

Estudio computacional de las energías de interacción de dímeros *cis-trans* y *trans-trans* del ácido fórmico

S.F. Figueredo, A.E. Ensuncho y J.M. López

Universidad de Córdoba, Departamento de Química,

Grupo de Química Computacional, Cra 6 N° 76-103, Montería, Córdoba-Colombia.

Received 6 October 2014; accepted 20 January 2015

In this work, potential energy surface (PES) of *cis-trans* and *trans-trans* formic acid dimers has been sampled using a modified version of annealing simulated method, and the geometries, interaction energies and delocalization energies were calculated at MP2/6-311++G(3df,2p) level of theory. In our findings, the interaction energy had deviations of up to 38.0% if basis set superposition error (BSSE) and zero-point energy (ZPE) are not taken in account. Also, for the hydrogen bond formation, we calculated delocalization energy of proton donor - proton acceptor interaction, being $-64.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ the minimum value for delocalization energy of the most stable dimer. Generally, delocalization energies diminished with increasing of hydrogen bond length, and particularly, a reasonable correlation coefficient was found for $\ln[E(2)]$ as a exponential function of the hydrogen bond length. In addition, we have found a good correlation between interaction energies and delocalization energies: high values of $E(2)_{\text{tot}}$ correspond to the most exergonic interaction energies. This finding allowed approximate the interaction energy as function of total delocalization energy of hydrogen bonds in formic acid dimers.

Keywords: Delocalization energy; hydrogen bond; interaction energy; simulated annealing.

En este trabajo, se construyeron las superficies de energía potencial (PES, por sus siglas en inglés) de dímeros *cis-trans* y *trans-trans* del ácido fórmico a partir de una versión modificada del método annealing simulado, además, las geometrías de equilibrio, energías de interacción, y energías de deslocalización, fueron calculadas en el nivel de teoría MP2/6-311++G(3df,2p). Las energías de interacción calculadas tuvieron desviaciones de hasta 38.0% al no considerar el error por superposición de bases (BSSE, por sus siglas en inglés) y la energía del punto cero (ZPE, por sus siglas en inglés). También, se calcularon las energías de deslocalización correspondientes a la interacción entre el donador y el aceptador de electrones de los enlaces de hidrógeno, siendo $-64.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ el valor de la mínima energía de deslocalización para el dímero más estable. En general, se observó que las energías de deslocalización disminuyeron con el aumento de la longitud de los enlaces de hidrógeno, y en particular, se encontró una correlación razonable para $\ln[E(2)]$ como una función exponencial de la longitud de los enlaces de hidrógeno. Adicionalmente, se encontró una buena correlación entre las energías de interacción y las energías de deslocalización: altos valores de $E(2)_{\text{tot}}$ correspondieron con las energías de interacción más exergónicas. Lo anterior, permitió aproximar las energías de interacción como función de las energías de deslocalización de los enlaces de hidrógeno en dímeros de ácido fórmico.

Descriptores: Energía de deslocalización; enlace de hidrógeno; energía de interacción; annealing simulado.

PACS: 82.20. Wt; 31.15. A-; 31.15. ae

1 Introducción

Además de jugar un papel central en la estructura del DNA, y en diversos procesos bioquímicos como el plegamiento de proteínas y las interacciones enzima-sustrato [1,2], el enlace de hidrógeno (HB, por sus siglas en inglés) ha llegado a cobrar interés en áreas como la química médica [3], y en ciencia de los materiales [2,4]. Experimentalmente, se ha observado que el auto-ensamblaje cooperativo de polímeros hacia estructuras supramoleculares puede ocurrir a través de mecanismos que implican enlaces de hidrógeno [5].

Aunque la mecánica cuántica ha contribuido notablemente en la comprensión del origen físico del HB, el éxito en la aplicación de metodologías ab initio al estudio de interacciones no covalentes estuvo obstruido hasta los años 70's por el problema de cómo manipular el error de superposición de bases (BSSE, por sus siglas en inglés) [6], que causa una sobre-estimación (sin significado físico) de la energía de interacción cuando se trabaja en la aproximación de la súper-molécula [7]. Múltiples trabajos han estudiado el impacto del BSSE sobre las geometrías y energías de interacción de complejos con enlaces de hidrógeno [8-12]. Simón y co-

laboradores [13] estudiaron quince sistemas que involucran HB's mediante los métodos B3LYP y MP2, encontrando que al corregir el BSSE, las distancias de enlace de los HB's son mayores y las frecuencias de estiramiento intermolecular decrecen con respecto a los cálculos en los que no se incluye la corrección. La metodología más ampliamente utilizada para corregir el BSSE es el método counterpoise (CP) propuesto por Boys y Bernardi [14], en el cual, si la energía de un sub-sistema x en una geometría Y con funciones de base Z se representa como $E_{Y(x)}$, y la energía de interacción de un dímero AB está dada por

$$\Delta E(AB) = E_{AB}^{AB}(AB) - E_A^A(A) - E_B^B(B) \quad (1)$$

entonces, la energía de interacción corregida debe ser escrita como [15]:

$$\Delta E^{CP}(AB) = \Delta E(AB) + \delta_{AB}^{BSSE} \quad (2)$$

donde

$$\delta_{AB}^{BSSE} = E_{AB}^A(A) + E_{AB}^B(B) - E_{AB}^{AB}(A) - E_{AB}^{AB}(B).$$

Otro término cuya corrección es importante en el estudio de sistemas que interactúan mediante HB's, es el de la energía de vibración del punto cero (ZPE, por sus siglas en inglés) [16-18], que en la aproximación del oscilador armónico se toma como [19]:

$$E_{ZPE} \approx \frac{1}{2} \sum_{k=1}^{3N-6} h\nu_k \quad (3)$$

donde ν_k es la frecuencia de vibración armónica del k-ésimo modo de vibración normal de una molécula de N átomos.

