

## PRÁCTICO COMPUTACIONAL N° 4

### Comparación de métodos clásicos y cuánticos en la predicción de estructuras y energías.

#### Tareas a llevarse a cabo:

#### Parte A: Caracterización de la estructura de la molécula de citosina empleando diferentes métodos

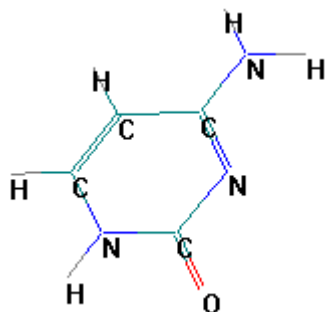
- Generar un archivo log de su trabajo.
- Construir la molécula de citosina a partir de la base de datos del programa.
- Proceder a la caracterización de la estructura utilizando tres tipos de métodos diferentes: *ab initio*, semiempírico y mecánica molecular.
- Comparar los resultados obtenidos en términos de costo computacional. Evaluar la precisión del cálculo comparando los resultados estructurales obtenidos con datos experimentales de cristalografía de rayos X.
- Visualizar información de estructura electrónica para el caso de los métodos cuánticos.
- Discutir que pasos tendría que seguir si necesitara analizar la estructura de una molécula grande con un método costoso.

#### Parte B: Caracterización de los isómeros *syn* y *anti* del alcohol vinílico y su diferencia de estabilidad por diferentes métodos

- Construir la molécula de alcohol vinílico en su conformación *syn* y *anti*.
- Proceder a la caracterización de ambas estructuras utilizando métodos: *ab initio*, semiempírico y mecánica molecular.
- Evaluar la precisión de estos métodos en la predicción de la diferencia de energía entre los isómeros comparando los resultados obtenidos con datos experimentales.

#### Parte A: Comparación de métodos en la predicción de datos estructurales.

- **Construcción de la molécula de citosina a partir de la base de datos del programa.**
  1. Antes de comenzar las tareas de esta práctica resultará conveniente iniciar el registro de un archivo Log siguiendo el procedimiento ya introducido en la Práctica N° 3.
  2. A continuación proceda a construir la molécula de citosina. Vaya al menú Database, seleccione la opción Nucleic Acids y haga L-click en dC. Como resultado de esta operación obtendrá en la pantalla el diseño del nucleótido desoxicitidina, a partir del cual deberá eliminar el azúcar unido al anillo aromático y el grupo fosfato. Para completar los hidrógenos faltantes en la molécula de citosina vaya al menú Build y seleccione AddH & Model Build; como resultado obtendrá la molécula de citosina completa. La apariencia final de su molécula debe ser similar a la mostrada en la siguiente figura:



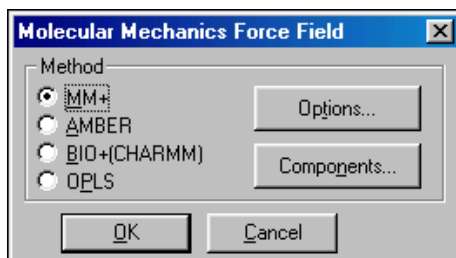
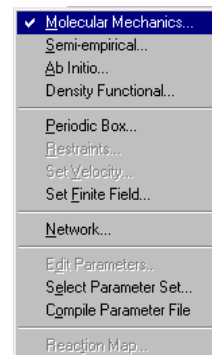
3. Una vez generada la estructura es conveniente archivarla (opción Save As en el menú File) para poder utilizarla más de una vez sin deber repetir todo el trabajo realizado para dibujarla. Asigne a este archivo el nombre *citocina\_built.hin*.

