



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Físico Matemáticas

Momento Dipolar de las Conformaciones más Probables de la Molécula de Quercetina

Tesis presentada al

Colegio de Física

Como requisito parcial para la obtención del grado de

Licenciado en Física

Por

Germán Daniel Vázquez León

Asesorado por

Dra. Alexandra Deriabina

M.C. Veranda Palacios Corte

Puebla Pue.

Enero 2017

Título: Caracterización del Momento Dipolar de las Conformaciones más Probables de la Molécula de Quercetina.

Estudiante: GERMÁN DANIEL VÁZQUEZ LEÓN

COMITÉ

Dr. Eduardo González Jiménez
Presidente

Dra. Olga Leticia Fuchs Gómez
Secretario

M.C. Ana María Cervantes Tavera
Vocal

Dr. Valeri Poltev
Suplente

Dra. Alexandra Deriabina
Asesora

M.C. Veranda Palacios Corte
Asesora

Resumen

En este trabajo se realiza el estudio de la molécula del flavonoide Quercetina (Q) desde punto de vista de sus propiedades eléctricas, es decir, de las cargas parciales que poseen los átomos y el momento dipolar de la molécula. Debido a la existencia de cinco grupos hidroxilo en la molécula de Q, que pueden tomar diferentes orientaciones, se formaron 48 configuraciones diferentes de la molécula, con diferentes valores de la energía interna y diferentes momentos dipolares. Se seleccionan 12 configuraciones entre las cuales se encuentran las de mínima energía, la experimental y otras cuya energía no difiere de las anteriores. Para cada configuración se calcularon los valores del momento dipolar, dichos momentos se utilizaron para la construcción del dímero de Q reportado experimentalmente. Cada dímero fue optimizado utilizando el campo de fuerzas AMBER94 (Case, y otros, 2016) y GAFF (Wang, Caldwell, Kollman, & Case, 2004), Se reportan las estructuras resultantes correspondientes.

Índice general

Capítulo 1. Flavonoides	1
1.1 Estructura de los Flavonoides.....	2
1.2 Propiedades del flavonoide Quercetina.....	3
1.3 Funciones Antioxidantes.....	7
1.4 Síntesis de Quercetina.....	8
1.5 La Quercetina en el cuerpo humano.....	9
1.6 Ingesta de Quercetina.....	10
Capítulo 2. Metodología.....	12
2.1 Momento Dipolar de una Molécula.....	13
2.2 Potencial y campo eléctrico generados por un dipolo.....	14
2.3 Método de Mulliken.....	17
2.4 Cálculo del Potencial Molecular Electrostático.....	20
2.5 Método de Merz-Singh-Kollman (MK).....	21
2.6 Cargas ESP/RESP.....	22
2.7 Software para modelado molecular.....	24
2.7.1 Gaussian 09.....	24
2.7.2 AMBER9.....	24
2.7.3 Campo de Fuerzas GAFF.....	27
2.7.4 Hyperchem8.5.....	27
2.7.5 Fortran95.....	27
Capítulo 3. Resultados.....	29
3.1 Cálculo del Momento Dipolar y Energía.....	29
3.2 Ensamble de Dímeros y su Optimización.....	32

3.3 Cálculo de los Momentos Dipolares de los Dímeros.....	43
Conclusiones	45
Referencias.....	46
Anexo 1	48

Índice de Figuras

Figura I.1.1: Estructura y numeración de los átomos de la molécula de Quercetina. Configuración anti, la configuración syn se obtiene al rotar el anillo B en 180°VI	
Figura 1.1: Estructura de Flavonoide con numeración y especificación de cada heterocíclico.	2
Figura 2.1: Representación Gráfica de un Dipolo.....	14
Figura 2.2: Forma gráfica del método MK	22
Figura 3.1: Momento Dipolar de las 12 configuraciones de Quercetina	30
Figura 3.2: Dímeros de Quercetina Optimizados en Sander.....	41

Índice de Tablas

Tabla 1.1: Clasificación de los flavonoides.....	2
Tabla 1.1.2: Toxicidad de Quercetina en ratas	5
Tabla 1.3: Alimentos y su concentración de Quercetina (Rueda N. A., 2015).....	11
Tabla 2.1: Comparación de métodos ESP vs Mulliken.....	23
Tabla 3.1: Resultados de Momentos Dipolares.....	29
Tabla 3.2: Energía de los Dímeros calculados en el Amber y GAFF	31
Tabla 3.3: Energías calculadas en Amber y Gaff.....	34
Tabla 3.4: Momentos Calculados en los Campos Amber y Gaff	43

Índice de Gráficas

Gráfica 3.1: Análisis de Dímeros en Amber	41
Gráfica 3.2: Análisis de Dímeros en Gaff	42

I Introducción

El objeto de nuestro estudio es la Quercetina, la cual es un flavonoide abundante y habitual en la dieta humana, destacado por sus elevadas actividades terapéuticas, siendo especialmente efectivo en la prevención y el tratamiento de ciertas enfermedades cerebrovasculares; obesidad, cáncer, etcétera, además, debido a su actividad antihistamínica es utilizada para la prevención de ataques alérgicos y de asma (Russo, Spagnuolo, Tedesco, Bilotto, & Russo, 2012). Gran parte de la actividad medicinal de las plantas se debe a los altos niveles de Quercetina (Q).

Las capacidades antioxidantes de Q son atribuidas al grupo catecol en el anillo B y al grupo OH del anillo C (Químicas, MERCK S. A. Industrias, 2000). Sin embargo, la orientación de los demás grupos OH, como muestran trabajos previos (Solís, 2015), también influye tanto en el momento dipolar de la molécula como en sus interacciones con otras moléculas biológicas.

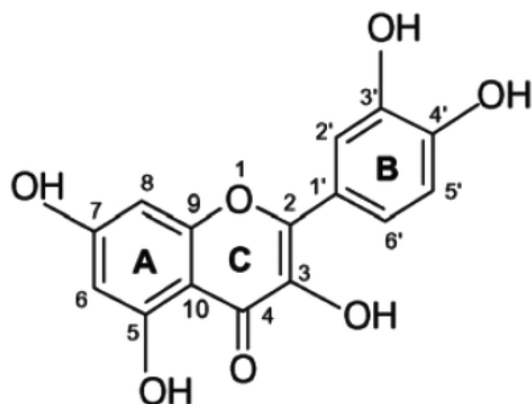


Figura I.1.1: Estructura y numeración de los átomos de la molécula de Quercetina. Configuración *anti*, la configuración *syn* se obtiene al rotar el anillo B en 180°.

En su estructura los grupos hidroxilo asociados a: C3, C7, C5, C3' y C4', son los responsables de sus acciones biológicas, principalmente antioxidantes, sin embargo, la orientación de éstos grupos no se puede determinar con exactitud por métodos experimentales, por lo cual en trabajos anteriores se realizó un estudio teórico para determinar las variaciones de la energía de la molécula con respecto a la orientación de estos grupos. La energía se calculó con el programa GAUSSIAN09 (Robb, Trucks, Schlegel, & Scuseria, 2009), con el método de Hartree-Fock usando funciones base 6-31G(d,p).

De 48 estructuras con diferentes orientaciones de los grupos hidroxilo se eligieron 12, con el siguiente criterio: partiendo de la estructura de mínima energía, se eligieron tres más tal que la diferencia de energía entre las cuatro configuraciones no fuera mayor a una Kcal/mol, de estas cuatro configuraciones se tomaron las estructuras en *syn* y *anti* de cada una, dando un total de 8 configuraciones distintas, dos configuraciones más corresponden a la estructura experimental reportada en posición *syn* y *anti*; finalmente las últimas dos estructuras corresponden a la configuración *syn* y *anti*, de la estructura que no dista en más de 1 Kcal/mol de la experimental (Palacios). Las particularidades de las estructuras de los flavonoides y la descripción más detallada de sus propiedades se presentan en el capítulo 1.

La propiedad de Q en la que se centraliza este trabajo es su momento dipolar, éste permite saber si la molécula es polar o no. Entre dos isómeros, el que posea el momento dipolar más grande, será aquel con un carácter polar más pronunciado y, por lo tanto, será más soluble o tendrá un punto de ebullición más elevado. Existen diferentes maneras de evaluarlo, dependiendo de que aproximación sea elegida para anexar el valor de la carga parcial a cada átomo. Utilizamos la distribución de cargas por el método de Mulliken (Bernard, Thole, & Petrus, 1983), ESP (Ramachandran, Deepa, & Namboori, 2008) y RESP dentro de las moléculas para aproximarse a la magnitud de la carga parcial y su ubicación dentro de la molécula de Quercetina. Esto puede ser pensado como una versión rigurosa de la asignación de cargas parciales en los átomos tal como los químicos hacen a menudo en las estructuras de puntos de Lewis. Las cargas atómicas parciales no son características observables de las moléculas, y por lo tanto toda la idea de la modelación de población de electrones no

es única. Con el fin de asignar cargas a los átomos, hay que definir la región espacial de los mismos y luego añadir toda la carga en esa región (integrar la densidad de carga sobre el volumen) lo cual puede parecer trivial, pero ¿dónde termina la nube de electrones de un átomo y comienza la otra? ¿Cuáles núcleos pertenecen a una región específica de la nube de electrones?, a pesar de que el proceso de asignación de cargas puede ser arbitrario, los resultados son útiles. Los detalles de la asignación del valor de la carga parcial y de la metodología empleada se describen en el capítulo 2.

En el trabajo (Wiseman, y otros, 2010) se reporta que la Q es el flavonoide que contribuye a la formación del dímero de la proteína IRE1asa con mayor rapidez, en comparación con el ligando de ADP o bien otros flavonoides, dicha proteína es de gran importancia ya que es la encargada de verificar el plegamiento correcto de otras proteínas, para posteriormente activar una reacción de apoptosis en la célula en caso de encontrar fallos de dichos plegamientos es por ello que se considera que posee una actividad potencialmente anti-cancerígena. La forma en que se presenta el ligando de Quercetina es en forma de dímero, sin embargo, la estructura específica de las moléculas que conforman dicho dímero no es posible determinarla con exactitud con métodos experimentales, es por ello que son necesarios estudios teóricos para dicho fin. En relación con la formación de los dímeros, es importante realizar un estudio teórico sobre las variaciones del momento para cada estructura, además de que esta propiedad permite medir la intensidad de la fuerza de atracción entre átomos, estudiar el coeficiente de solvencia de la misma y así conocer más sobre la interacción de esta molécula con distintos medios.

En el capítulo 3 presentamos los momentos dipolares (MD) con cargas ESP y Mulliken para las 12 configuraciones de Q seleccionadas, y después describimos el proceso de ensamblaje de los dímeros estableciendo como criterio la orientación de los MD. La energía de cada dímero y la energía de interacción fueron calculadas con métodos de mecánica molecular.

Capítulo 1. Flavonoides

Proviene del latín flavus, variación de color amarillo y rojo; descubiertos en 1930 por el premio Nobel Szent-Gyorgy quien alimentaba a animales con cáscaras de limón observando que aumentaba su tiempo de vida; durante los 90 el interés por el estudio de los flavonoides ha aumentado debido a su actividad anticancerígena, desde entonces se han identificado cerca de 5000 variantes de flavonoides.

Son conocidos como pigmentos para las plantas, protegiéndolas de agentes oxidantes como la radiación ultravioleta. Además, ayudan prevenir la infección por organismos fitopatógenos, contaminación ambiental, entre otros. Su estructura molecular se basa en el ácido hidroxibenzoico; se encuentran en abundancia en las uvas, manzanas, cebollas, cerezas, col; su presencia es abundante en el árbol de ginkgo biloba y en el té verde (*Camellia sinensis*). Al consumirlos, obtenemos propiedades anti-inflamatorias, antialérgicas, antitrombóticas, antimicrobianas, antitumorales, anticancerígenas y antioxidantes. De esta última, radica su función imperativa en el sistema nervioso, debido a la prevención de enfermedades neurodegenerativas. (Marín, Guevara, Mejía, Sánchez, & Lombardi, 2013).

1.1 Estructura de los Flavonoides

La base común de los flavonoides consiste de dos anillos (A y B) fenilos, unidos mediante un tercer anillo pirano (C) (Figura 1.1).

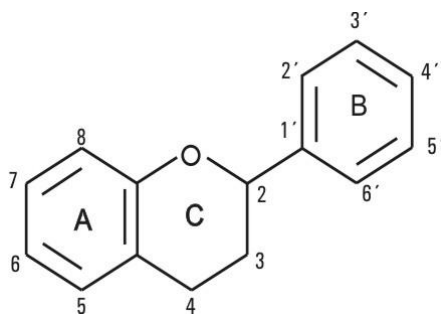
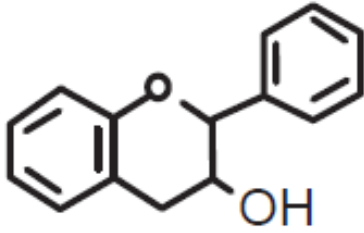
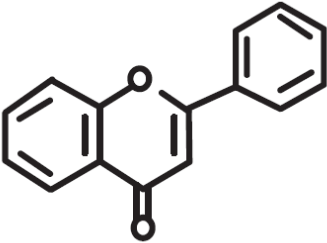
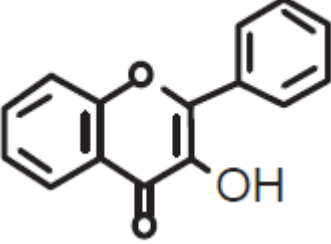


Figura 1.1: Estructura de Flavonoide con numeración y especificación de cada heterocíclico.

Dejando un esqueleto de difenilpiranos: C6-C3-C6, común en la mayoría de los flavonoides. (Escamilla, Cuevas, & Guevara, 2009). Al hacer variar el grupo pirano obtenemos las siguientes presentaciones:

Tabla 1.1: Clasificación de los flavonoides

Nombre	Característica	Ejemplo	Representación
Antocianidinas	Posee un grupo -OH unido en la posición 3, tiene un doble enlace entre los carbonos 3 y 4 del anillo C	Antocianidina	<p>The structure shows a flavan-3-ol core. It has a benzopyran skeleton with a hydroxyl group (-OH) at position 3 and a phenyl group at position 4. The oxygen atom is at the top of the pyran ring.</p>

Flavanos	Tiene un grupo -OH en posición 3 del anillo C	Catequina	
Flavonas	Tiene un grupo carbonilo en posición 4 del anillo C.	Diosmetina	
Flavonoles	Se caracteriza por tener un grupo Carbonilo en posición 4 y un grupo -OH en posición 3 del anillo C	Querquetina	

1.2 Propiedades del flavonoide Querquetina

Es un compuesto polifenólico presente naturalmente en vegetales, frutas, y plantas medicinales (Ginkgo biloba, Tilia spp; Aesculus hippocastanum, etc). Por ejemplo, abunda en manzanas, cebollas, té y vino tinto, en donde aparece como glucósido. Dependiendo de la dieta, el consumo de Querquetina para la alimentación llega a superar los 500 mg diarios (Lab. Merck S. A).

