

Scuola Segre Del Re – 2024

I concetti fondanti della Chimica: passato, presente e futuro

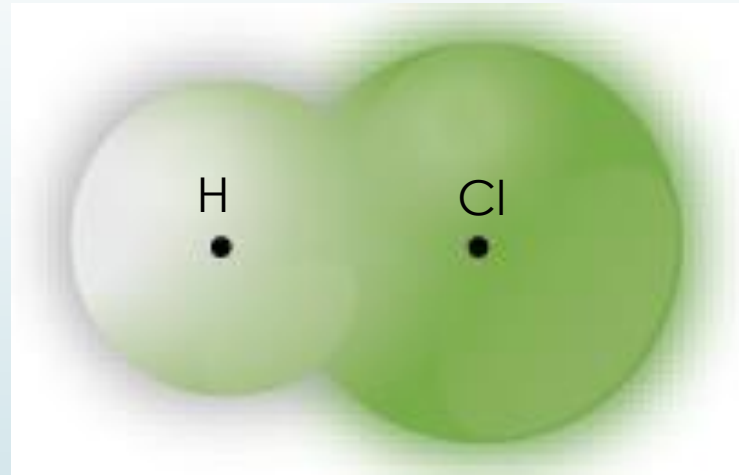
Per un «Meccano» chimico Parte 1

Ugo Cosentino

Università Milano-Bicocca

Abano Terme, 10 – 13 novembre 2024

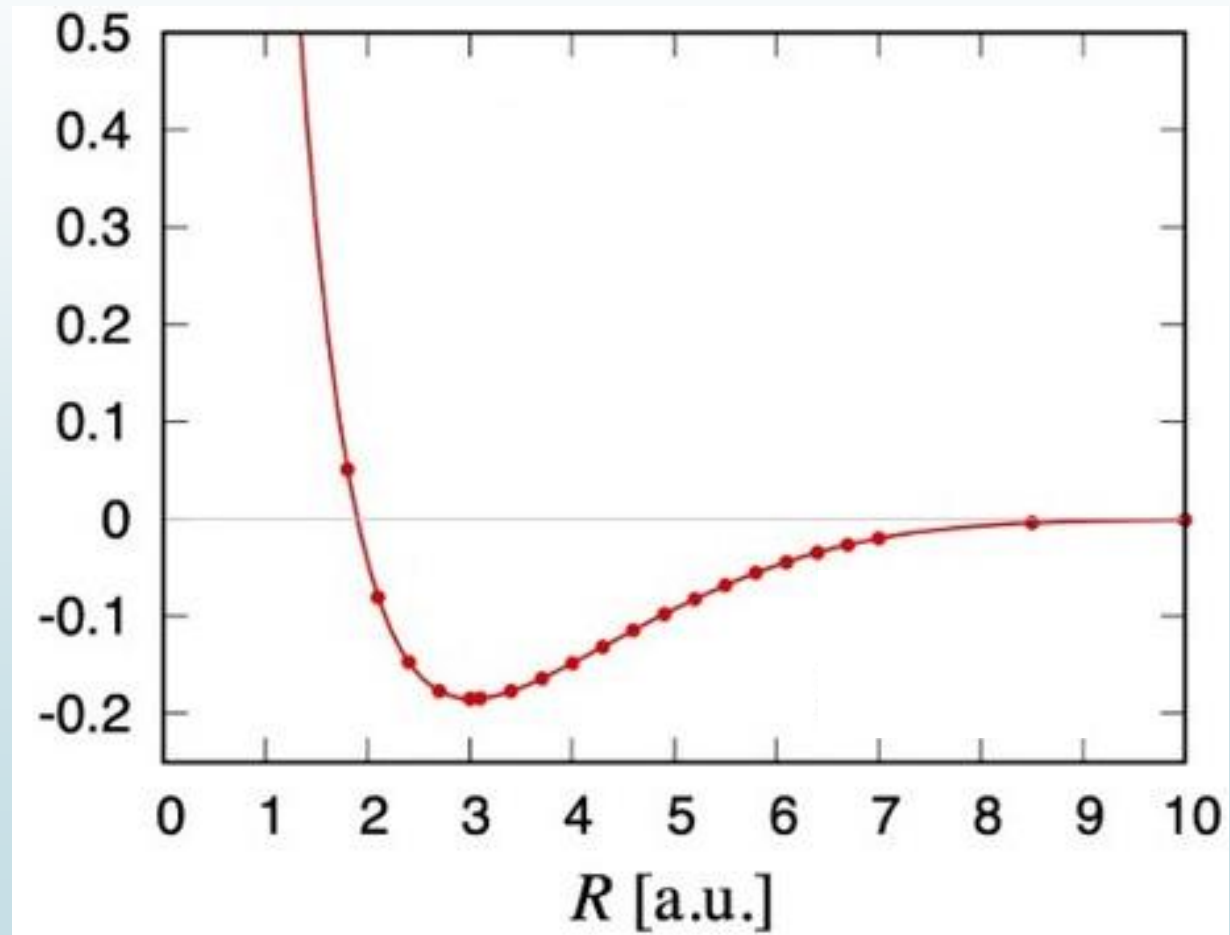
Descrizione *quantomeccanica* di una molecola
nuclei positivi circondati da una **nuvola di elettroni negativi**



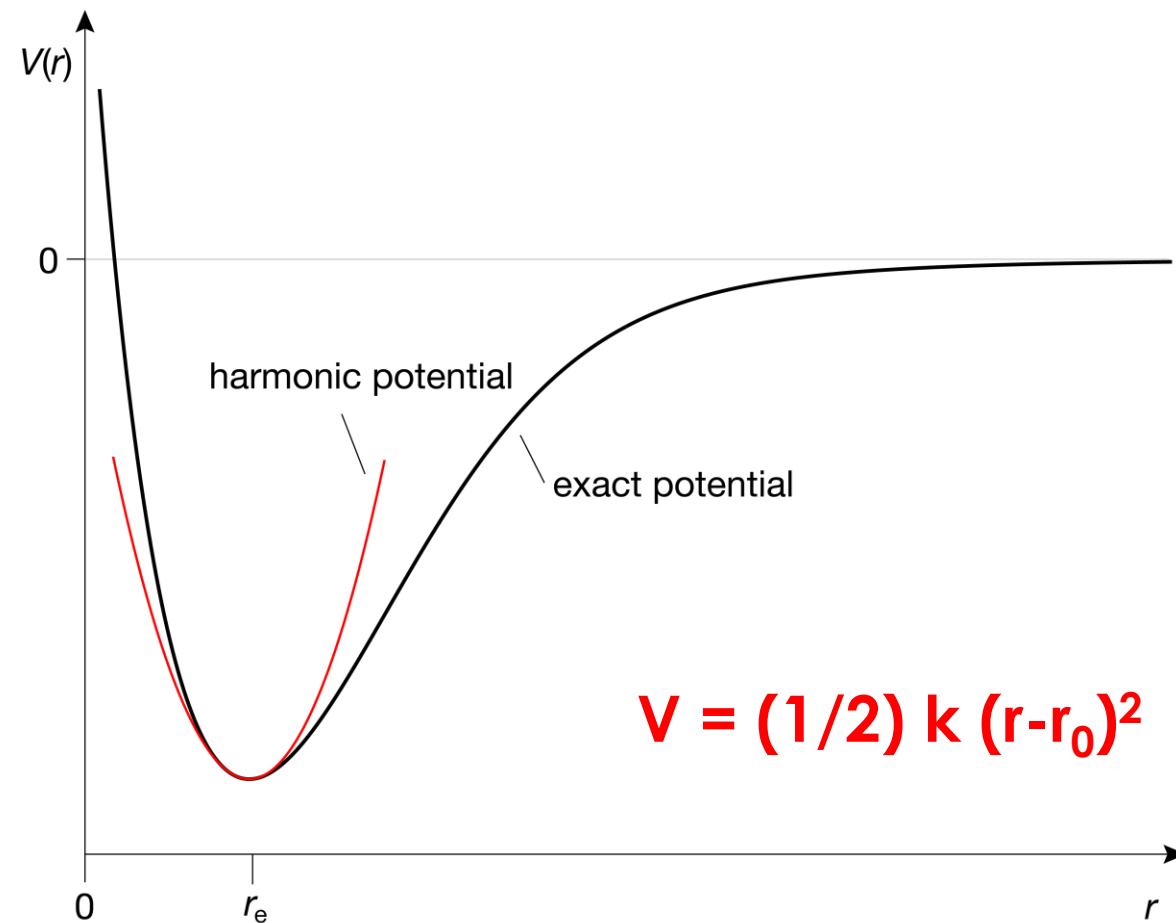
$$\mathbf{H} \Psi (\mathbf{R}_{\text{Nuc}} \mathbf{r}'_{\text{el}}) = \mathbf{E} \Psi (\mathbf{R}_{\text{Nuc}} \mathbf{r}'_{\text{el}})$$

