



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS

DEPARTAMENTO DE FÍSICA

Trabajo de Tesis Doctoral:

***Empaquetamiento cristalino y contactos no convencionales
en cristales moleculares***

Tesista: Lic. Fernando García Reyes

Director: Dr. Gustavo A. Echeverría

Año: 2020

*A mis padres, mis hermanos y mis sobrinas
porque siempre me han brindado su apoyo
paciencia y comprensión.*

Agradecimientos

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento

En primer lugar, agradezco a la Dra. Graciela M. Punte por haberme brindado la oportunidad de unirme a su grupo de investigación y poner todos los medios y técnicas disponibles a mi alcance, gracias a todas sus explicaciones con lo cual he podido desarrollar esta tesis, muchas gracias, siempre la tendré presente. Que en paz descanse.

Al Dr. Gustavo A. Echeverría por darme la oportunidad de realizar este trabajo de tesis. Así como agradecerle también su insustituible labor en la dirección de esta tesis.

Al Dr. Máximo Barón de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Belgrano quien se encargó de la síntesis de los compuestos analizados.

Al Dr. Adolfo C. Fantoni por su ayuda en la comprensión y análisis de las técnicas computacionales.

Al Dr. Oscar E. Piro por sus explicaciones en los temas de cristalografía y difracción de rayos X.

A la Dra. Claudia R. Torres y a su grupo de trabajo por la ayuda en las medidas de DSC de los compuestos estudiados.

Al Dra. Rosana M. Romano por la ayuda brindada en la realización y comprensión de los análisis experimentales de Infrarrojo y Raman.

A la ANPCyT por otorgarme la beca de Postgrado tipo inicial.

Al CONICET por otorgarme la beca de Postgrado tipo II.

Al IFLP por brindarme el lugar de trabajo.

A mis ex compañeros de oficina, Dra. Lorena Rebón, Dra. Mercedes E. Mosquera y al Ing. Luis Junciel.

A mis compañeros del Instituto de Física de la Plata: Dra. Azucena M. Mudarra Navarro, Dra. Karen L. Salcedo Rodríguez y al Dr. Ales V. Gil Rebaza, por los buenos momentos compartidos dentro y fuera de nuestro ámbito de trabajo.

Al resto de compañeros de nuestra comunidad latinoamericana (RCLA) por las reuniones compartidas.

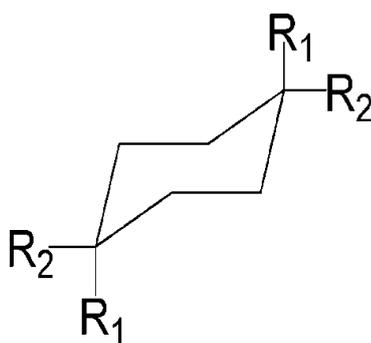
Y por supuesto, gracias a mis padres, mis hermanos y sobrinas. Por su ayuda, sus ánimos y su apoyo en todos los buenos y malos momentos.

Resumen

En las últimas décadas se ha reconocido la importancia de las interacciones débiles y direccionales, como los puentes de hidrógeno (PH) y puentes de halógeno (PHal), en el diseño de materiales orgánicos con propiedades específicas. Si bien existen en la literatura numerosos trabajos de recopilación de datos experimentales y cálculos teóricos relacionados con el tema, la índole de las mencionadas interacciones, su importancia relativa y su contribución a la energía de cohesión del cristal es aún objeto de controversia. El análisis de las variaciones en la conformación, propiedades electrostáticas moleculares y empaquetamiento de una estructura base al introducirse diferentes sustituyentes constituye un camino para conseguir la finalidad propuesta.

Por este motivo, en el presente trabajo se eligió como estructura base al ciclohexano cuya geometría se conoce tanto en estado sólido como en fase gaseosa. La sustitución simétrica del mismo permite esperar la obtención de moléculas altamente simétricas, no polares y en las que no se den procesos de transferencias de carga intramolecular. Esto último facilita la modelización para los cálculos teóricos. Los sustituyentes fueron seleccionados para el estudio en base a su capacidad para establecer interacciones dipolo-dipolo ($>C=O$), PH ($CONH_2$), interacciones halógeno (Br) y grupos capaces de formar interacciones intermoleculares débiles en el límite de lo que se podría considerar como una interacción del tipo van der Waals o PH débil ($COOCH_3$). Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores se obtuvieron y analizaron por distintas técnicas experimentales y teóricas los siguientes derivados de ciclohexanos simétricamente sustituidos en las posiciones 1 y 4 con los grupos carboxamida ($CONH_2$), carboximetilo ($COOCH_3$) y Br (ver Esquema 1):

- a) *trans*-1,4-dicarboxamidaciclohexano (I)
- b) *trans*-1,4-dibromo-1,4-dicarboxamidaciclohexano (II)
- c) *trans*-1,4-dicarboximetilciclohexano (III)
- d) *trans*-1,4-dibromo-1,4-dicarboximetilciclohexano (IV)



Esquema 1. R₁=H, Br y R₂=CONH₂, COOCH₃

Estos sistemas presentan interés porque, dependiendo del caso estudiado, la estructura puede ser el resultado de la acción coordinada de interacciones intermoleculares puente de hidrógeno (PH) fuertes $N-H\cdots O$, PH débiles $C-H\cdots O$ y $C-H\cdots Hal$ e interacciones puente de halógeno (PHal) $C-Hal\cdots O$ y $Hal\cdots Hal$ (Hal=halógeno).

Para caracterizar y analizar las principales interacciones intermoleculares que influyen en el empaquetamiento cristalino se utilizó principalmente la cristalografía estructural por difracción de rayos X (DRX) de monocristales, la cual permite obtener tanto la geometría molecular como la densidad electrónica (a partir de un observable físico: la intensidad de los rayos-X dispersados por un monocristal) combinada con otras técnicas experimentales como: espectroscopía Infrarrojo (IR) y Raman, medidas calorimétricas (DSC), análisis de la superficie de Hirshfeld e índice de enlaces no covalentes utilizando el programa NCIPLOT y análisis estadístico empleando la base de datos estructurales (CSD).

El análisis de los resultados cristalográficos muestra que en el caso de los sistemas di y tetra-sustituídos los sustituyentes más voluminosos adoptan la conformación ecuatorial ($CONH_2$ y $COOCH_3$) y que la sustitución simétrica en las posiciones 1 y 4 del anillo del ciclohexano, independientemente de las diferentes simetrías puntuales presentadas por las moléculas de los distintos compuestos, estabiliza la conformación silla rígida observada en el ciclohexano sin sustituir. Se observa que el parámetro de corrugamiento (puckering) del anillo para los distintos compuestos difiere en cantidades variables del correspondiente al anillo ideal.

El examen de los empaquetamientos presentados por los compuestos estudiados muestra algunas características diferentes o no descritas previamente en la literatura, entre otras:

- a) Motivos desarrollados por el sustituyente carboximetilo que permiten suponer la existencia de interacciones atractivas PH $C(\text{metilo})-H\cdots O$ débiles [$R_2^2(10)$, $C(5)$ y $C(3)$].
- b) En presencia de interacciones más fuertes como PH $N-H\cdots O$, si las interacciones PH $C-H\cdots O$ débiles actúan sobre planos cristalinos diferentes pueden afectar algunos de los aspectos del empaquetamiento molecular dando lugar a apartamiento de los patrones usuales en la interacción PH de amidas (empaquetamiento de las cadenas moleculares $C(9)[R_2^2(8)]$) según un eje 4₃-tornillo).
- c) Arreglos estructurales formados por el átomo de Br que indicarían interacciones intermoleculares débiles del tipo PHs $C-H\cdots Br$ en el que actúa como un centro nucleofílico, PHal del tipo $C-Br\cdots N/O$ en el que se comporta como un centro electrófilico e interacciones halógeno-halógeno $Br\cdots Br$ en el que presenta ambos comportamientos.
- d) Dependiendo del sistema estudiado, la estructura puede ser el resultado de la acción coordinada de interacciones intermoleculares PH fuertes $N-H\cdots O$, PH débiles $C-H\cdots O$ y $C-H\cdots Hal$ e interacciones PHal $C-Hal\cdots O/N$ y $Hal\cdots Hal$ (Hal=halógeno).

Para racionalizar algunos de los resultados obtenidos y avanzar en el entendimiento de la naturaleza atractiva o repulsiva y de las propiedades de las interacciones observadas, se analizó la topología de la densidad de carga electrónica mediante el método de la Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas (QTAIM), desarrollado por Bader. Para el cálculo de la densidad de carga electrónica se emplearon distintas aproximaciones teóricas en diferentes clusters construidos principalmente por monómeros y dímeros a partir de la información estructural obtenida de DRX. También se analizaron las energías de interacción intermoleculares calculadas por el método supermolecular a partir de cálculos *ab-initio* mediante su descomposición en el marco de la “Local Pair Natural Orbital Coupled Cluster (DLPNO-CCSD(T))” y en términos de una contribución electrostática (Coulombiana y polarización), dispersión (London) y un término repulsivo (exclusión de Pauli), empleando el método de semisumas parciales de la densidad de carga electrónica propuesto por Gavezzotti.

Como conclusión general del presente trabajo, para la estructura base elegida (el ciclohexano), sin alterar mayormente la conformación de la estructura base cuando se lo sustituye en las posiciones simétricas del anillo con los grupos CONH₂, COOCH₃ y Br, puede decirse que:

- a) El estudio topológico de las interacciones entre dímeros permitió reconocer la existencia de PHs C(metilo/anillo)–H···O/Br y PHal C–Br···N/O que explican el empaquetamiento observado en el sólido.
- b) Todos los PHs C–H···O/Br y PHal C–Br···N/O débiles analizados poseen una contribución de carácter dispersivo importante mientras que los PHs N–H···O fuertes una contribución por transferencia de carga significativo a la energía de interacción.
- c) El átomo de Br posee un comportamiento dual capaz de establecer diferentes interacciones intermoleculares débiles actuando como un centro nucleofílico (interacciones PHs), como centro electrófilo (interacciones PHal) o presentar ambos comportamientos para formar interacciones del tipo halógeno-halógeno.

Un aspecto particularmente interesante que se desprende de las conclusiones anteriores es que las interacciones intermoleculares formadas por el Br (PHs C–H···Br y PHals C–Br···N/O) producen una estabilización adicional de la estructura cristalina, que explican el mayor valor del punto de fusión de **IV** respecto de **III**. Sin embargo en presencia de grupos capaces de formar interacciones fuertes (como CONH₂), la contribución de las interacciones PHs C–H···Br y PHals C–Br···N/O no pueden compensar la gran desestabilización estructural que resulta de los efectos estéricos del Br resultando que el punto de fusión del sistema **II** sea menor que el de **I**.

Índice General

Resumen	I
Introducción General	1
Capítulo 1: Interacciones No Covalentes	9
Introducción.....	9
1.1 Ingeniería de Cristales.....	9
1.2 Métodos de Estudio de las Interacciones Intermoleculares.....	11
1.3 Clasificación de los Sólidos Cristalinos.....	12
1.4 Factores que Gobiernan el Empaquetamiento de las Moléculas en los Cristales Moleculares.....	13
1.5 Tipos de Interacción en Cristales Moleculares.....	14
1.5.1 Interacciones Electroestáticas o Físicas.....	14
1.5.1.1 Interacción Ion···Ion.....	17
1.5.1.2 Moléculas Polares.....	18
1.5.1.3 Interacción Ion···Dipolo.....	19
1.5.1.4 Interacción Dipolo···Dipolo.....	20
1.5.1.5 Contribución Electroestática de los Puentes de Hidrógeno (PH).....	21
1.5.1.6 Interacción Ión···Cuadripolo.....	22
1.5.1.7 Interacción Dipolo···Cuadripolo y Cuadripolo···Cuadripolo.....	25
1.5.1.8 Interacción Inductiva.....	27
1.5.2 Interacciones Entrópicas.....	28
1.5.3 Mecano-Cuánticas o Químicas.....	30
1.5.3.1 Fuerza de Dispersión.....	30
1.5.3.2 Fuerza Estérica de Repulsión.....	32
1.5.3.3 Fuerza de van der Waals.....	32
1.5.3.4 Interacciones de Capa Cerrada.....	33
Bibliografía.....	35
Capítulo 2: Rol de las interacciones Puente de Hidrógeno y Puente de Halógeno en el Empaquetamiento Cristalino. Formación de Motivos Estructurales	37
Introducción.....	37
2.1 Puente de Hidrogeno (PH).....	38
2.1.1 Definición de Puente de Hidrógeno.....	39
2.1.2 Caracterización de Puentes de Hidrógeno.....	42
2.1.3 Clasificación de Puentes de Hidrógeno.....	44
2.1.4 Naturaleza de los Puente de Hidrógeno.....	45
2.1.5 Propiedades de las Interacciones Puente de Hidrógeno.....	47
2.2 Puente de Halógeno.....	51
2.2.1 Definición de Puente de Halógeno.....	52
2.2.2 Características de los Puente de Halógeno.....	54
2.2.2.1 Direccionalidad del Puente de Halógeno.....	55
2.2.2.2 Selección de la Fortaleza del Puente de Halógeno.....	57
2.2.2.3 Hidrofobicidad.....	57
2.2.2.4 Dimensiones del Átomo Donor.....	58
2.2.3 Naturaleza de los Puente de Halógeno.....	58

2.2.3.1	Componente Electrostática.	59
2.2.3.2	Componente por Transferencia de Carga Eléctrica.	60
2.2.3.3	Componente Dispersiva y Polarización.	61
2.3	Ingeniería de Cristales y Química Supramolecular.	62
2.3.1	Efectos de las Interacciones Isotrópicas y Anisotrópicas en la Determinación de la Simetría de la Estructura Cristalina.	62
2.3.2	Motivos Estructurales Característicos Formados por PHs y PHal: Sintones Supramoleculares.	63
2.3.3	Posibles Estructuras Cristalinas de Amidas Primarias.	65
	Bibliografía.	69
Capítulo 3: Metodología.		74
	Introducción.	74
3.1	Metodología Experimental.	76
3.1.1	Difracción de Rayos X.	76
3.1.2	Superficie de Hirshfeld.	79
3.1.3	Métodos Espectroscópicos.	81
3.1.3.1	Espectroscopia Infrarroja (IR).	81
3.1.3.2	Espectroscopia Raman.	84
3.1.4	Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).	85
3.2	Métodos Estadísticos.	87
3.2.1	Bases de Datos Estructurales y Programas Disponibles.	88
3.2.1.1	Programa ConQuest.	89
3.2.1.2	Programa Mercury.	89
3.2.1.3	Programa IsoStar.	90
3.2.1.4	Mapas de superficie de Densidad de Contactos.	90
3.3	Métodos Computacionales.	92
3.3.1	Método de Hartree-Fock (HF).	92
3.3.2	Métodos de Correlación Electrónica.	96
3.3.2.1	Interacción de Configuraciones (CI).	96
3.3.2.2	Clusters Acoplados o CC (Coupled Clusters).	97
3.3.2.3	Método Perturbativo de Moller Plesset.	98
3.3.3	Métodos de la Funcional de la Densidad (DFT).	99
3.3.3.1	Método Variacional de Hohenberg-Kohn.	100
3.3.3.2	Teoría de Campo Autoconsistente (SCF) de Kohn-Sham.	100
3.3.4	Conjuntos de Funciones de Base.	102
3.3.5	Métodos Semi-Empíricos.	105
3.3.6	Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas (QTAIM).	106
3.3.6.1	Densidad de Carga Electrónica.	106
3.3.6.2	Topología de la Densidad de Carga Electrónica.	106
3.3.6.3	Clasificación de los Enlaces.	109
3.3.6.4	Gradiente de la Densidad de Carga.	110
3.3.6.5	Laplaciano de la Densidad de Carga.	112
3.3.6.6	El Teorema del Virial Local.	114
3.3.6.7	Clasificación de los Diferentes Tipos de Interacciones.	114
3.3.7	Índice de Enlace No Covalente (NCI).	115

3.3.8	Utilización del Potencial Eléctrico Molecular (PEM) en la Predicción y Análisis de las Interacciones Intermoleculares.	117
3.3.9	Energía de las Interacciones Intermoleculares.	118
3.3.9.1	Método Supermolecular.	118
3.3.9.2	Descomposición de la Energía de Interacción usando el Método DLPNO-CCSD(T).	122
3.3.9.3	Métodos de Perturbación de Intercambio.	124
3.3.10	Método de Análisis de Orbitales Naturales Enlazantes (NBO).	127
3.3.11	Descomposición de la Energía de Interacción usando PIXEL.	129
3.3.11.1	Energía Electrostática.	130
3.3.11.2	Energía de Polarización.	130
3.3.11.3	Energía de Dispersión.	131
3.3.11.4	Energía de Repulsión.	132
3.3.11.5	Energía Total.	132
	Bibliografía.	133
	Capítulo 4: Análisis de los Resultados Experimentales.	138
	Introducción.	138
4.1	Síntesis.	138
4.2	Datos Experimentales.	139
4.3	Análisis Estructural por Difracción de Rayos X de los Compuestos I y II	143
4.3.1	Compuesto <i>Trans</i> -1,4-dicarboxamidaciclohexano (I).	143
4.3.2	Compuesto <i>Trans</i> -1,4-dibromo-1,4-dicarboxamidaciclohexano (II).	152
4.3.3	Análisis de la Superficie de Hirshfeld de I y II	157
4.4	Obtención y Análisis de los Espectros IR y Raman de los Compuestos I y II	164
4.4.1	Compuesto <i>Trans</i> -1,4-dicarboxamidaciclohexano (I).	165
4.4.2	Compuesto <i>Trans</i> -1,4-dibromo-1,4-dicarboxamidaciclohexano (II).	167
4.5	Obtención y Análisis de curvas DSC de los Compuestos I y II	171
4.6	Análisis Estructural por Difracción de Rayos X de los Compuestos III y IV	172
4.6.1	Compuesto <i>Trans</i> -1,4-dicarboximetilciclohexano (III).	172
4.6.2	Otras Interacciones Débiles.	176
4.6.3	Análisis de la Anisotropía de las Interacciones Intermoleculares basado en el Empaquetamiento Molecular.	177
4.6.4	Compuesto <i>Trans</i> -1,4-dibromo-1,4-dicarboximetilciclohexano (IV).	179
4.6.5	Análisis de la Superficie de Hirshfeld de III y IV	183
4.7	Análisis de los Espectros IR y Raman del Compuesto III	187
4.7.1	Compuesto <i>Trans</i> -1,4-dicarboximetilciclohexano (III).	188
4.8	Obtención y Análisis de la curva DSC del Compuesto III	191
	Bibliografía.	192
	Capítulo 5: Análisis Teórico de la Naturaleza y Rol de las Interacciones Intermoleculares en los Sistemas I, II, III y IV.	195
	Introducción.	195
5.1	Consideraciones Generales de los Métodos Teóricos Empleados.	195
5.2	Interacciones Intermoleculares del Compuesto <i>Trans</i> -1,4-dicarboxamidaciclohexano (I).	196
5.2.1	Modelado de las Interacciones Intermoleculares: Selección de los Dímeros	196

	Relevantes y Optimización de sus Geometría.	
5.2.2	Análisis de la Topología de la Densidad de Carga.	198
5.2.3	Análisis de la Topología del Laplaciano Negativo de la Densidad de Carga. . .	205
5.2.4	Análisis de la Energía de Interacción Intermolecular.	207
5.2.5	Análisis NBO.	208
5.2.6	Análisis del Efecto Cooperativo.	209
5.3	Interacciones Intermoleculares del Compuesto <i>Trans</i> -1,4-dibromo-1,4-dicarboxamidaciclohexano (II).	215
5.3.1	Conformación de la Carboxamida en la Molécula Libre.	215
5.3.2	Potencial Electrostático y Propiedades Eléctricas de la Carboxamida en presencia del Bromo.	217
5.3.3	Geometría esperada del Anillo Cíclico $R_2^2(8)$	220
5.3.4	Conformación adoptada por la Carboxamida en el Estado Cristalino.	220
5.3.5	Modelado de las interacciones intermoleculares: Selección de los Dímeros Relevantes.	223
5.3.6	Análisis Topológico de la Densidad de Carga Electrónica.	224
5.3.7	Energías de Interacción Intermolecular.	226
5.3.8	Descomposición de la Energía de Red e Interacción Intermolecular en Términos de la Energía Electrostática, Polarización, Dispersiva y Repulsiva. .	227
5.4	Interacciones Intermoleculares del Compuesto <i>Trans</i> -1,4-dicarboximetilciclohexano (III).	231
5.4.1	Búsqueda en la Base de Datos CSD.	232
5.4.2	Linealidad de los Contactos C–H···O.	234
5.4.3	Distribución de los Átomos de H en torno al Oxígeno.	235
5.4.4	Cálculo de las Energías de Interacción asociadas a los Contactos C–H···O provenientes del Carboximetilo.	236
5.4.5	Análisis de los Motivos Estructurales Formados en el Compuesto III.	237
5.4.6	Selección de los Dímeros Relevantes para Analizar las Interacciones Intermoleculares.	238
5.4.7	Topología de la Densidad de Carga Electrónica.	239
5.4.8	Energía de Interacción de los Dímeros.	241
5.4.9	Descomposición de la Energía de Interacción en términos de las Componentes Electrostática, de Polarización, Dispersiva y Repulsiva.	242
5.5	Interacciones Intermoleculares del Compuesto <i>Trans</i> -1,4-dibromo-1,4-dicarboximetilciclohexano (IV).	246
5.5.1	Potencial Electrostático y Propiedades Eléctricas del Carboximetilo.	247
5.5.2	Análisis de la Topología de la Densidad de Carga Electrónica (ρ).	250
5.5.3	Cálculos de las Energías de las Interacciones Intermoleculares a partir de Primeros Principios.	253
5.5.4	Descomposición de la Energía de Red e Interacción Intermolecular en términos de la Energía Electrostática, la de Polarización, la Dispersiva y la Repulsiva.	254
5.5.5	Análisis del Punto de Fusión de III y IV.	257
	Bibliografía.	259
	Conclusiones.	262
	Anexo A: Generación de Rayos X, Cristalografía y Métodos de Resolución de Estructuras Cristalinas.	266

A.1	Cristalografía de rayos X.	266
A.2	Fuentes de Rayos X.	267
A.2.1	Generación de Rayos X.	267
A.2.2	Radiación Sincrotrónica.	269
A.3	Cristal.	270
A.3.1	La Red Cristalina.	270
A.3.2	La Celda Unidad.	270
A.3.3	Los 7 Sistemas Cristalinos.	270
A.3.4	Las 14 Redes de Bravais.	271
A.3.5	Los 230 Grupos Espaciales.	271
A.4	Método de Patterson.	272
A.5	Métodos Directos.	274
	Bibliografía.	278
	Anexo B: Métodos Estadísticos.	279
B.1	Elección de parámetros para el Análisis Estadístico.	279
B.1.1	Sistema de Coordenadas.	279
B.1.2	Selección de las Coordenadas Internas.	280
B.2	Influencia del Entorno Cristalino en los Valores de las Variables Estructurales.	281
B.3	Caracterización de una Variable Estructural.	282
B.3.1	Valor medio.	282
B.3.2	Dispersión.	283
B.3.3	Distribución Real versus Normal.	284
B.4	Distribuciones Asimétricas.	285
B.5	Comparación de dos Distribuciones.	285
B.5.1	Comparación de Valores Medios.	285
B.5.2	Correlación de Variables y Covarianza.	286
B.5.3	Regresión Lineal.	286
B.6	Método Multivariado.	286
	Bibliografía.	288
	Anexo C: Métodos Computacionales.	289
C.1	Métodos de Correlación Electrónica.	289
C.1.1	Interacción de Configuraciones (CI).	289
C.1.2	Método Møller Plesset (MP).	290
C.2	Funcionales de Correlación e Intercambio.	292
C.2.1	Aproximación Local de la Densidad de Carga.	293
C.2.2	Aproximación del Gradiente Generalizado de la Densidad de Carga.	294
	Bibliografía.	295
	Anexo D: Análisis del índice de enlaces no covalentes (NCI).	296
D.1	Compuesto I.	296
D.2	Compuesto II.	298
D.3	Compuesto III.	301
D.4	Compuesto IV.	304
	Bibliografía.	308
	Anexo E: Tablas.	309

Índice de Tablas

Tabla 1.1:	Momentos dipolares de algunas moléculas.	19
Tabla 2.1:	Clasificación de los PHs según su contribución a la estructura.	44
Tabla 4.1:	Datos cristalográficos y detalles del refinamiento estructural para los compuestos I y II	141
Tabla 4.2:	Datos cristalográficos y detalles del refinamiento estructural de los compuestos III y IV	142
Tabla 4.3:	Geometría de los contactos intermoleculares seleccionados en el compuesto I ^a (Å, °).	144
Tabla 4.4:	Geometría de los contactos intermoleculares seleccionados en la estructura II ^a (Å, °).	156
Tabla 4.5:	Parámetros de la celda unidad medidos a dos temperaturas diferentes.	173
Tabla 4.6:	Parámetros intermoleculares (Å, °) relevantes de la estructura III determinados a 297K y a 120K.	175
Tabla 4.7:	Parámetros intermoleculares (Å, °) relevantes de la estructura IV	183
Tabla 5.1:	Geometría de las interacciones intermoleculares seleccionadas, optimizadas a nivel de teoría PBE/6-31G(d,p) ^(a)	198
Tabla 5.2:	Parámetros topológicos, en unidades eA ⁻³ , eA ⁻⁵ y Kcal/mol según corresponda, evaluados en los PCs (3,-1) de la densidad de carga calculada al nivel MP2/6-31G(d,p), para los dímeros D1 , D2 y D3 de los compuestos I y V mostrados en el Esquema 5.1.	201
Tabla 5.3:	Radio atómico de los H y O en el monómero y dímero de I y V (en Å).	203
Tabla 5.4:	Número promedio de electrones del H interactuante en el dímero y en el monómero de I y V (en u.a.), calculadas al nivel de teoría MP2/6-31G(d,p).	203
Tabla 5.5:	Variación de la energía del H interactuante en el dímero y el monómero de I y V (en u.a.).	204
Tabla 5.6:	Variación de la polarización dipolar del H interactuante en el dímero y el monómero de I y V (en u.a.).	204
Tabla 5.7:	Variación del volumen del H interactuante en el dímero y el monómero de I y V (en u.a.).	204
Tabla 5.8:	Energía intermolecular calculada a nivel de teoría MP2 y HF/aug-cc-pVDZ usando el método supermolecular y NBODel para los dímeros D1 , D2 y D3 optimizados a nivel de teoría PBE/6-31G(d,p).	207
Tabla 5.9:	Cambio poblacional de los orbitales aceptores y donores de electrones al formarse los dímeros.	209
Tabla 5.10:	Contribución cooperativa a la energía de interacción, en Kcal/mol, calculado a nivel de la teoría MP2/6-31G(d,p). En paréntesis se muestran los valores de los cálculos realizados a nivel de la teoría PBE/6-31G(d,p).	211
Tabla 5.11:	Distancias y ángulos de enlaces (Å,°) de las carboxamidas de I y II optimizados al nivel de teoría MP2/6-31G(d,p).	217
Tabla 5.12:	Cargas atómicas calculadas para molécula libre de I y II a partir del análisis poblacional de orbitales naturales calculada al nivel PBE/6-31G(d,p), aproximación molécula libre.	219
Tabla 5.13:	Geometría de las interacciones intermoleculares N-H _{cis} ···O determinadas a partir de rayos X y optimizadas a nivel de teoría PBE/6-31G(d,p). Entre corchetes geometría experimental.	220
Tabla 5.14:	Parámetros topológicos de $\rho(r_c)$, expresados en unidades de eA ⁻³ , eA ⁻⁵ y kcal/mol según corresponda, de los dímeros seleccionados de II , calculada a nivel MP2/6-31G(d,p).	226
Tabla 5.15:	Energía de interacción intermolecular para el compuesto II . E _{HF} y E _{MP2} : energías calculadas al nivel de la teoría HF y MP2/aug-cc-pvdz respectivamente y E _{dim} : Energía calculada mediante el método de Espinosa <i>et. at.</i> [31].	227
Tabla 5.16:	Energía de red, energías de interacción intermolecular y su descomposición, en kcal/mol, calculadas por métodos semi-empíricos (E _{pixel}).	228
Tabla 5.17:	Descomposición de la E _{int} , de I y II , calculadas por el método CCSD(T) en las bases aug-cc-pVTZ y cc-pVDZ (entre paréntesis).	230

Tabla 5.18:	Valores medios de distancias (Å) y ángulos (°) correspondientes a los motivos formados por el grupo COOCH ₃ (mostrados en el Esquema 5.7) obtenidos a partir de la búsqueda en la CSD.	233
Tabla 5.19:	Datos geométricos (Å, °) y valores de energía E _i (kcal/mol) a nivel de la teoría MP2/6-31G(d,p) para cada uno de los motivos representados en el Esquema 5.7. En paréntesis se muestran los valores medios obtenidos de la CSD.	237
Tabla 5.20:	Valores medios de distancias (Å) y ángulos (°) correspondiente a la estructura del compuesto III , optimizada a nivel de teoría PBE/6-31G(d,p). En corchetes se muestran los valores correspondientes al modelo estructural experimental.	239
Tabla 5.21:	Parámetros topológicos [en eA ⁻³ , eA ⁻⁵ , kcal/mol según corresponda] evaluados en los PCs (3,-1) mostrados en la Figura 5.17, correspondiente a los contactos de los dímeros optimizados y sin optimizar del compuesto III . En todos los casos la densidad de carga electrónica se calculó a nivel de teoría MP2/6-31G(d,p). Entre paréntesis se listan los valores para los dímeros optimizados.	240
Tabla 5.22:	Energía intermolecular (kcal/mol) calculada a nivel de la teoría MP2 y HF/aug-cc-pVDZ usando el método supermolecular para los 6 dímeros del compuesto III optimizados a nivel de teoría PBE/6-31G(d,p).	242
Tabla 5.23:	Energía de red e interacción Coulombiana, polarización, dispersiva, repulsiva y total [kJ/mol] entre pares de moléculas.	243
Tabla 5.24:	Descomposición de la energía de interacción intermolecular, de III , calculada por el método CCSD(T) en las bases aug-cc-pVTZ y cc-pVDZ (entre paréntesis).	244
Tabla 5.25:	Cargas atómicas calculadas para molécula libre de III y IV a partir del análisis poblacional de orbitales naturales. Calculados al nivel PBE/6-31G(d,p).	249
Tabla 5.26:	Parámetros topológico [en eA ⁻³ , eA ⁻⁵ , Kcal/mol según corresponda] asociado a los contactos seleccionados de IV , calculados a nivel de la teoría MP2/6-31G(d,p).	253
Tabla 5.27:	Energías de interacción intermolecular calculadas por métodos de semisumas de la densidad de carga (E _{pixel}), Espinosa (E _{dim}) y de primeros principios (E _{int}). Expresadas en kcal/mol.	255
Tabla 5.28:	Descomposición de la energía de interacción intermolecular, de IV , calculada por el método CCSD(T) en las bases aug-cc-pVTZ y cc-pVDZ (entre paréntesis).	256
Tabla E1:	Distancias de enlace (Å) y ángulos (°) de la estructura I	309
Tabla E2:	Distancias de enlace (Å) y ángulos (°) de la estructura del compuesto II	309
Tabla E3:	Coordenadas atómicas (x10 ⁴) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente (A ² x10 ³) del compuesto II . U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor U _{ij} ortogonalizado.	310
Tabla E4:	Parámetros de desplazamiento anisotrópicos (A ² x10 ³) del compuesto II . El exponente del factor de desplazamiento anisotrópico toma la forma: -2π ² [h ² a* ² U11+...+2hka*b*U12].	310
Tabla E5:	Coordenadas atómicas de los Hidrógenos (x10 ⁴) y parámetros de desplazamiento isotrópico (A ² x10 ³) del compuesto II	311
Tabla E6:	Distancias de enlace (Å) y ángulos (°) de la estructura III a 120K y 297K.	311
Tabla E7:	Coordenadas atómicas (x10 ⁴) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente (A ² x10 ³) del compuesto III a 120K. En corchetes valores a 297K. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor U _{ij} ortogonalizado.	312
Tabla E8:	Parámetros de desplazamiento anisotrópicos (A ² x10 ³) del compuesto III a 120K. En corchetes valores a 297K. El exponente del factor de desplazamiento anisotrópico toma la forma: -2π ² [h ² a* ² U11+...+2hka*b*U12].	312
Tabla E9:	Coordenadas atómicas de los Hidrógenos (x10 ⁴) y parámetros de desplazamiento isotrópico (A ² x10 ³) del compuesto III a 120K. En corchetes valores a 297K.	312
Tabla E10:	Frecuencias experimentales, teóricas e intensidades relativas de las bandas de vibración correspondiente a los espectros FTIR y Raman del compuesto I . En la última columna se lista una asignación tentativa de las mismas. Cálculos realizados a nivel MP2/6-311++G(d,p) escalado por el factor 0.9483.	313
Tabla E11:	Asignación tentativa de los espectros FTIR de II (valores en cm-1). Cálculos realizados a nivel MP2/6-311++G(d,p) escalado por el factor 0.9483.	315
Tabla E12:	Asignación tentativa de los espectros FTIR de III (valores en cm-1). Cálculos	316

realizados a nivel MP2/6-311++G(d,p) escalado por el factor 0.9483.

$\Delta V = V_{\text{Experimental}} - V_{\text{Calculado}}$

Índice de Figuras

Figura 1.1:	a) Carga puntual o momento de orden cero, b) Momento dipolar eléctrico o momento de primer orden y c) Momento cuadrupolar o momento de segundo orden.	16
Figura 1.2:	Tipos de interacciones intermoleculares.	17
Figura 1.3:	Interacción ión cuadrupolo.	22
Figura 1.4:	Potencial eléctrico que genera un cuadrupolo lineal en un punto dado del espacio. .	23
Figura 1.5:	Representación esquemática según sea la orientación de los planos moleculares. (a) espigado (herringbone), (b) sandwich-espigado, (c) sandwich-espigado γ y (d) sandwich-espigado β	26
Figura 1.6:	Representación esquemática del patrón estructural formado por complejos de hexafluorobenceno y el benceno.	26
Figura 1.7:	Potencial de Lennard-Jones, $U(r)$, de una interacción molecular sobre la distancia r entre las moléculas. La distancia $r = \sigma$ es la distancia más corta entre las moléculas.	33
Figura 1.8:	Orbital molecular de enlaces secundarios e interacciones relacionadas mostrando la interacción $n \rightarrow \sigma^*$	34
Figura 2.1:	Estructura tipo ciclo-6-mero formada por PH fuertes O–H \cdots O y débiles C–H \cdots O entre la molécula de ciclohexadiona y las de benceno.	38
Figura 2.2:	Energía de interacción de un PH (E_{PH}) como función de la distancia d	43
Figura 2.3:	Dependencia de la energía de un PH como función de r^{-n} . En líneas de color rojo, verde, azul, amarilla, fucsia, celeste y negra la energía varía como r^{-1} , r^{-2} , r^{-3} , r^{-4} , r^{-5} , r^{-6} y r^{-12} respectivamente.	46
Figura 2.4:	Distribuciones típicas de d para grupos C–H donores fuertes y débiles.	47
Figura 2.5:	Número de aciertos en función del ángulo C–H \cdots O para sistemas con distancias H \cdots O < 2.4 Å, a) antes y b) después de realizar la corrección cónica (ver texto para mayor detalle).	48
Figura 2.6:	Número de aciertos en función del ángulo O–H \cdots O para sistemas con distancias H \cdots O < 2.0 Å, a) antes y b) después de realizar la corrección cónica (ver texto para mayor detalle).	49
Figura 2.7:	Histogramas corregidos cónicamente mostrando la direccionalidad de las interacciones X–H \cdots O=C establecidas por grupos X–H de diferentes polaridad. a) PHs O–H \cdots O formados por el hidroxilo, b) PHs formados por el etinilo C \equiv C–H, c) vinilo C=CH ₂ , y d) metilo –CH ₃ , e) contactos de vdW C–H \cdots H–C.	49
Figura 2.8:	Direccionalidad en el átomo aceptor asociada a los grupos a) C=S y b) C=O para las interacciones PHs N/O–H \cdots O/S=C.	50
Figura 2.9:	Correlación entre el ángulo de torsión ω y el ángulo ϕ en el átomo aceptor.	51

Figura 2.10:	Scatterplot del ángulo C–X···N (°) vs la distancia X···N (Å). Color azul son contactos I···N; color rosado son contactos Br···N y el color verde son contactos Cl··· N.	56
Figura 2.11:	Arriba: $V_S(r)$ (calculado al nivel B3LYP / 6-311 + G (d,p) sobre las superficies moleculares de 0.001 u.a.) correspondiente a los donores y aceptores de PHal obtenidos de los datos de rayos X de sus complejos: (A) $CBr_4/[CuBr_2]^-$, (B) $CBr_4/[ZnBr_4]^{2-}$, (C) $CBr_4/[Pt_2Br_6]^{2-}$. Los colores azul y rojo representan potenciales positivos y negativos, respectivamente. Medio: Los potenciales electrostáticos de los aniones de bromometalato son negativos en todas partes, pero también se observan variaciones notables de sus valores y se representan con un gradiente de color desde los valores más negativos (rojo) hasta los menos negativos (azul): (A) $[CuBr_2]^-$, de –100 (rojo) a –80 (azul); (B) $[ZnBr_4]^{2-}$, de –170 (rojo) a –150 (azul); (C) $[Pt_2Br_6]^{2-}$, de –155 (rojo) a –125 (azul). Inferior: Orbitales moleculares [calculados a nivel B3LYP/6-311+G(d,p)] de los complejos mencionados. Los HOMO de los bromometalatos se orientan principalmente en la dirección de acercamiento del bromuro. (Adaptado de la ref. [112]. Copyright 2012 American Chemical Society).	61
Figura 2.12:	Algunos motivos supramoleculares o sintones típicos formados por distintos grupos.	64
Figura 2.13:	Motivos supramoleculares formados por contactos Hal···Hal.	64
Figura 2.14:	Gráfico de los 4 tipos de patrones básicos formados por las interacciones PHs. ...	65
Figura 2.15:	(a) Esquema de la carboxamida, H_{anti} : Hidrógeno <i>anti</i> -periplanar, H_{cis} : Hidrógeno <i>cis</i> , R_c : residuo. (b) Dímero cíclico, (c) Eje de traslación y (d) plano de deslizamiento o eje doble tornillo.	66
Figura 2.16:	(a) Combinación del sinton anillo con un eje de traslación, (b) Cadenas infinitas generadas por diamidas centrosimétricas y (c) Cadenas infinitas generadas por diamidas con eje doble o plano espejo.	67
Figura 2.17:	Combinación del sinton cíclico (monoamida) y un plano con deslizamiento. (a) Motivo Shallow : si el ángulo entre los planos de la carboxamida y el plano con deslizamiento está entre 30° y 70°. (b) Motivo Steep : si el ángulo entre los planos de la carboxamida y el plano con deslizamiento es menor a 30°.	67
Figura 2.18:	Motivo poco empinado o <i>shallow</i> para el caso de diamidas. (a) Relacionadas por un centro de inversión. (b) Relacionadas por un eje doble o un plano espejo.	68
Figura 2.19:	Motivo <i>eje doble tornillo</i> (a) Motivo <i>shallow</i> para monoamidas relacionadas por un eje doble [137]. (b) Motivo <i>steep</i> para diamidas centrosimétricas.	68
Figura 3.1:	Difracción de rayos X por un cristal. Donde: \vec{k} vector de onda incidente, \vec{k}' vector de onda dispersada, \vec{r} vector posición del elemento de volumen difractante dV , \vec{R} vector posición del detector, \vec{r}' vector posición del detector respecto del volumen difractante, \hat{n} versor en la dirección de difracción, \vec{E}_0 campo eléctrico de la onda incidente y l dimensión del cristal.	77
Figura 3.2:	Proceso de determinación de la estructura de una molécula por medio de cristalografía estructural de rayos X.	78
Figura 3.3:	Dímero formamida. A la izquierda se muestra la Superficie de Hirshfeld (SH),	79

	además la distancia al átomo interior (d_i) y exterior (d_e) a la SH.	
Figura 3.4:	(a) Superficie 3D y (b) Huella digital o Fingerprint de la superficie de Hirshfeld para la molécula de Formamida.	80
Figura 3.5:	Niveles de energía de un oscilador anarmónico.	82
Figura 3.6:	Tipos de modos normales de vibración. (+) Indica un movimiento del plano de la página hacia el observador; (-) indica un movimiento del plano de la página alejándose del observador.	83
Figura 3.7:	Diagrama de niveles de energía mostrando las transiciones básicas envueltas en la dispersión Raman espontánea. El sistema del segundo nivel es excitado por la energía $h\nu_L$	85
Figura 3.8:	Gráfica de DSC [31]. Se observa un pico exotérmico y un pico endotérmico.	86
Figura 3.9:	Gráfico de dispersión tomado de la librería IsoStar mostrando la distribución de los contactos intermoleculares entre los grupos OH y un éster: (a) muestra los contactos superpuestos; (b) muestra una superficie de “densidad de contactos”.	90
Figura 3.10:	a) Densidad de carga electrónica y b) curvas de nivel de la molécula de etileno, calculados sobre el plano que contiene a los núcleos atómicos.	107
Figura 3.11:	Mapa de densidad de carga electrónica del C_4H_4 , calculado sobre el plano que pasa por dos C y el centro del tetraedro. Los discos marrones caracterizan PCs (3,-3) asociadas con las posiciones atómicas. El disco rojo señala un PC jaula del tipo (3,+3). Los discos celeste, verde y el círculo vacío verde indican PCs (3,-1) asociados con los enlaces C-H y C-C.	109
Figura 3.12:	Variación de la densidad de carga alrededor del PC en el plano perpendicular al enlace.	109
Figura 3.13:	Principales propiedades de las líneas de gradiente.	110
Figura 3.14:	Variación con la distancia x de a) ρ , b) $\partial\rho/\partial x$ y c) $-(\partial^2\rho/\partial x^2)$, mostrando que si bien ρ es monótonamente decreciente su derivada segunda claramente exhibe la región de concentración de carga.	112
Figura 3.15:	Laplaciano negativo de la densidad de carga electrónica, $-\nabla^2\rho(\vec{r})$, del ClF_3 , mostrando la VSCC en la cual se observa que el Cl posee tres regiones de concentración de carga enlazantes y dos no enlazantes.	113
Figura 3.16:	NCI para el dímero Ácido Fórmico. a) Gráfica del gradiente de densidad reducido (GDR) vs la densidad electrónica multiplicada por el signo del segundo autovalor de la Hessiana [$sign(\lambda_2)\rho$]. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot. Las isosuperficies se colorean en una escala BGR de acuerdo con el [$sign(\lambda_2)\rho$] en el rango -0.04 u.a. $< \rho < 0.02$ u.a.	116
Figura 3.17:	Interacciones entre pares electrónicos correspondiente a excitaciones intramoleculares. El hueco y la partícula se encuentran localizados sobre la misma molécula.	123
Figura 3.18:	Interacciones entre pares electrónicos correspondiente a excitaciones electrónicas. Cada molécula posee un hueco y una partícula.	124
Figura 3.19:	Interacciones entre pares electrónicos correspondiente a excitaciones electrónicas en el que cada molécula posee diferente número de huecos y partículas.	124
Figura 3.20:	Interacción perturbativa donador-aceptor, que involucra un orbital lleno σ y un	128

	orbital vacío σ^*	
Figura 3.21:	Representación por medio de cajas de las dos regiones del espacio en el que se calculan las densidades de carga electrónica de la molécula A y B, junto con la región donde se superponen.	129
Figura 4.1:	Imagen del difractor de Rayos X de monocristales del Laboratorio Nacional de Difracción (LANADI) de la UNLP.	140
Figura 4.2:	Imagen del detector EOS CCD y goniómetro del difractor Rigaku-Oxford Diffraction Gemini.	140
Figura 4.3:	Diagrama ORTEP de la molécula correspondiente a I con los rótulos atómicos correspondientes. Los elipsoides térmicos corresponden al 50% de probabilidad de encontrar al átomo (Con esferas de radio arbitrario se muestran los H). (i: y-1, x+1, -z+2).	143
Figura 4.4:	Vista a lo largo del eje <i>b</i> del empaquetamiento de I . En líneas discontinuas de color celeste se muestran los PHs del tipo N-H _{cis} ···O que forman el dímero R ₂ ² (8). En color verde se muestran los PHs del tipo N-H _{anti} ···O que forman cadenas infinitas C(4) relacionadas mediante el eje cuádruple tornillo. En color fucsia se muestran los PHs del tipo C-H _{ax} ···O. Gráfica realizada mediante el programa Mercury.	144
Figura 4.5:	Vista de la capa <i>ab</i> , plano (001), del compuesto I . En líneas discontinuas se muestran las interacciones intermoleculares entre carboxamidas (contactos N-H _{cis} ···O) y con los residuos (contactos C-H _{ec} ···O). <i>L_R</i> : longitud del Residuo, <i>d_{CMI}</i> : Distancia entre CMI. Gráfica realizada mediante el programa Mercury.	146
Figura 4.6:	Vista de la capa (011) del compuesto VI . En líneas discontinuas se muestran las interacciones intermoleculares entre carboxamidas (es decir los contactos N-H···O). Los contactos C-H···O en estas capas están ausentes. Gráfica realizada mediante el programa Mercury.	147
Figura 4.7:	Empaquetamiento de V . En líneas discontinuas de color celeste se muestran los PHs del tipo N-H _{cis} ···O que forman el dímero R ₂ ² (8). En color verde se muestran los PHs del tipo N-H _{anti} ···O que forman cadenas infinitas C(4). En color fucsia se muestran los PHs del tipo C-H···O. Gráfica realizada mediante el programa Mercury.	147
Figura 4.8:	Vista de la capa <i>ab</i> del compuesto V a lo largo de la dirección cristalográfica [001]. En líneas discontinuas se muestran las interacciones intermoleculares entre las carboxamidas (contactos N-H···O y C-H···O). Gráfica realizada mediante el programa Mercury.	148
Figura 4.9:	GEs tetragonales no centros formados a partir del eje cuádruple tornillo 4 ₃ . De manera similar pueden construirse los GEs no centros para el eje 4 ₁	150
Figura 4.10:	GEs tetragonales centros formados a partir del eje cuádruple tornillo 4 ₃	151
Figura 4.11:	Vista de la proyección a lo largo de la dirección cristalográfica [110] o $[\bar{1}10]$ del compuesto I . En líneas azules gruesas se muestra el eje 4 ₃ . En línea discontinua de color celeste se muestra los contactos N-H _{cis} ···O y en color verde los contactos N-H _{anti} ···O. Gráfica realizada mediante el programa Mercury.	151
Figura 4.12:	Diagrama ORTEP [15] mostrando las dos moléculas no-equivalentes del	152

compuesto **II** junto con el esquema de rótulos utilizados. Los elipsoides corresponden al 50% de probabilidad de encontrar al átomo en esa región del espacio (Los H son mostrados como esferas arbitrarias). (i: -x+2,-y+1,-z+1 para la molécula 1 y i: -x+1, -y, -z+1 para la molécula 2).

