

ANALISIS ESPACIAL DE DENDRIMEROS DE BASE AMINO CON DIFERENTES
LIGANDOS EN PRESENCIA DE AGUA, UTILIZANDO SIMULACIONES DE
DINAMICA MOLECULAR

OSCAR JAVIER LIZARAZO SOLANO

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE INGENIERIAS FISICOQUIMICAS
ESCUELA DE INGENIERIA QUIMICA

2010

OJLS

ANALISIS ESPACIAL DE DENDRIMEROS DE BASE AMINO CON DIFERENTES
LIGANDOS EN PRESENCIA DE AGUA, UTILIZANDO SIMULACIONES DE
DINAMICA MOLECULAR

OSCAR JAVIER LIZARAZO SOLANO

Trabajo de grado para optar al título de Ingeniero Químico

Director:

Dr. Tahir Çagin

Texas A&M University

Revisor:

Dr. Dionisio Laverde

Universidad Industrial de Santander

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE INGENIERIAS FISICOQUIMICAS
ESCUELA DE INGENIERIA QUIMICA

2010

AGRADECIMIENTOS

A Dios por brindarme el placer de vivir y por permitirme la oportunidad de obtener un logro más en mi vida, brindándome los medios y las herramientas necesarias para su consecución.

A mi familia, amigos y allegados por su apoyo, comprensión y cariño en todo momento y bajo cualquier circunstancia.

A la Universidad Industrial de Santander y a su cuerpo docente por la formación y los conocimientos que siempre estuvieron a mi disposición de la mejor forma posible.

A la Texas A&M University por permitir la realización de una experiencia enriquecedora de la cual es fruto este trabajo.

RESUMEN

Título: ANALISIS ESPACIAL DE DENDRIMEROS DE BASE AMINO CON DIFERENTES LIGANDOS EN PRESENCIA DE AGUA UTILIZANDO SIMULACIONES DE DINAMICA MOLECULAR*

Autor: Oscar Javier Lizarazo Solano**

Palabras clave: Dendrímero, simulación de dinámica molecular, conformación espacial, ligandos

La búsqueda de nuevos materiales abre la oportunidad del empleo de dendrímeros como soporte para diversas aplicaciones, tales como la catálisis. La comprensión del comportamiento de estas estructuras se hace necesaria, motivando su estudio mediante métodos que sean representativos del comportamiento de las estructuras bajo diversas condiciones. El presente estudio plantea el uso de las simulaciones de dinámica molecular como herramienta, permitiendo la determinación de valores de distancia dentro de la estructura y la comprensión de su conformación al realizar cambios en la misma.

Se encontró que la alteración de la estructura al modificar los ligandos entre las generaciones ocasiona cambios en comportamiento, de forma que al extender el tamaño de la estructura mediante la adición de ligandos de mayor longitud la estabilidad estructural disminuye y la movilidad de las formaciones dendríticas aumenta. Adicional a esto la conformación espacial extendida tiende a ser menor, ya que se observó que las terminaciones presentan una tendencia a plegarse sobre sí mismas, siendo esto perjudicial para la accesibilidad de los posibles sitios activos que se presentarían como sustituyentes de los grupos funcionales terminales. Se determinó que esos cambios son debidos a la mayor flexibilidad obtenida por la estructura al poseer ligandos más extensos y flexibles, y que la misma se puede ver reducida con la presencia de un medio que limite su movimiento.

* Trabajo de investigación realizado con el apoyo de Texas A&M University

** Facultad de Ingenierías Físicoquímicas, Escuela de Ingeniería Química. Director: Dr Tahir Çagin, Lector: Dr. Dionisio Laverde.

ABSTRACT

Título: SPATIAL ANALYSIS OF AMINO-BASED DENDRIMERS WITH DIFFERENT LINKERS IN PRESENCE OF WATER USING MOLECULAR DYNAMICS SIMULATIONS *

Author: Oscar Javier Lizarazo Solano**

Keywords: Dendrimer, molecular dynamics simulation, spatial conformation, linkers

The search for new materials opens an opportunity to use dendrimers as support for different applications, such as catalysis. The understanding of the behavior of these structures becomes indispensable, motivating their study using methods that can be representative of the structure behavior under different conditions. The present study propose the use of molecular dynamics simulations as a tool for it, allowing the determination of distance values into the structure and the understanding of their conformation when it has been changed.

It was found that altering the structure when the linkers between generations have been changed generates changes on their behavior, in a way that the structural stability became lower when the structure is extended by the addition of a longer linker, and the mobility of the dendritic formations became higher. In addition, the extended spatial conformation became smaller, as it was noted that the structure endings had a tendency to fold in on themselves, damaging the accessibility to the possible active sites that could be attached as a substituent for the ending functional groups. It was determinate that the cause of those changes was the higher flexibility obtained from the longer and more flexible linkers, and that it can be restrained with the presence of a moiety that restrict the movement.

* Research project, with the support of Texas A&M University

** Chemical Engineering Department, Advisor: Dr Tahir Çagin, Reviewer: Dr. Dionisio Laverde.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	1
1. FUNDAMENTO TEÓRICO	2
1.1. Dendrímeros	2
1.2. Uso de los dendrímeros	3
1.3. Simulación mediante dinámica molecular	4
2. MODELAMIENTO Y SIMULACIÓN	5
2.1. Modelamiento de los sistemas	5
2.2. Simulación de los sistemas	7
2.2.1. El campo de fuerza	7
2.2.2. El tipo de ensamble	9
2.2.3. El tiempo de simulación y el paso de tiempo	10
3. RESULTADOS Y ANÁLISIS	12
3.1. Medición de distancias	12
3.1.1. Estructura con P como ligando	14
3.1.2. Estructura con AMP como ligando	16
3.1.3. Estructura con TMDP como ligando	18
3.2. El radio de giro	19
3.3. Los modelos en medio acuoso	20

3.4. Análisis en el dominio de la frecuencia	22
CONCLUSIONES	24
RECOMENDACIONES	25
BIBLIOGRAFÍA	26

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estructura básica de los dendrímeros	2
Figura 2. Dendrímeros de base amino con diferente ligando	5
Figura 3. Estructuras de AMP individual y de TMDP en presencia de solvente acuoso	6
Figura 4. Estructura con P como ligando indicando los átomos utilizados para las mediciones	13
Figura 5. Valores promedio para las distancias entre las posiciones 1-2 y 3-4 utilizando P como ligando	14
Figura 6. Valores promedio para las distancias entre las posiciones 3-5 y 4-5 utilizando P como ligando	16
Figura 7. Valores promedio para las distancias entre las posiciones 1-2 y 3-4 utilizando AMP como ligando	17
Figura 8. Valores promedio para las distancias entre las posiciones 2-5 y 3-5 utilizando AMP como ligando	18
Figura 9. Valores promedio para las distancias entre las posiciones 1-2 y 3-4 utilizando TMDP como ligando	19
Figura 10. Gráficas de análisis en el dominio de la frecuencia para los datos de distancias y radios de giro	23

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características de los modelos periódicos (celdas)

6

LISTA DE ANEXOS

Anexo A. Valores promedio y desviaciones estándar para distancias medidas entre los extremos de los dendrones	28
Anexo B. Valores promedio y desviaciones estándar para distancias medidas entre los extremos y la base del dendrón	33
Anexo C. Radio de giro de los dendrones	38
Anexo D. Características técnicas generales del hardware empleado para el cálculo de las simulaciones, suministradas por el fabricante (en inglés)	39

INTRODUCCIÓN

En el mundo de hoy la necesidad de satisfacer los requerimientos humanos ha generado que ideas que en algún momento resultaban difíciles de concretar se conviertan en materiales innovadores con posibilidades infinitas. En este ámbito se destacan los dendrímeros, que se convierten en una solución de gran alcance debido a las posibilidades casi ilimitadas que plantea su estructura. Uno de los campos estudiados para su uso es el de la catálisis, en la que se utilizan los dendrímeros primordialmente como soporte para grupos funcionales que hacen a su vez de catalizadores en diversas reacciones. En el presente caso se utilizan amino-dendrímeros como soporte para grupos funcionales organometálicos en reacciones heterogéneas y soportados en sílice mesopórica ordenada, la cual contribuye con grandes superficies de contacto, diámetros de poro específicos y la posibilidad de formación de grupos silanol (SiOH) que permiten injertos químicos en su superficie^[1]. Se analizó la disposición espacial a diferentes valores de temperatura para determinar la variación en la estructura, especialmente en la distancia entre grupos y con la superficie de sílice al variar el tamaño de la molécula ligante en una de sus generaciones, ya que esto ayuda a determinar la concentración de grupos funcionales y la disponibilidad de los mismos. La dinámica y la estructura local de los grupos funcionales en la superficie influye el ambiente en el cual se producen las reacciones; de cualquier forma, existen muy pocos estudios acerca de estos temas^[2]. La simulación por dinámica molecular se convierte entonces en una herramienta importante que puede colaborar en el entendimiento de estas estructuras, y permite incluso el estudio del comportamiento en presencia de diferentes medios, como en este caso en presencia de un medio acuoso. Aunque el comportamiento encontrado al analizar las estructuras en forma aislada difiere en cierta medida del comportamiento en presencia de un medio, el estudio prevé las posibilidades de su conformación energética mínima y de la accesibilidad a los grupos funcionales de la misma.

1. FUNDAMENTO TEÓRICO

1.1 Dendrimeros

Los dendrimeros representan un tipo único de macromoléculas monodispersas con una conformación regular y altamente ramificada. Están compuestos por cadenas relativamente cortas con grupos multifuncionales en los extremos, ensambladas alrededor de un núcleo central con una capa por generación. Su estructura está caracterizada por el número de generaciones, la funcionalidad del núcleo central, el número de monómeros en las unidades de enlace, y el orden que define el número de brazos en el que el segmento lineal se ramifica. Igualmente su estructura se puede subdividir en dendrones [Figura 1], que son estructuras de forma arborícola que poseen un punto focal al cual se pueden adherir otras estructuras o dendrones.

