімічного зв'язку.



<sup>1</sup>Характеристика атома, радіус уявної твердої сфери, якою можна було б замінити атом для опису властивостей газів та рідин із цих атомів за допомогою рівняння ван дер Ваальса.

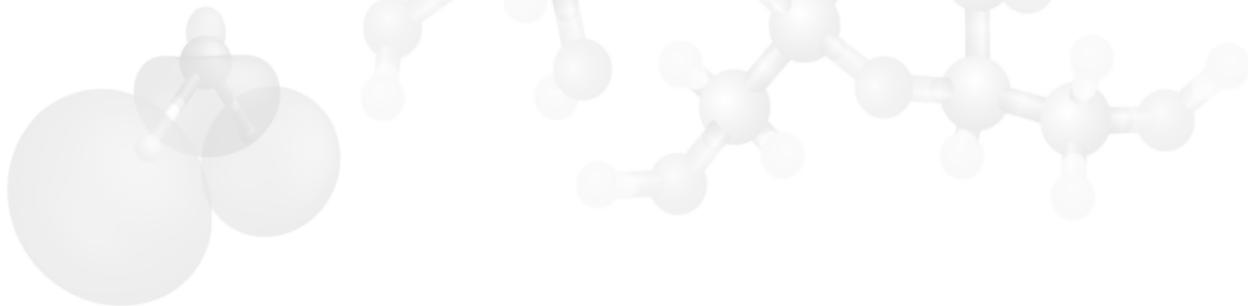
# Способи опису структури хімічної системи

```
import sys, math

## CONSTANTS ##

# threshold beyond average of covalent radii to determine bond cutoff
bond_threshold = 1.5

# Для опису атомно-молекулярних систем існує кілька способів
# задавання координат, кожен з яких має свої переваги і
# недоліки:
# "Inorganic Chemistry" 3rd ed, Housecroft, Appendix 6, pgs 1013-1014
cov = { 'H' : 0.37, 'C' : 0.77, 'O' : 0.73, 'N' : 0.75, 'F' : 0.71,
        'P' : 1.10, 'S' : 1.03, 'Cl' : 0.99, 'Br' : 1.14, 'I' : 1.33, 'He' : 0.30,
        'Ne' : 0.57, 'Ar' : 0.88, 'Be' : 0.27, 'B' : 0.88, 'Na' : 1.02,
        'Mg' : 0.72, 'Al' : 1.30, 'Si' : 1.18, 'K' : 1.38, 'Ca' : 1.00, 'Sc' : 0.75,
        'Ti' : 0.95, 'Mn' : 0.67, 'Fe' : 0.61, 'Co' : 0.64,
        'Ni' : 0.55, 'Cu' : 0.46, 'Zn' : 0.60, 'Ga' : 1.22, 'Ge' : 1.22, 'As' : 1.22,
        'Se' : 1.17, 'Kr' : 1.03, 'X' : 0.00}
```

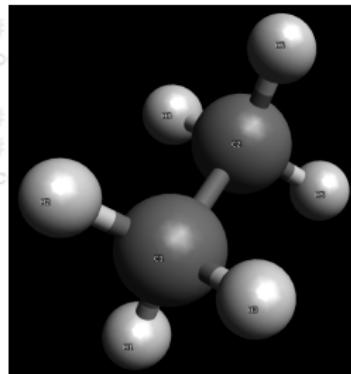


# Декартові координати

Одиниці виміру координат  $X$ ,  $Y$ ,  $Z$  можуть бути а ангстремах ( $\text{\AA}$ ) або в атомних одиниці довжини (а.о., бори) (а.у., Bohr).

```
import sys, math
```

```
## CONSTANTS ##
```