▪ **Comparación de métodos de Mecánica Molecular y Métodos Cuánticos (semiempíricos y *ab initio*).**

En el esquema de los métodos de Mecánica Molecular (MM) la estructura molecular es descripta aplicando las leyes de la Física Clásica a los núcleos de la molécula. Los electrones no son introducidos en forma explícita en el modelo, y solo se tienen en cuenta en forma implícita en los campos de fuerza a través de la parametrización. Esto trae como consecuencia que los cálculos de MM sean muy simples, y por lo tanto de bajo costo computacional, permitiendo su aplicación a sistemas de grandes dimensiones. Como contrapartida, tienen también limitaciones importantes asociadas al hecho de no describir a los electrones en forma explícita: por ejemplo, no son capaces de describir procesos de ruptura y formación de enlaces (y por ende reacciones químicas) ni propiedades relacionadas con la estructura electrónica, como las transiciones entre niveles electrónicos que dan origen a los espectros UV-visible.

*Procederemos a realizar la optimización de geometría de la citosina utilizando el campo de fuerza MM+ de mecánica molecular:*

1. Desde el menú Setup elija la opción Molecular Mechanics para realizar el cálculo de optimización de geometría empleando un campo de fuerza de mecánica molecular.
2. Como resultado de la operación anterior se despliega en la pantalla un cuadro de diálogo que permite elegir el campo de fuerza específico a utilizar para el cálculo:



Los campos de fuerza disponibles en el programa HyperChem son los siguientes: MM+; AMBER, BIO+(CHARMM) y OPLS

**MM+** ha sido desarrollado para el estudio de moléculas orgánicas (con especial énfasis en algunos grupos específicos de ellas. Es un campo de fuerza de generalidad limitada, en el que cada átomo es representado en forma individual.

**AMBER** ha sido desarrollado para describir proteínas y ácidos nucleicos. Permite trabajar con interacciones entre átomos individuales, o entre grupos de átomos (*i.e.*, un grupo de átomos, por ejemplo un metilo, es tratado como un único átomo a los efectos de evaluar las contribuciones a la energía potencial, reduciendo así el número de términos reales presentes en el cálculo de la energía potencial total de la molécula).

**BIO+(CHARMM)** es una implementación del campo de fuerza CHARMM, desarrollada para trabajar con macromoléculas biológicas, y tiene la posibilidad de trabajar con interacciones entre átomos individuales, o entre grupos de átomos. Cabe destacar que la disponibilidad de parámetros se limita a un conjunto específico de aminoácidos, y no incluye términos para describir el enlace de hidrógeno.

**OPLS** ha sido desarrollado para trabajar con proteínas y ácidos nucleicos. Es similar al AMBER, pero trata las interacciones de tipo no enlazante en forma más exacta, lo cual lo vuelve particularmente adecuado para el estudio de problemas en donde las moléculas de solvente son incluidas en el estudio explícitamente. Utiliza únicamente átomos individuales para evaluar las interacciones.

La selección de cada uno de estos campos de fuerza implica una especificación particular de los siguientes aspectos:

- el conjunto de términos analíticos que contribuyen a la energía potencial total de la molécula expresada como función de las posiciones de los núcleos de la misma;
- los tipos de átomos definidos, es decir el tipo de átomo según su entorno químico (hibridación, carga formal, vecinos inmediatos, etc.)
- el conjunto de parámetros (constantes de fuerza) calculados por ajuste a datos experimentales o a datos teóricos de buena precisión.

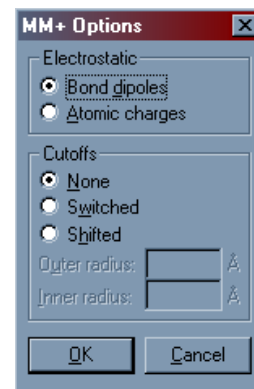
3. Seleccione el campo de fuerza MM+

4. Haga L-click sobre el botón Options... en la parte derecha inferior de la caja Molecular Mechanics Force Field. Como resultado obtendrá una caja de diálogo donde seleccionará las opciones asociadas al campo de fuerza MM+:

- Electrostatic (en la parte superior del cuadro de diálogo) permite determinar el método empleado para calcular las interacciones electrostáticas no enlazantes usando interacciones dipolares (Bond Dipoles) o cargas atómicas parciales (Atomic Charge).