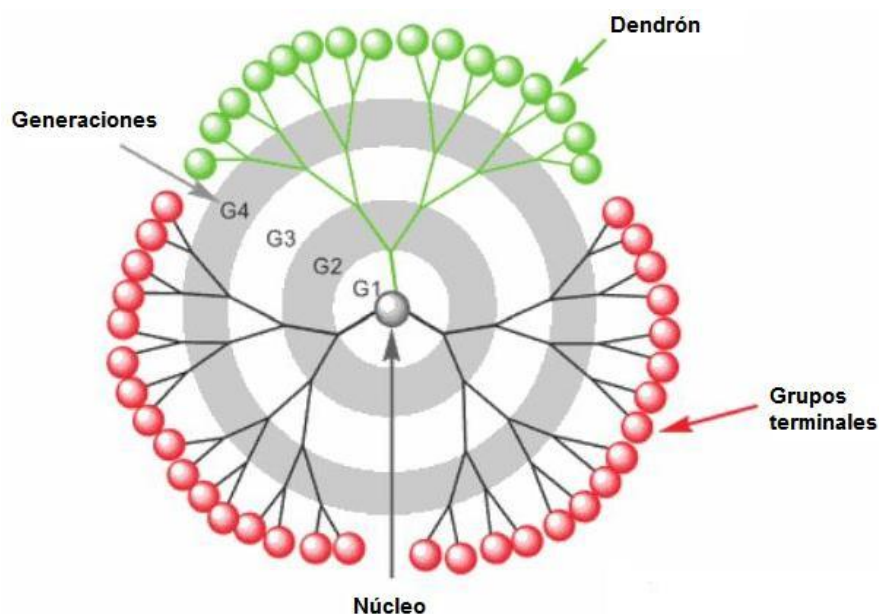


Figura 1. Estructura básica de los dendrimeros. Tomado de Vögtle^[3]

En 1978, Vögtle et al^[3] describieron una serie de “moléculas en cascada” de origen sintético como los primeros representantes tangibles de compuestos que

exhibían una potencial ramificación perpetua. Comenzando con diversas monoaminas primarias y diaminas, se obtuvo una “síntesis en cascada” al añadir unidades de estructura propilenamina donde los átomos de nitrógeno sirvieron como punto de ramificación durante cada paso de ramificación subsecuente. Inicialmente, los desarrollos de este tipo de moléculas procedieron lentamente por varios años, debido a obstáculos de síntesis y análisis relacionados con estas nuevas especies que ocupan una posición intermedia entre los compuestos de bajo peso molecular y los de alto peso. En 1985 Tomalia^[1] desarrolló la poli-amidoamina ramificada (PANAM), al cual denominó “dendrímero estrellado”, propagando el uso de dicha palabra (del griego *dendron* = árbol y *meros* = parte).

1.2 Uso de los dendrímeros

La funcionalidad de los dendrímeros está dada principalmente por los grupos funcionales en su superficie, los cuales permiten que la molécula pueda interactuar con diversas sustancias y medios, y capturar con sus terminaciones moléculas específicas; aún así, hay algunos ejemplos de dendrímeros con funcionalidad interna. La encapsulación dendrítica de grupos funcionales permite el aislamiento del sitio activo, una estructura que imita los sitios activos de los biomateriales que permite el transporte de moléculas en sustancias en las que normalmente no serían solubles o la captura de compuestos para posterior análisis cuantitativo. Adicionalmente, la posibilidad de ensamble por generaciones permite una infinidad de posibilidades en cuanto a las propiedades que dicha molécula puede tener, ya que se pueden agregar diferentes moléculas en generaciones específicas para aprovechar así sus propiedades. Algunos de los campos de investigación y uso que abarcan son la catálisis^[4], el encapsulamiento y acarreamiento de fármacos, detección de moléculas como magnificador de señales, captura de energía lumínica^[5], la adsorción de moléculas, entre otros. En este caso se estudiará una estructura utilizada como posible base para catálisis,

enfaticando en las posibles diferencias al utilizar moléculas con diferente tamaño como ligando.

1.3 Simulación mediante dinámica molecular

La dinámica molecular es una forma de simulación molecular en la cual a los átomos y las moléculas se les permite interactuar por períodos de tiempo mediante aproximaciones de la física conocida, dando la idea de movimiento de las mismas. Se caracteriza porque evita la problemática de los métodos analíticos mediante el uso de métodos numéricos, y representa un puente entre la teoría y la experimentación, considerándola como experimentos virtuales. Fue concebida inicialmente a inicios de la década de 1960^[6] de la mano del avance en la computación.

El diseño y uso de simulaciones de dinámica molecular está determinado por el poder computacional disponible, y deben seleccionarse el número de partículas, el tiempo total de simulación y el paso de tiempo, de forma que representen tiempos relevantes para la detección del fenómeno y tiempos de procesamiento razonables. Durante una simulación clásica, la mayor parte del tiempo de procesamiento se emplea en la evaluación del potencial en función de las coordenadas internas de las partículas (campo de fuerza). El paso de tiempo para la integración es el que determina el tiempo entre la evaluación de los potenciales; éste debe ser lo suficientemente pequeño como para evitar errores de discretización. Para simular moléculas en solventes se puede escoger entre solvente explícito e implícito; en el caso de utilizar solventes explícitos el consumo de recursos computacionales aumenta dramáticamente, mientras el implícito utiliza una aproximación matemática pero propiedades como la viscosidad no son reproducidas de forma precisa. Esto último es importante para reproducir la cinética de la molécula en el medio^[7].

2. MODELAMIENTO Y SIMULACIÓN

2.1 Modelamiento de los sistemas

Se planteó el análisis de 3 estructuras dendríticas (dendrones) de base melanina, de generación 2 con diferentes moléculas de ligando entre las dos generaciones: Piperazina (P), 4-(aminometil)-piperidina (AMP) y 4,4-trimetil-dipiperidina (TMDP) [Figura 2]. Se construyeron los modelos de cada molécula utilizando como herramienta el software Cerius²® de Accelrys Inc., el cual provee un interfaz amigable con el usuario para su manejo. El proceso de elaboración de las estructuras moleculares debe incluir la posterior minimización de la energía del sistema, para garantizar la estructura más estable posible.

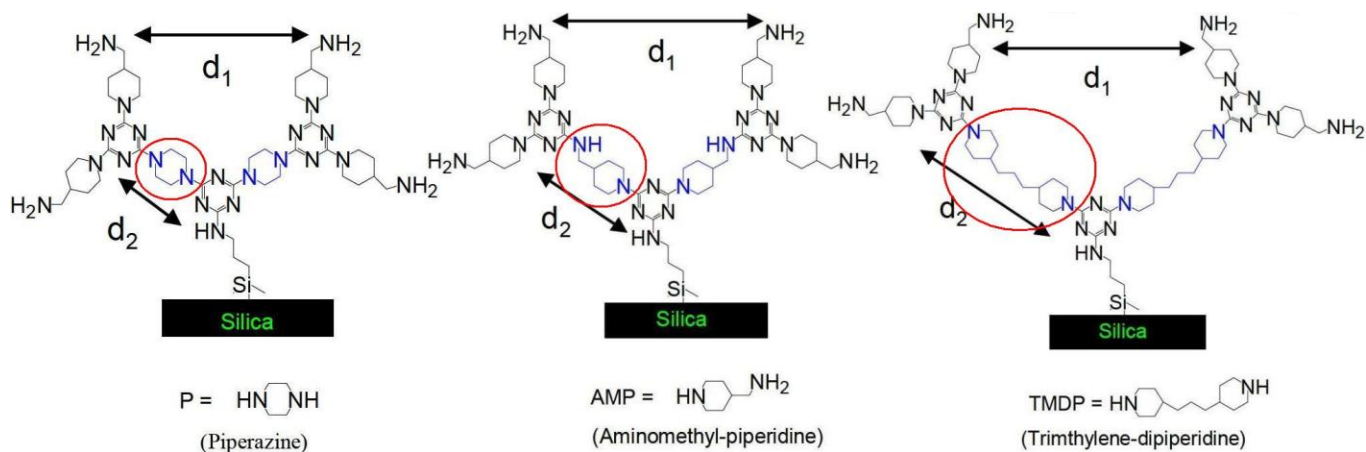


Figura 2. Dendrimeros de base amino con diferente ligando. De izquierda a derecha: piperazina, 4-aminometil-piperidina y 4,4-trimetil-dipiperidina como ligando. Tomado de Yoo^[1]

Para el modelamiento individual de cada molécula se construyó la estructura unida a una única molécula de silicio con posición espacial fija, para imitar la unión a la superficie de sílice [Figura 3]. En este caso se simplificó el análisis al no incluir las interacciones con la superficie de sílice, limitando de esta forma las interacciones del sistema únicamente a las propias de su estructura.

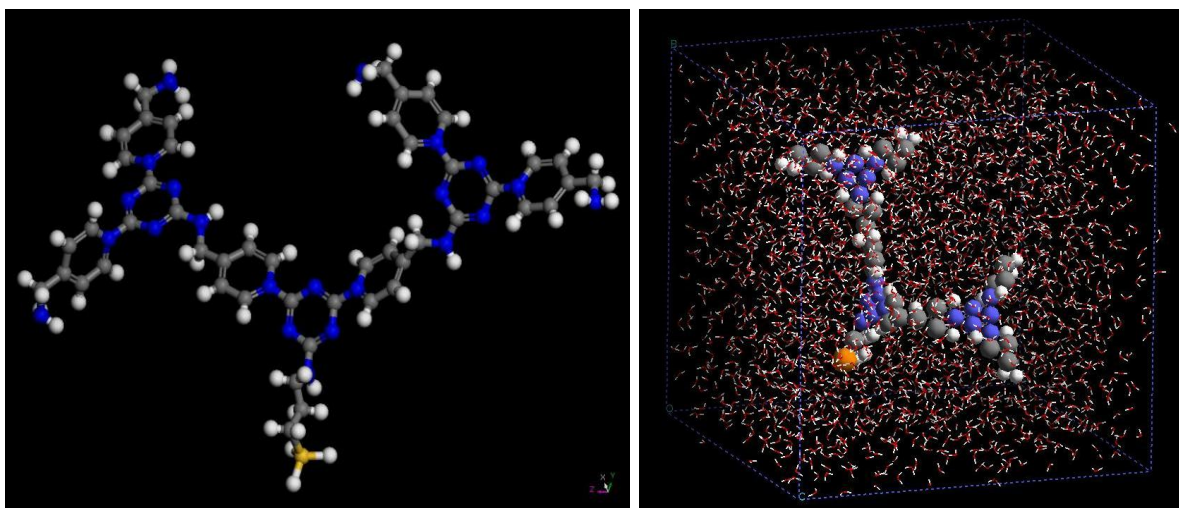


Figura 3. Estructuras de AMP individual (izquierda) y de TMDP en presencia de solvente acuoso (derecha) modeladas en Cerius²®.

En el caso del modelamiento de las moléculas en presencia de medio acuoso se construyó una celda periódica, la cual iguala las condiciones límite de las posiciones opuestas de la celda de forma que imita una estructura de mayor tamaño y facilita el posterior cálculo de los potenciales atómicos en la etapa de simulación [Tabla 1]. Adicionalmente se incorporó la presencia de moléculas de agua para representar en forma explícita las interacciones entre el medio y los dendrímeros a estudiar, las cuales son críticas para reproducir en forma precisa el movimiento de la estructura y el posterior estudio de la disposición espacial.