- Figura 4.13:** Empaquetamiento del compuesto **II**. En líneas discontinuas de colores se muestran las principales interacciones intermoleculares que la carboxamida establece con otras carboxamidas o residuos de moléculas vecinas. En celeste PHs N-H_{cis}···O [dímero R₂²(8)]. En verde PHs N-H_{anti}···O [cadenas C(4)]. En anaranjado PHs débiles C-H_{ec}···O. En fucsia interacciones C-Br···O. En azul interacciones C-H···Br. Gráfica realizada mediante el programa Mercury. 155
- Figura 4.14:** Empaquetamiento de **II** vista a lo largo de la dirección [100]. En líneas discontinuas de colores se muestran las interacciones intermoleculares que la carboxamida establece con las moléculas vecinas. En celeste PHs N-H_{cis}···O [dímero R₂²(8)]. En anaranjado PHs débiles C-H_{ec}···O. En verde claro interacciones C-Br···N. Gráfica realizada mediante el programa Mercury. 157
- Figura 4.15:** Distancia normalizada d_{norm} mapeada sobre SH con una escala de color de -0.135 a.u. (rojo) a 0.460 a.u. (azul), correspondiente a la molécula a) de **I**, b1) 2 de **II** (Br en el plano de la carboxamida) y b2) 1 de **II** (Br fuera del plano de la carboxamida). Para la molécula **I**: 1): N-H_{cis}···O; 2) N-H_{anti}···O; 3) C-H_{ax}···O. Para la molécula **II**: 1): N-H_{cis}···O; 2) N-H_{cis}···O (contacto más débil); 3) N-H_{anti}···O; 4) N-H_{anti}···O (contacto más débil); 5) C-H_{ec}···Br; 6) C-Br···O; 7) C-H_{ec}···O. Gráfica realizada usando CrystalExplorer3.1. 158
- Figura 4.16:** Fingerprint y su descomposición del compuesto **I**. Interacciones a) totales, b) H···H y c) H···O/O···H. Gráfica realizada usando CrystalExplorer3.1. 159
- Figura 4.17:** Fingerprint y su descomposición para **II**. Interacciones (a) totales, (b) H···H, c) O···H/H···O. Gráfica realizada usando CrystalExplorer3.1. 161
- Figura 4.18:** Fingerprint y su descomposición para **II**. Interacciones (d) Br···H/H···Br, (e) Br···O/O···Br y (f) Br···N/N···Br. Gráfica realizada usando CrystalExplorer3.1. 162
- Figura 4.19:** Espectros FT-IR (Arriba) y Raman (Abajo) experimentales del compuesto **I** en el rango de 3650–2700 cm⁻¹. 166
- Figura 4.20:** Espectros FT-IR (Arriba) y Raman (Abajo) experimentales del compuesto **I** en el rango de 2100–150 cm⁻¹. 166
- Figura 4.21:** Espectros FT-IR (Arriba) y Raman (Abajo) experimentales del compuesto **II** en el rango de 3650–2700 cm⁻¹. 169
- Figura 4.22:** Espectros FT-IR (Arriba) y Raman (Abajo) experimentales del compuesto **II** en el rango de 2100–150 cm⁻¹. 169
- Figura 4.23:** Modos normales de vibración del compuesto **II**. Las frecuencias fueron calculadas mediante Gaussian a nivel de teoría MP2/6-311++G(d,p). Las frecuencias calculadas fueron corregidas por el factor 0.9483 propuesto por Scott & Radom [45]. ν : estiramiento, δ : tijera o deformación en el plano, ω : aleteo, ρ : balanceo, π : deformación fuera del plano, τ : torsión. 170
- Figura 4.24:** Gráfica de DSC. Línea de color azul: compuesto **I**. Línea de color negro: compuesto **II**. Los picos endotérmicos corresponden a los respectivos puntos de 171

	fusión.	
Figura 4.25:	Diagrama ORTEP de la molécula del compuesto III , con los elipsoides de probabilidad dibujados al 50%, los rótulos atómicos y las interacciones intermoleculares indicadas en líneas discontinuas. <i>Operaciones de simetrías:</i> (i) $1-x, -y, 1-z$; (ii) $1+x, y, z$; (iii) $x, 1+y, z$; (iv) $-x, 1-y, -z$; (v) $x, -1+y, z$; (vi) $1-x, 1-y, -z$; (vii) $-1+x, y, z$	173
Figura 4.26:	Arreglo molecular del compuesto III en el plano $(\bar{1}01)$. En líneas discontinuas se identifican las interacciones intermoleculares entre moléculas vecinas. Azul y naranja: PHs débiles intermoleculares entre H del metilo (H5B y H5C) y el O2 del carbonilo formando los motivos $R_2^2(10)$ y C(5), respectivamente. Verde claro: PH intermolecular entre un H enlazado axialmente a un C sin sustituir del anillo (C2) y el O1 del metoxi. Gráfica realizada mediante el programa Mercury.	176
Figura 4.27:	Empaquetamiento molecular del sistema III en el plano (011). Con líneas discontinuas se identifican los contactos cortos entre dos moléculas vecinas. Rojo y celeste: contactos entre H enlazados a C del anillo y el O del carbonilo. Violeta: contactos entre H del metilo y el O del metoxi, denominado como un motivo $R_2^2(6)$. Gráfica realizada mediante el programa Mercury.	177
Figura 4.28:	Proyección en la dirección de las CMI $[\bar{1}1\bar{1}]$ mostrando como se distribuyen sobre el plano perpendicular. Gráfica realizada mediante el programa Mercury.	178
Figura 4.29:	Dos formas alternativas de empaquetar elipses, las elipses se encuentran alineadas en (a) la dirección de sus ejes menores y (b) mayores. En línea naranja se muestran los hexágonos irregulares que resultan del empaquetamiento de triángulos isósceles.	178
Figura 4.30:	Diagramas ORTEP correspondiente a las moléculas de los compuestos IV y VII , mostrando los rótulos atómicos. Los elipsoides térmicos se dibujan al 50% de probabilidad. <i>Operación de simetría:</i> (i: $-x, 1-y, -z$ para IV e i: $-x, -y, -z$ para VI I).	181
Figura 4.31:	Empaquetamiento molecular del compuesto IV . Azul: contactos entre átomos de hidrógeno (H5B) del metilo y el O del carbonilo, motivos C(5). Anaranjado: contacto entre un átomo de hidrogeno (H3A) del ciclohexano y el Br. Lila: contacto entre el átomo de hidrogeno del metilo (H5B) y un Br. Verde: contacto entre los Br. Gráfica realizada mediante el programa Mercury.	182
Figura 4.32:	Superficie de Hirshfeld de a) compuesto III y b) compuesto IV . Gráfico realizado usando CrystalExplorer3.1.	184
Figura 4.33:	Fingerprint del compuesto III y su descomposición. Interacciones a) totales, b) $H\cdots H$ y c) $H\cdots O/O\cdots H$. Gráfico realizado usando CrystalExplorer3.1.	186
Figura 4.34:	Fingerprint y su descomposición para IV . Interacciones a) totales, b) $H\cdots H$, c) $O\cdots H/H\cdots O$ y d) $Br\cdots H/H\cdots Br$. Gráfico realizado usando CrystalExplorer3.1.	186
Figura 4.35:	Espectros FT-IR (Arriba) y Raman (Abajo) experimentales del compuesto III en el rango de $3150-2580\text{ cm}^{-1}$	190
Figura 4.36:	Espectros FT-IR (Arriba) y Raman (Abajo) experimentales del compuesto III en el rango de $2100-0\text{ cm}^{-1}$	190
Figura 4.37:	Gráfica de DSC para el compuesto III . El pico endotérmico corresponde al punto de fusión.	191

Figura 5.1:	Puntos críticos del tipo (3,-1) (esferita amarilla) y caminos de enlace (líneas continuas) indicando la interacción intermolecular entre los correspondientes pares de átomos, para cada uno de los dímeros representados en el Esquema 5.1. Izquierda: Compuesto I , Derecha: Compuesto V	199
Figura 5.2:	Gradiente de densidad de carga en el plano del anillo cíclico $R_2^2(8)$. Los puntos azules y anaranjados representan PCs (3,-1) y (3,+1), respectivamente.	200
Figura 5.3:	Gradiente de densidad de carga en el plano perpendicular al anillo cíclico $R_2^2(8)$. Los puntos azules, anaranjados y verdes representan PCs (3,-1), (3,+1) y (3,+3), respectivamente.	200
Figura 5.4:	Puntos críticos del Laplaciano negativo ($-\nabla^2\rho$) de la densidad electrónica de carga, (3,-3) [pc1 y pc2] y (3,-1) [pc3 y pc4] alrededor del átomo de oxígeno O5.	206
Figura 5.5:	Mapa de relieve para el Laplaciano negativo de la densidad de carga ($-\nabla^2\rho$) alrededor del O del carbonilo en la VSCC, calculado en molécula libre para el compuesto I . a) Plano del carbonilo donde se observa la región VSCC mostrando los dos MNE (3,-3). b) Plano perpendicular al carbonilo donde se muestra la VSCC con el PC (3,-1), en este caso solo aparece un PC ya que el cálculo corresponde a molécula libre por lo tanto el PC se ubica en el plano del carbonilo.	206
Figura 5.6:	Proyección de I a lo largo del eje de las CMI mostrando las posibles interacciones PHs C-H _{ec} ···N (a) y C-H _{ec} ···O (b). La Figura b) puede obtenerse de a) rotando la CMI en 180° alrededor de su eje.	213
Figura 5.7:	(a) Proyección de I o V perpendicular al plano <i>ab</i> de dos dímeros cíclicos $R_2^2(8)$ formados por la carboxamida unidas a través del PH N-H _{anti} ···O. El dímero cíclico $R_2^2(8)$ en un plano molecular se muestra en gris detrás de ese en negro. (b) Una proyección hacia abajo del eje <i>b</i> que muestra el desplazamiento paralelo entre las capas PCI.	214
Figura 5.8:	Por simplicidad en el gráfico se muestra los resultados de una de las optimizaciones realizadas a partir las dos moléculas no equivalentes encontradas en el compuesto II . (a) Conformación inicial (en el cristal) con Br-C1-C4-N = 75.3(5)° (Br fuera del plano CONH ₂). (b) Conformación optimizada con Br-C1-C4-N = 0.25° (Br en el plano CONH ₂).	216
Figura 5.9:	Superficie de potencial electrostático (SPE) calculada con Gaussian03 al nivel MP2/6-31G(d,p) para molécula libre y una isosuperficie de densidad de carga de 0.001 u.a. Los puntos azules y rojos representan los máximos y mínimos de potencial respectivamente. (a) Compuesto I , (b) compuesto II . Se usó una escala de colores en el rango de -50 a 50 kcal/mol, para graficar la SPE.	218
Figura 5.10:	PHs N-H _{cis} ···O. (a) Geometría inicial formada a partir de la información obtenida de la resolución de la estructura 3D. (b) Geometría optimizada a nivel PBE/6-31G(d,p).	220
Figura 5.11:	<i>Clusters</i> de cinco moléculas formados a partir la geometría molecular experimental, mostrando el esquema de interacción formado por los PHs N-H _{anti} ···O, C-H _{ec} ···O y la interacción halógeno C-Br···O. (a) Molécula central con ángulo de torsión Br-C1-C4-N = 23.5(7)° (Br en el plano de CONH ₂). (b) Molécula central con ángulo de torsión Br-C1-C4-N = 75.3(5)° (Br fuera del	223

	plano de CONH ₂).	
Figura 5.12:	El esquema muestra los 6 tipos de dímeros seleccionados. En línea discontinua se señalan únicamente las interacciones intermoleculares obtenidas del modelo experimental a partir de consideraciones geométricas (ver Capítulo 4).	224
Figura 5.13:	Gráfica de PCs para los 6 dímeros construidos a partir de la geometría molecular experimental. Las líneas representan la interacción entre los átomos involucrados, sobre las cuales se observan círculos que representan los PCs de enlace del tipo (3,-1).	225
Figura 5.14:	Gráficas de dispersión de $1-\cos\alpha$ vs R_{norm}^3 asociadas a los motivos (a) C(5), (b) $R_2^2(10)$, (c) $R_2^2(6)$ y (d) C(3) representados en el Esquema 1. Donde $R_{\text{norm}}=d/(r_H + r_O)$, $r_H = 1.20$, $r_O = 1.52 \text{ \AA}$, $d = d(\text{H}\cdots\text{O})$, $\alpha = 180 - \theta$ y $\theta = \angle(\text{C}-\text{H}\cdots\text{O})$	234
Figura 5.15:	Densidad ρ de H en torno al O correspondiente a los motivos del Esquema 5.7. En una escala de 0 a 100; color rojo: $\rho \geq 75$; color verde: $75 > \rho \geq 50$; color azul $25 > \rho$. Gráfica realizada con el programa IsoStar.	235
Figura 5.16:	Representación de los dímeros empleados para el análisis de las interacciones estudiadas. En línea discontinua se señalan únicamente las interacciones intermoleculares obtenidas del análisis de rayos X a partir de consideraciones geométricas (ver Capítulo 4).	238
Figura 5.17:	Representación de los 6 dímeros seleccionados en III . Puntos críticos del tipo (3,-1) (esferita amarilla) y caminos de enlaces (líneas continuas) indicando la interacción intermolecular entre los correspondientes pares de átomos de los distintos dímeros.	241
Figura 5.18:	Proyección de la celda unidad del <i>Trans</i> -1,4-dibromo-1,4-dicarboximetilciclohexano a lo largo del eje cristalográfico <i>b</i> . Con líneas discontinuas se indican las posibles interacciones PH C-H \cdots O y halógeno-halógeno C-Br \cdots Br-C débiles observadas.	246
Figura 5.19:	Superficie de potencial electrostático (SPE) calculada con Gaussian03 al nivel MP2/6-31G(d,p) para molécula libre y una isosuperficie de densidad de carga de 0.001 u.a. Los puntos azules y rojos representan los máximos y mínimos de potencial respectivamente. (a) Compuesto III y (b) Compuesto IV . Se usó una escala de colores en el rango de -50 a 50 kcal/mol, para graficar la SPE.	248
Figura 5.20:	Representación de los 5 dímeros seleccionados en IV , puntos críticos del tipo (3,-1) (esferita amarilla) y caminos de enlaces (líneas continuas) indicando la interacción intermolecular entre los correspondientes pares de átomos de los distintos dímeros.	251
Figura A.1:	Difracción de rayos X a través de un cristal.	266
Figura A.2:	Espectro de longitudes de ondas electromagnéticas. El rango de las longitudes típicas de rayos X esta sombreado. Los límites entre los diferentes tipos de ondas electromagnéticas son líneas difusas.	267
Figura A.3:	Esquema de un tubo de rayos X.	268
Figura A.4:	Espectro continuo de un tubo de rayos X mostrando la radiación continua, también llamada blanca, con un pico ancho aproximadamente en $4/3\lambda_{\text{min}}$. Superpuesto al espectro continuo se encuentran las líneas características $K\alpha$ y $K\beta$ para un ánodo	268

	de Cobre (Cu) y de Molibdeno (Mo).	
Figura A.5:	Esquema de un sincrotrón en donde se distinguen el acelerador lineal (Linac) y el acelerador circular (Booster) en el centro, el anillo exterior de almacenamiento y las líneas de medida, tangentes al anillo de almacenamiento.	269
Figura A.6:	Representación de la celda unidad de un cristal.	270
Figura A.7:	Esquema en dos dimensiones de un cristal en el que se representa la red cristalina, motivo repetitivo y la estructura cristalina. Los vectores \vec{a} y \vec{b} corresponden a los vectores de la celda unidad mientras que el vector $\vec{t} = n_1\vec{a} + n_2\vec{b}$ al vector de red, donde n_1 y n_2 son números enteros.	272
Figura A.8:	Proyección bidimensional de la Función de Patterson derivada de un cristal con tres átomos en la celda unidad. a) Celda unidad con tres átomos, b) vectores interatómicos y c) función de Patterson.	273
Figura A.9:	Muestra que una correcta elección de los signos de las fases de los factores de estructura asociados al triplete $\vec{H} = (2, 0, 0)$, $-\vec{H}' = (3, 0, 0)$ y $\vec{H} + \vec{H}' = (5, 0, 0)$, contribuye positivamente a la densidad de carga electrónica.	275
Figura A.10:	Distribución de probabilidad de $ F_{\vec{H}} $ correspondiente a un grupo centro y no-centro simétrico.	276
Figura B1:	Ángulos polares esféricos θ y ϕ empleados para definir la dirección de aproximación de un donador N–H a los pares solitarios en un grupo aceptor (AA) ₂ –C=S.	281
Figura B2:	Histograma de variación de la distancia $d(O\cdots H)$ en función del número de observaciones para fragmentos que contengan al grupo COOCH ₃	282
Figura D1:	Análisis NCI para el dímero D1_I . a) Gráfica del GDR vs $[sign(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot, para el dímero formado por las interacciones N–H _{cis} ⋯O.	296
Figura D2:	Análisis NCI para el dímero D2_I . a) Gráfica del GDR vs $[sign(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot.	297
Figura D3:	Análisis NCI para el dímero D3_I . a) Gráfica del GDR vs $[sign(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot, para el dímero formado por las interacciones C–H _{ec} ⋯O.	297
Figura D4:	Análisis NCI para el dímero D1_{II} . a) Gráfica del RDG vs $[sign(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot, para el dímero formado por las interacciones N–H _{cis} ⋯O.	298
Figura D5:	Análisis NCI para el dímero D2a_{II} . a) Gráfica del GDR vs $[sign(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot.	299
Figura D6:	Análisis NCI para el dímero D2b_{II} . a) Gráfica del GDR vs $[sign(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot.	299
Figura D7:	Análisis NCI para el dímero D3a_{II} . a) Gráfica del GDR vs $[sign(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot.	300
Figura D8:	Análisis NCI para el dímero D3b . a) Gráfica del GDR vs $[sign(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot.	301
Figura D9:	Análisis NCI para el dímero D3c_{II} . a) Gráfica del GDR vs $[sign(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot, para el dímero formado por las interacciones C–H _{ax} ⋯Br y C–Br⋯N.	301
Figura D10:	Análisis NCI para el dímero D1_{III} . a) Gráfica del GDR vs la $[sign(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot, para el dímero formado por las interacciones C _{met} –	302

	$H_{gauge} \cdots O(sp^2)$	
Figura D11:	Análisis NCI para el segundo dímero D2_{III} . a) Gráfica del GDR vs $[sign(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot.	302
Figura D12:	Análisis NCI para el tercer dímero D3a_{III} . a) Gráfica del GDR vs $[sign(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot.	303
Figura D13:	Análisis NCI para el tercer dímero b (D3b_{III}). a) Gráfica del GDR vs $[sign(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot.	303
Figura D14:	Análisis NCI para el cuarto dímero D4a_{III} . a) Gráfica del GDR vs $[sign(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot.	304
Figura D15:	Análisis NCI para el dímero D4b_{III} . a) Gráfica del GDR vs $[sign(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot, para un isovalor de 1.8.	304
Figura D16:	Análisis NCI para el dímero D1_{IV} . a) Gráfica del GDR vs $[sign(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot.	305
Figura D17:	Análisis NCI para el dímero D2_{IV} . a) Gráfica del GDR vs $[sign(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot.	306
Figura D18:	Análisis NCI para el dímero D3_{IV} . a) Gráfica del GDR vs $[sign(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot.	306
Figura D19:	Análisis NCI para el dímero D4_{IV} . a) Gráfica del GDR vs $[sign(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot.	307
Figura D20:	Análisis NCI para el dímero D5_{IV} . a) Gráfica del GDR vs $[sign(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot, para la interacción C–Br \cdots Br.	307

Índice de Esquemas

Esquema 1.1:	Representación esquemática de la interacción anión $\cdots\pi$ entre un anión y el momento cuadrupolar eléctrico de un anillo aromático (por ejemplo: C ₆ F ₆).	25
Esquema 1.2:	Representación esquemática de una interacción dipolo-dipolo para el cálculo de la energía de interacción.	31
Esquema 2.1:	En el esquema se muestran los tres parámetros geométricos D , d y θ más importantes que caracterizan a las interacciones PHs X–H \cdots O.	42
Esquema 2.2:	En el esquema se muestra los parámetros geométricos r , d_1 , d_2 , θ_1 , θ_2 y θ_3 que caracterizan a los PHs bifurcados en el donador.	43
Esquema 2.3:	Geometrías observadas de los contactos C–X \cdots X–C. (a) Tipo I o simétrico ($\theta_1 =$ θ_2) y (b) Tipo II o curvado ($\theta_1 = 180^\circ$ y $\theta_2 = 90^\circ$).	54
Esquema 2.4:	Contactos C–X \cdots X–C tipo I. (a) Geometría <i>Trans</i> y (b) Geometría <i>Cis</i>	55
Esquema 4.1:	Patrones formados por las interacciones C–Cl \cdots Cl–C. a) y b) Conformación lineal. c) Conformación curva.	180
Esquema 5.1:	D1, D2 y D3: tres tipos de dímeros seleccionados, con los PHs N–H \cdots O y C– H \cdots O representados en línea punteada correspondiente a los sistemas I y V . R: residuo de la molécula (ciclohexano o cubana), H _{ax} y H _{ec} : Átomos de H de grupos C–H orientados paralelos y formando un cierto ángulo con el plano de la carboxamida, respectivamente. D2 : Los huecos entre las dos líneas que terminan	197

	en los residuos R_1 y R_2 señalan que los átomos H_x ($x = ax$ y ec) pueden o no estar enlazados al mismo carbono que el carboxamida.	
Esquema 5.2:	<i>Clusters</i> construidos a partir del dímero D3_i , a) trímero y b) tetrámero. Con las letras R_i ($i=1, 2, 3, 4$) son etiquetadas las moléculas de <i>Trans</i> -1,4-dicarboxamidaciclohexano.	210
Esquema 5.3:	Principales diferencias conformacionales de la carboxamida optimizada inducidas por la presencia del Br ($Y = \text{Br}$ o H).	216
Esquema 5.4:	$\pm\delta_x$ ($X = \text{C}, \text{H}, \text{O}$ y Br) corresponde a la variación de carga del átomo cuando el H enlazado al C sustituido del anillo en I se reemplaza por el Br. Las flechas muestran el reordenamiento de carga eléctrica producido por los efectos inductivos debido a la presencia del Br.	219
Esquema 5.5:	Interacción entre dos moléculas del sistema II , cuando ambas se acercan con sus ejes moleculares principales formando un cierto ángulo (dirección transversal). a) Las moléculas se aproximan en una conformación no favorable, el ángulo de torsión $\text{Br}-\text{C}-\text{C}-\text{N}$ es 0° . b) Interacciones $\text{PH N}-\text{H}_{anti}\cdots\text{O}$ y $\text{PHal C}-\text{Br}\cdots\text{O}$ formadas cuando el ángulo de torsión $\text{Br}-\text{C}-\text{C}-\text{N}$ de la molécula, aproximándose desde abajo, es igual a 90° . c) Interacciones $\text{PH N}-\text{H}_{anti}\cdots\text{O}$ y $\text{C}-\text{H}_{ec}\cdots\text{O}$ formadas cuando el ángulo de torsión $\text{Br}-\text{C}-\text{C}-\text{N}$, de la molécula aproximándose desde arriba, es igual a 90°	221
Esquema 5.6:	Dímero formado a partir de la molécula libre, mostrando la dirección de acercamiento transversal, el ángulo ϕ formado por los ejes principales de las moléculas 1 y 2 (EP1 y EP2 respectivamente) y el ángulo de torsión τ ($\text{Br}-\text{C}1-\text{C}4-\text{N}$).	222
Esquema 5.7:	Motivos estructurales formados por el grupo COOCH_3	233
Esquema 5.8:	$\pm\delta_x$ ($X = \text{C}, \text{H}, \text{O}$ y Br) Variación de carga atómica cuando los H enlazados a los C 1 y 4 del ciclohexano se reemplazan por Br. Las flechas muestran la dirección de la transferencia de carga electrónica sugerida entre los átomos de la molécula.	249

Lista de Abreviaturas

Br	Átomo de Bromo
BSSSE	Bases Set Superposition Error
C	Átomo de Carbono
CC	Coupled Clusters
CI	Interacción de Configuraciones
CID	Interacción de Configuraciones Dobles
CIS	Interacción de Configuraciones Simples
CMI	Cadenas Moleculares Infinitas
CSD	Cambridge Structural Database
DFT	Teoría de la Funcional de la Densidad
DMF	Dimetilformamida
D_R	Longitudes Transversal Mayor de los Residuos
d_R	Longitudes Transversal Menor de los Residuos

DRX	Difracción de Rayos X
DSC	Calorimetría Diferencial de Barrido
FP	Finger Print
G(r)	Densidad de la Energía Cinética
GDR	Gradiente de Densidad Reducido
GE	Grupo Espacial
GGA	Aproximación del Gradiente Generalizado
GTOs	Funciones Gaussianas
H	Átomo de Hidrógeno
H(r)	Densidad de Energía Total
Hal	Átomo de Halógeno
H _{anti}	Átomo de Hidrógeno <i>anti</i> -periplanar
H _{ax}	Átomo de Hidrógeno Enlazado Axialmente
H _{cis}	Átomo de Hidrógeno <i>cis</i>
H _{ec}	Átomos de Hidrógeno Enlazados Ecuatorialmente
HF	Hartree-Fock
LDA	Aproximación Local de la Densidad de Carga
L _R	Longitud del Residuo
MNE	Máximos No-Enlazantes
MP	Møller Plesset
NAOs	Orbitales Atómicos Naturales
NBO	Orbitales Naturales Enlazantes
NCI	Interacciones No Convencionales
NHOs	Orbitales Híbridos Naturales
NPA	Natural Population Analysis
O	Átomo de Oxígeno
OM	Orbitales Moleculares
PC	Punto Crítico
PCI	Plano de las Cadenas Infinitas
PCMI	Plano de Cadenas Moleculares Infinitas
PEM	Potencial Electrostático Molecular
PH	Puente de Hidrógeno
PHal	Puente de Halógeno
QTAIM	Teoría de Átomos en Moléculas
RAHB	Resonant Assisted Hydrogen Bond
rvdW	Radios de van der Waals
SEP	Superficie de Energía Potencial
SH	Superficie de Hirshfeld
STO	Orbitales de Slater
V(r)	Densidad de Energía Potencial
vdW	van der Waals
VSCC	Concentración de Carga de la Capa de Valencia

Introducción General

La comprensión del rol y naturaleza de las interacciones intermoleculares débiles (interacciones no covalentes) en el empaquetamiento y la organización supramolecular de moléculas orgánicas ha sido objeto de numerosas investigaciones y controversias desde el trabajo original de van der Waals [1], pasando por los supuestamente simples puentes de hidrógeno [2] $\text{O-H}\cdots\text{O}$ (PH), para ser luego objeto de discusiones al descubrirse que interacciones $\text{C-H}\cdots\text{O}$ y en algunos casos $\text{C-H}\cdots\pi$, podían ser determinantes en la agregación molecular y la estabilización 3D de cristales moleculares [3]. Sin embargo estos últimos dependiendo de a qué esqueletos o residuos estuvieran unidos se comportarían como PH o como interacciones de van der Waals [4]. Los estudios realizados en esta área ayudaron al establecimiento de los campos de ingeniería cristalina y química supramolecular. A comienzos del siglo XXI un nuevo paradigma hace su aparición en el campo de las interacciones no covalentes, los puentes de halógeno (PHal) [5,6]. En un comienzo el tema fue enfocado hacia la ingeniería de cristales para centrarse posteriormente en la ciencia de materiales [7,8]. Los PHal juegan un rol muy importante en el reconocimiento molecular, ingeniería de cristales, síntesis de materiales sólidos funcionales [9-11], y diseño de drogas [12-14]. La combinación de la alta direccionalidad y la intensidad de la interacción hacen que el PHal sea confiable y versátil para el diseño de nuevos materiales y polímeros funcionales [15,16]. Tienen una amplia aplicación en el ajuste de propiedades funcionales útiles como redox, magnéticas [17,18], catalíticas [19-21] y actividad óptica no lineal (NLO) [22,23].

Las interacciones no covalentes (NCI), incluyendo los PHal, están involucradas en el control de varios procesos bioquímicos que participan en la organización de las estructuras proteicas secundarias, terciarias y cuaternarias [24-28].

El desarrollo histórico del estudio de las NCI ha conducido a la identificación de patrones de interacciones extendidas y recurrentes en estructuras cristalinas orgánicas [29] y entre fragmentos orgánicos en compuestos organometálicos.

El resultado de esos estudios ha sido la detección de diferentes fragmentos cuya presencia en las moléculas favorece la formación de patrones que contradicen el modelo de *closed packing* tradicional para justificar el ordenamiento molecular 3D [30]. Estos fragmentos han sido llamados sintones moleculares [31]. A pesar del conocimiento de la influencia de las NCI en el reconocimiento y agregación molecular [32-34], y el uso de sintones moleculares en diversas síntesis supramoleculares, sigue siendo un desafío predecir estructuras cristalinas a partir del conocimiento de la estructura molecular [31]. Los PH fuertes (como $\text{O-H}\cdots\text{O}$ y $\text{N-H}\cdots\text{O}$)

H \cdots O) son factores importantes en muchos sintones que se han empleado con éxito en la ingeniería de cristales, sin embargo, su uso en síntesis supramolecular depende de su robustez y transferibilidad a diferentes entornos. Por lo tanto, el estudio de estos sintones cuando los fragmentos favorecen también interacciones débiles, como las interacciones C–H \cdots O, o la presencia de halógenos que generan PHal es un campo de continuo interés [35-39].

La direccionalidad que las interacciones PH presentan, permite obtener materiales con propiedades específicas [40] las cuales hacen que las mismas tengan aplicaciones en biología y en el entendimiento de las propiedades de materiales cristalinos o de agregados moleculares [41]; además el conocimiento de los sintones en los que participan ayuda a la predicción de estructuras cristalinas [42,43]. Las interacciones intermoleculares débiles, como las interacciones del tipo C–H \cdots O, en presencia de interacciones intermoleculares más fuertes, han demostrado ser importantes por sus implicaciones en muchas áreas de la química estructural y en biología [44,45].

El papel que los PH débiles del tipo C–H \cdots O desempeñan en la estabilización de la estructura cristalina ha sido un tema de debate durante la segunda mitad del siglo XX, pero a pesar de las evidencias experimentales disponibles a partir de datos espectroscópicos [46] o del valor relativamente alto observado en el punto de fusión del dimetil oxalato [47], donde las interacciones son provenientes de contactos entre C–Hs de alquilos y átomos de O, esta controversia continuó hasta comienzos de los 90 cuando finalmente se reconociera a las interacciones C–H \cdots O como PH débiles [48]. Sin embargo, a pesar de la importancia que se les ha asignado desde entonces y al empleo que se ha hecho de ellos en síntesis supramoleculares [49], investigaciones recientes [50] ponen en duda el carácter atractivo de las mismas a temperatura ambiente, sobre todo cuando las moléculas poseen simultáneamente fragmentos muy polares [51].

Por otro lado, en los últimos años los PHal [52], han comenzado a explotarse. La aceptación y el reconocimiento de la importancia de los PHal, así como su capacidad de competir con los PHs, en algunos procesos biológicos y las posibilidades de su aplicación al diseño de fármacos es reciente [52-55]. La importancia de los PHal, interacciones altamente direccionales entre una región deficiente en electrones de un agujero σ en un compuesto halogenado y un aceptor tal como una base de Lewis, se reconoce cada vez más en una amplia variedad de campos de la ciencia y la ingeniería, incluido el diseño de fármacos, ingeniería de cristales, biología, catálisis, química supramolecular, reconocimiento molecular, física y química [56,57]. Además, el desarrollo del concepto de PHal favoreció la racionalización de otras interacciones atractivas formadas por los elementos de los grupos XIV-XVI de la tabla periódica con átomos nucleófilos [5]. Ahora se sabe que la mayoría de los elementos de los

grupos XIV-XVI, cuando se enlazan covalentemente a otro átomo muestran una fuerte anisotropía de la densidad de carga electrónica. Por lo que en un mismo átomo coexisten áreas de menor densidad de electrones, a menudo positivas, con áreas de mayor densidad de electrones, a menudo negativas. La anisotropía de la distribución de carga atómica, observada por lo general en estos elementos, resulta en un comportamiento dual que le permite actuar como aceptor de protones o electrones.

El conocimiento de la estructura tridimensional y el reconocimiento de los distintos patrones de interacción molecular en los compuestos permiten determinar, en muchos casos, la naturaleza de las interacciones que dan lugar a la organización molecular en estado sólido.

Teniendo en cuenta todas las consideraciones anteriores el objetivo del presente trabajo de tesis es investigar la influencia no solo de la composición o el tamaño, sino también la morfología de los residuos y los contactos débiles que involucran NCI que incluyen contactos C-H...O, C-H...Hal y Hal...Hal en la organización 3D de cristales moleculares. Influencia que puede también afectar la geometría de los sintones, favoreciendo disposiciones imprevistas, como el eje cuádruple tornillo formado por el grupo carboxamida que se ha observado en uno de los compuestos estudiados. Este sintón reemplaza en este compuesto a los conocidos motivos *tipo cinta* originados por la translación en 5 Å del dímero de doble PH N-H...O, o al de *cadena infinita* en el que los grupos amidas se unen por medio de un plano de deslizamiento [58].

Con esta finalidad se ha encarado la síntesis y estudio de varias moléculas constituidas por un esqueleto simple como el ciclohexano y fragmentos con distinta capacidad de formar interacciones intermoleculares de distinta naturaleza (COOCH₃, CONH₂, Br) en reemplazo de los hidrógenos (H) de las posiciones 1 y 4.

La investigación desarrollada, en colaboración, por un lado ha consistido en la síntesis, resolución y análisis de la estructura molecular y la determinación de los evidentes o posibles patrones de interacciones. En paralelo se han obtenido y examinado los espectros vibracionales, FTIR y Raman, y los DSC de los cristales moleculares sintetizados. La posible validez más general de los NCI y patrones de interacción observados se ha explorado mediante estudios estadísticos en la base de datos CSD [59]. Además, se han generado y analizado las superficies de Hirshfeld y los gráficos denominados “huella digital” [60-63], y los llamados gráficos de NCI [64].

La información obtenida de los espectros vibracionales ha facilitado el reconocimiento de la influencia de las distintas interacciones generadas por los diferentes sustituyentes en las modificaciones de los modos normales de vibración moleculares y del sólido. De la misma manera la variación de los resultados DSC al introducir los diversos sustituyentes ha ayudado al

entendimiento de las modificaciones y cambios de estado observados en el material como función de la temperatura.

Una de las características más importantes a determinar y controlar en los NCI es la energía de interacción, E_{NCI} . La determinación experimental de la misma especialmente en el caso de E_{PHal} está generalmente asociada con problemas técnicos importantes [65,66]. Los cálculos teóricos directos no siempre son posibles o confiables (por ejemplo, para PHal intramoleculares o conjuntos moleculares que implican varias interacciones no covalentes, los pares Watson-Crick entre ellos). Uno de los métodos más atractivos y, a veces, el único posible para realizar una estimación aproximada de la energía de enlace para NCI débiles es la aplicación de correlaciones, E_{XB} , apropiadas [67-70]. Este método tuvo un impulso tras la publicación del artículo de Espinosa, Molins y Lecomte, EML [71]. En dicho trabajo se encontró que la energía de interacción (E_{int}) de una NCI PH del tipo $X-H\cdots O$ está correlacionada con la densidad de energía potencial en el punto crítico de enlace (BCP) de la densidad de carga electrónica, V_b , mediante la ecuación:

$$E_{\text{NCI}} \approx 0.5V_b, \text{ llamada fórmula EML.}$$

Desde la publicación de la fórmula de EML, se llevaron a cabo numerosos intentos, aunque generalmente no justificados, de aplicar esta relación a diferentes tipos de interacciones no covalentes. Sin embargo, se demostró que estas ecuaciones pueden no ser universales, y su validez puede estar restringida sólo al tipo de interacciones para las que fueron deducidas [72,73]. Por lo tanto, existe una gran necesidad práctica de establecer relaciones entre las E_{int} y alguna propiedad del sistema que resulte confiable para todo tipo de NCI. Esta necesidad ha sido fomentada en las dos últimas décadas por el interés en obtener una mejor comprensión de los sistemas biológicos y de mejorar el rendimiento y disminuir los efectos secundarios de los medicamentos [74].

En paralelo con esta realidad hubo grandes avances en los sistemas de cómputos. Estos últimos han favorecido y hecho más accesible la posibilidad de realizar cálculos computacionales más complejos que constituyen herramienta indispensable para el estudio e interpretación de la relación estructura-propiedad. Esta oportuna evolución ha permitido la realización, por ejemplo, de estudios de densidad de carga electrónica y su topología, así como el empleo de distintas aproximaciones para el reconocimiento y análisis de las interacciones en juego y sus energías relativas, aún en computadoras personales.

Por otra parte la naturaleza de las distintas NCI en juego en los cristales moleculares también ha sido objeto de controversia. Por ejm. en el trabajo de Van der Maelen *et al.* [75] se describen las diferentes opiniones de diversos autores con relación a los PHal. Algunos proponen una naturaleza electrostática para ellos, mientras que otros muestran que las

contribuciones electrostáticas, de transferencia de carga, polarización y dispersión pueden depender de los átomos interactuantes presentes en el material.

En este trabajo de tesis para determinar la naturaleza de las interacciones intermoleculares encontradas y verificar si son relevantes para determinar las estructuras observadas, se han combinado los resultados experimentales (cristalográficos y espectroscópicos IR y Raman) con: análisis de la topología de la densidad electrónica de carga, empleando la Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas (QTAIM) [76]; con los cambios en la población orbital a partir del análisis de los Orbitales Naturales Enlazantes (NBO) [77-80] y con resultados del cálculo de las energías de interacción y el análisis de las distintas contribuciones a la energía de interacción intermolecular mediante las aproximaciones DLPNO-CCSD(T) y PIXEL [81-83].

Dado que el presente trabajo de tesis se enfoca principalmente en el estudio de NCI en el empaquetamiento molecular y la influencia relativa de las mismas a partir de las energías en juego y la naturaleza de las interacciones participantes, el trabajo de tesis está conformado de la siguiente manera:

Capítulo 1: Breve descripción de la ingeniería de cristales y de los tipos de interacciones presentes en cristales moleculares.

Capítulo 2: Algunos aspectos básicos referidos a la definición, naturaleza, características y propiedades de los PH y PHal. Así mismo se describen los motivos estructurales que estas interacciones pueden formar y se describen las posibles estructuras cristalinas que puede formar el grupo amida.

Capítulo 3: Descripción de los métodos experimentales (Difracción de rayos X, Espectroscopia Infrarroja, Raman y Calorimetría diferencial de barrido), métodos estadísticos (empleando la base de datos cristalográfica) y los métodos computacionales (Métodos de Hartree-Fock, métodos perturbativos, teoría cuántica de átomos en moléculas y la descomposición de la energía de interacción empleando el método DLPNO-CCSD(T) y PIXEL).

Capítulo 4: Análisis de los resultados obtenidos experimentalmente (Datos de rayos X, espectroscópicos IR y Raman, y calorimétricos) de los compuestos *Trans*-1,4-dicarboxamidaciclohexano (**I**), *Trans*-1,4-dibromo-1,4-dicarboxamidaciclohexano (**II**), *Trans*-1,4-dicarboximetilciclohexano (**III**) y *Trans*-1,4-dibromo-1,4-dicarboximetilciclohexano (**IV**).

Capítulo 5: Empleando métodos computacionales (QTAIM, DLPNO-CCSD(T) y PIXEL) se analizan los factores que rigen la conformación molecular y la agregación de ciclohexanos simétricamente sustituidos, las propiedades (fortaleza, direccionalidad y naturaleza) de las interacciones intermoleculares formadas por los grupos CONH₂, COOCH₃ y Br así como también la sinergia de las distintas interacciones no-covalentes en los sistemas estudiados.

Conclusiones.

Apéndices.