Calcoliamo E_{pot} (V) per differenti valori della distanza R

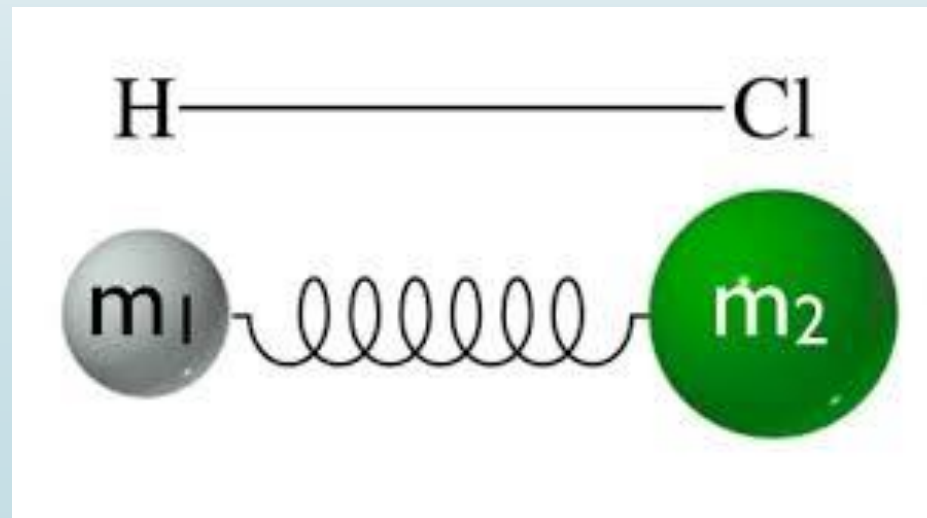
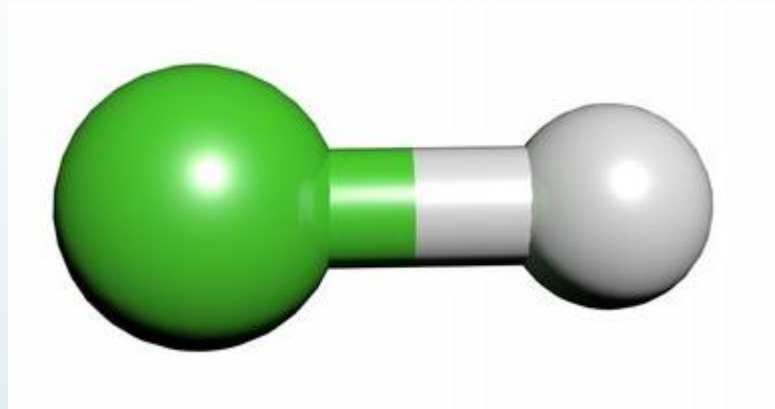
Curva (Superficie) dell'energia potenziale



già a partire dagli anni '30
Approssimazione «armonica» curva di energia potenziale



Descrizione «classica» di una molecola: “**atomi**” tenuti insieme da “**legami**” (molle)



$$V = (1/2) k (r-r_0)^2$$

IL METODO DELLA MECCANICA MOLECOLARE

Descrizione “classica” dei sistemi molecolari

Molecola atomi uniti da molle (legami): legge di Hooke

Elettroni non sono considerati “esplicitamente”

Campo di forze insieme delle:

$$V = (1/2) k (r-r_0)^2$$

Funzioni: forma analitica semplice

Parametri: determinati empiricamente per riprodurre proprietà molecolari, sperimentali o calcolate a livello QM (geometrie, energie conformazionali, frequenze vibrazionali,)

Sviluppati campi di forze diversi per sistemi diversi
(proteine, molecole organiche, zeoliti, argille, etc)

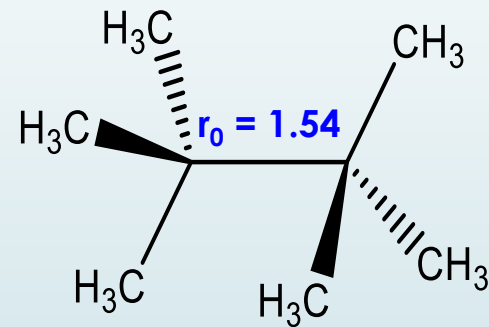
Superficie di energia potenziale

Il campo di forze descrive come varia l'energia al variare della geometria molecolare

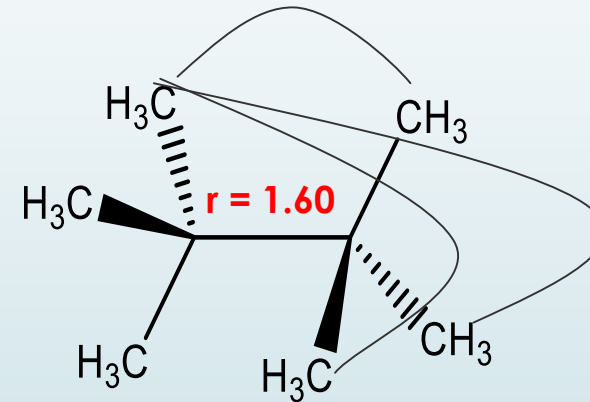
Molecola: descritta in termini di legami, angoli e torsioni

Energia potenziale: energia di deformazione (strain)

- rispetto ai valori “natural” di legami, angoli e torsioni
- Include contributi di non legame (elettrostatico e repulsione-dispersione)



Molecola «ideale»