	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
Tamaño de arista (Å)	39,376198	39,376198	42,416782
Volumen de celda (Å ³)	61052,2	61052,2	76315.6
Número de átomos/celda	6117	6127	7655
Densidad de la celda (g/cm ³)	1,00489	1,00636	1,00505

Tabla 1. Características de los modelos periódicos (celdas)

Con dicho fin se creó inicialmente la celda periódica de dimensiones fijas, y se introdujeron un número de moléculas de agua tales que se garantizara tanto la

densidad del medio acuoso a temperatura ambiente ($\approx 1\text{g/cm}^3$ a 300K) como la no interacción de la estructura dendrítica en las condiciones límite de la celda. Posteriormente se insertaron las estructuras dendríticas de forma que el sistema no colapsara por superposición de los átomos, conservando la posición fija para el átomo de silicio de igual forma que en las simulaciones individuales.

2.2 Simulación de los sistemas

Las estructuras elaboradas en forma individual se sometieron a simulaciones de dinámica molecular a diversas temperaturas. Para ello se debieron establecer como parámetros de simulación el tiempo de simulación, el paso de tiempo, el tipo de ensamble y el campo de fuerza con el cual se realizarán los cálculos del potencial. Es necesario determinar los valores adecuados para garantizar que la simulación represente de forma adecuada los fenómenos estudiados.

2.2.1 El campo de fuerza

El campo de fuerza se refiere a la forma funcional y al conjunto de parámetros utilizados para describir la energía potencial de un sistema de partículas, típicamente representados por átomos. Estos conjuntos de parámetros y funciones son derivadas tanto de mediciones y análisis experimentales como de cálculos de mecánica cuántica de alto nivel, y pueden representar interacciones de tipo atómico, de átomos unificados (por ejemplo, considerar la unión carbono-hidrógeno en los grupos metilo como una unidad) y de “grano grueso”, que son representaciones de conjuntos aún más grandes y abstractos, y que son utilizados en simulaciones de grandes estructuras como las proteínas para facilitar el procesamiento computacional.

La energía potencial [Ec. 1] para cualquier sistema está dada en función de las interacciones de enlace o de valencia, que dependen de las conexiones específicas de la estructura, y las interacciones que no son de enlace directo, que dependen únicamente de la distancia entre los cuerpos

$$1. \quad E_P = E_{val} + E_{ne}$$

Cada término se expresa de diferente forma según el campo de fuerza elegido, y este se escoge según el tipo de estructura que se trabaja. En este caso se eligió el campo de fuerza **DREIDING 2.21**^[8] que, aunque es un campo de fuerza genérico, está desarrollado para predecir la estructura y la dinámica de moléculas orgánicas e inorgánicas de mayor uso. Utiliza constantes generales de fuerza y parámetros de geometría basado en consideraciones de hibridación simple en lugar de las constantes de fuerza individual y los parámetros geométricos, que dependen de la combinación particular de los átomos involucrados en el enlace, el ángulo, o en condiciones de torsión. En este campo de fuerza, las interacciones de valencia [Ec. 2] están dadas por enlaces elásticos (E_B , de dos cuerpos considerados como un oscilador armónico), enlace en ángulo (E_A , de tres cuerpos, considerada de la forma del coseno armónico), torsión del ángulo diedro (E_T , de cuatro cuerpos) y términos de inversión (E_I , de cuatro cuerpos)

$$2. \quad E_{val} = E_B + E_A + E_T + E_I$$

mientras que las interacciones que no son de enlace directo [Ec. 3] consisten de enlaces de Van der Waals o de dispersión (E_{vdw} , por Leonard-Jones modificado), electrostáticos (E_Q , por ley de Coulomb) y de puente de hidrógeno (E_{hb} , por valores explícitos o por potencial calculado)

$$3. \quad E_{ne} = E_{vdw} + E_Q + E_{hb}$$

El cálculo de este último tipo de interacciones es el que más demanda computacional requiere, y la misma aumenta de forma exponencial al aumentar el número de partículas del sistema.

2.2.2 El tipo de ensamble

El ensamble elegido para la simulación determina el tipo de proceso al cual se somete durante el tiempo de simulación, es decir, establece condiciones para las variables termodinámicas a cumplir durante la simulación. Debido a que se analizarían las estructuras a diferentes valores de temperatura (100-200-300-400-500-600K) se consideró conveniente elegir un ensamble tal que permitiera la estabilidad del sistema en un valor de temperatura dado.

El ensamble utilizado para tal fin fue el canónico, también conocido como **NVT**, en el cual el número de partículas (N), el volumen (V) y la temperatura macroscópica (T) del sistema permanecen en valores constantes mientras el valor instantáneo de temperatura (τ), que representa la energía total del sistema, puede fluctuar. Para un sistema aislado el hamiltoniano ($\langle H \rangle$) permanece invariable debido a que su energía también lo hace, pero en este caso las fluctuaciones (σ_E) de la raíz media cuadrática del hamiltoniano alrededor de su valor promedio ϵ están relacionadas a la capacidad calorífica del sistema a volumen constante (C_v)

$$4. \quad \sigma_E^2 = \langle \mathcal{H}^2 \rangle_{NVT} - \langle \mathcal{H} \rangle_{NVT}^2 = k_B T^2 C_v \quad [9]$$

donde k_B representa la constante de Boltzmann. Las fluctuaciones (σ_T) de la temperatura instantánea en un ensamble canónico están dadas por

$$5. \quad \sigma_T^2 = \langle \tau^2 \rangle_{NVT} - \langle \tau \rangle_{NVT}^2 = 2N_{df}^{-1} T^2$$

siendo N_{df} es el número de grados de libertad interno del sistema y τ estando definida como

$$6. \quad \tau = \frac{2}{k_B N_{df}} \mathcal{K}$$

En esta última expresión, \mathcal{K} representa la energía cinética instantánea del sistema.

En este tipo de sistemas la energía debe ser controlada mediante algún método para garantizar un equilibrio de temperatura. Para ello se utilizó un termostato del tipo Nosé-Hoover, el cual extiende el sistema real mediante la adición de una variable dinámica artificial asociada a una “masa” artificial que sirve como baño térmico del sistema^[9].

2.2.3 El tiempo de simulación y el paso de tiempo

En una simulación el tiempo de simulación debe ser tal que describa el fenómeno que se estudia en forma relevante, pero que a su vez el cálculo del mismo pueda terminar en un tiempo razonable. Los aspectos que abarcan fluctuaciones atómicas, movimientos de cadenas de átomos y giros de estructuras entran en el rango de los 10^{-15} s para las estructuras más simples, y aumentan hasta los 10^{-1} s para estructuras muy complejas (ej. proteínas). Por ello se consideró que los fenómenos a estudiar, al no ser de un alto grado de complejidad, serían bien descritos en un rango de simulación de entre los 10^{-9} s (nanosegundos) y 10^{-12} s (picosegundos). También se tomó en consideración para este aspecto el efecto de la temperatura sobre el sistema, ya que al ser mayor el valor de la energía cinética del sistema se genera un aumento en la velocidad de los fenómenos, facilitando de esta forma la percepción de los cambios en la estructura y disminuyendo el tiempo requerido de simulación. Así, se asignó un tiempo de simulación de 800 ps para las simulaciones a temperaturas bajas (100 a 300 K), y de 250 ps para las de alta temperatura (400 a 600 K). En el caso de los modelos en medio acuoso se

optó por simulaciones de 250 ps únicamente, en tanto que un mayor tiempo de simulación requeriría un mayor tiempo de procesamiento.

Adicionalmente, el paso de tiempo requerido para el cálculo del potencial y de las condiciones del sistema debe ser lo suficientemente pequeño como para minimizar el error por discretización en los cálculos realizados, pero no muy pequeño como para que el número de cálculos sea muy alto y el tiempo computacional requerido también lo sea. Los valores de paso de tiempo que se manejan por defecto son de 1 fs (10^{-15} s), ya que los fenómenos ocurren a partir de estos valores de tiempo. Cabe aclarar que, aunque el paso de tiempo corresponde al asignado entre cálculos de potencial y del estado del sistema, los datos analizados corresponden a valores de trayectoria tomados cada 80 fs (80 pasos) y 25 fs (25 pasos) para las simulaciones de 800 y 250 ps respectivamente. Esto facilita el posterior tratamiento de datos al reducir su número.

3. RESULTADOS Y ANÁLISIS

El trabajo realizado comprendió, en el caso de los dendrímeros en forma individual, 2 simulaciones por cada valor de temperatura a analizar (100 a 600 K) para cada una de las estructuras elaboradas, sumando así 36 simulaciones recogidas en igual número de trayectorias (12 por cada estructura). En el caso de los dendrímeros en presencia de medio acuoso se realizaron únicamente una simulación para cada estructura a 300 K, ya que por la demanda computacional los tiempos de estas simulaciones fueron muy altos, además de que es a ésta temperatura que las moléculas de agua se encuentran en estado líquido.

Antes de realizar cualquier análisis a los datos obtenidos se consideró necesario tener en cuenta un período de relajación de la estructura al inicio de las simulaciones, el cual permite que se logre un equilibrio del sistema y que el comportamiento de la estructura del mismo sea el acorde a las condiciones a estudiar. Es por esto que se determinó que un período inicial de 20 ps aproximadamente sería tiempo suficiente para la estabilización del sistema. Así, se descartaron los primeros 20 ps para las simulaciones a baja temperatura (100 a 300 K) y los primeros 25 ps para las de alta temperatura (400 a 600 K) para evitar errores debido a este fenómeno. Con los datos de las trayectorias correspondientes a un tiempo de simulación mayor a estos valores se realizaron las mediciones de estudio.

3.1. Medición de distancias

Las primeras mediciones correspondieron a distancias entre los extremos superiores de las ramificaciones de la estructura. Estas mediciones se realizaron entre los átomos anexos a los anillos más extremos de las ramificaciones finales, de forma que representaran la distancia mínima a un posible grupo funcional ya

incorporado a la estructura y que reemplazaría las terminaciones de las mismas. Los átomos referenciados para las mediciones se encuentran representados en la figura 4, donde los cuatro primeros indican las posiciones de los átomos de carbono utilizados en éstas. Cabe indicar que para las demás estructuras analizadas se realizaron igualmente las mediciones de las posiciones análogas a la estructura indicada, ya que la variación de la estructura entre las mismas corresponde únicamente al ligando entre las generaciones.