Bibliografia

- [1] Van der Waals, J. D. (1873). *Doctoral Dissertation*, Leiden University, The Netherlands.
- [2] Hüttermann, A. (2019). *In The Hydrogen Bond. A Bond for Life*. Berlin: De Gruyter
- [3] Desiraju, G.R. (2019). *Acta Cryst.* **C75**, 1188–1189.
- [4] Nishio, M., Hirota, M. & Umezawa, Y. (1998). *In The CH/ π Interaction. Evidence, Nature, and Consequences*. New York: Wiley-VCH.
- [5] Cavallo, G.; Metrangolo, P.; Milani, R.; Pilati, T.; Priimagi, A.; Resnati, G. & Terraneo, G. (2016). *Chem. Rev.* **116**, 2478–2601.
- [6] Gilday, L. C.; Robinson, S. W.; Barendt, T. A.; Langton, M. J.; Mullaney, B. R. & Beer, P. D. (2015). *Chem. Rev.* **115**, 7118–7195.
- [7] Rissanen, K. (2008). *CrystEngComm*, **10**, 1107–1113.
- [8] Metrangolo, P.; Meyer, F.; Pilati, T.; Resnati, G. & Terraneo, G. (2008). *Angew. Chem. Int. Ed.* **47**, 6114–6127.
- [9] Tepper, R. & Schubert, U.S. (2018). *Angew. Chem. Int. Ed.*, **57**, 6004–6016.
- [10] Mahmudov, K. T.; Kopylovich, M. N.; Guedes da Silva, M. F. C. & Pombeiro, A. J. L. (2017). *Coord. Chem. Rev.*, **345**, 54–72.
- [11] Li, B.; Zang, S. -Q.; Wang, L. -Y. & Mak, T. C. W. (2016). *Coord. Chem. Rev.*, **308**, 1–21.
- [12] Xu, Z.; Yang, Z.; Liu, Y.; Lu, Y.; Chen, K. & Zhu, W. (2014). *J. Chem. Inf. Model*, **54**, 69–78.
- [13] Lu, Y.; Shi, T.; Wang, Y.; Yang, H.; Yan, X.; Luo, X.; Jiang, H. & Zhu, W. (2009). *J. Med. Chem.*, **52**, 2854–2862.
- [14] Mendez, L.; Henriquez, G.; Sirimulla, S. & Narayan, M. (2017). *Molecules*, **22**, 1397.
- [15] Meyer, F. & Dubois, P. (2013). *CrystEngComm*, **15**, 3058–3071.
- [16] Berger, G., Soubhye, J. & Meyer, F. (2015). *Polym. Chem.* **6**, 3559–3580.
- [17] Fourmigué, M. (2008). *Halogen Bonding in Conducting or Magnetic Molecular Materials. In Halogen Bonding. Fundamentals and Applications*; Springer, Germany, Vol. 126, p. 181.
- [18] Atzori, M.; Serpe, A.; Deplano, P.; Schlueter, J. A. & Mercuri, M. L. (2015). *Inorg. Chem. Front.*, **2**, 108–115.
- [19] Mahmudov, K. T.; Gurbanov, A. V.; Guseinov, F. I. & Guedes da Silva, M. F. C. (2019). *Coord. Chem. Rev.*, **387**, 32–46.
- [20] Szell, P. M. J.; Zablony, S. & Bryce, D. L. (2019). *Nat. Commun.*, **10**, 916.
- [21] Schindler, S. & Huber, S. M. (2014). *Halogen Bonds in Organic Synthesis and Organocatalysis. In Halogen Bonding II. Topics in Current Chemistry*; Springer, Switzerland, Vol. 359.
- [22] Cariati, E.; Forni, A.; Biella, S.; Metrangolo, P.; Meyer, F.; Resnati, G.; Righetto, S.; Tordin, E. & Ugo, R. (2007). *Chem. Commun.*, 2590–2592.
- [23] Christopherson, J. C.; Topić, F.; Barrett, C. J. & Friščić, T. (2018). *Cryst. Growth Des.*, **18**, 1245–1259.
- [24] Zhao, M.; Wang, H. B.; Jia, L. N. & Mao, Z. W. (2013). *Chem. Soc. Rev.*, **42**, 8360–8375.

- [25] Ho, P. S. (2014). *Biomolecular Halogen Bonds. In Halogen Bonding I. Topics in Current Chemistry*; Springer, Switzerland; Volume 358.
- [26] Matter, H.; Nazaré, M.; Güssregen, S.; Will, D. W.; Schreuder, H.; Bauer, A.; Urmann, M.; Ritter, K.; Wagner, M. & Wehner, V. (2009). *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 2911–2916.
- [27] Voth, A. R. & Ho, P. S. (2007). *Curr. Top. Med. Chem.*, **7**, 1336–1348.
- [28] Wäsik, R.; Łebska, M.; Felczak, K.; Poznpanski, J. & Shugar, D. (2010). *J. Phys. Chem.* **B114**, 10601–10611.
- [29] Etter, M. C.; MacDonald, J. C. & Bernstein, J. (1990). *Acta Cryst.* **B46**, 256–262
- [30] Kitaigorodski, A. I. (1961). *Organic chemical crystallography*. Consultants Bureau, New York.
- [31] Desiraju, G.R. (1995). *Am. Chem. Ent. Ed. Engl.*, **34**, 2311–2327.
- [32] Kamran T. Mahmudov; Maximilian N. Kopylovich; M. Fátima C. Guedes da Silva & Armando J. L. Pombeiro. (2017). *Coordination Chemistry Reviews*, **345**, 54–72.
- [33] Pavel Hobza & Klaus Müller-Dethlefs (2010), *Non-covalent Interactions Theory and Experiment*, Published by The Royal Society of Chemistry, UK.
- [34] Piland, G. B. & Jasien, P. G. (2012). *Computational and Theoretical Chemistry*, **988**, 19–26.
- [35] Desiraju, G. R. & Steiner, T. (1999). “*The Weak Hydrogen Bond: In Structural Chemistry and Biology*”, Vol. 9. Oxford University Press/International Union of Crystallography.
- [36] Robin Taylor (2016). *Cryst. Growth Des.*, **16**, 4165–4168.
- [37] Saha, S.; Rajput, L.; Joseph, S.; Kumar Mishra, M.; Ganguly, S. & Desiraju, G. R. (2015). *CrystEngComm*, **17**, 1273–1290.
- [38] Steiner, T. (2003). *Crystallography Reviews*, **9:2-3**, 177–228.
- [39] Joseph, S.; Sathishkumar, R.; Mahapatra, S. & Desiraju, G. R. (2011). *Acta Cryst.*, **B67**, 525–534.
- [40] Li, Z.; Fowler, F. W. & Lauher, J. W. (2009). *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 634–643.
- [41] Sarma, J. A. R. P.; Laxmikanth Rao, J. & Bhanuprakash, K. (1995). *Chem. Mater.*, **7**, 1843–1848.
- [42] Dey, A.; Kirchner, M. T.; Vangala, V. R.; Desiraju, G. R.; Mondal, R. & Howard, J. A. K. (2005). *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 10545–10559.
- [43] Thakur, T. S. & Desiraju, G. R. (2008). *Crystal Growth & Design*, **8**, 4031–4044.
- [44] Jiang, L. & Lai, L. J. (2002). *J. Biol. Chem.*, **277**, 37732–37740.
- [45] Desiraju, G. R. (2005). *Chem. Commun.*, 2995–3001.
- [46] Hunter, I. (1947). *Ann. Rep. Prog. Chem.*, **43**, 141.
- [47] Shallcross, F. V. & Carpenter, G. B. (1958). *Acta Cryst.*, **11**, 490–496.
- [48] Desiraju, G. R. (1991). *Acct. Chem. Res.*, **24**, 290–296.
- [49] Desiraju, G. R. (2003). *J. Mol. Struct.*, **656**, 5–15.
- [50] Gavezzotti, A. (2010). *Acta Cryst.* **B66**, 396–406.
- [51] Jeffrey, G. A. (1999). *J. Mol. Struct.*, **485**, 293–298.
- [52] Metrangolo, P. & Resnati, G. (2008). *Science*, **321**, 918–919.
- [53] Zhou, P.; Tian, F.; Zou, J. & Shang, Z. (2010). *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, Volume 10, **4**, 309–314.

- [54] Hathwar, V. R. & Guru Row, T. N. (2011). *Cryst. Growth Des.*, **11**, 1338–1346.
- [55] Lu, Y.; Liu, Y.; Li, H.; Zhu, X.; Liu, H. & Zhu, W. (2012). *J. Phys. Chem.* **A116(10)**, 2591–2597.
- [56] Varadwaj; P. R.; Varadwaj, A. & Marques, H. M. (2019). *Inorganics*, **7(3)**, 40.
- [57] Ning Guo, Rémi Maurice, David Teze, Jérôme Graton, Julie Champion, Gilles Montavon & Nicolas Galland. (2018). *Nature Chemistry*, **10**, 428–434.
- [58] Leiserowitz, L. & Hagler, A. T. (1983), *Proc. R. Soc. Lond. A*, **388**, 133–175.
- [59] Allen, F. H. (2002). *Acta Cryst.*, **B58**, 380–388.
- [60] Spackman, M. A. (2002). *Chem. Rev.* **92**, 1769–1797.
- [61] McKinnon, J. J.; Spackman, M.A. & Mitchell, A. S. (2004). *Acta Crystallogr.*, **B60**, 627–668.
- [62] McKinnon, J. J.; Jayatilaka, D. & Spackman, M.A. (2007). *Chem. Commun.*, 3814–3816.
- [63] Spackman, M. A. & Jayatilaka, D. (2009). *CrystEngComm.*, **11**, 19–32.
- [64] Contreras-García, J; Johnson, E. R.; Keinan, S.; Chaudret, R.; Piquemal, J. P.; Beratan, D. N. & Yang, W. (2011). *J. Chem. Theory Comput.*, **7**, 625–632.
- [65] Cottrell, T.L. (1958). *The Strengths of Chemical Bonds*; Butterworths Publications: London, UK.
- [66] Biedermann, F. & Schneider, H. J. (2016). *Chem. Rev.*, **116**, 5216–5300.
- [67] Arkhipov, D. E.; Lyubeshkin, A. V.; Volodin, A. D. & Korlyukov, A. A. (2019). *Crystals*, **9**, 242.
- [68] Levina, E. O.; Chernyshov, I. Y.; Voronin, A. P.; Alekseiko, L. N.; Stash, A. I. & Vener, M. V. (2019). *RSC Adv.*, **9**, 12520–12537.
- [69] Bartashevich, E.; Matveychuk, Y. & Tsirelson, V. (2019). *Molecules*, **24**, 1083.
- [70] Shaw, R. A. & Hill, J. G. (2019). *Inorganics*, **7**, 19.
- [71] Espinosa, E.; Molins, E. & Lecomte, C. (1998). *Chem. Phys. Lett.*, **285**, 170–173
- [72] Spackman, M. A. (2015). *Cryst. Growth Des.*, **15**, 5624–5628.
- [73] Kuznetsov, M. L. (2019). *Int. J. Quantum. Chem.*, **119**, e25869.
- [74] Nayak, S. K.; Kishore Reddy, M.; Guru Row, T. N. & Chopra, D. (2011), *Cryst. Growth Des.*, **11**, 1578–1596.
- [75] Van der Maelen, J. F.; Ceroni, M. & Ruiz, J. (2020). *Acta Cryst.* **B76**, 802–814
- [76] Bader, R. F. W. (1990). *Atoms in Molecules A Quantum Theory*, Clarendon Press, Oxford.
- [77] Reed, A. E. & Weinhold, F. (1983). *J. Chem. Phys.* **78**, 4066–4073.
- [78] Reed, A. E.; Weinstock, R. B. & Weinhold, F. (1985). *J. Chem. Phys.* **83(2)**, 735–746.
- [79] Reed, A. E.; Weinhold, F.; Curtiss, L. A. & Pochatko, D. J. (1986). *J. Chem. Phys.* **84(10)**, 5687–5705.
- [80] Reed, A. E. & Weinhold, F. *A version of the Natural Bond Orbital Program suitable for general usage. Available from the Quantum Chemistry Program Exchange, Program S08, Indiana University, Bloomington, Indiana.*
- [81] Gavezzotti, A. (2002). *J. Phys. Chem.*, **B106**, 4145–4154.
- [82] Gavezzotti, A. (2003). *J. Phys. Chem.*, **B107**, 2344–2353.
- [83] Gavezzotti, A. (2007). *Molecular Aggregation: Structure Analysis and Molecular Simulation of Crystals and Liquids*. Oxford University Press, New York

Capítulo 1

INTERACCIONES NO COVALENTES

Introducción

La forma en que las moléculas se nuclean y organizan en agregados y cristales es aún hoy un tema abierto. El reconocimiento de las interacciones interatómicas e intermoleculares que dan lugar a la formación de agregados y cristales, así como la determinación de su naturaleza y grado de influencia relativa siguiendo patrones determinados, es esencial no solo en el diseño de nuevos materiales (ingeniería de cristales) sino también para entender las propiedades fisicoquímicas de cristales orgánicos y sistemas biológicos.

1.1. Ingeniería de Cristales

El principal objetivo de la ingeniería de cristales es el diseño de nuevos materiales cristalinos con propiedades químicas y físicas específicas a partir del control a escala molecular de los procesos de reconocimiento y nucleación de las moléculas [1]. Por este motivo corresponde a un área de gran interés en distintos campos como electrónica, óptica, magnetismo, catálisis, sensores químicos como así también en biología y farmacología [1-2].

Un aspecto importante de la ingeniería de cristales es la obtención y análisis de las estructuras cristalinas para el estudio, caracterización y categorización de las interacciones intermoleculares que dan lugar y controlan el empaquetamiento molecular. El objetivo de estos estudios es comprender profundamente las interacciones intermoleculares con la esperanza de poder diseñar cristales con estructuras cristalinas determinadas y por ende que presenten propiedades específicas. Desafortunadamente en la actualidad solo muy pocas estructuras han podido ser diseñadas empleando este criterio y aún es necesario hacer mucho trabajo en este sentido.

Existen distintos tipos de interacciones intermoleculares, también conocidas como no-covalentes [3], capaces de controlar el empaquetamiento molecular durante los procesos de cristalización. Algunas de estas interacciones pueden ser consideradas no-direccionales o isotrópicas y presentan un alcance de medio rango. Definen la forma y tamaño de las moléculas interactuantes y por ende el tipo de empaquetamiento compacto que puede tener lugar. A este grupo pertenecen las interacciones iónicas (de largo alcance porque disminuyen como $1/r$ con la distancia) y las llamadas de van der Waals, vdW, (de alcance medio porque disminuyen como $1/r^6$ con la distancia). Estas últimas originadas por la suma de las fuerzas dispersivas atractivas y las repulsivas debido al principio de exclusión de Pauli (ambas de origen cuántico), las cuales

incluyen interacciones del tipo $C\cdots C$, $C\cdots H$ y $H\cdots H$ [4]. Otras interacciones como las electrostáticas, las de polarización y las inductivas son en general de largo alcance porque la interacción disminuye como $1/r^n$ (con $n < 6$ cuando la distancia aumenta), y por transferencia de carga (de corto alcance) que involucran grupos con heteroátomos (con momentos dipolares eléctricos o multipolos de orden superior) y manifiestan propiedades anisotrópicas. En este grupo se encuentran las interacciones puentes de hidrógeno (PH) fuertemente direccionales del tipo $O-H\cdots O$ y $N-H\cdots O$, débilmente direccionales como $C-H\cdots O$, $C-H\cdots N$ y $O-H\cdots \pi$ y las interacciones halógenas que involucran átomos halógenos (Hal) como las $C-H\cdots Hal$, $Hal\cdots Hal$, $N\cdots Hal$, $S\cdots Hal$ y otras como el empaquetamiento $\pi\cdots\pi$, etc. [5-12].

Cuando las moléculas se aproximan unas a otras durante el proceso de nucleación para formar un sólido cristalino la competencia relativa entre estas fuerzas determina la disposición final adoptada por las moléculas y por ende la estructura cristalina del sistema. Desde este punto de vista resulta sorprendente que la acción colectiva de las fuerzas, muchas veces contrapuestas resulte en un arreglo ordenado de moléculas a una escala macroscópica. A partir de esto Dunitz [13] sugirió que un cristal puede ser entendido como una supermolécula *par excellent* es decir el empaquetamiento de millones de moléculas auto-ensambladas como consecuencia del reconocimiento molecular mutuo con un impresionante nivel de precisión. En este sentido se puede decir que de la misma manera que las moléculas están formadas por la unión covalente de átomos, el estado sólido supermolecular (cristal) se encuentra formado por moléculas conectadas por las interacciones intermoleculares direccionales. Durante el proceso de nucleación se puede pensar que en la primera etapa del reconocimiento molecular las fuerzas de largo rango que actúan son del tipo electrostáticas. En moléculas neutras estas interacciones poseen propiedades direccionales (conocidas también como fuerzas físicas). Al acercarse las moléculas unas a otras durante la última etapa del empaquetamiento comienzan a actuar las fuerzas de rango medio del tipo dispersivo con propiedades isotrópicas que dependen de la forma y tamaño (algunas veces llamadas fuerzas geométricas) y del tipo inductivo con características anisotrópicas. Ambas interacciones son, en última instancia, de naturaleza cuántica y se las conoce como químicas. Por último, cuando las moléculas se encuentran muy cerca unas de otras aparece el fenómeno de transferencia de carga entre las moléculas interactuantes con marcadas características direccionales. Estas interacciones pueden ser entendidas como un caso particular de las interacciones inductivas y son por lo tanto de naturaleza cuántica.

La regularidad observada en los sólidos cristalinos posibilita caracterizarlos estructuralmente empleando difracción de rayos X (DRX) y por ende correlacionar sus propiedades macroscópicas (ópticas, eléctricas, magnéticas, etc.) con la estructura cristalina, clave en el diseño de materiales funcionales también conocidos como materiales “inteligentes”. Así desde el punto de vista de la ingeniería de cristales se busca la síntesis controlada de

cristales a partir de conocer los procesos de empaquetamiento modular de las moléculas consideradas como bloques [1]. Este enfoque requiere sin embargo bloques (moléculas) neutros o iónicos que puedan interactuar de una manera conocida. De esto se desprende que el diseño de sólidos cristalinos funcionales impone conocer detalladamente las propiedades químicas y físicas de las posibles interacciones que una dada molécula pueda establecer con otras moléculas (iguales o diferentes).

La información estructural obtenida por DRX es almacenada en bases de datos. En el caso de los materiales orgánicos y organometálicos la base de datos que contiene la información es la *Cambridge Structural Database* (CSD) [14], la cual contiene en la actualidad más de 1 millón de estructuras. El análisis de los datos geométricos almacenados en las distintas bases de datos posibilita, empleando técnicas estadísticas, obtener información muy confiable e importante acerca de las principales características de las interacciones intermoleculares. En particular cuando se está interesado en el estudio de las interacciones intermoleculares débiles el uso de éstas es indispensable dado que, como se mencionó anteriormente, la estructura cristalina de mínima energía es una consecuencia de la competencia relativa entre varias interacciones intermoleculares (de intensidad variable), resultando muy a menudo en una deformación apreciable de la geometría ideal de la interacción. De esta manera su uso permite analizar esta interacción en el contexto de diferentes entornos cristalinos y por ende establecer tendencias a partir de las cuales se puede inferir la geometría óptima de contactos intermoleculares, de fragmentos de moléculas o de algunos átomos. Estudios de este tipo permitieron inferir que en el caso de la interacción $\text{Cl}\cdots\text{Cl}$ [15, 16], cuyo estudio se remonta a 1960, dicha interacción podría ser utilizada para controlar el empaquetamiento cristalino y así controlar reacciones en estado sólido.

En este trabajo se pretende estudiar la influencia relativa en la estructura cristalina, la naturaleza y propiedades de algunas de las interacciones intermoleculares débiles como así también la competencia entre estas interacciones y las interacciones fuertes al momento de formar la estructura tridimensional.

1.2. Métodos de Estudio de las Interacciones Intermoleculares

Siguiendo las recomendaciones de la IUPAC (2011) [17,18] para el estudio de los PH débiles se puede decir que los métodos de estudios de las interacciones intermoleculares en general deben contemplar la evidencia experimental y teórica disponible. Esta información puede ser de tipo estructural (criterios geométricos y energéticos), espectroscópica y cálculos computacionales o teóricos [17].

El primero de ellos, y quizás el más obvio, se basa en el análisis cuidadoso de los contactos que los átomos de moléculas vecinas establecen entre sí en una estructura

determinada (obtenida a partir de datos de DRX). Por lo general este es un buen método para identificar nuevas interacciones intermoleculares.

Otro método es estudiar una serie de compuestos donde solamente se cambia alguna característica de la molécula. Por ejemplo, una serie donde se varíe el largo de la cadena molecular o se cambie el tamaño y naturaleza de alguno de los sustituyentes moleculares. Este método es especialmente útil en ingeniería de cristales porque permite analizar algunas de las propiedades de las interacciones intermoleculares que aún no han sido comprendidas con suficiente detalle. Por ejemplo, cuando se pretende estudiar la estabilidad de un motivo estructural frente a otro, o frente a diferentes modificaciones estructurales. Permite estudiar la influencia relativa de las interacciones en la determinación de la estructura cristalina. Cuando dos interacciones son mutuamente excluyentes, parcial o totalmente, ¿cuál de las dos prevalecerá en el cristal? ¿O resultará en la formación de nuevos motivos estructurales como consecuencia de la complementariedad entre ellas? Cuando se estudia interacciones PHs débiles con ciertas propiedades direccionales es muy posible que estas compitan con las fuerzas de vdW isotrópicas. En este caso ¿las moléculas se empaquetarán en forma compacta o la estructura resultante se desviará del empaquetamiento compacto mostrando una estructura más abierta, menos densa resultante de las interacciones direccionales PHs?

Por otro lado, como ya se mencionó en la sección 1.1 es posible mediante el empleo de bases de datos estructurales, como la CSD [14], aplicar técnicas estadísticas para analizar las características estructurales relevantes de un determinado grupo funcional cuando éste se encuentra interactuando en diferentes entornos cristalinos. Es decir, analizando los parámetros geométricos relevantes correspondiente a dicha interacción en un gran número de estructuras es posible extraer tendencias como así también los tipos de motivos estructurales más frecuentes que este grupo puede formar. Este método es especialmente eficaz cuando se desea conocer valores ideales y rangos geométricos de una dada interacción. Esta información es importante en ingeniería de cristales porque puede ser aplicada directamente en la predicción de estructuras cristalinas.

1.3. Clasificación de los Sólidos Cristalinos

Los *sólidos cristalinos* pueden clasificarse de acuerdo a la fuerza de cohesión que existe entre los átomos o grupos de átomos en: cristales iónicos, metálicos, covalentes y moleculares [4]. A su vez, los cristales covalentes y moleculares pueden clasificarse como *cristales orgánicos*, en estos cristales los átomos se encuentran enlazados a través de fuertes interacciones covalentes. Cuando las interacciones covalentes forman arreglos tridimensionales como los observados en la estructura del diamante y del grafito se los denomina sólidos covalentes o Tipo I. Si se agrupan formando pequeños agregados llamados *moléculas*, dentro de la cual, si bien los átomos están enlazados por fuertes interacciones covalentes, el

empaquetamiento de éstas es gobernado por interacciones más débiles, del tipo vdW, PH, Hal-Hal, etc., se los denomina *crisales moleculares* o del Tipo II. A este grupo pertenecen los cristales orgánicos, organometálicos, hidratos, solvatos, complejos de coordinación, etc. Éstos pueden ser entendidos como agregados de grupos poliatómicos o moléculas en los que las fuerzas intramoleculares son más fuertes que las intermoleculares.

Para este último grupo (sólidos orgánicos moleculares) conocer las causas por la cual las moléculas se arreglan de cierta manera formando distintos empaquetamientos (estructuras moleculares) implica un entendimiento detallado de las propiedades y tipo de las fuerzas más débiles que aglutinan a las moléculas llamadas *interacciones intermoleculares*.

1.4. Factores que Gobiernan el Empaquetamiento de las Moléculas en los Cristales Moleculares

Las fuerzas intermoleculares pueden clasificarse de acuerdo con las características que estas exhiben. Estas pueden ser atractivas o repulsivas, de largo o corto alcance, fuertes o débiles, isotrópicas o direccionales. El balance entre ellas da como resultado que las moléculas se mantengan unidas formando agregados, donde la disposición final resulta del equilibrio competitivo de todas ellas. Estas fuerzas son, por ejemplo, las responsables que la materia presente diferentes tipos de estado (gaseoso, líquido o sólido) y que el módulo de compresibilidad de los sólidos sea despreciable frente al de los gases. Se puede decir que, así como los átomos de una molécula, experimentan interacciones interatómicas fuertemente direccionales (covalentes), decisivas para establecer la forma y conformación de éstas, en el estado condensado, las interacciones intermoleculares son importantes en el reconocimiento y disposición final que adoptan las moléculas que conforman la estructura cristalina.

A partir del conocimiento de la estructura electrónica en átomos y moléculas y del desarrollo de la teoría cuántica en la década de 1920, pudo comprenderse de manera más detallada el origen de las fuerzas intermoleculares. De acuerdo con el teorema de Hellman-Feynman [19], las fuerzas intermoleculares pueden ser calculadas considerando solamente los fenómenos electrostáticos clásicos, una vez conocida la distribución electrónica calculada a partir de la ecuación de Schrödinger. Si bien existen otras fuerzas con distinto origen, magnético y gravitacional, éstas son despreciables frente a las interacciones electrostáticas.

Una clasificación plausible de las interacciones intermoleculares podría realizarse en términos de las propiedades que estas manifiestan: de *largo alcance* en el que la energía de la interacción varía como r^{-n} con la distancia y de *corto alcance* que varía como $e^{-\alpha r}$ [20-22]. Pero ocurre que fuerzas con el mismo origen físico pueden clasificarse en distintos grupos debido a que éstas pueden exhibir propiedades de largo y corto rango o ser atractivas en un medio y repulsivas en otro. Para evitar este inconveniente resulta útil clasificarlas según su

naturaleza. En este sentido C. A. Coulson realizó una de las primeras clasificaciones [23]. En ella, se distinguen las contribuciones electrostáticas, de polarización y de repulsión. Posteriormente, se ha añadido una cuarta contribución debida a la dispersión. Esta clasificación sin embargo puede conducir a situaciones ambiguas como resultado que la interacción entre moléculas cuando éstas forman parte de un agregado o un cristal pueden clasificarse de manera diferente a la que resulta de la interacción entre las mismas moléculas aisladas, debido a que la interacción colectiva entre muchas moléculas da lugar a un término entrópico que no puede relacionarse fácilmente con el potencial que resulta de la interacción de un par aislado de moléculas [24]. De acuerdo con esto resulta útil clasificarlas en:

Electrostáticas o físicas: corresponde a la interacción, dada por la ley de Coulomb, entre cargas la cual puede describirse en término de multipolos eléctricos (monopolos, dipolos, cuadrupolos, etc.). Dentro de esta categoría se incluyen los efectos de polarización de un medio, originado por la interacción de un dipolo inducido en un átomo o una molécula con el campo eléctrico generado por una carga o un dipolo eléctrico permanente.

Entrópicas: corresponden a fuerzas que resultan del comportamiento colectivo de las moléculas para una dada temperatura finita y por lo tanto no pueden ser descritas en términos del potencial de un par o fuerza entre dos de ellas. La presión de un gas ideal, la presión osmótica y aquellas que resultan de fluctuaciones térmicas pueden clasificarse en este grupo.

Mecano-cuánticas o químicas: Corresponde a aquellas fuerzas que originan los enlaces covalentes o químicos, las fuerzas de dispersión (relacionada con la fuerza de vdW), interacciones del tipo ácido-base, transferencia de carga y la fuerza de repulsión estérica que contrarresta el efecto de las fuerzas atractivas a distancias muy cortas (principio de exclusión de Pauli).

Por lo que cualquier modelo que intente predecir o explicar los distintos empaquetamientos moleculares que resulta en una dada estructura cristalina debe necesariamente tener en cuenta este tipo de fuerzas. Las interacciones intermoleculares son importantes también en los estudios de fenómenos de absorción, espectroscopia, propiedades de polímeros y en el establecimiento de la estructura y conformación de biomoléculas.

1.5. Tipos de Interacción en Cristales Moleculares

1.5.1. INTERACCIONES ELECTROSTÁTICA O FÍSICAS

Tiene su origen en la clásica interacción que ocurre entre las cargas puntuales (monopolos) y distribuciones de cargas estáticas de dos moléculas (multipolos). El campo eléctrico generado por una molécula puede modificar significativamente la distribución de carga electrónica en la otra molécula. Este efecto corresponde al de las fuerzas inductivas y su estudio se dejará para la sección siguiente. En esta sección se estudiará solamente la interacción entre átomos o moléculas considerando que la distribución electrónica de una de ellas no se

modifica por la presencia de la otra. Se comenzará analizando como varía la energía de interacción electrostática con la distancia de separación entre dos moléculas cualesquiera de carga electrónica $\rho_1(\vec{r})$ y $\rho_2(\vec{r})$. El potencial eléctrico generado por $\rho_1(\vec{r})$ en cualquier punto del espacio puede calcularse como

$$V(\vec{r}) = \frac{1}{4\pi\epsilon} \int_{V'} \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d^3\vec{r}' \quad (1.1)$$

Usando el desarrollo en serie de Taylor en coordenadas rectangulares es posible expresar el potencial eléctrico $V(\vec{r})$ en términos de los momentos multipolares de orden superior, asociados a la distribución de carga $\rho(\vec{r})$

$$V_1(\vec{r}) = \frac{q_1}{r} + \frac{\vec{p}_1 \cdot \vec{r}}{r^3} + \frac{1}{2} \sum_{i,j} Q_{1ij} \frac{x_i x_j}{r^5} + \dots \quad (1.2)$$

Dónde:

$q_1 = \int \rho_1(\vec{r}') d^3\vec{r}'$ Corresponde a la carga eléctrica o momento de orden cero. Se manifiesta cuando una molécula o grupo de átomos posee un número diferente de protones y electrones.

Las unidades son: e (ua) o Culombio (SI); $1e = 1.602 \times 10^{-19} C$.

$\vec{p}_1 = \int \vec{r}' \rho_1(\vec{r}') d^3\vec{r}'$ Corresponde al momento dipolar eléctrico o momento de primer orden.

La contribución de este término a la energía electrostática es importante cuando la carga neta de la molécula o grupo de átomos es cero, debido a que decae como r^{-3} . Puede ser visualizado como dos cargas de igual magnitud, pero de signos opuestos separadas una cierta distancia. El momento dipolar eléctrico es un vector que siempre apunta en la dirección de la línea que conecta dichas cargas dirigido desde la carga negativa hacia la carga positiva. Los momentos dipolares permanentes son consecuencia de las diferentes electronegatividades de los átomos en una molécula necesariamente asimétrica. Las unidades son:

ea_0 (ua), Cm(SI) o Debye (D); $1ea_0 = 8.478 \times 10^{-30} Cm = 2.5418D$

$Q_{1ij} = \int (3x'_i x'_j - r'^2 \delta_{ij}) \rho_1(\vec{r}') d^3\vec{r}'$ Corresponde al momento cuadrupolar o de segundo orden. Es importante cuando la carga neta y el momento dipolar es cero debido a que el potencial electrostático decae como r^{-5} . De la definición se puede ver que es distinto de cero cuando la distribución de carga simétrica no es esférica. Esto puede conseguirse suponiendo cuatro cargas que suman cero, dispuestas en un espacio bidimensional de tal manera que no crean un dipolo neto. Las unidades son:

ea_0^2 (ua), Cm^2 (SI), Buckingham (B); $1 ea_0^2 = 4.4865 \times 10^{-40} Cm^2 = 1.3450 B$

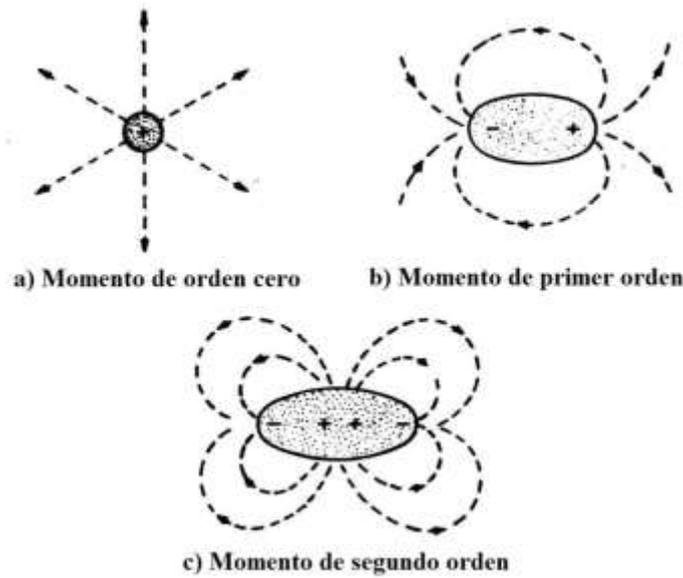


Figura 1.1: a) Carga puntual o momento de orden cero, b) Momento dipolar eléctrico o momento de primer orden y c) Momento cuadrupolar o momento de segundo orden [25].

Si se considera una segunda densidad de carga eléctrica $\rho_2(\vec{r})$ distinta de cero en la región del espacio donde actúa el potencial eléctrico generado por la primera molécula, la energía electrostática de interacción se calcula como

$$U = \int \rho_2(\vec{r}) V_1(\vec{r}) d^3\vec{r} \quad (1.3)$$

Si el potencial eléctrico $V_1(\vec{r})$ no varía demasiado en la región donde $\rho_2(\vec{r})$ es apreciable, la energía electrostática también puede desarrollarse en serie de Taylor. Eligiendo el origen de coordenadas en algún punto sobre la segunda molécula (por ejemplo, sobre su centro de masa) y teniendo en cuenta que $\vec{E} = -\vec{\nabla}V$ y que $\frac{r^2}{6} \vec{\nabla} \cdot \vec{E} = 0$ (campo conservativo) el potencial eléctrico puede expresarse como (desarrollándolo alrededor de $r_0 = 0$)

$$V_1(\vec{r}) = V_1(0) - \vec{r} \cdot \vec{E}_1(0) - \frac{1}{6} \sum_{i,j} (3x_i x_j - r^2 \delta_{ij}) \frac{\partial E_{1j}}{\partial x_i}(0) + \dots \quad (1.4)$$

Remplazando esta expresión del potencial eléctrico en la expresión de la energía electrostática se obtiene

$$U = q_2 V_1(0) - \vec{p}_2 \cdot \vec{E}_1(0) - \frac{1}{6} \sum_{i,j} Q_{2ij} \frac{\partial E_{1j}}{\partial x_i}(0) + \dots \quad (1.5)$$

Esta expresión permite entender como interactúa el campo eléctrico con los distintos momentos multipolares asociados a la distribución electrónica de una molécula. La carga con el potencial eléctrico, el momento dipolar con el campo eléctrico, el momento cuadrupolar con el gradiente de campo eléctrico, etc. De las ecuaciones (1.2) y (1.5) se puede ver que una interacción de tipo electrostático puede tener lugar entre dos cargas, entre una carga y un momento multipolar, o bien entre dos momentos multipolares permanentes. Es decir, para obtener la energía electrostática de un sistema interactuante de moléculas o grupo de átomos se

debe sumar términos de la forma carga-carga, carga-dipolo, dipolo-dipolo, carga-cuadrupolo, dipolo-cuadrupolo, cuadrupolo-cuadrupolo, etc.

Del análisis con la distancia de los sucesivos términos en el desarrollo de la energía electrostática entre dos moléculas interactuantes, se desprende que la principal contribución a la energía electrostática corresponderá a la interacción entre las cargas (o en su defecto el menor momento multipolar distinto de cero del desarrollo) por ser el término de mayor alcance, aunque también pueden contribuir en menor medida momentos multipolares de mayor orden. Por lo general estos términos son mucho más débiles y por ello muchas veces se desprecian. Es decir, en última instancia el tipo de sistema interactuante determina cuál de los términos de la expansión infinita contribuirá significativamente a la energía del sistema. Por ejemplo, en sólidos iónicos, el término carga-carga es el dominante (r^{-1}). En fluidos polares, el término dipolo-dipolo (r^{-3}) puede ser suficiente mientras que en moléculas centrosimétricas (como H_2 o N_2 en cualquier estado de la materia), la interacción cuadrupolo-cuadrupolo (r^{-5}) es una buena aproximación a la energía electrostática del sistema.

Por último, si las interacciones electrostáticas, atractivas o repulsivas, no dependen de la presencia de una tercera molécula, es decir los efectos inductivos son despreciables, se puede decir que son estrictamente aditivas. En este caso puede considerarse que los efectos cooperativos no influyen significativamente en el empaquetamiento molecular.

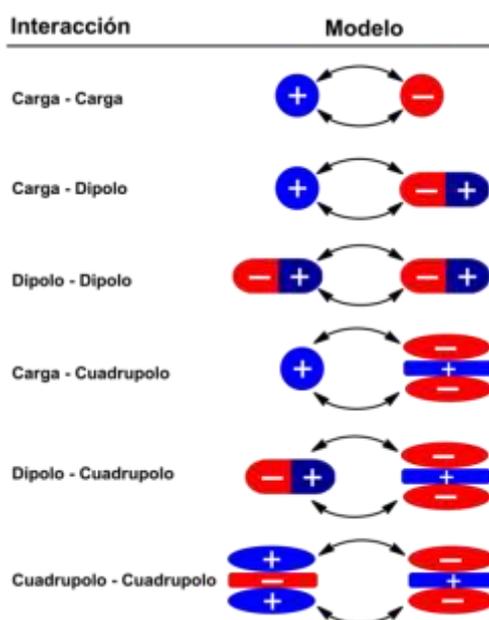


Figura 1.2: Tipos de interacciones intermoleculares.

1.5.1.1. Interacción Ion...Ion

Contribuye significativamente cuando el sólido está constituido por dos especies A y B con diferente afinidad en capturar electrones (diferente electronegatividad). En esta situación, si la especie B es más electronegativa que la A, durante el proceso de nucleación de las moléculas,

cuando éstas se aproximan unas a otras para formar el sólido cristalino, parte de los electrones de la especie A se transfieren a la especie B resultando que ambas quedan con igual carga, pero de distinto signo. En esta situación la carga total del sólido cristalino es cero, estabilizado por las fuerzas eléctricas atractivas que ocurre entre cargas de distinto signo $A^+ \cdots B^-$.

La energía electrostática para esta interacción puede estimarse teniendo en cuenta que la carga eléctrica asociada a una de las moléculas interactúa con el potencial eléctrico generado por la otra. Si se supone despreciables las dimensiones moleculares frente a la distancia entre ellas entonces el potencial generado por la carga q_1 situada en la posición \vec{r}_1 es:

$$V_1(\vec{r}) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_1}{|\vec{r} - \vec{r}_1|} \quad (1.6)$$

La energía de interacción electrostática con otra carga q_2 situada en el punto \vec{r}_2 es

$$U = q_2 V_1(\vec{r}_2) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_1 q_2}{|\vec{r}_2 - \vec{r}_1|} \quad (1.7)$$

El ejemplo más conocido de este tipo de sólidos cristalinos corresponde al cloruro de sodio (ClNa) que posee una celda cúbica en el que el catión Na^+ se encuentra rodeado por seis aniones Cl^- . De la expresión anterior se ve que la energía electrostática para un par de iones monovalentes a una distancia igual a la suma de los radios iónicos (2.76 Å) es $8.83 \times 10^{-19} J$ o 127.03 kcal/mol, un poco más de 200 veces la energía térmica a 300K ($kT = 4.1 \times 10^{-21} J$ o 0.6 kcal/mol). Esta energía es comparable a la de los enlaces covalentes, 100–350 kcal/mol. Recién a una distancia igual a 560 Å la energía cae por debajo de la energía térmica kT . Por lo que se puede concluir que es una interacción fuerte de largo alcance. Lo anterior puede extenderse al caso más apropiado mostrando una interacción de este tipo en un cristal molecular correspondiente al tris(diazabicyclooctane), el cual posee una carga de +3 en presencia de aniones como el hexaciano de hierro $[Fe(CN)_6]^{3-}$.

1.5.1.2. Moléculas Polares

Aun cuando la carga total de una molécula es cero, ésta puede exhibir momento dipolar eléctrico distinto de cero. Por ejemplo, la molécula de agua (H_2O) o de ácido clorhídrico (HCl), poseen ambas momento dipolar permanente como consecuencia que el átomo de oxígeno (O) y el de Cl poseen ambos gran propensión por capturar el electrón de los hidrógenos (H), dando como resultado una distribución de carga electrónica, con los centros de carga positiva y negativa desplazados. El momento dipolar eléctrico corresponde al producto de la carga desplazada (+q) por la distancia de separación $\vec{\ell}$ entre ellas es $\vec{p} = q\vec{\ell}$. Solamente las moléculas no centrosimétricas (no poseen centro de inversión) pueden tener momento dipolar permanente distinto de cero debido a que es necesario un desplazamiento asimétrico de los electrones entre átomos o grupos de átomos para que se establezca el momento dipolar molecular. Si bien el momento dipolar eléctrico de las moléculas centrosimétricas es cero, se puede asignar a cada

tipo de enlace covalente o grupo atómico un momento dipolar propio. Por lo que aún en el caso de moléculas centrosimétricas interactuantes, los momentos dipolares asociado a los distintos grupos atómicos que la conforman pueden contribuir significativamente a la energía electrostática del sistema. En la Tabla 1.1 se listan algunos momentos dipolares de moléculas, grupos de átomos y enlaces covalentes típicos.

Tabla 1.1: Momentos dipolares de algunas moléculas [26].

Molécula	Momento dipolar (D)	Molécula	Momento dipolar (D)
H ₂	0	CH ₂ Cl ₂	1.60
HF	1.78	CHCl ₃	1.04
HCl	1.07	CCl ₄	0
HBr	0.79	KF	8.59
HI	0.38	NaF	8.15
H ₂ O	1.85	LiF	6.33
H ₂ S	0.95	LiH	5.88
CO ₂	0	HCN	2.99
NH ₃	1.47	BrCN	2.94
NF ₃	0.23	CICN	2.80
CH ₄	0	NO	0.16
CH ₃ Cl	1.92		

1.5.1.3. Interacción Ion ⋯ Dipolo

Cuando el sólido está constituido por un átomo o molécula cargada (ión) como Na⁺, y una molécula polar como el H₂O, se establece una interacción no covalente entre los constituyentes del tipo ion⋯dipolo, debido a que el término monopolar (carga) es cero. El valor de la energía de enlace para esta interacción puede calcularse recordando que el momento dipolar interactúa con el campo eléctrico generado por la carga. Si q_1 es la carga de la molécula

$$\vec{E}_1(\vec{r}) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_1}{|\vec{r} - \vec{r}_1|^2} \check{r} \quad (1.8)$$

Suponiendo que la carga eléctrica de la segunda molécula es cero pero posee un momento dipolar eléctrico \vec{p}_2 el siguiente término significativo en el desarrollo multipolar de la energía electrostática puede expresarse como:

$$U = -\vec{p}_2 \cdot \vec{E}_1 = -p_2 E_1 \cos \theta \quad (1.9)$$

Donde θ corresponde al ángulo entre el campo eléctrico generado por la carga q_1 y el momento dipolar eléctrico \vec{p}_2 . Se ve que la interacción será máxima cuando $\theta = 0^\circ$, es decir cuando el dipolo se orienta de manera paralela al campo eléctrico. La energía de interacción será:

$$U = -\frac{p_2 q_1 \cos \theta}{4\pi\epsilon_0 |\vec{r} - \vec{r}_1|^2} \quad (1.10)$$

Si se considera valores típicos de cargas y momento dipolares moleculares, $1.6 \times 10^{-19}C$ y 2D respectivamente (ver Tabla 1), esta expresión permite estimar que la energía de interacción es apreciable (mayor que la energía térmica kT) aún para distancias tan grandes como 20 Å. Por ejemplo la energía de interacción entre el catión monovalente Na^+ de radio iónico $r_{Na^+} = 0.95 \text{ Å}$ con el momento dipolar de la molécula de agua (1.85D) de radio aproximado $r_{H_2O} \approx 1.4 \text{ Å}$ es 23 kcal/mol unas 38 veces mayor que la energía térmica a 300K (0.6 kcal/mol) mientras que para el catión divalente más pequeño Be^{2+} de radio iónico $r_{Be^{2+}} = 0.3 \text{ Å}$ la energía es 88 kcal/mol aproximadamente unas 150 veces mayor que kT. Interacciones de este tipo pueden ser encontradas en sistemas que posean cationes formados por metales alcalinos y macrociclos de éter llamados “Crown éter” en los que si bien el complejo se forma por una interacción de tipo quelato (deslocalización de carga) el O se comporta de la misma manera que en la molécula polar de agua del ejemplo anterior con los pares solitarios del O apuntando hacia el catión (carga positiva).