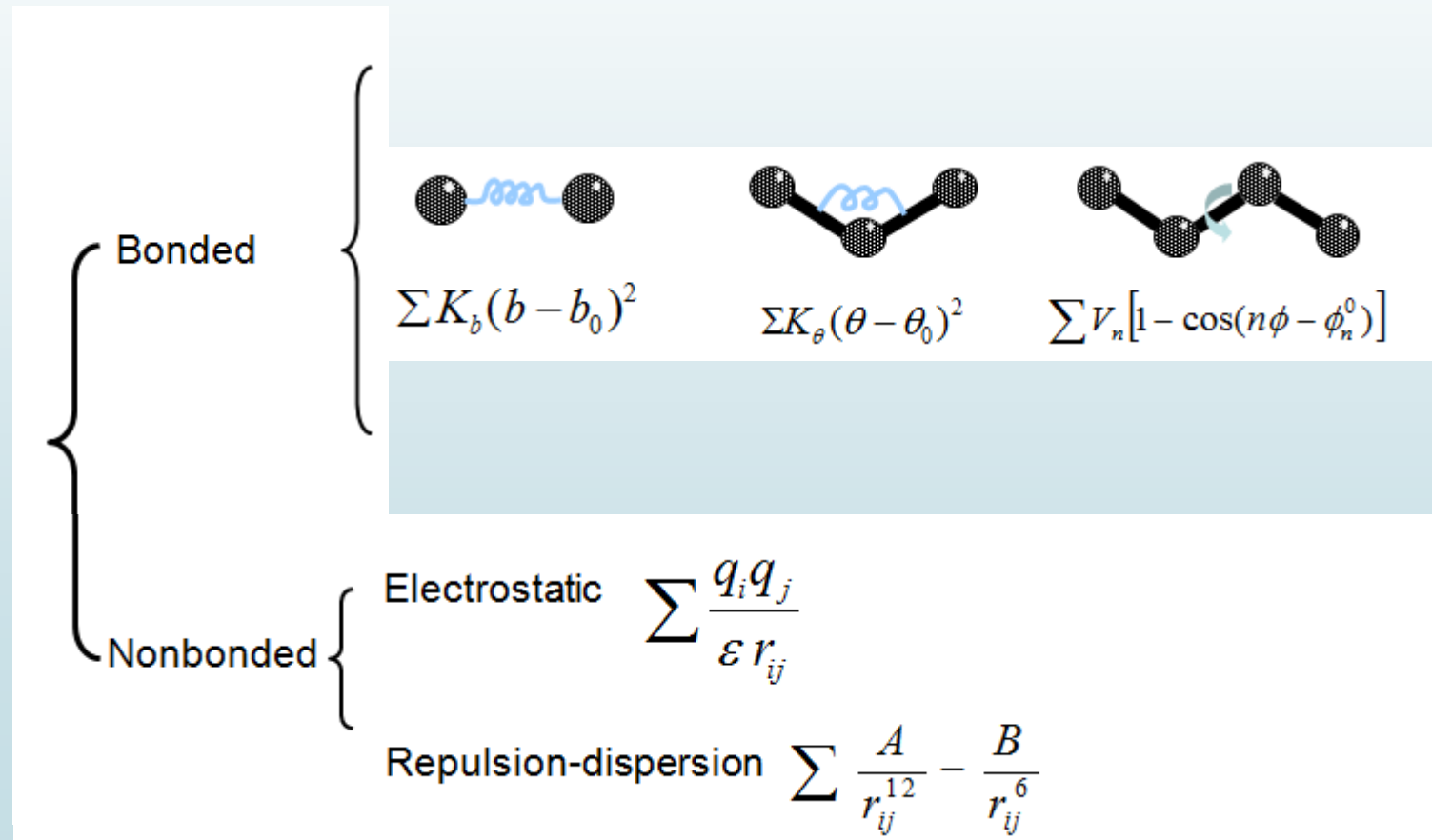


Molecola «reale»

$$V = (1/2) k_{C-C} (1.60 - 1.54)^2$$

$$V_{\text{strain}} = \sum_{i=1}^{\text{legami}} V_{\text{stretching}}(b_i) + \sum_{j=1}^{\text{angoli}} V_{\text{bending}}(\theta_j) + \sum_{k=1}^{\text{torsioni}} V_{\text{torsional}}(\phi_k) +$$

$$+ V_{\text{Van der Waals}} + V_{\text{elettostatico}} + V_{\text{other}}$$



Potenziale di stretching

Potenziale armonico

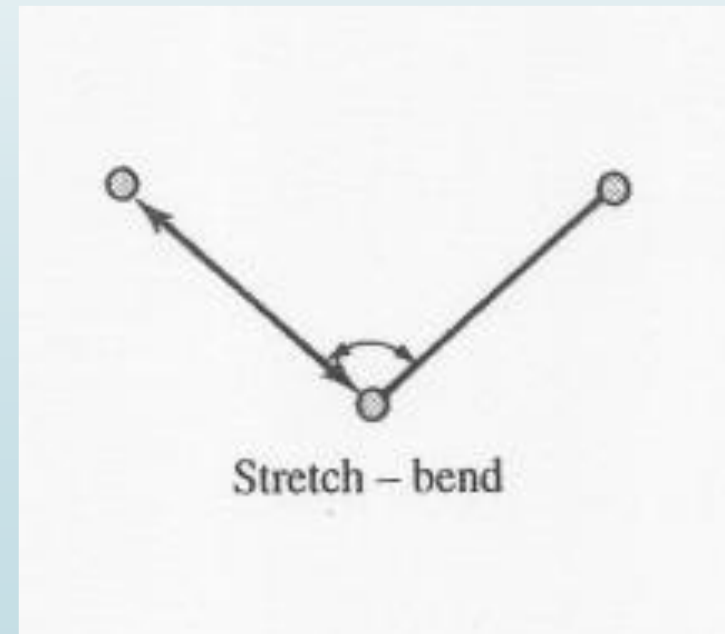
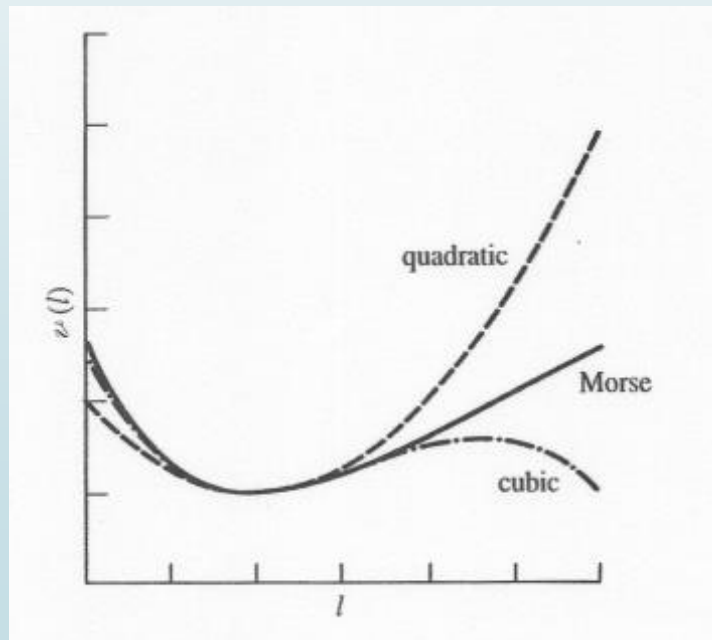
$$V_{\text{str}}(\mathbf{r}) = \frac{1}{2} \mathbf{K}_s (\mathbf{r} - \mathbf{r}_0)^2$$

Effetti anarmonici

$$V_{\text{str}}(\mathbf{r}) = \frac{1}{2} \mathbf{K}_s (\mathbf{r} - \mathbf{r}_0)^2 + \mathbf{K}'_s (\mathbf{r} - \mathbf{r}_0)^3$$