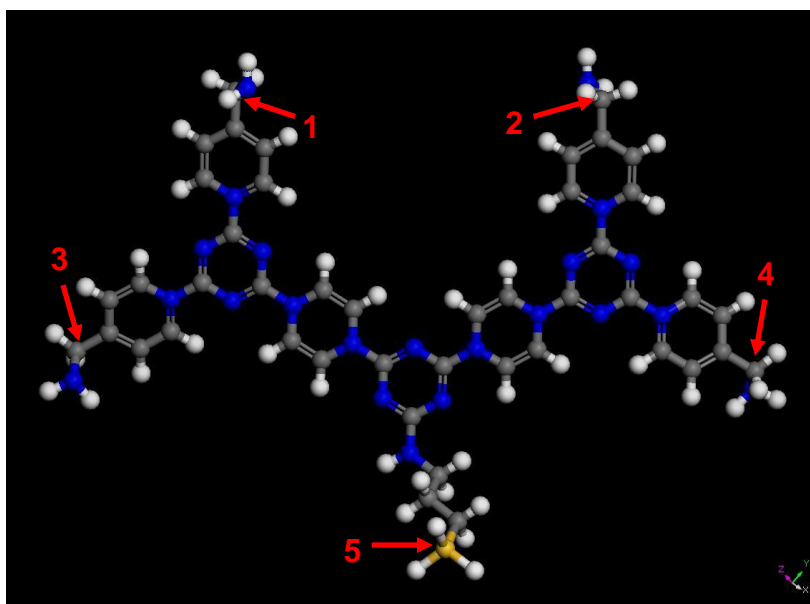


Figura 4. Estructura con P como ligando indicando los átomos utilizados para las mediciones. De 1 a 4: átomos de carbono (en gris) de referencia para los extremos de los dendrones; en 5: átomo de silicio (en amarillo) referencia para la base del dendrímero.

Las distancias principales se tomaron entre los átomos de las posiciones 1-2 y 3-4, de esta forma se tendrían valores paralelos para las posiciones opuestas. Además se tomaron distancias entre los átomos 1-4 como apoyo para las anteriores mediciones y entre los átomos 1-3 como referencia de consistencia en la estructura, ya que se esperaba que la distancia entre las posiciones de una misma ramificación no variara. Los valores promedio de estas mediciones se encuentran consignados en los anexos de este documento.

3.1.1. Estructura con P como ligando

Para el primer modelo se obtuvieron valores promedio de distancia entre las posiciones 1-2 y 3-4 tales que la variación en los valores fue completamente opuesta [Figura 5]; es decir, al aumentar la distancia entre los átomos 1-2, la misma disminuye entre el par de átomos 3-4, y viceversa. Esto correspondería a un movimiento rotacional de una o de ambas ramificaciones con respecto al eje conformado por el ligando, manteniendo la posición de estos ejes en el espacio con respecto a la primera generación del dendrón. Esto se debe a la rigidez con respecto al plegamiento de la estructura de la piperazina, la cual es corta y está compuesta por una estructura cíclica en su centro. Así, el único tipo de movimiento que permite es el rotacional, con una barrera energética relativamente baja. Adicionalmente, se encontraron valores promedio de distancia entre los pares de átomos 1-4 bastante regulares entre sí para el rango de temperaturas analizadas, ya que estos valores oscilan entre los 20 y 22 Å. Esto indicaría que el movimiento rotacional de ambas ramificaciones se realiza de forma coordinada, manteniendo así la distancia diagonal de forma relativamente constante.

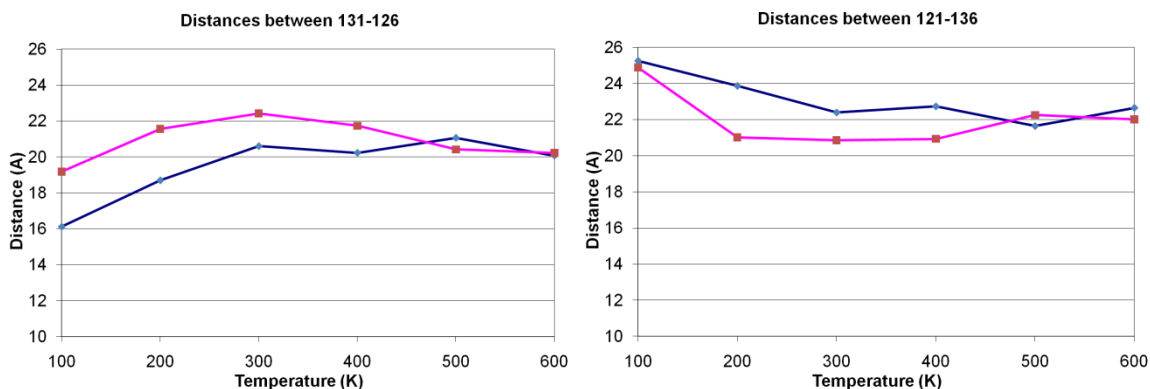


Figura 5. Valores promedio para las distancias entre las posiciones 1-2 (izquierda) y 3-4 (derecha) utilizando P como ligando. Cada línea corresponde a una trayectoria diferente.

A estas mediciones se les realizó el cálculo de la desviación estándar, las cuales se encuentran igualmente consignadas en los anexos, mediante la fórmula

$$7. \langle \sigma \rangle = \sqrt{\frac{\sum_1^n (x_i - \bar{x})^2}{(n-1)}} \quad [10]$$

donde n corresponde al número de datos analizados. Con respecto a estos valores se observó que en su mayoría representan una variación de entre el 15 y el 18 % del valor promedio obtenido. Para descartar posibles errores en el cálculo de las simulaciones y en las mediciones, se analizaron las distancias entre los átomos de las posiciones 1-3, las cuales se esperaba que mantuvieran un valor dado debido a que la estructura de estas zonas de los dendrones no permite variaciones considerables aparte de las vibracionales. En efecto, para ésta y para las estructuras con AMP y TMDP como ligando se observó que las distancias entre estas posiciones permanecieron virtualmente invariables en el rango de temperaturas simuladas, conservando en su mayoría una distancia aproximada de 12,1 Å con una desviación estándar máxima del 3%, lo que confirma la consistencia del método utilizado. En cuanto a la mayor variación en la desviación estándar de las mediciones antes mencionadas en la estructura con P como ligando se puede atribuir a que, aunque a largos tiempos de análisis el movimiento de las ramificaciones sea coordinado, en intervalos cortos éste puede ser mayor para una u otra ramificación antes que la ramificación opuesta responda a dicho desplazamiento para mantener la conformación energética mínima de la molécula.

Otras mediciones realizadas corresponden a la distancia entre los extremos de las ramificaciones y la base del dendrón, para lo cual se tomó como punto de referencia el átomo de silicio de la estructura (ver figura 4, posición 5). Aunque estas mediciones no representan la distancia con respecto a una superficie de sílice en la cual podría estar adherido el dendrón, si pueden ser una guía en cuanto a la proximidad de las terminaciones de la estructura a la base de la misma. Para la estructura con P se pudo observar que para una ramificación los

valores se encontraron entre los 14-18 Å, mientras que para la otra los valores oscilaron entre 15-19 Å [Figura 6]. Esto indica que las ramificaciones de la estructura se mantienen extendidas a una distancia similar, aunque puede ser algo variable debido a que el movimiento de éstas no se produce con la base de la estructura como punto referente en común. Además, el cálculo de la desviación estándar de estas mediciones indicó variaciones en los valores de hasta un 18%, siendo similar a la variación obtenida en las mediciones entre los extremos de las ramificaciones que ha sido causada en igual forma por el movimiento de las mismas.

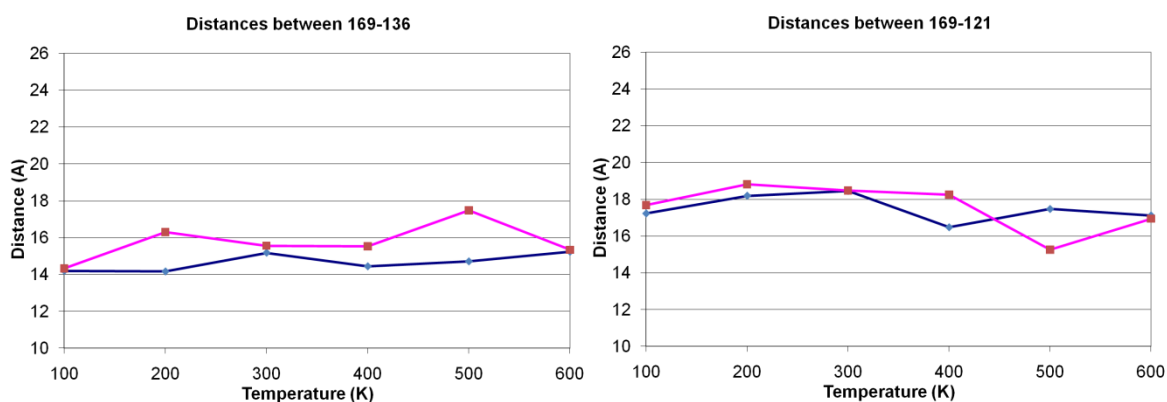


Figura 6. Valores promedio para las distancias entre las posiciones 3-5 (izquierda) y 4-5 (derecha) utilizando P como ligando. Cada línea corresponde a una trayectoria diferente.

3.1.2. Estructura con AMP como ligando

En cuanto al segundo modelo (dendrón con AMP como ligando) los promedios de las distancias entre las posiciones 1-2 y 3-4 fueron mucho más variables que en el caso anterior. Los valores obtenidos para las diferentes temperaturas crecieron y decrecieron de forma aparentemente aleatoria y abarcaron valores desde los 10 hasta casi 23 Å con tendencias iguales en un caso y disímiles en el otro [Figura 7]. Igualmente la distancia entre los átomos 1-4 fue variable entre los 16 y los 26 Å, indicando que el movimiento relativo entre una y otra terminación es de un amplio

rango y claramente mayor que en el caso de la primera estructura. Esta movilidad es atribuible a la mayor flexibilidad del ligando, dado que en este caso la estructura de la AMP posee un carbono y un nitrógeno saturados, los cuales permiten el movimiento no sólo rotacional sino que adicionalmente posibilitan que se curve su estructura y que el eje de rotación de la siguiente generación cambie de posición, haciendo más complejo e impredecible su comportamiento. Esto se corroboró con el cálculo de las desviaciones estándar para dichas mediciones, las cuales presentaron en su mayoría valores de un orden entre el 20 y el 40 % de variación, llegando incluso en una de las mediciones al 50 % de desviación, lo cual indicaría que el grado de movimiento puede llegar a ser muy significativo en la conformación espacial de la estructura.