Entre las principales virtudes de la Querquetina destaca su poder removedor sobre los radicales libres (Corte, 2015), ejerciendo un papel cito protector en situaciones de

peligro de daño celular. Su capacidad antioxidante medida como Trolox es de 4.7 mM, lo que equivale a 5 veces mayor al demostrado por las vitaminas E y C. Su hidrosolubilidad es análoga a la de la vitamina E (Lab. Merck S. A)

Se han reportado las siguientes propiedades de la Quercetina en literatura:

- **Actividad Cardiovascular:** La Quercetina demostró disminuir la incidencia de infarto de miocardio y de derrames cerebrales en personas de tercera edad. Las poblaciones que consumen productos ricos en este flavonoide estadísticamente presentan menores riesgos de afecciones cardiovasculares.
- **Actividad Anti-inflamatoria:** En el mecanismo antioxidante sobre la peroxidación lipídica de la Quercetina precisamente está involucrada la vía del ácido araquidónico lo cual implica una actividad antiinflamatoria paralela (Lab. Merck S. A). En general los flavonoides polihidroxilados actúan por la vía de la enzima 5-lipooxigenasa, en tanto los menos hidroxilados lo hacen por la vía de la ciclooxigenasa. En cambio, in vivo pueden comportarse como inhibidores duales debido probablemente a la biotransformación que sufren en el organismo. Por ejemplo, se ha constatado a través de diversos ensayos clínicos que la Quercetina disminuye la inflamación de glándulas parótidas humanas, favorece la cicatrización de heridas, en especial aquellas heridas supuradas del área maxilofacial y cuello.
- **Actividad Antitumoral:** Los flavonoides presentes en los alimentos, en especial verduras y frutas, se han relacionado y estudiado desde hace algunas décadas como agentes anti proliferativos de células tumorales. Uno de los mecanismos de acción de la Quercetina es a través de su capacidad anti-mutagénica y de su poder antioxidante (Lab. Merck S. A).
- **Actividad Inmunológica:** Diferentes estudios han constatado el fortalecimiento del sistema inmunológico, en especial en el tracto gastrointestinal, a partir de la

administración de Quercetina, ha demostrado su poder estabilizador en los mastocitos impidiendo la acción de la histamina durante las reacciones alérgicas e inhibiendo la formación de leucotrienos. Asimismo, parece ejercer un efecto sinérgico con el cromoglin (cromoglicato de sodio), un derivado semisintético proveniente de Ammi viznaga con poder antiasmático. En otro orden de cosas la Quercetina también ha evidenciado un efecto antifúngico en cultivos de *Candida albicans*, un hongo oportunista que suele estar presente en cuadros de inmunodepresión.

- **Actividad Antiviral:** es agente antiviral, pudiendo interferir con la infectividad y replicación de adenovirus, coronavirus y rotavirus en cultivos celulares. Inhibe la enzima transcriptasa reversa del virus HIV.
- **Otros Efectos:** En lesiones de la mucosa gástrica y del parénquima hepático provocadas por etanol la Quercetina ha evidenciado una actividad gastroprotectora y hepatoprotectora significativa. Se ha postulado el papel benéfico de la Quercetina en pacientes con gota debido a la actividad inhibitoria sobre la enzima xantina-oxidasa (Lab. Merck S. A).
- **Toxicidad:** Ha demostrado una muy baja toxicidad. Los resultados pueden observarse en el siguiente cuadro:

Tabla 1.1.2: Toxicidad de Quercetina en ratas

Ratón	Oral	>16.000	>16.000	>16.000
Ratón	Intraperitoneal	4146	4105	4064
Rata	Oral	>5.000	> 5.000	> 5.000

La administración oral de quercetina a ratas F344/n al final de un período de 2 años con dosis de entre 40-1900 mg/k/día, no provoco alteraciones en el período de sobrevivencia de los animales como así tampoco se observaron señales de toxicidad. La aplicación de dosis únicas o múltiples (2-2000 mg/k)

de Quercetina en ratas gestantes no produjo teratogénesis ni alteraciones en el desarrollo embrionario de los fetos. (Químicas, MERCK S. A. Industrias, 2000)

- Mutagenicidad: En estudios realizados in vitro la Quercetina demostró mutagenicidad en el análisis bacterial de Salmonella con y sin activación metabólica. En tanto el análisis de mediador hospedante no detectó ningún efecto mutagénico. En ensayos sobre células mamarias la Quercetina desarrolló inducción de aberraciones cromosómicas en las células CHO. Sobre linfocitos humanos produjo cambios en una dupla cromosómica pero ninguna modificación en células V79. En tanto, en linfocitos humanos y células V79 produjo inducción de micronucleidos (Químicas, MERCK S. A. Industrias, 2000). Por su parte los estudios de mutagenicidad in vivo no evidenciaron cambios en duplas cromosómicas tanto en ratas como en conejos, tampoco se confirmaron las inducciones de micronucleidos en células de médula ósea de ratas. De todo esto, se concluye que a pesar los análisis de mutagenicidad positivos de los estudios in vitro, los estudios in vivo con Quercetina no demostraron posibles efectos reproductibles. Tampoco se ha señalado mutagenicidad en animales después de una exposición oral con Quercetina.

1.3 Funciones Antioxidantes

Un antioxidante es una molécula capaz de retardar o prevenir la oxidación de otras moléculas. La oxidación es una reacción química de transferencia de electrones de una sustancia a un agente oxidante. Las reacciones de oxidación pueden producir radicales libres que comienzan reacciones en cadena que dañan las células. Los antioxidantes terminan estas reacciones quitando intermedios del radical libre e inhiben otras reacciones de oxidación oxidándose ellos mismos. La actividad antioxidante de los flavonoides resulta de una combinación de sus propiedades quelatantes de hierro y secuestradoras de radicales libres, además de la inhibición de las oxidasas: lipooxigenasa, ciclooxigenasa, mieloperoxidasa y la xantina oxidasa; evitando así la formación de especies reactivas de oxígeno y de hidroxiperóxidos orgánicos. Aunado a esto, se ha visto que también inhiben enzimas involucradas indirectamente en los procesos oxidativos, como la fosfolipasa A₂; al mismo tiempo que estimulan otras con reconocidas propiedades antioxidantes, como la catalasa y la superóxido dismutasa (Rueda N. M., 2015).

Con respecto a su estructura, los flavonoides con sustituyentes dihidroxílicos en posiciones 3' y 4' en el anillo B se muestran más activos como antioxidantes y es potenciado este efecto por la presencia de un doble enlace entre los carbonos 2 y 3, un grupo OH libre en la posición 3 y un grupo carbonilo en la posición 4. Además, las agliconas se muestran más potentes en sus acciones antilipoperoxidativas que sus correspondientes glicósidos. Conforme a lo anterior mencionado, la quercetina es el flavonoide que reúne los requisitos para ejercer una efectiva función antioxidante, pues ésta es cinco veces mayor que la de las vitaminas C y E, además de poseer una hidrosolubilidad similar a esta última. Por eso la rutina (Quercetina- 3-b-D-rutinósido) es, hasta el momento, el único flavonoide en presentación farmacológica (combinada). Existe efecto sinérgico con las vitaminas aludidas. Pues el ácido ascórbico reduce la oxidación de la Quercetina, de manera tal que combinado con ella permite al flavonoide mantener sus funciones durante más tiempo. Por otra parte, la Quercetina protege de la oxidación a la vitamina E. Los flavonoides retiran oxígeno reactivo, especialmente en forma de aniones superóxidos, radicales hidroxilos, hidroperóxidos y

peróxidos lipídicos. Bloqueando la acción deletérea de estas sustancias sobre las células. Donde se ha corroborado la protección antioxidante de los flavonoides en: queratinocitos, fibroblastos dérmicos, ganglios sensoriales, endotelio, tejido nervioso y en lipoproteínas de baja densidad.

1.4 Síntesis de Quercetina

La síntesis de flavonoides parte del precursor (p-Cumaroll-CoA) sintetizada con la ayuda de la sintasa, todo esto acontece dentro de las plantas a partir de unidades de acetato y aminoácidos aromáticos como la fenilalanina y la tirosina (Rueda N. M., 2015). Estas dan lugar a los ácidos cinámico y parahidroxicinámico, que al condensarse con las unidades de acetato dan origen a la estructura cinamol de los flavonoides. Más tarde, se forman derivados de los glicosilados o sulfatados. Antes de ser asimilado un flavonoide es escindido, dividiéndose, por un lado, en una aglicona (Figura 1.2) y por otro, en un glicósido (Figura 1.3) (Escamilla, Cuevas, & Guevara, 2009).

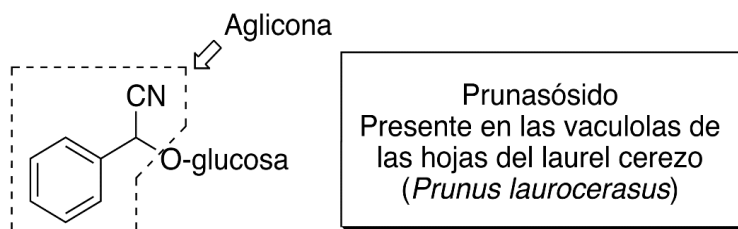


Figura 1.2: Estructura Básica de la Aglicona

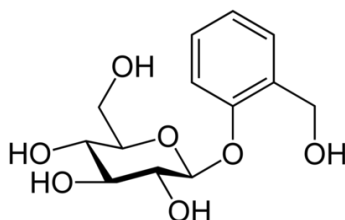


Figura 1.3: Estructura Básica de un glicósido

Este último posee una mayor solubilidad en agua. sin embargo, la glicona tarda tres horas en ser absorbida. En promedio, las concentraciones pico de los flavonoides se llevan a cabo entre 1.75 horas consiguiendo una distribución homogénea en todos los tejidos corporales. Logrando atravesar la barrera hematoencefálica; permitiendo mayor paso, a los flavonoides más lipofílicos y su transportación con los receptores. (Escamilla, Cuevas, & Guevara, 2009)

1.5 La Quercetina en el cuerpo humano

Es intensa la transformación de los flavonoides, pues gracias a la salivación y la masticación, la metabolización se lleva a cabo en dos sitios: 1) hígado, por medio de reacciones de biotransformación de fase I, en las que se adicionan o exponen grupos polares; 2) colon, mediante la fase II de la biotransformación, en donde la microbiota intestinal degrada los flavonoides no absorbidos (Rueda N. M., 2015).

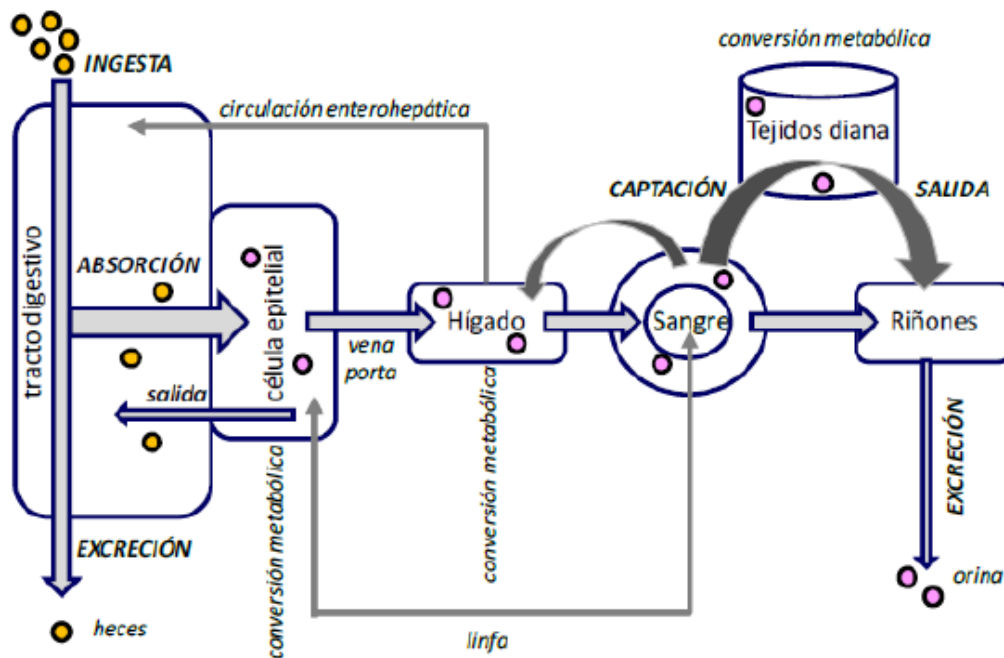


Figura 1.4: Absorción de la Quercetina en el cuerpo humano

Y son conjugados con glicina, ácido glucurónico y sulfatados. La excreción se sucede después de que se forman estos conjugados y por dos salidas. Los no solubles en agua se excretan junto con la bilis al duodeno, y los solubles a las vías urinarias con la orina, siendo esta última la salida predominante. Pero al final lo que importa es la ruta por la cual se metabolizaron; pues si un flavonoide sólo es glucuronidado se excretará por vía renal (catequina), pero si es metilado y sulfatado será excretado por la vía hepática (Quercetina).

1.6 Ingesta de Quercetina

En la dieta habitual del hombre la Quercetina se encuentra en forma de aglicona, glicósido o en ambas formas. La mayoría de las veces se presenta unida a una azúcar, (en forma de glicósido) presentando una absorción del 52% del total ingerido. A continuación, una breve descripción de los alimentos donde se encuentran altos niveles de Quercetina.

Tabla 1.3: Alimentos y su concentración de Quercetina (*Rueda N. A., 2015*)

Alimento	Cantidad Promedio (líquidos mg/100 mL). (Sólidos mg/100 g PC)
Chocolate	25.0
Vino tinto	0.83
Vino blanco	0.04
Vino espumoso	0.009
Cerveza	0.007
Jugo de naranja	1.06
Jugo de pomelo	0.63
Jugo de manzana	0.34
Jugo de granada	0.25
Jugo de arándano rojo	0.10
Té negro	0.09
Bayas de saúco	42.0
Arándano Azul y rojo	1.27
Manzana	0.12
Frambuesa	0.02
Almendras y pistaches	0.02
Cebolla cruda	2.0
Cebolla roja	1.29
Cebolla amarilla	0.28
Cebolla blanca	0.03
Tomate	0.004
Harina de Trigo	0.11
Harina de trigo	0.08
Orégano	42.0
Alcaparra	32.8
Clavo	28.4

Capítulo 2. Metodología

Las leyes físicas se formulan con base en los resultados obtenidos durante observaciones. Así pues, una ley representa una aproximación estadística a los resultados que se esperan de una experiencia concreta. Si definimos población como el conjunto de elementos sobre el cual debería actuar una cierta ley, en general el número de la misma es tan elevado que debemos recurrir al muestreo y seleccionar un elemento que mejor se adapte a todos los posibles resultados. Una vez analizada la muestra, un posterior tratamiento estadístico nos permitirá estudiar si es posible generalizar algunas características para toda la población o no y lograr alguna caracterización del objeto de estudio. Cada disciplina emplea cierto análisis para obtener una caracterización específica de determinado sistema; existen muchas vertientes de análisis de datos en el ámbito de la física.