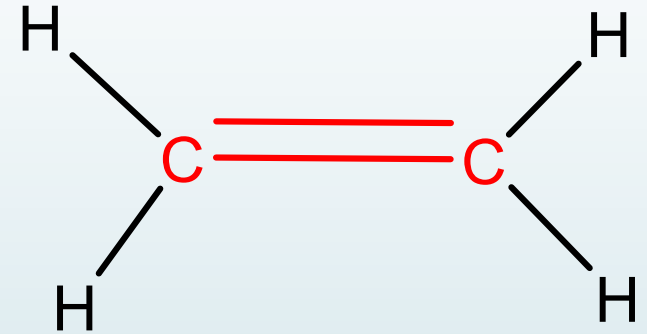
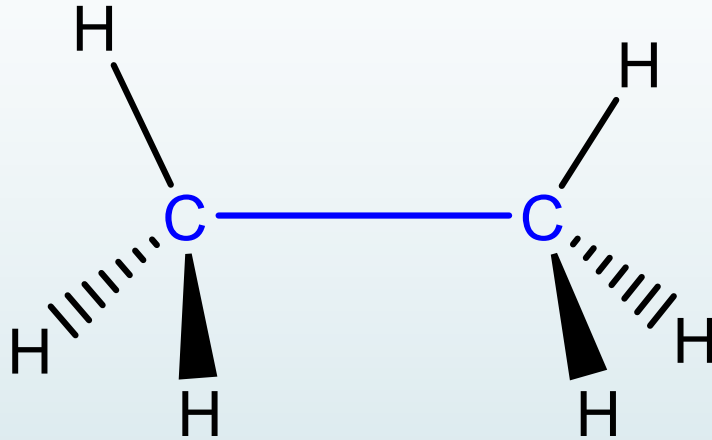
Effetti di accoppiamento

$$V_{\text{str-bend}} = \frac{1}{2} \mathbf{K}_{\text{sb}} (\mathbf{r} - \mathbf{r}_0)(\theta - \theta_0)$$



Distinguere per ogni elemento diverse tipologie di atomi
(in funzione dell'intorno molecolare)

«**Tipo di atomo**»



$$V_{\text{str}} = \frac{1}{2} k_{\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-C}_{\text{sp}^3}} (r - r_{0,\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-C}_{\text{sp}^3}})^2$$

$$V_{\text{str}} = \frac{1}{2} k_{\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-C}_{\text{sp}^2}} (r - r_{0,\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-C}_{\text{sp}^2}})^2$$

Assunzione

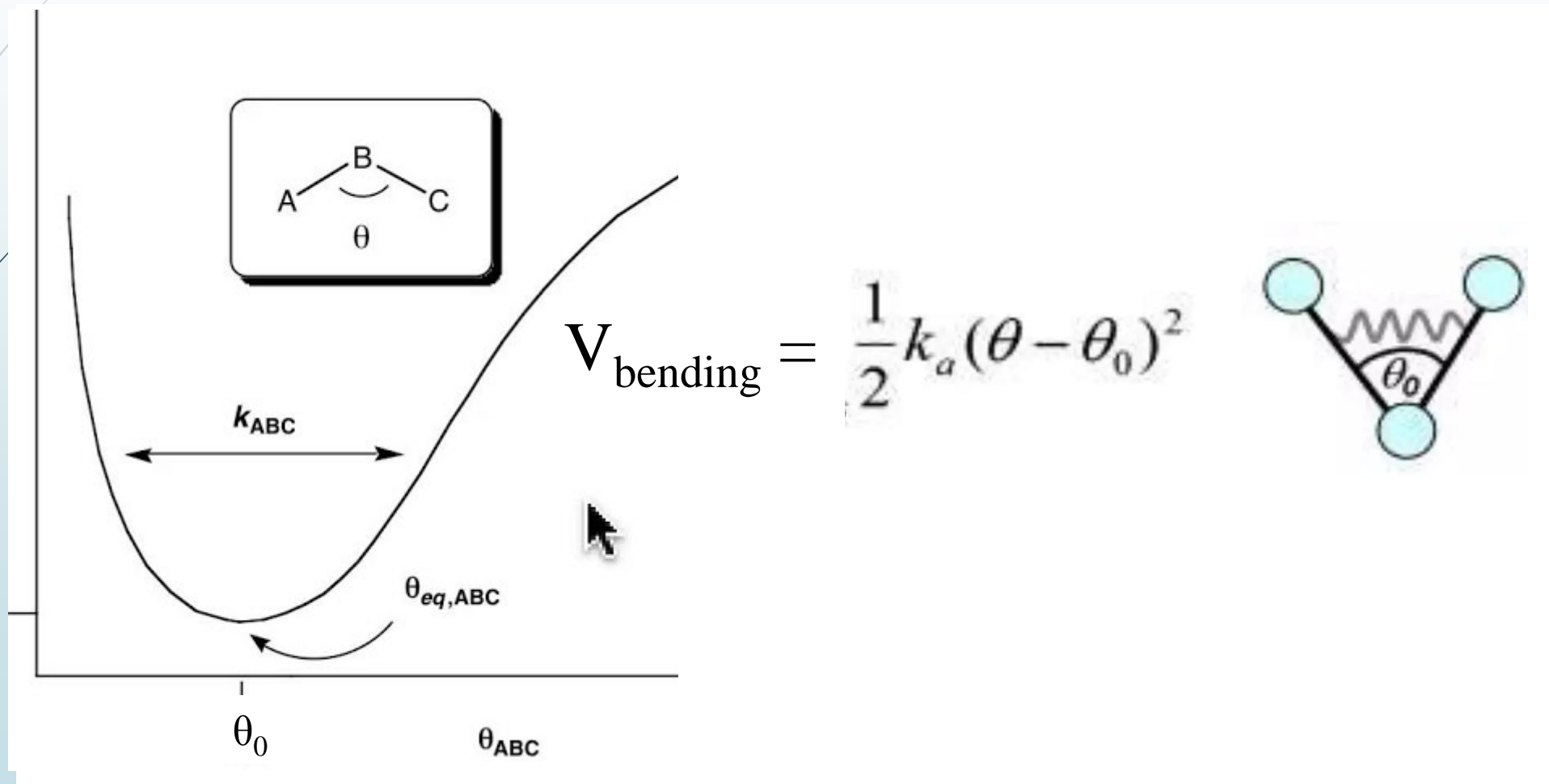
Parametri ottimizzati per un «certo» frammento (es. $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-C}_{\text{sp}^3}$)
sono **trasferibili** per quel frammento da una molecola all'altra

Table 2.1 MM2(91) atom types

Type	Symbol	Description	Type	Symbol	Description
1	C	sp ³ -carbon	28	H	enol or amide
2	C	sp ² -carbon, alkene	48	H	ammonium
3	C	sp ² -carbon, carbonyl, imine	36	D	deuterium
4	C	sp-carbon	20	lp	lone pair
22	C	cyclopropane	15	S	sulfide (R ₂ S)
29	C.	radical	16	S+	sulfonium (R ₃ S ⁺)
30	C+	carbocation	17	S	sulfoxide (R ₂ SO)
38	C	sp ² -carbon, cyclopropene	18	S	sulfone (R ₂ SO ₂)
50	C	sp ² -carbon, aromatic	42	S	sp ² -sulfur, thiophene
56	C	sp ³ -carbon, cyclobutane	11	F	fluoride
57	C	sp ² -carbon, cyclobutene	12	Cl	chloride
58	C	carbonyl, cyclobutanone	13	Br	bromide
67	C	carbonyl, cyclopropanone	14	I	iodide
68	C	carbonyl, ketene	26	B	boron, trigonal
71	C	ketonium carbon	27	B	boron, tetrahedral
8	N	sp ³ -nitrogen	19	Si	silane
9	N	sp ² -nitrogen, amide	25	P	phosphine (R ₃ P)
10	N	sp-nitrogen	60	P	phosphor, pentavalent
37	N	azo or pyridine (-N=)	51	He	helium
39	N+	sp ³ -nitrogen, ammonium (R ₄ N ⁺)	52	Ne	neon
40	N	sp ² -nitrogen, pyrrole	53	Ar	argon
43	N	azoxy (-N=N-O)	54	Kr	krypton
45	N	azide, central atom	55	Xe	xenon
46	N	nitro (-NO ₂)	31	Ge	germanium
72	N	imine, oxime (=N-)	32	Sn	tin
6	O	sp ³ -oxygen	33	Pb	lead (R ₄ Pb)
7	O	sp ² -oxygen, carbonyl	34	Se	selenium
41	O	sp ² -oxygen, furan	35	Te	tellurium
47	O ⁻	carboxylate	59	Mg	magnesium
49	O	epoxy	61	Fe	iron(II)
69	O	amine oxide	62	Fe	iron(III)
70	O	ketonium oxygen	63	Ni	nickel(II)
5	H	hydrogen, except on N or O	64	Ni	nickel(III)
21	H	alcohol (OH)	65	Co	cobalt (II)
23	H	amine (NH)	66	Co	cobalt (III)
24	H	carboxyl (COOH)			

Note that special atom types are defined for carbon atoms involved in small rings, like cyclopropane and cyclobutane. The reason for this will be discussed in Section 2.2.2.