Los estudios realizados sobre HB's en sistemas sencillos han ayudado a entender el comportamiento de estas interacciones en sistemas moleculares más complejos. En este contexto, las interacciones por enlaces de hidrógeno múltiples que ocurren en diversos complejos biomoleculares como las enzimas y los pares de bases nitrogenadas en el DNA y RNA, se racionalizan a partir de las interacciones encontradas en sistemas orgánicos más sencillos como los dímeros de ácido fórmico (FAD, por sus siglas en inglés) [20,21]. Los FAD se han estudiado tanto teórica [22-24] como experimentalmente [25-27], ya que son considerados un modelo razonable para complejos moleculares con HB's [22-24], y debido a la direccionalidad y cooperatividad que exhiben estas interacciones [28]. La estructura cíclica de FAD [26] se ha estudiado por resonancia magnética nuclear [29,30] espectroscopia IR y Raman [31], difracción de electrones [32], entre otras medidas experimentales; [26,28,33] y mediante simulaciones de dinámica molecular [34-36] y mecánica cuántica [26,37]. En el ámbito de los trabajos teórico-experimentales, Balabin [26] estudió las estructuras de algunos FAD en fase gaseosa utilizando espectroscopia Raman y cálculos de estructura electrónica para la extracción de información vibracional y de cantidades termodinámicas. Asimismo, Marushkevich y colaboradores [25] emplearon métodos fotoquímicos sobre una matriz de argón encontrando cinco estructuras de FAD nunca antes reportadas. En un trabajo reciente [38], se utilizaron análisis de población NBO (*natural bond orbital*) bajo el modelo B3LYP/6-311++G(3df,2p) para estudiar cómo la formación de dímeros de ácido fórmico afecta las estructuras electrónicas de las sub-unidades de FA, encontrando que el proceso de dimerización da lugar al fortalecimiento y/o debilitamiento de los diferentes enlaces químicos. Para contribuir con estos hallazgos, en el presente trabajo se utilizó una metodología aleatoria de simulación en conexión con el modelo MP2/6-311++G(3df,2p) para estudiar las geometrías de equilibrio y energías de interacción de los dímeros cis-trans (ct) y trans-trans (tt) del ácido fórmico. Entre los resultados obtenidos, se encontró una buena correlación entre las longitudes de interacción de los enlaces de hidrógeno y las energías de deslocalización electrónica, así como entre las energías de interacción y las energías de deslocalización.

2 Metodología computacional

2.1 Muestreo aleatorio de las superficies de energía potencial de los FAD

En el presente estudio, se ha utilizado una versión adaptada del procedimiento annealing simulado (SA, por sus siglas en inglés) [39] implementada en el programa computacional ASCEC (annealing simulado con energía cuántica) [40], en el cual, la energía cuántica de cada configuración nuclear es calculada llamando a un programa externo (Gaussian03) [41]. ASCEC dispone de una versión modificada de la prueba de aceptación de Metropolis [42,43] para aceptar o rechazar los movimientos nucleares que dan lugar a las diferentes configuraciones atómicas. Las diferentes configuraciones geométricas generadas por ASCEC para los dímeros ct y tt fueron posteriormente optimizadas analíticamente en el nivel de teoría B3LYP/6-311++g(3df,2p) [26], y luego reoptimizadas usando la teoría de perturbaciones de Møller-Plesset de segundo orden (MP2) [26,44,45] con las mismas funciones de base.

2.2 Tratamiento de los puntos estacionarios

Las geometrías de equilibrio de los dímeros re-optimizados con el nivel MP2/6-311++g(3df,2p), corresponden a puntos estacionarios sobre las PES, por lo tanto, para caracterizarlos como verdaderos mínimos (valores no negativos de la matriz Hessiana) o puntos de ensilladura, se calcularon las frecuencias armónicas de vibración usando este mismo nivel de teoría. Estos cálculos también permitieron obtener las cantidades termoquímicas relacionadas con la dimerización del ácido fórmico. Para tener una descripción cuantitativa de las interacciones por enlace de hidrógeno, se relacionó la fortaleza de tales interacciones con la energía de interacción calculada mediante la aproximación de la supermolécula. En este esquema, la energía intrínseca de interacción fue tomada como [46]:

$$E = E_{AB}^{AB} - (E_A^{AB} + E_B^{AB}) \quad (4)$$

donde E_{AB}^{AB} es la energía total de la supermolécula, y E_A^{AB} , E_B^{AB} son las energías de las sub-unidades A y B no relacionadas. Aunque la energía calculada mediante la Ec. 4 captura también las energías de términos de van der Waals como la dispersión e inducción, contribuciones electrostáticas e interacciones de tipo repulsivo entre otros, la energía de interacción se tomó como una estimación de la contribución de los enlaces de hidrógeno a la energía de estabilización asociada con la formación de los dímeros [45,46], y no como una estimación directa de las energías de tales interacciones. En el presente trabajo, las energías de interacción fueron corregidas teniendo en cuenta las siguientes contribuciones sobre las energías electrónicas: (1) la energía de vibración del punto cero, fue calculada mediante la Ec. (3), y sumada

a la energía electrónica total; (2) la energía debida al error por superposición de bases fue corregida mediante el método counterpoise [Ec. (2)] durante los cálculos de optimización geométrica.

La energía de interacción calculada mediante la Ec. (4) puede capturar también la energía de estabilización debida a los cambios geométricos (longitudes y ángulos de enlace, así como ángulos diedros) que ocurren en las moléculas por la re-distribución de la densidad electrónica que acompaña al proceso de dimerización. Por lo tanto, se propone una forma alterna para calcular la energía intrínseca de interacción. Primero, si se re-escrive la Ec. (4) para un complejo molecular general, se tiene que:

$$\Delta E_{\text{in}} = E^{SM} - \sum_{i=1}^n E_i \quad (5)$$

donde E^{SM} es la energía electrónica de una súper-molécula conformada por n fragmentos, y E_i es la energía electrónica de cada fragmento no relajado. Otra forma de escribir la Ec. (5) es:

$$\Delta E_{\text{in}} = E^{SM} - E_1 - E_2 - \dots - E_n \quad (6)$$

Por otro lado, se define la energía de estabilización geométrica como:

$$E_{GE} = \sum_{i=1}^n E_i - \sum_{i=1}^n E_i^0$$

$$= E_1 + E_2 + \dots + E_n - E_1^0 - E_2^0 - \dots - E_n^0 \quad (7)$$

es decir, E_{GE} es la diferencia entre la energía total de los monómeros no relajados y la energía total de los monómeros relajados (E_i^0). El término E_{GE} está asociado con la energía de estabilización debida a los cambios que ocurren en la geometría molecular de los monómeros cuando interactúan en la súper-molécula. Sustrayendo E_{GE} a la energía de interacción, se tiene:

$$\Delta E_{\text{in}}^C = E^{SM} - E_1 - E_2 - \dots$$

$$- (E_1 + E_2 + \dots + E_n - E_1^0 - \dots - E_n^0)$$

$$\Delta E_{\text{in}}^C = E^{SM} - 2 \sum_{i=1}^n E_i + \sum_{i=1}^n E_i^0 \quad (8)$$

Por otro lado, utilizando el esquema NBO (*Natural Bond Orbital*) [47], el enlace de hidrógeno fue tratado como una interacción entre el orbital natural ocupado no enlazante de un

