

AN APPLICATION OF THE SIMPLEX OPTIMIZATION METHOD TO THE TREATMENT OF KINETIC DATA

Romeu Vergili Junior, Paulo J.S. Moran e Roy E. Bruns.

Instituto de Química — Universidade Estadual de Campinas; C. Postal 6154; 13081 — Campinas (SP)

Recebido em 11/11/87; cópia revisada em 12/04/89

ABSTRACT

Nonlinear least-squares fits of kinetic rate and equilibrium constants for ion-pairing for S_N2Ar reactions involving the methoxide ion and several metal-complexes halogenoarenes have been performed using the SIMPLEX method. Weighted sums of the squares of the differences between the calculated and experimental observed rate constant value were minimized using three different weighting criterion: 1) $w_i = 1$, 2) $w_i = [MeO^-]$ and $w_i = [MeO^-]^2$. In almost all the reactions studied the SIMPLEX method results in more accurate least squares fits than the results obtained using more conventional procedures.

I — INTRODUÇÃO

Geralmente os dados cinéticos são tratados facilmente quando as relações entre as variáveis são do tipo linear ou linearizável. Quando não há possibilidade de se recorrer à linearização, a estimação de parâmetros se inicia com a definição de uma função objetivo adequada. Esta função representa, em última análise, os desvios entre a predição do modelo e os dados experimentais, os quais se deseja que sejam os menores possíveis.

A função objetivo mais largamente empregada é a dos mínimos quadrados. Os métodos de minimização da soma dos quadrados dos desvios enquadram-se em duas categorias básicas: 1) Procedimento de minimização usando derivadas; 2) Procedimento de busca do mínimo¹.

Na primeira categoria incluem-se os métodos que usam a expansão de Taylor da função a ser estudada envolvendo a primeira derivada, e dependendo do caso, também a derivada segunda. A segunda categoria é composta por métodos de busca do mínimo da função objetivo através da determinação da direção de minimização por avaliações sucessivas da função objetivo. O método descrito neste trabalho se enquadra na segunda categoria. Trata-se de uma adaptação do método simplex modificado de Nelder-Mead² para minimizar a soma dos quadrados dos desvios entre valores de dados de cinética química experimental e aqueles calculados utilizando equações de origens teóricas (modelos mecanísticos).

Os objetivos básicos deste trabalho são: 1) divulgar a conveniência do uso do método simplex para determinar parâmetros de equações não lineares que frequentemente são usadas em cinética química e 2) mostrar que a determinação destes parâmetros usando métodos clássicos não necessariamente satisfaz o critério de valor mínimo para a soma dos quadrados dos desvios entre valores experimentais e estimados. Este último ponto deve causar preocupação para os químicos que trabalham nesta área, já que o critério dos mínimos quadrados é normalmente aceito como a melhor medida de "goodness of fit"¹ para a grande maioria dos problemas tratados com matemática e estatística aplicada.

II — FUNÇÃO OBJETIVO E SÉRIE DE PARÂMETROS

Uma imensa literatura sobre métodos para obter estimadores de mínimos quadrados ou estimadores de mínima variância é disponível³. Com a proliferação das facilidades computacionais em laboratórios, o número de usuários de modelos de regressão não-lineares está crescendo rapidamente. Em geral, deseja-se ajustar um modelo para uma série de dados para poder prever valores de resposta Y para um dado valor fixo de uma variável de regressão X , ou para fazer inferência com os parâmetros estimados.

Seja o modelo escolhido representado por: $y = f(x, k)$, onde y é a variável dependente e k o vetor dos parâmetros: $k = (k_1, k_2, \dots, k_p)$. A diferença entre a predição do modelo e os dados experimentais para o i -ésimo ponto será dado por:

$$e_i(k) = y_i - f(x_i, k) \quad (1)$$

e a soma dos quadrados dos desvios será:

$$\sum d^2 = \sum_{i=1}^n [e_i(k) \cdot e_i(k)] \quad (2)$$

O objetivo é minimizar esta função da soma dos resíduos, geralmente chamada função objetivo, através da escolha adequada de k .