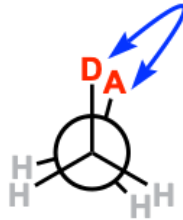
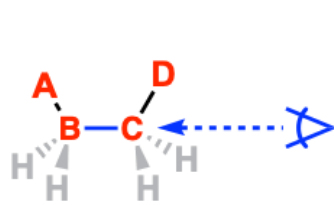
Potenziale di bending: angoli di legame



La rotazione intorno ai legami - Le Torsioni

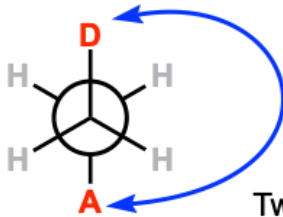
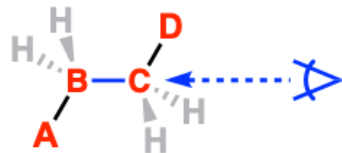
The Dihedral Angle (Torsion Angle)

In a chain of atoms, A-B-C-D, the dihedral angle is the angle observed between A and D when looking along the B-C bond



Dihedral angle: 0°

Two atoms with a dihedral angle of 0° are said to be *syn*-periplanar or (sometimes) *syn*-coplanar



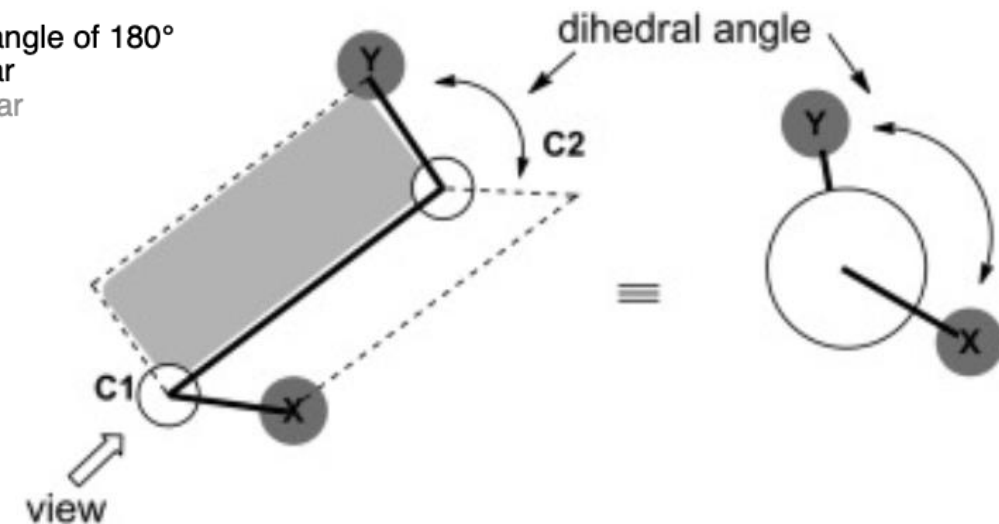
Dihedral angle: 180°

Two atoms with a dihedral angle of 180° are said to be *anti*-periplanar or (sometimes) *anti*-coplanar

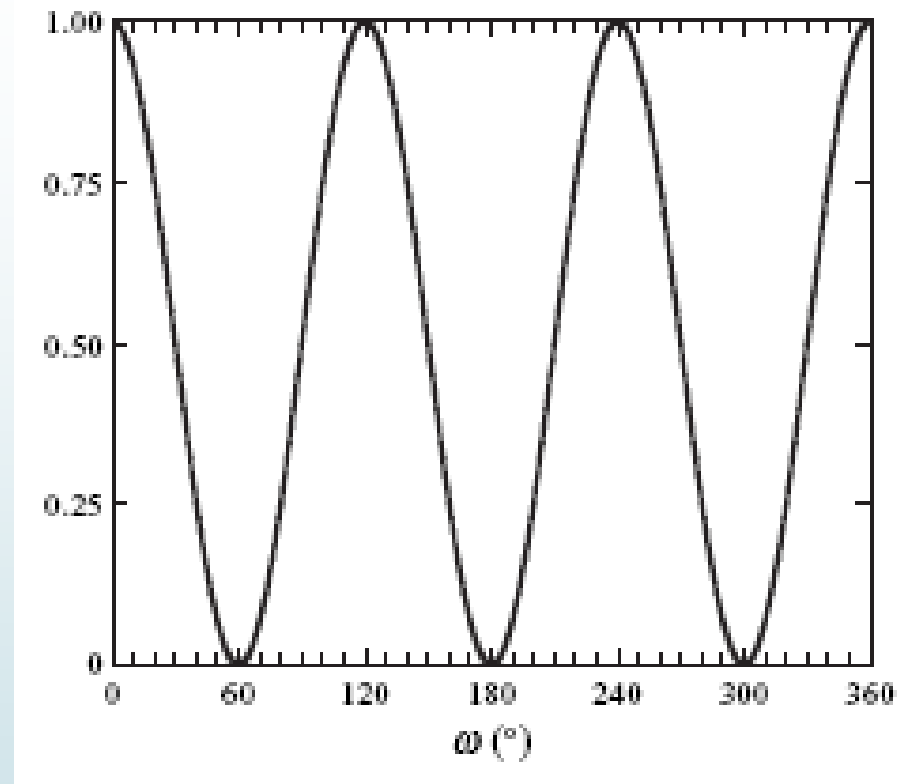
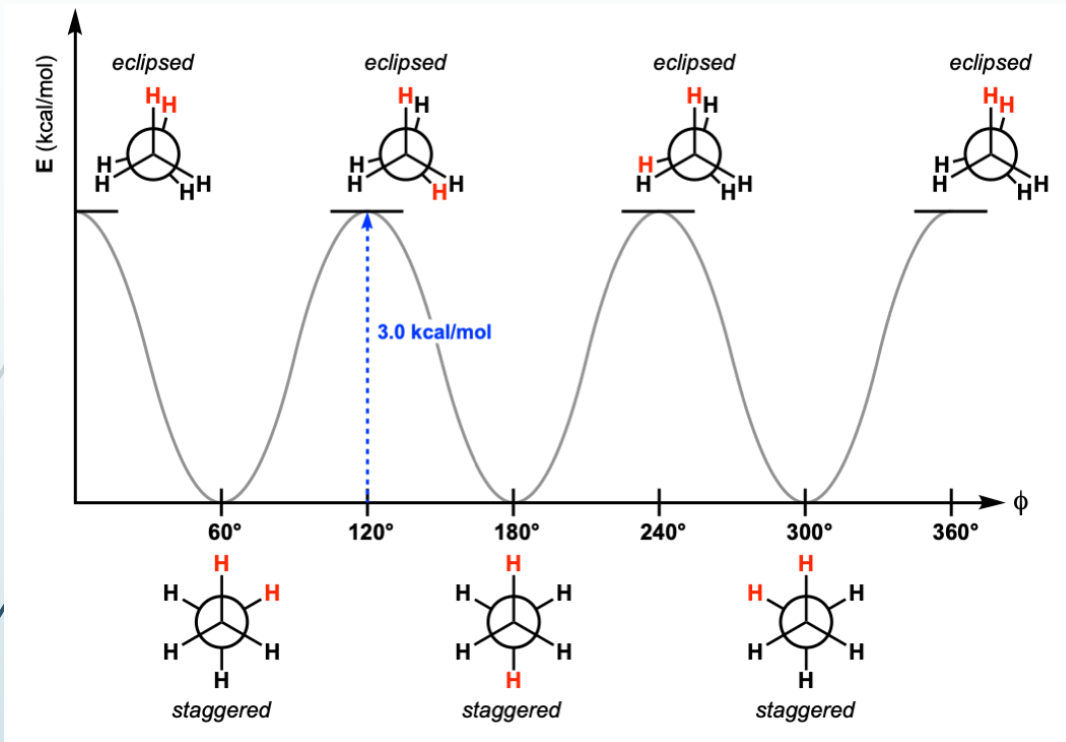
[Eclissato](#)