Приклад задавання декартових координат атомів етану  $\text{C}_2\text{H}_6$

```
%coords
```

```
CTyp xyz # the type of coordinates = xyz or internal
Charge 0 # the total charge of the molecule
Mult 1 # the multiplicity = 2S+1 S = 0
Units Angs # the unit of length = angstroms or bohrs
coords
```

| Atom | $X$      | $Y$      | $Z$           |
|------|----------|----------|---------------|
| C    | -4.61712 | 0.67819  | 0.30, 0.00000 |
| C    | -3.27135 | 1.38303  | 1.02, 0.00000 |
| H    | -5.41470 | 1.38930  | 0.75, 0.30192 |
| H    | -4.59746 | -0.17109 | 0.64, 0.71505 |
| H    | -4.84008 | 0.29216  | -1.01697      |
| H    | -3.04839 | 1.76906  | 1.01697       |
| H    | -3.29101 | 2.23231  | -0.71505      |
| H    | -2.47377 | 0.67192  | -0.30192      |

```
end
```

```
end
```

# Внутрішні координати

Число внутрішніх координат дорівнює числу ступенів свободи молекули:

`## CONSTANTS ##`

$$3N - 6$$

```
# threshold beyond average of covalent radii to determine bond cutoff
bond_thresh = 1.2
```

- Міжатомні відстані

```
# covalent (or ionic) radii by atomic element (Angstroms) from
```

```
# "Inorganic Chemistry" 3rd ed., NIST Standard Reference Database 46
```

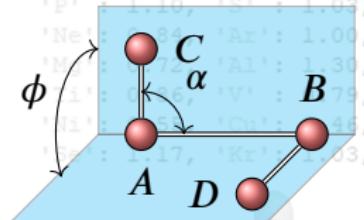
```
cov_rads = { 'H': 0.37, 'Li': 0.69, 'Be': 0.79, 'B': 0.82,
```

```
'C': 0.77, 'N': 0.75, 'O': 0.66, 'F': 0.61, 'Ne': 0.94, 'Ar': 1.00,
```

```
'Mg': 1.10, 'Al': 1.03, 'Si': 1.18, 'P': 1.10, 'S': 1.08, 'Cl': 1.02,
```

```
'K': 1.38, 'Ca': 1.00, 'Sc': 0.75, 'Cr': 0.61, 'Co': 0.64, 'Zn': 0.60, 'Ga': 1.22, 'Ge': 1.22, 'As': 1.22,
```

```
'Se': 1.17, 'Te': 1.03, 'I': 1.33, 'Xe': 1.33}
```



$$N = 4$$

$$3 \cdot 4 - 6 = 3 + 2 + 1$$

- Міжатомний кут

Кут між трьома атомами. Змінюється в межах  $\alpha = 0 \dots \pi$ . Проблема та природною реалізацією цього типу координат є кути між двома хімічними зв'язками – **валентні кути**.

- Диедральні (або торсіонні) кути

Для обраних чотирьох атомів  $A, B, C, D$  треба всього лише порахувати кут між площинами, утвореними атомами  $C, A, B$  та  $A, B, D$ .

# Внутрішні координати

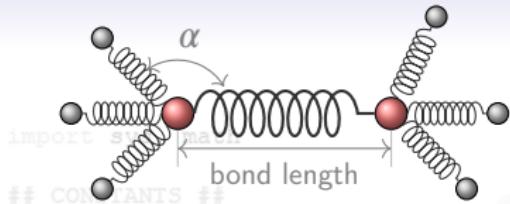
Число внутрішніх координат дорівнює числу ступенів свободи  
имолекули:

$$3N - 6$$

Приклад задавання внутрішніх координат атомів етану  $C_2H_6$

```
## CONSTANTS ##
bond thresh = 1.2
%coords
# c CTyp internal # the type of coordinates (=xyz or) internal
# "Charge 0 # the total charge of the molecule pgs 1013-1014
cov Mult 1 # the multiplicity = 2S+1 S = 0
Units Angs # the unit of length = ang or bohrs
coords
    H 1.17, 'Al': 1.30, 'Si': 1.18, 'K': 1.38, 'Ca': 1.00, 'Sc': 0.75,
    'Ti': C 0.86, O'V': 0.79, O'r': 0.730.00000 0.67, 'B': 0.00000, 'Co': 0.00000
    'Ni': C 0.55, 1'Cu': 0.46, O'n': 0.601.51920 1.22, 'G': 0.00000, 'As': 0.00000
    'Se': 1.17, 'Kr': 2.03, 'W': 0.001.11038 109.82535 0.00000
    H 1 2 3 1.11038 109.82535 240.00000
    H 1 2 3 1.11038 109.82535 120.00000
    H 2 1 3 1.11038 109.82535 60.00000
    H 2 1 3 1.11038 109.82535 300.00000
    H 2 1 3 1.11038 109.82535 180.00000
end
end
```