A técnica dos mínimos quadrados convencional assume que o modelo matemático proposto é apropriado para os dados, e também que a variância é constante sobre toda a faixa de trabalho da variável independente. É de conhecimento que a variância não é constante em análises químicas. A solução para este problema é o uso do procedimento dos mínimos quadrados ponderados. Neste caso, minimiza-se a soma ponderada dos quadrados dos desvios.

$$\Sigma d^2 = \sum_{i=1}^n w_i [e_i(k) \cdot e_i(k)] \quad (3)$$

onde w_i é o peso para a i -ésima medida. Para determinar parâmetros de equações não lineares não é claro que tipo de ponderação deve ser empregada para minimizar a quantidade Σd^2 .

III — O MÉTODO SIMPLEX

O método simplex, na sua forma original, foi apresentado por Spendley, Hext e Himsworth⁴ em 1962. Este método, conhecido como método simplex básico (MSB), é bem descrito por Spendley e col. e não será detalhado aqui. Nelder e Mead² modificaram o MSB para permitir que a convergência ocorresse mais rapidamente. O método de Nelder-Mead é conhecido como método simplex modificado (MSM).

Um simplex é uma figura geométrica em n dimensões, consistindo de $n + 1$ vértices. Cada dimensão corresponde a uma variável ou fator no procedimento de otimização. Um simplex em duas dimensões é um triângulo, um simplex em três dimensões é um tetraedro, etc. O procedimento de otimização começa pela escolha destes $n + 1$ pontos e a avaliação da resposta em cada ponto. Após essa avaliação, o vértice que dá a pior resposta, P , é descartado e um novo vértice é escolhido de acordo com cada algoritmo. No MSB, o ponto escolhido para o novo vértice é a reflexão de P através do centróide da hiperface oposta. As modificações de Nelder-Mead permitem ao simplex expandir e contrair conforme a topografia da superfície de resposta.

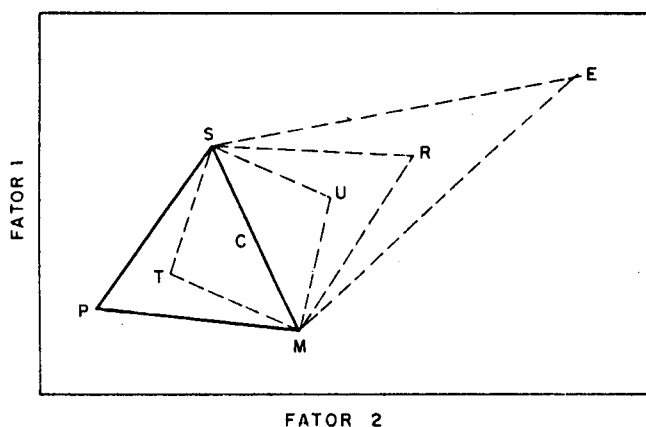


Figura 1. Possíveis variações do simplex modificado.

Na figura 1, suponha que P é o vértice que fornece a pior resposta, M a melhor resposta e S a segunda pior resposta. Os símbolos P , M e S são notações vetoriais para as combinações de fatores. C é o centróide da hiperface MS nesse exemplo em duas dimensões. O novo ponto, R , é dado por:

$$R = C + (C - P) \quad (4)$$

Há três possibilidades a serem consideradas para a resposta no ponto R : 1) a resposta em R é mais desejada do que a resposta em M . Isto indica um movimento na direção apropriada e sugere uma investigação adiante. O segmento PC é expandido, e a resposta é avaliada no ponto E . O ponto E , é dado por:

$$E = C + 2(C - P) \quad (5)$$

Se E é mais desejável que R , o novo simplex é MSE e o processo geral é repetido (rejeição do pior vértice e reflexão). Se E não é mais desejável que R , o novo simplex é MSR . 2) A resposta em R não é melhor do que a resposta em M , e nem pior do que a resposta em S . Visto que nem expansão e nem contração é claramente indicada, o novo simplex é MSR . 3) A resposta em R é menos desejável do que a resposta em S . Isto indica movimento insatisfatório e sugere contração nesta particular direção de investigação. Se a resposta em R é menos desejável do que a resposta no pior vértice anterior (P), então o novo simplex contraído poderia situar-se em T , o qual está mais próximo ao P do que ao R .

$$T = C - 0.5(C - P) \quad (6)$$

Se a resposta em R não é menos desejável do que a resposta no pior vértice anterior (P), então o novo simplex contraído poderia situar-se em U , o qual está mais próximo ao R do que ao P .