1.5.1.4. Interacción Dipolo···Dipolo

Ocurre fundamentalmente en compuestos orgánicos que incluyen pequeñas moléculas como el agua o que posean grupos polares como el carbonilo, el ciano o grupos del tipo O–H, N–H, etc. (que como se verá dan lugar a los llamados PHs) donde la distribución de carga puede ser descripta por medio de dipolos permanentes. La contribución a la energía electrostática de esta interacción puede calcularse a partir de la expresión:

$$U = -\vec{p}_2 \cdot \vec{E}_1 \quad (1.11)$$

Donde \vec{E}_1 corresponde al campo eléctrico generado por el dipolo de momento \vec{p}_1

$$\vec{E}_1 = -\vec{\nabla} \left(\frac{\vec{p}_1 \cdot \vec{r}}{4\pi\epsilon_0 r^3} \right) = \frac{3(\vec{p}_1 \cdot \vec{r})\vec{r} - \vec{p}_1}{4\pi\epsilon_0 r^3} \quad (1.12)$$

Remplazando el campo eléctrico

$$U = \frac{\vec{p}_1 \cdot \vec{p}_2 - 3(\vec{p}_1 \cdot \vec{r})(\vec{p}_2 \cdot \vec{r})}{4\pi\epsilon_0 r^3} \quad (1.13)$$

Donde \vec{r} corresponde al vector posición de \vec{p}_2 respecto de \vec{p}_1 y \vec{r} es el versor que va desde \vec{p}_1 a \vec{p}_2 . Se observa que la energía de interacción disminuye con el cubo de la distancia por lo que será de menor alcance que las interacciones Ion···Ion e Ion···Dipolo. Existen dos situaciones que conducen a interacciones atractivas (energías negativas). Cuando los dipolos se alinean de manera paralela

$$U = -\frac{2p_1 p_2}{4\pi\epsilon_0 r^3} \quad (1.14)$$

y cuando se ubican a lo largo de líneas paralelas de manera antiparalela.

$$U = -\frac{p_1 p_2}{4\pi\epsilon_0 r^3} \quad (1.15)$$

Las ecuaciones 1.14 y 1.15 muestran que para dipolos de 1D la energía de interacción es igual a la energía térmica (kT) cuando los dipolos se alinean a una distancia de 3.6 Å mientras que cuando se ubican en líneas paralelas, arreglados antiparalelamente la distancia es 2.9 Å. Estos valores corresponden a distancias moleculares encontradas comúnmente en sólidos cristalinos por lo que se desprende que esta interacción puede contribuir a la energía de empaquetamiento a temperatura ambiente.

1.5.1.5. Contribución Electroestática de los Puentes de Hidrógeno (PH)

Son de fundamental importancia en los procesos de reconocimiento y agregación de moléculas orgánicas con grupos funcionales que posean átomos con capacidad de donar y aceptar protones. Se caracterizan por tener, al igual que los enlaces químicos, propiedades direccionales específicas que dan lugar a la formación de arreglos estructurales característicos con implicancias en biología, química y ciencia de los materiales [27]. Los PHs $O-H\cdots O$ fuertes que se forman entre las moléculas de agua (H_2O) es la causa que el punto de ebullición observado sea de 100 °C (PTN), unos 160 °C mayor que el punto de ebullición (-60 °C) del ácido sulfhídrico (H_2S) de mayor peso molecular, como consecuencia de la mayor polaridad del grupo $O-H$ respecto del $S-H$.

En primera aproximación los PH pueden ser interpretados como una interacción eléctrica dipolo \cdots dipolo, aunque como se verá más adelante existen otros términos que pueden contribuir significativamente a la energía de la interacción. Especialmente en el caso de los llamados PH débiles o no convencionales. Se vio que la interacción dipolo \cdots dipolo algo más débil que las interacciones ión \cdots ión y las ión \cdots dipolo contribuyen apreciablemente para distancias menores a 3.6 Å. Esto significa que para moléculas o grupos polares muy voluminosos esta interacción, a diferencia de la interacción ión \cdots dipolo, no es lo suficientemente fuerte para que tenga algún efecto observable en el empaquetamiento de las mismas. Sin embargo, cuando los grupos intervinientes son pequeños y además poseen un gran momento dipolar eléctrico como ocurre en el caso de grupos formados con un H (muy pequeño) enlazado a átomos de mayor electronegatividad $X-H$, donde $X=O, N, F$ o los no convencionales C y S , este efecto puede contribuir de manera significativa. Esto se debe al pequeño valor del radio atómico del H, el cual permite que otros átomos electronegativos se posicionen muy cerca del grupo polar $X-H$ experimentando, de esta manera, un fuerte campo eléctrico. El enlace resultante se lo conoce como PH debido a que dos átomos se encuentran mediados por un H. Debido a su naturaleza posee propiedades direccionales que pueden orientar a las moléculas en solución o aún como se verá más adelante formar arreglos estructurales característicos en los sólidos cristalinos.

1.5.1.6. Interacción Ión···Cuadrupolo

Es frecuente observar esta interacción en sistemas compuestos por anillos aromáticos neutros (como la molécula de benceno) debido que su distribución de carga puede representarse por un cuadrupolo eléctrico (considerando que el momento de orden cero y el momento dipolar son cero) [28] (ver Figura 1.3).

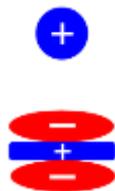


Figura 1.3: Interacción ión cuadrupolo.

Los hidrocarburos aromáticos en presencia de cationes alcalinos (Na^+ , K^+ , etc.), alcalinos térreos (Mg^+ , Ca^+ , etc.) y metales de transición (Fe^{2+} , Pt^{2+} , etc.) forman enlaces no covalentes conocidos como catión··· π , en el que la principal contribución a la energía electrostática de interacción corresponde a la interacción ión···cuadrupolo. Aunque en algunos casos la contribución por transferencia de carga puede ser importante. En particular en el caso de los metales de transición la interacción catión··· π puede ser fuerte como consecuencia de su carácter covalente originado por la interacción entre los orbitales d (deslocalizados) parcialmente ocupados del metal de transición y los electrones π provenientes del anillo aromático o del fragmento oleofínico. Las interacciones del tipo $\text{Fe}^{2+} \cdots \pi(\text{C}_5\text{H}_5)$ observadas en el ferroceno entre el catión Fe^{2+} y los anillos de 5 miembros de carbonos (Ciclopentadienos), $\text{Ag}^{2+} \cdots \pi(\text{C}_6\text{H}_6)$ en complejos que incluyan anillos aromáticos de seis miembros (benceno) [29, 30] o $\text{Pt}^{2+} \cdots \pi(\text{C}=\text{C})$ como el observado en la sal de Zeise entre el catión Pt^{2+} y la molécula de etileno (C_2H_4) en el anión $[\text{PtCl}_3(\text{C}_2\text{H}_4)]^-$ corresponden a ejemplos de este tipo.

Por otro lado, la interacción catión··· π que forman los cationes alcalinos y alcalinos térreos (K^+ , Mg^+ , etc.) es algo más débil y tienen un carácter electrostático mayor que para el caso de los metales de transición. Sin embargo, la magnitud de esta interacción puede ser suficientemente grande como para competir con las interacciones no covalentes más fuertes [29] y por ende tener un rol preponderante en los procesos de reconocimiento y nucleación moleculares como así también en el empaquetamiento molecular resultante.

Se puede estimar la contribución electrostática a la energía de interacción, considerando la aproximación de carga y momento cuadrupolar lineal puntual (válida para distancias catión-anillo mucho mayores que las dimensiones del anillo). A partir de la ecuación (1.5) se puede emplear dos caminos diferentes. Considerando la interacción entre la carga del catión y el potencial generado por el cuadrupolo del benceno, o entre el momento cuadrupolar del benceno con el gradiente de campo eléctrico generado por la carga del catión. Si se elige la primera opción y se considera una distribución lineal de carga formada por una carga de valor $+2q_1$

ubicada en el origen y dos cargas de valor $-q_1$ separadas una distancia ℓ a lo largo de una línea (cuadrupolo lineal) respecto de la primera, el potencial eléctrico que genera en un punto dado del espacio se obtiene como (ver Figura 1.4)

$$V(r) = \frac{q_1}{4\pi\epsilon_0} \left(\frac{2}{r} - \frac{1}{r_1} - \frac{1}{r_2} \right) \quad (1.16)$$

Por el teorema del coseno

$$r_1 = r \left(1 + \frac{2\ell}{r} \cos \theta + \frac{\ell^2}{r^2} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (1.17)$$

$$r_2 = r \left(1 - \frac{2\ell}{r} \cos \theta + \frac{\ell^2}{r^2} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (1.18)$$

Para distancias grandes se puede considerar que el cuadrupolo se comporta como un cuadrupolo puntual ($r \gg \ell$) y desarrollar r/r_1 y r/r_2 en serie

$$\frac{r}{r_1} \approx 1 - \frac{\ell}{r} \cos \theta + \frac{\ell^2}{2r^2} (3\cos^2\theta - 1) \quad (1.19)$$

$$\frac{r}{r_2} \approx 1 + \frac{\ell}{r} \cos \theta + \frac{\ell^2}{2r^2} (3\cos^2\theta - 1) \quad (1.20)$$

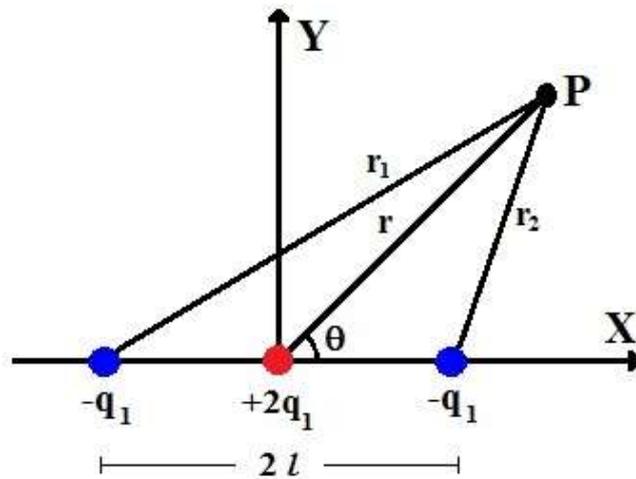


Figura 1.4: Potencial eléctrico que genera un cuadrupolo lineal en un punto dado del espacio.

Reemplazando en la expresión del potencial eléctrico y reordenando algunos términos se obtiene:

$$V(r) \approx \frac{q_1 \ell^2}{4\pi\epsilon_0 r^3} (3\cos^2\theta - 1) \quad (1.21)$$

Donde $Q_1 = q_1 \ell^2$ corresponde al momento cuadrupolar eléctrico. La energía electrostática puede, entonces, expresarse como:

$$U = q_2 V(r) \approx \frac{q_2 Q_1}{4\pi\epsilon_0 r^3} (3\cos^2\theta - 1) \quad (1.22)$$

De donde se desprende que la energía de la interacción ión...cuadrupolo, al igual que la interacción dipolo...dipolo, para distancias grandes disminuye con el cubo de la distancia. Sin

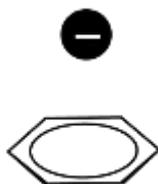
embargo, el valor de la energía electrostática obtenida con esta expresión difiere notablemente de los valores obtenidos experimentalmente como consecuencia que la aproximación de carga y dipolo puntual falla a las distancias de equilibrio típicas encontradas en fase sólida, 2.4 y 2.7 Å [27]; comparables a las dimensiones de la molécula de benceno ($r \approx \ell$). Para comprender esto un poco más detalladamente, considerar un ión Na^+ de carga $1.6 \times 10^{-19}\text{C}$ ubicado sobre la línea del cuadrupolo lineal ($\theta = 0^\circ$) correspondiente a la molécula de benceno y a una distancia de 2.4 Å. Por último, tomando el valor del momento cuadrupolar para la molécula de benceno obtenido experimentalmente, $-29 \times 10^{-40}\text{Cm}^2$ [28] y considerando la expresión de la energía obtenida anteriormente se calcula un valor de 81.6 cal/mol, despreciable frente a la energía térmica a 300 K (0.6 kcal/mol). Cálculos *ab-initio* más realistas que contemplen la distribución espacial de la carga electrónica del benceno realizados por Ma J. C. *et. al.* [31] permiten obtener valores más cercanos a los valores medidos experimentalmente de 28 kcal/mol para la energía de enlace $\text{Na}^+\cdots\pi$ [32]. Los mismos autores estimaron que alrededor del 60% de la energía corresponde a la contribución electrostática. Por otro lado, Cubero *et. al.* [33] encontraron que, en el caso de anillos aromáticos con gran deslocalización de carga electrónica, la nube de electrones π puede ser fácilmente deformable por la presencia de un catión cercano pudiendo contribuir significativamente a la energía de interacción para este enlace. Por último, los efectos por transferencia de carga también pueden contribuir significativamente a la energía de estabilización correspondiente a la interacción catión $\cdots\pi$ [33].

Es interesante observar que los anillos aromáticos y oleofínicos no solamente pueden establecer interacciones con los cationes alcalinos, alcalinos térreos y metales de transición (interacciones catión $\cdots\pi$) sino también con los aniones de Hal. Esta interacción es conocida como *anión $\cdots\pi$* [34,35] y recién en los últimos años se ha considerado que podría tener un carácter estabilizante debido a que no es esperable una interacción atractiva entre la nube electrónica π proveniente de un anillo aromático o de un doble enlace y la carga negativa del anión. Sin embargo, se ha encontrado que los aniones Hal en presencia de anillos aromáticos que poseen deficiencia de electrones π deslocalizados (como por ejemplo tetracianobenceno, trinitrobenceno, tetracianopirazina, tetracianoetileno, etc.) pueden formar interacciones atractivas débiles entre ellos. Esta interacción ha sido estudiada por numerosos investigadores [36] concluyendo que los principales factores físicos que contribuyen a la interacción atractiva anión $\cdots\pi$ son del tipo electrostático y de polarización. Si bien las fuerzas electrostáticas y de polarización son las que más contribuyen a la estabilidad del enlace no covalente anión $\cdots\pi$ no se puede descartar la influencia de las fuerzas dispersivas debido que aún persisten ciertas controversias en la literatura [36-38].

Al igual que la interacción catión $\cdots\pi$ la contribución electrostática al enlace anión $\cdots\pi$ resulta de la fuerza atractiva entre el anión y el momento cuadrupolar eléctrico del anillo. Si bien el momento cuadrupolar del benceno es negativo (distribución de carga negativa alargada

en la dirección del anión) dando lugar, en principio, a una interacción del tipo repulsiva, puede hacerse positivo sustituyendo el anillo aromático con grupos aceptores de electrones (electronegativos) favoreciendo la interacción anión $\cdots\pi$ (ver Esquema 1.1).

Por otro lado, la contribución a la energía por efectos de polarización de la nube electrónica π del anillo aromático con los aniones es importante y siempre es atractiva. Como consecuencia la contribución a la energía debido a los efectos de polarización puede compensar en ciertos (sistemas con pequeño momento cuadrupolar negativo) casos los efectos repulsivos electrostáticos entre el anión y la distribución cuadrupolar del anillo aromático.



Esquema 1.1: Representación esquemática de la interacción anión $\cdots\pi$ entre un anión y el momento cuadrupolar eléctrico de un anillo aromático (por ejemplo: C_6F_6).

La influencia que este contacto tiene en la aromaticidad de los areneos ha sido estudiada empleando orbitales moleculares (OM) calculados a partir de primeros principios [39,40]. Estos autores concluyeron que a diferencia de la interacción catión $\cdots\pi$ los orbitales atómicos del anión tienen una participación importante en los OM del complejo anión $\cdots\pi$.

Una característica importante de esta interacción es que a diferencia de la interacción catión $\cdots\pi$ el anión puede situarse desplazado del centro del anillo aromático debido a que la superficie de potencial posee un mínimo poco profundo sobre el centro del anillo [40].

1.5.1.7. Interacción Dipolo \cdots Cuadrupolo y Cuadrupolo \cdots Cuadrupolo

La interacción $\pi\cdots\pi$ también conocida como de apilamiento π (π -stacking) corresponde a una interacción entre anillos aromáticos y es clave para entender muchos procesos que ocurren en el área de química supramolecular. Por ejemplo, es la responsable de la sensación resbaladiza que el grafito posee al tacto y de sus propiedades lubricantes. Es frecuente observar esta interacción cuando los anillos que participan en el contacto presentan diferencias en la distribución de carga electrónica del anillo aromático (cierta deficiencia y exceso relativo de electrones de los anillos). Si bien los anillos aromáticos en contacto pueden disponerse de muchas formas posibles, se puede distinguir dos casos límites: a) Cara-Cara, cuando los anillos se ubican con las caras enfrentadas entre sí y b) Cara-Lado o disposición en T, cuando uno de ellos se dispone de lado, próximo a la cara del otro. Estrictamente hablando este último caso corresponde a una interacción PH débil del tipo C-H $\cdots\pi$ y origina que las moléculas se apilen formando una estructura tipo espiga o “*herringbone*”. Al respecto Gavezzotti [42,43] ha

estudiado las posibles formas en las que los hidrocarburos aromáticos planos pueden empaquetarse en el estado sólido. Moléculas geoméricamente similares se empaquetan formando el mismo motivo estructural por lo que solamente hay un pequeño número de posibles maneras de empaquetamiento: espigado (herringbone), sándwich-espigado, sándwich-espigado γ y sándwich-espigado β según sea la orientación de los planos moleculares en el cristal el cual determina el eje cristalográfico más corto de la estructura (ver Figura 1.5).

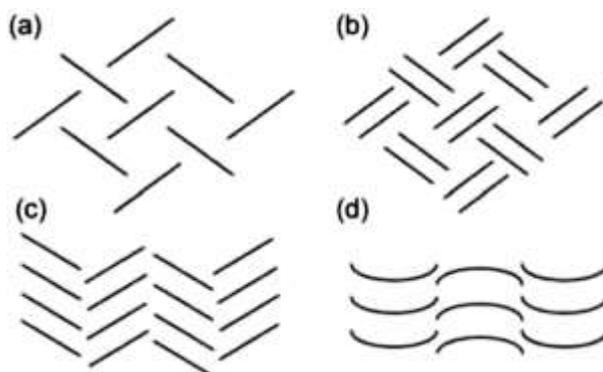


Figura 1.5: Representación esquemática según sea la orientación de los planos moleculares. (a) espigado (herringbone), (b) sandwich-espigado, (c) sandwich-espigado γ y (d) sandwich-espigado β [44].

Por otro lado, Hunter *et. al.* [45] notaron que los complejos formados por el hexafluorobenceno con el benceno y la serie de bencenos metilados [46] se empaquetan formando el mismo patrón estructural, como se muestra en la Figura 1.6.

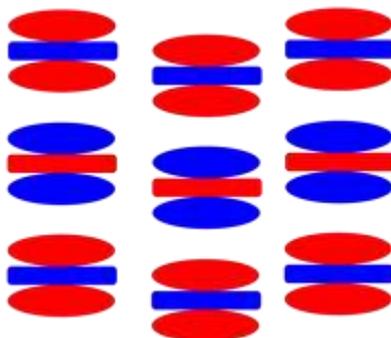


Figura 1.6: Representación esquemática del patrón estructural formado por complejos de hexafluorobenceno y el benceno [45].

A partir de esto concluyeron que las distintas formas en las que los anillos aromáticos se empaquetan pueden explicarse en términos de los momentos cuadrupolares exhibidos por las moléculas. Por ejemplo, el momento cuadrupolar de la molécula de benceno es grande y negativo ($-29 \times 10^{-40} \text{Cm}^2$) [28] mientras que la del hexafluorobenceno, debido a la electronegatividad del fluor, es grande y positiva ($31.7 \times 10^{-40} \text{Cm}^2$) [28]. Al respecto Gavezzotti [42] ha planteado que las distintas formas de empaquetarse de los anillos aromáticos pueden explicarse en términos de la habilidad de una dada molécula para establecer interacciones empleando los grupos C–C y C–H. Por un lado, las interacciones entre los enlaces

$\pi(\text{C}-\text{C})$ promueven la disposición paralela o empaquetamiento Cara-Cara (ubicados a la distancia de contacto de vdW), mientras que las interacciones formadas por los grupos C-H promueven el empaquetamiento Lado-Cara de los anillos aromáticos. A partir de esto Gavezzotti y Desiraju pudieron deducir un modelo predictivo de las estructuras que los anillos aromáticos pueden formar [47,48].

Pero al igual que ocurre con los PHs o en general con cualquier otra interacción no-covalente en el establecimiento de éste enlace intervienen, según corresponda, distintos mecanismos físicos (a) Interacción de vdW que corresponde a la suma de la energía de dispersión (fuerza de London) y repulsión (principio de exclusión de Pauli), (b) Interacción electrostática entre las distribuciones de cargas moleculares independiente del tiempo y sin perturbar por la presencia de la otra molécula, (c) Energía de inducción proveniente de la interacción entre la distribución de carga sin perturbar de una molécula con la carga inducida por la otra molécula y (d) Transferencia de carga, producida por la transferencia de carga electrónica entre un orbital o un par solitario ocupado y un orbital desocupado (por lo general “antibonding”).

Según Hunter *et. al.* [45] la principal diferencia entre las interacciones $\pi \cdots \pi$ y los PH radica en que en el primer caso la superficie en contacto de las moléculas es grande, por lo que la interacción se establece a través de varios puntos (por ende, la contribución a la interacción de la fuerza de vdW puede ser importante), mientras que en el segundo caso (PH) solamente existe un único punto de contacto. Por esto si bien los mismos mecanismos físicos que gobiernan las interacciones PH pueden utilizarse para entender las distintas interacciones tipo $\pi \cdots \pi$, éstas se establecen principalmente a través de varios puntos de contacto por lo que racionalizarlas en términos de simples reglas geométricas como en el caso de los PH es mucho más difícil.

1.5.1.8. Interacción Inductiva

Como se mencionó anteriormente se basa en la distorsión que sufre la nube electrónica de una dada molécula como consecuencia del campo eléctrico producido por moléculas próximas. La distorsión de la nube electrónica genera un momento dipolar inducido, el cual puede reforzar la interacción con las moléculas vecinas. El momento dipolar inducido puede expresarse en una primera aproximación (campo eléctrico de primer orden) en función del campo eléctrico externo

$$\vec{p}_{ind} = \alpha \vec{E} \quad (1.23)$$

Puesto que la energía de inducción se origina en la distorsión de la distribución de carga electrónica como respuesta a un campo eléctrico aplicado es siempre negativa para moléculas en sus estados electrónicos fundamentales. Los valores pueden ser calculados empleando las expresiones 1.10 y 1.13 desarrolladas anteriormente reemplazando el momento dipolar

permanente por el inducido. Además, aunque su contribución depende de los sistemas involucrados, este efecto siempre está presente y no es aditivo porque se ve afectado por la presencia de otras moléculas. La polarizabilidad molecular α es la tendencia de una molécula a ser polarizada, es decir, la facilidad con que se crea en ella un momento dipolar inducido (\vec{p}_{ind}) a causa de campos eléctricos externos (\vec{E}) producidos por moléculas vecinas. En general la polarizabilidad α puede representarse por medio de un tensor de 3×3 simétrico, de manera que posee únicamente seis componentes independientes. En el caso de moléculas esféricas la polarizabilidad α se reduce a una única constante mientras que para moléculas lineales a dos. El campo eléctrico externo modifica no solamente el momento dipolar eléctrico de la molécula, sino que también los de orden superior, pero al igual que en los momentos eléctricos permanentes, el término dipolar es el que más contribuye a la energía electrostática. Por lo que las contribuciones de orden superior se suelen despreciar.

1.5.2. INTERACCIONES ENTRÓPICAS

A distancias suficientemente grandes (como ocurre principalmente en líquidos o en fase gaseosa) las interacciones electrostáticas ión···dipolo y dipolo···dipolo son pequeñas comparada con la energía térmica kT , por lo que los dipolos eléctricos asociados a las moléculas pueden rotar libremente. Para estas separaciones si bien el promedio de las funciones $\cos\theta$ y $\sin\theta$, extendido a todas las orientaciones angulares, es cero el valor medio de la energía de interacción 1.10 y 1.13 tiene un valor distinto de cero. La energía promedio $U(r)$ puede calcularse a partir de las expresiones de la energía $U(r,\Omega)$ (ecs. 1.10 y 1.13) correspondiente a una orientación dada en el espacio considerando la distribución de Boltzman y usando el teorema de distribución del potencial [49].

$$e^{-\frac{U(r)}{kT}} = \langle e^{-\frac{U(r,\Omega)}{kT}} \rangle = \frac{\int e^{-\frac{U(r,\Omega)}{kT}} d\Omega}{\int d\Omega} \quad (1.24)$$

Donde $d\Omega = \sin\theta d\theta d\varphi$. Cuando la energía $U(r,\Omega)$ es menor que la energía térmica kT , la expresión anterior puede desarrollarse como:

$$1 - \frac{U(r)}{kT} + \dots = \langle 1 - \frac{U(r,\Omega)}{kT} + \frac{1}{2} \left(\frac{U(r,\Omega)}{kT} \right)^2 - \dots \rangle \quad (1.25)$$

$$U(r) = \langle U(r,\Omega) - \frac{1}{2} \frac{U(r,\Omega)^2}{kT} + \dots \rangle \quad (1.26)$$

Para una interacción ión···dipolo reemplazando la ec. 1.10 en la expresión anterior, considerando que $\langle \cos\theta \rangle = 0$, se obtiene:

$$U(r) = - \frac{q_1^2 p_2^2}{6(4\pi\epsilon)^2 kT r^4} \quad (1.27)$$

La cual es dependiente de la temperatura y es válida para distancias mayores que

$$kT > \frac{q_1 p_2}{4\pi\epsilon r^2} \Rightarrow r > \sqrt{\frac{q_1 p_2}{4\pi\epsilon kT}} \quad (1.28)$$

Considerando valores típicos de carga eléctrica (1.6×10^{-19} C) y momento dipolar (1.85 D) se ve que para distancias mayores a 2 Å la ecuación (1.27) reemplaza la ecuación (1.10), la cual decae con la distancia (r) mucho más rápidamente. Esto explica porque en solución, la capa más cercana de moléculas de agua solamente percibe el campo alrededor del ión.

De manera similar considerando el promedio de la interacción dipolo···dipolo sobre todas las orientaciones posibles, la cual incluye el promedio sobre los dos ángulos polares θ_1 y θ_2 y el ángulo azimutal ϕ . Se obtiene:

$$U(r) = -\frac{p_1^2 p_2^2}{3(4\pi\epsilon)^2 kT r^6} \quad (1.29)$$

Válida para

$$kT > \frac{p_1 p_2}{4\pi\epsilon r^3} \Rightarrow r > \sqrt[3]{\frac{p_1 p_2}{4\pi\epsilon kT}} \quad (1.30)$$

Considerando valores típicos del momento dipolar eléctrico (1.8 D) esta expresión se verifica aproximadamente para distancias mayores a 3.56 Å. Corresponde a una de las tres interacciones importantes que disminuye como la sexta potencia de la distancia y contribuye a la interacción de vdW entre átomos y moléculas. Desde un punto de vista termodinámico la energía de interacción ión···dipolo o dipolo···dipolo corresponden a la energía de Hemholtz $F(T, V)$ ya que esta interacción tiene lugar a volumen constante. La energía de Hemholtz se relaciona con la energía total del sistema considerando la relación termodinámica

$$F = U - TS = U + T \left(\frac{\partial F}{\partial T} \right)_V \quad (1.31)$$

Esta expresión permite ver que para obtener la energía de la interacción (F) es necesario sumar (o restar si $(\partial F/\partial T)_V$ es negativo) un término entrópico a la energía total del sistema. Para la interacción ion···dipolo y dipolo···dipolo la energía libre varía con la inversa de la temperatura $F = \frac{C}{T}$ por lo que el término entrópico puede expresarse como:

$$T \left(\frac{\partial F}{\partial T} \right)_V = -F \quad (1.32)$$

Por lo que:

$$F = U + T \left(\frac{\partial F}{\partial T} \right)_V = U - F \Rightarrow F = \frac{U}{2} \quad (1.33)$$

Resultando que la mitad de la energía disponible del sistema es consumida internamente y no se encuentra disponible para establecer la interacción. Aun cuando la interacción entre las moléculas de un soluto no dependa de la temperatura, los efectos entrópicos pueden ser importantes como consecuencia que la constante dieléctrica (ϵ) del solvente puede depender de la temperatura. Por ejemplo, para el caso de la energía de Coulomb entre dos iones, el término entrópico puede calcularse como:

$$F = \frac{q_1 q_2}{4\pi\epsilon r} \implies TS = -T \left(\frac{\partial F}{\partial T} \right)_V = F \left(\frac{T}{\epsilon} \frac{\partial \epsilon}{\partial T} \right) \quad (1.34)$$

Considerando que la energía para cargar un ión (llamada energía de Born) en un medio de constante dieléctrica ϵ contribuye a la entropía de la misma manera que la energía de Coulomb y considerando la contribución de las interacciones promediadas ión···dipolo y dipolo···dipolo junto con las del solvente, el término entrópico queda:

$$TS = F \left(1 + \frac{2T}{\epsilon} \frac{\partial \epsilon}{\partial T} \right) \quad (1.35)$$

Donde el primer término corresponde a las contribuciones entrópicas de la interacción entre las moléculas del soluto mientras que el segundo término a las moléculas del solvente. Para el caso del agua el término $\frac{\partial \epsilon}{\partial T}$ es negativo indicando que la interacción entre el soluto y el solvente disminuye la entropía del sistema. Esto se debe a la reducción en los grados de libertad de las moléculas de agua cuando el ión se solvata. Por otro lado, la interacción entre moléculas de soluto genera que la entropía aumente debido a que con la formación de la interacción entre las moléculas de soluto cierta cantidad de moléculas de agua quedan libres.

1.5.3. MECANO-CUÁNTICAS O QUÍMICAS:

El origen de todas las fuerzas estudiadas hasta ahora es relativamente fácil de comprender debido a que tienen una vinculación más o menos directa con las interacciones electrostáticas clásicas entre iones y dipolos. Ahora se introducirá una fuerza cuyo origen puede ser entendido a partir de argumentos mecánico cuántico.

1.5.3.1. Fuerza de Dispersión

También conocida como fuerza de London o fuerza dipolo-dipolo inducido puede ser calculada utilizando teoría de perturbaciones de segundo orden. A diferencia de las otras fuerzas estudiadas la fuerza de dispersión actúa siempre sin importar el estado de carga del sistema (átomo o molécula). Corresponde a la tercera clase de fuerzas, y tal vez la más importante, que contribuyen a la fuerza total de vdW. Constituye la base para entender muchos fenómenos físicos que ocurren en la naturaleza como la adhesión, tensión superficial, adsorción física, mojado, propiedades de gases, líquidos, films delgados, la estabilidad de los sólidos, floculación de partículas en líquidos y la estructura adoptada por distintas macromoléculas tales como proteínas y polímeros.

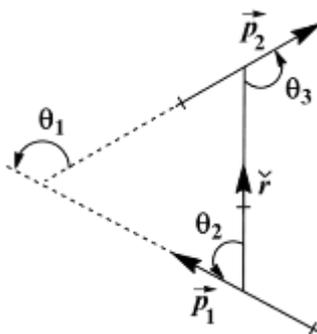
Para entender el origen de esta fuerza considerar el caso de los gases nobles y considerar una explicación clásica de este fenómeno. Es un hecho experimental que los gases nobles condensan por lo que necesariamente debe existir una fuerza de cohesión entre ellos. Se verá que el origen de esta fuerza de cohesión corresponde a las fuerzas de dispersión. Si se toma dos átomos de gas inerte separado una distancia R mucho mayor que el radio atómico y si la

distribución de carga electrónica de los átomos fuera rígida debido a la simetría esférica, la interacción entre los átomos sería nula en razón al apantallamiento electrostático del núcleo y por ende no habría interacción entre ellos, en contra de la evidencia experimental. Si bien el momento dipolar promedio de cada átomo es cero se puede pensar que debido a fluctuaciones de carga electrónica en un instante el momento dipolar atómico será \vec{p}_1 (ver Esquema 1.2). El campo eléctrico \vec{E} que genera sobre un segundo átomo cercano induce un momento dipolar eléctrico \vec{p}_2 determinado por la polarizabilidad atómica de éste.

$$\vec{p}_2 = \alpha \vec{E} \quad (1.36)$$

Estos dos átomos interactuarán entre sí por medio de una interacción dipolo-dipolo. La energía de esta interacción puede calcularse empleando la ecuación (1.37)

$$U(\vec{r}) = \frac{\vec{p}_1 \cdot \vec{p}_2 - 3(\vec{p}_1 \cdot \vec{r})(\vec{p}_2 \cdot \vec{r})}{4\pi\epsilon_0 r^3} \quad (1.37)$$



Esquema 1.2: Representación esquemática de una interacción dipolo-dipolo para el cálculo de la energía de interacción.

Considerando todas las orientaciones posibles para los dipolos \vec{p}_1 y \vec{p}_2 con el versor \hat{r} puede mostrarse que esta interacción es atractiva. A modo de ejemplo se considerará la situación en la que los dipolos se alinean en una dirección dada ($\vec{p}_1 \parallel \vec{p}_2 \parallel \vec{r}$). El campo eléctrico \vec{E} generado por el dipolo inducido del átomo 1 en el átomo 2 a lo largo del eje del dipolo ($\vec{p}_1 \parallel \vec{r}$) es:

$$E = \frac{3p_1 - p_1}{4\pi\epsilon_0 r^3} = \frac{p_1}{2\pi\epsilon_0 r^3} \quad (1.38)$$

El momento dipolar inducido en el átomo 2 será:

$$p_2 = \alpha E = \frac{\alpha p_1}{2\pi\epsilon_0 r^3} \quad (1.39)$$

La energía de interacción puede expresarse como:

$$U(r) = -\frac{p_1 p_2}{2\pi\epsilon_0 r^3} = -\frac{\alpha p_1^2}{(2\pi\epsilon_0)^2 r^6} \quad (1.40)$$

Considerando que $\alpha = 4\pi\epsilon_0 r_0^3$ y $p_1 \approx e r_0$ donde r_0 es el radio atómico ($\sim 10^{-10}$ m) la energía de interacción puede expresarse como:

$$U(r) \approx -\frac{e^2 r_0^5}{\pi \epsilon_0 r^6} \approx -\frac{9.20 \times 10^{-78}}{r^6} \quad (1.41)$$

Para distancias cercanas a los 4 Å (Kriptón)

$$U \sim 2.25 \times 10^{-21} J \Rightarrow T \sim \frac{U}{k} \sim 162 K \quad (1.42)$$

Cercana a la temperatura de fusión de un cristal de gas inerte.

1.5.3.2. Fuerza Estérica de Repulsión

A distancias interatómicas muy pequeñas, las nubes electrónicas de los átomos se solapan originándose una repulsión muy fuerte entre ellos. Esta fuerza que, en última instancia, determina cuán cerca los átomos se aproximan se la conoce como fuerza de repulsión de intercambio, de esferas duras (hard core) o estérica. Se caracterizan por actuar a distancias muy cortas, pero se incrementan abruptamente cuando la distancia entre los átomos se reduce. Al igual que la fuerza dispersiva esta fuerza es de naturaleza cuántica (química), desafortunadamente no tiene una dependencia simple con la distancia. Se han propuesto diferentes formas empíricas que cumplen con la propiedad requerida de incrementarse abruptamente cuando la distancia entre átomos se reduce. Las tres más conocidas son el potencial de esferas duras, la ley de potencias de la inversa de la distancia interatómica y la ley exponencial.

1.5.3.3. Fuerza de van der Waals

Esta interacción desempeña un rol fundamental en determinar la posición de equilibrio atómico del cristal. A distancias muy cortas la fuerza de repulsión debe ser mayor que la fuerza dispersiva de atracción. Si se considera la ley de potencias con la inversa en la distancia interatómica y si se elige la potencia 12 (como usualmente se usa) el potencial entre átomos o moléculas puede representarse por:

$$U(r) = -\frac{A}{r^6} + \frac{B}{r^{12}} \quad (1.43)$$

Donde A y B son constantes positivas. Esta expresión puede ponerse de manera más simétrica en términos de parámetros representativos de la interacción

$$U(r) = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right] \quad (1.44)$$

Donde $\sigma = (B/A)^{1/6}$ y $\epsilon = A^2/4B$. Esta expresión se la conoce con el nombre de potencial 6-12 de Lennard-Jones. No hay razones físicas para elegir el exponente 12 del término repulsivo. Se lo elige así por razones de simplicidad analítica, por el requerimiento que sea mayor que 6 y porque con dicho valor se describe adecuadamente esta interacción. En la Figura 1.7 se muestra la forma del potencial de Lennard-Jones y la interpretación física de los parámetros σ y ϵ .

En la Figura 1.7 se puede observar que ϵ corresponde a la profundidad del pozo en la posición de equilibrio y por lo tanto mide el grado de atracción entre los átomos, mientras que σ corresponde a la distancia por debajo de la cual los efectos repulsivos son importantes por lo que puede relacionarse con el radio atómico.

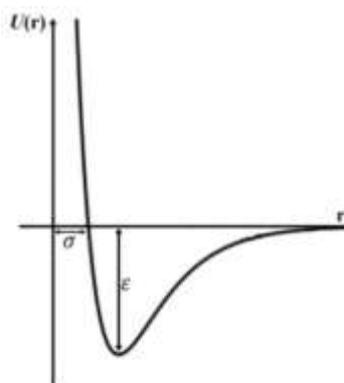


Figura 1.7: Potencial de Lennard-Jones, $U(r)$, de una interacción molecular sobre la distancia r entre las moléculas. La distancia $r = \sigma$ es la distancia más corta entre las moléculas [50].

1.5.3.4. Interacciones de Capa Cerrada

Se sabe que los átomos pueden interactuar fuertemente entre sí cuando sus capas electrónicas externas no están completamente llenas. En este enlace dos electrones provenientes de un par de átomos vecinos son compartidos formando lo que se conoce como enlace covalente. Por otro lado, los iones si bien poseen capas llenas, por tener una carga neta distinta de cero pueden establecer interacciones de tipo atractiva y repulsiva. Sin embargo, no es esperable que átomos neutros con sus capas llenas interactúen apreciablemente, sin embargo, en algunos casos éstos pueden interactuar apreciablemente. Esta interacción es conocida como interacción de capa cerrada e incluye las llamadas interacciones de enlace secundario (secondary bonding interactions [51]), metalofílicas [52] y las llamadas enlaces halógeno [53].

Las interacciones de capa cerrada similar a la fuerza de dispersión se originan en los efectos de correlación electrónica incrementada por los efectos relativistas de los elementos pesados como en el caso del oro (llamadas interacciones aureofílicas). Por esto, las interacciones de capa cerrada son más significativa en los metales más pesados que poseen una configuración electrónica entre d^8 a $d^{10}s^2$.

En las interacciones aureofílicas, las distancias $\text{Au}\cdots\text{Au}$ se encuentran en el rango de 2.8 a 3.0 Å, algo más cortas que las correspondientes a Ag(I) como consecuencia de los efectos relativistas. Los electrones del átomo de Au se mueven en sus orbitas muy rápido, a velocidades próximas a la velocidad de la luz. Por lo que la masa del electrón se incrementa respecto de su masa en reposo, causando que el radio de la órbita electrónica disminuya y por ende también el radio atómico.

Los enlaces de halógenos del tipo $D \cdots X-C$ donde D es un donador y X es un aceptor halógeno de pares electrónicos poseen una geometría lineal ($160^\circ-180^\circ$) con la distancia $D \cdots X$ menor que la suma de los radios de van der Waals (rvdW) de D y X. La geometría de este enlace depende de la deformación asimétrica de la carga electrónica alrededor del Hal, debido a que tiende a contraerse en la dirección del enlace y expandirse en la dirección ecuatorial al enlace covalente. Similar a las interacciones aureofílicas, en las interacciones halógeno se observa que la distancia de enlace $D \cdots X$ decrece con el tamaño del átomo ($I > Br > Cl \gg F$). Uno de los ejemplos mejor conocido de este tipo de enlaces corresponde a la interacción $I^- \cdots I_2$ encontrada en el ión I_3^- (48 kcal/mol).

Las interacciones de enlace secundario (secondary bonding) llamadas así por Alcock en 1972 [54] son interacciones de capa cerrada del tipo $X-A \cdots X'$ en el que X normalmente corresponde a un Hal o un elemento calcogenuro y A es un átomo pesado multivalente como Hg, Tl, Sn, Pb, Sb, Bi, Se o Te en vez de un H (como ocurre en un PH). En esta interacción el enlace $X-A$ es covalente mientras que $A \cdots X'$ corresponde a una interacción de capa cerrada en el que un par solitario no enlazante del átomo X' dona electrones a un orbital anti-enlazante (antibonding) $\sigma^*(X-A)$, ver Figura 1.8.

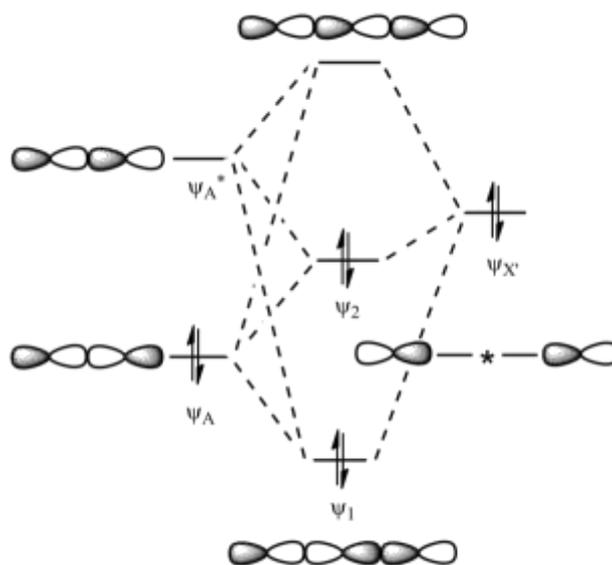


Figura 1.8: Orbital molecular de enlaces secundarios e interacciones relacionadas mostrando la interacción $n \rightarrow \sigma^*$ [55].

Bibliografía

- [1] Edward, R. T. & Jagadese, J. V. (2006). *Frontiers in Cristal Engineering*. Jhon Wiley & Sons.
- [2] Rodríguez-Martín, Y.; Hernández-Molina, M.; Delgado, F. S.; Pasán, J.; Ruiz-Pérez, C.; Sanchez, J.; Lloret, F. & Julve, M. (2002). *CrystEngComm*, **4**, 522-535.
- [3] Hobza, P. & Müller-Dethlefs, K. (2010). *Non-covalent Interactions Theory and Experiment*. RSC publishing.
- [4] Desiraju, G. R. (1996). *The Crystal as a Supramolecular Entity Perspectives in Supramolecular Chemistry* (Vol. 2). Jhon Wiley Sons.
- [5] Kumar, V.; Begum, N. & Venkatesan, K. (1993). *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 463-467.
- [6] Desiraju, G. & Parthasarathy, R. (1989). *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8725-8726.
- [7] Steiner, T. (1997). *Chem. Commun.*, 727-734.
- [8] Steiner, T. (1996). *Cryst. Rev.*, **6**, 1-57.
- [9] Desiraju, G. R. (1991). *Acc. Chem. Res.*, **24**, 290-296.
- [10] Taylor, R. & Kennard, O. (1982). *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5063-5070.
- [11] Amabilino, D. B.; Stoddart, J. F. & Williams, D. J. (1994). *Chem. Mater.*, **6**, 1159-1167.
- [12] Lehn, J. M. (1990). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **29**, 1304-1319.
- [13] Dunitz, J. D. (1991). *Pure Appl. Chem.*, **63**, 177-185.
- [14] Allen, F. H. (2002). *Acta Cryst.* **B58**, 380-388.
- [15] Maçal, C.C.; Castello, J. & Novoa, J. J. (2014). *CrystEngComm*, **16**, 8232-8242.
- [16] Hathwar, V. R.; Roopan, S. M.; Subashini, R.; Khan, F. N. & Row, T. N. (2010). *J. Chem. Sci.*, **122(5)**, 677-685.
- [17] Arunan, E.; Desiraju, G. R.; Klein, R. A.; Sadlej, J.; Scheiner, S.; Alkorta, I.; Clary, D. C.; Crabtree, R. H.; Dannenberg, J. J.; Hobza, P.; Kjaergaard, H. G.; Legon, A. C.; Mennucci, B. & Nesbitt, D. J. (2011). *Pure Appl. Chem.*, **83(8)**, 1637-1641.
- [18] Arunan, E.; Desiraju, G. R.; Klein, R. A.; Sadlej, J.; Scheiner, S.; Alkorta, I.; Clary, D. C.; Crabtree, R. H.; Dannenberg, J. J.; Hobza, P.; Kjaergaard, H. G.; Legon, A. C.; Mennucci, B. & Nesbitt, D. J. (2011). *Pure Appl. Chem.*, **83(8)**, 1619-1636.
- [19] Feynman, R. P. (1939). *Phys. Rev.*, **56**, 340-343.
- [20] Buckingham, A. D.; Claverie, P.; Rein, R. & Schuster, P. (1978). *Intermolecular Interactions: From Diatomics to Biopolymers*; Pullman, B. Chichester, UK: John Wiley & Sons.
- [21] Maitland, G. C.; Rigby, M.; Smith, E. B. & Whakeham. W. A. (1987). *Intermolecular Forces: Their Origin and Determination*. UK: Clarendon Press: Oxford.
- [22] Stone, A. J. (2000). *The Theory of Intermolecular Forces*. UK: Calrndon Press: Oxford.
- [23] Coulson, C. A. (1957). *Research*, **10**, 149.
- [24] Israelachvili, J. N. (2011). *Intermolecular and Surface Forces*. USA: Academic Press: San Diego (California).
- [25] <http://www5.uva.es/emag/proyectoEMAG/html/dipolos/introduccion.html>.
- [26] Ilya G. Kaplan (2006). *Intermolecular Interactions: Physical Picture, Computational Methods and Model Potentials*, John Wiley & Sons Ltd,
- [27] Desiraju, G. R. & Steiner, T. (1999). *The Weak Hydrogen Bond: In Structural Chemistry and Biology, IUCr Monographs on Crystallography* (Vol. 9). Oxford University Press/International Union of Crystallography.