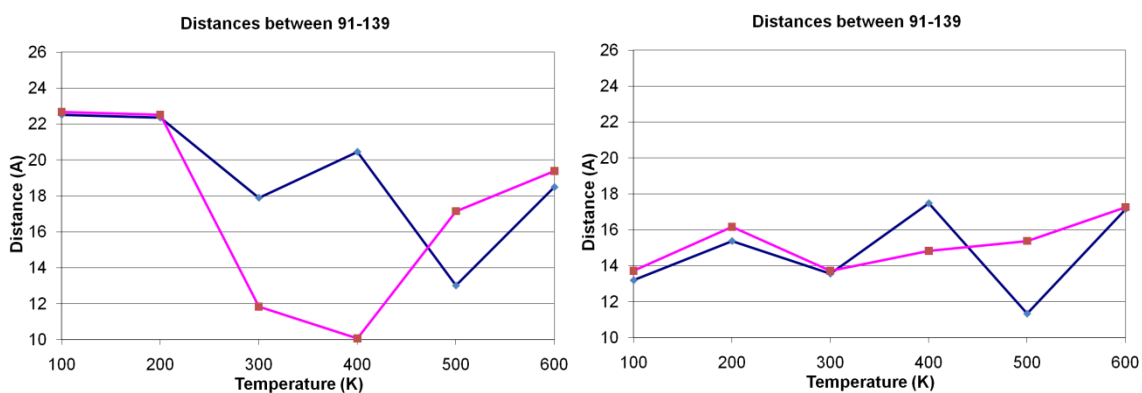


Figura 7. Valores promedio para las distancias entre las posiciones 1-2 (izquierda) y 3-4 (derecha) utilizando AMP como ligando. Cada línea corresponde a una trayectoria diferente.

En referencia a las distancias entre dichas posiciones y la base del dendrón se encontró que para todos los casos excepto en uno (distancia entre átomos 2-5) los valores promedio aparentemente son estables [Figura 8], pero dicha estabilidad no se refleja en los valores calculados para la desviación estándar de estas mediciones, las cuales cubren variaciones del 20 y del 30 %, incluso casi del 40%. Esto concuerda con las variaciones anteriormente mencionadas y que son atribuidas al mayor rango de movimiento de la estructura.

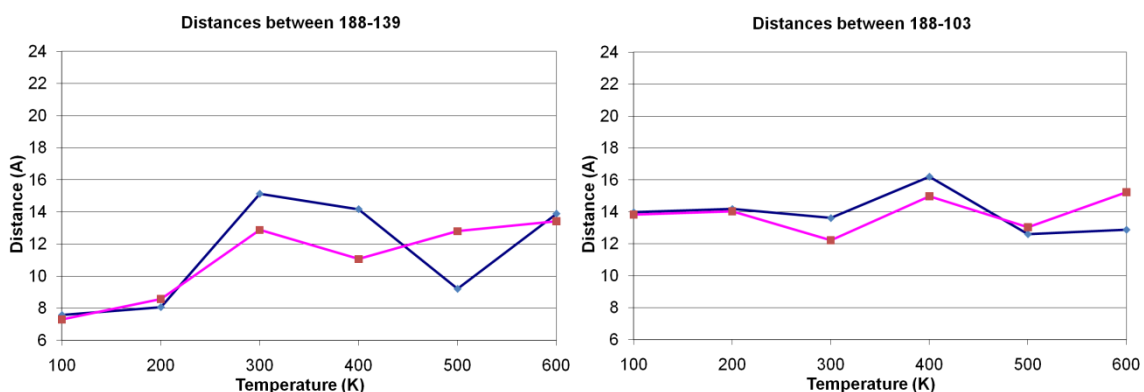


Figura 8. Valores promedio para las distancias entre las posiciones 2-5 (izquierda) y 3-5 (derecha) utilizando AMP como ligando. Cada línea corresponde a una trayectoria diferente.

3.1.3. Estructura con TMDP como ligando.

Para la estructura dendrítica con TMDP como ligando las mediciones de las distancias entre las posiciones 1-2 y 3-4 de la estructura presentaron valores de máxima distancia a baja temperatura, con tendencia a disminuir incluso a la mitad de su distancia inicial a medida que la temperatura del sistema aumentó [Figura 9]. Este comportamiento se observó de igual forma en la distancia entre los puntos 1-4 de la estructura, lo cual indica que se presentó un acercamiento entre las ramificaciones dendríticas de la segunda generación. Dicho acercamiento estaría relacionado con la mayor flexibilidad de la estructura obtenida con la presencia de la TMDP como ligando, la cual presenta una cadena de tres carbonos saturados ubicados entre dos anillos aromáticos que permiten un amplio rango de movimiento, al punto de un cambio de orientación casi total de la estructura. Adicionalmente, al calcular la desviación estándar de estas mediciones se encontró que para los valores de temperatura simulados, el grado de variación de las mismas cubrió entre el 40 y el 70 %, siendo de hecho inusualmente alto.

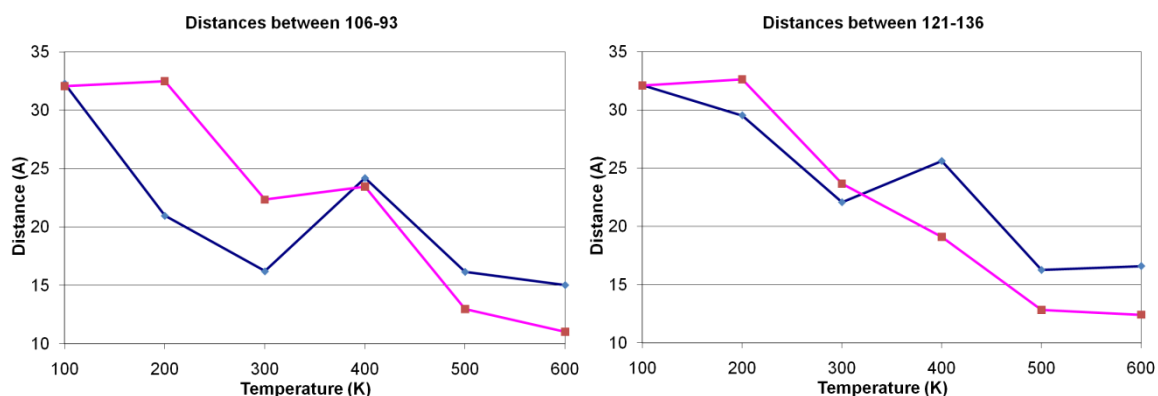


Figura 9. Valores promedio para las distancias entre las posiciones 1-2 (izquierda) y 3-4 (derecha) utilizando TMDP como ligando. Cada línea corresponde a una trayectoria diferente

Con respecto a la distancia de las ramificaciones a la base de la estructura, se encontró en general un comportamiento similar al presentado en las mediciones anteriores, en donde la distancia mostró una tendencia a disminuir a medida que la temperatura de las simulaciones aumentó, con algunas variaciones a esta tendencia en donde de hecho la distancia a la base fue mínima. Al calcular la desviación estándar de estas mediciones se observó que de igual forma que las mediciones entre los extremos de la estructura, los valores oscilaban hasta llegar a un máximo de 70 % de variación. Estos valores, al igual que las mediciones realizadas, sugieren que cuando la estructura presenta un ligando con mayor longitud, y por tanto con mayor movilidad, la estructura tiende a plegarse sobre sí misma, disminuyendo de esta forma las distancias tanto entre sus terminaciones como con respecto a la base del dendrón para minimizar su energía conformacional. Aún así esto no parece restringir del todo la movilidad de las terminaciones debido al alto grado de variabilidad que presentan las mediciones.

3.2. El radio de giro

Como apoyo a los anteriores análisis, se realizaron mediciones adicionales del radio de giro de las estructuras para cada una de ellas. El radio de giro

corresponde al cálculo de la distancia promedio de los átomos de una estructura molecular con respecto a su centro de masa, y está dado según la fórmula:

$$8. \quad r_g = \sqrt{\frac{1}{N_i} \sum_i (r_i - r_{cm})^2} \quad [11]$$

donde $(r_i - r_{cm})$ corresponde a la distancia entre el átomo y el centro de masa de la molécula. Este valor se convierte en un buen indicador de la conformación espacial de la molécula, en cuanto a que un valor mayor representa una estructura con mayor despliegue espacial. Así, para la estructura con P como ligando se obtuvieron valores de radio de giro muy cercanos a los 8,5 Å con una desviación estándar que no superó el 3 %, confirmando la estabilidad de la estructura que presentó únicamente variaciones de tipo rotacional sin afectar la conformación espacial en gran medida. Para la estructura con AMP como ligando los valores promedio obtenidos del radio de giro estuvieron dentro de un rango de 6,5 y 8,5 Å con una desviación estándar máxima del 13%, siendo los valores del radio de giro menores que los del radio de giro de la estructura con P como ligando aún cuando dicho ligando es de menor longitud. Por último, para la estructura con TMDP como ligando los valores del radio de giro tuvieron como máximo 12 Å a baja temperatura y decrecieron hasta los 6 Å a medida que la temperatura de simulación aumentó, lo que representa una reducción considerable en la extensión de la estructura y confirma la proposición acerca del plegamiento de la estructura. El cálculo de la desviación estándar de estos valores presentó variaciones en las mediciones de hasta el 27 %, siendo la causa, como en todos los casos analizados, la mayor movilidad de la estructura.

3.3. Los modelos en medio acuoso

Para los modelos en medio acuoso se realizaron igualmente mediciones correspondientes a las distancias entre ramificaciones y con respecto a la base del dendrón. En cuanto a estos modelos no fue posible realizar determinaciones con

respecto al radio de giro de las estructuras, ya que la herramienta utilizada para dicho cálculo dentro del programa Cerius² no permite su cálculo para sistemas de múltiples moléculas ni en el caso de estructuras periódicas, sino únicamente para moléculas aisladas. En el caso de las mediciones entre los extremos de las ramificaciones se observó que, aunque en la molécula con P como ligando los valores de distancia eran similares a los observados cuando la molécula se encontraba aislada, en las moléculas con AMP y TMDP como ligando los valores eran de hecho mayores que los observados en los casos anteriores. Además, al determinar la desviación estándar de estos valores durante las simulaciones se encontró que en todos los casos fue menor que la desviación de las mismas estructuras en forma aislada. Por su parte, las mediciones de las distancias de las ramificaciones con respecto a la base de los dendrones fueron similares a los promedios obtenidos a la misma temperatura en las moléculas aisladas, en todos los casos excepto en uno (átomos 2-5 de la estructura con AMP como ligando), con la única diferencia que los valores calculados de desviación estándar para estas mediciones fueron mucho menores que los valores obtenidos en las anteriores determinaciones. Estas diferencias en cuanto a los valores mayores de distancia, en el caso de las mediciones entre los extremos del dendrón, y los menores valores de desviación estándar en todas las mediciones obtenidas en las estructuras periódicas son atribuibles al hecho que las moléculas de agua actuaron como restrictores del movimiento de la estructura dendrítica al interactuar con ella, generando así un menor cambio en la conformación espacial original de la misma. Cabe destacar que aunque las moléculas de agua restrinjan el movimiento a intervalos similares con respecto a las estructuras aisladas, es de esperar que a largos períodos de análisis se obtenga un grado de movilidad mayor, en cuanto a que a mayor tiempo de simulación las interacciones que ralentizan los cambios en la estructura se hacen menos evidentes y pueden permitir la manifestación de cambios mayores.