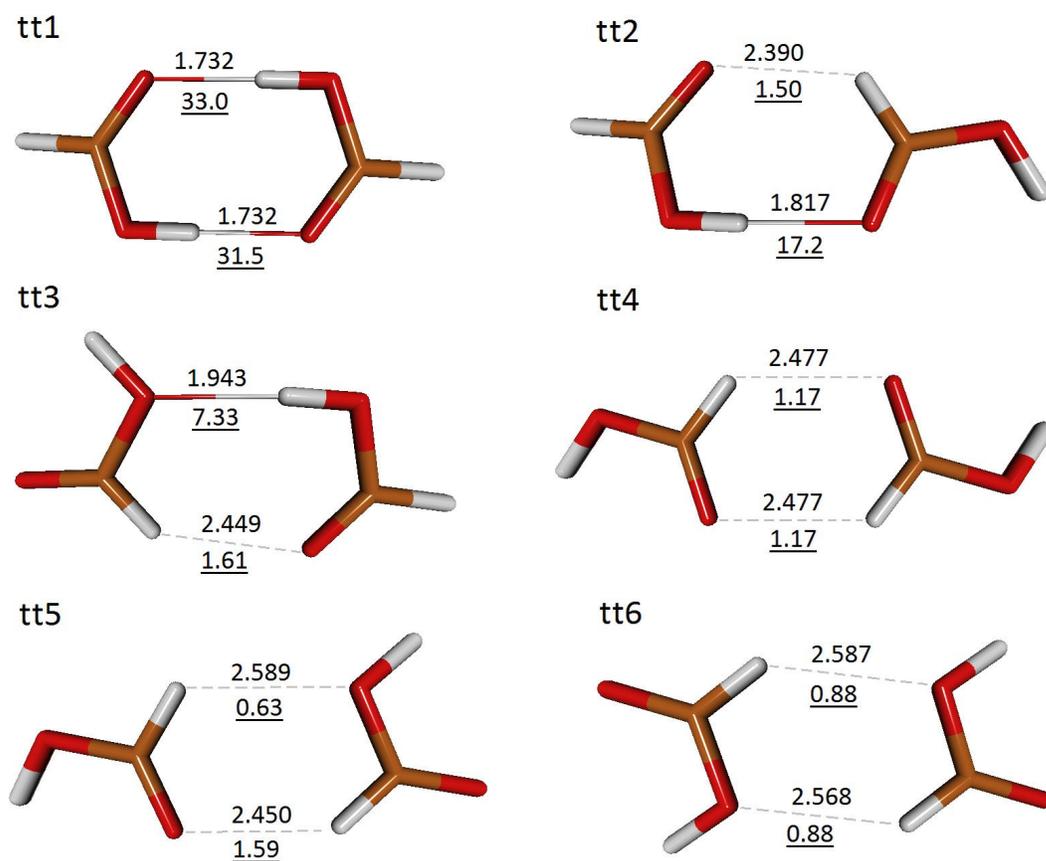


FIGURA 1. Geometrías optimizadas de los dímeros tt organizados en orden decreciente de estabilidad.

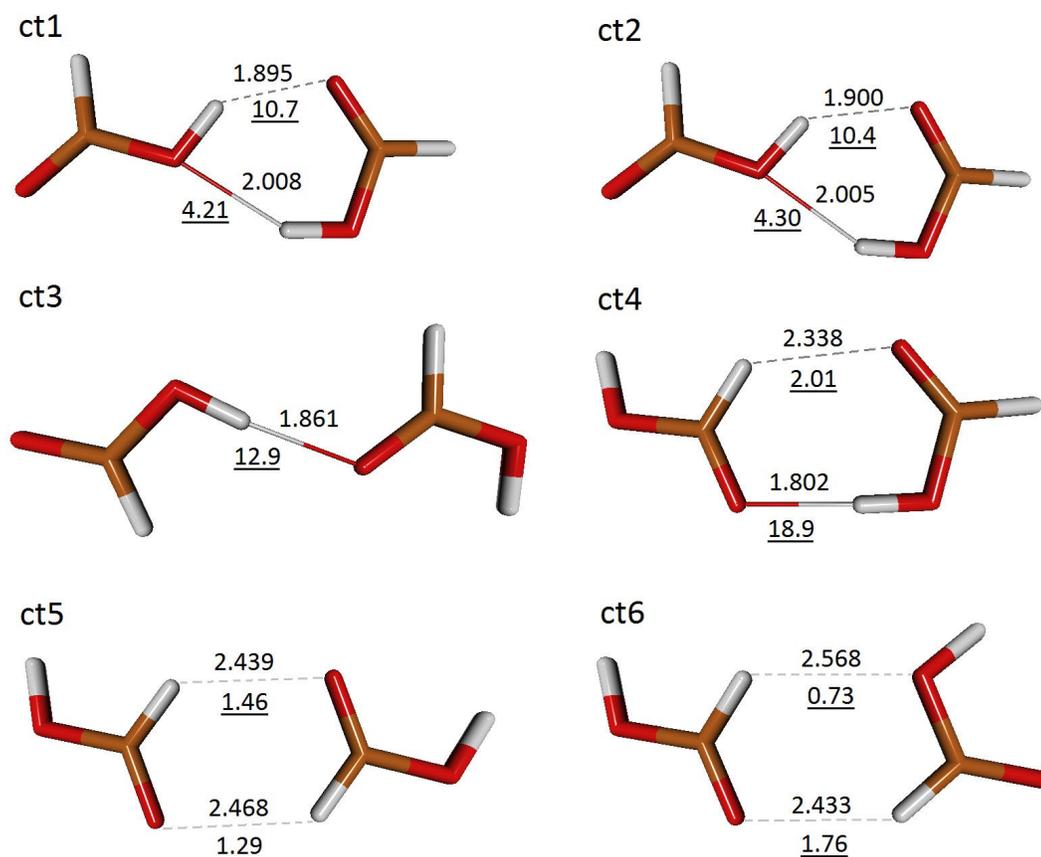


FIGURA 2. Geometrías optimizadas de los dímeros ct organizados en orden decreciente de estabilidad. Se muestran las longitudes de los enlaces de hidrógeno (Å) con sus respectivos valores de $E(2)$ (subrayados) en kcal mol⁻¹. Código de colores/átomo: blanco=hidrógeno, anaranjado=carbono, rojo=oxígeno.

átomo aceptador n_A y el orbital anti-enlazante desocupado σDH^* de un donador de protón [46]. Para cada par donador (i)/aceptador (j) de electrones, la energía de estabilización $E(2)$ asociada con la deslocalización electrónica entre el donador y el aceptador ($i \rightarrow j$) se calculó como [46,48]:

$$E(2) = \Delta E_{ij} = q_i \frac{(F_{i,j})^2}{\varepsilon_j - \varepsilon_i} \quad (9)$$

donde q_i es la ocupancia del orbital donador, ε_i , ε_j son los elementos diagonales de la matriz de Fock (energías orbitales) del aceptador y del donador de electrones respectivamente, y $F_{i,j}$ son los elementos fuera de la diagonal. La energía debida a la deslocalización electrónica *donador* \rightarrow *aceptador*, $E(2)$, es una contribución a la energía electrónica total basada en parámetros orbitales. Esta se ha utilizado para la estimación de la energía del enlace de hidrógeno [49], o como descriptor en modelos SEN (shared electron number) de dos y tres centros [46], utilizados también para aproximar la energía de enlace de hidrógeno. En el presente trabajo se ha utilizado el análisis de energía de la teoría de perturbaciones de segundo orden (MP2) para calcular los valores de $E(2)$ [47,48] asociados con la deslocalización $n_0 \rightarrow \sigma DH^*$.

