



Ministerio de Cultura y Educación  
Universidad Nacional de San Luis  
Facultad de Química Bioquímica y Farmacia  
Departamento: Química  
Área: Qca General e Inorgánica

(Programa del año 2015)

### I - Oferta Académica

Materia	Carrera	Plan	Año	Período
(OPTATIVA I(L.B.11/10)) INTRODUCCIÓN A LA QUÍMICA COMPUTACIONAL Y MODELADO MOLECULAR	LIC. EN BIOQUÍMICA	11/10	2015	2° cuatrimestre

### II - Equipo Docente

Docente	Función	Cargo	Dedicación
SUVIRE, FERNANDO DANIEL	Prof. Responsable	P.Asoc Exc	40 Hs
RODRIGUEZ, ANA MARIA	Prof. Co-Responsable	P.Tit. Exc	40 Hs
BOMBASARO, JOSE ABEL	Responsable de Práctico	JTP Exc	40 Hs
GARIBOTTO, FRANCISCO MATIAS	Responsable de Práctico	JTP Exc	40 Hs

### III - Características del Curso

Credito Horario Semanal				
Teórico/Práctico	Teóricas	Prácticas de Aula	Práct. de lab/ camp/ Resid/ PIP, etc.	Total
5 Hs	Hs	Hs	Hs	5 Hs

Tipificación	Periodo
C - Teoría con prácticas de aula	2° Cuatrimestre

Duración			
Desde	Hasta	Cantidad de Semanas	Cantidad de Horas
18/08/2015	06/11/2015	12	60

### IV - Fundamentación

#### LA QUÍMICA COMPUTACIONAL

La química computacional es una rama de la química que utiliza computadoras para ayudar a resolver problemas químicos. Utiliza los resultados de la química teórica, incorporados en algún software para calcular las estructuras y las propiedades de moléculas y cuerpos sólidos. Mientras sus resultados normalmente complementan la información obtenida en experimentos químicos, pueden en algunos casos, predecir fenómenos químicos no observados a la fecha. La química computacional es ampliamente utilizada en el diseño de nuevos fármacos y materiales.

Los métodos empleados cubren situaciones estáticas y dinámicas. En todos los casos, el tiempo de cálculo aumenta rápidamente a medida que el tamaño del sistema estudiado crece. Este sistema puede ser una simple molécula, un grupo de éstas, un cuerpo sólido o contenido en un solvente. Estos métodos, por lo tanto, se basan en teorías que van desde la alta precisión, pero apropiados para pequeños sistemas, o las buenas aproximaciones, pero apropiadas para grandes sistemas. Los métodos más precisos son llamados métodos ab initio, los cuales están basados totalmente en la teoría de los primeros principios. Los menos precisos son llamados semi-empíricos, debido a que son obtenidos de resultados experimentales, a menudo de átomos o moléculas relacionadas, se usan en conjunto a la teoría.

## ASPECTOS QUE INCLUYE

- El modelado molecular
- Los métodos computacionales
- El diseño molecular asistido por ordenador
- Las bases de datos químicas
- El diseño de síntesis orgánica
- La búsqueda de datos en bases químicas

## APLICACIONES

La química computacional se puede aplicar a:

- La representación computacional de estructuras tales como los átomos y las moléculas.
- El almacenamiento, estructuración y búsqueda de información sobre entidades químicas.
- La identificación de pautas, tendencias y relaciones entre las diferentes estructuras químicas y sus propiedades.
- El estudio de estructuras basadas en la simulación de campos de fuerzas.
- Los modelos para favorecer una síntesis eficiente de compuestos.
- El diseño de moléculas que interactúen entre ellas, sobre todo para el diseño de fármacos.

## EL MODELADO MOLECULAR

El modelado molecular o simulación molecular es un término general que engloba métodos teóricos y técnicas computacionales para modelar, imitar y predecir el comportamiento de moléculas. Las técnicas y métodos utilizados se encuentran en un amplio rango de campos de la física (termodinámica, mecánica clásica, mecánica estadística, mecánica cuántica, física matemática y ciencia de materiales), la química computacional y la bioquímica para el estudio de sistemas moleculares que abarcan desde pequeños sistemas químicos a grandes moléculas biológicas y materiales cristalinos. Los cálculos más simples pueden ser realizados a mano, pero inevitablemente se requieren computadoras para realizar el modelado molecular de cualquier sistema medianamente complicado. La característica particular de las técnicas de modelado es la descripción a nivel atómico de los sistemas moleculares; el menor nivel de información es por átomos individuales (o un pequeño grupo de átomos).