3.4. Análisis en el dominio de la frecuencia

Como análisis adicional se realizó un tratamiento a los anteriores datos obtenidos de las simulaciones, para determinar posibles valores de frecuencia que fuesen relevantes y que indicaran una periodicidad en los fenómenos antes analizados. Para ello los datos fueron transformados al dominio de la frecuencia mediante el cálculo de la transformada de Fourier de los mismos, basándose en la definición:

$$9. \quad g(\varepsilon) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} f(x) e^{-i\varepsilon x} dx \quad [12]$$

donde $f(x)$ es una función integrable. El cálculo de estos valores se realizó mediante el empleo del software **MATLAB 7.0.1** de The MathWorks Inc., el cual permite un manejo práctico de los datos obtenidos. Dichos datos fueron graficados en forma de valores de transformada contra la frecuencia de muestreo, que al ser realizada a períodos tan cortos (del orden de 10^{-12} s por cada medida obtenida) arrojó frecuencias de análisis del orden de los terahertzios (10^{12} Hz). Las gráficas mostraron que a altas frecuencias de muestreo no hay relación alguna de datos, y que prácticamente no existen señales aparte del ruido de muy bajo valor que se presenta posiblemente relacionado con la aleatoriedad de las muestras. Aunque no se pudieron analizar frecuencias menores al orden de magnitud de 10^{10} Hz, se observó que a medida que la frecuencia tendía a 0 la señal que parece ser una señal base aumentó hasta hacerse máxima, y en algunos casos se obtuvieron pequeños picos de señal que, aunque no son recurrentes en todos los casos analizados, sí sugieren que podría haber algún grado de relación entre los fenómenos con el tiempo a frecuencias más bajas o a períodos de análisis mayores. Estos ligeros picos se hicieron evidentes en algunos casos a frecuencias cercanas a los 2×10^{11} Hz y en otros a valores menores, pero el rango de valores obtenidos al transformar los datos al dominio de la frecuencia no permiten un análisis más detallado a estas frecuencias.

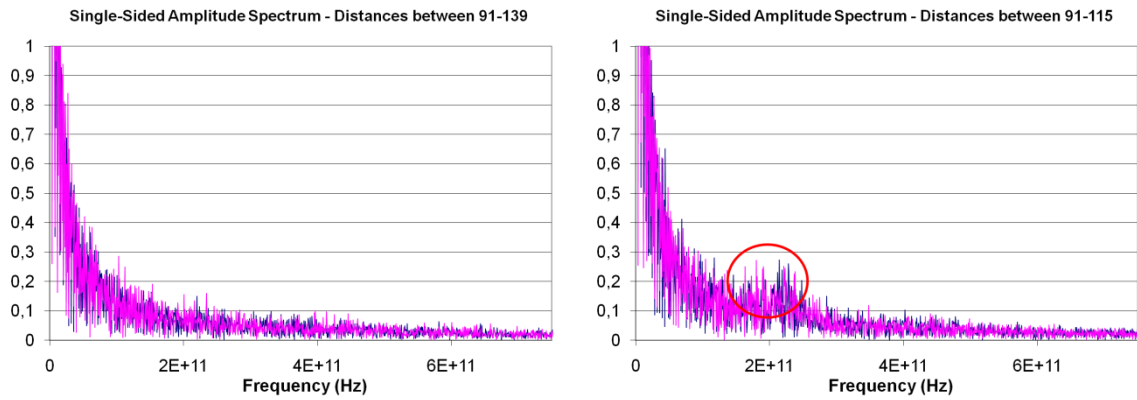


Figura 10. Gráficas de análisis en el dominio de la frecuencia para los datos de distancias y radios de giro. Gráfica típica para los casos estudiados (izquierda) y gráfica particular donde se muestra la posible tendencia en uno de ellos (derecha).

CONCLUSIONES

- La estabilidad de la estructura dendrítica se encuentra inversamente relacionada con la longitud del ligando y con la temperatura, ya que a medida que la longitud del mismo aumenta, la estabilidad de las ramificaciones disminuye, siendo estimulada esta variación por el mayor rango de movimiento que se obtiene de la flexibilidad de las cadenas carbonadas y por el aumento en la energía del sistema.
- La disposición espacial de las terminaciones dendríticas con respecto a la base de la estructura fue máxima en todos los casos para la molécula con el ligando de menor longitud (P), de un valor similar al anterior pero con una mayor variabilidad en el caso del ligando de longitud media (AMP) y mínima a medianas y altas temperaturas para la estructura con el ligando de mayor longitud (TMDP). Esto plantea que, aunque la distancia lineal de una estructura extendida sea mayor, la proyección de las ramificaciones en el espacio se puede ver afectada por la movilidad de la estructura, siendo en estos últimos casos menores de lo esperado.
- El radio de giro de las estructuras confirma que la conformación espacial tiende a ser menor a medida que el ligando es de mayor longitud; es decir, la estructura presenta una tendencia a plegarse sobre sí misma cuando la distancia entre generaciones aumenta, lo cual disminuye la accesibilidad a las terminaciones dendríticas que son de interés para el uso práctico de la molécula.
- La presencia de un medio puede llegar a restringir en gran medida la movilidad de la estructura y favorecer una conformación ideal extendida de la misma; sin embargo es posible que no se garantice la estabilidad de dicha conformación en períodos prolongados de tiempo.

RECOMENDACIONES

- Para el estudio de sistemas complejos o extensos, tales como los sistemas con solventes explícitos, es aconsejable el empleo de herramientas tanto de hardware como de software que faciliten y agilicen el cálculo de los potenciales del sistema, ya que en este caso el equipo utilizado y el software empleado podrían llegar a ser considerados “obsoletos” para los estándares actuales, lo que repercutió en tiempos de cálculo muy altos. Esto se puede lograr empleando equipos de mayor capacidad de procesamiento individual o mediante el empleo de sistemas y programas que permitan el procesamiento de datos en paralelo de forma más eficiente.
- Se recomienda realizar simulaciones de períodos más largos para las estructuras en presencia de medio acuoso, y así determinar si se presentan marcados cambios estructurales aún con la restricción de movimiento atribuible al medio.
- Realizar simulaciones mucho más extensas como complemento al análisis en el dominio de la frecuencia para los valores tanto de distancia como de radio de giro, y de esta forma analizar frecuencias de muestreo más bajas con mayor detalle para determinar si los cambios en el espectro de la frecuencia son aleatorios o atribuibles a algún fenómeno en particular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yoo, S., J. D. Lunn, et al. (2006). "*Engineering nanospaces: OMS/dendrimer hybrids possessing controllable chemistry and porosity.*" *Chemistry of Materials* 18(13): 2935-2942.
2. Wang, Q. Q., E. Jordan, et al. (2009). "*H-2 NMR Studies of Simple Organic Groups Covalently Attached to Ordered Mesoporous Silica.*" *Journal of Physical Chemistry C* 113(42): 18142-18151.
3. Vögtle, F., G. Richardt, et al. (2009). *Dendrimer chemistry*. Weinheim, Wiley-VCH: xi, 342 p.
4. Mery, D. and D. Astruc (2006). "*Dendritic catalysis: Major concepts and recent progress.*" *Coordination Chemistry Reviews* 250(15-16): 1965-1979.
5. Flomenbom, O., R. J. Amir, et al. (2005). "*Some new aspects of dendrimer applications.*" *Journal of Luminescence* 111(4): 315-325.
6. Rahman, A. (1964). "*Correlations in Motion of Atoms in Liquid Argon.*" *Physical Review a-General Physics* 136(2A): A405-&.
7. Rapaport, D. C. and ebrary Inc. (2004). *The art of molecular dynamics simulation*. Cambridge, UK ; New York, NY, Cambridge University Press: xiii, 549 p.
8. Mayo, S. L., B. D. Olafson, et al. (1990). "*DREIDING - A GENERIC FORCE-FIELD FOR MOLECULAR SIMULATIONS.*" *Journal of Physical Chemistry* 94(26): 8897-8909.

9. Hunenberger, P. (2005). "*Thermostat algorithms for molecular dynamics simulations.*" *Advanced Computer Simulation Approaches for Soft Matter Sciences I* 173: 105-147.
10. Montgomery, D. C. and G. C. Runger (2003). *Applied statistics and probability for engineers.* New York, Wiley: xiv, 706 p.
11. Grosberg, A. I. U. and A. R. Khokhlov (1994). *Statistical physics of macromolecules.* New York, AIP Press: xxvii, 350 p.
12. Cormen, T. H., C. E. Leiserson, et al. (2001). *Introduction to algorithms.* Cambridge, Mass. Boston, MIT Press; McGraw-Hill: xxi, 1180 p.

ANEXO A

Valores promedio y desviaciones estándar para distancias medidas entre los extremos de los dendrones.