- [28] Battaglia, M. R.; Buckingham, A. D. & Williams, J. H. (1981). *Chem. Phys. Lett.*, **78(3)**, 421-423.
- [29] Rosselló, C. G. (2006). Tesis Doctoral: *Estudio Teórico de las Interacciones entre Aniones y Sistemas π* . Palma de Mallorca.
- [30] Sánchez, P. L. (2013). Tesis Doctoral: *Estudio de las interacciones supramoleculares mediante el programa mercury y la base de datos cristalográfica de cambridge*. Cartagena.
- [31] Ma, J. C. & Dougherty, D. A. (1997). *Chem. Rev.*, **97**, 1303-1324.
- [32] Guo, B. C.; Purnell, J. W. & Castleman Jr., A. W. (1990). *Chem. Phys. Lett.*, **168**, 155-160.
- [33] Cubero, E.; Luque, F. J. & Orozco, M. (1998). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 5976-5980.
- [34] Quiñonero, D.; Garau, C.; Rotger, C.; Frontera, A.; Ballester, P.; Costa, A. & Deyá, P. M. (2002). *Angew. Chem.*, **41**, 3389-3392.
- [35] Schneider, H. J. (2009). *Angew. Chem.*, **48**, 3924-3977.
- [36] Frontera, A.; Gamez, P.; Mascal, M.; Mooibroek, T. J. & Reedijk, J. (2011). *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 9564-9583.
- [37] Mandado, M.; Hermida-Ramón, J. M. & Estévez, C. M. (2008). *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, **854**, 1-9.
- [38] Mascal, M.; Armstrong, A. & Bartberger, M. D. (2002). *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 6274-6276.
- [39] Garau, C.; Frontera, A.; Quiñonero, D.; Ballester, P.; Costa, A. & Deyá, P. M. (2004). *Chem. Phys. Lett.*, **399**, 220-225.
- [40] Garau, C.; Frontera, A.; Quiñonero, D.; Ballester, P.; Costa, A. & Deyá, P. M. (2004). *J. Phys. Chem.* **A108**, 9423-9427.
- [41] Estarellas, C.; Bauzá, A.; Frontera, A.; Quiñonero, D. & Deyá, P. M. (2011). *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **13**, 5696-5702.
- [42] Gavezzotti, A. (1989). *Chem. Phys. Lett.*, **161(1)**, 67-72.
- [43] Gavezzotti, A. & Desiraju, G. R. (1988). *Acta Crystallogr. Sect.*, **B44**, 427-434.
- [44] Tiekink, E. R. & Zuckerman-Schpector, J. (2012). *The Importance of Pi-interactions in crystal Engineering: Frontiers in Crystal Engineering*. United Kingdom: Jhon Wiley & Sons Ltd.
- [45] Hunter, C. A.; Lawson, K. R.; Perkins, J. & Urch, C. J. (2001). *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, 651-669.
- [46] Dahl, T. (1975). *Acta Chem. Scan. Ser.*, **A29**, 170-174.
- [47] Desiraju, G. R. & Gavezzotti, A. (1989a). *Acta Crystallogr. Sect.*, **B45**, 473-482.
- [48] Desiraju, G. R. & Gavezzotti, A. (1989b). *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 621-623.
- [49] Landau, L. D. & Lifshitz, E. M. (1980). *Statistical Physics*. Oxford: Pergamon.
- [50] <https://encyclopedia2.thefreedictionary.com/Molecular+Interaction>.
- [51] Alcock, N. W. & Countryman, R. M. (1977). *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 217-219.
- [52] Laguna, A.; Fernández, E. J. & López-de-Luzuriaga, J. M. (2004). 'Aurophilic interactions', in *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*. Vol. 1. New York, 82-87.
- [53] Metrangolo, P. & Resnati, G. (2004). 'Halogen bonding', in *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*; Atwood, J. L.; Steed, J. W. (Vol. 1). eds. Marcel Dekker: New York, 628-635.
- [54] Alcock, N. W. (1972). *Secondary bonding to nonmetallic elements*. Adv. Inorg. Chem. Radiochem., **15**, 1-58.
- [55] Steed, J. A.; Atwood, J. L. (2009). *Supramolecular Chemistry*. Second Edition. John Wiley & Sons, Ltd. United Kingdom.

Capítulo 2

Rol de las Interacciones Puente de Hidrógeno y Puente de Halógeno en el Empaquetamiento Cristalino. Formación de Motivos Estructurales.

Introducción

De todas las interacciones intermoleculares discutidas en el Capítulo 1, los Puente de Hidrógeno (PH) son particularmente relevantes porque tanto en *Química supramolecular* como en *Ingeniería de Cristales* son conocidas por ser una de las interacciones intermoleculares que más influyen en la manera que las moléculas se agregan y determinan la estructura de mínima energía. Por otro lado, los sistemas seleccionados para su estudio corresponden a derivados del ciclohexano con grupos capaces de establecer interacciones intermoleculares del tipo PHs o $X \cdots Y$, donde X especifica un átomo halógeno (Hal) e Y puede ser un Hal o un átomo electronegativo (El). Por lo que en este capítulo se presentaran algunas de las principales características de estas interacciones no covalentes como así también los motivos estructurales resultantes de estas.

El concepto de PH fue introducido por primera vez por L. Pauling en 1935 [1] para describir interacciones entre átomos fuertemente electronegativos como el oxígeno o nitrógeno, mediados por medio de un átomo de hidrógeno (H). Desde entonces este concepto se ha ampliado notoriamente incluyendo interacciones más débiles, no convencionales, que si bien poseen algún carácter electrostático son esencialmente dispersivas. De esta manera, como se verá más adelante, el término PH se aplica a una amplia variedad de interacciones no covalentes que van desde las 20 kcal/mol (aunque existe casos significativamente más fuertes) hasta las más débiles de unas pocas kcal/mol, indistinguible de las interacciones de van der Waals (vdW). En el estado sólido o en los sistemas supramoleculares en general, las interacciones intermoleculares fuertes y débiles actúan a menudo coordinadamente y en muchos casos, a partir de un examen de la estructura cristalina no queda claro cuál de estas interacciones es relevante para definir la estructura de equilibrio observada. Esto es particularmente evidente en la estructura tipo "cyclamer" formada por la ciclohexanediona y el benceno en una relación 6:1, elegida como portada en la revista CrystEngComm (de la Royal Society of Chemistry, Reino Unido, 1999). Esta estructura se encuentra estabilizada no solo por PHs fuertes del tipo $O-H \cdots O=C$ muy cortos ($O \cdots O = 2.579 \text{ \AA}$), sino también por interacciones muy largas de C-

$\text{H}\cdots\text{O}$ de 3.00 Å (en los que los enlaces C–H apuntan directamente al par solitario del átomo de oxígeno de la cetona) debido a que la estructura tipo ciclo-6-mero (que involucra seis moléculas de ciclohexadiona) solo puede formarse en presencia de la molécula de benceno, ver Figura 2.1 [2].

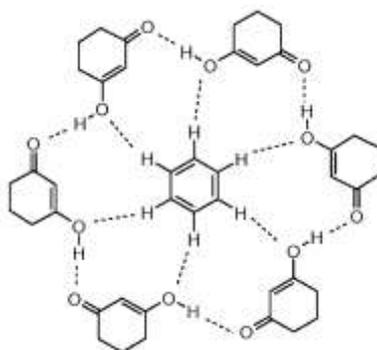


Figura 2.1: Estructura tipo ciclo-6-mero formada por PH fuertes O–H \cdots O y débiles C–H \cdots O entre la molécula de ciclohexadiona y las de benceno [2].

2.1 Puente de Hidrógeno (PH)

Uno de los conceptos más importantes desarrollados en química y física es el PH [3,4]. El nombre PH (en inglés *hydrogen bonding*), caracterizado por X–H \cdots Y donde X (por lo general electronegativo) e Y especifican átomos donores y aceptores de H (portadores de pares solitarios electrónicos, enlaces π , etc.) respectivamente, suele denominarse a un conjunto vasto de interacciones atractivas mediadas por el H con propiedades específicas de gran importancia en la determinación de la conformación adoptada por las moléculas, la forma en que éstas se nuclean como así también el tipo de función que los distintos sistemas químicos exhiben (desde sistemas inorgánicos hasta biológicos). Se puede considerar a la interacción PH como un subconjunto de las interacciones de tres centros (átomos) y cuatro electrones (3c-4e) [5-7]. En términos modernos el concepto de PH involucra un amplio grupo de fenómenos físicos con límites algo difuso por lo que muchas veces suele confundírsele con algún otro tipo de interacción. En materia condensada se puede encontrar diferentes tipos de PH de los cuales mucho de ellos son los llamados no convencionales como los del tipo C–H \cdots O por ser en los últimos años considerados dentro de esta clasificación. Su importancia radica en que es una interacción capaz de asociar moléculas a temperatura ambiente y lo suficientemente direccional como para que esta asociación sea direccionalmente específica (promoviendo lo que en química supramolecular se conoce como reconocimiento molecular y auto ensamblado). Sin embargo, dependiendo de la naturaleza de X e Y, puede ser lo suficientemente débil como para permitir no solo pequeños reajustes moleculares (cambios en la orientación relativa de las moléculas semejante al comportamiento de las interacciones de vdW) sino también determinar la diferenciación de éstas. Al respecto se puede encontrar PHs de distinta naturaleza con diferente grado de contribución electrostática, covalente (transferencia de carga) y dispersiva en

los cuales la energía de disociación puede diferir en más de dos órdenes de magnitud (desde 0.2 hasta 40 kcal/mol). Se puede decir que, las interacciones más fuertes PH son más fuertes que las interacciones covalentes más débiles, mientras que las interacciones PH más débiles son del orden de las interacciones de vdW. Es decir, la energía de los PH corresponde a valores intermedios entre enlaces fuertes y débiles y posibilita que algunos de ellos puedan formarse o romperse fácilmente a temperatura ambiente. Esta propiedad es la que convierte a los PH en una interacción única, de gran importancia en Química Supramolecular e Ingeniería de Cristales [8]. También se puede encontrar una región de PHs que limita con las interacciones puramente iónicas ($X^+ \cdots Y^-$) y con las $\text{catión} \cdots \pi$. Esto ha llevado a Desiraju [9] a denominarlas interacciones *camaleónicas*. Al respecto se puede decir que todos los PHs pueden ser considerados como una reacción insipiente de transferencia protónica y en algunos PH fuertes se puede considerar que esta reacción se encuentra en un estado muy avanzado. Así un punto de vista exclusivamente electrostático de los PHs, es una visión muy simplista de la naturaleza de esta interacción y falla en explicar adecuadamente la geometría de los PHs observada en muchos casos como la $\text{O}-\text{H} \cdots \text{O}$ en el hielo y el $\text{F}-\text{H} \cdots \text{F}$ en el hidróxido de fluor.

Por todo lo expuesto la definición de PH debe ser lo suficientemente general como para incluir todas las posibles situaciones que se pueda encontrar.

2.1.1 Definición de Puente de Hidrógeno

En términos generales se puede decir que un PH es una interacción atractiva en la que intervienen varios átomos, representada por $\text{X}-\text{H} \cdots \text{Y}-\text{Z}$, en la que un átomo electropositivo, H, intercede de alguna manera entre dos átomos electronegativos X e Y manteniéndolos unidos. Por supuesto, debido a la gran diversidad de interacciones que comprenden este requisito, se necesita una definición de PH lo más general y flexible posible que rescate aquellas características esenciales desechando las que no lo son. De esta manera se desea incluir en una única definición situaciones con distinto grado de complejidad y composición química que tengan en cuenta las interacciones PHs fuertes y débiles como así también las interacciones intra e intermoleculares. Al respecto se puede encontrar un gran número de publicaciones científicas que abordan esta problemática haciendo hincapié en diferentes características de los PHs. Sin embargo, como fue planteado por Gilli *et al.* [7] todas las definiciones pueden ser clasificadas de acuerdo a si éstas hacen referencia a características puramente empíricas o teóricas sobre los enlaces químicos.

Si bien el primero en utilizar la expresión *enlace de hidrógeno* (hydrogen bond) también conocida como *puente de hidrógeno* fue L. Pauling en 1939 en su libro “*The nature of the chemical bond*” [10] se puede decir que la primera definición de PH basada en conceptos teóricos fue propuesta por Latimer y Rodebush [5]. Posteriormente en 1971, con el desarrollo

de la teoría del enlace propuesta inicialmente por Lewis en 1923 y conocida posteriormente como teoría de valencia (VB) (Pauling [10-12], Coulson [13], McWeeny [14]), Vinogradov y Linnell [6] presentaron una versión mejorada de PH. *Un puente de hidrógeno o enlace de hidrógeno se produce entre un grupo donador de hidrógenos X-H y un grupo proton aceptor Y, donde X corresponde a un átomo electronegativo O, N, S, Hal (F, Cl, Br, I) o C y el grupo aceptor corresponde a un par solitario electrónico de un átomo electronegativo o un enlace π de un enlace múltiple (enlace no saturado). En general, un PH puede ser caracterizado por un protón compartido entre dos pares solitarios electrónicos.*

Por otro lado, una de las primeras definiciones modernas expresada con un espíritu empírico por medio de dos puntos fue dada por Pimentel y McClellan en 1960 [3]: 1) *Existe evidencia que se forma un enlace.* 2) *Existe evidencia que este enlace involucra un átomo de hidrógeno enlazado covalentemente a otro átomo.*

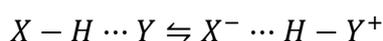
Según los autores la necesidad de separar la definición en dos puntos surge del hecho que existen muchas medidas físicas que aportan información sobre el punto 1) pero pocas del 2), siendo esta una característica distintiva de una interacción tipo PH respecto de otras interacciones atractivas. Se puede ver que esta definición claramente no hace hincapié sobre la naturaleza química de los grupos intervinientes como son su polaridad y carga atómica, como lo requería la concepción puramente teórica de L. Pauling o Vinogradov y Linnell y la creencia general de los científicos en esa época. También se puede ver que fue una definición avanzada para la época porque incluyó grupos químicos que tradicionalmente se creía no participaban en interacciones PH como son los grupos donores de hidrógeno C-H, P-H y As-H como así también aceptores del tipo π . A estas interacciones se las conoce con el nombre de interacciones no-convencionales, en contraposición con las interacciones formadas por los átomos más electronegativos N y O, denominadas convencionales y cuyas propiedades se conocían muy bien por aquella época. Tampoco menciona ningún requerimiento geométrico que las interacciones PH deban cumplir, excepto que el H deba participar de alguna manera de la interacción.

Esta definición se basa en el concepto de enlace (un concepto esencial en química, ¡aunque muchas veces controversial!) y el requerimiento fundamental es la existencia de evidencia acerca del enlace. Lamentablemente los métodos experimentales disponibles que pueden dar cuenta de esta característica son limitados. En el caso de los sólidos cristalinos utilizando técnicas de difracción de rayos X es relativamente directo ver si existe un H involucrado en dicha interacción, aunque resulta mucho más difícil de aseverar si dicho contacto representa una interacción. Otro punto conflictivo en dicha definición es que involucra interacciones que claramente se desearía que no estén incluidas como son las interacciones vdW y las agósticas. Estas últimas corresponden a interacciones de tres centros y dos electrones en la que los electrones del grupo X-H son donados a un centro deficiente de electrones. En

esta interacción el grupo X–H no apunta hacia el centro deficiente de electrones, sino que se ubica transversalmente a éste. Si bien Steiner y Saenger en 1993 [15] presentaron una definición más simple de PH como *cualquier interacción cohesiva X–H···Y en la que el átomo de H posee una carga positiva y el átomo Y una carga negativa (parcial o total), y donde el átomo X es más negativo que H*. La cual sugiere que los efectos electrónicos globales de la molécula son importantes en la determinación de la interacción X–H···Y [15], Steiner en el 2002 [16] sugirió modificar el segundo punto de la definición de Pimentel y McClellan con el requerimiento que el grupo X–H actúe como donador de protones (interacciones PHs) y no de electrones (interacciones agósticas).

La nueva definición expresada por Steiner dice que una interacción X–H···Y puede ser considerada “puente de hidrógeno” si: 1) *la interacción constituye un enlace local, y 2) si el grupo X–H actúa como un donador de protón para el átomo Y*.

La definición de Steiner tiene la ventaja de relacionar la propiedad ácido/base de los grupos X–H e Y respectivamente, sugiriendo que un PH puede ser considerado como una reacción incipiente (en estado congelado) de transferencia protónica del grupo X–H al Y.



Este concepto dinámico acerca de la transferencia protónica está íntimamente ligado al concepto de fortaleza del PH y puede ser considerado complementario al de interacción electrostática.

Por otro lado, la segunda condición excluye las interacciones vdW, las agósticas, las llamadas interacciones PH inversas y las B–H–B observadas en el diborano (B₂H₆) que corresponden a una interacción entre tres átomos (o centros) y dos electrones (3c-2e) e incluye las interacciones que involucran átomos de la misma especie, llamadas interacciones PH simétricos como X–H–X.

Como consecuencia de esta controversia en el 2005 la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) encargó a un grupo de científicos destacados [17,18] la tarea de presentar una nueva definición que contenga los principales conceptos acerca de los PHs, desarrollados principalmente a lo largo del siglo 20. La nueva definición (que estuvo lista recién a mediados del 2009 y es bastante extensa, comprende unas pocas hojas) abarca criterios teóricos y experimentales, y consiste de un preámbulo, una lista de criterios, características y notas al pie de página.

La IUPAC define a los PHs como *cualquier interacción atractiva entre un átomo de hidrógeno de una molécula o un fragmento molecular X–H en la que X es más electronegativo que H, y un átomo o un grupo de átomos Y–Z en la misma o una molécula diferente, en el que hay evidencia de la formación de enlace. Un PH típico puede ser representado como X–H···Y–Z, donde los tres puntos denotan el enlace. X–H representa el donador del PH. El aceptor puede ser un átomo o un anión Y, un fragmento o una molécula Y–Z, donde Y está enlazado a Z. En*

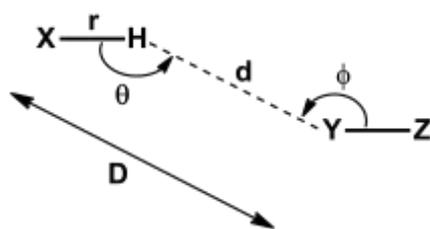
algunos casos, X e Y son el mismo. En los casos más específicos, X e Y son los mismos y las distancias $X-H$ e $Y-H$ son las mismas dando como resultado PHs simétricos. En cualquier caso, el aceptor es una región rica en electrones tal como un par solitario de Y o un enlace π de $Y-Z$.

Dada la naturaleza mixta de los PHs (electrostática, inductiva (polarización y transferencia de carga), dispersiva y repulsiva de intercambio) se puede concluir que para caracterizarlos de manera confiable, es necesario tener en cuenta tanto criterios geométricos como energéticos.

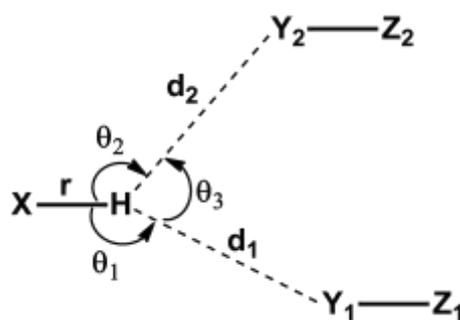
2.1.2 Caracterización de Puentes de Hidrógeno

Como se mencionara, las interacciones PHs son una clase de interacciones formadas por un átomo o grupo donador de H que se identificarán como $X-H$ y un átomo o grupo aceptor de H identificado por $Y-Z$, por lo que pueden describirse como $X-H\cdots Y-Z$ empleando cuatro parámetros, mostrados en el Esquema 2.1, las distancias $X-H$ (r), $X\cdots Y$ (D) y $H\cdots Y$ (d) y el ángulo $X-H\cdots Y$ (θ). Estos parámetros no son todos independientes por lo que es normal caracterizar al PH empleando solamente los tres valores r , d y θ . Dependiendo del PH a veces conviene definir un quinto parámetro que permite determinar el ángulo en el aceptor de hidrógenos $H\cdots Y-Z$ (ϕ). En aquellos casos en los que se desea realizar una descripción completa de los PHs es necesario definir además el ángulo de torsión $X-H\cdots Y-Z$ (τ). En los casos en el que el aceptor se encuentra conformado por varios átomos (corresponde a un grupo) es necesario definir un punto espacial representativo de la posición de éste. Por ejemplo, si se trata de un enlace doble o triple se puede elegir el centro del enlace mientras que si es un fenilo se selecciona el centro del anillo.

En los casos en el que el grupo $X-H$ se encuentre enlazado a varios aceptores Y_1, Y_2 , etc. o recíprocamente, haya varios grupos donores de hidrógeno X_1-H_1, X_2-H_2 , etc. enlazados a un solo aceptor de H $Y-Z$, se los denomina PHs bifurcados, trifurcados, etc. en el donador o en el aceptor, respectivamente. Los PHs bifurcados se caracterizan por medio de los parámetros $r, d_1, d_2, \theta_1, \theta_2$ y θ_3 como muestra el Esquema 2.2. La desviación de la posición del H respecto del plano formado por los tres átomos puede caracterizarse por $\theta_1 + \theta_2 + \theta_3$ [19 y referencias a partir de esta].



Esquema 2.1: En el esquema se muestran los tres parámetros geométricos D , d y θ más importantes que caracterizan a las interacciones PHs $X-H\cdots O$ [19].



Esquema 2.2: En el esquema se muestra los parámetros geométricos r , d_1 , d_2 , θ_1 , θ_2 y θ_3 que caracterizan a los PHs bifurcados en el donador [19].

La variación de la energía de interacción en un PH en función de la distancia d se muestra en la Figura 2.2.

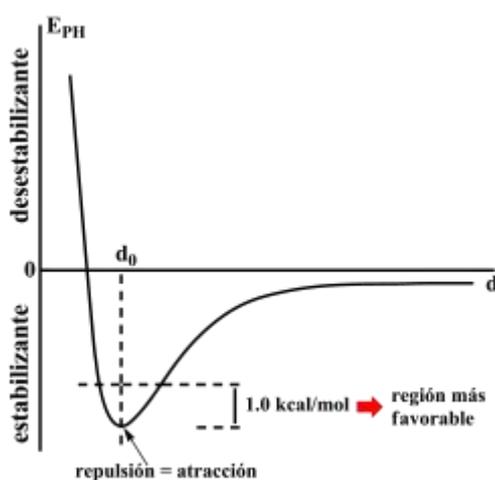


Figura 2.2: Energía de interacción de un PH (E_{PH}) como función de la distancia d [19].

Del gráfico se desprende que la energía alcanza su mínimo valor a la distancia de equilibrio d_0 . Para distancias mayores y para algunas más cortas próximas a d_0 , la energía siempre es negativa y la interacción es estabilizante. Solamente para distancias mucho más cortas que d_0 , la energía se hace positiva y la interacción desestabilizante. En el estado cristalino se puede pensar que la disposición molecular de equilibrio es el resultado de la competencia de todas las fuerzas actuando simultáneamente. Esto provoca que el valor de la distancia d observada en el estado cristalino es diferente a d_0 . En el caso de las interacciones fuertes, como las $O-H \cdots O$ y $N-H \cdots O$, el pozo de potencial es relativamente angosto y profundo (la constante de fuerza, proporcional a la derivada segunda de la energía, es grande), por lo que se puede esperar pequeños apartamientos respecto de la posición de equilibrio. Por otro lado, en el caso de las interacciones débiles el pozo de potencial es poco profundo y varía muy poco con la distancia d (constante de fuerza pequeña), por lo que apartamientos apreciables respecto de d_0 son esperables [19].

2.1.3 Clasificación de Puentes de Hidrógeno

Según se vio bajo el concepto PHs se hace referencia a un conjunto de interacciones de naturaleza muy diversas, por lo que es posible encontrar un continuo de energías PHs comprendidas en el rango entre -0.5 a -40 kcal/mol. Motivo por el que cualquier criterio que se adopte para clasificarlos conlleva siempre cierta subjetividad y ciertas ambigüedades según el criterio que se adopte. Una primera clasificación agrupa a los PHs en interacciones convencionales y no-convencionales para distinguir aquellas interacciones PH tradicionales formadas por la interacción de los grupos N–H, O–H, Hal–H y posiblemente S–H con los aceptores formados por los mismos grupos en diferente estado de hibridación de aquellas formadas con los grupos C–H, P–H, Si–H y aceptores como enlaces π (correspondiente a un enlace doble, triple o un fenilo), etc. Sin embargo esta clasificación es bastante ambigua porque pueden existir PHs fuertes no convencionales y recíprocamente interacciones débiles convencionales. Por lo que usando criterios bastantes más generales y flexibles basados en aspectos energéticos (E_0), fenomenológicos (a partir de las distancias o la variación del vector número de onda (k) IR), y operacionales (efectos en el empaquetamiento, naturaleza de la interacción, etc.) Desiraju y Steiner [19] las han clasificado, de manera similar a la realizada por Jeffrey y Saenger [20], en interacciones débiles, fuertes y muy fuertes, como se muestra en la Tabla 2.1.

Tabla 2.1: Clasificación de los PHs según su contribución a la estructura [19].

	Débil	Fuerte	Muy Fuerte
Energía de enlace (kcal/mol)	< 4	4 – 15	15 – 40
Variación relativa de k en IR	< 5%	5 – 25%	25%
Longitud de enlace	$H \cdots Y \gg X-H$	$H \cdots Y > X-H$	$H-Y \approx X-H$
Alargamiento de X–H (Å)	< 0.01	0.01 – 0.05	0.05 – 0.2
Distancia X···Y (Å)	3.0 – 4.0	2.5 – 3.2	2.2 – 2.5
Distancia H···Y (Å)	2.0 – 3.0	1.5 – 2.2	1.2 – 1.5
Angulo X–H···Y (°)	90 – 180	130 – 180	175 – 180
Enlaces más cortos que vdW	30 – 80%	Casi 100%	100%
Efecto en el empaquetamiento	Variable	Característico	Fuerte
Utilidad en ingeniería cristalina	Parcialmente útil	Útil	Incierto
Naturaleza Covalente	Dispersiva	Débil	Fuerte
Naturaleza Electroestática	Moderado	Dominante	Importante
Ejemplos	C–H···O O–H··· π Os–H···O	O–H···O=C N–H··· O=C O–H···O–H	$[F \cdots H \cdots F]^-$ $[N \cdots H \cdots N]^+$ P–OH···O=P

Los PHs muy fuertes por lo general corresponden a interacciones intramoleculares en el rango de energías entre 15 y 40 kcal/mol formadas usualmente por grupos donores y aceptores

activados, en los que la interacción se establece entre un ácido X–H con su base conjugada X⁻ o una base X con su ácido conjugado X⁺–H. Estas interacciones se caracterizan por su fuerte carácter covalente. Por el contrario, las interacciones PHs fuertes son interacciones con energías comprendidas entre 4 y 15 kcal/mol y se caracterizan por su carácter electrostático. Moléculas que posean grupos capaces de formar PHs fuertes por lo general lo harán a menos que exista algún impedimento estérico que obstaculice su formación. Por último, los PHs débiles corresponden a interacciones de energía menores a 4 kcal/mol con una contribución electrostática moderada y una contribución dispersiva y posiblemente por transferencia de carga apreciable. En este grupo entran un gran número de interacciones, que no siempre han sido catalogadas como tales debido a los criterios restrictivos que a menudo se han utilizado para identificarlas. Recién en los últimos años se ha valorizado la importancia que estas interacciones tienen en la conformación de equilibrio. Esto es particularmente cierto cuando el sistema no posee grupos donores y aceptores fuertes o cuando los PHs débiles no compiten de forma directa con grupos capaces de establecer PHs fuertes [21]. Es importante notar que es común encontrar sistemas con varios grupos donores y aceptores de H débiles, por lo que el número de PHs débiles que se pueden formar en los mismos, y por ende su contribución a la estabilidad del sistema, puede ser importante. Dado el gran número de características diferentes que pueden presentar los grupos mencionados, Desiraju y Steiner [19] los han clasificado de acuerdo a las propiedades ácidas y básicas del donador y del aceptor de H, respectivamente en tres grupos: a) Donador débil y aceptor fuerte, b) donador fuerte y aceptor débil, y c) donador y aceptor débiles [19].

2.1.4 Naturaleza de los Puente de Hidrógeno

Como se describiera anteriormente bajo la denominación PH se incluye un extenso grupo de interacciones que resultan de una combinación de distintos factores. Para entender los mecanismos físicos que intervienen en los PHs, y por ende su naturaleza, numerosos investigadores (Kollman y Allen 1970 [22]; Umeyama y Morokuma 1977 [23]; Price y Stone 1987 [24] y más recientemente por Gavezzotti [25,26], Neese *et al.* [27-30] y Szalewicz *et al.* [31,32]) han propuesto distintas particiones de la energía de los PHs. Ellos concluyeron que la energía de los PHs puede ser expresada como suma de los términos electrostáticos, polarización, repulsión de intercambio, transferencia de carga y dispersión. Todos ellos corresponden a interacciones atractivas excepto el término de repulsión de intercambio. Como se viera en el capítulo 1 el término de dispersión varía como r^{-6} mientras que el de repulsión de intercambio como r^{-12} . La suma de ambos corresponde a la interacción vdW. Dicha interacción es isotrópica y de corto rango por lo que cuando las moléculas se encuentran próximas promueven el empaquetamiento compacto. Esta contribución si bien es pequeña, siempre está presente y en ausencia de las otras contribuciones, puede tener consecuencias significativas en

el empaquetamiento molecular. Por otro lado, el término de transferencia se asocia a la transferencia de electrones de un orbital ocupado de una molécula, a un orbital desocupado de otra molécula, y origina una deslocalización de carga similar al efecto de covalencia. Este término es de corto alcance, pero contribuye significativamente en PHs muy fuertes, resultando en un carácter cuasi-covalente de la interacción [33]. Por otro lado, el término electrostático puede ser de largo alcance y dominante en PHs fuertes, llegando a contribuir entre un 60 a 80 % a la energía total de la interacción. En PHs débiles la contribución electrostática es menor. En estos casos la contribución dispersiva puede ser comparable o aún mayor que la contribución electrostática, como en el caso de las interacciones formadas por el metilo con aceptores de H fuertes, tales como C–H···O [34]. En este sentido se puede pensar que para grupos X–H con polaridad decrecientes, la contribución electrostática disminuye gradualmente mientras que el término dispersivo permanece sin cambios hasta que, en el límite de PHs débiles, es igual o menor al término dispersivo, haciendo que la interacción tenga un carácter menos direccional llegando a confundirse con las interacciones isotrópicas de vdW. Al respecto como fuera discutido anteriormente los PHs débiles pueden deformarse fácilmente llegando incluso a ser desestabilizante ($E_{PH} > 0$). Debido a esto Desiraju *et al.* [19] han señalado que en este límite no sería posible considerarlos como PHs débiles. Este cuestionamiento toma mayor relevancia cuando se observa que la deformación (contracción de la distancia H···Y) no cambia el carácter químico de los grupos intervinientes. Por este motivo, Desiraju ha sugerido un criterio más general para reconocer PHs débiles, basado en la dependencia de la energía electrostática con la distancia. Una interacción puede considerarse un PH débil, cuando su energía decae como r^{-n} con n comprendido entre 4 y 5 (ver Figura 2.3). Este criterio incluye interacciones C–H···O/ π que poseen grupos C–H fuertemente ácidos ($1/r^4$) mientras que para grupos menos ácidos como en el caso del metilo la interacción decae como $1/r^5$ y se encuentra en el límite de lo que podría clasificarse como PH débil.

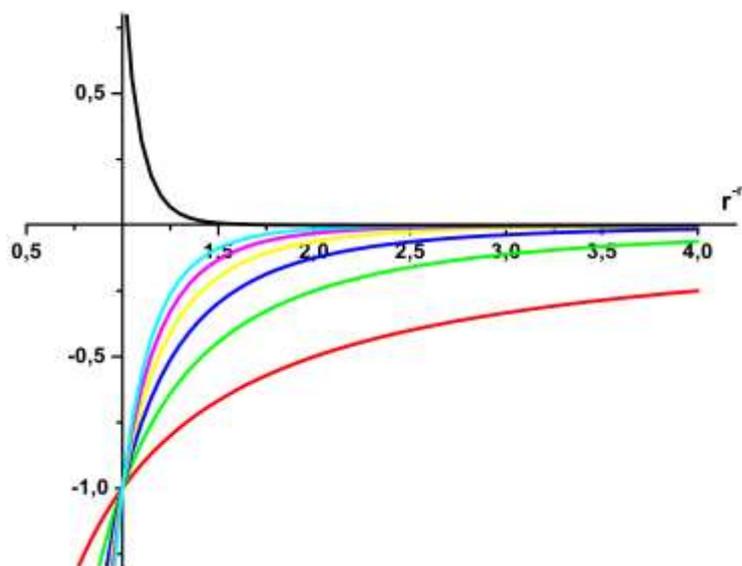


Figura 2.3: Dependencia de la energía de un PH como función de r^{-n} . En líneas de color rojo, verde, azul, amarilla, fucsia, celeste y negra la energía varía como r^{-1} , r^{-2} , r^{-3} , r^{-4} , r^{-5} , r^{-6} y r^{-12} respectivamente.

2.1.5. Propiedades de las Interacciones Puente de Hidrógeno

Desde que L. Pauling en 1935 [1] introdujera por primera vez el término PH para describir interacciones formadas entre átomos fuertemente electronegativos, como los átomos de nitrógeno y oxígeno, este concepto se ha ido extendiendo llegando a abarcar un número de interacciones cada vez mayor, llamadas débiles o no convencionales, en las que el átomo donador o aceptor de H está conformado por elementos menos electronegativos. Como se verá en los PHs débiles, si bien existe un continuo de energías entre ellos (por lo que no existe un límite definido entre débil y fuerte) y manifiestan propiedades direccionales similares a las observadas en PH del tipo O/N–H···O, como consecuencia de su naturaleza electrostática, poseen fuertes diferencias. Una de las mayores discrepancias se observa (como se discutió anteriormente) en las distancias que el donador y aceptor de H adoptan para una estructura dada, por lo que no es posible emplear los mismos criterios restrictivos, basados en la suma de los radios de van der Waals (rvdW) de los átomos intervinientes, para decidir si un PH débil corresponde o no a una interacción.

Longitud X···Y y H···Y

A diferencia de los PHs fuerte, los PHs C–H···O débiles son interacciones fácilmente deformables, por lo que se observa una gran dispersión en los valores de la distancia d . Sin embargo, el rango de variación de d (distribución) no es la misma para todos los grupos donores C–H. Depende de la acidez del átomo de carbono (C), originada por la hibridación y activación del C donador (diferente polarización atómica por la presencia de un grupo extractor o donador de electrones cercano). La Figura 2.4 propuesta por Desiraju *et al.* [19], representa curvas de distribución típicas para grupos C–H capaces de establecer PHs moderadamente fuertes y débiles.

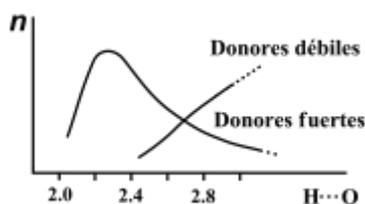


Figura 2.4: Distribuciones típicas de d para grupos C–H donores fuertes y débiles [19].

Para grupos C–H con acidez intermedia se puede esperar comportamientos intermedios con la distancia d . En el caso de los PHs moderadamente fuertes, se puede observar que: a) la distribución posee un máximo bien definido alrededor de 2.4 Å y decrece para distancias H···O mayores. b) La distribución es apreciable incluso para distancias H···O próximas a 3.0 Å. Este comportamiento es típico de los PHs convencionales o fuertes del tipo N/O–H···O. Por lo que se puede concluir que las interacciones C–H···O formadas por grupos C–H ácidos, al igual que las convencionales, poseen una geometría óptima y pueden ser consideradas interacciones PH.

Por otro lado, para grupos C–H donores débiles o poco ácidos como en el caso del metilo, la frecuencia de los contactos aumenta continuamente con la distancia H···O y no es posible observar ningún máximo de la distribución. Debido a esto, en el caso límite de donantes C–H débiles y distancias grandes, la distribución no es tan simple de interpretar, por lo que es esperable que en esta región exista (dependiendo del grupo donador de H) una transición gradual y continua de los PHs direccionales a las interacciones vdW no direccionales. Las consecuencias de este análisis, han sido extensamente discutidas por numerosos investigadores [19,35,36] quienes remarcaron los inconvenientes de clasificar a los PHs débiles utilizando solamente criterios geométricos. En aquellos casos donde sea absolutamente necesario utilizar, un criterio geométrico basado en un valor de corte de las distancias H···O, deben adoptarse criterios más flexibles, porque estas interacciones pueden ser apreciables aún para distancias tan grandes como 3 Å. En la Tabla 2.1 se listan los rangos de distancias que normalmente se utilizan teniendo en cuenta la discusión anterior y son bastante diferentes de los que se obtienen del criterio más restrictivo basado en la suma de los rvdW.

Direccionalidad del grupo donador de hidrógeno X–H

Similar a los PHs fuertes, los PHs débiles exhiben propiedades direccionales. Es decir, manifiestan preferencia por la geometría lineal X–H···Y. Taylor y Kennard [37], mediante un estudio estadístico de numerosas estructuras determinadas por difracción de neutrones en la base de datos CSD [38], fueron capaces de mostrar fehacientemente la similitud entre las propiedades lineales exhibidas por los PHs débiles C–H···O y los PHs O–H···O fuertes. Los resultados obtenidos, por estos investigadores, antes (Figuras 2.5a y 2.6a) y luego (Figuras 2.5b y 2.6b) de multiplicar el número de contactos para un dado ángulo θ con el factor $(\text{sen}\theta)^{-1}$ para tener en cuenta la corrección cónica [39], indican que la mayor frecuencia de aparición de los PHs O–H···O se encuentra en el rango de ángulo θ entre 160° y 170° mientras que para los PHs C–H···O en el rango entre 150° y 160° . Para mayor detalle consultar la referencia [40].

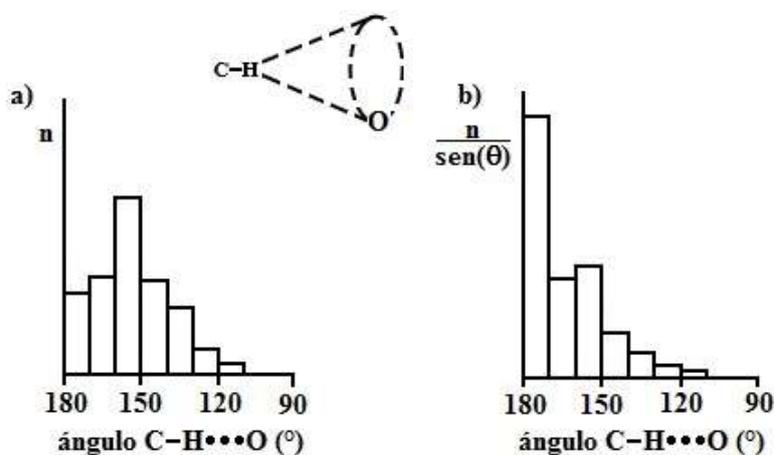


Figura 2.5: Número de aciertos en función del ángulo C–H···O para sistemas con distancias H···O < 2.4 Å, a) antes y b) después de realizar la corrección cónica (ver texto para mayor detalle) [40].

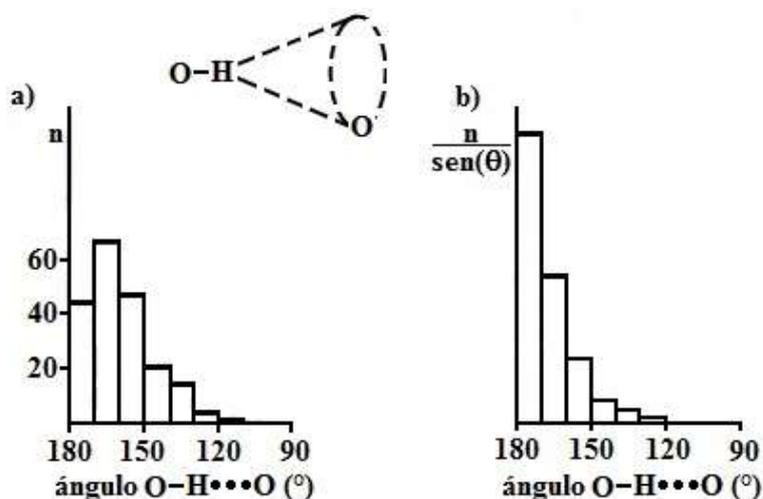


Figura 2.6: Número de aciertos en función del ángulo O-H...O para sistemas con distancias H...O < 2.0 Å, a) antes y b) después de realizar la corrección cónica (ver texto para mayor detalle) [16].

Dependencia de las propiedades direccionales con la polaridad del átomo donador de hidrógeno.

La direccionalidad es una propiedad común de todos los PH X-H...Y, sean fuertes o débiles [19]. De la misma manera que ocurre con la distancia d (H...O), depende de la acidez o polaridad del átomo donador X-H (hibridación y activación atómica). Para ver esto en el caso de PHs débiles del tipo C-H...O Desiraju [19] seleccionó una serie de compuestos que involucran los grupos etilo, vinilo y etilino con C de hibridación C(sp³), C(sp²) y C(sp), respectivamente. Sus resultados se muestran, por medio de histogramas corregidos por distorsión cónica, en la Figura 2.7. Por motivos de comparación, también se incluyen los histogramas asociados a los PHs O-H...O y los contactos C-H...H-C, comúnmente considerados como arquetipo de PH y de vdW, respectivamente [41].