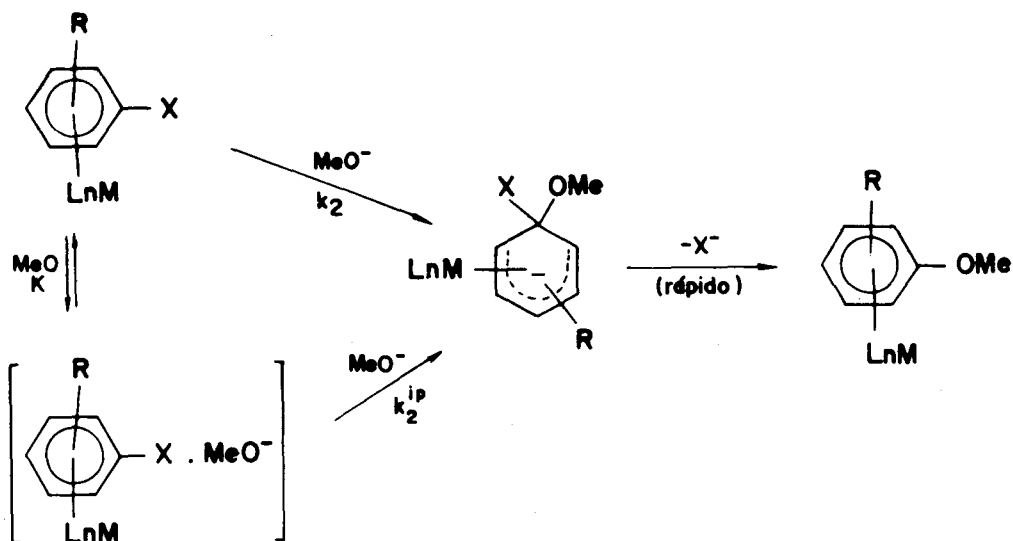
$$U = C + 0.5(C - P) \quad (7)$$

Se a resposta em T ou em U demonstrar ser a menos desejável, uma ação corretiva tem que ser tomada para assegurar que o simplex não fique encajado (sem recursos). Quando essa 'contração falha' ocorre, Nelder-Mead sugere a redução do simplex, conservando apenas o melhor vértice (M) e criando os novos vértices como sendo a metade do caminho entre M e cada vértice do velho simplex. O simplex é suspenso quando o desvio padrão das respostas de todos os vértices do simplex atinja um valor menor que um valor previamente estabelecido (normalmente baseado em erro experimental), ou o número de interações ultrapasse um valor pré-determinado.

IV — SISTEMA EM ESTUDO

Como exemplo de aplicação do método proposto, foram utilizados dados cinéticos publicados por Knipe e

col.^{5,6} relacionados com o estudo das reações S_N2Ar entre o íon metóxido e alguns haletos aromáticos, onde é proposto a formação de par iônico segundo o esquema 1.



1a; R = H, X = F, LnM = CpFe⁺
 1b; R = H, X = Cl, LnM = CpFe⁺
 1c; R = 2Me, X = Cl, LnM = CpFe⁺
 1d; R = 4Me, X = Cl, LnM = CpFe⁺

2; R = H, X = Cl, LnM = Mn⁺(CO)₃
 3a; R = H, X = OMe, LnM = Mn⁺(CO)₃
 3b; R = 4Me, X = OMe, LnM = Mn⁺(CO)₃

Para este esquema de reações, os pesquisadores⁶ deduziram a equação seguinte:

$$\frac{k\phi}{[\text{MeO}^-]} = \frac{k_2^{\text{ip}} \cdot K \cdot [\text{MeO}^-] + k_2}{K \cdot [\text{MeO}^-] + 1} \quad (8)$$

onde $k\phi$, k_2 e k_2^{ip} são, respectivamente, a constante de velocidade de primeira ordem observada, a constante de velocidade de segunda ordem para as reações entre o substrato e o íon metóxido e a constante de velocidade de segunda ordem para a reação entre o par iônico e o íon metóxido. K é a constante de equilíbrio entre o substrato e o par iônico.