Según la RAE la palabra metodología significa “*conjunto de métodos que se siguen en una investigación científica o en una exposición doctrinal*”, en este caso en particular, Previo a los cálculos en AMBER empleamos el programa GAUSSIAN que utiliza métodos de estructura electrónica (MEE) para asignar las cargas a cada átomo de la Molécula de Quercetina, dichas cargas asignadas fueron cargas Mulliken y ESP, para realizar el cálculo del Momento Dipolar Molecular de cada configuración y proceder a ensamblar los dímeros. La energía de cada dímero se calculó con SANDER dentro del marco de la Mecánica Molecular (MM) con el programa AMBER y los campos de fuerzas AMBER94 y GAFF. A continuación, una breve explicación de los conceptos y paquetería antes mencionados:

2.1 Momento Dipolar de una Molécula

Las moléculas están formadas por unidades con carga eléctrica (protones, electrones, etc.), los cuales pueden ser estudiados a través de la mecánica cuántica y emplear métodos de distribución de población. Como resultado, se tienen modelos que a través de funciones propias del Hamiltoniano, describen el comportamiento electrónico y magnético de dichos sistemas. El momento dipolar $\vec{\mu}$ es una medida cuantitativa de la polaridad de una molécula. Mientras mayor sea el desplazamiento electrónico en la molécula, mayor es su momento dipolar. La solubilidad es una propiedad física que se relaciona directamente con esta característica.

El momento dipolar $\vec{\mu}$, que surge de la existencia de dos partículas cargadas, $+q$ y $-q$, localizadas en dos puntos distintos del espacio, se define como el producto de la carga (por convención negativa) por la distancia que las separa. Por tanto, $\vec{\mu}$ es una magnitud dirigida, es decir, es una cantidad vectorial que se suele representar gráficamente por una flecha con origen en la carga negativa. Para cada sistema en particular se debe distinguir entre el momento dipolar instantáneo, el cual puede tomar cualquier valor entre las soluciones propias dependientes del tiempo, y el momento dipolar promedio, el cual, en caso de átomos, moléculas diatómicas homonucleares o poliatómicas con distribución espacial simétrica, su valor es cero. Generalmente, cuando se habla del término $\vec{\mu}$ se entiende que se trata del valor promedio. Además, existe el momento dipolar inducido, el cual es resultado de aplicar un campo eléctrico uniforme, lo que tiene como consecuencia la polarización de la carga dentro del sistema.

A pesar de que la carga total en una molécula es cero, la naturaleza de los enlaces químicos es tal que las cargas positivas y negativas no se solapan completamente en la mayoría de las moléculas. Tales moléculas se dice que son polares debido a que poseen un momento dipolar permanente. Un buen ejemplo es el momento dipolar de la molécula de agua. Las moléculas con simetría de espejo como el oxígeno, nitrógeno, dióxido de carbono, y tetracloruro de carbono no tienen momentos dipolares permanentes. Incluso si no hay momento dipolar permanente, es posible inducir un

momento dipolar por la aplicación de un campo eléctrico externo. Esto se llama polarización y la magnitud del momento dipolar inducido es una medida de la polaridad de la especie molecular.

La interacción puede involucrar cargas no polares, polares y iones. Muchas moléculas eléctricamente neutras, esto es, sin carga neta, poseen una distribución de cargas no homogénea. Esto se debe a que los átomos que las forman tienen diferente electronegatividad, de tal forma que cuando se crea un enlace covalente, los dos electrones del enlace son atraídos con distinta fuerza por los átomos que los comparten. En resumen, el orbital molecular pierde su simetría, y la probabilidad de encontrar los electrones se hace mayor en las proximidades del átomo más electronegativo. Se sigue conservando la neutralidad eléctrica global, pero sobre el átomo más electronegativo hay un predominio de carga negativa mientras que sobre el átomo menos electronegativo hay un predominio de carga positiva: se ha formado un dipolo. La unidad de momento dipolar es el debye; $1 \text{ D} = 3,34 \times 10^{-30} \text{ C}\cdot\text{m}$.

2.2 Potencial y campo eléctrico generados por un dipolo

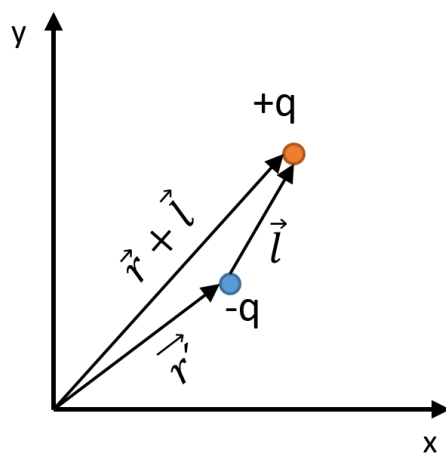


Figura 2.1: Representación Gráfica de un Dipolo

El potencial total está dado por la siguiente:

$$\begin{aligned}\varphi(\vec{r}) &= \varphi(+q) - \varphi(-q) \\ &= \frac{q}{4\pi\epsilon_0|\vec{r} - \vec{r}' - \vec{l}|} + \frac{(-q)}{4\pi\epsilon_0|\vec{r} - \vec{r}'|} \\ &= \frac{q}{4\pi\epsilon_0} \left\{ \frac{1}{|\vec{r} - \vec{r}' - \vec{l}|} - \frac{1}{|\vec{r} - \vec{r}'|} \right\}\end{aligned}$$

Tomemos $|\vec{r} - \vec{r}' - \vec{l}|^{-1} = \left[\sqrt{(\vec{r} - \vec{r}' - \vec{l}) \cdot (\vec{r} - \vec{r}' - \vec{l})} \right]^{-1} =$

$$\begin{aligned}[(\vec{r} - \vec{r}' - \vec{l}) \cdot (\vec{r} - \vec{r}' - \vec{l})]^{-1/2} &= [(\vec{r} - \vec{r}')^2 - 2(\vec{r} - \vec{r}')\vec{l} + \vec{l}^2]^{-1/2} \\ &= \left((\vec{r} - \vec{r}')^2 \left(1 - \frac{2(\vec{r} - \vec{r}')\vec{l}}{(\vec{r} - \vec{r}')^2} \right) + \frac{\vec{l}^2}{(\vec{r} - \vec{r}')^2} \right)^{-1/2}\end{aligned}$$

Haremos una expansión binomial por lo que tomamos únicamente la siguiente

$$\begin{aligned}\left(\left(1 - \frac{2(\vec{r} - \vec{r}')\vec{l}}{(\vec{r} - \vec{r}')^2} \right) + \frac{\vec{l}^2}{(\vec{r} - \vec{r}')^2} \right)^{-1/2} &= 1^{-1/2} + \left(-\frac{1}{2} \right) (1)^{-3/2} \left\{ -\frac{2(\vec{r} - \vec{r}')\vec{l}}{(\vec{r} - \vec{r}')^2} + \frac{\vec{l}^2}{(\vec{r} - \vec{r}')^2} \right\} \\ &\quad + \frac{3}{4} (1)^{-5/2} \left\{ \frac{2(\vec{r} - \vec{r}')\vec{l}}{(\vec{r} - \vec{r}')^2} + \frac{\vec{l}^2}{(\vec{r} - \vec{r}')^2} \right\}^2\end{aligned}$$

Para fines prácticos, utilicemos los términos donde \vec{l} sea lineal y obtenemos:

$$\left[1 + \frac{(\vec{r} - \vec{r}') \cdot \vec{l}}{(\vec{r} - \vec{r}')^2} - \frac{\vec{l}^2}{|\vec{r} - \vec{r}'|^2} \right] \frac{1}{(\vec{r} - \vec{r}')} = \frac{1}{(\vec{r} - \vec{r}')} + \frac{(\vec{r} - \vec{r}') \cdot \vec{l}}{(\vec{r} - \vec{r}')^3} - \frac{\vec{l}^2}{|\vec{r} - \vec{r}'|^2}$$

Ahora, retomamos los términos anteriores y hacemos

$$\begin{aligned}\frac{q}{4\pi\epsilon_0} \left\{ \frac{1}{(\vec{r} - \vec{r}')} + \frac{(\vec{r} - \vec{r}') \cdot \vec{l}}{(\vec{r} - \vec{r}')^3} - \frac{\vec{l}^2}{|\vec{r} - \vec{r}'|^2} - \frac{1}{(\vec{r} - \vec{r}')} \right\} \\ \frac{q}{4\pi\epsilon_0} \left\{ \frac{(\vec{r} - \vec{r}') \cdot \vec{l}}{(\vec{r} - \vec{r}')^3} \right\} = \frac{(\vec{r} - \vec{r}') \cdot P}{4\pi\epsilon_0|\vec{r} - \vec{r}'|^3} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{P \cdot \hat{r}}{|\vec{r} - \vec{r}'|^2}\end{aligned}$$

Con $\hat{r} = \frac{(\vec{r}-\vec{r}')}{|\vec{r}-\vec{r}'|}$

De manera similar, hacemos lo siguiente para calcular el campo eléctrico

$$\begin{aligned} \vec{E}(\vec{r}) &= \vec{E}(+q) + \vec{E}(-q) \\ &= -\frac{q}{4\pi\epsilon_0} \frac{(\vec{r}-\vec{r}')}{|\vec{r}-\vec{r}'|^3} + \frac{q}{4\pi\epsilon_0} \frac{(\vec{r}-\vec{r}'-\vec{l})}{|\vec{r}-\vec{r}'-\vec{l}|^3} = \frac{q}{4\pi\epsilon_0} \left\{ \frac{\vec{r}-\vec{r}'-\vec{l}}{|\vec{r}-\vec{r}'-\vec{l}|^3} - \frac{(\vec{r}-\vec{r}')}{|\vec{r}-\vec{r}'|^3} \right\} \end{aligned}$$

Tomamos nuevamente el término

$$\begin{aligned} |\vec{r}-\vec{r}'-\vec{l}|^{-3} &= \left(((\vec{r}-\vec{r}')-\vec{l})^2 \right)^{-\frac{3}{2}} = \left((\vec{r}-\vec{r}')^2 - 2(\vec{r}-\vec{r}')\vec{l} + \vec{l}^2 \right)^{-\frac{3}{2}} \\ &= \left((\vec{r}-\vec{r}')^2 \left(1 - \frac{2(\vec{r}-\vec{r}')\vec{l}}{(\vec{r}-\vec{r}')^2} \right) + \frac{\vec{l}^2}{(\vec{r}-\vec{r}')^2} \right)^{-3/2} \end{aligned}$$

Y realizamos otra expansión binomial

$$1^{-3/2} + \left(-\frac{3}{2}\right) (1)^{-3/2-1} \left\{ -\frac{2(\vec{r}-\vec{r}')\vec{l}}{(\vec{r}-\vec{r}')^2} + \frac{\vec{l}^2}{(\vec{r}-\vec{r}')^2} \right\} = 1 + \left(-\frac{3}{2}\right) (1)^{-5/2} \left\{ -\frac{2(\vec{r}-\vec{r}')\vec{l}}{(\vec{r}-\vec{r}')^2} + \frac{\vec{l}^2}{(\vec{r}-\vec{r}')^2} \right\}$$

Nuevamente para fines prácticos, utilizamos los términos donde \vec{l} sea lineal y obtenemos:

$$\begin{aligned} &= 1 + \left(\frac{3}{2}\right) \left\{ \frac{2(\vec{r}-\vec{r}')\vec{l}}{(\vec{r}-\vec{r}')^2} \right\} = \left\{ 1 - \frac{3(\vec{r}-\vec{r}') \cdot \vec{l}}{(\vec{r}-\vec{r}')^2} \right\} (\vec{r}-\vec{r}')^{-3} \\ &\Rightarrow \left\{ 1 + \frac{3(\vec{r}-\vec{r}') \cdot \vec{l}}{(\vec{r}-\vec{r}')^2} \right\} \frac{1}{(\vec{r}-\vec{r}')^3} \Rightarrow \frac{1}{(\vec{r}-\vec{r}')^3} + \frac{3(\vec{r}-\vec{r}') \cdot \vec{l}}{(\vec{r}-\vec{r}')^5} \end{aligned}$$

Por lo que obtenemos

$$\begin{aligned} E &= \frac{q}{4\pi\epsilon_0} \left\{ (\vec{r}-\vec{r}'-\vec{l}) \left(\frac{1}{(\vec{r}-\vec{r}')^3} + \frac{3(\vec{r}-\vec{r}') \cdot \vec{l}}{(\vec{r}-\vec{r}')^5} \right) - \frac{(\vec{r}-\vec{r}')}{|\vec{r}-\vec{r}'|^3} \right\} = \\ &= \frac{q}{4\pi\epsilon_0} \left\{ \frac{3(\vec{r}-\vec{r}') \cdot \vec{l}(\vec{r}-\vec{r}'-\vec{l})}{(\vec{r}-\vec{r}')^5} - \frac{\vec{l}}{|\vec{r}-\vec{r}'|^3} \right\} \end{aligned}$$

$$\Leftrightarrow \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \left\{ \frac{3(\vec{r} - \vec{r}') \cdot \vec{P}}{|\vec{r} - \vec{r}'|^5} (\vec{r} - \vec{r}') - \frac{\vec{P}}{|\vec{r} - \vec{r}'|^3} \right\}$$

2.3 Método de Mulliken

Robert S. Mulliken, fue un físico, químico y profesor universitario norteamericano. Durante la Primera Guerra Mundial, Mulliken fue miembro del equipo de investigación dirigido por James Bryant Conant en la Universidad Americana de Washington D.C; realizando investigaciones sobre gases venenosos. Con el fin de la Gran Guerra continuó su investigación científica, pero orientándola alrededor de los efectos del carbón negro y el óxido de zinc sobre el caucho. Durante su estancia en Harvard conoció el método cromatográfico junto a Robert Oppenheimer, John Hasbrouck van Vleck y Harold Urey. Durante su estancia en Europa (1925-1927) trabajó con Erwin Schrödinger, Paul Dirac, Werner Heisenberg, Louis de Broglie, Max Born y Walther Bothe, todos ellos especialistas en mecánica cuántica. A su regreso a los Estados Unidos aportó una decisiva contribución al conocimiento de la estructura electrónica de las moléculas con su teoría de los orbitales moleculares, según la cual los electrones atómicos amplían sus órbitas para extender su influencia al conjunto de la molécula de la que forman parte. Asimismo, desarrolló la teoría de la hiperconjugación, realizó estudios sobre la escala de electronegatividad de los elementos y la ocupación de las integrales de superposición como medida de la fuerza del enlace químico. Fue galardonado con el Premio Nobel de Química en 1966 por ampliar el conocimiento de los enlaces químicos y la estructura electrónica de las moléculas mediante el método orbital.