# Сили та потенціальна енергія



$$\vec{F} = -\nabla U$$

```
# threshold beyond average of covalent radii to determine bond cutoff
bond_thresh = 1.2
```

```
# covalent (or ion) radius (in atomic units of Angstroms) from
# "Inorganic Chemistry" 3rd ed., Housecroft, Appendix 6, pgs 1013-1014
cov_rads = { 'H': 0.37, 'B': 0.77, 'C': 0.73, 'N': 0.75, 'O': 0.71,
    'F': 0.63, 'Al': 0.93, 'Si': 1.18, 'P': 1.14, 'Cl': 0.99, 'S': 1.14, 'I': 1.33, 'Ar': 0.75,
    'Mg': 0.72, 'Ti': 0.86, 'Cr': 0.73, 'V': 0.88, 'Ca': 1.00, 'Ga': 1.22, 'Ge': 1.22, 'As': 1.22,
    'Ni': 0.55, 'Cu': 0.46, 'Zn': 0.60, 'Se': 1.17, 'Kr': 1.03, 'X': 0.00}
```

$$U_{\text{chem}} = \sum_{\text{bond}} \frac{k_i}{2} (x_i - x_{0i})^2 + \sum_{\text{angle}} \frac{b_i}{2} (\alpha_i - \alpha_{0i})^2 + \sum_{\text{torsion}} + \frac{V_i}{2} (1 - \cos \phi_i)$$

$$U_{\text{phys}} = \frac{\hat{q}_i \hat{q}_j}{r_{ij}} + \sum_i \sum_j 4\epsilon_{ij} \left[ \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right]$$

# Сили та потенціальна енергія

## Потенціал Морзе

Потенціал Морзе — модельна формула, що описує потенціальну енергію міжатомної взаємодії.

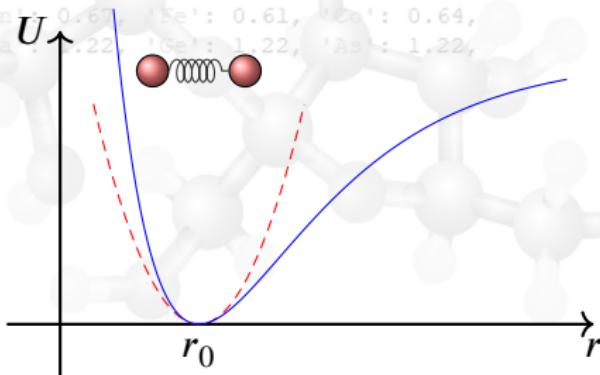
```
## CONSTANTS ##
```

```
# threshold beyond average of covalent radii to determine bond cutoff
```

Наближення Морзе для визначення коливальної структури молекули краще, ніж квантовий осцилятор, оскільки воно точно враховує ефекти розриву зв'язків у молекулі, такі, як наприклад, існування незв'язаних станів. Також враховується ангармонізм для реальних зв'язків в молекулі і ненульова ймовірність переходу для вищих гармонік та комбінаційних частот.

```
'Ne': 0.89, 'Ar': 1.00, 'Li': 1.02, 'Be': 0.27, 'B': 0.88, 'Na': 1.02,  
'Mg': 0.72, 'Al': 1.30, 'Si': 1.18, 'K': 1.38, 'Ca': 1.00, 'Sc': 0.75,  
'Ti': 0.86, 'V': 0.79, 'Cr': 0.73, 'Mn': 0.67, 'Fe': 0.61, 'Co': 0.64,  
'Ni': 0.55, 'Cu': 0.46, 'Zn': 0.60, 'Ga': 0.22, 'Ge': 1.22, 'As': 1.22,  
'Se': 1.17, 'Kr': 1.03, 'X': 0.00)
```

