

Wiskunde mengt moleculen

Kun je van tevoren uitrekenen hoe goed twee stoffen met elkaar mengen zonder dat de rekentijd uit de hand loopt?

Het van oorsprong Amerikaanse bedrijf Albemarle is een internationaal chemisch concern dat katalysatoren, fijnchemicaliën en additieven voor polymeren produceert. Afnemers zijn onder andere de olieraffinage, de landbouwindustrie, de schoonmaakindustrie en de geneesmiddelenindustrie. Het bedrijf is wereldwijd de grootste producent van de pijnstiller ibuprofen. Hoe chemicaliën mengen is belangrijk voor de verschillende basistechnieken die het bedrijf gebruikt. Daarbij is de vraag steeds om vooraf te voorspellen hoe goed of slecht stoffen met elkaar mengen. De berekeningen dienen ook om die basistechnieken zo goed mogelijk uit te voeren, bijvoorbeeld om medicijnen goed en zuiver uit te laten kristalliseren.

Albemarle gebruikt momenteel modellen die de thermodynamische eigenschappen van een mengsel voorspellen. Ken je de thermodynamica, dan weet je hoe goed stoffen mengen. Natuurkundig gezien wordt het gemak waarmee chemicaliën met elkaar mengen vooral bepaald door de elektrostatische wisselwerking tussen de moleculen in het mengsel. Moleculen hebben een bepaalde verdeling van elektrische lading rond zich en deze verdeling bepaalt wat de moleculen van elkaar voelen en dus hoe goed ze mengen. Door de enorme hoeveelheid moleculen die elkaar allemaal voelen, is het in de praktijk echter ondoenlijk om die wisselwerking exact uit te rekenen. Er zijn benaderingen noodzakelijk.

“Een veel gebruikte benaderingstechniek”, legt theoretisch chemicus Jaap Louwen van Albemarle uit, “knipt het oppervlak van een molecuul denkbeeldig in stukjes. Elk stukje krijgt vervolgens een bepaalde positieve of negatieve lading toegewezen of wordt als elektrisch neutraal beschouwd. Bovendien wordt gedaan alsof die oppervlaktestukjes helemaal geen verband met elkaar hebben, iets wat in werkelijkheid wel degelijk het geval is.”

Vervolgens worden alle segmenten bij elkaar gegooid en kan een computer met technieken uit de statistische mechanica uitrekenen hoe goed de losse segmenten mengen. In de vloeistof zitten de moleculen dicht op elkaar en meestal zal een segment van het ene molecuul wel een segment van een ander molecuul raken. Segmenten met een gelijke elektrische lading stoten elkaar af en segmenten met een tegengestelde lading trekken elkaar aan. De verzameling van segmenten gaat zich nu volgens de tweede wet van de thermodynamica zodanig rangschikken dat de entropie van het systeem maximaal is. In populaire termen betekent dit dat de wanorde maximaal wordt, gegeven een totale energie. Deze methode, bekend onder de naam COSMO-RS, is ontwikkeld door Andreas Klamt van Bayer en wordt sinds 1995 toegepast.

Het voordeel van COSMO-RS is dat de rekentijd beperkt blijft tot een paar seconden of minuten voor een willekeurig mengsel. Maar het nadeel is dat in deze benadering de geometrie van de moleculen volledig wordt genegeerd. Dat leidt ertoe dat moleculen zich in het model soms anders gedragen dan in werkelijkheid. Louwen: “Onze vraag aan de studiegroep was om te onderzoeken of we de benaderingsmethode realistischer kunnen maken, zonder dat de rekentijd uit de hand gaat lopen.”

Lagrange multipliers

Samen met drie andere wiskundigen heeft hoogleraar toegepaste wiskunde Jaap Molenaar van de Universiteit Wageningen tijdens de studieweek aan het probleem gewerkt. Hij vertelt: “Ons uitgangspunt was om de losse segmenten niet meer onafhankelijk van elkaar te beschouwen. We nemen aan dat de wisselwerking tussen twee segmenten van verschillende moleculen afhangt van de ladingsverdeling op naburige segmenten en van de lokale geometrie van het oppervlak van de betrokken moleculen.”

De wiskundigen zagen echter al snel dat door het meenemen van de wisselwerking tussen de segmenten geen analytische oplossing meer gevonden kan worden. Molenaar: “Dus hebben we gezocht naar numerieke oplossingen langs twee lijnen. De belangrijkste uitdaging daarbij was om te zorgen dat de rekentijd niet uit de hand loopt. In de eerste aanpak hebben we de methode van COSMO-RS uitgebreid en in de tweede aanpak hebben we het probleem met een simulatietechniek benaderd.”