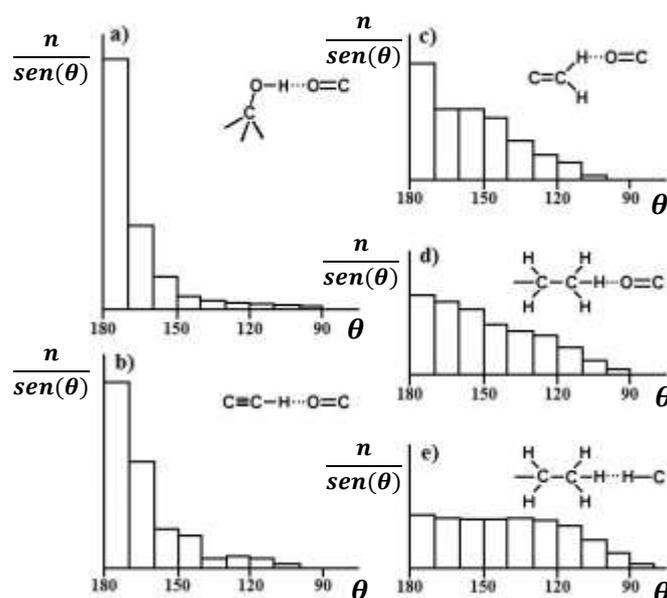


Figura 2.7: Histogramas corregidos cónicamente mostrando la direccionalidad de las interacciones X-H...O=C establecidas por grupos X-H de diferentes polaridad. a) PHs O-H...O formados por el hidroxilo, b) PHs formados por el etilino C≡C-H, c) vinilo C=C-H, d) metilo -CH₃, e) contactos vdW C-H...H-C [16].

Se puede observar una marcada correlación entre la direccionalidad de las interacciones y la polaridad o acidez del C asociado al grupo X–H. A mayor acidez del átomo donador, mayor es la direccionalidad mostrada por el PH: $O-H > C\equiv C-H > C=CH_2 > -CH_3$. Es de destacar que en el caso de los PHs $C-H\cdots O$ formados por el metilo la Figura 2.7d muestra claramente una débil pero significativa linealidad a diferencia del histograma de los contactos vdW (Figura 2.7e). Esto puede ser considerado como evidencia experimental que los PHs débiles $C-H\cdots O$ formados por el metilo pueden ser clasificados como PH [16].

Direccionalidad en el átomo aceptor de hidrógeno

Además de la direccionalidad en el grupo donador de hidrógeno X–H, las interacciones PH débiles pueden mostrar propiedades direccionales en el átomo aceptor de H que dependen de la naturaleza del elemento químico y el estado de hibridación, aunque no tan marcadas como en el caso de los PHs fuertes N/O–H \cdots O [42]. En la Figura 2.8 se muestran los resultados de los estudios realizados por Steiner [16] utilizando la base de datos estructurales CSD [38], para el caso de las interacciones N–H \cdots S=C< y O–H \cdots O=C<. Los grupos N–H y O–H se distribuyen entorno al átomo de azufre y de oxígeno, asociado a los grupos tiocarbonilo y carbonilo, respectivamente. Existe una tendencia de los grupos N–H y O–H a aproximarse en la dirección 110 y 120°, que puede ser asociada a los pares solitarios libres de los grupos C=S y C=O respectivamente [42], dispuestos sobre un plano aproximadamente a 120°, formando la característica distribución tipo “oreja de conejo”. El ángulo menor entorno al grupo aceptor C=S respecto del grupo C=O, revela que los pares solitarios electrónicos sp^2 del átomo de azufre del tiocarbonilo poseen un mayor carácter p que los correspondientes al oxígeno del carbonilo como consecuencia de su menor electronegatividad [7].

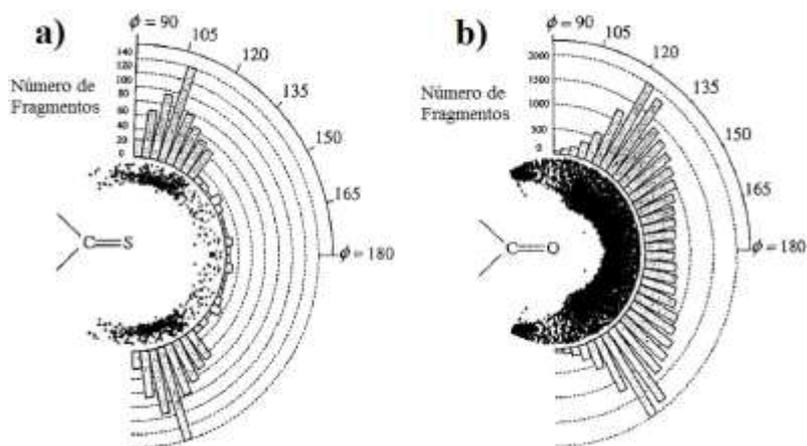


Figura 2.8: Direccionalidad en el átomo aceptor asociada a los grupos a) C=S y b) C=O para las interacciones PHs N/O–H \cdots O/S=C [16].

Estos autores también estudiaron la direccionalidad de los PHs en el átomo aceptor oxígeno para el caso de interacciones débiles del tipo $C-H\cdots O=C<$ [43] formados por los grupos C–H ácidos ($CHCl_3$, CH_2Cl_2 , $-C\equiv CH$) y sin impedimentos estéricos.

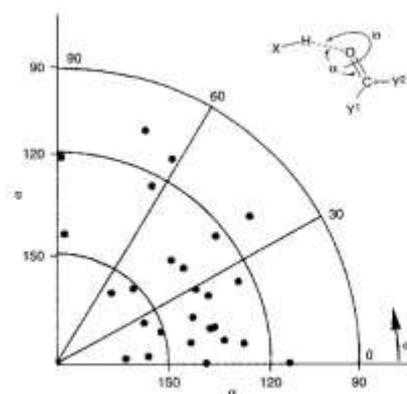


Figura 2.9: Correlación entre el ángulo de torsión ω y el ángulo ϕ en el átomo aceptor [43].

La Figura 2.9 muestra la correlación entre el ángulo ϕ ($\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}$) y el ángulo de torsión ω ($\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}-\text{Y}$). Si bien existe una gran dispersión de puntos se puede distinguir claramente una concentración de ellos para ϕ entre 120 y 150° y $\omega \sim 0$, indicando una cierta direccionalidad en el átomo aceptor oxígeno. Para grupos C-H menos ácidos es esperable una direccionalidad aún menor en el aceptor. Por lo que en esta situación es esperable desviaciones grandes respecto de la geometría ideal [19].

2.2. Puente de Halógeno

Es bien sabido que los elementos Hal en compuestos halo-orgánicos corresponden a sitios con alta densidad de electrones debido a su alta electronegatividad. Por lo que es comúnmente aceptado que éstos pueden formar interacciones atractivas con otros grupos electrofílicos. La capacidad nucleofílica de los Hal se conoce desde la década de 1920 [44-47], por su tendencia a actuar como aceptores de H formando PHs, pero se sabe que en general pueden coordinar con otros elementos electrofílicos como los metales alcalinos, alcalino térreos y cationes metálicos [48].

Sin embargo, en las últimas décadas se ha reconocido que los Hal también pueden actuar como centros electrofílicos formando interacciones con especies ricas en electrones o nucleofílicas. Estas especies ricas en electrones pueden ser altamente electronegativas (tal como los átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre, Hal, etc.), aniónicas o ser regiones del espacio con alta concentración de electrones como en el caso de los enlaces π . A este tipo de interacciones se las conoce como *puentes de halógeno* (PHal). Ahora se sabe que los Hal tienen un comportamiento dual y pueden actuar tanto como aceptores nucleofílicos como electrofílicos originando interacciones intermoleculares PHs y PHal respectivamente [49] que estabilizan la estructura cristalina [48,49]. Se puede pensar que, cuando los elementos Hal interactúan por medio de un PHal, el Hal toma el lugar del H cargado parcialmente con carga positiva. Así, los

PHal comparten numerosas propiedades físicas con los PHs y a menudo son tratados de forma análoga a ellos [44].

2.2.1 Definición de Puente de Halógeno

Se ha mencionado anteriormente que el PHal posee características similares a los PHs. Consiste en una interacción atractiva no covalente entre una región electrofílica asociada con un Hal enlazado covalentemente a una molécula y una región nucleofílica de otra, o de la misma molécula. En general, estas interacciones pueden simbolizarse como $R-X\cdots Y$, en la que X, actúa como un ácido de Lewis, y corresponde a un Hal electrofílico (I, Br, Cl y F), e Y, funcionan como una base de Lewis, y se asocia a un átomo donador de electrones (oxígeno, nitrógeno o azufre), una región rica en electrones (como los enlaces π de moléculas aromáticas conteniendo doble enlace) o aniones. El grupo R representa un sustituyente monovalente. El origen de esta interacción radica en que cuando un Hal se encuentra enlazado covalentemente a una molécula (como ocurre normalmente) su nube electrónica no se distribuye uniformemente alrededor de éste (distribución esférica) sino que se polariza concentrándose principalmente sobre un anillo perpendicular a la dirección del enlace (región ecuatorial). Por lo que en la dirección del enlace (región polar) aparece una región con un déficit de electrones, conocida como hueco σ , capaz de interactuar atractivamente con otras regiones nucleofílicas o ricas en electrones [50]. Al igual que con los PHs estas interacciones poseen características direccionales que cuando las moléculas se agregan generan motivos estructurales característicos fácilmente reconocibles. Es esta particularidad de las interacciones formadas por los Hal, al igual que con los PHs, la que las ha convertido en una herramienta eficaz y confiable en ingeniería de cristales y química supramolecular [51].

Si bien se conocen compuestos formados a partir de PHal desde hace aproximadamente dos siglos, cuando J. J. Colin en el laboratorio de J. L. Gay-Lussac logró sintetizar por primera vez el compuesto $I_2\cdots NH_3$, probablemente el primer complejo de este tipo nunca antes sintetizado, el uso del término PHal para designar a este tipo de interacciones no fue bien establecido hasta bien entrado el siglo XX, el cual estuvo caracterizado por un florecimiento de las investigaciones en este campo. Aun cuando el término PHal no se había establecido este concepto fue muy importante en los trabajos seminales sobre enlaces químicos de R. Mulliken (Premio Nobel de química en 1966) [52,53] y conformacionales de O. Hassel (Premio Nobel de química en 1969) [54]. Al principio el uso del término “enlace de halógeno”, para designar a este tipo de interacciones fue algo confuso. En este sentido en 1968, Bent [55] publicó una lista de 20 frases, cada una, enfatizando diferentes características sobresalientes de estas interacciones como: saturación de afinidades residuales (saturation of residual affinities), puntos en los huecos (points-in-holes), interacciones donador-aceptor (donor-acceptor

interactions), interacciones de transferencia de carga (charge-transfer interactions), etc. Para diferenciarlas de los PHs Novick *et al.* [56] al estudiar la interacción intermolecular F–Cl···F–H utilizaron el término "enlace anti-hidrógeno", mientras que Desiraju y Steiner [19], y Alkorta *et al.* [57] al estudiar las interacciones formadas entre hidruros con Hal enlazados covalentemente la denominaron "enlace de hidrógeno inverso". Esto llevó a Glaser *et al.* [58] a decir que un PHal ocurre siempre que exista un Hal involucrado en dicha interacción, independientemente de si este actúa como un centro electrofílico o nucleofílico. Esto puso de manifiesto la necesidad de contar con una definición más general que permitiera distinguir cuando los Hal formaban interacciones PHs y cuando PHal. Por esta razón la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) encargó, en el 2009, a un grupo de prestigiosos investigadores en el área, la tarea de analizar y clasificar a las interacciones formadas por elementos Hal que actuaran como centros electrofílicos, resultando en el 2013 en una nueva definición [59].

Una interacción se llama PHal *cuando existe evidencia de una interacción atractiva entre una región electrofílica asociada con un Hal enlazado covalentemente a una molécula o fragmento y una región nucleofílica en otra o la misma molécula o fragmento. Un PHal típico se representa como R–X···Y, donde los tres puntos denotan el enlace. R–X representa el grupo donador de Hal, en el que X es un Hal con una región electrofílica (pobre en electrones), y R es un grupo enlazado covalentemente a X. En algunos casos, X puede formar enlaces covalentes con más de un grupo y puede formar más de un PHal. Y es el aceptor del PHal y corresponde a un grupo o fragmento que posee al menos una región nucleofílica (rica en electrones).*

Es de notar que los estudios sistemáticos realizados en el campo de los PHal permitieron entender las interacciones que los elementos del grupo XIV-XVI forman con grupos nucleofílicos. Debido a que se encontró que las nubes electrónicas de estos elementos, al igual que ocurre en las de los Hal cuando se enlazan covalentemente a una molécula o fragmento, se polarizan concentrándose principalmente en el plano perpendicular al enlace (plano ecuatorial) y originando a lo largo del mismo (dirección polar) un hueco σ . La distribución de carga anisotrópica da como resultado un comportamiento dual, que es una propiedad común de muchos elementos, en lugar de una excepción. Al respecto se han propuesto los nombres "enlace de calcógeno" [60,61], enlace de pnicógeno o pnictógeno, [62-65] y enlaces de tetrel [66-70] para designar interacciones donde los elementos de los grupos XVI, XV y XIV funcionan como grupos electrofílicos, respectivamente.

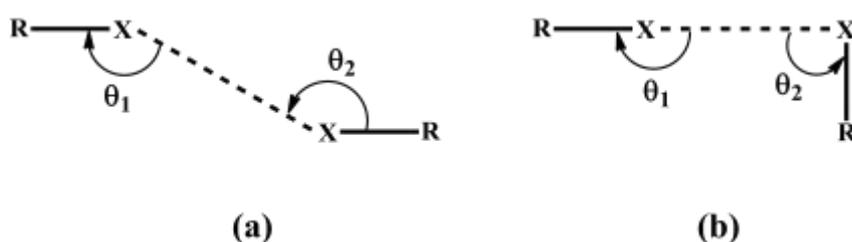
Por ejemplo, se sabe desde finales de la década de 1960 que los elementos calcógenos (principalmente S y Se) pueden formar contactos cortos altamente direccionales tanto con grupos nucleofílicos como con electrofílicos. Por ejemplo, estudios realizados con la base de datos de proteínas o PDB por sus siglas en inglés "Protein Data Bank" revelaron que las interacciones S···O y Se···O son frecuentes en proteínas y pueden ser importantes en la determinación de las funciones, estabilidad y plegamiento de las mismas [71,72].

La capacidad del grupo PF_3 para actuar como un ácido de Lewis, formando interacciones atractivas $\text{P}\cdots\text{P}$ y $\text{P}\cdots\text{N}$ se conoce desde hace tiempo y en derivados de silano y germanio se han encontrado que las interacciones $\text{Si}\cdots\text{N}$ y $\text{Ge}\cdots\text{N}$ son responsables del incremento en el ángulo Si-O-N y Ge-O-N . Además, en muchos sistemas biológicos, las interacciones de elementos pnícógenos o nitrogenoideos con grupos nucleofílicos son responsables de participar en la inhibición de complejos de Sb utilizados para el tratamiento de la Leishmaniasis [73].

2.2.2 Características de los Puente de Halógeno

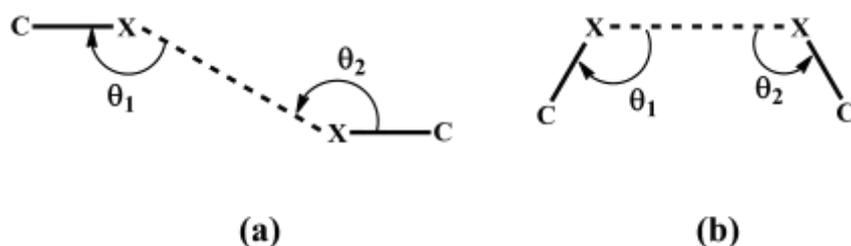
Las propiedades direccionales, la capacidad de seleccionar la fortaleza de la interacción (seleccionando distintos Hal o heteroátomos cercanos pertenecientes al grupo enlazado covalentemente al Hal), la hidrofobicidad (en contraposición con la hidrofiliidad observada en los PHs) y las dimensiones de los Hal son algunas de las características relevantes asociadas a estos enlaces que los hacen únicos en el diseño y preparación de nuevos materiales cristalinos.

La anisotropía de los Hal cuando se enlazan a una molécula o fragmento atómico se conoce desde hace mucho tiempo, cuando en 1952 se observó que las moléculas diatómicas de Cl_2 se apartan del empaquetamiento compacto observado en otros sistemas como N_2 y H_2 , agrupándose en planos. Sobre estos planos las moléculas diatómicas de Cl_2 se disponen con la región rica en electrones de un cloro próxima a la región pobre en electrones del otro. En 1962 Sakurai *et al.* [74] encontraron que los Hal forman principalmente contactos $\text{C-X}\cdots\text{X-C}$ ($\text{X}=\text{Hal}$) con dos geometrías diferentes. Posteriormente, G. R. Desiraju y R. Parthasarathy [75] los clasificaron como Tipo I (interacciones simétricas o lineales donde $\theta_1 = \theta_2$) y Tipo II (interacciones curvas donde $\theta_1 \approx 180^\circ$ y $\theta_2 \approx 90^\circ$) como se muestra en el Esquema 2.3 (a) y (b).



Esquema 2.3: Geometrías observadas de los contactos $\text{C-X}\cdots\text{X-C}$. (a) Tipo I o simétrico ($\theta_1 = \theta_2$) y (b) Tipo II o curvado ($\theta_1 = 180^\circ$ y $\theta_2 = 90^\circ$) [48].

Esta clasificación se usa hoy en día con la única salvedad que los contactos tipo I se subdividieron en *trans* y *cis* [76] dependiendo de las posiciones relativas de los grupos R unidos covalentemente a X, ver Esquema 2.4 (a) y (b).



Esquema 2.4: Contactos C–X···X–C tipo I. (a) Geometría *Trans* y (b) Geometría *Cis*. [76]

De acuerdo con la definición de la IUPAC los contactos C–X···X–C tipo I resultan del empaquetamiento compacto característicos de los Hal y por lo tanto no se pueden considerar PHal. Por otro lado, los contactos C–X···X–C tipo II, al formarse por el ensamble de una región electrofílica en un Hal con una nucleofílica situada en otro Hal cercano corresponde, de acuerdo a la definición de la IUPAC, a PHal verdaderos [77,78]. Los contactos X···X se han utilizado para desarrollar nuevos materiales y para explicar la disposición geométrica en otros materiales [79,80]. Un ejemplo es el uso de interacciones Cl···Cl para preparar polímeros orgánicos altamente estereoregulares [81]. También juegan un papel preponderante en compuestos biológicos y farmacológicos.

2.2.2.1 Direccionalidad del Puente de Halógeno

Direccionalidad en el grupo C–X donador

El PHal es una interacción particularmente direccional, más direccional que el PH. Esta característica es una consecuencia de que el “hueco o agujero σ ” se localiza del lado opuesto al enlace covalente formado por el Hal. Estudios teóricos y experimentales han demostrado que, en los Hal monovalente, los radios atómicos efectivos, de las porciones atómicas ubicadas en la parte opuesta al enlace R–X (R = C, N, Hal, etc.), son menores que en la dirección perpendicular al eje del enlace. La disminución del radio atómico del lado opuesto al enlace C–X, también conocido como “aplanamiento polar”, es una consecuencia directa de la disminución de la densidad electrónica que origina el hueco σ [48].

La gran direccionalidad del PHal radica en que, para que se forme, el grupo nucleófilo (o base de Lewis) debe posicionarse próximo al “hueco σ ” del Hal electrofílico. Pero el hueco σ , corresponde a una porción atómica confinada a una pequeña región del espacio que se ubica del lado opuesto al enlace covalente R–X, por lo que para que esta interacción se forme es necesario que el ángulo R–X···Y entre el enlace covalente y no covalente alrededor del Hal sea aproximadamente 180° [48].

Para verificar esto Cavallo *et al.* [48], utilizando la CSD, estudiaron la correlación entre el ángulo de la interacción intermolecular C–X···N versus la distancia X···N, donde X = I, Br, y Cl. En la Figura 2.10 se muestran los resultados obtenidos por estos investigadores donde se puede apreciar que las interacciones fuertes (formadas por Hal de mayor polarizabilidad como

Br o I), cuyas distancias son más cortas, son más direccionales que las interacciones débiles (formada por Hal de menor polarizabilidad como el Cl y F), cuyas distancias son más largas. Además, mostraron que esta tendencia se mantiene al usar átomos aceptores o nucleofílicos distintos del átomo de nitrógeno.

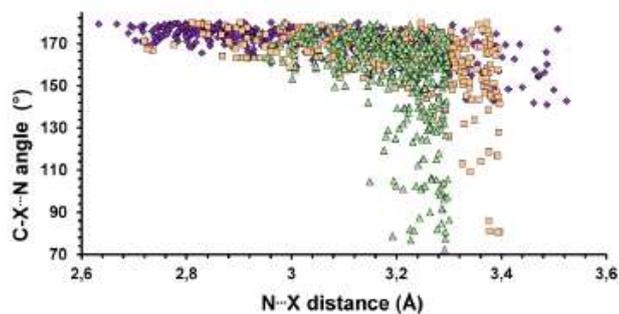


Figura 2.10: Scatterplot del ángulo C-X...N (°) vs la distancia X...N (Å). Color azul son contactos I...N; color rosado son contactos Br...N y el color verde son contactos Cl...N [48].

Direccionalidad en el aceptor Y del grupo C-X.

Por otro lado, cuando el sitio aceptor del PHal involucra heteroátomos Y que poseen pares electrónicos tipo n, el grupo C-X se dispone a lo largo del eje del par solitario Y. En el caso de las piridinas el grupo C-X se dispone casi coplanar con el anillo piridínico con los ángulos C-N...X próximo a 120° [82,83]. Geometrías similares se observan en compuestos heteroaromáticos de nitrógeno como pirazina o quinolina [84-86]. Cuando los carbonilo actúan como aceptores de PHal, el oxígeno puede funcionar como un sitio monodentado [87] y bidentado [88] con los donantes C-X formando una geometría plana trigonal. Los grupos sulfonil [89,90], fosforil [91] e iminas [92] se comportan de manera similar a los carbonilos. En el caso de los éteres [93,94], tioéteres [95,96] y aminas [97,98] los grupos C-X se disponen adoptando una disposición tetraédrica mientras que en las aminas y tioéteres hexacíclicos se disponen axiales y ecuatoriales al anillo respectivamente [55,99].

Cuando el aceptor de los grupos R-X (R = Hal, C; X = Cl, Br, I) corresponde a un enlace π aislado, el eje del enlace covalente R-X se dispone aproximadamente a lo largo del eje de simetría del orbital π [100-103]. Si los enlaces π son conjugados y equivalentes como en el caso del 1,3-butadieno, el grupo R-X se ubica perpendicular al plano que contiene los cuatro C doblemente enlazados, localizado sobre uno de los enlaces π (no existe evidencia de efecto túnel entre ellos). Cuando el aceptor involucra anillos aromáticos π , los grupos R-X se ubican sobre el centro del anillo bencénico perpendicularmente a éste, apuntando hacia un C del anillo (es decir la interacción de la prolongación del enlace R-X y el plano del anillo se ubica más cerca de un C que del centro del anillo). Cuando el grupo aceptor posee ambos tipos de enlaces, pares electrónicos solitarios n y enlaces aromáticos π , por lo general el grupo C-X se ubica próximo al primero. El furano y el tiofeno son excepciones donde los enlaces π prevalecen sobre los pares electrónicos solitarios n.

2.2.2.2 Selección de la Fortaleza del Puente de Halógeno

Es posible variar la fortaleza del PHal seleccionando el Hal del grupo R–X según el orden $I > Br > Cl > F$. Esto se debe a que dicha interacción se origina en el carácter positivo del agujero σ localizado en la dirección polar del enlace covalente, el cual aumenta con la polarización y disminuye con la electronegatividad del Hal. El átomo de flúor es el donante C–X más pobre, sin embargo en ciertas ocasiones es posible encontrar un agujero σ positivo cuando se encuentra unido a otro átomo de flúor o a otros átomos más electronegativos como O, N, C con capacidad de extraer electrones del Hal como ocurre en los sistemas $CF_3C(O)OF$, $(CF_3SO_2)_2NF$ y $CF_3SO_2(CO)OF$ [104,105]. La presencia de una región de menor densidad electrónica (agujero σ) en el átomo de fluor ha sido experimentalmente mostrada en los estudios realizados en el cristal pentafluorofenil-2,2'-bis-tiazol. En este sistema los dos átomos de flúor forman PHal. Uno de ellos con el par electrónico solitario del átomo de azufre del anillo tiazol mientras que el otro con el cinturón negativo de un flúor cercano, formando un contacto $F \cdots F$ tipo II.

Una manera alternativa de ajustar el tamaño del agujero σ y por ende la fuerza del PHal, consiste en modificar la hibridación del C enlazado al sitio donante. Cuanto mayor es la contribución del orbital s al orbital sp del C hibridado, mayor será su capacidad de atraer electrones, y por ende mayor será la fortaleza del PHal que forma. Para donantes orgánicos C–X donde no hay otras diferencias estructurales, se puede ordenarlos en orden decreciente según su fortaleza como $C(sp)-X > C(sp^2)-X > C(sp^3)-X$ [106]. Los haloalquinos, como el diiodoacetileno y el bromoetnilo (o iodoetnil) benceno, son muy buenos donantes de PHal [107,108]. En general, se pueden ajustar las propiedades del grupo R–X donante, modificando la capacidad de extraer electrones del grupo o fragmento R enlazado al Hal X. Para esto es necesario modificar la composición o la estructura del mismo (alterando la posición de los átomos más electronegativos). Al variar la capacidad extractora de electrones de R es posible modificar el tamaño del agujero σ del átomo X donante, variando por ende la fortaleza del PHal. Cuanto más cerca se encuentre el grupo extractor de electrones del Hal mayor será la fortaleza de los PHal formados por éste. En resumen, se puede ajustar la magnitud de la interacción C–X mediante: (I) el reemplazo de un átomo, (II) modificando la hibridación *sp* del C enlazado al donante Hal, y (III) modificando la extractora de electrones del residuo enlazado al Hal.

2.2.2.3 Hidrofobicidad

Un aspecto interesante de los Hal lo constituyen sus características hidrófobas. Los grupos R–X (con X = I o Br) donantes de Hal son notablemente menos hidrófilos que los grupos R–H (R= O o N) donantes de H. Esta complementariedad permite numerosas estrategias en el diseño de materiales funcionales o con propiedades específicas en diferentes áreas de la

tecnología y medicina. Por ejemplo, la acción de un medicamento se basa en la absorción del fármaco y posterior entrega del compuesto activo al tejido requerido. Sin embargo, para que esto ocurra es necesario que el compuesto activo primero atraviese la membrana celular. En estos casos es deseable agregar Hal para aumentar la lipofilidad y por ende su capacidad de pasar las membranas celulares del compuesto activo. Por otro lado, cuando el medicamento se administra por vía oral, el fármaco a menudo requiere que el compuesto activo tenga gran solubilidad en el agua y la presencia de sustituyentes -OH y -NH₂ puede ser útil para este propósito.

2.2.2.4 Dimensiones del Átomo Donor

Los Hal poseen r_{vdW} (1.47, 1.75, 1.85 y 1.98 Å para F, Cl, Br e I, respectivamente) mayores que los del H (1.20 Å) [109]. Por lo que es esperable que las interacciones formadas por los PHal sean, en general, más sensibles a impedimentos estéricos que los PH. Esto ocasiona diferencias importantes en algunas de las propiedades de las interacciones formadas por los grupos donores R-X y R-H (R cualquier residuo y X = Hal). Por ejemplo, en co-cristales formados por los ligandos 1,4-diiodotetrafluorobenceno con la 4,4'- y 2,2'-bipiridina con las mismas interacciones heteromérica Hal C-I \cdots N, se observa que las moléculas se disponen en cadenas infinitas con distancias entre los átomos de iodo y los nitrógenos 4,4'-piridílico menores, 2.864 Å, a las correspondientes formadas con los nitrógenos 2-,2'-piridílico, 3.158 Å.

2.2.3 Naturaleza de los Puente de Halógeno

Si bien el concepto de agujero σ , introducido por Politzer [110], permitió entender las razones fundamentales por las que los Hal pueden exhibir propiedades electrofílicas, aún existen ciertas controversias como consecuencia de que se han observado ejemplos donde pareciera que las principales propiedades de los PHal (fortaleza y direccionalidad) parecieran no depender solamente del agujero σ [111,112]. Debido a esto numerosos investigadores han propuesto que los PHal no pueden formarse exclusivamente por interacciones electrostáticas entre los grupos donores y aceptores de Hal, sino también debido a otras contribuciones cooperativas a la energía de interacción, provenientes de los términos de polarización, transferencia de carga, dispersivo y repulsivo (que resulta del principio de exclusión de Pauli). Este tratamiento ha recibido críticas por parte de algunos investigadores [113-115] debido a que no existe una única elección para descomponer la energía de interacción en función de los términos mencionados. Debido a que no se encuentran definidos de manera única, estos son importantes porque nos proveen una base sobre la cual se puede comprender más

detalladamente las principales características exhibidas por estas interacciones y por ende su naturaleza.

2.2.3.1 Componente Electroestática

La contribución electrostática a la energía de interacción de los PHal $R-X \cdots Y$ ($X = \text{Hal}$ e $Y =$ cualquier región rica en electrones) proviene de considerarla como el resultado de la interacción entre la región de la densidad de carga electrónica pobre en electrones (agujero σ) del donante $R-X$ (aislado y sin perturbar) con la región rica en electrones del aceptor Hal Y (aislado y sin perturbar).

Una consecuencia importante de la interacción electrostática, estudiada por P. Murray-Rust *et al.* [116-118], es que los Hal enlazados covalentemente muestran un carácter dual debido a que pueden interactuar de manera atractiva tanto con grupos nucleofílicos como con electrofílicos. Los grupos electrofílicos tienden a ingresar ortogonales al enlace $C-X$ en el rango comprendido entre 90 y 120° , mientras que los grupos nucleofílicos tienden preferentemente a acercarse en la dirección del enlace $C-X$ en el rango de 160 a 180° . Los primeros estudios tendientes a mapear el potencial electrostático en la superficie de los Hal unidos covalentemente a un residuo fueron realizados por P. Politzer *et al.* [119,120], a partir de los cuales se pudo comprender mejor la propensión de los Hal electronegativos para interactuar, en muchas situaciones, atractivamente con grupos nucleofílicos. Cuando los Hal se enlazan covalentemente a otro átomo, se produce una redistribución de la densidad de carga electrónica y el potencial electrostático resulta anisotrópico. Es interesante observar que este comportamiento también es observado en otros elementos enlazados covalentemente [121,122]. Como resultado de esta distribución de carga cuando el átomo se enlaza covalentemente a otro, el potencial electrostático es positivo a lo largo del enlace $C-X$ (agujero σ) como consecuencia de un déficit local de electrones en esta región. Mientras que alrededor del agujero σ en la dirección ortogonal al enlace $C-X$ responsable de la formación del agujero σ , se encuentra un anillo de potencial negativo. Se puede entender un poco más detalladamente el mecanismo de formación del agujero σ , observando que éstos se forman aún en Hal aislados (no enlazados), pero en la configuración electrónica asimétrica $s^2p_x^2p_y^2p_z^1$, correspondiente a la configuración adquirida por el Hal cuando se enlaza covalentemente a otro, a lo largo del eje $+z$ y $-z$ (en la dirección del orbital p_z), mientras que el anillo ecuatorial de potencial negativo ocurre en el plano xy , resultante de los orbitales p_x y p_y doblemente ocupados. Por otro lado, si los electrones se distribuyen por partes iguales entre los tres orbitales p (resultando un valor promedio de $5/3$ de electrones por orbital) el Hal neutro resulta con una distribución electrónica esféricamente simétrica.

2.2.3.2 Componente por Transferencia de Carga Eléctrica

Varios estudios experimentales realizados principalmente con UV-vis de complejos formados por PHal $R-X\cdots Y$, indican que en muchos casos existe una importante contribución a la energía del enlace $R-X\cdots Y$ debido a la transferencia de carga electrónica entre los orbitales de los grupos interactuantes. Dentro de este marco, la direccionalidad del PHal resulta de la donación de electrones proveniente de una región rica en electrones al orbital antienlazante asociado al grupo $R-X$ (σ^*). Por ejemplo, el cambio de color observado en algunas diluciones de diiodo I_2 con solventes orgánicos fue atribuido por Mulliken a la formación de PHal consistente en “una interacción ácido-base en el sentido donador-aceptor de electrones” en la que el yodo funciona como el ácido de Lewis aceptando electrones. A partir de estas ideas R. Mulliken y W. Person [52] clasificaron a los complejos por transferencia de carga en dos grupos. Aquellos que interactúan débilmente y presentan poca transferencia de carga electrónica entre los grupos interactuantes. Se los denomina “complejos externos” y se los representa como $AX\cdots B$. Por otro lado, los que interactúan fuertemente y se observa una gran redistribución de carga entre los grupos, se los llama “complejos internos” y se los representa como $[BX]^+(\text{sol})A^-(\text{sol})$. En este caso la transferencia de carga no significa la transferencia de un electrón completo de la base de Lewis B al Hal X sino una cantidad de carga significativa.

Varios estudios teóricos y espectroscópicos (principalmente microondas y UV-vis) han confirmado que los PHal se comportan, de acuerdo a la clasificación dada por Mulliken, como complejos externos $AX\cdots B$, en el que una pequeña cantidad de carga electrónica es transferida entre los grupos interactuantes. Estudios realizados por varios investigadores de bromocarbonos que forman PHal con aniones de bromuro [123] y bromometalato [112] como donores de electrones observaron un estiramiento del enlace $C-Br$. Además, en todas las estructuras cristalinas formada por los aductos bromocarbono/bromometalato, los PHal cortos $C-Br\cdots Br-M$ fueron decisivos en la determinación de la estructura cristalina. Asimismo, en estos sistemas se encontró que los grupos $C-Br$ se orientaban en la dirección de los orbitales moleculares ocupados más altos (HOMO) de los bromometalatos, los cuales no necesariamente coinciden con la localización de la región de potencial electrostático más negativo de los bromometalatos, como se esperaría de una interacción puramente electrostática. En la Figura 2.11 se muestran los resultados de cálculos *ab-initio* (ver cap. 3) de los aductos formados donde se puede apreciar que en todos los complejos hay una superposición significativa de los orbitales HOMO y LUMO indicando la importancia de la componente covalente en el PHal.

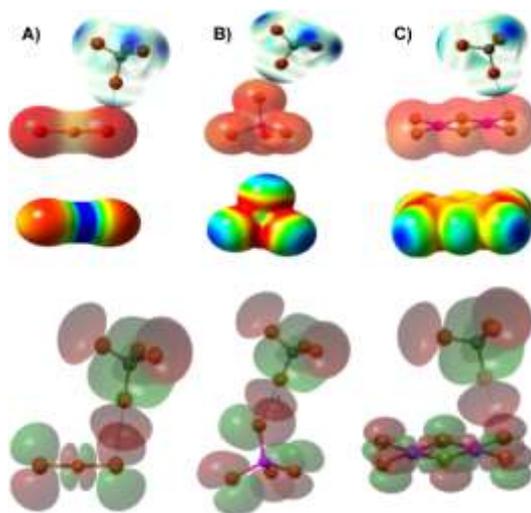


Figura 2.11: Arriba: $V_S(r)$ (calculado al nivel B3LYP/6-311+G (d,p) sobre las superficies moleculares de 0.001 a.u.) correspondiente a los donores y aceptores de PHal obtenidos de datos de rayos X de sus complejos: (A) $CBr_4/[CuBr_2]^-$, (B) $CBr_4/[ZnBr_4]^{2-}$, (C) $CBr_4/[Pt_2Br_6]^{2-}$. Los colores azul y rojo representan potenciales positivos y negativos, respectivamente. Medio: Los potenciales electrostáticos de los aniones de bromometalato son negativos en todas partes, pero también se observan variaciones notables de sus valores y se representan con un gradiente de color desde los valores más negativos (rojo) hasta los menos negativos (azul): (A) $[CuBr_2]^-$, de -100 (rojo) a -80 (azul); (B) $[ZnBr_4]^{2-}$, de -170 (rojo) a -150 (azul); (C) $[Pt_2Br_6]^{2-}$, de -155 (rojo) a -125 (azul). Inferior: Orbitales moleculares [calculados a nivel B3LYP/6-311+G(d,p)] de los complejos mencionados. Los HOMO de los bromometalatos se orientan principalmente en la dirección de acercamiento del bromuro. (Adaptado de la ref. [112]. Copyright 2012 American Chemical Society).

2.2.3.3 Componente Dispersiva y Polarización

En sistemas formados por PHal, la atracción electrostática es importante, pero debido a que los átomos involucrados se ubican a distancias menores que la suma de los rvdW y poseen gran polarizabilidad, es posible que en muchos casos las contribuciones de polarización y dispersión a la energía de interacción sean importantes. Esto particularmente se puede observar en el PHal formado en el sistema $CH_3Cl \cdots O=CH_2$ [124]. Se sabe que para la molécula de CH_3Cl aislada, la superficie de potencial eléctrico alrededor del átomo de cloro es negativa; lo cual llevó a pensar que la teoría del agujero σ no era correcta. Sin embargo, cuando se considera la interacción de CH_3Cl con la molécula de $O=CH_2$, la polarización mutua que resulta del campo eléctrico generado por una molécula sobre la otra puede ser importante, resultando en un agujero σ positivo en el cloro. Por lo que la descomposición de la energía de interacción intermolecular total en función de términos de energías bien definidos (electrostático, polarización, dispersivo y repulsión) es una práctica de análisis habitual que ha permitido estudiar y comprender más detalladamente la naturaleza de las interacciones no covalentes. Se han usado varios métodos de análisis para descomponer la energía de interacción, resultando en diferentes modelos de enlaces, cada uno de los cuales describe al PHal como una contribución compleja de varios términos. Al respecto, hay que tener en cuenta que todos estos modelos son construcciones matemáticas y que todavía no se ha alcanzado un consenso universal de como describirlas. Sin embargo, si bien no es posible alcanzar un único resultado con las distintas

aproximaciones utilizadas, cuando se las emplea con cuidado se convierten en una herramienta muy eficaz que contribuyen a tener una mejor comprensión de la naturaleza de los PHal.

2.3 Ingeniería de Cristales y Química Supramolecular

En esta sección se verá cómo las propiedades de las diferentes interacciones intermoleculares analizadas conducen a motivos estructurales repetitivos con geometrías fácilmente reconocibles.

2.3.1 Efectos de las Interacciones Isotrópicas y Anisotrópicas en la Determinación de la Simetría de la Estructura Cristalina

Los cristales pueden considerarse como sistemas supermoleculares ordenados a un nivel de precisión sorprendentemente alto. El orden observado en una estructura cristalina es el resultado del reconocimiento molecular. Este se basa en la complementariedad de los grupos funcionales de las moléculas interactuantes, tanto de forma y tamaño como química. Es sabida la importancia que la geometría tiene en el reconocimiento molecular [125,126]. De acuerdo con esto, incluso para moléculas idénticas (como en la mayoría de los cristales) son las partes diferentes de las moléculas vecinas las que interactúan de una manera más eficiente, y no las similares: las protuberancias encajan en los huecos, así como una llave encaja en la cerradura. Como consecuencia de esto, es más frecuente encontrar estructuras cristalinas con grupos espaciales formados por centros de inversión, ejes tornillos y planos de deslizamiento que por ejes dobles y planos espejos. Es de notar que de acuerdo a Desiraju [127] y a lo discutido anteriormente (ver capítulo 1 y secciones anteriores), el empaquetamiento de moléculas orgánicas constituidas con grupos funcionales que incluyen heteroátomos, capaces de establecer interacciones direccionales del tipo $C/N/O-H \cdots O/N/Hal$ o $Hal \cdots Hal$, promueven, al igual que los requerimientos geométricos enunciados por Kitaigorodskii [125], los elementos de simetría con deslizamiento asociados al empaquetamiento compacto. Los ácidos carboxílicos interactúan a través de un doble PH centrosimétrico, los fenoles alrededor de ejes dobles tornillos, 2_1 , y la geometría "en forma de L" de las interacciones $Hal \cdots Hal$ promueven que las moléculas se relacionen por medio de planos de deslizamiento o ejes tornillos. De esta manera, tanto las interacciones vdW isotrópicas, como aquellas formadas por heteroátomos direccionales promueven elementos de simetría con deslizamiento. Esto explica por qué, sorprendentemente, entre los 230 grupos espaciales encontramos que el 56% de las estructuras orgánicas, cristalizan solamente en uno de los cuatro grupos espaciales P_{-1} , $P2_1/c$, $C2/c$ y $Pbca$ [128].

Se puede pensar que la estructura cristalina corresponde al estado de mínima energía que resulta de la competencia o acción conjunta de todas las interacciones intermoleculares atractivas y repulsivas. Estas interacciones se encuentran formadas por fuerzas de diferente

valor (fuertes y débiles), preferencias direccionales y dependencia con la distancia. Por lo tanto, comprender la naturaleza de estas interacciones es de vital importancia en el diseño de cristales. En compuestos orgánicos se puede clasificar a las interacciones intermoleculares en dos grupos: a) fuerzas isotrópicas de rango medio que definen la forma, el tamaño y el empaquetamiento compacto de una estructura y b) fuerzas anisotrópicas de largo alcance de origen electrostático que incluyen a los PHs e interacciones entre heteroátomos [129]. La acción conjunta de las fuerzas de vdW isotrópicas, cuya magnitud es proporcional al tamaño de la molécula, y las interacciones PHs anisotrópicas, cuya magnitud depende de la acidez y basicidad de los átomos donores y aceptores de H respectivamente, determina la disposición final de las moléculas. Así las estructuras cristalinas formadas por hidrocarburos son el resultado, en gran medida, de las interacciones isotrópicas que resulta en un empaquetamiento compacto mientras que las estructuras formadas por las moléculas que contienen heteroátomos y grupos funcionales resultan principalmente de las interacciones PHs, PHal y anisotrópicas entre heteroátomos [19].

2.3.2 Motivos Estructurales Característicos Formados por PHs y PHal: Sintones Supramoleculares

Se vio que, en sistemas orgánicos, las interacciones establecidas entre partes complementarias de moléculas vecinas (iguales o diferentes) ocurren principalmente entre heteroátomos o son del tipo PHs. Debido a que son interacciones de medio o largo rango (r^{-n} , $n < 5$) y poseen propiedades direccionales, son decisivas en el reconocimiento molecular durante el proceso de nucleación y crecimiento cristalino. La direccionalidad de las interacciones PHs entre heteroátomos y de los PHal resulta en patrones estructurales característicos y repetitivos, fácilmente reconocibles, fácilmente observables en diferentes estructuras. Estos motivos estructurales se denominan *sintones supramoleculares* [19] en analogía con los sintones asociados a la química molecular denominados así por Corey [130]. En la Figura 2.12 se presentan algunos sintones supramoleculares característicos que resultan de las interacciones PHs débiles y fuertes que involucran heteroátomos, C y regiones ricas en electrones, mientras que en la Figura 2.13 se muestran algunos sintones característicos formados por Hal y heteroátomos.

Desde este punto de vista, un cristal puede ser considerado como una supermolécula construida o ensamblada a partir de unidades estructurales más simples conocidas (sintones supramoleculares), capaces de ser reproducidas. Un aspecto particularmente interesante, es considerar la red de interacciones entre moléculas en vez de la estructura cristalina. Así las moléculas pueden ser consideradas como nodos, conectados espacialmente por medio de los sintones supramoleculares. Este punto de vista es particularmente útil en el diseño de materiales con propiedades específicas utilizando el concepto de *retrosíntesis supramolecular* [19], en el

que el cristal deseado es concebido a partir de una serie de desconexiones estratégicas de las interacciones para obtener unidades estructurales más simples. Estas unidades estructurales o sintones supramoleculares poseen toda la información relacionada con la conectividad de las interacciones, estereoquímicas y pueden ser reproducidas.

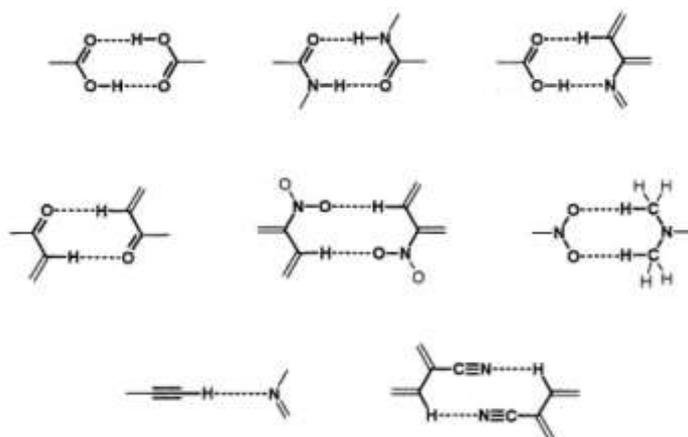


Figura 2.12: Algunos motivos supramoleculares o sintones típicos formados por distintos grupos [19].