5. Elija la opción Bond Dipoles.

- Cutoffs, determina el valor de las distancias límite para el cálculo de las interacciones no enlazantes. Al trabajar con sistemas grandes, el número de interacciones no enlazantes será elevado, dominando el tiempo de cálculo requerido. Para ahorrar tiempo, se introduce una distancia de corte, por encima de la cual estas interacciones no son evaluadas. La opción None, implica no aplicar una truncación y calcular todas las interacciones no enlazantes. Se recomienda usarla solo en el caso de estudios de sistemas no muy grandes como el presente.

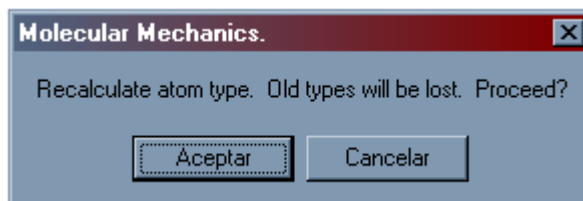


6. Seleccione None.

**Nota:** Las otras dos opciones (Switched y Shifted) implican usar funciones de reducción que llevan el potencial no enlazante suavemente a cero desde su valor en un límite interno (Inner radius) hasta un límite externo (Outer radius) que debe ser como mínimo 4 Å más grande que el límite interno.

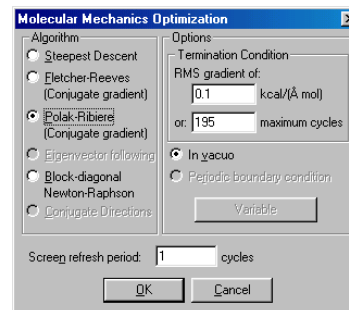
7. Haga L-click sobre OK para cerrar la caja de opciones.

**NOTA: CUANDO APAREZCA EL SIGUIENTE MENSAJE, ELIJA LA OPCION ACEPTAR PARA APLICAR EL TIPO DE ATOMOS QUE CORRESPONDE AL CAMPO DE FUERZA ELEGIDO**



8. Vaya al menú **Compute**, e inicie la optimización de geometría seleccionando **Geometry Optimization**. Observe que en este caso, la caja de diálogo correspondiente viene identificada con el título **Molecular Mechanics Optimization**.

Utilice las siguientes opciones: algoritmo Polak-Ribiere y un valor de 0.1 kcal/(Å.mol) para el límite de convergencia correspondiente.

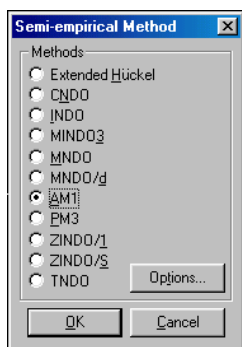
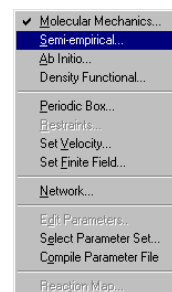


9. Durante la optimización de geometría controle la variación del gradiente de la energía a medida que el proceso avanza. Tome nota del tiempo aproximado insumido por el proceso de optimización. Registre los valores de algunos parámetros estructurales en el archivo log que está generando y complete con esa información la tabla de datos presente en la página 3-7 de este protocolo.
10. Una vez finalizada la optimización de geometría, archive el resultado de su cálculo bajo el nombre de *citovina\_MM+.HIN*

**Proceda ahora a realizar la optimización de geometría de la citovina usando un método semiempírico.**

1. Vaya al menú **File** y haciendo uso del comando **Open** abra el archivo *citovina\_built.HIN*.
2. Una vez cargada la estructura inicial de la citovina, vaya al menú **Setup**, y seleccione la opción **Semiempirical**.

Como resultado obtendrá el cuadro de diálogo mostrado aquí abajo a la izquierda, mediante el cual puede elegir el método semiempírico específico a utilizar.