La simulación de sistemas moleculares puede realizarse mediante métodos clásicos o cuánticos. Los métodos de modelado molecular son usados rutinariamente en la actualidad para investigar la estructura, dinámica y termodinámica de sistemas inorgánicos, biológicos y poliméricos. Los tipos de actividad biológica que han sido investigados usando modelado molecular incluyen plegamiento proteico, catálisis enzimática, estabilidad de proteínas, cambios conformacionales asociados con la función biomolecular, y reconocimiento molecular de proteínas, ADN, y complejos de membranas.

## V - Objetivos / Resultados de Aprendizaje

### OBJETIVO GENERAL

- Familiarizar al alumno con metodologías modernas de la química computacional.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Al finalizar el curso el alumno podrá:

- Describir un sistema molecular sobre un software de visualización.
- Efectuar operaciones de simulación computacional (minimizaciones, análisis conformacional, etc.).
- Obtener información de propiedades moleculares.
- Simular y comparar propiedades espectroscópicas de sistemas moleculares.

## VI - Contenidos

### TEMA I. BASES MOLECULARES

#### I.1. GEOMETRÍA MOLECULAR

Representación 2D/3D. Las moléculas consideradas como estructuras 2D. La forma tridimensional de una molécula. Las representaciones 2D y 3D. Fragmentos moleculares para construir moléculas

#### I.2. CONFÓRMEROS

Una molécula es una entidad flexible. Definición de conformación. Ejemplo de conformaciones de una molécula. La conformación bioactiva.

### I.3. ÁNGULOS DE TORSIÓN

Interconversión entre conformeros. ¿Cómo ocurren las interconversiones? Definición de los conformeros de una molécula. Monitoreo de un ángulo de torsión. Proyecciones de Newman. Convención del signo de un ángulo de torsión. Las conformaciones en un anillo.

### I.4. COMPLEJIDAD CONFORMACIONAL

Moléculas rígidas y flexibles. Codeína y fenoxedil. Monitoreo de combinaciones de ángulos de torsión. Explosión conformacional.

### I.5 POBLACIÓN DE CONFÓRMEROS

Mezclas de conformeros. Tasa de conformeros y población.

## TEMA II. PROPIEDADES MOLECULARES

### II.1 INTRODUCCIÓN

Propiedades de una molécula. Promedio de una propiedad conformacional dependiente. Importancia de las geometrías moleculares 3D

### II.2 PROPIEDADES BIOLÓGICAS

Propiedades biológicas de las proteínas. Propiedades biológicas de analgésicos quirales.

### II.3 PROPIEDADES FÍSICAS

Propiedades físicas. Cálculo de otras propiedades físicas.

### II.4 PROPIEDADES QUÍMICAS

Propiedades químicas. Enolización de esteroides cetó-3. Estabilidad relativa de los isómeros. Estabilidad relativa de los dos isómeros de trans-octalina. La preferencia geométrica explica la enolización. Reactividad de halogenuros de alquilo. El mecanismo SN2. El mecanismo de eliminación E2. Geometrías moleculares y propiedades químicas.

## TEMA III. ESTEREOQUÍMICA

### III.1 INTRODUCCIÓN

Introducción a la Estereoquímica. Longitud de Enlace. Multiplicidad de los Enlaces.

Tamaño atómico. Electronegatividad. Hibridación. Ángulos de enlace. Efecto Thorpe-Ingold. Ángulos torsionales. Convención del signo del ángulo torsional.

### III.2 QUIRALIDAD

Quiralidad. Rotación óptica. Nomenclatura. El orden de prioridad. Ejemplos de asignación. Proyecciones de Newman y Fischer. Quiralidad D/L y eritro/treo

Otros ejemplos de moléculas quirales.

### III.3 DOBLES ENLACES

Estereoquímica cis/trans y E/Z. Conformaciones cis/trans y nomenclatura de las caras de los dobles enlaces.

### III.4 ANILLOS

Anillos. Conformaciones. Orientaciones axiales y ecuatoriales.

### III.5 SIMETRÍA

Operaciones de simetría. Simetría C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> y sigma. Inversión y reflexión rotatoria.

## TEMA IV. ENERGÍAS MOLECULARES

### IV.1 INTRODUCCIÓN

Energía interna de una molécula. Energía interna asociada a una conformación. Estado de transición. Superficie potencial. Cinética y termodinámica.

### IV.2 TERMODINÁMICA

Poblaciones de conformeros. Ecuación de Boltzmann. Análisis de Boltzmann a una población de dos y tres conformeros. Ejemplos.

### IV.3 CINÉTICA

Cinética. Ecuación y gráfico de Arrhenius. Barreras torsionales, ejemplos.

### IV.4 MODELADO MOLECULAR

El modelado molecular. Ejemplo de control cinético o termodinámico. Interconversión. Estado de transición. Modificación de las poblaciones de conformeros. Repulsiones más importantes. Energías moleculares claves en el modelado molecular.