En muchos campos de la química teórica y la física molecular, el concepto de carga atómica juega un papel importante. (Thole & Duijnen, 1983) Las cargas atómicas se utilizan para el análisis de las funciones de onda moleculares, como índice de la reactividad de los átomos en las moléculas, y como fuentes para los potenciales

electrostáticos moleculares. El método más utilizado para la obtención de cargas atómicas ha sido el análisis de la población de Mulliken, sin embargo, aunque sus resultados reflejan tendencias que son químicamente realistas y compatibles con conceptos como la electronegatividad, no tienen casi ningún significado físico, como el asignarle una carga a un orbital de un átomo en particular.

El análisis de población Mulliken siempre se realiza en Gaussian de manera predeterminada, se basa en la combinación lineal de orbitales atómicos y por lo tanto en la función de onda de la molécula (Ramachandran, Deepa, & Namboori, 2008). Los electrones se reparten a los átomos en función de la naturaleza de la contribución de sus orbitales atómicos a la función de onda molecular. Debido a su simplicidad, el análisis de la población de Mulliken se ha convertido en el método más familiar para contar electrones asociados con un átomo en una molécula. El número total de electrones en un sistema de capa cerrada está dado por la integral sobre la densidad del electrón como:

$$N = \int dr \rho(r) = 2 \sum_{i=1}^{N/2} \int dr \Psi_i^*(r) \Psi_i(r)$$

Si los coeficientes de las funciones de base b_μ^* y b_ν los orbitales moleculares son $C_{\mu i}^*$ y $C_{\nu i}$ en el $i^{\text{ésimo}}$ orbital molecular

$$N = 2 \sum_{i=1}^{N/2} \sum_{\mu=1}^k \sum_{\nu=1}^k C_{\mu i}^* C_{\nu i} \int dr b_\mu^*(r) b_\nu(r) = 2 \sum_{i=1}^{N/2} \sum_{\mu=1}^k \sum_{\nu=1}^k C_{\mu i}^* C_{\nu i} S_{\mu\nu}$$

con $S_{\mu\nu}$ la integral de solapamiento, la cual está dada por

$$S_{ij} = \int \rho_i \rho_j d\tau$$

Si $i = j$ significa que los orbitales atómicos están normalizados por lo que la integral de solapamiento se representa de la siguiente forma:

$$S_{ii} = \int \rho_i \rho_i d\tau = 1$$

Si $i \neq j$ la integral de solapamiento queda de la siguiente manera

$$S_{ij} = \int \rho_i \rho_j d\tau = 0$$

Utilizándola para los orbitales atómicos ortogonales, es obvio que el valor de la integral de solapamiento varía de 0 a 1 y es una medida de la no ortogonalidad de los orbitales. Cuanto más cerca los centros de las funciones-p, mayor será la integral de solapamiento. En este sentido, S_{ij} es llamada la integral de solapamiento, ya que es una medida de superposición de los orbitales i y j . En la habitual aproximación “Cero” del método LCAO, $S_{ij} = 0$ cuando, $i \neq j$. Esto simplifica el cálculo en gran medida.

Presentando la matriz de densidad:

$$P_{\mu\nu} = 2 \sum_{i=1}^{N/2} C_{\mu i}^* C_{\nu i}$$

N asume la siguiente forma simplificada

$$N = \sum_{\mu=1}^k \sum_{\nu=1}^k P_{\nu\mu} S_{\mu\nu} = \sum_{\mu=1}^k (PS)_{\mu\mu} = Tr(PS)$$

$(PS)_{\mu\mu}$ se interpreta como la carga que se asocia con la función de base b_{μ} . La traza parcial está dada por:

$$\rho M(A) = \sum_{\mu \in A} (PS)_{\mu\mu}$$

con la suma corriendo sobre todas las funciones de base que están centrados en el átomo en posición R_A , siendo está la carga Mulliken de ese átomo. De aquí, podemos apreciar que la definición de la carga Mulliken sólo tiene sentido si el conjunto base se compone de funciones que se pueden asociar con un sitio atómico. Los orbitales moleculares y sus energías se pueden calcular con la palabra clave Pop=Reg en la sección de entrada de Gaussian, los datos necesarios estarán en un archivo de salida.

Arrojando las contribuciones atómicas para cada átomo en la molécula para cada uno de los orbitales moleculares numerados en orden creciente de energía. Incluye la siguiente:

1. Las energías de los orbitales y orbitales moleculares.
2. La simetría de los orbitales.
3. La naturaleza de la orbital - ocupada o virtual
4. La magnitud relativa de cada orbital
5. La población en órbita bruto
6. Las contribuciones atómicas
7. El análisis de la población Mulliken
8. La matriz de densidad

2.4 Cálculo del Potencial Molecular Electroestático

El potencial molecular electrostático (MEP) por sus siglas en inglés, se define como la fuerza que actúa sobre una carga de prueba positiva (un protón) en un punto $p(x, y, z)$ en las proximidades de la molécula, y generado por el conjunto de núcleos y electrones de la molécula (Ramachandran, Deepa, & Namboori, 2008)

$$V(r) = \sum_A^{nuclei} \frac{Z_A}{|r - R_A|} - \int \frac{|\Psi(r_i)|^2}{|r - r_i|} d\tau$$

En el cálculo, la carga de prueba no afecta a la distribución de carga (no describe efectos de polarización) pero sigue siendo una buena referencia para describir la reactividad hacia reactivos con carga positiva o negativa. Un valor negativo del potencial indica una atracción del protón hacia zonas donde se concentra la densidad electrónica de la molécula (pares de electrones, enlaces π , etc). Un valor positivo

corresponde a la repulsión de los protones por los núcleos atómicos en las regiones de baja densidad electrónica donde la carga de los núcleos está parcialmente apantallada. Para representar el potencial electrostático, consideramos que el potencial electrostático puede expresarse como una suma de términos de potencial de Coulomb con una carga puntual efectiva Q_i centrada en un átomo con coordenadas τ

$$V_{ESP}(r) = \sum_{i=1}^{N_{atom}} \frac{Q_i}{|r - \tau_i|}$$

Los valores de las cargas Q_i se determinan mediante un ajuste de mínimos cuadrados con la restricción de que:

$$\sum_i Q_i = Q_{tot}$$

$$\chi^2 = \sum_{p=1}^{N_p} (V(r_p) - V_{ESP}(r_p))^2 - \lambda \left(Q_{tot} - \sum_{i=1}^{N_{atoms}} Q_i \right)$$

2.5 Método de Merz-Singh-Kollman (MK)

En el método Merz-Singh-Kollman (MK o MSK) las cargas se ajustan reproduciendo el potencial molecular electrostático en un conjunto de puntos alrededor de la molécula. En la primera parte del procedimiento se calcula el MEP (Potencial Electrostático Molecular) como un número de puntos de una rejilla que se encuentra en varias capas alrededor de la molécula.

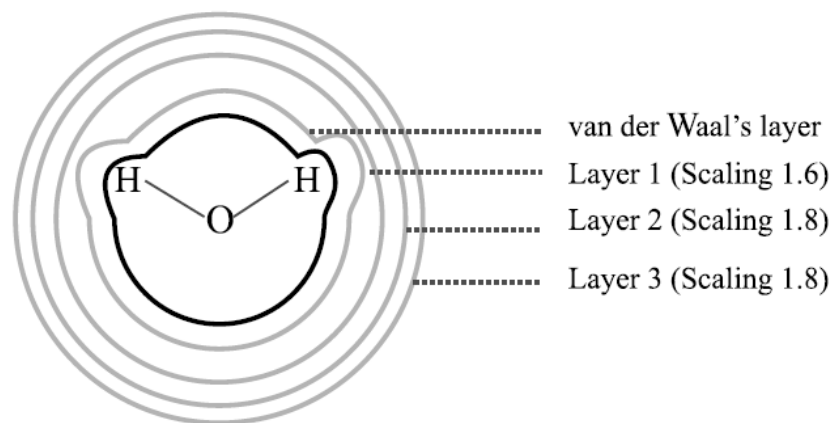


Figura 2.2: Forma gráfica del método MK

Las capas se construyen como una superposición de esferas de van der Waals alrededor de cada átomo. Los puntos dentro del volumen de Van der Waals se descartan. Los mejores resultados se obtienen cuando el muestreo del MEP no incluye puntos muy próximos a la superficie de Van der Waals y para incluir este efecto, en los cálculos se escalan los radios de van der Waals con el factor 1,4. El método MK por defecto incluye también las superficies asociadas a los radios de Van der Waals escalados por los factores 1,6, 1,8 y 2,0. Tanto el número de puntos, como el número y radio de las esferas de Van der Waals puede modificarla el usuario utilizando las opciones de Gaussian adecuadas. (Ramachandran, Deepa, & Namboori, 2008)

2.6 Cargas ESP/RESP

En la optimización de cargas atómicas parciales, estas aproximaciones están dominadas por la reproducción de los datos del cálculo MC (Mecánica Cuántica), aunque los datos pueden complementarse con archivos experimentales de energías y orientaciones de interacción y momentos dipolares moleculares. El método se basa en la optimización de cargas atómicas parciales para reproducir el potencial electrostático (ESP) alrededor de una molécula determinada a través de cálculos MC. Algunos programas son capaces de realizar esta operación y algunos de estos

métodos han sido incorporados al programa GAUSSIAN. Una variación del método, en la que se restringen las cargas sobre átomos con mínima accesibilidad al disolvente, denominado RESP, y es la base para las cargas atómicas parciales utilizadas en el campo de fuerza AMBER. El objetivo del enfoque ESP es producir cargas atómicas parciales que reproduzcan el campo electrostático creado por la molécula (Ramachandran, Deepa, & Namboori, 2008)

Tabla 2.1: Comparación de métodos ESP vs Mulliken

Características	
Mulliken	ESP
<ul style="list-style-type: none"> • Aunque sus resultados reflejan tendencias que son químicamente realistas y compatible con conceptos como la electronegatividad, no tienen casi ningún significado físico, debido a la asignación de la carga orbital a un átomo en particular. • Es un método general y eficaz para obtener las cargas de funciones de onda moleculares. • El método conserva el momento dipolar y, en moléculas más grandes tiende a preservar momentos altos a causa de la representación de dipolos locales. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se usa para moléculas pequeñas. • Es útil para determinar la carga efectiva de un átomo. • En el método de ajuste ESP una carga neta punto efectivo en cada átomo se determina por un método de mínimos cuadrados con restricciones de modo que la suma del potencial de electro- estática por cargas puntuales eficaces puede reproducir un potencial electroestática calculada por el cálculo DFT tanto como sea posible.

2.7 Software para modelado molecular

2.7.1 Gaussian 09

Es un software comercial de uso en química teórica, lanzado inicialmente en 1970 por John Pople y su grupo de investigación en la Universidad Carnegie-Mellon como Gaussian 70.3 desde entonces se mantiene en constante actualización. El programa resuelve la ecuación de Schrödinger basándose en la teoría de orbitales moleculares (TOM), en el cual a partir de unos parámetros iniciales, como el tipo de método abinitio (Hartree-Fock, Möller-Plesset, Funcional de la Densidad (DFT) o semiempírico, (AM1, PM3, CNDO...), funciones base (STO-3G, 6-31G, 6-311+G*...), coordenadas iniciales de la molécula, bien en coordenadas cartesianas (indicando la posición x, y, z de los átomos de la molécula) o en internas (matriz-z) (distancias, ángulos y diedros), la carga y la multiplicidad, calcula la función de onda molecular y a partir de ahí se obtienen una serie de propiedades atómicas y moleculares (energía de la molécula, optimización de las coordenadas, densidad electrónica, momentos dipolares, cuadripolares, etc) muy útiles para trabajo de simulación. Particularmente, se utilizó la base 6-31G(d,p), esto es que cada electrón de la capa interna se describe con una función contraída, combinación lineal de 6 funciones Gaussianas, y cada electrón de la capa de valencia se describe con dos funciones una interna formada por combinación lineal de tres funciones Gaussianas y una función externa también Gaussianas. A cada átomo distinto de H se le añade un conjunto de orbitales d (o f) y a cada átomo de H se le añade un conjunto de orbitales 2p. Se hace este procedimiento para la obtención de las cargas por los métodos Mulliken y MK.

2.7.2 AMBER9

El término se refiere a dos cosas: a un conjunto de campos de fuerza de mecánica molecular para la simulación de biomoléculas (que son de dominio público y son usados en una variedad de programas de modelación); y a un paquete de programas de simulación molecular, que incluye el código fuente y sus

demostraciones. El software y el campo de fuerzas que hacen referencia a AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement) son los más utilizados para el tratamiento de biomoléculas incluyendo proteínas y ácidos nucleicos. La primera descripción del programa AMBER (Case, y otros, 2016) surgió en 1981 (Weiner y Kollman), y la primera descripción detallada del campo de fuerzas surgió tres años después. El campo de fuerzas contiene diversos parámetros, cada miembro de la familia calcula estos parámetros y tienen su propio nombre. La forma funcional del campo de fuerzas de AMBER es:

$$\begin{aligned}
 E = & \sum_{bonds} K_b(l - l_0)^2 + \sum_{angles} k_a(\theta - \theta_0)^2 \\
 & + \sum_{torsions} \sum_n \frac{1}{2} V_n [1 + \cos(nw - \Upsilon)] \\
 & + \sum_{j=1}^{N-1} \sum_{i=j+1}^N f_{ij} \left\{ \epsilon_{ij} \left[\left(\frac{r_{0ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - 2 \left(\frac{r_{0ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \right\}
 \end{aligned}$$

Esta ecuación define la energía potencial del sistema; la fuerza es la derivada del potencial con respecto a la posición. El primer término (la suma de enlaces): representa la energía entre los átomos unidos covalentemente. Esta fuerza simula a un resorte armónico ideal, es una buena aproximación a la longitud de enlace de equilibrio, pero se vuelve cada vez más débil cuando los átomos se separan. El segundo término (suma sobre ángulos): representa la energía debido a la geometría de los orbitales electrónicos que participan en el enlace covalente. En el tercer término (suma sobre torsiones): representa la energía para torcer un enlace debido al orden del mismo (por ejemplo, enlaces dobles) y los enlaces de pares de electrones vecinos. Un enlace puede tener más de una de estas condiciones, de tal manera que la energía de torsión total se expresa como una serie de Fourier. El cuarto término (la doble sumatoria sobre i y j): representa la energía de no enlace entre todos los

pares de átomos, que se puede descomponer en van der Waals (primer término de la suma) y electrostática (segundo término de la suma de energías).

La forma de la energía de van der Waals se calcula utilizando la distancia de equilibrio r_{0ij} y la profundidad del pozo ϵ . El factor de 2 asegura que la distancia de equilibrio es r_{0ij} . La energía es a veces reformulada en términos de sigma, donde $r_{0ij} = 2^{1/6}(\sigma)$. La forma de la energía electrostática utilizada asume que las cargas debidas a los protones y los electrones en un átomo pueden ser representadas por una carga puntual (o en el caso de conjuntos de parámetros que emplean pares solitarios, un pequeño número de cargas puntuales). Cada conjunto de parámetros tiene un nombre, y proporciona parámetros para ciertos tipos de moléculas.