A partir de um conjunto de dados formados por $k\phi$ e $[\text{MeO}^-]$, foram estimados os valores dos parâmetros K , k_2^{ip} e k_2 , através de um gráfico de $k\phi/[\text{MeO}^-]$ vs $[\text{MeO}^-]$ com a utilização de condições limites para a concentração de metóxido. Estes valores estão reproduzidos na tabela 1, juntamente com os valores obtidos aplicando-se o método simplex para os mesmos conjuntos de dados. Nas aplicações do método simplex, três funções objetivas foram minimizadas segundo a equação 3: 1) a soma simples dos quadrados dos desvios com $w_i = 1$, 2) as somas ponderadas dos quadrados dos desvios com $w_i = [\text{MeO}^-]$ e 3) com $w_i = [\text{MeO}^-]^2$. No caso de ajuste de equações lineares, o uso da simples soma dos quadrados é apropriado quando a variância no valor de $k\phi/[\text{MeO}^-]$ é constante. Para situações onde a variância relativa desta variável é constante, a ponderação com $w_i = [\text{MeO}^-]^2$ é recomendada. A ponderação com $w_i = [\text{MeO}^-]$ deve ser usada nos casos intermediários. Para cada substrato, os valores dos parâmetros K , k_2^{ip} e k_2 obtidos por Knipe e col. foram utilizados sempre como

ponto de partida do simplex. As médias dos valores das constantes da eq. 8 obtidas usando as três funções objetivas estão também incluídas na tabela 1 para substratos onde as estimativas são relativamente constantes e in-

sensíveis ao tipo de ponderação. Para os substratos 1b, 1c e 1d, os resultados para os parâmetros k_2 , k_2^{ip} e K obtidos usando o método simplex, com ou sem função objetivo ponderada, estão em concordância com os valores de Knipe e col., considerando a precisão e o número limitado de dados destes pesquisadores (ver tab. 1). Verifica-se também que os resultados para os parâmetros da eq. 8 são extremamente sensíveis ao tipo de ponderação, sendo que os valores de k_2 e K obtidos diferem por várias ordens de grandeza. Certamente a confiança nos resultados para os substratos 1b, 1c e 1d, é muito maior do que para os substratos 1a, 2, 3a e 3b. Deve-se ressaltar os valores negativos de k_2^{ip} estimados pelo simplex para os substratos 2, 3a e 3b. Nestes casos, fica mais evidente que é necessário um maior número de observações para se estimar com maior nível de segurança os parâmetros da equação 8. Devido às sensibilidades das constantes k_2 , k_2^{ip} e K à qualidade do ajuste, as médias para as determinações usando o método simplex não foram incluídas na tabela 1 para os substratos 1a, 2, 3a e 3b.

É difícil avaliar o método de Knipe e col. nas determinações das constantes. Por exemplo, para o substrato 1a, os valores das constantes estimados pelo simplex estão aparentemente convergindo para os estimados por Knipe e col. na medida que a ponderação da função objetivo fica mais dependente da concentração do íon metóxido. Por outro lado, os resultados do substrato 3a aproximam-se dos valores de Knipe e col. na medida que diminui-se a importância da concentração de metóxido na função objetivo.

