

[INV]: APROVECHAMIENTO DE INTERACCIONES SECUNDARIAS PARA FORTALECER ENLACES DE HIDRÓGENO EN ROSETAS TRIMÉRICAS

López, Damián Ramón^{1*}; Dr. Petelski, Andre Nicolai¹

¹ Centro UTN de Investigación en Química Teórica y Experimental. Departamento de Ingeniería Química. Facultad Regional Resistencia. Universidad Tecnológica Nacional. French 414 (H3500CHJ), Resistencia, Chaco, Argentina.

e-mail: damian_lopez43@hotmail.com, npetelski@frre.utn.edu.ar.

Resumen

A diferencia de los materiales convencionales en donde se involucra la formación de enlaces covalentes (ej., la polimerización), la síntesis de materiales supramoleculares involucra principalmente la formación de interacciones moleculares. Un ejemplo ampliamente estudiado son las llamadas rosetas supramoleculares, las cuales están formadas por moléculas orgánicas unidas por puentes de hidrógeno (PH), y que se utilizan para obtener materiales en una y en dos dimensiones, como nanocables y monocapas moleculares, respectivamente. En este contexto, la modulación de los PH resulta desafiante en la síntesis no covalente para el desarrollo de sistemas más estables y más robustos. Con este objetivo, en este trabajo se investigó la capacidad de modular la fuerza de los PH dentro de rosetas triméricas (AB_3) modificando el espaciador molecular entre las caras del monómero AB de tipo Janus, donde A y B son anillos de 2-Piridona fusionados. Mediante cálculos de la teoría del funcional de la densidad, se analizaron cinco moléculas con cuatro espaciadores moleculares (n) entre ambos lados (AnB) y fragmentos reducidos de los mismos. Utilizando análisis de descomposición energética combinados con análisis de la densidad de carga electrónica, encontramos que las interacciones secundarias entre átomos vecinos distantes pueden aumentar significativamente la energía de enlace del dímero y el trímero mientras que dejan los PH casi sin cambios. La elección del espaciador resulta clave para maximizar la estabilidad de la roseta. En conclusión, usando un espaciador (n) como la dihidropiridina se logra aumentar la energía de unión de la roseta AB_3 de $-45,6$ a $-67,6$ kcal/mol en AnB_3 , siendo las interacciones secundarias las responsables de este incremento en la estabilidad.

Palabras clave: *interacciones, simulación, puentes de hidrógeno, materia blanda*

Abstract

In contrast to conventional materials, which involve the formation of covalent bonds (e.g. polymerization), the synthesis of supramolecular materials mainly involves the formation of molecular interactions. A widely studied example are the so-called supramolecular rosettes. They are formed by organic molecules associated by hydrogen bonds (HB), which are used to obtain one- and two-dimensional materials such as nanowires and molecular monolayers, respectively. In this context, the modulation of HB in non-covalent synthesis is a challenging task for the development of more stable and robust systems. To this end, in this work, we investigated the ability to modulate the HB strength within trimeric rosettes (AB_3) by modifying the molecular spacer between the faces of a Janus-type AB monomer, where A and B are fused 2-Pyridone rings. Using density functional theory calculations, five molecules with four molecular spacers (n) between both faces (AnB) and reduced fragments of them were analyzed. Using energy decomposition analysis combined with electron charge density analysis, we find that secondary interactions between distant neighboring atoms can significantly increase the binding energy of the dimer and trimer while leaving the hydrogen bond almost unchanged. The choice of the spacer is key to maximize the stability of the rosette. In conclusion, the use of a spacer (n) such as dihydropyridine increases

the binding energy of the AB₃ rosette from −45.6 to −67.6 kcal/mol in A_nB₃, with secondary interactions responsible for this increase in stability.

Keywords: *interactions, simulation, hydrogen bonds, soft matter.*

1. Objetivos

- Determinar las características estructurales, energéticas y electrónicas de trímeros cíclicos formados por compuestos derivados de la 2-Piridona
- Caracterizar las interacciones no covalentes que se establecen entre las unidades moleculares autoensamblantes en fase gaseosa.
- Determinar cual o cuales son los espaciadores moleculares que mejor estabilizan las rosetas triméricas

2. Metodología

En la **Figura 1.a** se muestra el sistema tipo Janus (Marsh y col. 1994) estudiado (AB) basado en la fusión de dos moléculas de 2-piridona (2P) y el respectivo trímero AB₃. En la **Figura 1.b** se muestra el monómero AB modificado con los diferentes espaciadores. Todos los sistemas fueron optimizados con el software Gaussian 09 al nivel BLYP-D3(BJ)/6-311++G(d,p) de teoría (Petelski, y col. 2022).