- Péptidos, proteínas, ácidos nucleicos y los parámetros son proporcionados por los conjuntos de parámetros con nombres que empiezan con "ff" y que contiene un número de dos dígitos del año, por ejemplo; "ff99"
- Campo de fuerza general de AMBER (Gaff) proporciona parámetros para las moléculas orgánicas pequeñas para facilitar las simulaciones de los fármacos y ligandos de moléculas pequeñas en relación con las biomoléculas.
- Los campos de fuerza GlyCAM se han desarrollado por Rob-Woods para la simulación de los hidratos de carbono.

2.7.3 Campo de Fuerzas GAFF

GAFF es compatible con el campo de fuerza de AMBER y tiene parámetros para casi todas las moléculas orgánicas hechas de C, N, O, H, S, P, F, Cl, Br y I. Como un campo de fuerzas GAFF (Wang, Caldwell, Kollman, & Case, 2004) es adecuado para estudiar una gran cantidad de moléculas. Al igual que en el campo de fuerza AMBER, GAFF también aplica la forma de la función armónica simple como la siguiente:

$$\begin{aligned}
 E = & \sum_{bonds} K_b(l - l_0)^2 + \sum_{angles} k_a(\theta - \theta_0)^2 \\
 & + \sum_{torsions} \sum_n \frac{1}{2} V_n [1 + \cos(n\omega - \gamma)] \\
 & + \sum_{j=1}^{N-1} \sum_{i=j+1}^N f_{ij} \left\{ \epsilon_{ij} \left[\left(\frac{r_{0ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - 2 \left(\frac{r_{0ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \right\}
 \end{aligned}$$

2.7.4 Hyperchem8.5

HyperChem (Hypercube, 1985) es un sofisticado entorno de modelado molecular, conocido por su calidad, flexibilidad y facilidad de uso. Une la visualización 3D y la animación con cálculos cuánticos químicos, mecánica y dinámica molecular. Específicamente, se utiliza el software para el ensamblaje de los dímeros, los cuales sirvieron para la obtención del momento dipolar, energía y energía de interacción.

2.7.5 Fortran95

Es un lenguaje de programación de alto nivel de propósito general, (Formula Translating System), que está especialmente adaptado al cálculo numérico y a la computación científica. Desarrollado originalmente por IBM en 1957 para el equipo IBM 704, y usado para aplicaciones científicas y de ingeniería, FORTRAN se utiliza

principalmente para la predicción numérica del tiempo, análisis de elementos finitos, dinámica de fluidos computacional (CFD), física computacional y química computacional. En este caso, empleamos el software para desarrollar un programa de nombre QCMDP el cual calcula el momento dipolar a partir de las cargas Mulliken, ESP y RESP obtenidas por Gaussian; por medio del cálculo del centro de carga positivo y la distancia de separación entre estos. El programa además de proporcionar el valor numérico del MD en Debyes y EV, genera un PDB en el cual es posible visualizar gráficamente al Momento Dipolar en una escala de Armstrong-Deby. Anexo 1

Capítulo 3. Resultados

3.1 Cálculo del Momento Dipolar y Energía

Se realizaron los cálculos en Gaussian 09 obteniendo las cargas ESP y Mulliken con los cuales se calculan los momentos dipolares, con ayuda del programa CMDPQ elaborado en Fortran95, de manera análoga se obtienen las cargas RESP con ayuda de un parmcheck, el cual arroja un archivo de salida prepc y manualmente se constatan las posiciones correspondientes de las mismas, obteniendo los siguientes resultados:

Tabla 3.1: Resultados de Momentos Dipolares

Configuración	Mulliken (D)	GAUSSIAN (D)	ESP (D)	RESP (D)
Q0000a	3.95	4.25	4.23	4.25
Q00001a	2.38	1.55	1.62	1.58
Q00011a	1.69	2.56	2.61	2.56
Q00100a	4.12	5.60	5.58	5.59
Q00101a	2.29	3.51	3.53	3.49
Q00111a	3.12	5.30	5.30	5.26
Q00000s	4.00	1.01	1.09	1.05
Q00001s	6.11	3.36	3.38	3.39
Q00011s	6.97	5.25	5.24	5.25
Q00100s	4.20	2.93	2.93	2.90
Q00101s	6.52	4.93	4.91	4.93
Q00111s	7.99	7.52	7.48	7.52

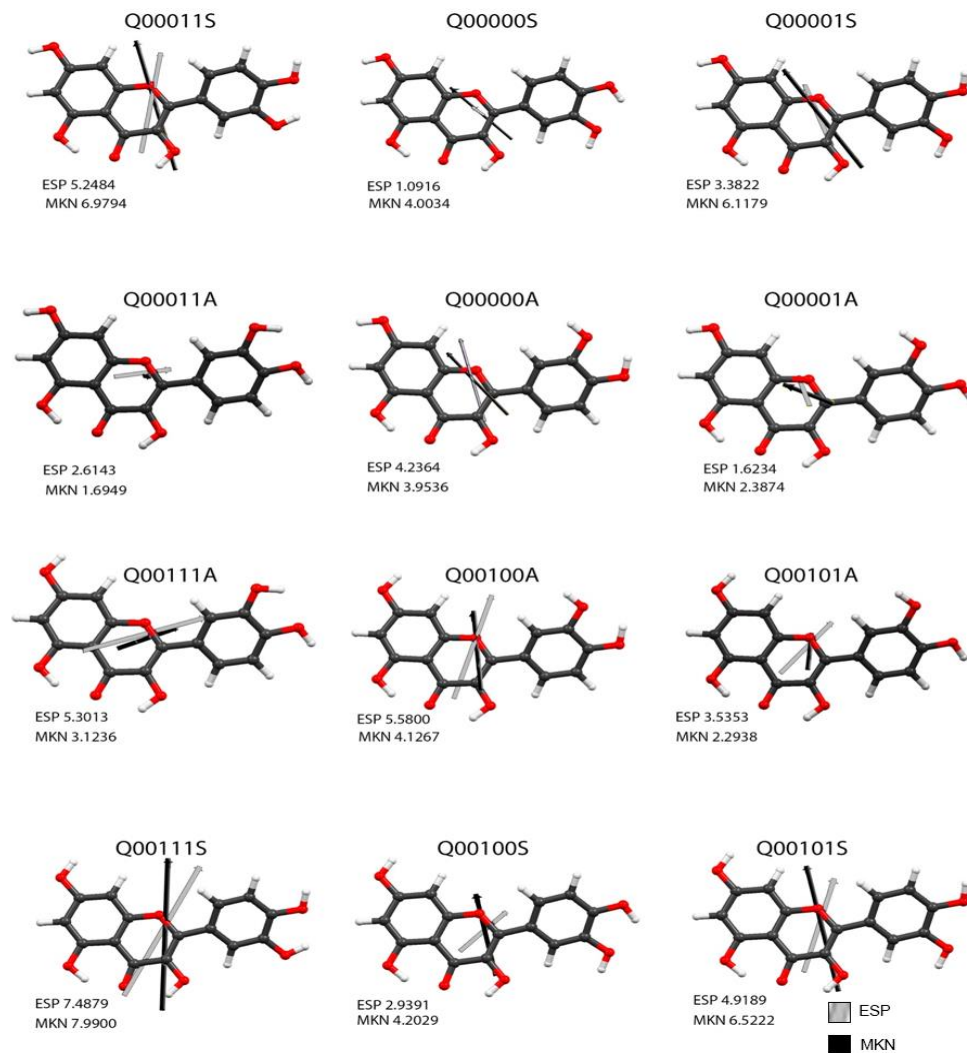


Figura 3.1: Momento Dipolar de las 12 configuraciones de Quercetina

En la tabla [3.1] y figura [3.1] se aprecia como la orientación y la magnitud del momento dipolar varían de acuerdo a las posiciones de los grupos hidroxilos y del anillo B, cabe resaltar que las configuraciones Syn son aquellas con mayor momento dipolar. Los resultados con cargas ESP varían de 1 D para Q000S (configuración de mínima energía) a 7.1D (Q111S); con cargas Mulliken oscila de 1.7D (Q011A) a 8.0D (Q111S) y para cargas RESP van de 1D (Q000S) a 7.5D (Q111S). Para fines prácticos, se toman los momentos ESP debido a la similitud existente con las cargas

RESP. De igual forma, se calcula la energía optimizada en SANDER para cada configuración en el campo de fuerzas ff94 y gaff, obteniendo:

Tabla 3.2: Energía de los Dímeros calculados en el Amber y GAFF

Configuración	AMBER	GAFF
Q00000a	-40.14	-41.30
Q00001a	-26.31	-27.64
Q00011a	-38.50	-39.57
Q00100a	-44.86	-46.09
Q00101a	-26.29	-27.73
Q00111a	-37.99	-39.12
Q00000s	-37.01	-38.23
Q00001s	-32.79	-34.13
Q00011s	-42.39	-43.50
Q00100s	-32.95	-34.28
Q00101s	-28.97	-30.42
Q00111s	-40.23	-41.45

3.2 Ensamble de Dímeros y su Optimización

Tomamos como referencia el dímero experimental (Wiseman, y otros, 2010) para realizar el posible acoplamiento de las configuraciones

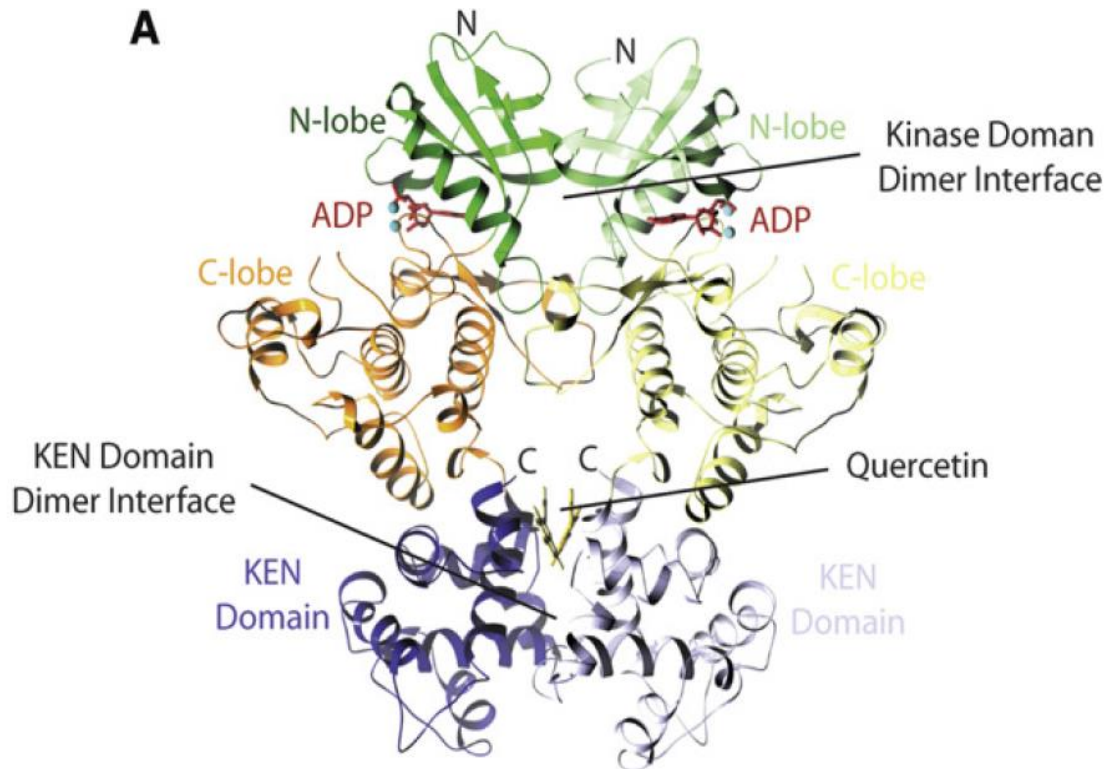


Figura 3.1: Dímero experimental de Quercetina

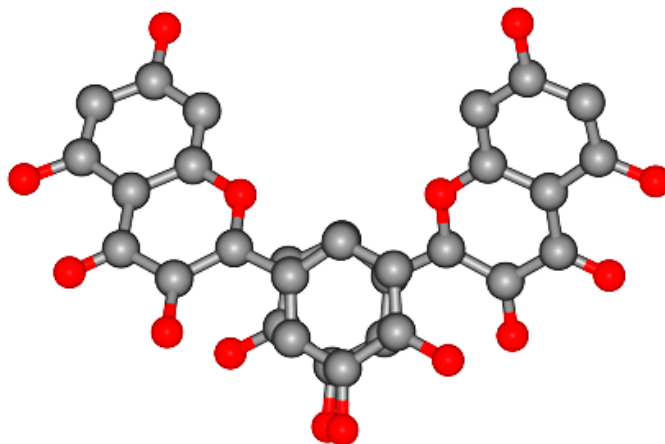


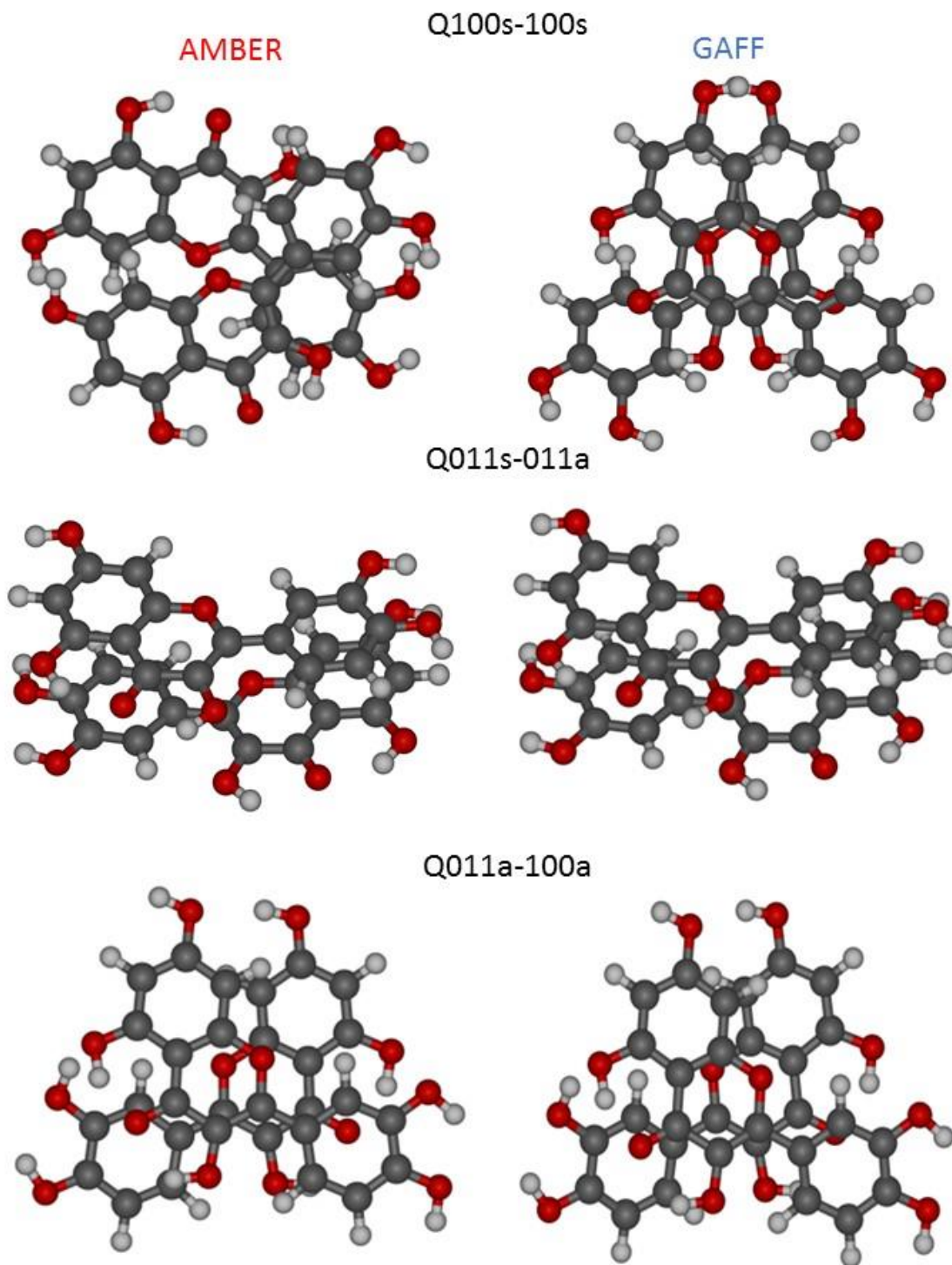
Figura 3.2: Acercamiento al dímero (*Grigory, 2008*)