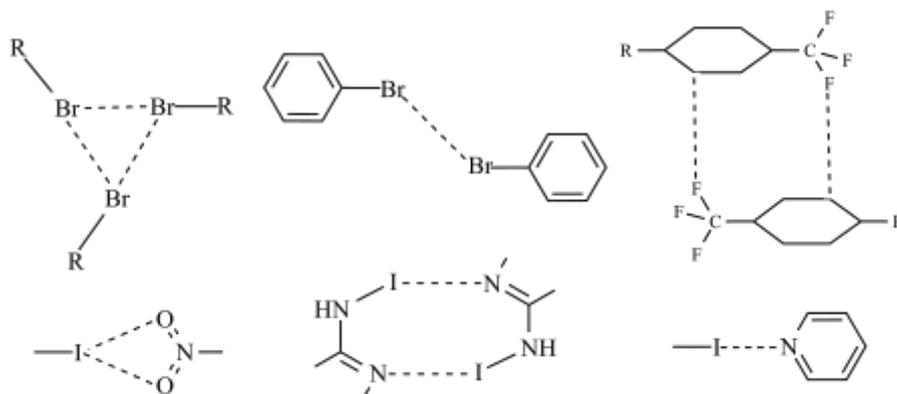


Figura 2.13: Motivos supramoleculares formados por contactos Hal...Hal [131,132].

Una notación basada en grafos para describir a los sintones supramoleculares fue propuesta inicialmente por Etter [133] y mejorada posteriormente por Bernstein *et al.* [134]. Las interacciones PHs son clasificados por medio de una única letra que especifica si el motivo es infinito (**C**), finito (**D**), cíclico (**R**) o intramolecular (**S**) [135] como se muestra en la Figura 2.14. El conjunto de patrones en general viene dado como $G_a^d(n)$ donde **G** especifica uno de los cuatro posibles motivos, **d** el número de H donores, **a** el número de átomos aceptores de H y **n** es el orden y corresponde al número total de átomos que forman el motivo estructural. En el caso que el motivo involucre solamente un átomo donador y un átomo aceptor el subíndice (**a**) y el superíndice (**d**) no se especifica [136].

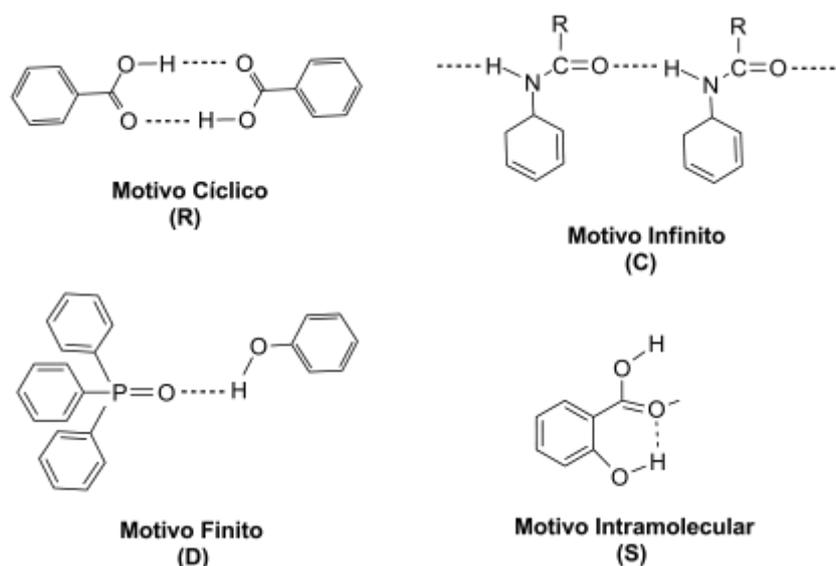


Figura 2.14: Gráfico de los 4 tipos de patrones básicos formados por las interacciones PHs [134, 136].

Los tres primeros de este tipo se refieren PH intermoleculares, mientras que el cuarto hace referencia a un PH intramolecular. Las combinaciones de estos tipos conducen a una gran variedad de patrones, que siempre pueden ser reducidos a alguna combinación de los 4 tipos de motivos fundamentales. Al igual que en el caso de los sintones supramoleculares, este método simplifica la descripción de los cristales considerando solamente la manera que las moléculas interactúan a través de los PHs. Sin embargo, adolece del problema que esta descripción no es completa porque no incluye aquellas interacciones intermoleculares que no pueden ser consideradas como donador-aceptor de H ($X \cdots Y$, con X e Y = Hal, heteroátomo, π ; $\pi \cdots \pi$, etc.). El aceptor de H tiene que ser necesariamente un átomo, por lo que excluye a los aceptores π . Por último, si bien esta descripción es rigurosa y simplifica la descripción del cristal puede ser realizada a diferentes niveles, por lo que muchas veces esto dificulta la comparación de dos estructuras cristalinas con características similares [128]. En este sentido se puede pensar que el concepto de sintones supramoleculares es más amplio porque si bien reconoce la necesidad de simplificar el cristal en unidades modulares con información estereoquímica incluye tanto a las interacciones establecidas entre dos átomos como aquellas establecidas entre grupos donde la interacción abarca una gran superficie del grupo interactuante.

2.3.3 Posibles Estructuras Cristalinas de Amidas Primarias

En la presente sección dada la centralidad de la carboxamida en este trabajo (además de su importancia por encontrarse presente en numerosas sustancias de la naturaleza como aminoácidos, proteínas, ADN y ARN, hormonas y vitaminas) y a modo de ejemplo, se mostrará la potencialidad del concepto de sintones supramoleculares en la predicción de estructuras cristalinas y por ende en su aplicación a la Ingeniería de Cristales. Para esto se describirán los

principales resultados obtenidos por Leiserowitz y Hagler [137] acerca del empaquetamiento de las amidas primarias. Allí los autores describen los procedimientos generales para generar las posibles estructuras cristalinas formadas por las amidas primarias. Para ésto primero es necesario considerar los posibles sintones supramoleculares formados por las amidas primarias u homosinton que resultan de las interacciones PH N–H···O entre ellas. En segundo lugar, se debe analizar los posibles arreglos de PHs 1D y 2D (también llamadas redes de PH) formados por los distintos homosintones. Por último, se construye la estructura tridimensional del cristal a partir de analizar los posibles empaquetamientos de los distintos arreglos o redes de PHs, que resultan de aplicar los elementos de simetría puntuales asociados a las distintas clases cristalográficas (ejes dobles, ejes dobles tornillos, planos espejos y de deslizamiento). Esto origina distintas estructuras cristalinas, observadas e hipotéticas, que favorecen o no ciertas características generales asociadas al empaquetamiento compacto, tamaños y formas de las moléculas e interacciones de vdW y Coulomb.

El amino, mostrado en la Figura 2.15 (a), posee dos H denominados cis (H_{cis}) y anti-periplanar (H_{anti}) y dependiendo de las características del residuo (constituyente atómico, tamaño, forma y superficie accesible) pueden formar interacciones PHs N–H···O que resultan en diferentes tipos de homosintones o motivos estructurales [138-142]. El homosinton más característico, de las amidas primarias, corresponde al anillo cíclico formado por un doble PH N–H···O a través del H_{cis} , mostrado en la Figura 2.15 (b). Los siguientes homosintones en orden de importancia corresponden a una traslación, un plano con deslizamiento (o glide) y un eje doble tornillo. Estos últimos homosintones se originan por una interacción PH N–H···O formada a través del H_{anti} que genera los arreglos extendidos 1D o cadenas infinitas, mostrados en las Figuras 2.15 (c) y (d).

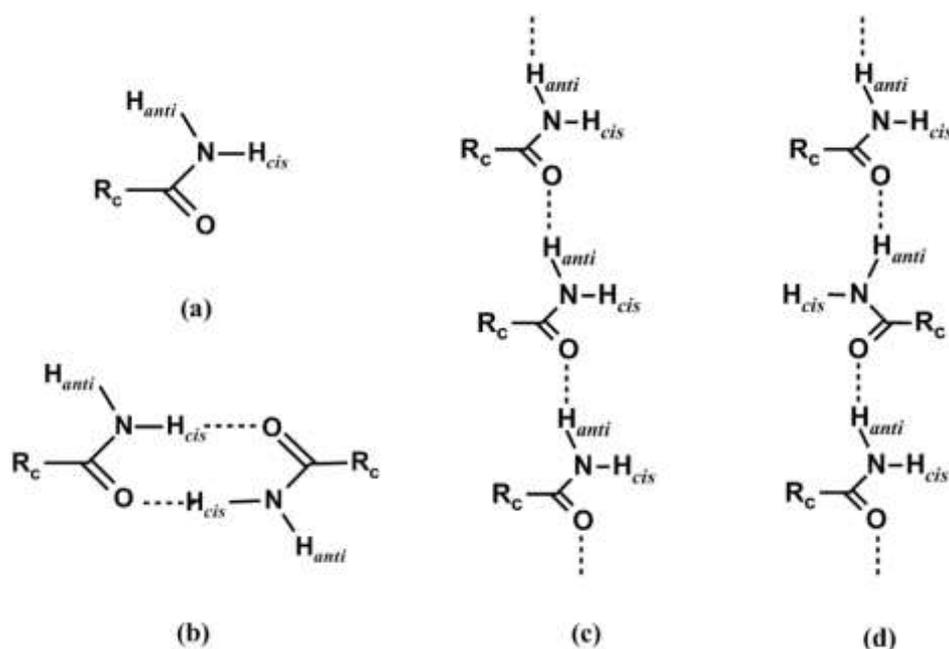


Figura 2.15: (a) Esquema de la carboxamida, H_{anti} : Hidrógeno anti-periplanar, H_{cis} : Hidrógeno cis, R_c : residuo. (b) Dímero cíclico, (c) Eje de traslación y (d) plano de deslizamiento o eje doble tornillo.

En el caso de monoamidas primarias, la combinación del sinton anillo con un eje de traslación genera el motivo estructural plano conocido como *cinta o ribbon*, donde la distancia entre carboxamidas es 5 Å como consecuencia que $d(\text{H}\cdots\text{O})$ es de 2.94 Å. En el caso de diamidas, centrosimétricas o con un eje doble o un plano espejo, forman cadenas infinitas de anillos de doble PH a través del H_{cis} (cadena infinita a lo largo del eje principal de la molécula), ver Figura 2.16.

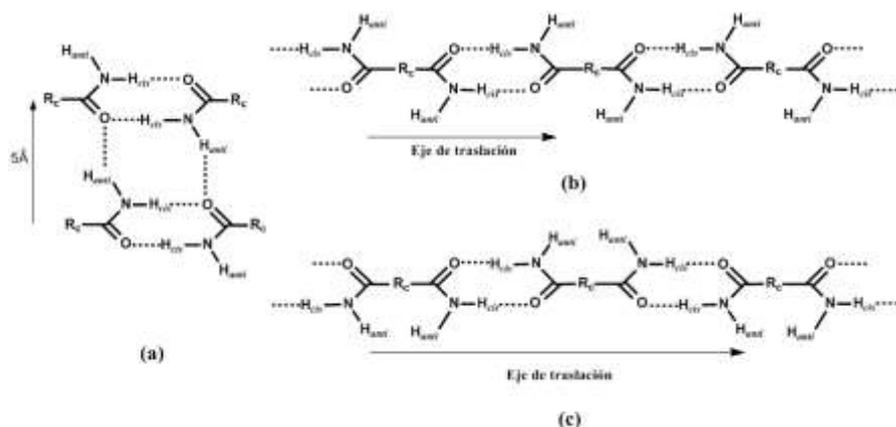


Figura 2.16: (a) Combinación del sinton anillo con un eje de traslación, (b) Cadenas infinitas generadas por diamidas centrosimétricas y (c) Cadenas infinitas generadas por diamidas con eje doble o plano espejo [137].

La combinación del anillo cíclico y un plano con deslizamiento, da origen a arreglos denominados *deslizamiento poco empinado* o *shallow* y *deslizamiento empinado* o *steep*. Para que estos sean compatibles con las condiciones geométricas impuestas por los PHs $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$ el C de la carboxamida debe estar lo más cerca posible del plano con deslizamiento. Cuando el ángulo entre los planos de la carboxamida y el plano con deslizamiento se encuentra en el rango entre 30° y 70° , el arreglo se conoce como motivo poco empinado o *shallow*, Figura 2.17a, mientras que si el ángulo es menor a 30° se forma un arreglo plano conocido como *empinado* o *steep*, Figura 2.17b. Solamente las diamidas centrosimétricas pueden originar el motivo *steep* dado que por ser plano el residuo se ubica sobre el mismo plano que el anillo de doble PH y por ende no puede tener un eje doble o un plano espejo.

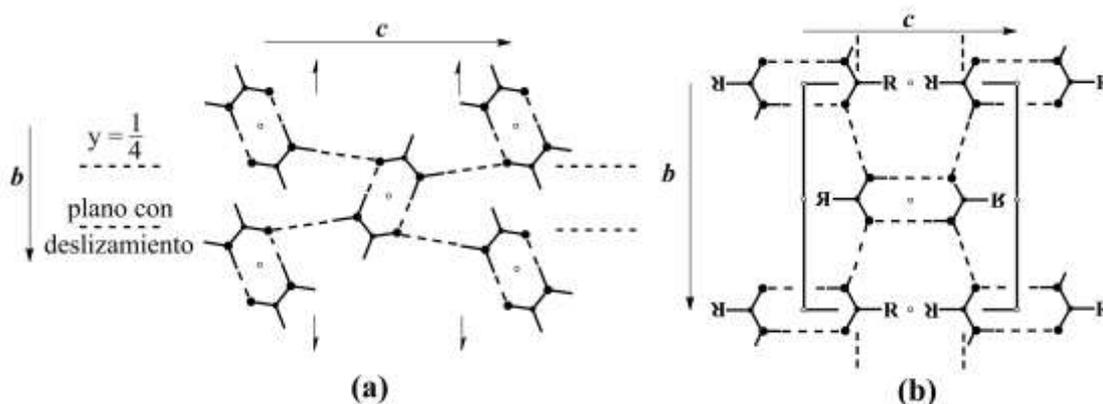


Figura 2.17: Combinación del sinton cíclico (monoamida) y un plano con deslizamiento. (a) Motivo **Shallow**: si el ángulo entre los planos de la carboxamida y el plano con deslizamiento está entre 30° y 70° . (b) Motivo **Steep**: si el ángulo entre los planos de la carboxamida y el plano con deslizamiento es menor a 30° [137].

La Figura 2.18 muestra el motivo *poco empinado o shallow*, para el caso de diamidas centrosimétricas (Figura 2.18a) y para diamidas relacionadas por un eje doble o un plano espejo (Figura 2.18b), en ambos casos las cadenas infinitas de anillos se relacionan por medio del H_{anti} .

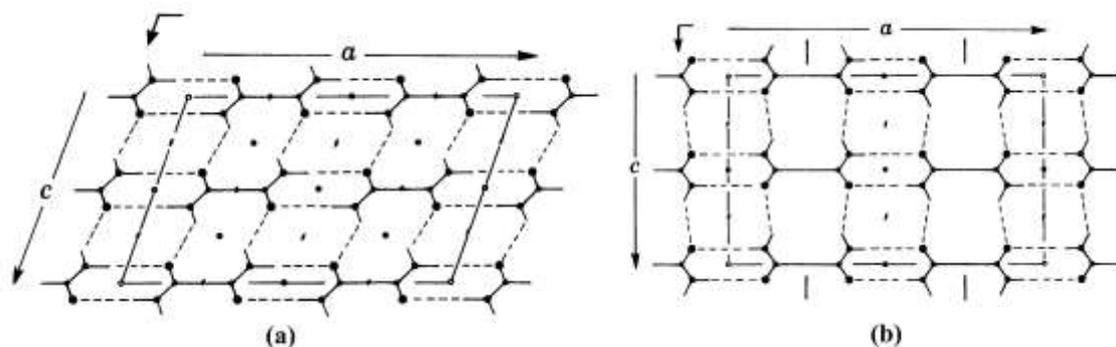


Figura 2.18: Motivo poco empinado o *shallow* para el caso de diamidas. (a) Relacionadas por un centro de inversión. (b) Relacionadas por un eje doble o un plano espejo [137].

La combinación del sinton cíclico con un eje doble tornillo origina motivos *shallow* y *steep* (Figura 2.19) similares a los obtenidos en el caso del plano con deslizamiento. La inclinación del eje de las amidas respecto del eje doble tornillo permite que se puedan empaquetar residuos de gran tamaño. Por otro lado en el caso de las cadenas infinitas formadas por las diamidas (ver Figuras 2.16b y c), para que se empaqueten por medio de un eje doble tornillo, el eje de éstas debe ser perpendicular al eje tornillo (por ejemplo, a lo largo del eje *c*) y como este arreglo es plano impone severas restricciones al tamaño del residuo, por lo tanto la longitud del residuo debe ser del orden del tamaño del anillo de doble PH (4 Å). El motivo *steep*, al igual que el generado por un plano con deslizamiento, solamente puede ser generado por diamidas centrosimétricas.

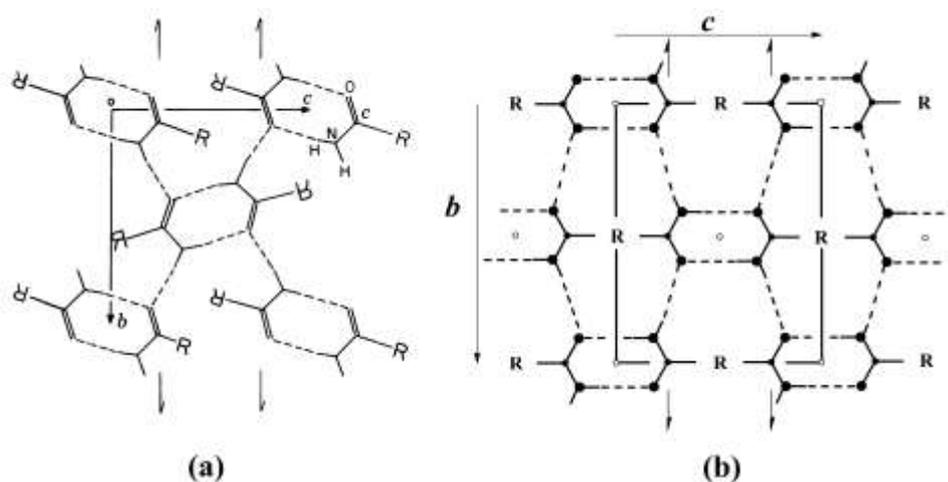


Figura 2.19: Motivo *eje doble tornillo* (a) Motivo *shallow* para monoamidas relacionadas por un eje doble [137]. (b) Motivo *steep* para diamidas centrosimétricas.

Bibliografia

- [1] Pauling, L. (1935). *Journal of the American Chemical Society*, **57**, 2680–2684.
- [2] Etter, M. C.; Urbanczyk-Klipkowska, Z.; Jahn, D. A. & Frye, J. S., (1986). *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. **108**(19), 5871–5876.
- [3] Pimentel, G. C. & McClellan, A. L. (1960). *The hydrogen bond*. San Francisco: W.H. Freeman.
- [4] Buckingham, A. D.; Del Bene, J. E. & McDowell, S. A. C. (2008). *Chemical Physics Letters*, **463**, 1–10.
- [5] Latimer, W. M. & Rodebush, W. H. (1920). *J. Am. Chem. Soc.*, **42**, 1419–1433.
- [6] Vinogradov, S. & Linnell, R. (1971). *Hydrogen bonding*. Van Nostrand-Reinhold: New York.
- [7] Gilli, G. & Gilli, P. (2009). *The Nature of the Hydrogen Bond Outline of a Comprehensive Hydrogen Bond Theory*. Oxford University Press: New York.
- [8] Steed, J.W. & Atwood, J.L. (2009). *Supramolecular Chemistry*. 2° Ed. Wiley.
- [9] Desiraju, G. R. (2011). *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 52-59.
- [10] Pauling, L. (1939). *The nature of the chemical bond and the structure of molecules and crystals: An Introduction to Modern Structural Chemistry*. Oxford University Press. 1° Ed. Ithaca, New York.
- [11] Pauling, L. (1940). *The nature of the chemical bond and the structure of molecules and crystals: An Introduction to Modern Structural Chemistry*. Oxford University Press. 2° Ed. Ithaca, New York.
- [12] Pauling, L. (1960). *The nature of the chemical bond and the structure of molecules and crystals: An Introduction to Modern Structural Chemistry*. Oxford University Press. 3° Ed. Ithaca, New York.
- [13] Coulson, C.A. (1961). *Valence*, 2° Ed. Oxford University Press: Oxford, UK.
- [14] McWeeny, R. (1979). *Coulson's valence*. Oxford University Press: Oxford, UK.
- [15] Steiner, T. & Saenger, W. (1993). *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 4540-4547.
- [16] Steiner, T. (2002). *Angew. Chem. Int. Ed.*, 48-76.
- [17] Arunan, E.; Desiraju, G. R.; Klein, R. A.; Sadlej, J.; Scheiner, S.; Alkorta, I.; Clary, D. C.; Crabtree, R. H.; Dannenberg, J. J.; Hobza, P.; Kjaergaard, H. G.; Legon, A. C.; Mennucci, B. & Nesbitt, D. J. (2011). *Pure Appl. Chem.*, **83**(8), 1637-1641.
- [18] Arunan, E.; Desiraju, G. R.; Klein, R. A.; Sadlej, J.; Scheiner, S.; Alkorta, I.; Clary, D. C.; Crabtree, R. H.; Dannenberg, J. J.; Hobza, P.; Kjaergaard, H. G.; Legon, A. C.; Mennucci, B. & Nesbitt, D. J. (2011). *Pure Appl. Chem.*, **83**(8), 1619–1636.
- [19] Desiraju, G. R. & Steiner, T. (1999). *The Weak Hydrogen Bond: In Structural Chemistry and Biology* (Vol. 9). Oxford University Press/International Union of Crystallography.
- [20] Jeffrey, G. & Saenger, W. (1991). *Hydrogen Bonding in Biological Structures*. Germany: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- [21] García-Reyes, F.; Fantoni, A. C.; Barón, M.; Romano, R. M.; Punte, G. M. & Echeverría, G. A. (2018). *Acta Cryst.*, **C74**, 1068–1078.
- [22] Kollman, P. A. & Allen, L. C. (1970). *Journal of Chemical Physics*, **52**, 5085–5093.
- [23] Umeyama, H. & Morokuma, K. (1977). *Journal of the American Chemical Society*, **99**, 1316–1332.
- [24] Price, S. L. & Stone, A. J. (1987). *Journal of Chemical Physics*, **86**, 2859–2868.
- [25] Gavezzotti, A. (2002). *J. Phys. Chem.*, **B106**, 4145-4154.
- [26] Gavezzotti, A. (2003). *J. Phys. Chem.*, **B107**, 2344-2353.

- [27] Neese, F.; Hansen, A. & Liakos, D. G. (2009). *J. Chem. Phys.*, **131**, 064103.
- [28] Neese, F.; Hansen, A.; Wennmohs, F. & Grimme, S. (2009). *Acc. Chem. Res.*, **42**, 641–648.
- [29] Neese, F.; Wennmohs, F. & Hansen, A. (2009). *J. Chem. Phys.*, **130**, 114108.
- [30] Neese, F. (2012). *WIREs Comput. Mol. Sci.*, **2**, 73–78.
- [31] Jeziorski, B.; Moszynski, R. & Szalewicz, K. (1994). *Chem. Rev.*, **94**(7), 1887–1930.
- [32] Szalewicz, K. (2012). *WIREs Comput Mol Sci.*, **2**(2), 254–272.
- [33] Gilli, P.; Ferretti, V.; Bertolasi, V. & Gilli, G (1994). *Journal of the American Chemical Society*, **116**, 909–915.
- [34] Van Mourik, T. & van Duijneveldt, F. B. (1995). *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, **341**, 63–73.
- [35] Steiner, T. & Saenger, W. (1992). *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 10146-10154.
- [36] Braden, D. A. & Gard, G. L. (1996). *Inorg. Chem.*, **35**, 1912-1914.
- [37] Taylor, R. & Kennard, O. (1982). *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5063-5070.
- [38] Allen, F. H. (2002). *Acta Cryst.*, **B58**, 380-388.
- [39] Kroon, J.; Kanters, J. A.; Van Duijneveldt-Van De Rijdt, J. G. C. M.; Van Duijneveldt, F. B. & Vliegthart, J. A. (1975), *Journal of Molecular Structure*, **24**, 109-129.
- [40] Steiner, T. (1996). *Cryst. Rev.*, **6**, 1-51.
- [41] Steiner, T. & Desiraju, G. R. (1998). *Chem. Commun.*, 891-893.
- [42] Murray, R. P. & Glusker, J. P. (1984). *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 1018-1025.
- [43] Steiner, T., Kantersb, J. A. & Kroon, J. (1996). *Chem. Commun.*, 1277-1278.
- [44] Hantzsch, A. (1915). *Chem. Ges.*, **48**, 797–816.
- [45] Nakamoto, K.; Margoshes, M. & Rundle, R. E. (1955). *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 6480–6486.
- [46] Schleyer, P. V. R. & West, R. (1959). *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 3164–3165.
- [47] Metrangolo, P. & Resnati, G. (2013). *Chem. Commun.*, **49**, 1783–1785.
- [48] Cavallo, G.; Metrangolo, P.; Milani, R.; Pilati, T.; Priimagi, A.; Resnati, G. & Terraneo, G. (2016). *Chem. Rev.*, **116**, 2478–2601.
- [49] Grabowski, S. (2017). *Molecules*, **22**, 2150.
- [50] Metrangolo, P. & Resnati, G. (2001). *Chem. Eur. J.*, **7**(12), 2511-2519.
- [51] Parra, R. D. (2014). *Molecules*, **19**, 1069-1084.
- [52] Mulliken, R. S. & Person, W. B. (1969). *Molecular Complexes: A Lecture and Reprint Volume*, Wiley-Interscience: New York.
- [53] Mulliken, R. S. (1966). *Spectroscopy, Molecular Orbitals and Chemical Bonding*, 131-160.
- [54] Hassel, O. (1969). *Structural Aspects of Interatomic Charge-Transfer Bonding*, 314-329.
- [55] Bent, H. (1968). *Chem. Rev.*, **68**, 587–648.
- [56] Novick, S. E.; Janda, K. C. & Klemperer, W. (1976). *J. Chem. Phys.*, **65**, 5115-5121.
- [57] Alkorta, I. & Elguero, J. (1998). *Chem. Soc. Rev.*, **27**, 163–170.
- [58] Glaser, R. & Murphy, R. F. (2006). *Cryst. Eng. Comm*, **8**, 948–951.
- [59] Desiraju, G. R.; Shing Ho, P.; Kloo, L.; Legon, A. C.; Marquardt, R.; Metrangolo, P.; Politzer, P.; Resnati, G. & Rissanen, K. (2013). *Pure Appl. Chem.*, Vol. **85**, No. **8**, 1711–1713.
- [60] Shishkin, O. V.; Omelchenko, I. V.; Kalyuzhny, A. L. & Paponov, B. V. (2010). *Struct. Chem.*, **21**, 1005–1011.

- [61] Ramasami, P. & Ford, T. A. (2015). *J. Mol. Model.*, **21**(2), 10.1007/s00894-014-2562-4
- [62] Politzer, P.; Murray, J. S.; Janjic, G. V. & Zaric, S. D. (2014). *Crystals*, **4**, 12–31.
- [63] Zahn, S.; Frank, R.; Hey-Hawkins, E. & Kirchner, B. (2011). *Chem. Eur. J.*, **17**, 6034–6038.
- [64] Alkorta, I.; Elguero, J. & Grabowski, S. J. (2015). *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **17**, 3261–3272.
- [65] Setiawan, D.; Kraka, E. & Cremer, D. (2015). *J. Phys. Chem.*, **A119**, 1642–1656.
- [66] Politzer, P.; Murray, J. S.; Lane, P. & Concha, M. C. (2009). *Int. J. Quantum Chem.*, **109**, 3773–3780.
- [67] Mani, D. & Arunan, E. (2013). *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **15**, 14377–14383.
- [68] Thomas, S. P.; Pavan, M. S. & Guru-Row, T. N. (2014). *Chem. Commun.*, **50**, 49–51.
- [69] Bauzá, A.; Mooibroek, T. J. & Frontera, A. (2013). *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 12317–12321.
- [70] Esrafil, M. D. & Mohammadian-Sabet, F. (2015). *J. Mol. Model.*, **21**, 60
- [71] Junming, L.; Yunxiang, L.; Subin, Y. & Weiliang, Z. (2011). *Struct. Chem.*, **22**, 757–763.
- [72] Burling, F. T. & Goldstein, B. M. (1992). *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 2313–2320.
- [73] Liu, F.; Du, L.; Gao, J.; Wang, L.; Song, B. & Liu, C. (2015). *J. Comput. Chem.*, **36**, 441–448.
- [74] Sakurai, T.; Sundaralingam, M. & Jeffrey, G. A. (1963). *Acta Crystallogr.*, **16**, 354–363.
- [75] Desiraju, G. R. & Parthasarathy, R. (1989). *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8725–8726.
- [76] Chopra, D. (2012). *Cryst. Growth Des.*, **12**, 541–546.
- [77] Bach, A.; Lentz, D. & Luger, P. (2001). *J. Phys. Chem.*, **A105**, 7405–7412.
- [78] Matta, C. F.; Castillo, N. & Boyd, R. J. (2005). *J. Phys. Chem.*, **A109**, 3669–3681.
- [79] Bosch, E. & Barnes, C. L. (2002). *Cryst. Growth Des.*, **2**, 299–302.
- [80] Broder, C. K.; Howard, A. J.; Wilson, C. C.; Allen, F. H.; Jetti, R. K.; Nangia, A. & Desiraju, G. R. (2000). *Acta Crystallogr., Sect.*, **B56**, 1080–1084.
- [81] Matsumoto, A.; Tanaka, T.; Tsubouchi, T.; Tashiro, K.; Saragai, S. & Nakamoto, S. (2002). *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 8891–8902.
- [82] Forni, A.; Metrangolo, P.; Pilati, T. & Resnati, G. (2004). *Cryst. Growth Des.*, **4**, 291–295.
- [83] Padgett, C. W.; Walsh, R. D.; Drake, G. W.; Hanks, T. W. & Pennington, W. T. (2005). *Cryst. Growth Des.*, **5**, 745–753.
- [84] Khavasi, H. R. & Tehrani, A. A. (2013). *Inorg. Chem.*, **52**, 2891–2905.
- [85] Crieffield, A.; Hartwell, J.; Phelps, D.; Walsh, R. B.; Harris, J. L.; Payne, J. F.; Pennington, W. T. & Hanks, T. W. (2003). *Cryst. Growth Des.*, **3**, 313–320.
- [86] Bjorvatten, T. & Hassel, O. (1962). *Acta Chem. Scand.*, **16**, 249–255.
- [87] Pigge, F. C.; Vangala, V. R. & Swenson, D. C. (2006). *Chem. Commun.*, 2123–2125.
- [88] Syssa-Magale, J. L.; Boubekeur, K. & Schöllhorn, B. (2005). *J. Mol. Struct.*, **737**, 103–107.
- [89] Naso, F.; Cardellicchio, C.; Capozzi, M. A. M.; Capitelli, F. & Bertolasi, V. (2006). *New J. Chem.*, **30**, 1782–1789.
- [90] Nayak, S. K.; Terraneo, G.; Forni, A.; Metrangolo, P. & Resnati, G. (2012). *CrystEngComm.*, **14**, 4259–4261.
- [91] Bertolotti, F.; Cavallo, G.; Metrangolo, P.; Nayak, S. K.; Resnati, G. & Terraneo, G. (2013). *Supramol. Chem.*, **25**, 718–727.
- [92] Syssa-Magalé, J. L.; Boubekeur, K.; Palvadeau, P.; Meerschaut, A. & Schöllhorn, B. (2004). *J. Mol. Struct.*, **691**, 79–84.

- [93] Evangelisti, L.; Feng, G.; Gou, Q.; Grabow, J. U. & Caminati, W. (2014). *J. Phys. Chem.*, **A118**, 579–582.
- [94] Hassel, O. & Hvoslef, J. (1954). *Acta Chem. Scand.*, **8**, 873.
- [95] Holmesland, O. & Romming, C. (1966). *Acta Chem. Scand.*, **20**, 2601–2610.
- [96] Cinčić, D.; Friščić, T. & Jones, W. (2011). *CrystEngComm.*, **13**, 3224–3231.
- [97] Raatikainen, K.; Huuskonen, J.; Lahtinen, M.; Metrangolo, P. & Rissanen, K. (2009). *Chem. Commun.*, 2160–2162.
- [98] Amico, V.; Meille, S. V.; Corradi, E.; Messina, M. T. & Resnati, G. (1998). *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 8261–8262.
- [99] Chu, Q.; Wang, Z.; Huang, Q.; Yan, C. & Zhu, S. (2003). *New J. Chem.*, **27**, 1522–1527.
- [100] Legon, A. C. (1999). *Angew. Chem. Int. Ed.*, **38**, 2686–2714.
- [101] Cooke, S. A.; Cotti, G.; Evans, C. M.; Holloway, J. H.; Kisiel, Z.; Legon, A. C. & Thumwood, J. M. (2001). *Chem. Eur. J.*, **7**, 2295–2305.
- [102] Hill, J. G.; Legon, A. C.; Tew, D. P. & Walker, N. R. (2015). In *Halogen Bonding I: Impact on Materials Chemistry and Life Science*; Springer, Switzerland, 43–77.
- [103] Stephens, S. L.; Mizukami, W.; Tew, D. P.; Walker, N. R. & Legon, A. C. (2012). *J. Mol. Spectrosc.*, **280**, 47–53.
- [104] Metrangolo, P.; Murray, J. S.; Pilati, T.; Politzer, P.; Resnati, G.; Terraneo, G. (2011). *Cryst. Growth Des.*, **11**, 4238–4246.
- [105] Metrangolo, P.; Murray, J. S.; Pilati, T.; Politzer, P.; Resnati, G.; Terraneo, G. (2011). *CrystEngComm.*, **13**, 6593–6896.
- [106] Metrangolo, P.; Meyer, F.; Pilati, T.; Resnati, G. & Terraneo, G. (2008). *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 6114–6127.
- [107] Rege, P. D.; Malkina, O. L. & Goroff, N. S. (2002). *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 370–371.
- [108] Perkins, C.; Libri, S.; Adams, H. & Brammer, L. (2012). *CrystEngComm.*, **14**, 3033–3038.
- [109] Bondi, A. (1964). *J. Phys. Chem.*, **68**, 441–451.
- [110] Clark, T.; Hennemann, M.; Murray, J. S. & Politzer, P. (2007). *J. Mol. Model.*, **13**, 291–296.
- [111] Huber, S. M.; Jimenez-Izal, E.; Ugalde, J. M. & Infante, I. (2012). *Chem. Commun.*, **48**, 7708–7710.
- [112] Rosokha, S. V. & Vinakos, M. K. (2012). *Cryst. Growth Des.*, **12**, 4149–4156.
- [113] Politzer, P.; Murray, J. S. & Clark, T. (2015). In *Halogen Bonding I: Impact on Materials Chemistry and Life Science*, Metrangolo, P. & Resnati, G.; Eds. Springer, Switzerland, 19–42.
- [114] Clark, T.; Politzer, P. & Murray, J. S. (2015). *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.*, **5**, 169–177.
- [115] Politzer, P.; Murray, J. S. & Clark, T. (2015). *J. Mol. Model.*, **21**, 52
- [116] Ramasubbu, N.; Parthasarathy, R. & Murray-Rust, P. (1986). *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 4308–4314.
- [117] Murray-Rust, P. & Motherwell, W. D. S. (1979). *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 4374–4376.
- [118] Murray-Rust, P.; Stallings, W. C.; Monti, C. T.; Preston, R. K. & Glusker, J. P. (1983). *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 3206–3214.
- [119] Brinck, T.; Murray, J. S. & Politzer, P. (1992). *Int. J. Quantum Chem.*, **44**, 57–64.
- [120] Brinck, T.; Murray, J. S. & Politzer, P. (1993). *Int. J. Quantum Chem.*, **48**, 73–88.

- [121] Politzer, P.; Riley, K. E.; Bulat, F. A. & Murray, J. S. (2012). *Comput. Theor. Chem.*, **998**, 2–8.
- [122] Cavallo, G.; Metrangolo, P.; Pilati, T.; Resnati, G. & Terraneo, G. (2014). *Cryst. Growth Des.*, **14**, 2697–2702.
- [123] Farina, A.; Meille, S. V.; Messina, M. T.; Metrangolo, P.; Resnati, G. & Vecchio, G. (1999). *Angew. Chem., Int. Ed.*, **38**, 2433–2436.
- [124] Riley, K. E. & Hobza, P. (2008). *J. Chem. Theory Comput.*, **4**, 232–242.
- [125] Kitaigorodsky, A. I. (1973). *Molecular Crystal and Molecules*. Academic Press, New York.
- [126] Gavezzotti, A. (1994). *Acc. Chem. Res.*, **27**, 309–314.
- [127] Desiraju, G. R. (1989). *Crystal Engineering. The Design of Organic Solids*. Amsterdam: Elsevier.
- [128] Nangia, A. & Desiraju, G. R. (1998). *Acta Cryst.* **A54**, 934–944.
- [129] Glusker, J. P. (1998). *Topics in Current Chemistry*, “Directional Aspects of Intermolecular Interactions”, Vol. **198**. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, New York.
- [130] Corey, E. J. (1967). *Pure Appl. Chem.* Vol. **14**, No. 1, 19–37.
- [131] Mondal, P. K.; Shukla, R.; Biswas, S. & Chopra, D. (2018). *Acta Cryst.*, **B74**, 574–591.
- [132] Parra, R. D. (2012). *Computational and Theoretical Chemistry*. **998**, 183–192.
- [133] Etter, M. C. (1990). *Acc. Chem. Res.*, **23**, 120–126.
- [134] Bernstein, J.; Davis, R. E.; Shimoni, L. & Chang, N. L. (1995) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **34**, 1555–1573.
- [135] Bürgi, H. & Dunitz, J. D. (1994). *Structure Correlation* (Vol. 1). New York, NY (USA): VCH Publishers, Inc.
- [136] Bernstein, J. (2002). *Polymorphism in Molecular Crystals*. New York: Oxford University Press.
- [137] Leiserowitz, L. & Hagler, A. T. (1983). *Proc. R. Soc. Lond.* **A388**, 133–175.
- [138] Leiserowitz, L. & Schmidt, G. M. J. (1969). *J. Chem. Soc. A*, 2372–2382.
- [139] Miller, R. S., Curtin, D. Y. & Paul, I. C. (1974). *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 6340–6349.
- [140] Hagler, A. T.; Huler, E. & Lifson, S. (1974) *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 5319–5327.
- [141] Hagler, A. T. & Lifson, S. (1974). *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 5327–5335.
- [142] Berkovitch-Yellin, Z. & Leiserowitz, L. (1980) *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7677–7690.

Capítulo 3

Metodología

Introducción

Como se discutió en el Capítulo 1 los cristales moleculares son estructuras ordenadas de entidades físicas discretas, llamadas moléculas. Dentro de una molécula los átomos están enlazados por fuertes interacciones covalentes, mientras que el empaquetamiento de las moléculas es gobernado por interacciones más débiles, del tipo de van der Waals (vdW), puentes de hidrógeno (PH), puente halógeno (PHal), etc. Por lo que el estudio de los cristales moleculares necesariamente implica un entendimiento más detallado de estas fuerzas. En las últimas décadas mediante el uso de métodos experimentales: principalmente difracción de radiaciones de laboratorio (Rayos X) y de grandes instalaciones (Neutrones y Radiación sincrotrónica) en muestras monocristalinas, espectroscopía infra roja (IR) y Raman y análisis térmicos fueron posibles determinaciones de gran exactitud de las posiciones atómicas, incluyendo los hidrógenos (H). A partir de la información estructural es posible analizar las interacciones intra e intermoleculares basados en la información geométrica de los contactos atómicos. Sin embargo, en el caso de interacciones débiles como los PH C–H···O y los PHal es sabido que el criterio basado en la distancia entre átomos en contacto, menor a la suma de los respectivos radios de van der Waals (rdvW), comúnmente aceptados, ha sido y es objeto de revisión [1,2]. Esto ha originado que en la actualidad no solo se adopten criterios geométricos más relajados [3] sino que también se hayan desarrollado nuevos enfoques sustentados en el análisis de la superficie de Hirshfeld [4-7] y el método de análisis de interacciones no convencionales (NCI) [8], ambos obtenibles a partir de la geometría molecular experimental.

Por otro lado, la recopilación y almacenamiento de la información estructural, derivada de estos estudios, posibilitó el desarrollo de bases de datos estructurales, como la Cambridge Structural Database (CSD) [9] con más de un millón de estructuras almacenadas en la actualidad. Empleando las bases de datos estructurales disponibles es posible analizar las propiedades de las interacciones intermoleculares empleando métodos estadísticos basados en la observación de la correlación estructural de numerosas estructuras, así como también generar mapas de superficie de densidad de contactos alrededor de un átomo en particular, de donde se puede inferir las propiedades direccionales que un dado contacto puede exhibir.

La distribución de la densidad de carga electrónica de una dada molécula, $\rho(\vec{r})$ puede obtenerse experimentalmente, a partir de datos de difracción de rayos X (DRX) de cristal único

de gran exactitud y a baja temperatura [10-12], o de cálculos teóricos. Conociendo la $\rho(\vec{r})$ de una molécula, de un grupo de moléculas (*cluster*) o un cristal es posible realizar una descripción completa tanto de los enlaces covalentes como de las interacciones intra e intermoleculares mediante el análisis de su gradiente, empleando la Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas (QTAIM) desarrollada por Bader [13]. Sin embargo, la realización de los estudios experimentales requiere monocristales de alta calidad no siempre fáciles de obtener en el caso de algunos cristales moleculares. En estos casos es posible recurrir a métodos computacionales de primeros principios, los cuales permiten predecir la $\rho(\vec{r})$ y las propiedades electrostáticas asociadas (como el potencial electrostático y energías de interacción) a partir del cálculo de la función de onda. También es posible el cálculo de las propiedades electrostáticas utilizando métodos de mecánica molecular y semiempíricos aunque el resultado en estos casos depende de parámetros determinados experimentalmente. Un enfoque particularmente útil en el análisis de las interacciones intermoleculares, que permite aportar al entendimiento de la naturaleza y magnitud de las interacciones, es el análisis de las distintas contribuciones a la energía de interacción a partir de cálculos *ab-initio* perturbativos y supermoleculares como así también de mecánica molecular como el método de semisumas parciales de la $\rho(\vec{r})$ propuesto por Gavezzoti [14-16]. También es posible analizar las interacciones intermoleculares utilizando el método de Orbitales Naturales Enlazantes (NBO) [17-20]. Este método describe de manera natural la función de onda en términos de los conocidos orbitales enlazantes σ y π y los pares solitarios no enlazantes n , y permite una descripción no solo de las contribuciones electrostáticas sino también por transferencia de carga a la energía de interacción del contacto analizado.

Por tal motivo en este capítulo se describen los métodos empleados en el presente trabajo de tesis para determinar y analizar las interacciones intermoleculares en los compuestos seleccionados. Es decir: DRX para, a partir del análisis de los resultados obtenidos, extraer la posición y geometría de los átomos y moléculas en la celda unitaria del cristal. Con esta información se generan las superficies de Hirshfeld y los gráficos denominados de “huella digital” o fingerprint [4-7], como así también los de NCI [8]. Métodos espectroscópicos IR y Raman, que pueden favorecer el reconocimiento de la influencia de distintas interacciones en las modificaciones de los modos normales de vibración de distintos enlaces o grupos atómicos. Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) que permite examinar modificaciones en cambios de estado en función de los sustituyentes presentes en las moléculas estudiadas. Métodos estadísticos comúnmente aplicados al análisis de la información obtenida a partir de recopilaciones existentes en bases de datos estructurales, consistente en gráficos mostrando la correlación observada entre diferentes parámetros estructurales (distancias y ángulos entre átomos interactuantes) y mapas de superficie de densidad de contactos alrededor de un átomo.