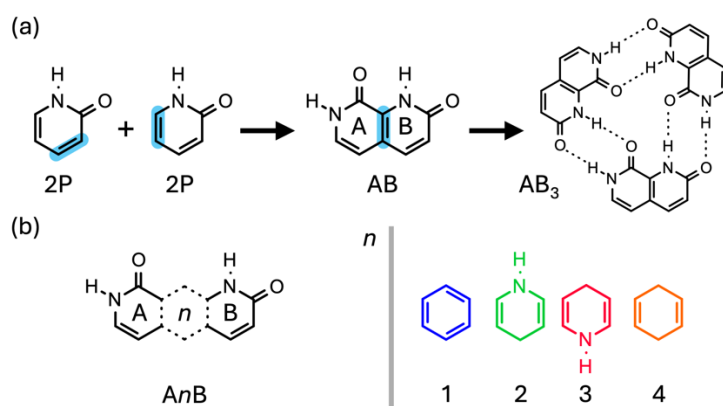


Figura 1. (a) Representación esquemática de la formación de la molécula AB mediante la fusión de moléculas de 2-piridona (2P) en el enlace resaltado. AB₃ es la estructura en roseta unida por puentes de hidrógeno. **(b)** El monómero AB se modifica con cuatro espaciadores moleculares para formar A_nB (1 = benceno; 2 y 3 = 1,4-dihidropiridina; 4 = 1,4-ciclohexadieno).

Las energías de unión de los dímeros y trímeros se calcularon mediante la ecuación (1)

$$\Delta E_{bond} = E_c - n \times E_{m^*} \quad (1)$$

Donde E_c es la energía del dímero/trímero formado, E_{m^*} es la energía del monómero aislado y n es el número de unidades (dímeros = 2, trímeros = 3).

Las interacciones se analizaron con el software MultiWFN (Lu y Chen, 2011). Para ello se calculó el *gradiente reducido de la densidad* (GRD) desarrollado por Johnson y col. (2010), y las regiones de interacción se graficaron con el programa VMD.

3. Resultados

En la **Figura 2** se muestran las estructuras optimizadas de los trímeros, y en la **Tabla 1** se muestran las energías de unión respectivas. Los resultados indican que se alcanza una mejor estabilidad de la roseta mediante el espaciador 2 (dihidropiridina). Este logra aumentar significativamente la energía de unión ΔE_{bond} de la roseta AB₃ de −45,6 a −67,6 kcal/mol en A2B₃,

es decir un incremento de -22 kcal/mol. El sistema $A2B_3$ es más estable inclusive que el sistema $A1B_3$ sintetizado por Zimmerman y col. (1992).

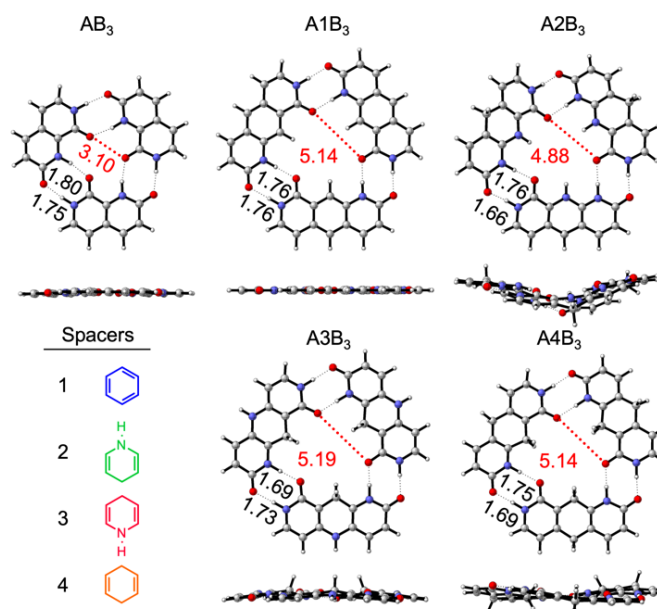


Figura 2. Estructuras optimizadas de los trímeros. Se señalan las distancias de los puentes de hidrógeno y entre los átomos de oxígeno en Å.

Tabla 1. Análisis de la energía de enlace de trímeros en kcal/mol

Trímero	ΔE_{bond}
AB_3	-45.6
$A1B_3$	-56.5
$A2B_3$	-67.6
$A3B_3$	-63.8
$A4B_3$	-62.8

En la **Figura 3.a y b** se muestran las regiones de interacción del GRD de los dímeros AB_2 y $A2B_2$. Los puentes de hidrógeno se observan como discos azules. En la figura también se señala con una flecha la interacción secundaria responsable de estabilizar al sistema. Es decir que esta interacción es la que permite incrementar la estabilidad del dímero AB_2 en un 55% (la energía de unión se estabiliza de $-18,1$ kcal/mol a $-27,1$ kcal/mol). En las **Figuras 3.c y d** se muestran sistemas reducidos con el objetivo de aislar las interacciones secundarias, que se observan como discos verdes). Esto permite mostrar que en el primer caso, la interacción $C=O \cdots O$ presente en AB_2 es positiva y desestabilizante ($1,5$ kcal/mol). Mientras que la interacción $C=O \cdots H$ presente en $A2B_2$ es negativa y estabilizante ($-3,1$ cal/mol).