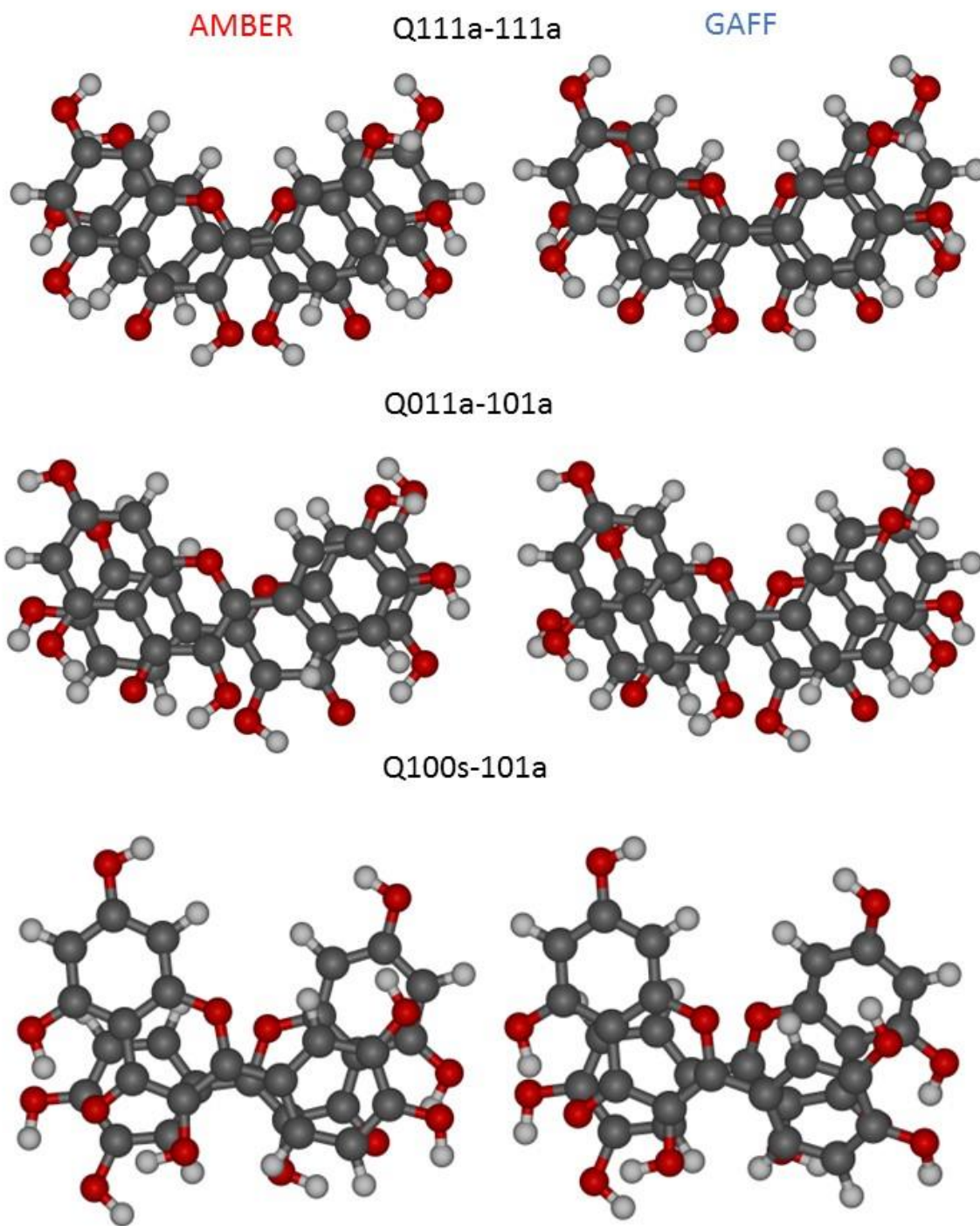
Se construyeron los dímeros, tomando como referencia la orientación y magnitud de los momentos dipolares obtenidos con el programa QCMDP, se propuso que, para cada dímero, la orientación de los momentos dipolares se apreciara en una posición antiparalela, posteriormente se calcularon las energías de optimización e interacción, por métodos de MM implementados dentro del paquete AMBER09 con campos de fuerza ff94 y gaff.

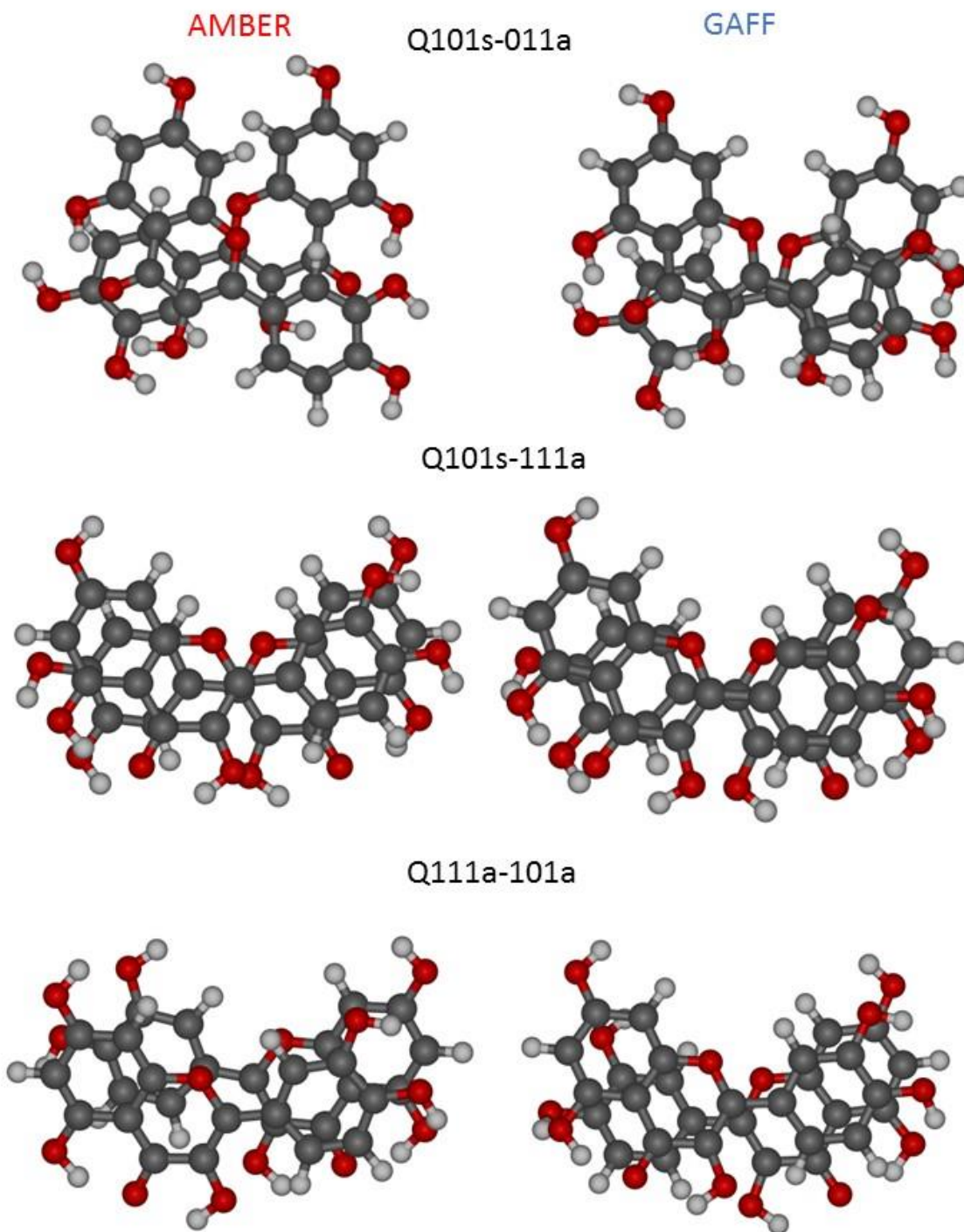
El procedimiento para la elaboración de los dímeros es el siguiente: se toman 2 moléculas de las 12 previamente mencionadas con el criterio ya establecido al programa Hyperchem, posteriormente, se genera un archivo .xyz para cada estructura y así proceder a calcular las cargas RESP en GAUSSIAN, a continuación se emplean los archivos de salida de este cálculo junto con un archivo .pdb correspondiente al ensamble del dímero para crear un .prepc en antechamber, y utilizando parmcheck se genera un archivo frcmod. Inmediatamente, se utiliza XLEAP para generar los archivos .tipo y .coor, obteniendo así la energía optimizada para cada molécula y para el dímero por medio de SANDER. Los resultados obtenidos son mostrados en la tabla siguiente

Tabla 3.3: Energías calculadas en Amber y Gaff

Dímero	Energía del Dímero (Amber)	Energía de Interacción en (Amber)	Energía del Dímero en (Gaff)	Energía de interacción en (Gaff)
Q100s-100s	-83.658	-18.315	-85.833	-17.834
Q011s-011a	-100.82	-20.093	-103.91	-20.996
Q011a-100a	-102.26	-19.194	-104.69	-19.313
Q111a111a	-102.45	-23.369	-104.32	-22.993
Q011a-101a	-87.941	-23.122	-90.283	-22.954
Q100s-101a	-76.43	-17.018	-79.691	-17.517
Q101s-011a	-86.626	-18.321	-90.64	-19.823
Q101s-111a	-96.537	-28.159	-98.643	-27.691
Q111a-101a	-86.921	-21.874	-89.073	-21.456
Q100s111s	-93.865	-20.188	-95.695	-19.483
Q111s-011a	-97.671	-18.327	-100.55	-18.919
Q011s-111a	-99.863	-18.473	-102.72	-19.087
Q100s-111a	-94.472	-21.801	-93.384	-18.267
Q000a-000a	-99.473	-19.488	-101.78	-19.469
Q101a-101a	-73.677	-21.317	-84.833	-29.588
Q101s-101s	-76.962	-19.468	-79.635	-19.24
Q111s-111s	-100.9	-20.778	-103.71	-21.149
Q001s-001s	-83.02	-19.08	-86.057	-19.427
Q100s-011s	-94.058	-19.507	-97.477	-20.481



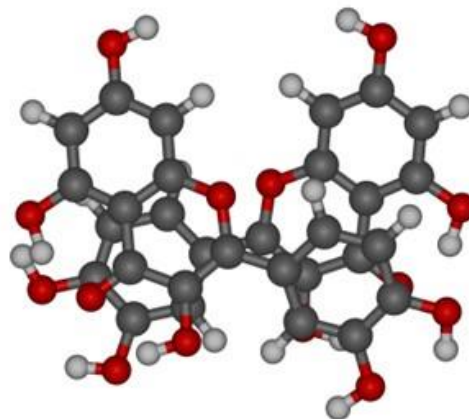
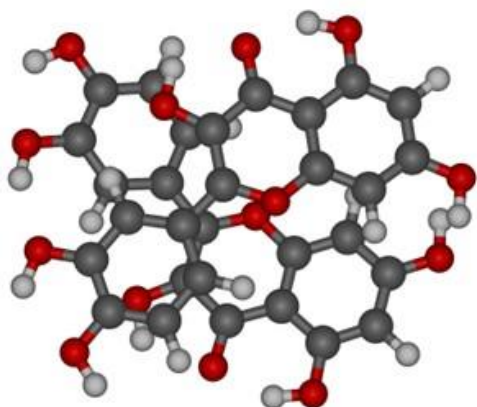




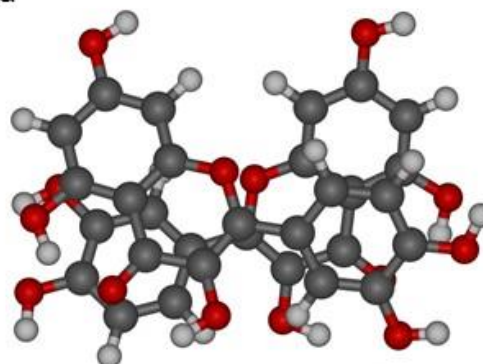
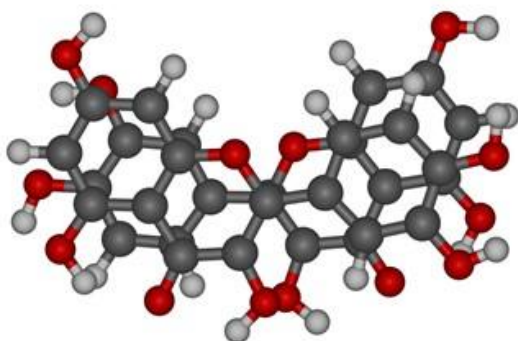
AMBER