Modelo 1

Átomos posiciones 1-2

Temperatura	Simulaciones serie 1			Simulaciones serie 2		
	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación
100 K	16.1159292	1.84421912	11.4434551	19.1772147	2.67333641	13.9401704
200 K	18.69551	3.91772106	20.9554115	21.5583296	3.758355	17.433424
300 K	20.6048536	3.83912886	18.6321579	22.4301206	3.15020887	14.0445472
400 K	20.2319186	3.27099443	16.167495	21.7322895	3.77764867	17.382654
500 K	21.0661747	3.61116943	17.1420274	20.4168503	3.66644018	17.9579128
600 K	20.0740952	3.45127565	17.1926834	20.226618	4.03415523	19.9447838

Átomos posiciones 1-3

Temperatura	Simulaciones serie 1			Simulaciones serie 2		
	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación
100 K	12.1605583	0.17738592	1.4586988	12.1639164	0.17143897	1.40940606
200 K	12.1481153	0.20362053	1.67614916	12.1550161	0.20655197	1.69931468
300 K	12.1472694	0.24076174	1.98202359	12.1486895	0.24959813	2.05452724
400 K	12.1384671	0.27822107	2.29206099	12.1372256	0.28102305	2.31538126
500 K	12.1241003	0.33174499	2.73624422	12.1360635	0.30948268	2.55010761
600 K	12.1053868	0.36847606	3.04390161	12.1140251	0.35332966	2.91669908

Átomos posiciones 1-4

Temperatura	Simulaciones serie 1			Simulaciones serie 2		
	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación
100 K	21.5468688	1.99660612	9.26633996	24.1153158	2.37356683	9.84256997
200 K	21.0078793	2.55699949	12.1716212	21.2429308	3.18508502	14.9936233
300 K	20.9864527	3.68438233	17.5560033	21.7167536	3.44241836	15.8514409
400 K	21.8910474	3.25227962	14.8566652	21.3116284	3.2271026	15.1424496
500 K	21.2264511	3.42246121	16.1235677	21.5388349	3.40057359	15.7881037
600 K	21.4469785	3.29057411	15.3428331	20.8102604	3.27549801	15.7398223

Átomos posiciones 3-4

Temperatura	Simulaciones serie 1			Simulaciones serie 2		
	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación
100 K	25.2620767	1.71352206	6.78298179	24.8863364	1.40832479	5.65902817
200 K	23.8719889	2.86725036	12.0109404	21.0086799	3.70447779	17.6330821
300 K	22.4000666	3.28039621	14.6445824	20.8524226	3.53102978	16.9334271
400 K	22.7372829	2.98058635	13.1088062	20.9362194	3.80322301	18.1657583
500 K	21.6515473	3.51173533	16.2193273	22.2524799	2.94554977	13.2369506
600 K	22.6569253	2.93063356	12.9348247	22.0225396	3.64012542	16.5290901

Modelo 2

Átomos posiciones 1-2

Temperatura	Simulaciones serie 1			Simulaciones serie 2		
	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación
100 K	22.5135897	0.39077244	1.73571803	22.6664531	0.1823051	0.80429479
200 K	22.3577094	0.6498114	2.90643103	22.5067331	1.07060231	4.75680903
300 K	17.8971603	4.40463898	24.610826	11.8322658	1.7490179	14.7817664
400 K	20.4548731	5.12776646	25.0686789	10.0742699	4.8995458	48.634252
500 K	13.0168325	4.62280403	35.5140471	17.1492865	5.9307605	34.5831327
600 K	18.4930215	5.87505437	31.7690343	19.3881447	5.87010962	30.2767991

Átomos posiciones 1-3

Temperatura	Simulaciones serie 1			Simulaciones serie 2		
	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación
100 K	12.3787157	0.16761417	1.35405136	12.4406291	0.15956528	1.28261428
200 K	12.3422321	0.20010604	1.62131157	12.3316852	0.20128846	1.63228674
300 K	12.227188	0.2613448	2.13740722	12.1598537	0.24775141	2.03745388
400 K	12.1614471	0.28240997	2.32217406	12.1523707	0.27509622	2.26372474
500 K	12.1555021	0.33091846	2.72237585	12.1527937	0.31181837	2.5658164
600 K	12.1433793	0.37234612	3.06624794	12.1568767	0.33733705	2.77486611

Átomos posiciones 1-4

Temperatura	Simulaciones serie 1			Simulaciones serie 2		
	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación
100 K	24.7799428	0.53680065	2.16627075	25.499898	0.43077694	1.68932807
200 K	25.9403714	1.41341443	5.44870547	26.449955	1.17591381	4.44580646
300 K	23.2004661	4.64301043	20.0125739	22.5479486	2.01875866	8.95318106
400 K	21.8092024	5.46201576	25.0445462	16.573418	6.47914597	39.0936013
500 K	15.4861625	5.92318958	38.2482722	20.1564935	6.01418925	29.8374777
600 K	20.7141036	4.43569733	21.4138995	21.238526	5.63428152	26.5285902

Átomos posiciones 3-4

Temperatura	Simulaciones serie 1			Simulaciones serie 2		
	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación
100 K	13.1946015	0.52035888	3.94372563	13.7242369	0.23547086	1.71573006
200 K	15.3757456	1.95737749	12.7302932	16.1615536	1.75536901	10.8613878
300 K	13.5579514	4.13419915	30.492801	13.7085296	2.37663327	17.3368942
400 K	17.4786625	5.58662065	31.9625181	14.8249221	7.66006449	51.6701836
500 K	11.3344695	5.49980538	48.5228299	15.3823451	4.86660151	31.6375786
600 K	17.1474213	6.13897614	35.8011623	17.2615658	6.5711064	38.0678466

Modelo 3

Átomos posiciones 1-2

Temperatura	Simulaciones serie 1			Simulaciones serie 2		
	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación
100 K	32.2987149	3.62770608	11.2317351	32.0570917	4.00837424	12.5038612
200 K	20.969515	4.94415829	23.577838	32.4859319	3.55567747	10.9452839
300 K	16.2161538	10.7470742	66.2738798	22.3443766	10.9133434	48.8415657
400 K	24.2082723	9.07990908	37.5074643	23.4680131	10.3702221	44.1887518
500 K	16.1692585	9.77275781	60.4403584	12.9694844	3.75834689	28.9783832
600 K	15.0379233	4.19768095	27.913967	11.0311624	5.58758785	50.6527567

Átomos posiciones 1-3

Temperatura	Simulaciones serie 1			Simulaciones serie 2		
	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación
100 K	12.1888691	0.13746244	1.12777024	12.1936002	0.15787763	1.29475816
200 K	12.1649201	0.20278109	1.66693319	12.1676692	0.20319233	1.66993631
300 K	12.1877757	0.24595357	2.01803495	12.1624527	0.24625183	2.0246889
400 K	12.1368312	0.29033106	2.39214878	12.1383969	0.26806487	2.20840425
500 K	12.1849622	0.31849227	2.61381418	12.1079336	0.29876212	2.46749058
600 K	12.141101	0.36021308	2.96688977	12.1273462	0.34764882	2.86665209

Átomos posiciones 1-4

Temperatura	Simulaciones serie 1			Simulaciones serie 2		
	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación
100 K	26.8426555	5.66989056	21.1226887	26.8004186	6.42419685	23.9705093
200 K	25.7745315	5.744113	22.2860035	27.6397885	5.39975833	19.5361782
300 K	15.1173997	10.3585646	68.5208093	21.8408899	10.6421238	48.7256879
400 K	27.1051292	8.75844767	32.3128793	21.6592864	9.45244204	43.641521
500 K	18.5892329	8.39276145	45.1485087	14.4749932	3.00687539	20.7728968
600 K	12.1117921	6.07956044	50.195383	12.9404975	3.42729688	26.4850473

Átomos posiciones 3-4

Temperatura	Simulaciones serie 1			Simulaciones serie 2		
	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación
100 K	32.1268384	3.5264733	10.9767206	32.0893333	3.94190625	12.2841638
200 K	29.5333547	4.10825371	13.9105555	32.6433473	3.32732453	10.1929637
300 K	22.0683773	6.42013036	29.0919911	23.6652094	11.3230694	47.8469012
400 K	25.6137107	7.11505879	27.778321	19.1141735	10.4087971	54.4559098
500 K	16.2494721	10.2329555	62.9740797	12.8312192	5.28288616	41.1721292
600 K	16.590287	4.41021959	26.5831423	12.4219692	3.30084462	26.5726357

Modelos en medio acuoso

Modelo 1

Posición de átomos	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación
1-2	26,4374752	0,33022899	1,24909427
1-3	12,3136939	0,19126503	1,55327093
1-4	22,8916988	0,46100829	2,01386668
2-4	14,0461642	0,77471843	5,51551599

Modelo 2

Posición de átomos	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación
1-2	23,0312705	0,9338751	4,05481364
1-3	12,2279402	0,20265625	1,65732126
1-4	28,0495555	0,3966771	1,41420103
2-4	18,91312	1,28417389	6,78985745

Modelo 3

Posición de átomos	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación
1-2	27,9753963	4,42622017	15,8218319
1-3	12,1703516	0,2591004	2,12894749
1-4	28,0929821	2,5655203	9,13224623
2-4	21,5693272	2,85657233	13,2436784

ANEXO B

Valores promedio y desviaciones estándar para distancias medidas entre los extremos y la base del dendrón.

Modelo 1

Átomos posiciones 1-5

Temperatura	Simulaciones serie 1			Simulaciones serie 2		
	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación
100 K	18,2504854	1,04388026	5,71973974	13,7752523	2,3369753	16,9650272
200 K	16,2906512	2,90429903	17,8280106	16,1742032	2,2063413	13,6411128
300 K	16,2282009	2,77804139	17,1186036	14,6754189	2,45551582	16,7321685
400 K	15,1349485	2,63931306	17,4385334	15,7392814	2,64026134	16,7749802
500 K	15,4951111	2,2962051	14,8189005	17,7592536	2,06393572	11,6217482
600 K	16,0508298	2,42030596	15,0790083	16,2220793	2,20758612	13,6085275

Átomos posiciones 2-5

Temperatura	Simulaciones serie 1			Simulaciones serie 2		
	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación
100 K	19,6880241	0,95882955	4,87011568	19,5608728	0,7860548	4,01850577
200 K	19,0328103	1,35204597	7,10376424	18,4222231	1,56293976	8,48399107
300 K	18,6053914	1,54111942	8,28318731	18,1484952	1,59068144	8,76481174
400 K	17,0423271	1,60417644	9,41289552	17,9961104	1,58491681	8,80699652
500 K	17,6447521	1,80369832	10,2222933	15,699501	2,45095777	15,6116922
600 K	17,7258991	2,05104922	11,5709178	17,2622442	1,94292668	11,2553539

Átomos posiciones 3-5

Temperatura	Simulaciones serie 1			Simulaciones serie 2		
	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación
100 K	14,1917227	0,86033647	6,06224127	14,3320522	0,96764803	6,75163628
200 K	14,1594227	1,61883737	11,4329334	16,3042081	2,52266523	15,4724793
300 K	15,1765764	2,33383293	15,3778617	15,5618164	2,76514089	17,7687541
400 K	14,4375205	2,52979774	17,5223837	15,52568	2,72745578	17,5673837
500 K	14,7062948	2,47436889	16,8252365	17,4843775	2,03804826	11,6563958
600 K	15,2299842	2,43841118	16,0105956	15,3399065	2,23768853	14,5873674