En conclusión, usando la dihidropiridina como espaciador se logra aumentar la energía de unión de la roseta AB_3 de -45.6 a -67.6 kcal/mol en AnB_3 , siendo las interacciones secundarias las responsables de este incremento en la estabilidad.

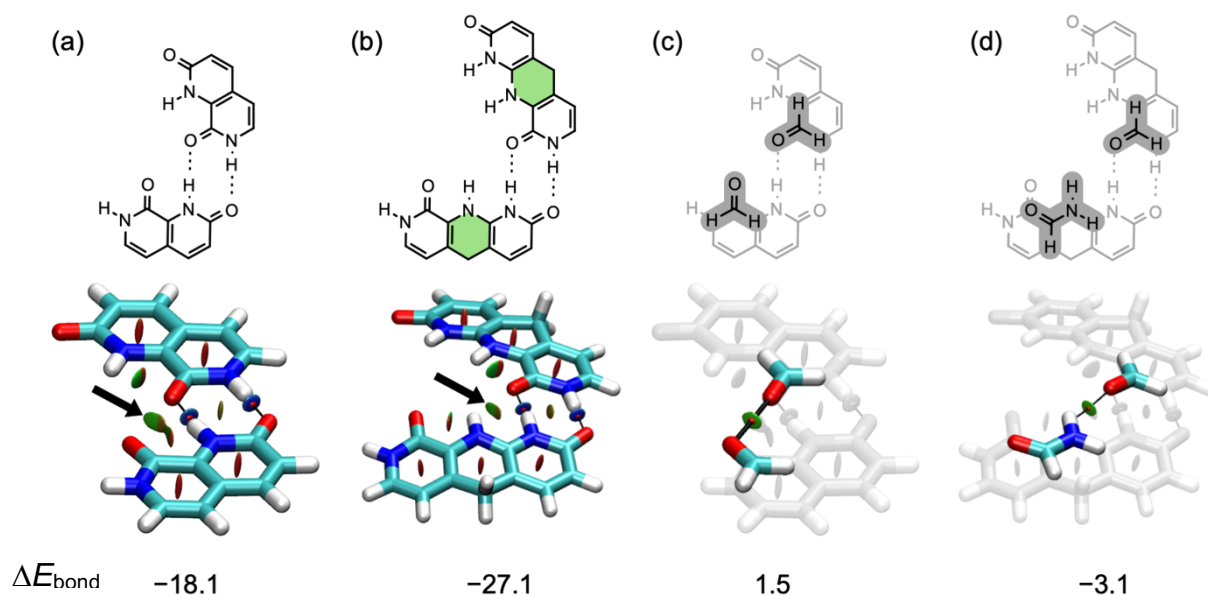


Figura 3. Estructuras moleculares y superficies de interacciones no covalentes de: **(a)** Dímero AB₂ **(b)** Dímero A₂B₂ propuesto. **(c)** Sistema reducido del dímero AB₂. **(d)** Sistema reducido del dímero A₂B₂.

4. Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo financiero de la Secretaría de Ciencia y Tecnología, UTN, FRRe. D. R. López agradece al Instituto Chaqueño de Ciencia Tecnología e Innovación (ICCTI) por una beca Chaco+i y al Ministerio de Educación por una Beca Belgrano. A. N. Petelski agradece el financiamiento del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

5. Bibliografía

- Johnson, E. R., Keinan, S., Mori-Sánchez P., Contreras-García, J., Cohen, A. J., Yang W. (2010). Revealing Noncovalent Interactions. *J. Am. Chem. Soc.*, 132(18), 6498–6506.
- Lu, T., Chen, F. (2012). Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer. *J. Comput. Chem.*, 33, 580–592.
- Marsh, A., Nolen, E. G., Gardinier K. M., Lehn J.-M. (1994). Janus Molecules: Synthesis of Double-Headed Heterocycles Containing Two Identical Hydrogen Bonding Arrays. *Tetrahedron Lett.*, 35(3), 397–400.
- Petelski, A. N., Pamies, S. C., Márquez, M. J. V., Sosa, G. L., Peruchena N. M. (2022). Impact of Covalent Modifications on the Hydrogen Bond Strengths in Diaminotriazine Supramolecules. *ChemPhysChem*, 23(13), e202200151.
- Zimmerman, S. C., Duerr, B. F. (1992). Controlled Molecular Aggregation. 1. Cyclic Trimerization via Hydrogen Bonding. *J. Org. Chem.*, 57, 2215–2217.