GAFF

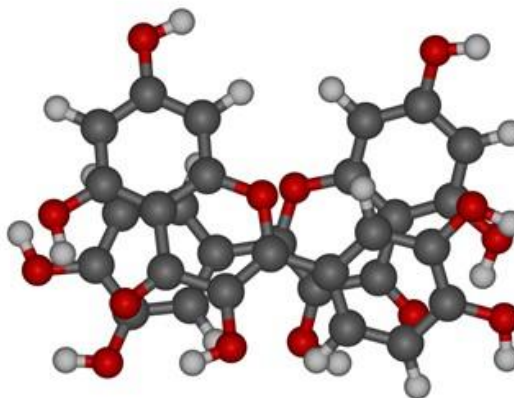
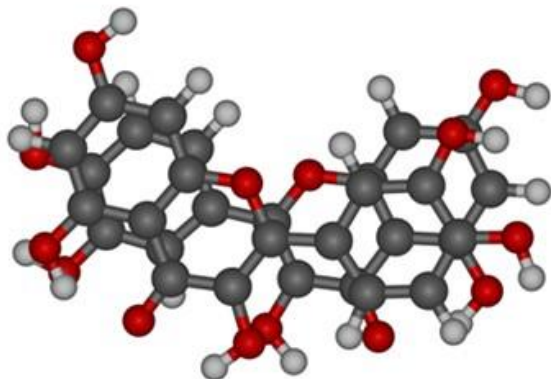
Q100s-111s



Q111s-011a



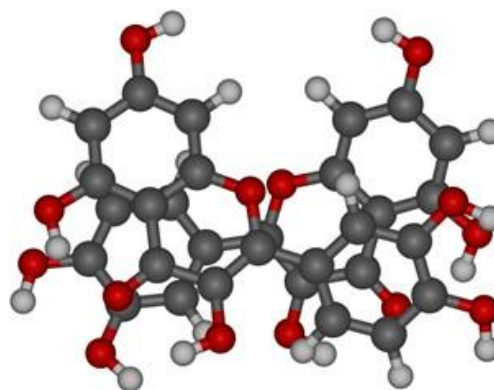
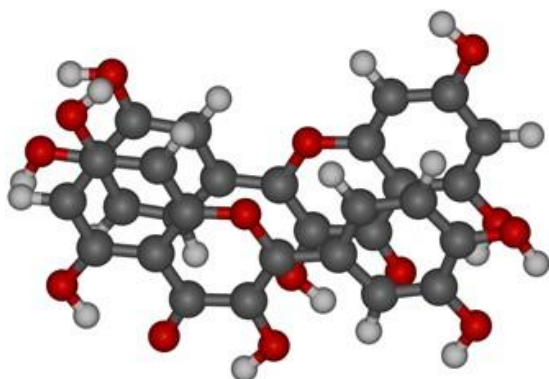
Q011s-111a



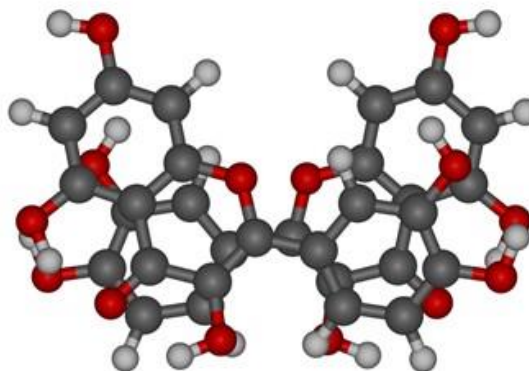
AMBER

Q100s-111a

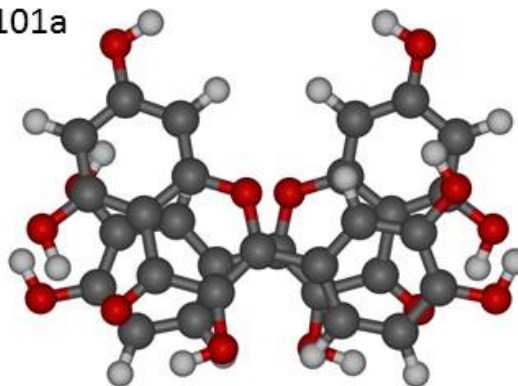
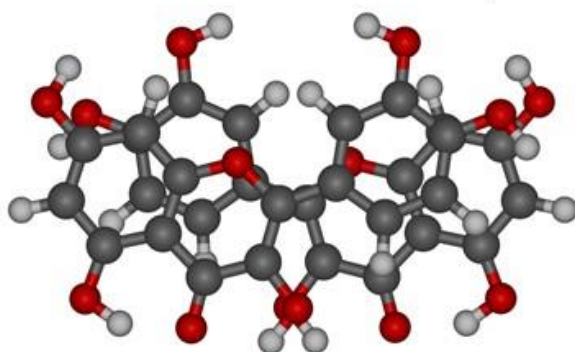
GAFF



Q000a-000a



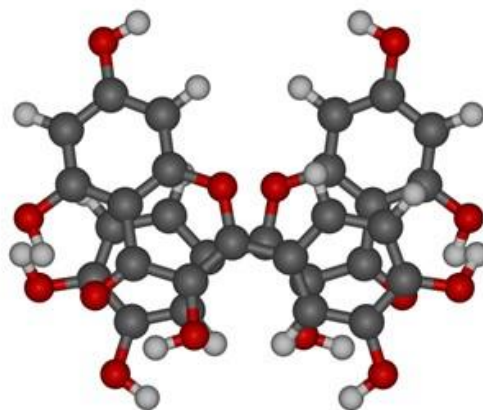
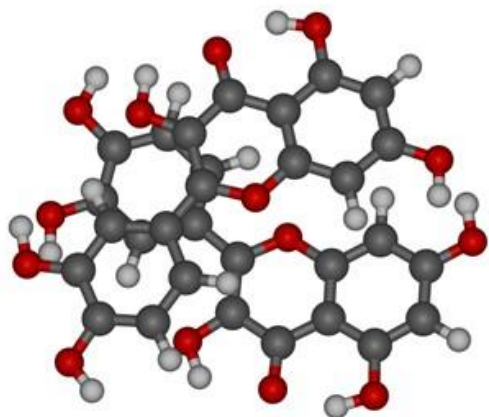
Q101a-101a



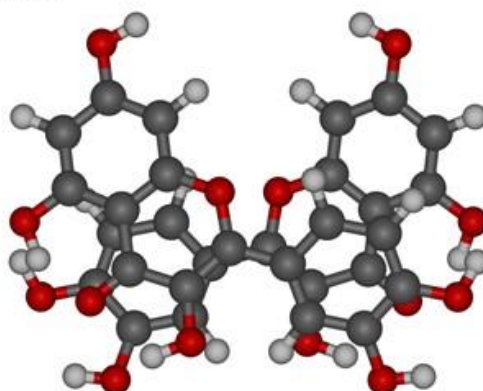
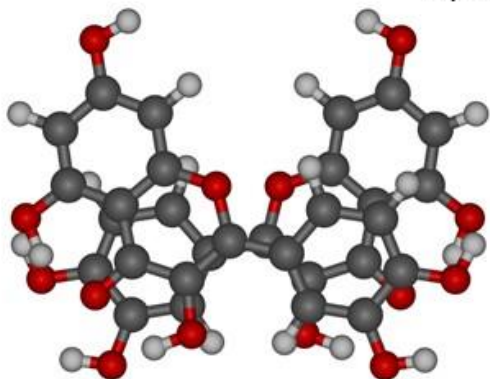
AMBER

Q101s-101s

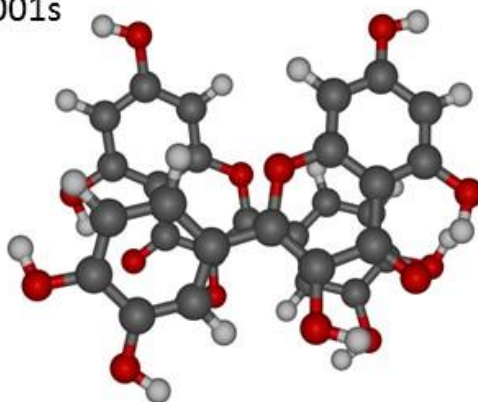
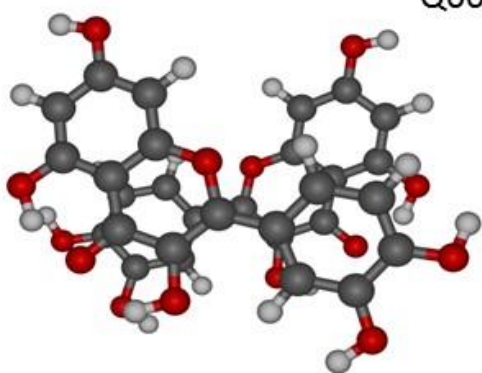
GAFF



Q111s-111s



Q001s-001s



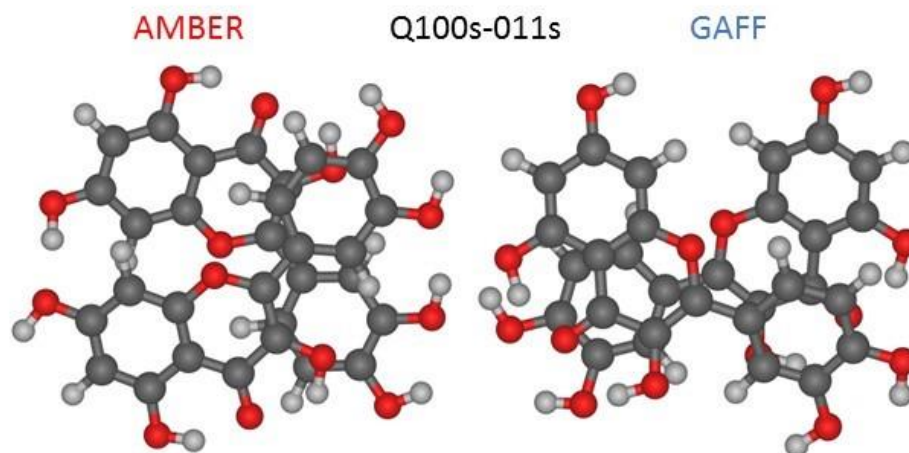
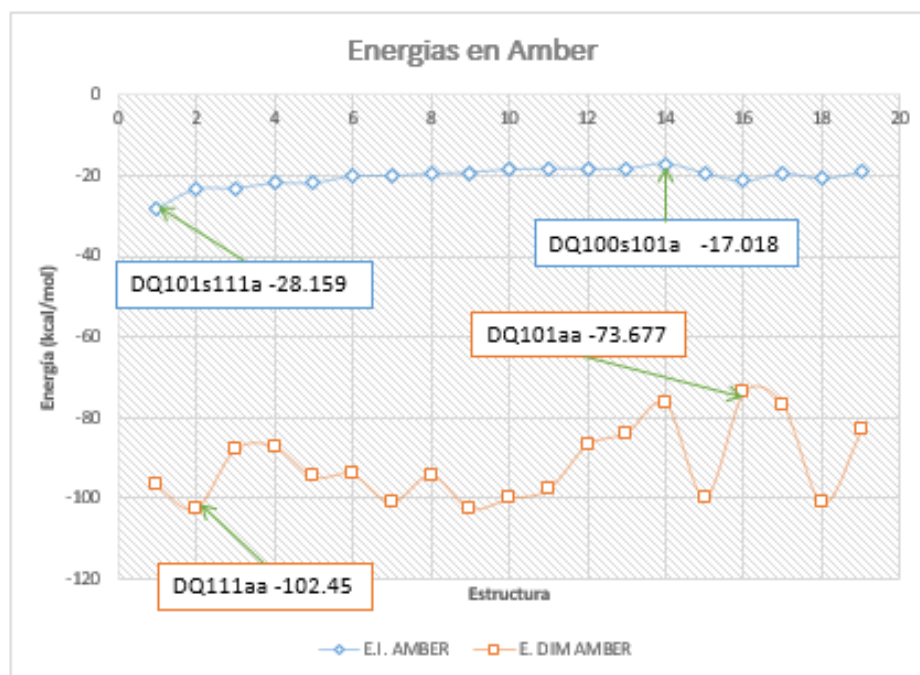


Figura 3.2: Dímeros de Quercetina Optimizados en Sander

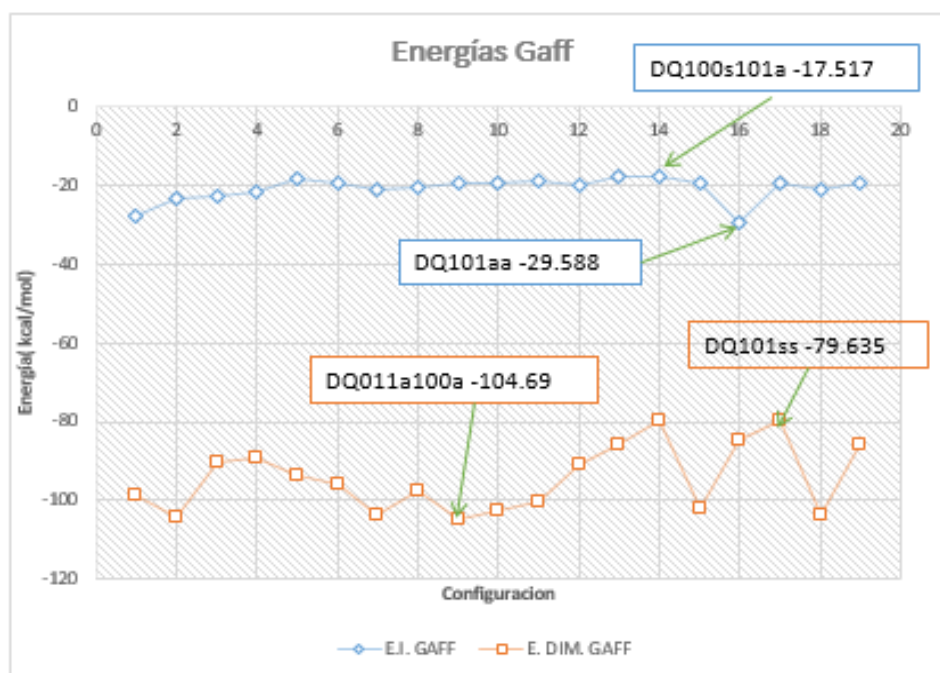
De acuerdo con la tabla [3.3] y la figura [3.2] podemos realizar la siguiente:



Gráfica 3.1: Análisis de Dímeros en Amber

Obtenemos la estructura DQ101s111s (-28.159 kcal/mol) y DQ100s101s (17.018 kcal/mol) como mínimo y máximo de energía de interacción respectivamente; y las

estructuras DQ111ss (-102.45 kcal/mol) y DQ101aa (-73.677kcal/mol) como mínimo y máximo para las energías de los dímeros calculados en Amber.



Gráfica 3.2: Análisis de Dímeros en Gaff

Obtenemos la estructura DQ101aa (-29.588 kcal/mol) y DQ100s101s (-17.517 kcal/mol) como mínimo y máximo de energía de interacción respectivamente; y las estructuras DQ011a100a (-104.69kcal/mol) y DQ101ss (-79.635kcal/mol) como mínimo y máximo para las energías de los dímeros calculados en Gaff.