$$U_{\text{Morse}} = D_e(1 - e^{-a(r-r_e)})^2$$



# Сили та потенціальна енергія

## Molecular Mechanics & Force Fields

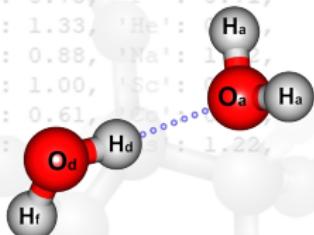
### 1. UFF (Universal Force Field)

import sys

## Аналітичні вирази та силові константи вибираються таким чином, що цей метод може оптимізувати геометрію для всіх елементів і добре працює з неорганічними та металоорганічними матеріалами.

### 2. MMFF94 & MMFF94s (designed by Merck).

```
# covalent radii of atoms in Angstroms from
# "Inorganic and Organic Elements" by J. A. Ibers
cov_rads = { 'H' : 0.37, 'C' : 0.77, 'O' : 0.73, 'N' : 0.75, 'F' : 0.71,
    'P' : 1.10, 'S' : 1.03, 'Cl' : 0.99, 'Br' : 1.14, 'I' : 1.33, 'He' : 1.013,
    'Ne' : 1.27, 'Ar' : 1.38, 'Kr' : 1.48, 'Xe' : 1.60, 'Rb' : 1.013-1.014,
    'Cs' : 1.38, 'Ca' : 1.00, 'Sc' : 0.67, 'Fe' : 0.61, 'Ge' : 1.22, 'As' : 1.22,
```



Особливо добре підходить для органічних сполук. MMFF94 і MMFF94s моделюють водневий зв'язок на відміну від інших методів.

### 3. GAFF (General AMBER Force Field)

Використовується для оптимізації геометрії молекул лікарських засобів. AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement) — силове поле в білках.

# Поверхня потенціальної енергії (ППЕ)

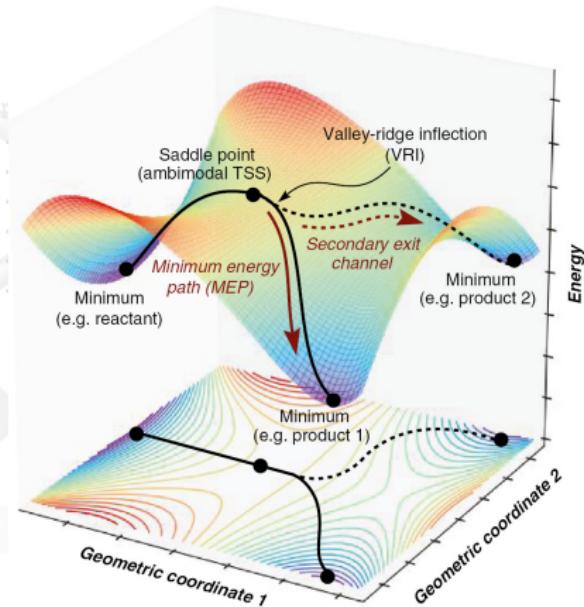
## Стаціонарні точки

Стаціонарна точка на ППЕ — точка, в якій градієнт потенціальної енергії дорівнює нулю:

$$\vec{F} = -\vec{\nabla}U = 0.$$

```
# threshold beyond average of covalent radii to determine bond cutoff
bond_thresh = 1.2
```

- локальні мініуми на потенціальної поверхні — відповідають метастабільним конфігураціям молекули.
- абсолютний мініум — найстійкішою (стабільною) конфігурацією — основного стану системи.
- сідлові точки — відповідають перехідним станам.