3. Seleccione **AM1**, y haga L-click sobre el botón **Options**.

Obtendrá la caja de diálogo **Semiempirical Options** mostrada en la siguiente página.

Note que por tratarse de un método cuántico en este caso es necesario especificar la carga y la multiplicidad de la molécula. Análogamente a como se explicó en la Práctica N° 3 para los cálculos *ab initio*, el cuadro de diálogo desplegado le permite escoger las opciones adecuadas para el cálculo de energía SCF a nivel semiempírico para la molécula que está estudiando.

- Elija carga = 0 y multiplicidad =1. Discuta con su instructor la conveniencia de utilizar los restantes valores ya indicados en la caja de diálogo.
- Vaya ahora al menú Compute y seleccione la opción Geometry Optimization. Elija el algoritmo Polak-Ribiere y utilice un valor de 0.1 para el límite de convergencia del gradiente en la optimización.

Durante la optimización de geometría controle la variación del gradiente de la energía a medida que el proceso avanza. Tome nota del tiempo aproximado insumido por el proceso de optimización. Registre los valores de los mismos parámetros estructurales ya seleccionados para la estructura optimizada con mecánica molecular en el archivo log que está generando.

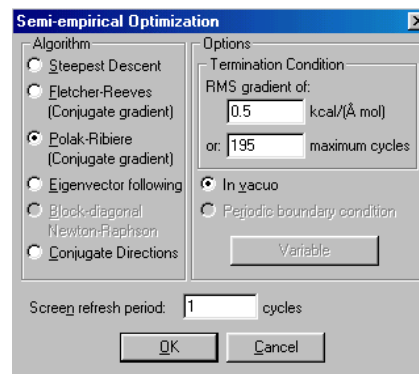
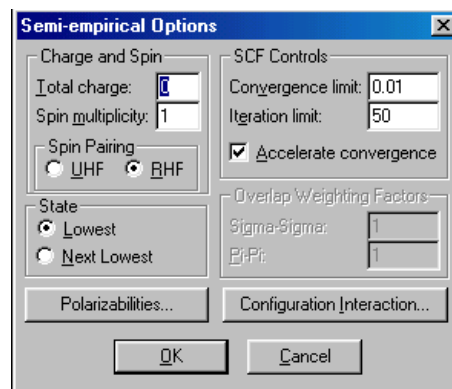
- Una vez finalizada la optimización de geometría, archive el resultado de su cálculo bajo el nombre de *citosa<sub>na</sub>\_am1.HIN*
- Vaya al menú Compute y utilizando la opción Orbitals, visualice la información relativa a la estructura electrónica de la molécula (forma y energía de los orbitales moleculares, separación entre el HOMO y el LUMO de la molécula, etc.) en forma análoga a lo realizado a nivel *ab initio* en la práctica N°3.

**OBS:** Note que a diferencia de los cálculos realizados con el método *ab initio*, no se eligió una base para el cálculo y esto se debe a que el método *semiempírico* utiliza la base STO por defecto.

*Realice ahora un cálculo de optimización de geometría de la citosina usando un método ab initio.*

Dado que el tiempo de cálculo que requiere una optimización a partir de la estructura de la citosina obtenida a partir del Model Build con un método *ab initio* es elevado, se tomará la estructura optimizada a nivel semiempírico como punto de partida para esta optimización de geometría. Dicha estructura está más próxima al mínimo *ab initio* que la obtenida con el Model Build (esto se determina en base al gradiente inicial que poseen estas estructuras en el cálculo *ab initio*) y esto permite llevar a cabo la optimización en un tiempo razonable como para poder desarrollarla en el contexto de esta práctica.

- Vaya al menú File, abra el archivo *citosa<sub>na</sub>\_am1.hin* haciendo uso del comando Open.