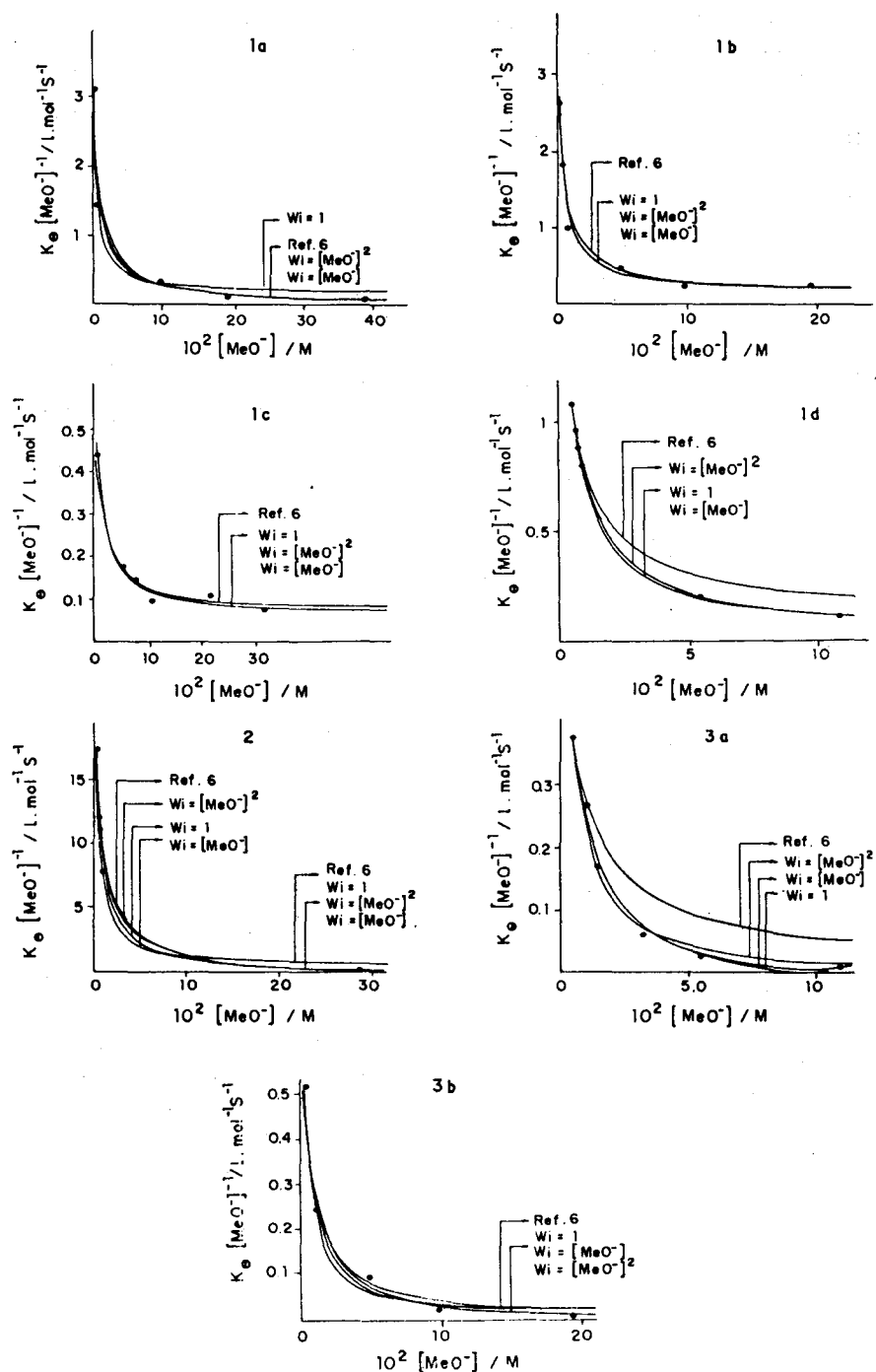


Figura 2. Valores experimentais (•) e curvas calculadas utilizando a equação 8 a partir dos parâmetros estimados pelo método simplex (considerando as seguintes ponderações: $w_i = 1$, $w_i = [\text{MeO}]$ e $w_i = [\text{MeO}]^2$) e os parâmetros da referência 6 para os substratos considerados.

Como observação adicional, as estimativas dos parâmetros da eq. 8 realizadas pela minimização da soma dos quadrados ponderados com $w_i = [\text{MeO}]^2$ devem ser as melhores, pois diminuem a importância das observações realizadas a baixas concentrações de metóxido onde três fatores contribuem para uma maior imprecisão do $k\theta$: i) imprecisão na determinação da concentração de metóxido; ii) possibilidade da concentração de metóxido não ser suficientemente grande para atingir as condições de pseudo-primeira-ordem; iii) a influência

da força iônica no valor de $k\theta$ é maior a baixas concentrações de metóxido⁶.