3 Resultados y Discusión

Los corridos de ASCEC para los FAD cis-trans (ct) y trans-trans (tt) fueron realizados bajo las siguientes condiciones: (i) la longitud del cubo fue de 8 Å, (ii) la ruta de enfriamiento fue geométrica con una temperatura inicial de 500 K, porcentaje de disminución del 5% y un total de 300 temperaturas; (iii) el máximo desplazamiento permitido y el máximo ángulo de rotación fueron respectivamente 1 Å y 1 rad; (iv) se eligió el modelo semiempírico PM3 como Hamiltoniano cuántico durante las evaluaciones de energía, ya que se ha reportado como una aproximación razonable para el tratamiento de sistemas con enlaces de hidrógeno [50,51]. Para encontrar nuevos mínimos locales sobre las PES de los FAD, también se utilizaron los modelos AM1 y HF/3-21G en subsecuentes ejecuciones del programa ASCEC. Todas las estructuras candidatas generadas en los corridos del programa ASCEC fueron analíticamente optimizadas, primero con el modelo B3LYP/6-311++g(3df,2p), y luego re-optimizadas con el método MP2 utilizando las mismas funciones de base. La re-optimización con el nivel MP2/6-311++g(3df,2p) dio lugar a los once FAD mostrados en las Figs. 1 y 2. La optimización inicial con DFT dio lugar a seis dímeros ct y siete dímeros tt, sin embargo, la re-optimización

TABLA I. Energías Gibbs relativas y energías de interacción de los FAD.

FAD	%Desviación										$E(2)_{tot}$
	D	ΔG_{dim}^{rel}	ΔE_{NC}	ΔE_{BSSE}	ΔE_{ZPE}	ΔE_{in}	ΔE_{GE}	ΔE_{in}^C	ΔE_{NC}	ΔE_{BSSE}	
tt1	0	-91.8	-84.7	-83.4	-76.2	8.40	-84.6	20.4	11.1	9.4	64.4
tt2	4.18	-54.7	-50.1	-48.6	-44.0	2.37	-46.4	24.2	13.9	10.3	18.7
tt3	6.30	-36.9	-33.3	-32.1	-28.5	1.42	-30.0	29.3	16.7	12.6	8.94
tt4	6.80	-24.9	-22.4	-21.6	-19.1	0.398	-19.5	30.2	17.5	12.8	2.34
tt5	7.23	-19.7	-17.7	-16.9	-14.8	0.380	-15.2	33.6	19.5	14.1	2.22
tt6	7.33	-14.3	-12.6	-12.0	-10.3	0.223	-10.6	38.0	21.8	16.2	1.76
ct1	2.26	-51.1	-46.2	-45.1	-40.2	2.63	-42.8	27.0	14.8	12.1	14.9
ct2	2.90	-39.0	-35.6	-34.9	-31.4	1.13	-32.6	24.1	13.2	11.0	12.9
ct3	3.49	-55.0	-50.2	-48.5	-43.7	2.87	-46.6	25.7	14.9	10.8	20.9
ct4	6.31	-25.2	-22.6	-21.6	-19.1	0.459	-19.5	32.1	18.7	13.4	2.75
ct5	6.63	-18.8	-16.7	-15.8	-13.7	0.494	-14.2	37.6	21.9	15.7	2.49

de los dímeros tt con MP2 redujo a seis el número de estructuras diferentes ya que uno de los tt resultó tener una frecuencia armónica imaginaria (-3.33). Una estructura similar a la de este dímero fue reportada como mínimo local por Marushkevich y colaboradores 45 (dímero tt4 en su trabajo) a partir de cálculos MP2=full/6-311++G(2d,2p).

Para comparar la estabilidad termodinámica relativa de los FAD, se calcularon las energías Gibbs molares de dimerización (potencial químico), a través de la relación:

$$\Delta G_{dim} = G_d - \sum G_m \quad (10)$$

donde G_d y G_m son respectivamente, las energías Gibbs de los dímeros y de los monómeros relajados. Los resultados son reportados en la Tabla I como energías de Gibbs relativas, calculadas por $\Delta G_{dim}^{rel} = G_{dim} - \Delta G_{dim}^{tt1}$, donde ΔG_{dim}^{tt1} es la energía Gibbs de dimerización de tt1 (el FAD más estable). Los valores de ΔG_{dim}^{rel} fueron utilizados como criterio para organizar los dímeros en orden decreciente de estabilidad dentro de cada serie (tt y ct).

Se muestran las longitudes de los enlaces de hidrógeno (Å) con sus respectivos valores de $E(2)$ (subrayados) en kcal mol⁻¹. Código de colores/átomo: blanco=hidrógeno, anaranjado=carbono, rojo=oxígeno.

Las estructuras tt resultantes fueron denotadas (en orden decreciente de estabilidad) como tt1, tt2, tt3, tt4, tt5, y tt6 (Fig. 1). Asimismo, dos de los dímeros ct convergieron a una misma geometría luego de la re-optimización con MP2 quedando así cinco estructuras ct diferentes, que fueron denotadas por orden decreciente de estabilidad como ct1, ct2, ct3, ct4, y ct5 (Fig. 2).

Las energías intrínsecas de interacción fueron calculadas con la Ec. (4) a partir de las energías electrónicas de los dímeros (E_{AB}^{AB}) y de los monómeros (E_A^{AB}, E_B^{AB}). En el caso de los monómeros, las energías fueron calculadas a punto simple sobre las coordenadas nucleares que tendrían

estos en el dímero en ausencia de la segunda sub-unidad de ácido fórmico. La corrección de la ZPE fue realizada sobre la energía electrónica considerando las energías de vibración del punto cero tanto en las energías de las sub-unidades aisladas de ácido fórmico, como en los respectivos dímeros. Asimismo, la corrección del error por superposición de bases se realizó durante los cálculos de optimización, y para considerar la energía electrónica no corregida por BSSE, se restó el término δ_{AB}^{BSSE} de la Ec. (2) a la energía electrónica de los dímeros optimizados. Por último, las energías de interacción fueron re-calculadas mediante la Ec. (8) considerando la energía de estabilización geométrica. Los valores de las energías de interacción corregidas y sin correcciones se muestran en la Tabla I.