Voor de eerste aanpak gingen de wiskundigen uit van de oorspronkelijke wiskundige formulering voor de entropie van alle moleculen. Dat levert een maximalisatieprobleem onder bepaalde randvoorwaarden. Molenaar: “Een algemene methode om dit probleem op te lossen, maakt gebruik van de zogeheten Lagrange-multiplier-methode. Onze belangrijkste bijdrage was dat we die formulering zodanig hebben herschreven in matrixnotatie dat we het optimalisatieprobleem snel konden oplossen.”

“Ik denk dat we met onze aanpak iets hebben gedaan dat de oude benaderingstheorie essentieel uitbreidt”, zegt Molenaar. “Ik vermoed dat we er zelfs samen met Albemarle over kunnen publiceren. Vooral als het gaat om moeilijke mengsels, kan het bedrijf met onze methode zeker winst boeken ten opzichte van de oude methode. De numerieke oplossing wordt binnen een minuut gevonden. Dat is belangrijk, omdat je daardoor heel veel mogelijke mengsels kunt doorrekenen.”

Simulatie

In de tweede aanpak heeft de studiegroep gekeken hoe de entropie van het systeem kan worden gemaximaliseerd via simulatie. Ook hier geldt dat het onmogelijk is om de interacties tussen alle moleculen uit het mengsel in rekening te brengen. Het vloeibare mengsel wordt opgebouwd gedacht uit een aaneenschakeling van doosjes, die elk genoeg moleculen bevatten om het mengsel op moleculaire schaal realistisch te representeren. Met periodieke randvoorwaarden worden de afzonderlijke doosjes als het ware aan elkaar geplakt om het volledige mengsel te beschrijven. Net als in de eerste aanpak wordt het molecuuloppervlak benaderd door het op te knippen in segmenten, die elk hun eigen lading hebben.

In een enkel doosje worden de beginposities en de beginoriëntaties van alle moleculen willekeurig gekozen. “Via een genetisch optimalisatiealgoritme worden de moleculen verschoven en gedraaid,” legt Molenaar uit, “zodanig dat de entropie stapje voor stapje wordt geoptimaliseerd. Dat probleem lijkt op een soort schuifpuzzel, waarbij je gaat schuiven met blokjes tot je uiteindelijk de gewenste rangschikking met de maximale entropie hebt bereikt.” Een extra complicatie is dat de willekeurig geplaatste moleculen elkaar in de simulatie kunnen overlappen, iets wat in werkelijkheid niet gebeurt. Vandaar dat de functie die geoptimaliseerd wordt niet alleen bestaat uit de entropie maar ook uit een ‘strafterm’ die ervoor zorgt dat de overlap van moleculen minimaal is.

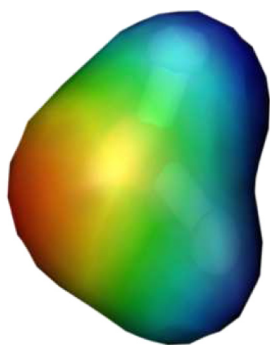
Het simulatieprincipe werkt, maar de cruciale vraag is of er een genetisch algoritme is dat efficiënt genoeg werkt. Liefst moet het binnen een paar minuten een oplossing geven. Daarvoor hebben de wiskundigen voorstellen gedaan, die ze echter nog niet hebben kunnen uitwerken. Dat vereist extra onderzoek en veel programmeerwerk. Wel is eerste aanzet gegeven door een tweedimensionale simulatieaanpak te programmeren.

“Onze conclusie”, aldus Molenaar, “is dat onze eerste methode de oorspronkelijke vraag van Albemarle op een efficiënte manier beantwoordt. De simulatiemethode is echter veel algemener dan onze eerste aanpak, en zou uitgebreid kunnen worden om een mengsel in nog meer detail door te rekenen.”