### IV.5 MODELADO EN DISEÑO DE FÁRMACOS

Modelado molecular en diseño de fármacos. La importancia de las energías. Análisis conformacional. Conformero preferente. Ejemplos.

### IV.6 EL CÁLCULO DE LAS ENERGÍAS

La necesidad de herramientas para calcular la fuerza. Métodos para calcular la fuerza.

#### IV.7 MECÁNICA CUÁNTICA

Cálculo de las energías en la ecuación de Schrödinger. Ab initio y cálculos semi-empíricos. La teoría del funcional de la densidad. La elección del método.

#### IV.8 MECÁNICA MOLECULAR

Mecánica molecular. Campo de fuerza. Componentes del campo de fuerza. Longitud del enlace. Aportes del stretching. Ejemplos. Ángulos de enlace. Contribuciones de la flexión. Ejemplos. Ángulos de torsión. Contribuciones por la torsión. Ejemplos. Interacciones de Van der Waals. Ejemplos. Contribuciones electrostáticas dipolares. Ejemplos. Contribuciones de energía por enlace de hidrógeno. Ejemplos. La energía total. Principales campos de fuerza. Energías relativas.

### TEMA V. ANÁLISIS CONFORMACIONAL

#### V.1 INTRODUCCIÓN

Geometrías, energías y análisis conformacional. Perfil energético. La información global. Definición de análisis conformacional.

#### V.2 SUPERFICIE POTENCIAL

La superficie potencial conformacional para una y dos rotaciones. El perfil energético. Formas especiales. Interconversión entre conformeros. Barreras de energía. Rutas de interconversión.

#### V.3 ANÁLISIS CONFORMACIONAL

Principios del análisis conformacional. Escaneo sistemático de las superficies de potencial. Facilitando la búsqueda conformacional. Trabajar con un conjunto de conformeros representativos. Ejemplos. Familias representativas. Tratamientos de la minimización. Análisis de fragmentos elementales. Generación de conformeros representativos. Resultados del análisis conformacional.

#### V.4 MINIMIZACIONES

Definición de la minimización de un conformero. Geometrías mejoradas y buenas energías. ¿Cómo funciona la minimización? Métodos de minimización. Variables y tiempo.

#### V.5 EJEMPLOS DE MINIMIZACIÓN

Minimización según los grados de libertad. Estiramiento, flexión y torsión. Minimización tomando en cuenta las fuerzas de Van der Waals, los componentes electrostáticos y enlaces de hidrógeno. Ejemplo. Distribución de la energía tensional.

#### V.6 ANÁLISIS CONFORMACIONAL EN EL DISEÑO DE FÁRMACOS

El análisis conformacional en el diseño de fármacos. Energía de la forma bioactiva. La geometría de la conformación bioactiva. Errores comunes cometidos con la minimización.

### TEMA VI. ALGUNOS EJEMPLOS EN EL ANÁLISIS 3D

#### VI.1 ANÁLISIS MORFOLÓGICO

Etano. N- butano. 1-buteno. Butadieno. Amida. Ciclohexano.

#### VI.2 SISTEMAS CONJUGADOS

Butadieno. Pentenona. Dipirrol. Bifenilo. Atropoisomería de bifenilos. Binaftilo.

#### VI.3 SISTEMAS AROMÁTICOS

La planaridad de sistemas poliaromáticos. Naftaleno distorsionado. Bencenos poliaromáticos. Adición consecutiva de anillos.

#### VI.4 SISTEMAS CÍCLICOS

¿Por qué los sustituyentes prefieren ser ecuatoriales? Ciclohexanos mono y di sustituidos. Ejemplos.

#### VI.5 OTROS SISTEMAS

Decalinas. Ejemplos. Interacciones entre anillos aromáticos. Generalización de posibles interacciones. Geometría de los grupos ester y amida.

## VII - Plan de Trabajos Prácticos

#### PRÁCTICO N° 1:

Construcción de modelos. Visualización. Propiedades. Ejercicios de aplicación.

#### PRÁCTICO N° 2:

Construcción de péptidos. Visualización. Ejercicios de aplicación.

**PRÁCTICO N° 3:**

Superficie de potencial molecular. Ejercicios de aplicación.

**PRÁCTICO N° 4:**

Reactividad molecular I. Teoría de los orbitales de frontera. Ejercicios de aplicación.

**PRÁCTICO N° 5:**

Reactividad molecular II. Interacciones HOMO – LUMO. Ejercicios de aplicación.

**PRÁCTICO N° 6:**

Análisis conformacional. Ejercicios de aplicación.

**PRÁCTICO N° 7:**

Comparación de estructuras. Ejercicios de aplicación.