[Sfalsato](#)

[Rotazione](#)



Potenziale torsionale – es. l'etano



$$V_{\text{tors}} = \frac{1}{2} k_{\text{tor}} [1 + \cos(3\omega)]$$

Funzioni potenziali periodiche

Per un angolo torsionale che coinvolge gli atomi ABCD:

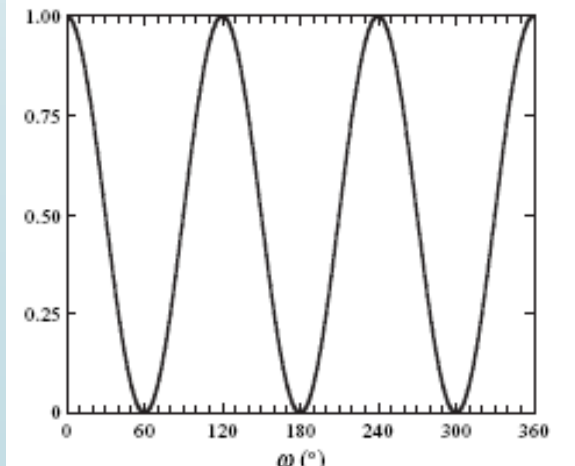
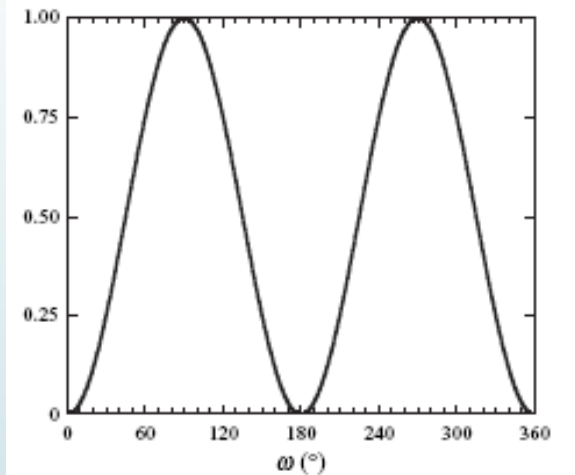
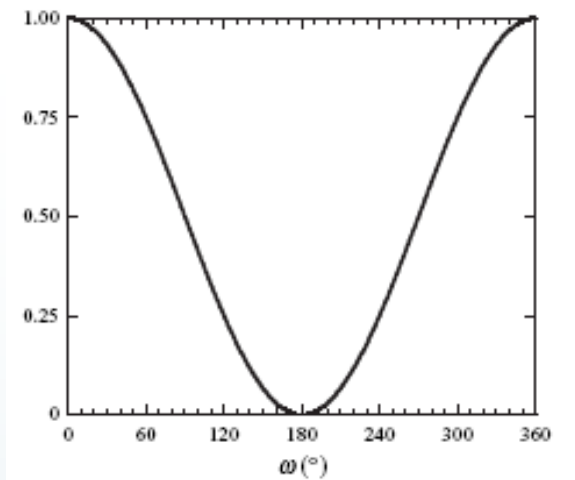
$$V_{\text{tors}} = \frac{1}{2} k_n [1 + \cos(n\omega - \gamma)]$$

$n = 1$ rotazione con periodo 360° ;

$n = 2$ rotazione con periodo 180° ;

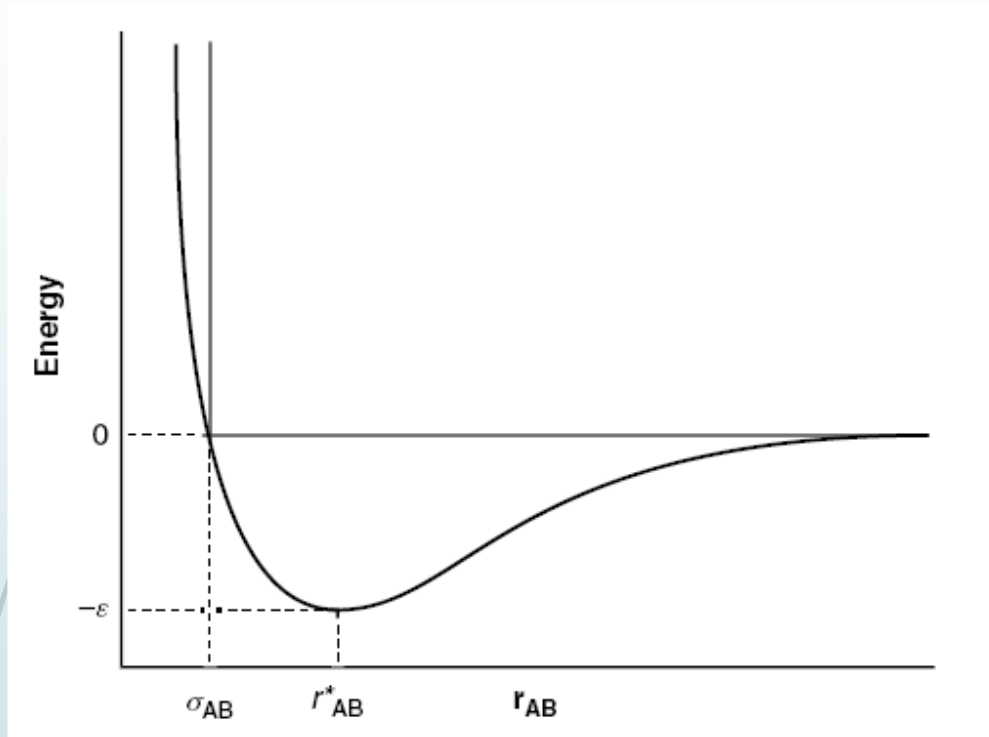
$n = 3$ rotazione con periodo 120° ;

k_n altezza della barriera



Potenziale di non legame – contributo di Van der Waals

Short range



Potenziale di Lennard - Jones

$$V_{ij}^{\text{vdw}} = \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6}$$

Potenziale di Buckingham

$$V_{ij}^{\text{vdw}} = A_{ij}e^{-Br_{ij}} - \frac{C_{ij}}{r_{ij}^6}$$

Potenziale di Lennard - Jones

$$V_{ij}^{\text{vdw}} = 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right]$$

Potenziale di non legame – contributo elettrostatico

Long range

Le cariche atomiche (che NON sono osservabili fisiche) vengono determinate:

- come parametri empirici, per riprodurre dati sperimentali;
- mediante calcolo quantomeccanico (fitting del potenziale elettrostatico molecolare)

$$V_{ij}^{\text{el}} = \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon r_{ij}}$$

Contributo elettrostatico **decade lentamente** (con $1/r_{ij}$): determinante nei processi di riconoscimento molecolare

Meccanica molecolare ... versus ... Meccanica quantistica

Input:

- «Tipo» di atomo
- Connettività molecolare
- Coordinate cartesiane

Input:

- **Elemento** (numero atomico)
- **Carica, molteplicità**
- **Coordinate cartesiane**

Cosa si può studiare?