As curvas calculadas com os parâmetros da tabela 1 e a comparação entre estas curvas e os pontos experimentais podem ser observadas na figura 2.

O programa computacional em FORTRAN foi desenvolvido, a partir do algoritmo do simplex modificado de Nelder e Mead, para execução em microcomputadores IBM PC.

Tabela 1. Valores das constantes de velocidade e equilíbrio e das somas dos quadrados dos desvios calculados pelo método simplex e por Knipe e col.⁵ para os substratos.

Substrato	Ponderação	K_2	k_2^{ip}	K	Σd^2
1a	$w_i = 1^a$	548,0	0,18	$3,9 \cdot 10^4$	0,132
	$w_i = [MeO^-]^b$	5,7	0,04	220	0,279
	$w_i = [MeO^-]^2^c$	4,4	0,02	148	0,425
	média ^d	—	—	—	—
	ref. 6 ^e	4,5	0,02	140	0,410
1b	$w_i = 1^a$	3,1	0,15	189	0,059
	$w_i = [MeO^-]^b$	3,2	0,16	205	0,062
	$w_i = [MeO^-]^2^c$	3,0	0,15	176	0,066
	média ^d	3,1	0,15	190	—
	ref. 6 ^e	2,8	0,15	145	0,106
1c	$w_i = 1^a$	0,68	0,06	85,2	0,001
	$w_i = [MeO^-]^b$	0,72	0,06	95,6	0,001
	$w_i = [MeO^-]^2^c$	0,66	0,06	83,7	0,001
	média ^d	0,69	0,06	88,2	—
	ref. 6 ^e	0,98	0,07	145,0	0,005
1d	$w_i = 1^a$	3,1	0,04	269	0,0001
	$w_i = [MeO^-]^b$	2,7	0,03	218	0,0004
	$w_i = [MeO^-]^2^c$	2,5	0,02	180	0,0013
	média ^d	2,8	0,03	222	—
	ref. 6 ^e	2,0	0,13	135,0	0,0312
2	$w_i = 1^a$	$7,1 \cdot 10^6$	0,46	$9,3 \cdot 10^7$	6,5
	$w_i = [MeO^-]^b$	35	- 0,20	274	11,7
	$w_i = [MeO^-]^2^c$	20	- 0,53	101	22,0
	média ^d	—	—	—	—
	ref. 6 ^e	23	0,10	150	20,0
3a	$w_i = 1^a$	0,7	- 0,05	152	0,001
	$w_i = [MeO^-]^b$	1,2	- 0,03	349	0,002
	$w_i = [MeO^-]^2^c$	3,5	- 0,01	1290	0,005
	média ^d	—	—	—	—
	ref. 6 ^e	0,55	0,005	100,0	0,012
3b	$w_i = 1^a$	3,6	0,013	1404	0,002
	$w_i = [MeO^-]^b$	1,0	- 0,006	260	0,004
	$w_i = [MeO^-]^2^c$	0,8	- 0,011	172	0,006
	média ^d	—	—	—	—
	ref. 6 ^e	0,7	0,001	150	0,011

- a) Método simplex aplicado para minimização da soma simples dos quadrados dos desvios.
 b) Método simplex aplicado para minimização da soma dos quadrados dos desvios ponderados com $w_i = [MeO^-]$.
 c) Método simplex aplicado para minimização da soma dos quadrados dos desvios ponderados com $w_i = [MeO^-]^2$.
 d) Média dos valores obtidos pelo método simplex para as três ponderações.
 e) Os valores da referência 6.
 f) Somatório dos quadrados dos desvios entre os valores experimentais de $k\phi/[MeO^-]$ e aqueles calculados segundo as constantes k_2 , k_2^{ip} e K pela equação 8.