Energías Gibbs de dimerización relativas (ΔG_{dim}^{rel}) y energías totales de deslocalización ($E(2)_{tot}$) en (kcal mol⁻¹); energías de interacción en (kJ mol⁻¹). ΔG_{dim}^{rel} se obtuvo sustrayendo en cada caso la energía Gibbs de dimerización del FAD más estable (tt1). ΔE_{NC} es la energía de interacción sin correcciones; ΔE_{BSSE} incluye la corrección del BSSE; ΔE_{ZPE} incluye la corrección de la ZPE; ΔE_{in} es la energía de interacción corregida por BSSE y ZPE; es la energía de interacción corregida por BSSE, ZPE y ΔE_{GE} (energía de estabilización geométrica, kJ mol⁻¹). Las desviaciones porcentuales de ΔE_{NC} con respecto a ΔE_{in} se tomaron como: $\%des = |\Delta E_{in} - \Delta E_{NC}| \times 100 / \Delta E_{in}$, de igual forma para ΔE_{BSSE} y ΔE_{ZPE} . $E(2)_{tot}$ (kcal mol⁻¹) se obtuvo sumando las contribuciones $E(2)$ de cada HB en los dímeros.

Se calcularon desviaciones desde 20.4 (tt1) hasta 38.0% (tt6) en la estimación de la energía de interacción al no considerar las correcciones de la ZPE y del BSSE. En todos los casos se observó que la desviación porcentual con respecto a la energía corregida por BSSE fue mayor que con respecto a la energía corregida por ZPE, por lo tanto, al ignorar la ener-

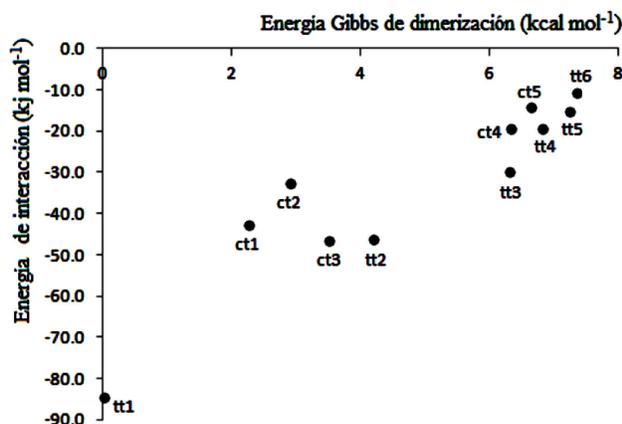


FIGURA 3. Energías Gibbs relativas (kcal mol^{-1}) frente a las energías de interacción (kJ mol^{-1}) de los once dímeros de ácido fórmico.

gía de vibración del punto cero ocurre una mayor desviación en la energía de interacción que al omitir solo la energía debida al error por superposición de bases. Tanto en los dímeros tt como en los ct, las estructuras menos estables mostraron mayor desviación al no tomar las correcciones sobre la energía de interacción, excepto para ct1 cuya desviación (27.0%) es mayor que las correspondientes para ct2 y ct3 (24.1 y 25.7% respectivamente). Esta tendencia muestra que inclusive en aquellas estructuras con interacciones débiles, las contribuciones de la ZPE y BSSE son importantes, ratificando la necesidad de considerar estas correcciones en los cálculos de estructura electrónica para el estudio de dímeros de ácido fórmico.

Los dímeros ct1, ct2, ct3, tt1, tt2, tt3, tt4, y tt5 reportados en el presente trabajo coinciden respectivamente con los dímeros tc2, tc3, tc1, tt1, tt2, tt5, tt6, y tt3 publicados por Marushkevich y colaboradores [45], sin embargo, aunque el orden de exergonicidad de los dímeros en ambos estudios es el mismo, las energías de interacción calculadas en su trabajo difieren significativamente de las reportadas aquí. Asimismo, nuestros dímeros ct3, tt1, tt2, tt4, y tt5 presentaron patrones geométricos similares a las estructuras IIc, I, II, V, y VI respectivamente discutidas por Balabin [26].

Si se considera la formación de los FAD en fase gaseosa, inicialmente cada sub-unidad de ácido fórmico tiene una geometría molecular de equilibrio caracterizada por una energía electrónica total E_i^0 . Cuando las sub-unidades de FA forman dímeros estabilizados por enlaces de hidrógeno, la estructura electrónica de cada sub-unidad, y por lo tanto su geometría molecular deben modificarse como consecuencia de la interacción. Si la energía electrónica de cada unidad de FA dentro de la geometría de equilibrio del dímero es E_i , entonces la energía asociada al cambio en la estructura electrónica de una unidad de FA debe ser $E_i - E_i^0$. Por lo tanto, el término E_{GE} equivale a la energía total que se absorbe o se libera debido los cambios ocurridos en la estructura electrónica y en la geometría cuando las unidades de FA pasan de un estado aislado a formar parte de un complejo molecular. En la Tabla I fueron tabulados los valores de E_{GE} , que en todos los ca-

sos tuvo valores positivos, indicando que los monómeros de ácido fórmico absorben energía durante la formación de los dímeros. Para los dímeros tt, las E_{GE} son más endérgicas en las estructuras con mayores energías de interacción. En los dímeros ct también se observó esta relación, excepto para el par ct4-ct5, ya que ct5 tuvo una E_{GE} mayor que la de ct4, teniendo este una energía de interacción más exérgica.

Para encontrar una relación entre las energías de interacción y las energías libre de Gibbs, se organizaron los once FAD por orden decreciente de estabilidad y se compararon sus energías de interacción mediante el diagrama dado en la Fig. 3. Desde un punto de vista general, una mayor estabilidad en los dímeros tiende a corresponder con las ΔE_{in} más negativas, como en el caso del dímero tt1 que es el más estable y además presentó la energía de interacción más negativa, sin embargo, ct3 y tt2 resultaron tener energías de interacción más exérgicas que ct1 y ct2 que son termodinámicamente más estables; asimismo, tt4 y tt5 son más exérgicos y menos estables que ct5. Estos resultados sugieren que no es razonable utilizar la energía de interacción como criterio de estabilidad, sino como un indicador energético de la magnitud de las fuerzas intermoleculares, y que las correcciones térmicas realizadas sobre las energías electrónicas son necesarias para discutir la posibilidad de formación de un FAD en particular a una temperatura dada.