Sì processi piccole variazioni distribuzione elettronica:

- analisi conformazionale
- interazioni non-covalenti
(riconoscimento molecolare
Interazione farmaco-recettore)

No processi grandi variazioni distribuzione elettronica

Reattività
Spettroscopia
.....

Sì processi con piccole variazioni distribuzione elettronica:

- analisi conformazionale
- interazioni non-covalenti

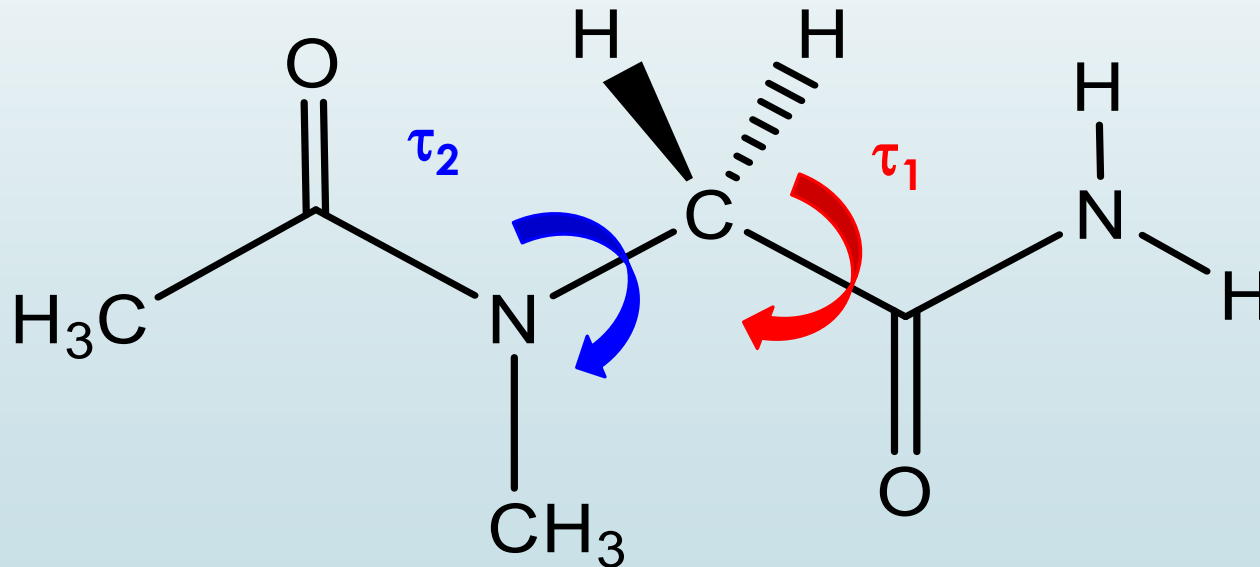
Sì processi con grandi variazioni distribuzione elettronica

Reattività
Spettroscopia
.....

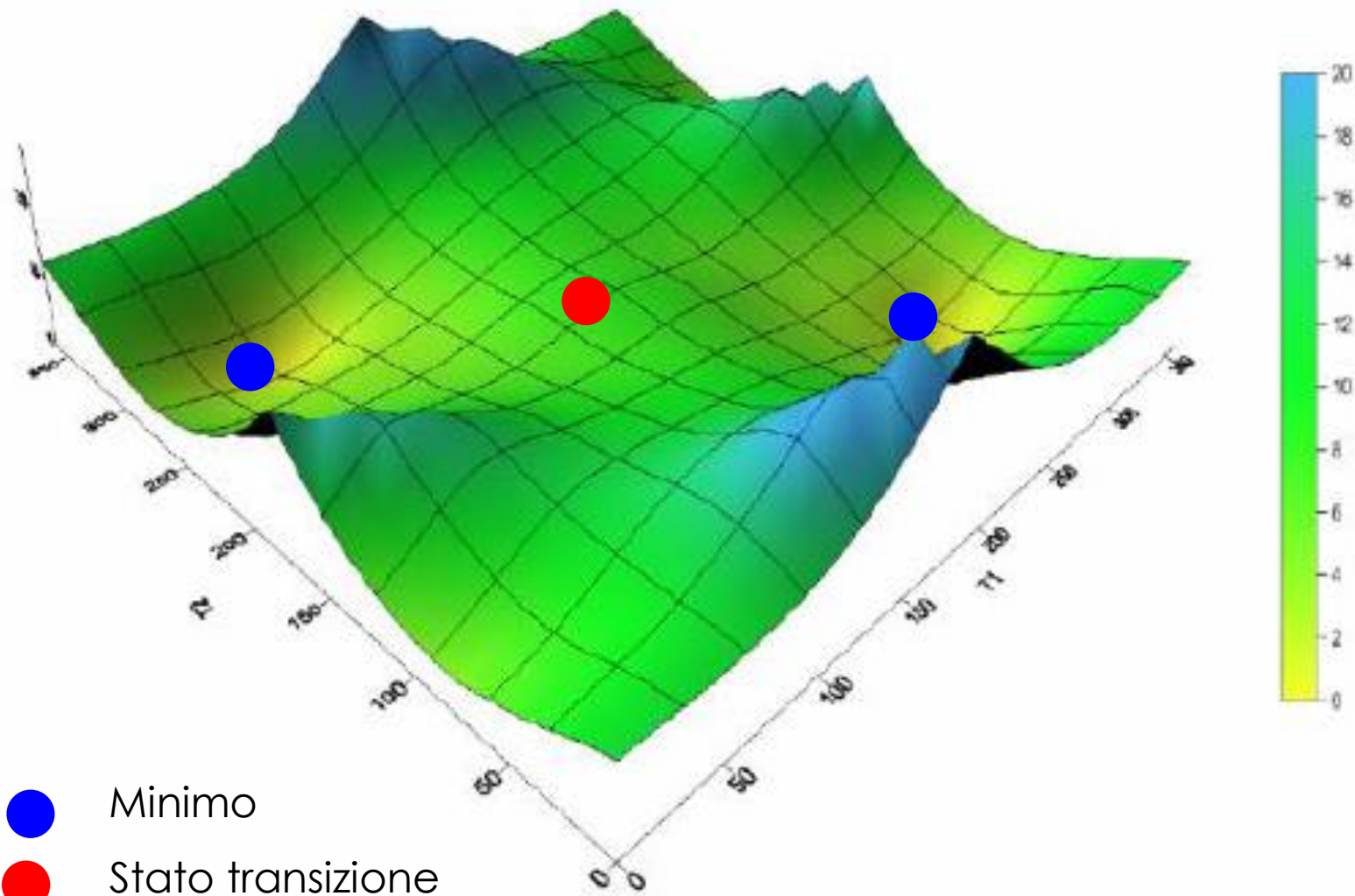
Analisi conformazionale

Variabili più significative: **torsioni**

- basse barriere di interconversione, superabili a T ambiente
- grandi variazioni geometriche (es. folding proteine)