Átomos posiciones 4-5

Temperatura	Simulaciones serie 1			Simulaciones serie 2		
	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación
100 K	17,2315607	0,94545246	5,48674883	17,6771323	0,95475769	5,40108925
200 K	18,1908944	1,42016283	7,80699837	18,8091899	1,56162508	8,30245791
300 K	18,4500891	1,45250495	7,87261755	18,4735849	1,51370803	8,19390519
400 K	16,4844625	1,63126824	9,89579269	18,2478824	1,74706581	9,57407421
500 K	17,4728501	2,03639405	11,6546187	15,2590212	2,63931912	17,2967786
600 K	17,1217765	1,810202	10,5725128	16,9462827	2,00198938	11,8137376

Modelo 2

Átomos posiciones 1-5

Temperatura	Simulaciones serie 1			Simulaciones serie 2		
	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación
100 K	20,590081	0,82864458	4,02448431	20,8079055	0,44309267	2,12944387
200 K	19,5680593	1,3062274	6,67530375	19,503289	1,23350109	6,3245799
300 K	18,9471656	1,63364061	8,62208437	19,4185518	1,78417652	9,1879999
400 K	17,5424752	2,45314236	13,984015	18,5702023	1,97573509	10,6392761
500 K	18,4520597	2,58508664	14,0097457	19,2814683	1,93464467	10,0336999
600 K	18,1472106	2,53466191	13,967226	18,6423684	2,18240424	11,7066898

Átomos posiciones 2-5

Temperatura	Simulaciones serie 1			Simulaciones serie 2		
	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación
100 K	7,57206714	0,99653838	13,1607177	7,29967781	0,29999991	4,10976925
200 K	8,06536777	1,90425684	23,6102914	8,57689647	2,26028058	26,3531288
300 K	15,1315301	3,66176325	24,199557	12,8742349	2,12402969	16,4982984
400 K	14,1703102	4,54927656	32,1042834	11,0608187	2,9500946	26,6715754
500 K	9,20432368	3,54859755	38,5535936	12,7963771	3,75689051	29,3590168
600 K	13,8900762	3,46180534	24,9228679	13,4264546	4,28082018	31,8834741

Átomos posiciones 3-5

Temperatura	Simulaciones serie 1			Simulaciones serie 2		
	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación
100 K	13,9709252	0,76158553	5,45121759	13,8339502	0,26768953	1,93501877
200 K	14,1840174	1,20049039	8,4636839	14,0371256	1,46240161	10,4180987
300 K	13,6129868	2,08374547	15,307041	12,2287346	2,69279645	22,0202378
400 K	16,2027094	4,44539723	27,436135	14,9760027	2,78445204	18,5927587
500 K	12,6097151	2,44992826	19,4288947	13,0394323	3,09687205	23,7500527
600 K	12,8864162	4,19798197	32,5767995	15,2217884	3,91529334	25,7216382

Átomos posiciones 4-5

Temperatura	Simulaciones serie 1			Simulaciones serie 2		
	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación
100 K	19,1705027	0,87917699	4,58609251	19,0674446	0,29199281	1,53136836
200 K	18,9769875	1,2834587	6,7632373	18,5942846	2,14283455	11,524157
300 K	17,2363385	2,70206343	15,6765512	15,7790798	2,1941941	13,9057165
400 K	16,0563212	2,78003708	17,3142842	16,7559189	3,64552165	21,7566203
500 K	17,333091	2,12691968	12,270862	16,6135036	2,70208975	16,2644184
600 K	16,3470283	2,57670651	15,7625378	16,8387467	2,89279264	17,1793821

Modelo 3

Átomos posiciones 1-5

Temperatura	Simulaciones serie 1			Simulaciones serie 2		
	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación
100 K	23,0966867	2,42496048	10,4991703	22,3273303	3,11392427	13,9466933
200 K	22,7633501	2,4137118	10,6034999	22,6002682	2,69168282	11,9099596
300 K	13,5930595	6,55586079	48,2294716	19,7604932	3,6293307	18,3665998
400 K	18,7117407	3,59500404	19,212558	19,079298	2,99666051	15,7063457
500 K	17,342332	2,93743698	16,9379585	11,5520317	2,89637111	25,0723958
600 K	16,8387467	2,89279264	17,1793821	16,3470283	2,57670651	15,7625378

Átomos posiciones 2-5

Temperatura	Simulaciones serie 1			Simulaciones serie 2		
	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación
100 K	22,0929881	1,93569317	8,7615725	22,3885769	1,91283807	8,54381267
200 K	24,3459662	2,28962606	9,40453969	22,0204845	2,18383623	9,91729419
300 K	11,8548827	7,83294269	66,0735568	23,2880277	2,51772054	10,8112227
400 K	20,316449	4,09946444	20,178056	21,9462129	2,63566186	12,0096432
500 K	18,0468163	5,31375134	29,444259	12,6159436	2,87031961	22,7515255
600 K	15,2217884	3,91529334	25,7216382	12,8864162	4,19798197	32,5767995

Átomos posiciones 3-5

Temperatura	Simulaciones serie 1			Simulaciones serie 2		
	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación
100 K	20,0693291	2,52422119	12,5775066	19,5982317	2,87132791	14,650954
200 K	19,8607221	2,785684	14,0260963	19,6988552	2,82989467	14,3657824
300 K	17,33911	3,66208874	21,1203962	20,2557964	3,24569843	16,0235538
400 K	21,4224875	2,81432948	13,1372675	18,6344516	3,73777349	20,0584035
500 K	12,1994061	6,51608915	53,413167	7,01846228	3,59664185	51,2454396
600 K	13,4264546	4,28082018	31,8834741	13,8900762	3,46180534	24,9228679

Átomos posiciones 4-5

Temperatura	Simulaciones serie 1			Simulaciones serie 2		
	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación
100 K	24,0816889	1,99572128	8,28729783	24,326696	1,93398016	7,95003218
200 K	22,7505008	2,24356783	9,86161952	24,0916821	2,22564788	9,23824197
300 K	14,0755133	7,86801673	55,8986133	22,0395833	3,26789941	14,8274102
400 K	22,3854568	3,65042226	16,3071153	21,3589515	3,17163019	14,8491848
500 K	17,5665661	6,43862735	36,6527374	9,62893555	5,00958257	52,0263382
600 K	18,6423684	2,18240424	11,7066898	18,1472106	2,53466191	13,967226

Modelos en medio acuoso

Modelo 1

Posición de átomos	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación
1-5	17,3776885	0,72329924	4,16222926
2-5	13,9334983	0,92833232	6,6625933
3-5	19,4016764	0,6136266	3,16275043
4-5	17,5556795	0,79778919	4,54433672

Modelo 2

Posición de átomos	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación
1-5	18,0304449	1,31410565	7,2882597
2-5	6,72716399	2,03211672	30,2076287
3-5	14,2172954	0,6849306	4,81758718
4-5	17,2141164	1,95343672	11,3478768

Modelo 3

Posición de átomos	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación
1-5	19,2835647	2,37807174	12,3321169
2-5	22,2226297	1,50333783	6,76489618
3-5	24,219417	1,18431408	4,88993636
4-5	24,1792804	1,05377941	4,35819176

ANEXO C

Radio de giro de los dendrones

Modelo 1

Temperatura	Simulaciones serie 1			Simulaciones serie 2		
	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación
100 K	8.49526522	0.18031237	2.12250428	8.59932712	0.10977678	1.27657406
200 K	8.53308983	0.16333275	1.91411029	8.56056215	0.15206944	1.77639543
300 K	8.54075896	0.16537614	1.93631662	8.51259988	0.17888917	2.10146335
400 K	8.39268883	0.19198673	2.28754732	8.50076056	0.1943693	2.28649304
500 K	8.44619984	0.22533391	2.66787335	8.46312248	0.21264541	2.5126118
600 K	8.45938563	0.18915228	2.23600499	8.41581966	0.22431308	2.66537409

Modelo 2

Temperatura	Simulaciones serie 1			Simulaciones serie 2		
	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación
100 K	7.83727777	0.08095749	1.03297975	7.90908632	0.03682165	0.4655614
200 K	8.03770109	0.19901253	2.47598824	8.13474471	0.16740168	2.05786033
300 K	7.69644311	0.51107338	6.64038401	7.3516185	0.22616582	3.07640849
400 K	8.32819798	0.84624519	10.1612041	7.02897831	0.93448355	13.2947281
500 K	6.82153174	0.78979323	11.5779455	7.68633637	0.71812177	9.34283558
600 K	8.03260451	0.75211783	9.36331206	8.05246895	0.94773567	11.7695042

Modelo 3

Temperatura	Simulaciones serie 1			Simulaciones serie 2		
	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación	Distancia promedio (Å)	Desviación estándar (Å)	% variación
100 K	12.0620435	0.6168612	5.11406876	12.0553597	0.70426669	5.84193845
200 K	11.1463173	0.59087844	5.30110909	12.1031377	0.59003383	4.87504848
300 K	8.40501637	2.40043496	28.5595513	10.4607004	1.98590267	18.984414
400 K	10.5492781	1.40819747	13.3487567	9.86022018	1.82673207	18.5262808
500 K	8.26374376	2.32469315	28.1312347	6.11906234	1.03163049	16.8592905
600 K	7.66063163	0.7436853	9.70788485	7.00571002	0.89606098	12.7904378

ANEXO D

Características técnicas generales del hardware empleado para el cálculo de las simulaciones, suministradas por el fabricante (en inglés)

Model: SGI Octane

Processors: 4 250 MHZ IP27

CPU: MIPS R10000 Processor Chip Revision: 3.4

FPU: MIPS R10010 Floating Point Chip Revision: 3.4

Main memory size: 1024 Mbytes

Instruction cache size: 32 Kbytes

Data cache size: 32 Kbytes

Secondary unified instruction/data cache size: 4 Mbytes

Integral SCSI controller 0: Version QL1040B (rev. 2), single ended

Integral SCSI controller 1: Version QL1040B (rev. 2), single ended

Integral SCSI controller 2: Version Fibre Channel AIC-1160, revision 2

RAID controller: Unit 1 on SCSI controller 2

Integral SCSI controller 3: Version Fibre Channel AIC-1160, revision 2

Integral SCSI controller 4: Version Fibre Channel AIC-1160, revision 2

Integral SCSI controller 5: Version Fibre Channel AIC-1160, revision 2

Integral SCSI controller 6: Version QL1040B (rev. 2), differential

Integral SCSI controller 7 Version QL1040B (rev. 2), differential

Integral SCSI controller 8 Version QL1040B (rev. 2), differential

Integral SCSI controller 9 Version QL1040B (rev. 2), differential

Origin MENET board, module 1 slot 8: Revision 4

Origin BASEIO board, module 1 slot 1: Revision 4

Origin PCI XIO board, module 1 slot 2: Revision 4

Origin MSCSI board, module 1 slot 3: Revision 3

IOC3/IOC4 external interrupts: 1