Las energías de deslocalización $E(2)$ fueron calculadas mediante la Ec. (9) y reportadas en la Tabla I como $E(2)_{tot}$, la suma de las energías de deslocalización de los HB's en cada dímero. Los parámetros q_i , ε_i , ε_j y $F_{i,j}$ se obtuvieron calculando las matrices de Fock NBO a partir de la teoría de perturbaciones de segundo orden. Los enlaces de hidrógeno más fuertes (1.732 Å), encontrados en el FAD tt1 tuvieron las energías de deslocalización más altas (32.2 kcal mol^{-1}), mientras que otras interacciones ligeramente menos fuertes como el HB de 1.817 Å de tt2 tienen energías significativamente menores (17.2 kcal mol^{-1} , casi la mitad de los calculados para tt1). Para HB's con longitudes de interacción mayores a 2.000 Å, las energías de deslocalización disminuyeron drásticamente, como en el caso del enlace de 2.568 Å del dímero ct5, cuyo $E(2)$ es de solo 0.730 kcal mol^{-1} . Estos resultados revelan que la fortaleza relativa de los enlaces de hidrógeno puede atribuirse al grado de deslocalización del par de electrones libres del O hacia el orbital σ anti-enlazante del H, que se puede cuantificar mediante el término $E(2)$. Para encontrar una relación general entre $E(2)$ y la fortaleza de los enlaces de hidrógeno, se graficaron las energías $E(2)$ como función de las longitudes de interacción. La gráfica obtenida (Fig. 4) muestra que la contribución de la deslocalización a la energía de estabilización de los dímeros disminuye exponencialmente con el aumento en la longitud de los enlaces de hidrógeno (L_{HB}), tendiendo a cero cuando las longitudes de interacción son grandes. Lo anterior está en buen acuerdo con el hecho de que a una separación infinita no podría ocurrir interacción entre el donador y el aceptador de electrones, en cuyo caso, no habría deslocalización electrónica y por lo tanto la $E(2)$ asociada sería nula.

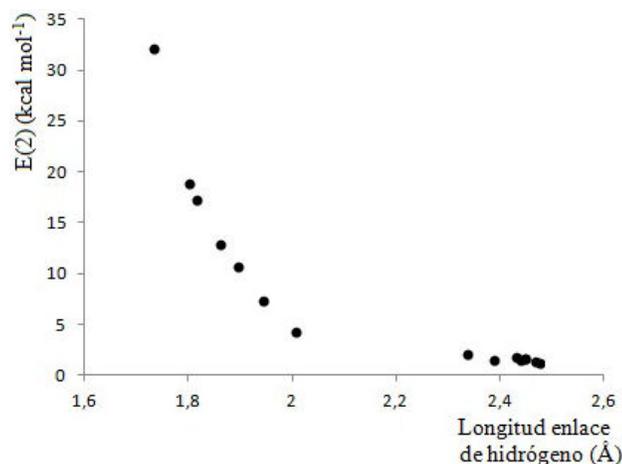


FIGURA 4. Diagrama de $E(2)$ frente a las longitudes de enlace de hidrógeno.

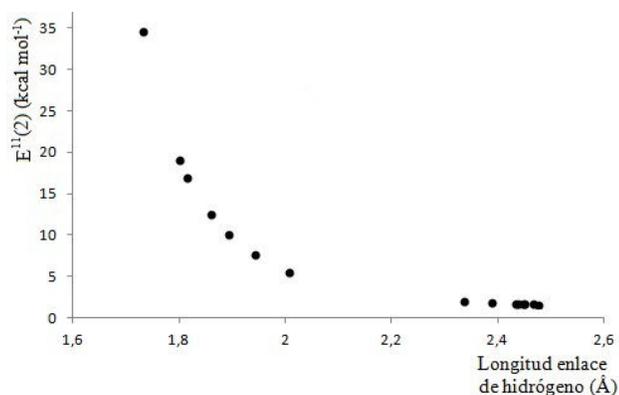


FIGURA 5. Valores de $E(2)$ (kcal mol^{-1}) obtenidos de los $\ln[E(2)]$ calculados por la Ec. 11, frente a las longitudes de enlace de hidrógeno (\AA).

Adicionalmente, se encontró que el $\ln[E(2)]$ correlaciona razonablemente con L_{HB} , a través de una ecuación exponencial ($R^2 = 0.9992$):

$$\ln[E(2)] = ae^{bL_{HB}} \quad (11)$$

donde los parámetros de ajuste son $a = 343.8$ y $b = -2.641$. En la Tabla II se comparan los valores de $\ln[E(2)]$ con los calculados mediante la Ec. (11) ($\ln[E^{11}(2)]$), y en la Fig. 5 se graficaron las $E(2)$ predichas vía Ec. (11) frente a las longitudes de los enlaces de hidrógeno.

Como puede verse en la Fig. 5, la gráfica de la función $\ln[E(2)] = ae^{bL_{HB}}$ reproduce razonablemente el comportamiento de la energía de deslocalización frente a las longitudes de los enlaces de hidrógeno, siendo de 19.0% la mayor desviación entre el valor predicho de $\ln[E(2)]$ y el valor de referencia (1.71075 y 1.43746 respectivamente) correspondiente a la interacción de 2.008 \AA , la cual fue excluida del análisis de regresión debido al valor anómalo de $E(2)$. A la luz de estos resultados, las energías de deslocalización podrían ser probadas como una medida del carácter covalente de los enlaces de hidrógeno. En este escenario, Grabowsky

TABLA II. Longitudes de enlaces de hidrógeno, energías de deslocalización electrónica y desviaciones porcentuales de los $\ln[E(2)]$ con respecto a los valores de referencia.

Dímero	L_{HB}	$E(2)$	$\ln[E(2)]$	$\ln[E^{11}(2)]$	des^{11}
tt1	1.732	32.2	3.47196	3.54609	2.13
ct3	1.802	18.9	2.93916	2.94756	0.285
tt2	1.817	17.2	2.84490	2.83307	0.415
ct2	1.861	12.9	2.55722	2.52226	1.36
ct1	1.895	10.7	2.37024	2.30565	2.72
tt3	1.943	7.33	1.99197	2.03113	1.97
ct1	2.008	4.21	1.43746	1.71075	19.0
ct3	2.338	2.01	0.698134	0.715626	2.50
ct5	2.433	1.76	0.565314	0.556831	1.50

L_{HB} en \AA . $E(2)$ en kcal mol^{-1} . $E(2)$ es el valor de referencia, $\ln[E^{11}(2)]$ fue calculado con la Ec. (11). La desviación porcentual con respecto a $\ln[E(2)]$ se tomó como $des^{11} = |\ln E(2) - \ln E^{11}(2)| \times 100 / \ln E(2)$.

y colaboradores [52] desarrollaron un modelo para cuantificar el carácter covalente de enlaces de hidrógeno. Ellos reportaron que una longitud de interacción de 1.8 \AA de longitud constituye un límite entre enlaces de hidrógeno covalentes y no covalentes.

Por otro lado, Para estudiar la relación entre $E(2)_{\text{tot}}$ y las energías de interacción intrínsecas, se construyó el diagrama dado en la Fig. 6. Desde un punto de vista general, altos valores en las energías de deslocalización corresponden con las energías de interacción más exergónicas, las cuales tienden a cero asintóticamente para valores pequeños de $E(2)_{\text{tot}}$. Solo una excepción se observó sobre la relación general de las variables ΔE_{in}^C y $E(2)_{\text{tot}}$, encontrada para la secuencia tt5-ct4, en la que el dímero ct5 tuvo una $E(2)_{\text{tot}}$ mayor y una ΔE_{in}^C menos exergónica.