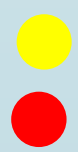
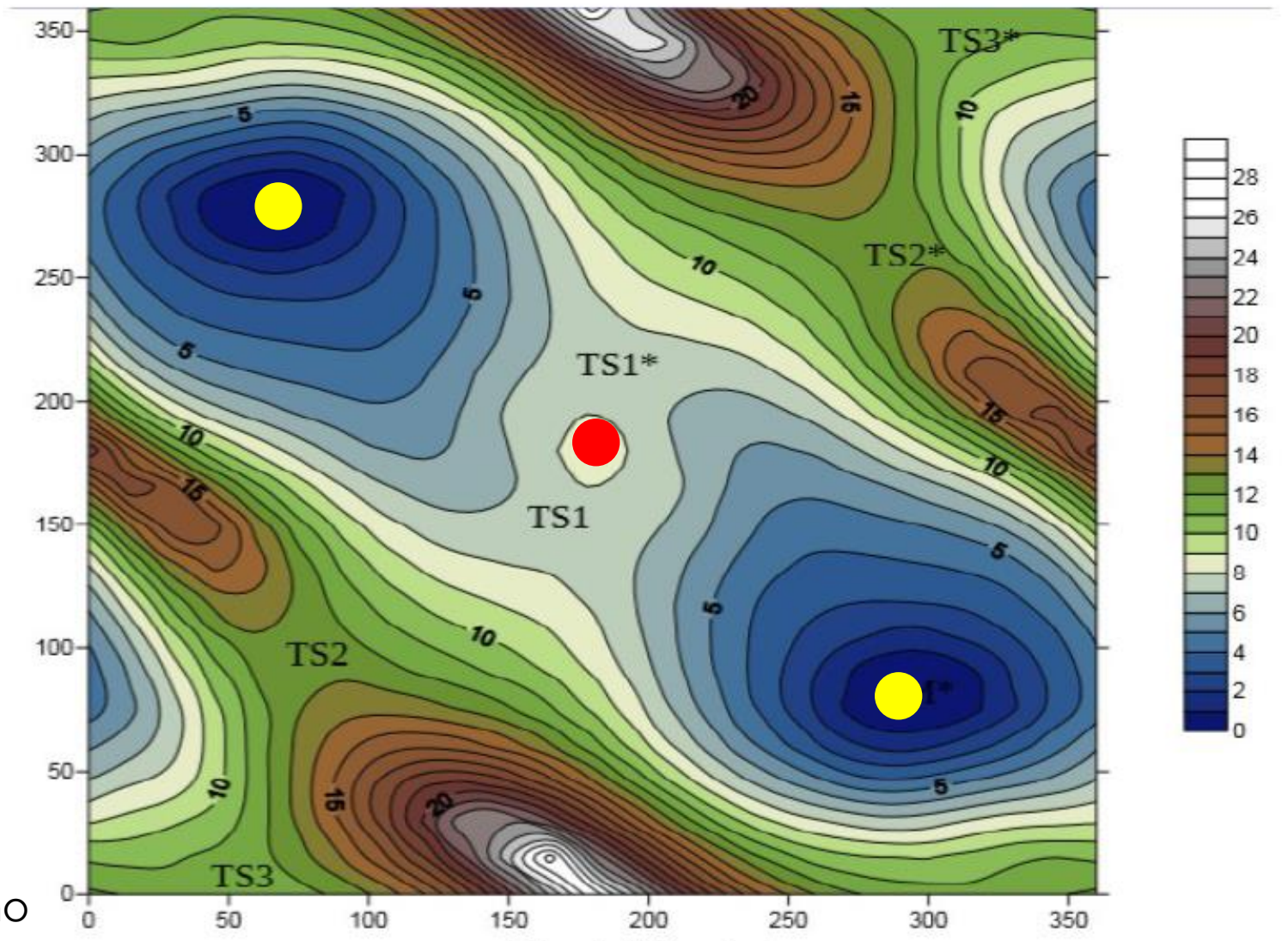
Variazioni sistematiche delle due torsioni



Minimo



Stato transizione

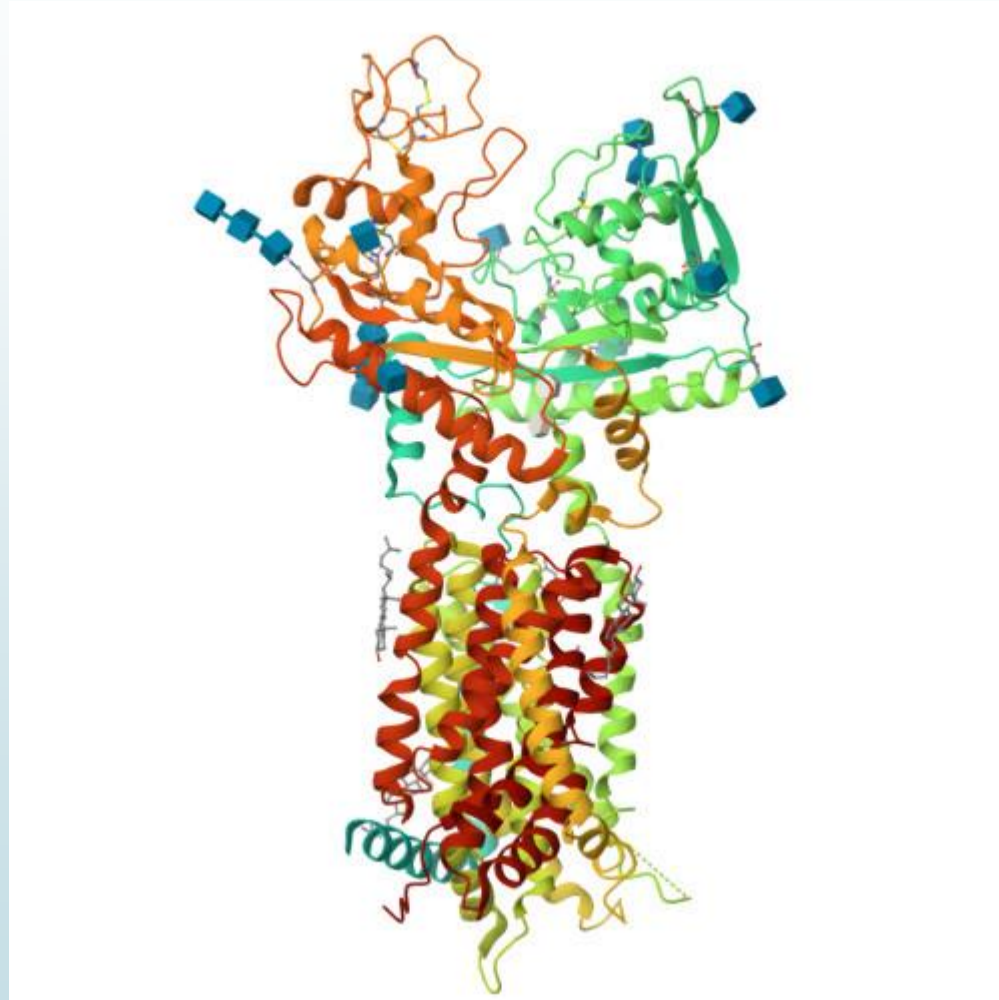


Minimo

Stato transizione

Figura 1 – bidimensionale

Ma non sempre si può essere sistematici



Struttura cristallografica hNPC1L1-Apo



E allora ... Parte 2!