# Поверхня потенціальної енергії (ППЕ)

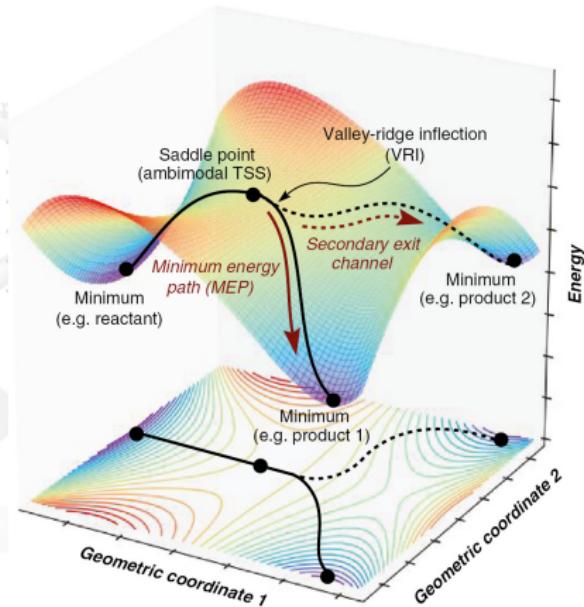
## Матриця Гессе

Тип стаціонарної точки визначається матрицею других похідних функцій — матрицею Гессе (визначник матриці наз. гесіаном).

## CONSTANTS ##

```
# threshold beyond average of covalent radii to determine bond cutoff
bond_thresh = 1.2
```

$$\left[ \begin{array}{ccc} \frac{\partial^2 U}{\partial q_1^2} & \frac{\partial^2 U_e}{\partial q_1 \partial q_2} & \dots & \frac{\partial^2 U_e}{\partial q_1 \partial q_n} \\ \frac{\partial^2 U_e}{\partial q_2 \partial q_1} & \frac{\partial^2 U_e}{\partial q_2^2} & \dots & \frac{\partial^2 U_e}{\partial q_2 \partial q_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial^2 U_e}{\partial q_n \partial q_1} & \frac{\partial^2 U_e}{\partial q_n \partial q_2} & \dots & \frac{\partial^2 U_e}{\partial q_n^2} \end{array} \right]$$



# Поверхня потенціальної енергії (ППЕ)

## Оптимізація геометрії

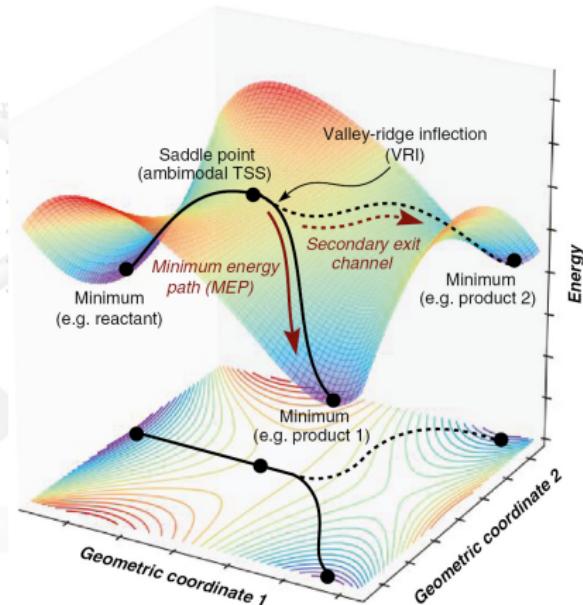
Оптимізація молекулярної геометрії — мінімізація енергії молекули  $U$  при варіації координат атомів.

`## CONSTANTS ##`

```
# threshold beyond average of covalent radii to determine bond cutoff
bond_thresh = 1.2
```

Залежність  $U$  від координат ядер є поверхнею потенціальної енергії (ППЕ), оптимізація геометрії є пошуком точок локальних мінімумів на ППЕ.

Фактично алгоритми шукають рівноважні значення внутрішніх координат  $x_{0_i}$ ,  $\alpha_{0_i}$  та  $\phi$  на основі емпіричних значень  $k_i$ ,  $b_i$  та  $V_i$  варіюючи  $x$ ,  $\alpha$  та  $\phi$ .