**PRÁCTICO N° 8:**

Análisis espectroscópicos. Ejercicios de aplicación.

**PRÁCTICO N° 9:**

Relaciones entre estructura y propiedades. Relación entre pKa y potencial electrostático molecular. Ejercicios de aplicación.

## **VIII - Regimen de Aprobación**

Para aprobar el Curso se deberá cumplir con los siguientes requisitos:

A- La asistencia a clases teórico/prácticas no inferior al 80%

B- La aprobación de los prácticos se realizará mediante la confección de informes.

C- Evaluación: el alumno rendirá una evaluación final cuando haya aprobado el 100% de los trabajos prácticos.

## **IX - Bibliografía Básica**

- [1] • Practical Aspects of Computational Chemistry I. Jerzy Leszczynski y Manoj K. Shukla. Ed. Springer Science. 2012. ISBN 978-94-007-0918-8. DOI 10.1007/978-94-007-0919-5.
- [2] • Practical Aspects of Computational Chemistry II. Jerzy Leszczynski y Manoj K. Shukla. Ed. Springer Science. 2012. ISBN 978-94-007-0922-5. DOI 10.1007/978-94-007-0923-2.
- [3] • Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery. Patrick Bultinck, Hans De Winter, Wilfried Langenaeker y Jan P. Tollenaere. Ed. MARCEDL EKKEIRNC. 2004. ISBN: 0-8247-4774-7.
- [4] • Introduction to Computational Chemistry. Second Edition. Frank Jensen. Ed. John Wiley & Sons Ltd. 2007.
- [5] • Computational Chemistry Using the PC. 3ra ed. Donald W. Rogers. Ed. Wiley – Interscience. 2003.
- [6] • Guidebook on Molecular Modeling in Drug Design. N. Claude Cohen, Peter Gund, Roderick E. Hubbard. Ed. Academic Press, Inc. 1996.
- [7] • Spartan Physical Chemistry Edition. Tutorial and Activities. Ed. Wavefunction, Inc. 2005. ISBN 1-890661-31-7.
- [8] • Fundamental Principles of Molecular Modeling. Jan C. A. Boeyens, Werner Gans, Anton Amann, Jan C. A. Boeyens. Ed. Springer US. 1996. ISBN 978-1-4899-0214-6. DOI 10.1007/978-1-4899-0212-2.
- [9] • The Molecular Modeling Workbook of Organic Chemistry. Warren J Hehre. Ed. Wavefunction. 1998.
- [10] • Molecular Modeling Basics. Jan H. Jensen. CRC Press Taylor & Francis Group. 2010

## **X - Bibliografía Complementaria**

- [1] • Fundamentals of Molecular Similarity. Ramon Carbó-Dorca, Xavier Girones, and Paul G. Mezey. Ed. Springer Science. 2001. ISBN 978-1-4419-3344-7. DOI 10.1007/978-1-4757-3273-3.
- [2] • Molecular Modeling and Simulation. An Interdisciplinary Guide. 2nd edition. Tamar Schlick. Ed. Springer Science. 2010. ISBN 978-1-4419-6350-5 DOI 10.1007/978-1-4419-6351-2.
- [3] • Molecular Modeling and Prediction of Bioactivity. James P. Snyder, Forrest D. Snyder, Klaus Gundertofte, Flemming Steen Jorgensen. Ed. Springer Science. 2000. ISBN 978-1-4613-6857-1 DOI 10.1007/978-1-4615-4141-7.
- [4] • Hybrid Methods of Molecular Modeling. Andrei I. Tchougréeff. Ed. Springer Science. 2008. ISBN 978-1-4020-8188-0.

- [5] • Computational Chemistry and Molecular Modeling Principles and Applications. K.I. Ramachandran, Gopakumar Deepa, Krishnan Namboori. Ed. Springer Science. 2008. ISBN-13 978-3-540-77302-3 DOI 10.1007/978-3-540-77304-7.
- [6] • Computational Organic Chemistry. Steven M. Bachrach. Ed. Wiley – Interscience. 2007. ISBN 978-0-471-71342-5.

## **XI - Resumen de Objetivos**

Familiarizar al alumno con metodologías modernas de la química computacional.

## **XII - Resumen del Programa**

### **PROGRAMA SINTÉTICO**

Introducción general al concepto de Química Computacional y su implicancia en el desarrollo del conocimiento disciplinar. Caminos de representación del modelo molecular, su representación plana y espacial. Los grados de libertad y las variables geométricas. La molécula como estructura flexible y su variación conformacional. La energía y su relación con la forma molecular. Las propiedades moleculares y su relación con la distribución estereo-electrónica. Aplicación de los conceptos al modelado molecular. Ejemplos.

## **XIII - Imprevistos**

## **XIV - Otros**