V — CONCLUSÃO

A etapa final da análise de dados cinéticos consiste em uma análise crítica das estimativas dos parâmetros. Em princípio, deve-se aceitar o conjunto de parâmetros estimados pelo método que conduz aos menores desvios entre o valor experimental e a predição do modelo. Porém, dependendo das condições experimentais, assim como da variância da constante de velocidade observada, o simplex ponderado pode ser mais indicado. No caso de ajustes de equações lineares, o uso da simples soma dos quadrados dos desvios é apropriado quando a variância é constante. Para situações onde a variância relativa desta variável é constante, a ponderação com $w_i = [\text{MeO}^-]^2$ é recomendada.

Para ajustes de parâmetros de equações não-lineares, como a investigada por Knipe (eq. 8), a escolha do tipo de ponderação é mais complexa. Somente um estudo sistemático dos erros experimentais e seus efeitos na equação do modelo poderia indicar a ponderação apropriada. Sem esta informação, o pesquisador deveria considerar o uso de mais do que um tipo de ponderação. O método simplex para otimização permite convenien-

temente que avaliações de parâmetros sejam realizadas com diferentes ponderações.

Agradecimento: Aos assessores pelas valiosas sugestões. Cópias do programa simplex para PC poderão ser solicitadas a R.V.J.

REFERÊNCIAS

- ¹ Draper, N.R.; Smith, H. "Applied Regression Analysis", Wiley, Chichester, New York, 1981.
- ² Nelder, J.A.; Mead, R. *Comput. J.*, (1965), 7, 308.
- ³ Kragten, J.; De Jagher, P.C.; Decnop-Weever, L.G. *Anal. Chim. Acta*, (1986), 180, 457.
- ⁴ Spendley, W.; Hext, G.R.; Himsworth, F.R. *Technometrics*, (1962), 4, 441.
- ⁵ Knipe, A.C.; McGuinness, S.J.; Watts, W.E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1979), 842.
- ⁶ Knipe, A.C.; McGuinness, S.J.; Watts, W.E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, (1981), 193.

ARTIGO

CYCLOADDITION REACTIONS OF DIMETHYL ACETYLENEDICARBOXYLATE WITH 1-, 2- AND 3-SUBSTITUTED INDOLES USING BORON TRIFLUORIDE-DIETHYL ETHER CATALYSIS¹

J. Augusto R. Rodrigues* and Lidia I. Verardo

Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química, 13083 – Campinas, Brazil

Recebido em 16/12/87; cópia revisada em 15/02/89

ABSTRACT

Reactions of dimethyl acetylenedicarboxylate with 1-, 2- and 3- substituted indoles with boron trifluoride-diethyl ether catalysis were carried out at low temperatures (0–25°C). Thermally unstable cyclobutenes were isolated, mainly in apolar solvents, which isomerized to benzazepines. Possible mechanisms for the cycloaddition and thermal isomerization are discussed. The other compounds isolated were Michael adducts and dihydro-2-oxocarbazoles.

The products obtainable from the reaction of indoles and dimethyl acetylenedicarboxylate (DMAD) depend greatly on the conditions of the reaction and have been investigated extensively by Acheson.² Treatment of indole with DMAD gives many products arising either from initial electrophilic attack at the 3-position to give maleate or fumarate,³ or from cyclisation to a cyclobutene inter-

mediate followed by ring opening to a benzazepine⁴ and subsequent reactions. In methanol, 1- and 2-methylindoles yield the corresponding fumarates³ while 1-methylindole with DMAD in anhydrous acetonitrile also gives benzazepine and carbazole-1,2,3,4-tetracarboxylate.^{3,4} The latter was the major isolated product from the reaction of indole and DMAD without solvent.⁵ In aqueous methanol 1-methylindoles possessing a tri-, tetra-, or penta-methylene chain bridge between the 2,3-positions yielded a variety of lactones.^{6,7,8} When the reaction was carried out in aqueous acetonitrile, low yields of cyclobutene were found in some cases.⁹ Reaction of DMAD with 1-, 2-, and 3-alkyl substituted indoles in acetic acid gave the corresponding dihydrocarbazoles as the only isolated products in 15 to 25% yields.¹⁰ When the reaction was carried out with 1-methyl-2-ethoxyindole, it was suggested that the DMAD attacks the indole at the 3-position to form a dipolar adduct which undergoes a ring closure to give a cyclobutene derivative that collapses into benzazepine.¹¹ Cyclobutenes