- Una vez recuperada la estructura AM1 de la citosina, vaya al menú Setup, elija la opción *ab initio* y seleccione la base STO-3G.
- Vaya al menú Compute y seleccione el algoritmo Polak-Ribiere y asigne un valor para el gradiente de 1 kcal/(Å-mol).

Durante la optimización de geometría controle la variación del gradiente de la energía a medida que el proceso avanza. Tome nota del tiempo aproximado insumido por el proceso de optimización. Registre los valores de los mismos parámetros estructurales ya seleccionados para la estructura optimizada con mecánica molecular en el archivo log que está generando.

- Una vez finalizada la optimización de geometría, archive el resultado de su cálculo bajo el nombre de *citosina\_ab initio.HIN*.
- Vaya al menú Compute y utilizando la opción Orbitals, visualice la información relativa a la estructura electrónica de la molécula (forma y energía de los orbitales moleculares, separación entre el HOMO y el LUMO de la molécula, etc.) en forma análoga a lo realizado a nivel *ab initio* en la Práctica N°3.

Proceda ahora a comparar los resultados logrados con los tres métodos empleados.

Para poder determinar la exactitud del método se le brindan los siguientes datos estructurales de la molécula de interés, se aconseja llenar la siguiente tabla para lograr una mejor visualización de los datos obtenidos.

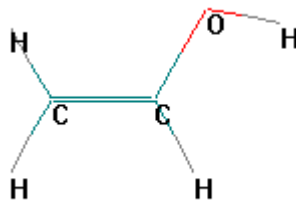
	Método MM (MM+)	Método semiempírico (AM1)	Método <i>ab initio</i> (STO-3G)	Datos experimentales
<b>Tiempo de cálculo</b>				---
<b>n° de ciclos</b>				---
<b>Energía</b>				---
<b>Gradiente</b>				---
<b>DATOS ESTRUCTURALES</b>				
<b>Distancia C=O</b>				1.238
<b>Distancia C-N exocíclico</b>				1.326
<b>Distancia C=N</b>				1.338
<b>Distancia H-N (NH<sub>2</sub>)</b>				---
<b>Angulo O=C-N(H)</b>				122.5
<b>Angulo O=C-N(=)</b>				118.7
<b>Angulo H-N-H</b>				---
<b>Angulo de torsión (H-N-C=N)</b>				---
<b><math>\Delta E_{(Homo-Lumo)}</math></b>				---

Para completar las actividades de la parte A de esta práctica discuta con el instructor de práctico como comportarse cuando la molécula cuya estructura desea estudiar es demasiado grande como para ser optimizada con un método costoso.

Parte B: Comparación de métodos en la predicción de datos energéticos.

▪ **Construcción del isómero *anti* de la molécula de alcohol vinílico**

1. Inicie el registro de un archivo Log.
2. A continuación proceda a construir la molécula de alcohol vinílico empleando las herramientas de dibujo disponibles. Una vez hecho esto, seleccione el menú Build y la opción AddH & Model Build; como resultado obtendrá la molécula de alcohol vinílico en su conformación *anti*. La apariencia final de su molécula debe ser similar a la mostrada en la siguiente figura:



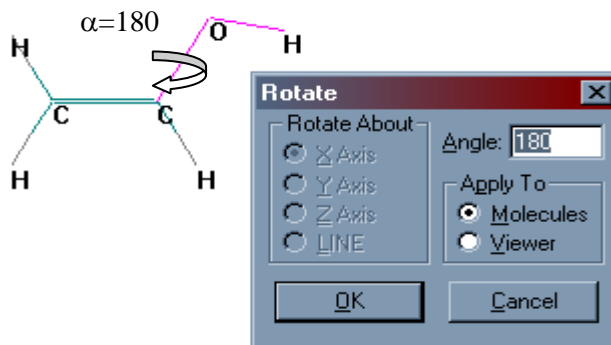
3. Guarde la estructura obtenida en un archivo de nombre *anti\_build.hin*

▪ **Comparación de métodos de Mecánica Molecular y Métodos Cuánticos (semiempíricos y *ab initio*).**

4. Proceda a realizar la optimización de geometría con el campo MM+ de mecánica molecular, el semiempírico AM1 y *ab initio* HF/STO-3G siguiendo el procedimiento utilizado en la parte A de ésta práctica.
5. Registre el valor de energía, gradiente obtenido y el tiempo requerido para cada cálculo.