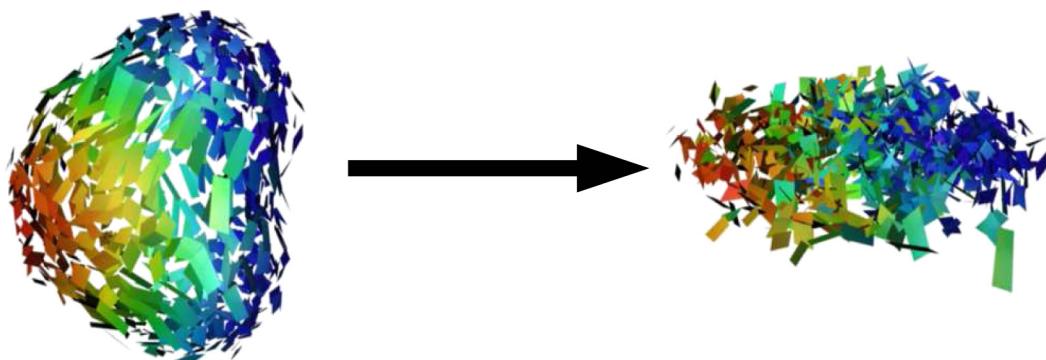
Nieuwe inzichten

“We kunnen de resultaten niet morgen al toepassen,” vertelt Jaap Louwen van Albemarle over de resultaten van de studiegroep, “maar we kunnen er wel degelijk iets mee. Voor ons levert het werk van de wiskundigen een vliegende start voor vervolgonderzoek. In het *Dutch Separation Technology Institute* werken we samen met onder andere DSM, Organon en de universiteiten van Delft en Utrecht aan dit probleem. De bedoeling is dat we in een onderzoeksprogramma van dit instituut enkele promovendi verder laten werken aan allebei de onderzochte onderzoeklijnen van de studiegroep. Die promovendi zullen chemici zijn, die op hun manier natuurlijk wiskundig zijn geschoold, maar toch minder wiskunde in hun bagage hebben dan professionele wiskundigen. In het feit dat professionele wiskundigen met een bredere wiskundige achtergrond naar het mengprobleem kunnen kijken, ligt voor ons precies de toegevoegde waarde.”

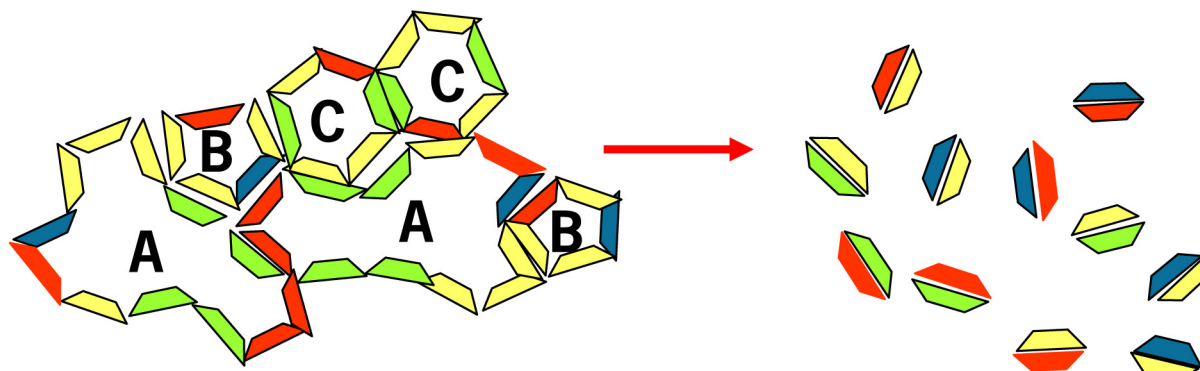
Wat Louwen vooraf had gehoopt, is eigenlijk precies wat eerste aanpak van de studiegroep. “Die aanpak heeft een methode opgeleverd die net zo praktisch werkt als COSMO-RS, maar een hoger realiteitsgehalte heeft. Aan de aanpak van de tweede subgroep hadden we zelf helemaal niet gedacht. Ook dat toont de toegevoegde waarde van de studieweek. Het simulatiewerk geeft een interessante aanzet, maar is voor ons nu nog niet toepasbaar. In grote lijnen is het zeker iets om verder over na te denken, en er zou best wel eens meer uit kunnen rollen.”



Schets van het oppervlak van een watermolecuul met de ladingsverdeling over het oppervlak



In de standaardbenaderingsmethode COSMO-RS, worden de segmenten van een watermolecuul als het ware losgeknipt van het molecuul: het molecuul wordt gemodelleerd als een onafhankelijke verzameling van segmenten.



Elk molecuul wordt opgeknipt in segmenten en het mengsel wordt beschouwd als een gas van onafhankelijke segmenten. De interacties tussen de segmenten worden bij elkaar opgeteld op een gemiddelde manier