Con el propósito de encontrar la ecuación matemática que mejor representara la correlación entre las energías de deslocalización e interacción, se graficó la raíz cuarta de la energía

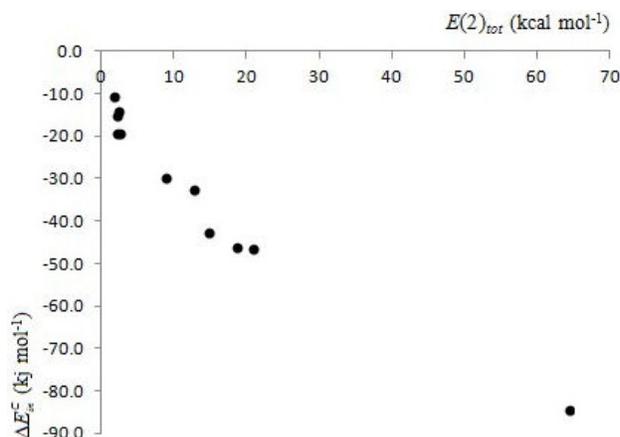


FIGURA 6. Energías de deslocalización $[E(2)]$ frente a las energías de interacción (ΔE_{in}^C).

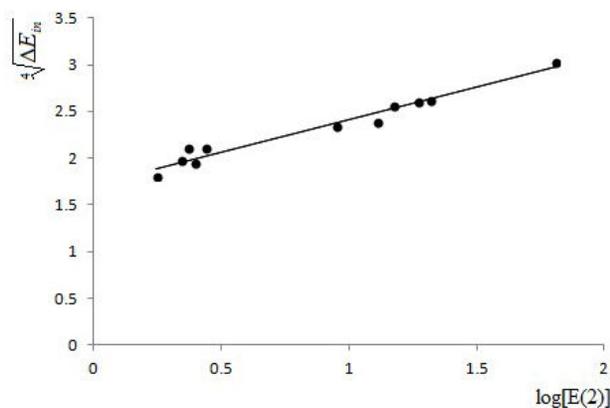


FIGURA 7. $\log[E(2)_{\text{tot}}]$ frente a $\sqrt[4]{\Delta E_{\text{in}}}$. Las energías de interacción fueron tomadas en valor absoluto. La línea continua corresponde a la función lineal hallada por regresión.

de interacción ($\sqrt[4]{\Delta E_{\text{in}}}$) como función del logaritmo en base diez de la energía de deslocalización total ($\log[E(2)_{\text{tot}}]$) y posteriormente se determinó la línea de tendencia a través de métodos de regresión.

De la gráfica obtenida se evidencia que el valor absoluto de la energía de interacción tiende a ser mayor para grandes valores en la energía de deslocalización asociada a la formación de enlaces de hidrógeno. De acuerdo a estos resultados, la energía de interacción de dímeros de ácido fórmico se puede aproximar como función de la energía de deslocalización total mediante la expresión:

$$|\Delta E_{\text{in}}| = (a \cdot \log[E(2)] + b)^4 \quad (12)$$

donde a y b son las constantes de ajuste (0.6951 y 1.7186, respectivamente), y $R^2 = 0.9642$.

4 Conclusiones

Las geometrías de equilibrio, energías de interacción y energías de deslocalización de seis dímeros trans-trans y cinco dímeros cis-trans del ácido fórmico, fueron evaluados en el nivel MP2/6-311G++(3df,2p). Las desviaciones porcentuales de la energía de interacción no corregida con respecto a los términos BSSE y ZPE mostraron valores en igual orden de magnitud, sin embargo, el término asociado al BSSE fue mayor en todos los casos mostrando que la omisión de la ZPE durante los cálculos de energía genera más desviación que al omitir solo la BSSE. Se encontraron desviaciones en la energía de interacción de hasta 38.0% al no realizar las correcciones del error de superposición de bases y de la energía del punto cero, asimismo, errores desde 2.0 (tt4) hasta 9.9% (tt1) fueron estimados al no considerar las energías de estabilización geométrica para los cálculos de las

energías de interacción. De acuerdo a lo anterior, se ratifica la pertinencia de tomar las correcciones realizadas en este trabajo para una discusión más rigurosa de las energías de interacción de dímeros de ácido fórmico.

En general, los dímeros más estables mostraron las energías de interacción más exergónicas, las energías de deslocalización $n_0 \rightarrow \sigma DH^*$ más altas, y los enlaces de hidrógeno más fuertes, siendo la estructura tt1 la más estable con una energía Gibbs de dimerización de $-2.00 \text{ kcal mol}^{-1}$, y energía de interacción de $-84.6 \text{ kJ mol}^{-1}$, con los enlaces de hidrógeno más fuertes (1.732 \AA de longitud). De acuerdo a nuestros cálculos, la formación de los enlaces de hidrógeno en la estructura tt1 va acompañada por la liberación de aproximadamente $-64.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ debido a la deslocalización de la densidad electrónica del par libre de electrones de los átomos de oxígeno hacia los orbitales σ anti-enlazantes del hidrógeno. Asimismo, el dímero menos estable (tt6) tuvo la energía Gibbs de dimerización relativa (con respecto a tt1) más alta ($7.33 \text{ kcal mol}^{-1}$) y la más baja energía de interacción ($-10.6 \text{ kJ mol}^{-1}$) debida a los enlaces de hidrógeno secundario de 2.587 y 2.568 \AA de longitud, cuya formación se asocia a la energía de deslocalización menos exergónica ($-1.760 \text{ kcal mol}^{-1}$).

La contribución de la deslocalización $n_0 \rightarrow \sigma DH^*$ a la energía de estabilización disminuye exponencialmente con el aumento de la longitud de los enlaces de hidrógeno, tendiendo a cero cuando estas longitudes son mayores a 2.600 \AA . Esta observación permitió encontrar que el logaritmo natural de $E(2)$ se puede aproximar mediante la Ec. (11), relación que podría ser útil para incluir términos de deslocalización electrónica en campos de fuerza de dinámica molecular diseñados para el estudio de dímeros de ácido fórmico. En general, los valores de $\ln[E(2)]$ predichos mediante la Ec. (11) presentaron desviaciones bajas con respecto a los valores de referencia, siendo de 19.0% la mayor desviación (dímero ct1), y de solo 0.285% la menor desviación, la cual fue encontrada para el $\ln[E(2)]$ del dímero ct3. Finalmente, se encontró también una buena correlación entre ΔE_{in}^C y $E(2)_{\text{tot}}$: altos valores en las energías de deslocalización totales corresponden con las energías de interacción más exergónicas, lo cual permitió hallar la Ec. (12), una aproximación a las energías de interacción de dímeros de ácido fórmico a partir de las energías de deslocalización totales debidas a enlaces de hidrógeno primarios y secundarios.

Agradecimientos

Al Centro de Investigación Universidad de Córdoba (CIUC) por la financiación. Al Ph.D A. Restrepo por el soporte del programa ASCEC.