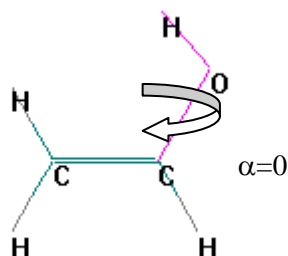
▪ **Construcción del isómero *syn* de la molécula de alcohol vinílico a partir de la forma *anti***

1. Cargue la estructura del archivo *anti-build.hin*.
2. Seleccione el ángulo C-O-H señalado en la siguiente figura.
3. Vaya al menú Edit y seleccione la opción Rotate. Como resultado se obtendrá una caja de diálogo en la que deberá elegir la opción Molecules y un valor de 180° para el ángulo de rotación  $\alpha$ .



Nota: la flecha indica el ángulo de rotación  $\alpha$  (180°) definido por los enlaces R-C-O-H

4. Como resultado de ésta operación obtendrá la molécula de alcohol vinílico similar a la mostrada en la siguiente figura:



**Advertencia:** por ningún motivo aplique el comando **Model Build** después de concluir este procedimiento, esto llevaría nuevamente a la forma *anti* de la molécula.

5. Guarde la estructura obtenida con el nombre *syn\_build.hin*
6. Proceda a realizar la optimización de geometría con el campo MM+ de mecánica molecular, el método semiempírico AM1 y al nivel *ab initio* HF/STO-3G.
7. Registre el valor de energía, gradiente y tiempo de cálculo obtenido para este isómero
8. Complete la siguiente tabla con los resultados obtenidos:

	Método ab initio	Método semiempírico	Método MM	Datos experimentales
<b>Isómero <i>anti</i></b>				
Tiempo de cálculo (seg.)				---
Energía (kcal/mol)				---
Gradiente				---
<b>Isómero <i>syn</i></b>				
Tiempo de cálculo (seg.)				---
Energía (kcal/mol)				---
Gradiente				---
$\Delta E = (E_{\text{anti}} - E_{\text{syn}})$				2,2 kcal/mol



**Cuestionario final:****Parte A:**

1. a) *¿Con cuál de los tres métodos usados la optimización de geometría llevó menor tiempo por ciclo de optimización y a qué se debe esa diferencia?*

---

---

---

---

---

---

---

---

- b) *¿Qué otros factores además del método empleado pueden determinar el tiempo global de la optimización?*

---

---

---

---

---

---

---

---

2. *A la luz de los resultados obtenidos con los tres métodos a) ¿Cuál de ellos le parece que proporciona un resultado estructural más correcto y por qué?*

---

---

---

---

---

---

---

---

- b) *¿Piensa que este resultado se puede generalizar diciendo el “método X es el mejor para estudiar la estructura de cualquier molécula”? (fundamente)*

---

---

---

---

---

---

---

---

3. a) *¿Qué comportamiento observa en la predicción de energías absolutas según los distintos métodos usados?*

---

---

---

---

---

---

---

---

- b) *¿Qué conclusión extrae de ello?*

---

---

---

---

---

---

---

---

**Parte B:**

1. *Entre los métodos utilizados para calcular la diferencia de energía de los dos isómeros, ¿cuál piensa usted que le proporciona un resultado más exacto y por qué?*

---

---

---

---

---

---

---

---

2. *¿Qué diferencia nota al trabajar con energías relativas en lugar de energías absolutas en cuanto a la validez de los resultados producidos con los distintos métodos?*

---

---

---

---

---

---

---

---

3. *¿Cuál de los dos isómeros es más estable y en que se basa para afirmarlo?*

---

---

---

---

---

---

---

---