# Поверхня потенціальної енергії (ППЕ)

Частоти коливань молекули

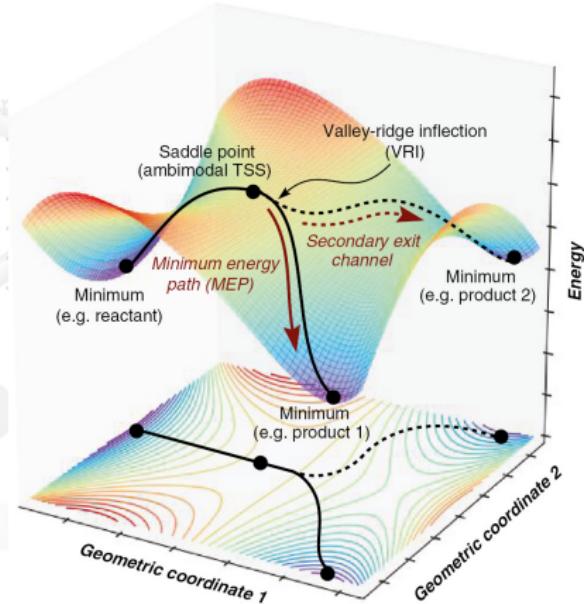
Матриця Гессе — матриця силових констант. Діагоналізація матриці визначає нормальні частоти коливань молекули.

## CONSTANTS ##

```
# threshold beyond average of covalent radii to determine bond cutoff
bond_thresh = 1.2
```

$$\begin{bmatrix} \frac{\partial^2 U}{\partial q_1^2} & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \frac{\partial^2 U_e}{\partial q_2^2} & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & \frac{\partial^2 U_e}{\partial q_n^2} \end{bmatrix}$$

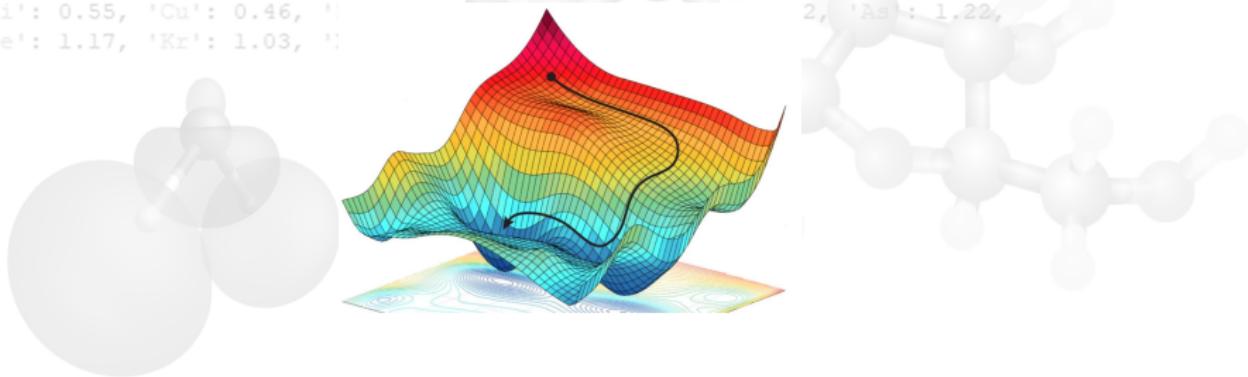
$$E_n = \left( n + \frac{1}{2} \right) \hbar \omega$$



# Алгоритми пошуку стаціонарних точок на ППЕ

## Чисельні методи

1. Градієнтний спуск (англ. **Steepest Descent**) — це ітераційний алгоритм оптимізації першого порядку, в якому для знаходження локального мінімуму функції здійснюються кроки, пропорційні протилежному значенню градієнту (або наближеного градієнту) функції в поточній точці.
2. Метод спряженої градієнта (англ. **Conjugate Gradient**) – ітераційний метод для безумовної оптимізації у багатовимірному просторі. Основною перевагою методу є те, що він вирішує квадратичну задачу оптимізації за кінцеве число кроків.