1. J. Bowie, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **21** (2011) 42.
2. K. Wendler, J. Thar, S. Zahn, and B. Kirchner, *J. Phys. Chem. A* **114** (2010) 9529.
3. B. Kuhn, P. Mohr, and M. Stahl, *J. Med. Chem.* **53** (2010) 2601.
4. N.V. Medhekar, A. Ramasubramaniam, R.S. Ruoff, and V.B. Shenoy, *ACS Nano* **4** (2010) 2300.
5. I.A.W. Filot, A.R.A. Palmans, P.A.J. Hilbers, R.A. van Santen, E.A. Pidko, and T.F.A. de Greef, *J. Phys. Chem. B* **114** (2010) 13667.
6. M. Gutowski, J.G.C.M. van D. de Rijdt, J.H. van Lenthe, and F.B. van Duijneveldt, *J. Chem. Phys.* **98** (1993) 4728.
7. F.B. van Duijneveldt, J.G.C.M. van Duijneveldt-van de Rijdt, and J.H. van Lenthe, *Chem. Rev.* **94** (1994) 1873.
8. I. Alkorta, C. Trujillo, J. Elguero, and J. Solimannejad, *Comput. Theor. Chem.* **967** (2011) 147.
9. F. Yang, X. Wang, M. Yang, A. Krishtal, C. van Alsenoy, P. Dellarue, and P. Senet, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **12** (2010) 9239.
10. A. Baranowska, B. Fernández, and A.J. Sadlej, *Theor. Chem. Acc.* **128** (2011) 555.
11. J.A. Plumley and J.J. Dannenberg, *J. Comput. Chem.* **32** (2011) 1519.
12. A.D. Boese, G. Jansen, M. Torheyden, S. Höfener, and W. Klopper, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **13** (2010) 1230.
13. S. Simon, J. Bertran, and M. Sodupe, *J. Phys. Chem. A* **105** (2001) 4359.
14. S.F. Boys and F. Bernardi, *Mol. Phys.* **19** (1970) 553.
15. P. Salvador and M. Duran, *J. Chem. Phys.* **111** (1999) 4460.
16. S.M. Mejía, J.F. Orrego, J.F. Espinal, and F. Mondragón, *Quím. Nova* **33** (2010) 860.
17. I. Filot, A. Palmans, P. Hilbers, R. van Santen, E. Pidko, and T. de Greef, *J. Phys. Chem. B* **114** (2010) 13667.
18. X.-Z. Li, B. Walker, and A. Michaelides, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **108** (2011) 6369.
19. I.N. Levine, *Quantum Chemistry* (Allyn and Bacon, 1983).
20. K. Thanthiriwatte, E. Hohenstein, L. Burns, and C. Sherrill, *J. Chem. Theory Comput.* **7** (2010) 88.
21. A. Pavlov, and P. Mitrasinovic, *Curr. Org. Chem.* **14** (2010) 129.
22. D. Yang, Y. Yang, and Y. Liu, *Cent. Eur. J. Chem.* **11** (2013) 171.
23. M. Okuyama and K. Takatsuka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **85** (2012) 217.
24. F. Ito, *J. Chem. Phys.* **133** (2010) 214502.
25. K. Marushkevich, M. Siltanen, M. Räsänen, L. Halonen, and L. Khriachtchev, *J. Phys. Chem. Lett.* **2** (2011) 695.
26. R.M. Balabin, *J. Phys. Chem. A* **113** (2009) 4910.
27. A. Olbert-Majkut, J. Ahokas, J. Lundell, and M. Pettersson, *Chem. Phys. Lett.* **468** (2009) 176.
28. Z. Xue and M.A. Suhm, *J. Chem. Phys.* **131** (2009) 054301.
29. K.I. Lazaar and S.H. Bauer, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 3769.
30. M. Hippler, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **4** (2002) 1457.
31. P. Zielke and M.A. Suhm, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **9** (2007) 4528.
32. A. Almenningen, O. Bastiansen, and T. Motzfeldt, *Acta Chem Scand* **23** (1969) 2848.
33. D.P. Zaleski, J.L. Neill, M.T. Muckle, A.L. Steber, B.H. Pate, and K.O. Douglass, in (2011).
34. S. Miura, M.E. Tuckerman, and M.L. Klein, *J. Chem. Phys.* **109** (1998) 5290.
35. J. Chocholoušová, J. Vacek, and P. Hobza, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **4** (2002) 2119.
36. P.R.L. Markwick, N.L. Doltsinis, and D. Marx, *J. Chem. Phys.* **122** (2005) 054112.
37. M. Mališ, I. Matanović, and N. Došlić, *J. Phys. Chem. A* **113** (2009) 6034.
38. S. Figueredo, A. Ensuncho, and J. López, *Quím. Nova* **37** (2014) 1365.
39. P.J.M. van Laarhoven and E.H.L. Aarts, in *Simulated Annealing Theory Appl.* (Springer Netherlands, 1987), pp. 7-15.
40. R.A. Pérez J., ASCEC V-02: Annealing Simulado Con Energía Cuántica. Property, Development and Implementation: Grupo de Química-Física Teórica; Instituto de Química, Universidad de Antioquia: Medellín, Colombia (2008).
41. F. G.W., Trucks M. and otros 80 autores, Gaussian03, Revision E.01, Gaussian, Inc, Wallingford CT, Pittsburgh, USA (2004).
42. N. Metropolis, A.W. Rosenbluth, M.N. Rosenbluth, A.H. Teller, and E. Teller, *J. Chem. Phys.* **21** (1953) 1087.
43. J.F. Pérez, E. Florez, C.Z. Hadad, P. Fuentealba, and A. Restrepo, *J. Phys. Chem. A* **112** (2008) 5749.
44. J.S. Binkley and J.A. Pople, *Int. J. Quantum Chem.* **9** (1975) 229.
45. K. Marushkevich, L. Khriachtchev, J. Lundell, A. Domanskaya, and M. Räsänen, *J. Phys. Chem. A* **114** (2010) 3495.
46. K. Wendler, J. Thar, S. Zahn, and B. Kirchner, *J. Phys. Chem. A* **114** (2010) 9529.
47. E.D. Glendening, R. D. A., Carpenter, J. E., and W. F., (1988).
48. R.D. Parra, S. Bulusu, and X.C. Zeng, *J. Chem. Phys.* **118** (2003) 3499.
49. M.M. Vallejos, E.L. Angelina, and N.M. Peruchena, *J. Phys. Chem. A* **114** (2010) 2855.
50. J.J.P. Stewart, *J. Comput. Chem.* **10** (1989) 209.
51. J.J.P. Stewart, *J. Comput. Chem.* **10** (1989) 221.
52. S. Grabowski, W. Sokalski, E. Dyguda, and J. Leszczyński, *J. Phys. Chem. B* **110** (2006) 6444.