3.3 Cálculo de los Momentos Dipolares de los Dímeros

Tabla 3.4: Momentos Calculados en los Campos Amber y Gaff

Dímero	Momento en Amber(D)	Momento en Gaff(D)	Momento Dipolar Promedio(D)
Q100s-100s	2.4342	0.7703	2.93911
Q011s-011a	3.5828	3.5828	3.93132
Q011a-100a	2.3237	2.2027	4.09715
Q111a111a	2.2664	1.1712	5.30129
Q011a-101a	1.8544	1.2404	3.0748
Q100s-101a	1.3898	1.1991	3.237225
Q101s-011a	1.7601	2.0486	3.7666
Q101s-111a	3.396	3.0318	5.110115
Q111a-101a	4.3153	3.6723	4.418315
Q100s111s	4.5589	4.8222	5.21348
Q111s-011a	5.5334	5.6442	5.051055
Q011s-111a	1.5223	1.6567	5.274835
Q100s-111a	3.4328	2.2859	4.1202
Q000a-000a	6.7273	4.8784	4.23637
Q101a-101a	5.4133	6.89	3.53534
Q101s-101s	1.7167	5.987	4.91894
Q111s-111s	8.019	7.5402	7.48785
Q001s-001s	5.5458	5.4477	3.38223
Q100s-011s	2.3486	3.4039	4.093745

Como era de esperarse, los momentos calculados en su mayoría resultaron ser menores a los obtenidos del promedio aritmético, salvo para los dímeros Q000a-000a, Q001s-001s, Q101a-101a, Q111a-101a, Q111s-011a y Q111s-111s, para los cuales el momento dipolar promedio es más bajo que el obtenido en los cálculos de GAUSSIAN. Encontrando que para el campo Amber se presenta como mínimo la estructura 100s101a(1.3898D) y como máximo la estructura 111s-111s(8.019D) y para Gaff 100s-100s(0.7703D) y 111s-111s(7.5402D) respectivamente.

Conclusiones

De los resultados obtenidos se observa que en general el momento dipolar calculado con cargas Mulliken para todas las estructuras en posiciones *syn* es más alto en comparación con los obtenidos con cargas ESP, dichas diferencias oscilan de 0.5 D para la estructura Q00111-Syn hasta 2.9 D para Q00000-*syn*. Para las estructuras en posición *anti*, ocurre lo contrario, los momentos obtenidos con cargas ESP resultan más altos que los obtenidos con cargas Mulliken, la diferencia más alta corresponde a la estructura Q00111-Anti con 2.1 D.

Los momentos dipolares de cada dímero se calcularon de dos formas, la primera tomando en cuenta el momento de cada molécula por separado y haciendo un promedio aritmético del mismo, Obteniendo que los momentos varían de 3.5 a 7.5 D, el segundo método fue por medio del cálculo de las cargas ESP por medio del programa GAUSSIAN de cada dímero optimizado en AMBER, en general el momento dipolar obtenido con GAUSSIAN es más bajo que el obtenido del promedio aritmético, salvo para algunas estructuras, lo cual puede deberse a que los momentos no se encuentran totalmente antiparalelos.

En el cálculo de la energía se observó que tanto la energía de cada molécula como la energía total de cada dímero obtenidas con campo de fuerzas gaff es alrededor de 1.3 Kcal/mol más baja que la obtenida con ff94, por lo cual se propone el uso del campo gaff para estudios posteriores sobre flavonoides. Las energías de interacción van desde 17 hasta 28 Kcal/mol para cada campo.

Para estudios futuros sobre el dímero reportado en la estructura experimental (Wiseman, y otros, 2010) se propone tomar en consideración los dímeros cuya energía total y energía de interacción estén por debajo del promedio de las aquí reportadas.

Referencias

- Bernard, T., Thole, T., & Petrus, T. v. (1983). A General Population Analysis Preserving the Dipole Moment. *THEORETICA CHIMICA ACTA*, 209-221.
- Case, D., Betz, R., S.W., B., Cerutti, D., Cheatham, T., Darden, T., . . . Luo, R. (2016). AMBER.
- Corte, V. P. (2015). *Tesis de Maestria: Estudio Computacional de la influencia del agua sobre las conformaciones de la Molécula de Quercetina*. Puebla.
- Escamilla, J. C., Cuevas, M. E., & Guevara, F. J. (2009). Flavonoides y sus acciones antioxidantes. *Rev Fac Med UNAM*.
- Grigory, A. A. (2008). *Chemcraft*. Obtenido de Chemcraft:
<http://www.chemcraftprog.com>
- Hypercube. (1985). HyperChem Professional 7.51. *Hyperchem*. Gainesville, Florida, USA.
- Lab. Merck S. A. (s.f.). *La Quercetina*. Brasil.
- Marín, T. C., Guevara, V. A., Mejía, P. D., Sánchez, S. C., & Lombardi, P. C. (2013). Efecto de *Triticum aestivum* (trigo) sobre la arquitectura de los hepatocitos de *Rattus rattus* var. *albinus* irradiados con Rayos X. *Revista Pharmacia*.
- Palacios, C. V. (s.f.). *Tesis Doctoral: Simulación Computacional de Complejos de varios Flavonoides en Ambiente Hidratado*. Puebla .
- Químicas, MERCK S. A. Industrias. (2000). *Bioflavonoides: Quercetina y Rutina. Informe a Profesionales*.
- Ramachandran, K. I., Deepa, G., & Namboori, K. (2008). *Computational Chemistry and Molecular Modeling*. India: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Ramachandran, K. I., Deepa, G., & Namboori, K. (2008). *Computational Chemistry and Molecular Modeling*.
-

-
- Robb, M. J., Trucks, F., Schlegel, H. B., & Scuseria, G. E. (2009). Gaussian09. *Gaussian09*.
- Rueda, N. A. (2015). *Efectos de la combinación de biomoléculas presentes en los alimentos, ácido linoléico conjugado, resveratrol y quercetina, sobre la acumulación de grasa corporal*. Vitoria Gasteiz.
- Rueda, N. M. (2015). *Efectos de la combinación de biomoléculas presentes en los alimentos, ácido linoléico conjugado, resveratrol y quercetina, sobre la acumulación de grasa corporal*. Vitoria-Gasteiz: Universidad del País Vasco.
- Russo, M., Spagnuolo, C., Tedesco, I., Bilotto, S., & Russo, G. L. (2012). *The flavonoid quercetin in disease prevention and therapy: Facts and fancies*.
- Sherril, C. D. (2000). *An Introduction to Hartree-Fock Molecular Orbital Theory*. *School of Chemistry and Biochemistry*.
- Solís, M. T. (2015). *Estudio de las Posibles Confromaciones de los Flavonoides Quercetina y Dihidroquercetina por los Métodos de Mecánica Cuántica*. Puebla.
- Thole, B. T., & Duijnen, P. T. (1983). A General Population Analysis Preserving the Dipole. *Theoretical Chemistry Group, Laboratory of Chemical Physics, University of Groningen*, 209-221.
- Wang, J. W., Caldwell, J. W., Kollman, P. A., & Case, D. A. (2004). Development and testing of a general AMBER force field. *Journal of Computational Chemistry*, 25, 1157-1174.
- Winkel, B. S. (2001). Flavonoid biosynthesis. A colorful model for genetics, biochemistry, cell biology, and biotechnology. *Plant Physiology*, 126(2), 485-493.
- Wiseman, R. L., Zhang, Y., Lee, K. P., Harding, P. H., Haynes, M. C., Price, J., . . . Ron, D. (2010). Flavonol Activation Defines an Unanticipated Ligand-Binding Site in the Kinase-RNase Domain of IRE1. *Molecular Cell* 38, núm. 2, 291-304.
-

Anexo 1

Se presenta a continuación el programa elaborado en fortran 95 para el cálculo del momento dipolar con cargas Mulliken y ESP.

```

program momentodipolar
implicit none
character*1 nombre(32)
integer n,k,i,j,na,nb,e(4),L,s,n,ii
integer nat(32)
real*8 x(32),y(32),z(32),nx(32),ny(32),nz(32),c1(32),c2(32)
real*8 f,fx,fy,fz,g,gx,gy,gz,h7,h8,h9,h81
real*8 h1(4),h2(4),h3(7),VUfn(3),VUfp(3),VUEp(3),VUEn(3)
real*8 un,d

real*8 nx(32),ny(32),nz(32)
real*8 f2,f2x,f2y,f2z,g2,g2x,g2y,g2z
real*8 h1(4),h2(4),h3(7)

nb=32
print*,"Valores de la matriz "
print*,nb
open(unit=12,file="Q00000a.txt",status="OLD")

read(12,*)
101 format(17x,i1,19x,f9.6,3x,f9.6,3x,f9.6)
102 format(12x,f9.6)

do k=1,nb
read(12,101) nat(k),x(k),y(k),z(k)
c print*,"Valores de las posiciones -----"
c print*,nat(k),x(k),y(k),z(k)
if(k==nb) then
read(12,*)
read(12,*)
read(12,*)
do n=1,nb
read(12,102) c1(n)
print*,"Valores de la las cargas de Mulliken-----"
print*,c1(n)
enddo
endif
enddo

read(12,*)
read(12,*)
read(12,*)
do j=1,nb
read(12,102) c2(j)
print*,"Valores de la las cargas ESP-----"
print*,c2(j)
enddo

open(unit=44,file="neQ000a.pdb")
k=1
do k=1,nb
if(nat(k)==6) then
nombre(k)='C'
elseif(nat(k)==8) then
nombre(k)='O'
elseif(nat(k)==1) then
nombre(k)='H'
endif
write(44,444) k,nombre(k),x(k),y(k),z(k)
enddo
444 format('HETATH',i5,2x,a1,10x,i2,5x,f7.3,1x,f7.3,1x,f7.3)
222 format('CONNECT',i5,i5,i5,i5,i5)

do n=1,nb
nx(n)=0.0
ny(n)=0.0
nz(n)=0.0
enddo
f=0.0
fx=0.0
fy=0.0
fz=0.0
g=0.0
gx=0.0
gy=0.0
gz=0.0

k=1
do k=1,nb
if(c1(k)>0) then
nx(k)=c1(k)*x(k)
ny(k)=c1(k)*y(k)
nz(k)=c1(k)*z(k)
fx=fx+nx(k)
fy=fy+ny(k)
fz=fz+nz(k)
f=f+abs(c1(k))
else
nx(k)=abs(c1(k))*x(k)
ny(k)=abs(c1(k))*y(k)
nz(k)=abs(c1(k))*z(k)
gx=gx+nx(k)
gy=gy+ny(k)
gz=gz+nz(k)
g=g+abs(c1(k))
endif
enddo

```

```

h7=4.8

h1(1)=fx/f
h1(2)=fy/f
h1(3)=fz/f
h1(4)=f

h2(1)=gx/g
h2(2)=gy/g
h2(3)=gz/g
h2(4)=g

h3(1)=h1(1)-h2(1)
h3(2)=h1(2)-h2(2)
h3(3)=h1(3)-h2(3)
h3(4)=f
h3(5)=sqrt(h3(1)**2+h3(2)**2+h3(3)**2)*h3(4)
h3(6)=sqrt(h3(1)**2+h3(2)**2+h3(3)**2)
h3(7)=h3(5)*h7

do n=1,nb
nx(n)=0.0
ny(n)=0.0
nz(n)=0.0
enddo
f2=0.0
f2x=0.0
f2y=0.0
f2z=0.0
g2=0.0
g2x=0.0
g2y=0.0
g2z=0.0

k=1
do k=1,nb
if (c2(k)>0) then
nx(k)=c2(k)*x(k)
ny(k)=c2(k)*y(k)
nz(k)=c2(k)*z(k)
f2x=f2x+nx(k)
f2y=f2y+ny(k)
f2z=f2z+nz(k)
f2=f2+abs(c2(k))
else
nx(k)=abs(c2(k))*x(k)
ny(k)=abs(c2(k))*y(k)
nz(k)=abs(c2(k))*z(k)
g2x=g2x+nx(k)
g2y=g2y+ny(k)
g2z=g2z+nz(k)
g2=g2+abs(c2(k))
endif
enddo

h7=4.8

l1(1)=f2x/f2
l1(2)=f2y/f2
l1(3)=f2z/f2
l1(4)=f2

l2(1)=g2x/g2
l2(2)=g2y/g2
l2(3)=g2z/g2
l2(4)=g2

l3(1)=l1(1)-l2(1)
l3(2)=l1(2)-l2(2)
l3(3)=l1(3)-l2(3)
l3(4)=f2
l3(5)=sqrt(l3(1)**2+l3(2)**2+l3(3)**2)*l3(4)
l3(6)=sqrt(l3(1)**2+l3(2)**2+l3(3)**2)
l3(7)=l3(5)*h7

h8l=(h3(1)*l3(1)+(h3(2)*l3(2)+(h3(3)*l3(3))
h9=acos(h8l/(h3(6)*l3(6)))
h8=h9*57.3

445 format(a10.3x,4f11.5)
446 format(a17.3x,4f9.5)
open(unit=33,file='M000a.cut')
write(33,*)'Mulliken' Valor X Y Z'
write(33,445)'C Positiva',h1(4),h1(1),h1(2),h1(3)
write(33,445)'C Negativa',h2(4),h2(1),h2(2),h2(3)
write(*,*)
write(33,446)'distancia',h3(6)
write(33,446)'Momento',h3(5)
write(33,446)'Momento en Debyes',h3(7)
write(33,*)
write(33,*)'ESP' Valor X Y Z'
write(33,445)'C Positiva',l1(4),l1(1),l1(2),l1(3)
write(33,445)'C Negativa',l2(4),l2(1),l2(2),l2(3)
write(*,*)
write(33,446)'distancia',l3(6)
write(33,446)'Momento',l3(5)
write(33,446)'Momento en Debyes',l3(7)
write(33,*)
write(33,446)'Angulo',h8
close(33)

write(44,444) nb+1,'K',nb+1,h1(1),h1(2),h1(3)
write(44,444) nb+2,'P',nb+2,h2(1),h2(2),h2(3)
write(44,444) nb+3,'K',nb+3,l1(1),l1(2),l1(3)
write(44,444) nb+4,'N',nb+4,l2(1),l2(2),l2(3)
-----UNION ENTRE ATOMOS-----

L=0
DO ii=1,nb
L=L+1
DO n=1,4
e(n)=0
ENDDO

n=1
DO j=2,nb
d=sqrt((x(ii)-x(j))**2+(y(ii)-y(j))**2+(z(ii)-z(j))**2)
IF((ii/=j).and.(d<1.5D0)) then
e(n)=j
n=n+1
ENDIF

ENDDO
WRITE(44,222) L,e(1),e(2),e(3),e(4)
ENDDO

write(44,222) nb+1,nb+2
write(44,222) nb+3,nb+4
close(44)

pause
end program momentodipolar

```