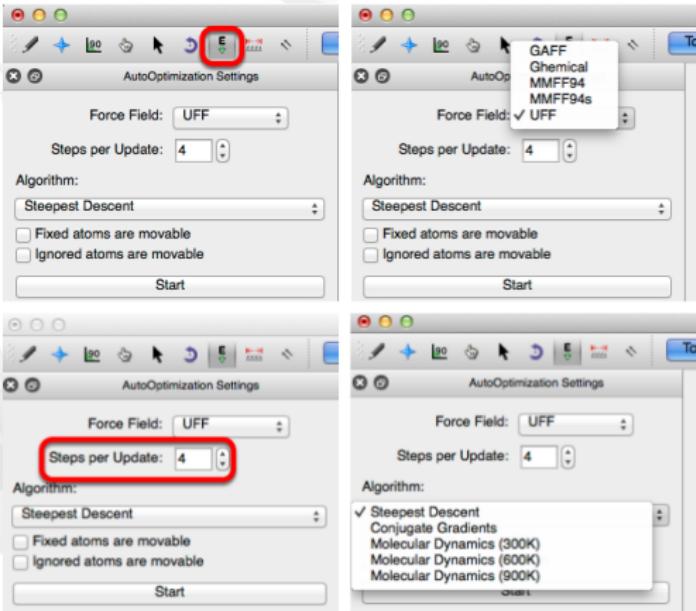
# Оптимізація геометрії в Avogadro

<https://avogadro.cc/docs/tools/auto-optimize-tool/>



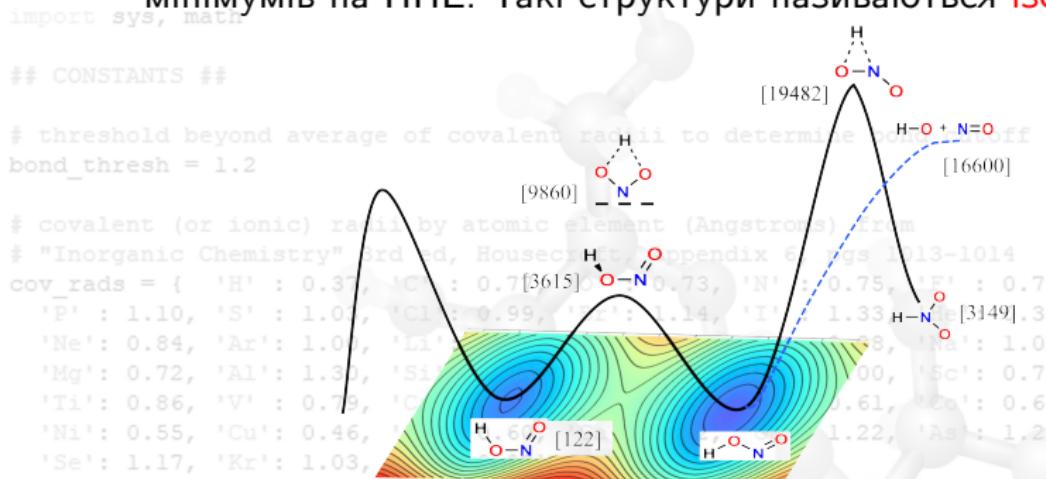
Інструмент Auto Optimize — оптимізує молекулярну геометрію за допомогою молекулярної механіки.

```
# threshold beyond average of covalent radii to determine bond cutoff  
bond thresh = 1.2
```



# Ізомери, таутомери та конформери

- Одному і тому ж набору атомів можуть відповідати кілька мінімумів на ППЕ. Такі структури називаються **ізомерами**.



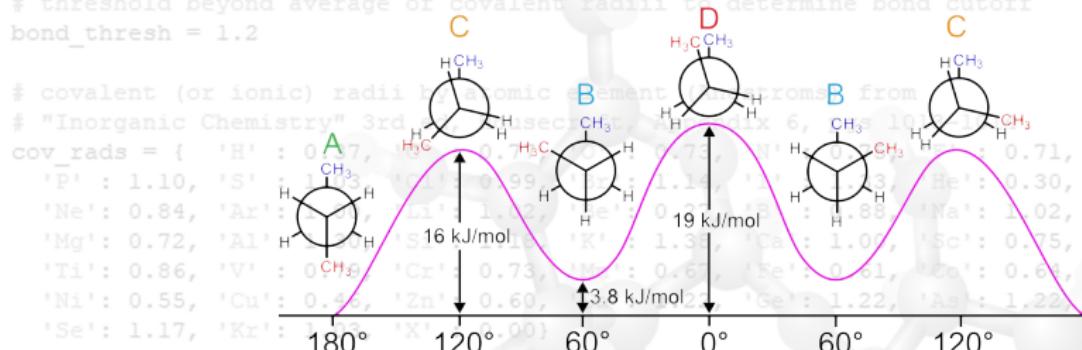
Ізомери молекули азотистої кислоти

*Pradhan E., Brown A.* A ground state potential energy surface for HONO based on a neural network with exponential fitting functions. // Physical Chemistry Chemical Physics. 2017.

Т. 19, вип. 33. ISSN 14639076. DOI: 10.1039/c7cp04010e

# Ізомери, таутомери та конформери

- Одному і тому ж набору атомів можуть відповідати кілька мінімумів на ППЕ. Такі структури називаються **ізомерами**.
- Конформери** — частковий випадок ізомерів, які отримуються один з одного без розриву хімічного зв'язку.

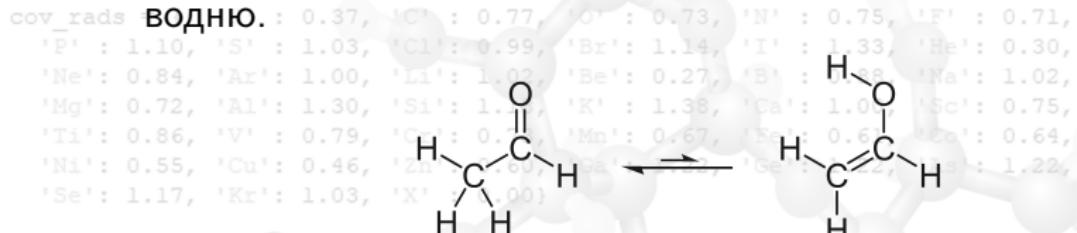


Поворотні конформери бутану

Чим глибший мінімум на ППЕ, тим стабільніший ізомер.

# Ізомери, таутомери та конформери

- Одному і тому ж набору атомів можуть відповідати кілька мінімумів на ППЕ. Такі структури називаються **ізомерами**.
- Конформери** — частковий випадок ізомерів, які отримуються один з одного без розриву хімічного зв'язку.
- Таутомери** — ізомери, які легко переходять один в одного. Найчастіше це відбувається за рахунок переносу атома



Таутомерія етаналь—етенол

Чим глибший мінімум на ППЕ, тим стабільніший ізомер.

# Недоліки методів молекулярної механіки

## Переваги:

- Прості методи і швиді розрахунки.
- Можуть працювати з доволі складними системами.

```
# calculate average of covalent radii to determine bond cutoff
bond_thresh = 1.2
```

## Недоліки:

- Засновані на класичній фізиці систем багатьох частинок та не здатні описувати квантові ефекти (збуджені стани молекул).
- Розрахунок ППЕ заснований на формулах та параметрах, що мають емпіричну природу.
- Для врахування міжмолекулярних взаємодій необхідно знати ефективні заряди атомів, дипольні моменти груп атомів та хімічних зв'язків. Їх знаходження є самостійною задачею і може бути здійснено тільки квантово-хімічним методам.
- Не застосовуються для моделювання систем, властивості яких визначаються електронними ефектами та у випадку розриву хімічних зв'язків.