Dado que los resultados obtenidos a partir de cálculos *ab-initio* realizados en la aproximación DFT con distintas funciones base y niveles de teoría se interpretan en base a la QTAIM, está también se describe. Se exponen, además, distintas aproximaciones y métodos computacionales (MP2, DLPNO-CCSD(T) y PIXEL) para el cálculo de la energía de interacción y el análisis de las distintas contribuciones a la energía de interacción.

3.1 Metodología Experimental

3.1.1 Difracción de Rayos X

La difracción es un fenómeno que se produce cuando una onda encuentra un obstáculo o una abertura de tamaño comparable a su longitud de onda. Este fenómeno es característico de todo tipo de ondas incluyendo las ondas de materia asociadas a partículas atómicas (electrones, protones, etc.) o gravitación (recientemente observadas). Consiste en una propagación no rectilínea de la onda luego de incidir sobre un pequeño obstáculo (objeto o abertura).

El empleo de los rayos X en los experimentos de difracción a partir de sustancias monocristalinas y policristalinas se debe a que sus longitudes de ondas son comparables a las distancias interatómicas encontradas en los materiales cristalinos. Cuando una onda electromagnética incide sobre un cristal el campo eléctrico de la onda interactúa con los electrones ligados a los átomos del material. Como consecuencia en un proceso de dispersión elástica se puede pensar que los electrones ligados a un átomo vibran con la misma frecuencia que la radiación incidente. De acuerdo a la teoría electromagnética la densidad de carga electrónica re-irradia ondas en todas las direcciones con la misma frecuencia que la radiación incidente. Se puede pensar que cada átomo se comporta como pequeñas antenas que irradian ondas en todas las direcciones espaciales. En aquellas direcciones en que las onditas se encuentran en fase se refuerzan produciendo un máximo de intensidad. Si se considera un haz de rayos X incidiendo sobre un material como se muestra en la Figura 3.1, la contribución al campo eléctrico de la onda dispersada ($d\vec{E}$), por los electrones ρdV contenidos en un elemento de volumen dV , en el detector puede estimarse a partir de consideraciones clásicas como [21].

$$dE \propto (E_0 e^{-2\pi i \vec{k} \cdot \vec{r}}) (\rho(\vec{r}) dV) \left(\frac{e^{-2\pi i \vec{k}' \cdot \vec{r}'}}{r'} \right) \quad (3.1)$$

Despreciando el carácter vectorial el campo eléctrico total en el detector puede calcularse integrando la expresión anterior sobre todo el cristal.

$$E \propto \int_V \rho(\vec{r}) e^{2\pi i (\vec{k}' - \vec{k}) \cdot \vec{r}} dV \quad (3.2)$$

Donde $\rho(\vec{r})$ corresponde a la densidad de carga del cristal y la integral se extiende sobre todo el volumen del cristal. Debido a que un cristal puede construirse por repeticiones sucesivas de la celda unidad en las tres direcciones espaciales, la función $\rho(\vec{r})$ es periódica de período

igual a las constantes de la celda unidad del cristal por lo que es posible desarrollar $\rho(\vec{r})$ en serie de Fourier

$$\rho(\vec{r}) = \frac{1}{V} \sum_{\vec{H}} F_{\vec{H}} e^{-2\pi i(\vec{H} \cdot \vec{r})} \quad (3.3)$$

Donde V representa el volumen de la celda unidad y la suma se realiza sobre todos los vectores de red recíproca. Los coeficientes del desarrollo se denominan *factores de estructura* y corresponden a cantidades complejas que dependen del contenido de la celda unidad. Es decir del tipo y posición de los átomos.

Remplazando en la expresión anterior e intercambiando la integral con el símbolo de suma se obtiene

$$E \propto \frac{1}{V} \sum_{\vec{H}} F_{\vec{H}} \int_V e^{2\pi i[(\vec{k}' - \vec{k}) - \vec{H}] \cdot \vec{r}} dV \quad (3.4)$$

Para cualquier valor del vector de red recíproca, $\vec{H} \neq \vec{k}' - \vec{k}$, el integrando corresponde a una función rápidamente oscilante por lo que la integral extendida a todo el cristal es igual a cero. En el caso que la variación del vector número de onda corresponda a un vector de red recíproca la integral será distinta de cero e igual al volumen del cristal por lo que cuando $\vec{k}' - \vec{k} = \vec{H}$

$$E_H^{m\acute{a}x} \propto F_H V \quad (3.5)$$

Para esta dirección se puede pensar que las distintas celdas del cristal difractan en fase generando un máximo de interferencia ubicado en el vector de red recíproca \vec{H} . Como la intensidad de la onda difractada depende del módulo del campo eléctrico al cuadrado se obtiene que

$$I_H^{m\acute{a}x} \propto |F_H|^2 V^2 \quad (3.6)$$

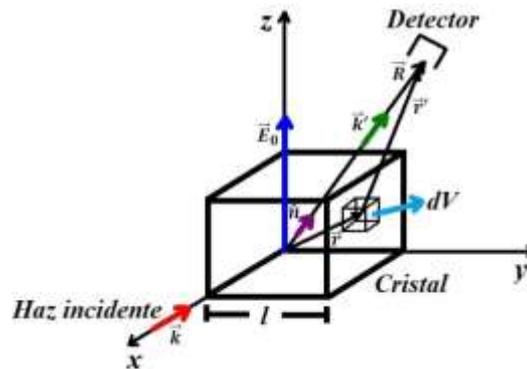


Figura 3.1: Difracción de rayos X por un cristal. Donde: \vec{k} vector de onda incidente, \vec{k}' vector de onda dispersada, \vec{r} vector posición del elemento de volumen difractante dV , \vec{R} vector posición del detector, \vec{r}' vector posición del detector respecto del volumen difractante, \hat{n} versor en la dirección de difracción, \vec{E}_0 campo eléctrico de la onda incidente y l dimensión del cristal [21].

Las dos últimas ecuaciones son de vital importancia para entender cómo es posible extraer información estructural a partir de los datos de DRX. La relación $\vec{k}' - \vec{k} = \vec{H}$ se la conoce como ley de Laue y nos dice que los máximos de difracción coinciden con los vectores del espacio recíproco. Por otro lado como $|F_H| \propto \sqrt{I_H}$ el módulo de los coeficientes del

desarrollo de Fourier de la densidad de carga (sumado sobre los vectores de red recíproca) son proporcionales a la intensidad integrada de los máximos de DRX. Lamentablemente los factores de estructuras son cantidades complejas por lo que para determinar los coeficientes del desarrollo de la densidad de carga electrónica es necesario conocer además del módulo su fase. Esto en cristalografía se lo conoce como el “*problema de las fases*”. Debido a esto los métodos de resolución estructural posibilitan estimar las fases de los factores de estructura que no pueden ser medidos experimentalmente. Con las fases calculadas y los módulos de los factores de estructura medidos experimentalmente es posible sintetizar una serie de Fourier “mixta” que posee algunos máximos con información estructural relevante (posiciones de átomos) y otros espurios que pueden ser desechados del mapa de densidad de carga por consideraciones estereo-químicas. De esta manera el proceso de solución de una estructura cristalina puede esquematizarse en la Figura 3.2.

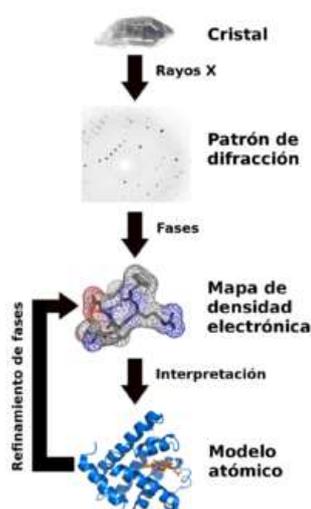


Figura 3.2: Proceso de determinación de la estructura de una molécula por medio de cristalografía estructural de rayos X [22].

Existen varios métodos de resolución estructural que permiten estimar las fases:

- Métodos de Patterson
- Métodos directos
- Dispersión anómala
- Reemplazo isomorfo
- Reemplazo molecular

Recientemente se ha desarrollado un nuevo método de resolución de estructuras, implementado en el conocido programa desarrollado por Sheldrick [23-25], basado en un procedimiento integrado de determinación de la estructura del cristal y el grupo espacial que combina el método de Patterson con los de Fourier de la densidad de carga electrónica y el posterior reciclaje en el doble espacio. Así no tiene en cuenta el análisis de las, a veces ambiguas, extinciones sistemáticas de las intensidades en la determinación del grupo espacial.

Este método se basa en la observación que con frecuencia es posible resolver más fácilmente las estructuras cristalinas en el subgrupo espacial triclinico P1 y que el grupo espacial correcto se puede determinar a partir del análisis de las fases del factor de estructura P1 en el espacio recíproco, en lugar de a partir de posiciones atómicas.

3.1.2 Superficie de Hirshfeld

La superficie de Hirshfeld (SH) se basa en la definición de una molécula aislada en un cristal, denominada promolécula, y corresponde a la porción del espacio donde la densidad electrónica de la promolécula contribuye más que la mitad de la densidad del cristal total. Sin embargo, muchas veces no es fácil extraer la información codificada en ella, por lo que suele decorársela “mapeando” diferentes propiedades como la distancia de contacto normalizada (d_{norm}) definida por la expresión:

$$d_{norm} = \frac{d_i - r_i^{vdW}}{r_i^{vdW}} + \frac{d_e - r_e^{vdW}}{r_e^{vdW}} \quad (3.7)$$

La distancia normalizada es una función simétrica de las distancias entre cualquier punto de la SH al átomo interior (d_i) y exterior (d_e) más cercanos y los rvdW de los átomos [4] comprendidos en las interacciones, ver Figura 3.3.

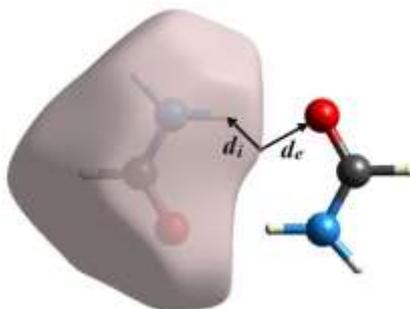


Figura 3.3: Dímero formamida. A la izquierda se muestra la Superficie de Hirshfeld (SH), además la distancia al átomo interior (d_i) y exterior (d_e) a la SH [7].

Dependiendo del tipo de interacción intermolecular también suelen utilizarse otras funciones como la función C llamada curvatura (*curvedness*) definida en función de la curvatura local de la SH

$$C = \frac{2}{\pi} \ln \sqrt{\frac{k_1^2 + k_2^2}{2}} \quad (3.8)$$

o el índice de forma S (Shape index) definido como:

$$S = \frac{2}{\pi} \arctan \left(\frac{k_1 + k_2}{k_1 - k_2} \right) \quad (3.9)$$

en el que las cantidades k_1 y k_2 corresponden a los valores principales de curvatura de la SH, por lo que estas dos últimas funciones no contienen información de las interacciones intermoleculares directamente como en el caso de las funciones d_{norm} o d_e .

El análisis 3D de la SH como así también los gráficos bidimensionales que se derivan de ésta, denominados huellas digitales o FP (por sus siglas en inglés fingerprint) [4-7], son utilizados para analizar y cuantificar la contribución porcentual de las interacciones intermoleculares que estabilizan la estructura molecular.

La superficie 3D de la SH permite visualizar gráficamente la superficie de interacción de una molécula en fase cristalina y por ende da información gráfica de las interacciones intermoleculares de la estructura cristalina analizada.

La Figura 3.4a muestra una vista de la gráfica 3D de la distancia normalizada (d_{norm}) de la SH de la formamida. Cuando los átomos forman contactos intermoleculares de longitud menor que la suma de sus rvdW, estos contactos se resaltarán en color rojo sobre la superficie d_{norm} . Los contactos de longitud mayor que la suma de sus rvdW son resaltados en color azul y los contactos de longitud del orden de la suma de los rvdW son resaltados en color blanco, como se muestra en la Figura 3.4a. Los colores en el entorno de la SH 3D son muy útiles para identificar las posibles interacciones intermoleculares formadas por una determinada molécula con su entorno cristalino.

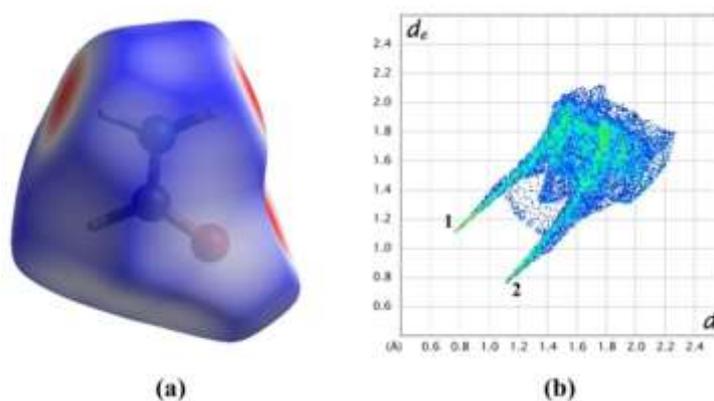


Figura 3.4: (a) Superficie 3D y (b) Huella digital o Fingerprint de la superficie de Hirshfeld para la molécula de Formamida.

Un gráfico particularmente útil de evaluar es el FP (ver Figura 3.4b), el cual corresponde a una representación colorida en dos dimensiones de (d_e , d_i). Las SH junto con los gráficos de huellas digitales en 2D se generan utilizando el programa CrystalExplorer3.1 [26] a partir de los archivos de información cristalográfica (CIF). En este trabajo se analizarán los obtenidos de la determinación de las estructuras cristalinas investigadas y otros conseguidos en la base de datos CSD.

Las principales características observadas en la gráfica de huella digital (Figura 3.4b) son:

- Se observa una pseudo-simetría sobre la diagonal donde $d_i = d_e$.
- Un rango relativamente limitado de los puntos, es decir ningún punto se encuentra a distancias muy largas o muy cortas respecto de la suma de los rvdW.

- c) La coloración casi uniforme indica que la mayoría de las combinaciones de d_i y d_e ocurren con la misma frecuencia en este cristal.
- d) La aparición de las dos puntas agudas en la parte inferior izquierda es una característica de la presencia de una interacción entre dos átomos.
- e) El pico central un poco ancho es característico de interacciones del tipo $H\cdots H$, en este caso cuyas distancias son un poco mayor a la suma de los rvdW (2.672 Å).
- f) Los puntos de color azul dispersos y localizados entre los dos picos agudos son característicos de la presencia de un dímero cíclico constituido por contactos de H.

La seudosimetría es una consecuencia directa del empaquetamiento compacto de las SH, lo cual garantiza que donde las superficies se tocan entre sí (solo cuando existe una sola molécula en la unidad asimétrica) aparecerán ambos puntos (d_i, d_e) y (d_e, d_i) en el gráfico 2D. Como consecuencia, el pico inferior en la Figura 3.4b (etiquetado como **2**) corresponde al aceptor de enlace de hidrógeno ($d_i > d_e$) y el pico superior (etiquetado como **1**) al donador de enlace de hidrógeno ($d_e > d_i$).

Por otro lado, debido a que las SH dejan pequeños vacíos en la región en la cual ninguna molécula domina la densidad de electrones en todo el cristal (procrystal), no todas las partes de las superficies se tocan, entonces $d_i + d_e$ debe de ser mayor que la suma de los rvdW, pero cuando el átomo interior es un H, o un átomo de carbono (C), oxígeno (O), etc., para los puntos en esas regiones de la superficie, generalmente d_e es mayor que d_i .

3.1.3 Métodos Espectroscópicos

Los métodos espectroscópicos son considerados como una de las mejores y más utilizadas técnicas instrumentales para la adquisición de información tanto cuantitativa como cualitativa. Los métodos espectroscópicos se clasifican según la región del espectro electromagnético que esté implicada; siendo las más importantes las regiones de rayos X, ultravioleta, visible, infrarrojo, microondas y radiofrecuencia [27].

Las técnicas espectroscópicas se diferencian según la forma en la que se encuentra el analito en el momento en el que sufre el proceso espectroscópico, dando lugar a la espectroscopía atómica y a la espectroscopía molecular. Según el rango de energía que presente la radiación electromagnética existen diferentes técnicas, por ejemplo, espectroscopía de infrarrojo, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, etc.

3.1.3.1 Espectroscopia Infrarroja (IR)

La espectroscopia infrarroja (IR) está basada en la interacción de la radiación electromagnética con un sistema molecular, en la mayoría de los casos en la forma de absorción

de la energía del haz incidente. La absorción de la luz infrarroja induce transiciones entre los niveles de energía de vibración dado por la ecuación (3.10), donde x_a es la constante de anarmonicidad. En la Figura 3.5 se muestran los niveles de energía del oscilador anarmónico los cuales no son equidistantes.

$$E_{vib} = hv_0 \left[\left(n + \frac{1}{2} \right) - x_a \left(n + \frac{1}{2} \right)^2 \right] \quad (3.10)$$

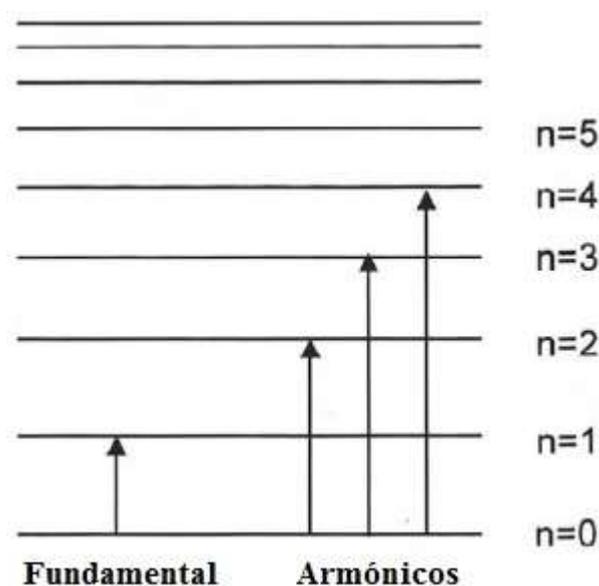


Figura 3.5: Niveles de energía de un oscilador anarmónico [28].

Cuando una molécula pasa desde el estado vibracional fundamental ($n = 0$) al primer estado vibracional excitado ($n = 1$), se dice que se somete a una transición fundamental. De acuerdo con la ecuación (3.10) el número de onda de la transición fundamental es dado por:

$$\tilde{\nu}(0 \rightarrow 1) = \nu_0 [1 - 2x_a] \quad (3.11)$$

La intensidad de una banda de absorción infrarrojo es proporcional al cuadrado del cambio del momento dipolar eléctrico molecular μ causado por una coordenada normal q .

$$I_{IR} \propto \left(\frac{\partial \mu}{\partial q} \right)^2 \quad (3.12)$$

En otras palabras, un modo normal es infrarrojo activo, si este modo altera el momento dipolar de la molécula y por lo tanto satisface el siguiente requisito:

$$\frac{\partial \mu}{\partial q} \neq 0 \quad (3.13)$$

La fuente de banda ancha de un espectrómetro IR típico emite simultáneamente todas las frecuencias IR de interés, donde la región IR cercana está en el rango de $14\ 000\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$, la región IR media en el rango de $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ y la región IR lejana en el rango $400\text{-}10\text{ cm}^{-1}$. [29]. Sin embargo la gran mayoría de las moléculas tienen bandas en la región media del espectro infrarrojo entre el rango de $400\text{ a }4000\text{ cm}^{-1}$, las cuales pueden ser asignadas a transiciones fundamentales.

Como consecuencia de la anarmonicidad, las transiciones del estado fundamental a estados excitados más altos ($n = 2, 3, 4, \dots$) también son admitidos. Este tipo de transición se denomina transición armónica. Los armónicos pueden ser reconocidos porque dan lugar a la absorción de bandas muy débiles, a menudo son aproximadamente el doble del número de onda de una transición fundamental.

Modos normales de vibración

Los movimientos vibracionales de una molécula se pueden descomponer en oscilaciones en la que los átomos vibran en fase y se llaman modos normales de oscilación o vibración, cada uno de los cuales tiene una frecuencia característica. El número de modos normales de vibración de una molécula será igual al número de los grados de libertad internos. Si la molécula posee N átomos éstos, corresponderán a los $3N$ grados de libertad totales asociados al movimiento atómico en las tres direcciones espaciales perpendiculares, menos los tres grados de libertad asociados al movimiento atómico debido al desplazamiento de la molécula como un todo (traslación de su centro de masas) y los tres grados de libertad asociados al movimiento atómico que conducen a la rotación de la molécula en las tres direcciones espaciales posibles entorno de su centro de masa, con lo que se obtiene un total de $3N-6$ grados de libertad internos [30]. Si la molécula es lineal entonces solamente quedan dos grados de libertad asociados a la rotación entorno del centro de masa por lo que resulta en $3N-5$ grados de libertad internos. En la Figura 3.6 se indican los posibles modos normales de vibración para una molécula ficticia formada por tres átomos.

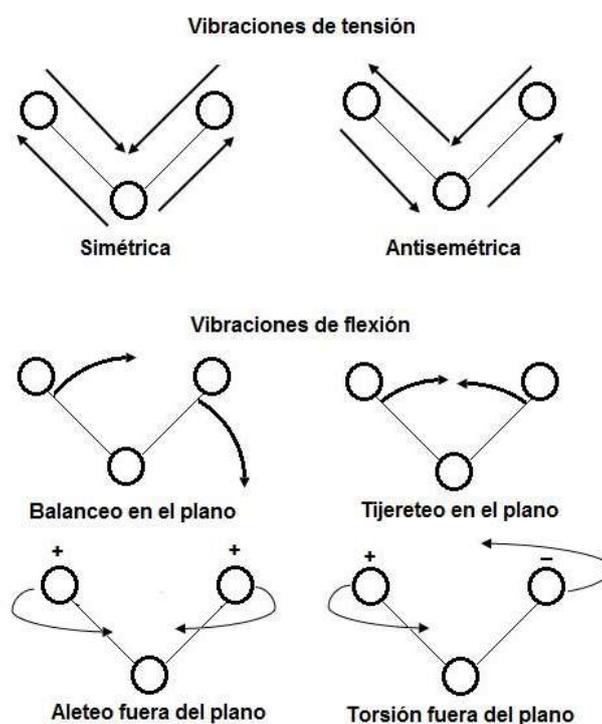


Figura 3.6: Tipos de modos normales de vibración. (+) Indica un movimiento del plano de la página hacia el observador; (-) indica un movimiento del plano de la página alejándose del observador [31].

Estos modos normales son por tanto movimientos particulares de los átomos que conforman la molécula, independientes unos de otros y con una frecuencia de vibración característica. Aunque estos movimientos sean colectivos, en muchos casos es posible identificar que algún grupo de átomos de la molécula contribuye principalmente a la vibración del modo normal. Cuando el modo normal corresponde principalmente a la vibración de dos átomos enlazados a lo largo del enlace el modo se lo conoce como *stretching* (o estiramiento) en caso contrario se lo denomina *bending* (o flexión). En el caso de una molécula o grupo constituido por tres átomos enlazados por dos enlaces covalentes, como se muestra en la Figura 3.6, se encuentran dos modos de vibración *stretching* correspondiente al caso en el que, los dos átomos vibran en fase y se lo denomina *simétrico*, y el caso en el que los átomos vibran a lo largo del enlace en contrafase o desfasados un ángulo π se lo llama modo *antisimétrico*. Para los modos *bending* cuando los átomos vibran en el plano de los enlaces en fase se lo llama *rocking* (balanceo en el plano) mientras que si vibran en contrafase se lo llama *scissoring* (tijereteo en el plano). Si los modos *bending* corresponden a movimientos de los átomos fuera del plano de los enlaces, entonces se tiene para el caso que los átomos vibren en fase el modo *wagging* (aleteo fuera del plano) y en contrafase el modo *twisting* (torsión fuera del plano).

A medida que intervienen mayor número de átomos en la molécula aumentan el número de modos normales de vibración de la molécula y con ellos la dificultad de visualizarlos individualmente.

3.1.3.2 Espectroscopía Raman

La espectroscopía Raman es una técnica usada en química y física de la materia condensada para estudiar modos de baja frecuencia como los vibratorios, rotatorios, etc. La espectroscopía Raman está basada en el fenómeno de dispersión inelástica de la luz monocromática, generalmente de un láser en el rango de luz visible. La luz láser interactúa con los fotones, provocando que las energías de los fotones del láser experimenten un desplazamiento hacia arriba o hacia abajo. El desplazamiento en energía da información sobre los modos del fonón en el sistema. La manera más simple de explicar el efecto Raman clásico o espontáneo es a través de un diagrama de nivel de energía, tal como se muestra en la Figura 3.7, la cual representa un sistema molecular con dos niveles de energía de vibración, el estado fundamental $n = 0$ y el estado excitado $n = 1$, separados por la energía $h\nu_M$, donde ν_M es la frecuencia de la vibración molecular. La luz incidente con la energía $h\nu_L$ induce transiciones a niveles virtuales (Figura 3.7).

El retorno al estado inicial se lleva a cabo mediante tres formas diferentes, mediante la emisión de luz de frecuencias ν_L , $\nu_L - \nu_M$, y $\nu_L + \nu_M$. La dispersión elástica o dispersión de Rayleigh surge de una transición que comienza y termina en el mismo nivel de energía vibracional. Los corrimientos a más bajas y más altas frecuencias se conocen como dispersión

Raman Stokes y anti-Stokes, respectivamente. La dispersión Stokes surge de una transición que se inicia en el nivel de energía del estado fundamental y termina a un nivel de energía más alta, mientras que los anti-Stokes implican una transición de un nivel más alto a un nivel más bajo. A temperatura ambiente, la mayoría de las vibraciones moleculares son en el estado fundamental y por lo tanto las transiciones anti-Stokes son menos probable que ocurran que las transiciones de Stokes, por lo tanto la dispersión Raman Stokes es la más intensa. Por esta razón, el espectro Raman Stokes se estudia de forma rutinaria.

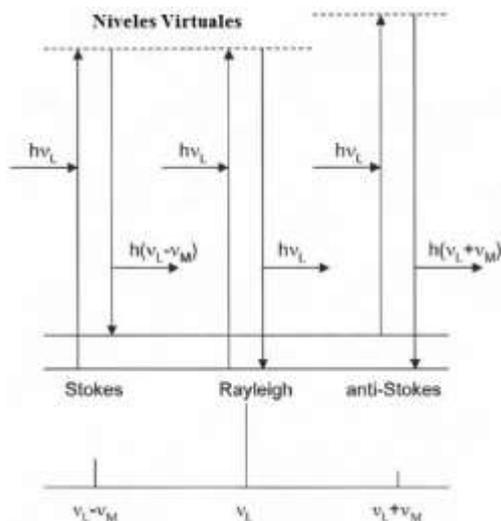


Figura 3.7: Diagrama de niveles de energía mostrando las transiciones básicas envueltas en la dispersión Raman espontánea. El sistema del segundo nivel es excitado por la energía $h\nu_L$ [28].

La dispersión Raman espontánea es típicamente muy débil, y como resultado la principal dificultad de la espectroscopia Raman está en separar la luz débil dispersada inelásticamente, de la luz láser intensa dispersada de Rayleigh. Históricamente, los espectrómetros Raman usaban rejillas difractoras holográficas y múltiples etapas de dispersión para alcanzar un alto grado de rechazo del láser. En el pasado, los fotomultiplicadores eran los detectores elegidos para las configuraciones de dispersores Raman, lo que resultaba en tiempos largos de adquisición. Sin embargo, la instrumentación moderna casi universalmente emplea filtros “notch” o de detección de borde para el rechazo del láser, los espectrógrafos (como Czerny-Turner, echelle o basados en FT) y los detectores de CCD (Charge Coupled Device).

3.1.4 Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

Esta técnica conocida como DSC, por su denominación del inglés Differential Scanning Calorimetry, es el método de análisis térmico más utilizado, principalmente por su velocidad, simplicidad, y disponibilidad. DSC es una técnica termoanalítica en la que se miden las diferencias en cantidades de calor entre un material de referencia y la muestra analizada en función de la temperatura cuando ambas son sometidas a una variación controlada de temperatura. Tanto la muestra analizada como la de referencia se mantienen a casi la misma

temperatura durante todo el experimento. La muestra de referencia debe tener una capacidad calorífica conocida en el rango de temperaturas que se va a estudiar.

DSC da información sobre los cambios físicos y reacciones químicas inducidos por los cambios de temperatura de la muestra. El principio básico de esta técnica es que, cuando la muestra experimenta una transformación física tal como una transición de fase, se necesitará que fluya más (o menos) calor a la muestra que a la de referencia, para mantener ambas a la misma temperatura. El que fluya más o menos calor a la muestra depende de si el proceso es exotérmico o endotérmico. Entre los procesos físicos de carácter endotérmico que se pueden estudiar se encuentra la adsorción, fusión y descomposición y entre los procesos exotérmicos se encuentran la cristalización y las reacciones químicas que involucran la oxidación del compuesto.

A medida que la temperatura aumenta el analito absorbe el calor y la muestra alcanza eventualmente su temperatura de fusión (T_f). El proceso de fusión resulta evidenciado por un pico endotérmico en la curva DSC (Figura 3.8). La técnica DSC es ampliamente utilizada en el estudio de procesos fisicoquímicos (adsorción, desorción, reducción, oxidación y reacciones en el estado sólido) en las transiciones entre fases cristalinas. Estas transiciones implican cambios de energía o el cambio del calor específico que puede ser detectado por DSC con gran sensibilidad.

Las curvas DSC se pueden emplear para determinar las entalpías de transición, a partir de la integración del pico correspondiente a una determinada transición. Por lo que la entalpía de la transición se puede expresar de la siguiente forma:

$$\Delta H = KA \quad (3.14)$$

donde ΔH es la entalpía de la transición, K es la constante calorimétrica y A es el área bajo la curva.

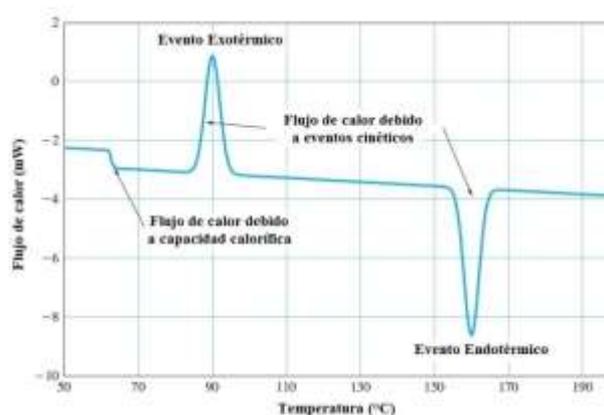


Figura 3.8: Gráfica de DSC[31]. Se observa un pico exotérmico y un pico endotérmico.

A partir de la energía libre de Gibbs, ΔG , la cual relaciona la entalpía, ΔH , y la entropía, ΔS [32]:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (3.15)$$

Cuando el sistema alcanza el equilibrio $\Delta G = 0$, entonces:

$$0 = \Delta H - T\Delta S \quad (3.16)$$

Por lo tanto la temperatura de equilibrio es:

$$T = \frac{\Delta H}{\Delta S} \quad (3.17)$$

3.2 Métodos Estadísticos

Los métodos estadísticos se emplean en el análisis tanto de datos cualitativos como cuantitativos, los cuales tienen por objetivo comprobar la validez estadística de los resultados deducidos de alguna hipótesis. Con el desarrollo de las bases de datos estructurales como la *Cambridge Structural Database (CSD)* [9] que contienen miles de estructuras resueltas a partir de datos de DRX y neutrones ha sido posible aplicar estos métodos al análisis de datos estructurales con la finalidad de organizar, analizar y estimar un intervalo de confianza de los modelos propuestos. Esto ha permitido el reconocimiento de patrones formados por ciertos grupos funcionales independientes del residuo al cual se encuentran enlazados.

De acuerdo a Bürgi y Dunitz [33], los métodos estadísticos ayudan a abordar situaciones que de otra manera serían muy complejas, permiten estudiar sistemas de muchas variables y proporcionan una guía cuantitativa para hacer inferencias y deducciones. Pueden clasificarse en *Métodos Univariados*, *Método de Comparación de Distribuciones (bivariados)* y en *Métodos Estadísticos Multivariados*.

Los métodos univariados estudian el valor que toma una única variable (por ejemplo, la longitud del enlace atómico, la magnitud de ángulos de enlace y torsión, etc.) en función de alguna otra propiedad estructural relevante del sistema (tamaño de residuo, tipos de sustituyentes, entorno químico, etc.). Las interacciones intra e intermoleculares formadas por una molécula o grupo de átomos con su entorno cristalino pueden afectar la geometría que presenta un determinado fragmento. Por lo que el estudio de cuánto se aparta un parámetro estructural, representativo del sistema, de su valor ideal cuando este se encuentra formando parte de diferentes estructuras permite conocer no solo el rango de variación sino también la distribución (que puede caracterizarse evaluando la moda, valor medio, varianza, etc.) de la variable estudiada.

El análisis de los posibles valores que dos variables estructurales asociadas a un fragmento o grupo atómico pueden tomar, o como el valor de una variable afecta a la otra, puede realizarse comparando las distribuciones asociadas por medio de su valor medio, su varianza, calculando una curva de regresión lineal simple para obtener información respecto de la correlación, etc.

El análisis de las posibles conformaciones que adopta un fragmento o grupo de átomos en distintos entornos cristalinos es posible realizarlo considerando métodos multivariados. En

estos métodos, los N_p parámetros necesarios para caracterizar al fragmento o grupo de átomos representan un punto en un espacio configuracional de N_p dimensiones. La distribución de los N_f aciertos en este espacio configuracional permite simplificar el tratamiento. En el Apéndice B se incluye un resumen de las variables y métodos estadísticos empleados. A continuación, se describen los programas empleados en este trabajo que utilizan los métodos estadísticos.

3.2.1 Bases de Datos Estructurales y Programas Disponibles

Hoy en día se puede encontrar la mayoría de los métodos de análisis de la correlación estructural mencionados anteriormente (métodos estadísticos) incluidos dentro del software de análisis que forma parte de las diferentes bases de datos estructurales como la base de datos estructurales de Cambridge CSD [9], SAS (Statistical Analysis Software) [34], SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) [35] y GENSTAT (General Statistical) [36].

En particular, de acuerdo a Bürgi y Dunitz [33], la CSD [9] permite aplicar estos métodos a la matriz de datos $G(N_f, N_p)$ obtenida con el programa ConQuest [37], el cual contiene uno de los algoritmos más eficientes para el reconocimiento de patrones estructurales desarrollado por ARTHUR (Infometrix Inc., Seattle, WA 98 12 1, USA). La información estructural se almacena en ficheros electrónicos compatibles con distintos programas incluidos dentro del paquete de programas de la CSD [9] que posibilitan la realización de operaciones de búsquedas, extracción y análisis de la información de cada una de las estructuras. Esta información se encuentra organizada en tres categorías:

- Información unidimensional: textos y artículos.
- Información bidimensional: diagramas químicos, estructurales, propiedades atómicas y propiedades de enlace.
- Información tridimensional: descripción de la estructura cristalina.

Los principales programas que permiten analizar esa información son:

- ConQuest: Programa para la búsqueda y obtención de información.
- Mercury: Programa para la estadística y visualización de las estructuras en 3D.
- Mogul: Programa para analizar la geometría intra-molecular.
- IsoStar: Programa para analizar interacciones intermoleculares.

En la actualidad la CSD [9] contiene más de 1037850 entradas de datos de estructuras cristalinas obtenidas a partir de intensidades de DRX y de difracción de neutrones. Cada entrada de la base de datos se enriquece con información bibliográfica, química y propiedades físicas, agregando valor a los datos estructurales sin procesar.

3.2.1.1 Programa ConQuest

El programa ConQuest [37] se emplea para buscar y recuperar información de la base de datos cristalográfica CSD [9]. El programa contiene una interface gráfica capaz de proporcionar un rango de opciones de búsqueda que permiten obtener el conocimiento de más de 1.000.000 de estructuras cristalinas contenidas en la CSD [9], permitiendo localizar cristales en base a algoritmos sencillos como simples átomos, o más complejos, tales como subestructuras químicas, datos geométricos, datos de autor o publicación, etc.

La interfaz permite realizar gráficas de subestructuras químicas y definir parámetros geométricos los cuales se usan como condición de búsqueda. Dentro de estas búsquedas se pueden utilizar algunos filtros para hacer la búsqueda más específica (por ejemplo: estructuras sin errores, sin desordenes, etc.), además se puede hacer una combinación de sub-búsquedas individuales y generar una búsqueda más compleja.

ConQuest muestra los resultados en una pantalla gráfica 3D y a su vez tiene un enlace directo al programa Mercury con el cual se pueden analizar múltiples parámetros de cada estructura encontrada como por ejemplo: distancias, ángulos entre átomos, intra e intermoleculares, ángulos entre enlaces, ángulos entre planos, datos bibliográficos, etc.

3.2.1.2 Programa Mercury

El programa Mercury [38] ofrece las herramientas necesarias para la visualización de estructuras cristalinas en tres dimensiones (3D), el empaquetamiento cristalino y el análisis estadístico de los datos de las búsquedas realizadas en la CSD [9]. Mercury ofrece opciones para: el análisis de estructuras cristalinas, generar diagramas de empaquetamiento, definir y visualizar planos de Miller, o investigar otros datos, los cuales pueden ser leídos desde otro archivo. Permite analizar los contactos intramoleculares e intermoleculares, para comprender las fortalezas y debilidades de las estructuras cristalinas, y de esta forma identificar las interacciones que son importantes en el empaquetamiento cristalino.

Además de las herramientas estadísticas el programa proporciona una serie de características avanzadas enfocadas específicamente al análisis estadístico de los datos almacenados, que incluye un análisis de componentes principales, la capacidad para tratar con la simetría topológica de fragmentos moleculares encontrados en una búsqueda, etc. También se puede obtener información acerca de la estructura, el diagrama químico (si estuviera disponible), las coordenadas atómicas, las operaciones de simetría utilizadas para generar los contactos, etc.

3.2.1.3 Programa IsoStar

El programa IsoStar [39] es una librería de interacciones intermoleculares localizada dentro de la base cristalográfica CSD [9] y del Banco de Datos de Proteínas (PDB) [40]. Los gráficos de dispersión se vinculan a ambas bases de datos para que las interacciones específicas se puedan ver en su estructura nativa [41].

A uno de los fragmentos, que participa de la interacción, se lo denomina grupo "central", al otro fragmento se lo denomina grupo "interactuante". Los grupos centrales son luego superpuestos y normalizados para poder producir los gráficos de dispersión en los que los grupos interactuantes están dispuestos alrededor del grupo central. Para dos grupos químicos, A y B, todos los contactos $A \cdots B$ en la CSD [9] son identificados con criterios específicos, y las coordenadas cristalográficas son transformadas de modo tal que los grupos A son superpuestos mediante mínimos cuadrados. El resultado es un gráfico de dispersión 3D que ilustra la distribución experimental del grupo B con respecto al grupo A.

Por ejemplo, la Figura 3.9 muestra un diagrama de dispersión correspondiente a los contactos intermoleculares entre el grupo OH considerado como interactuante y el carboximetilo considerado como central. El gráfico de dispersión muestra que los grupos OH a menudo forman PHs con el grupo C=O del éster, pero rara vez con el átomo O del metoxi. El diagrama de dispersión también puede representarse como un gráfico de contorno (Figura 3.9b), donde los contornos son valores de densidad de contactos por unidad de volumen.

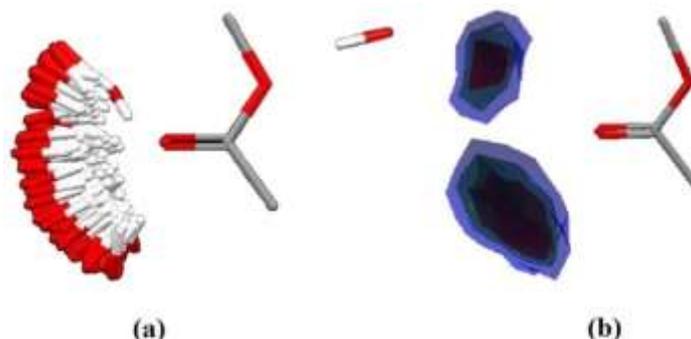


Figura 3.9: Gráfico de dispersión tomado de la librería IsoStar mostrando la distribución de los contactos intermoleculares entre los grupos OH y un éster: (a) muestra los contactos superpuestos; (b) muestra una superficie de "densidad de contactos" [41].

3.2.1.4 Mapas de Superficie de Densidad de Contactos

Los mapas topográficos del programa IsoStar muestran la distribución espacial de las densidades de contactos. Estos mapas representan la posibilidad de encontrar al grupo elegido (interactuante) en una posición determinada, alrededor de una molécula o grupo pequeño (central).

Las superficies se calculan dividiendo el espacio alrededor del grupo central formando una red regular de retículos con un dado volumen. Luego se cuenta el número de átomos del grupo interactuante contenidos en cada retículo de la red. Esto produce una estimación empírica

de la densidad de átomos del grupo interactuante en cada uno de los puntos de red. Después de la aplicación de un algoritmo de suavizado, se calculan los contornos de densidad de contactos para los valores o niveles especificados por el usuario.

Los niveles de contorno pueden ser definidos por el usuario o se puede utilizar una escala interna. Para algún determinado tipo de prueba, los niveles de contorno indicarían el área sobre la cual existe una cierta probabilidad de interacción. Por ejemplo, un nivel de contorno de 4, significaría que la superficie incluiría regiones donde la densidad de los contactos es 4 veces más frecuente de encontrar de lo que se esperaría de una distribución al azar.

Los mapas de superficie de la densidad de distribución de los grupos interactuantes pueden ser calculados para un átomo de prueba seleccionado, donde el átomo de prueba es definido como un átomo en el grupo interactuante. Los mapas de densidad, calculados individualmente, son generados como gráficos de dispersión, j , en los que los grupos interactuantes de prueba, k , contribuyen a la densidad en los puntos que rodean la red. La densidad, $d(i, j)$, en cada punto de red i se calcula mediante la siguiente ecuación [42-44]:

$$d(i, j) = \frac{1}{\Delta^3} \sum_{k=1}^{N_p(j)} \frac{[r(i, j, k)]^{-1}}{\sum_{i'=1}^8 [r(i', j, k)]^{-1}} \quad (3.18)$$

Donde:

$r(i, j, k)$: Es la distancia del átomo de prueba k al punto de red i .

$N_p(j)$: Es el número de pruebas en la gráfica de dispersión j .

Δ : Es el espaciamiento de la red.

Luego cada densidad es normalizada usando el valor de la densidad promedio (d_{pr}). La densidad promedio (densidad esperada de una distribución al azar) se calcula a partir de la cantidad de grupos de contactos encontrados en la base de datos cristalográfica CSD [9]. La densidad promedio del gráfico de dispersión j es [42]:

$$d_{pr}(j) = \sum_c \frac{N_{central}(c, j) \cdot N_{contacto}(c, j)}{V_{cel}(c)} \quad (3.19)$$

donde

$N_{central}(c, j)$: número de grupo central único.

$N_{contacto}(c, j)$: número de grupos de contacto encontrados en la celda unitaria de la estructura cristalina c .

$V_{cel}(c)$: volumen de la celda unitaria.

La sumatoria es sobre todas las estructuras cristalinas que contienen al grupo central y al grupo interactuante el cual podría contribuir potencialmente al gráfico de densidad de contactos j , $d_{pr}(j)$ representa la densidad de los átomos de contacto en el gráfico de dispersión j , si los grupos de contacto y grupos centrales estuvieran distribuidos uniformemente en cada estructura cristalina. Para normalizar el mapa, a cada punto de la red, se le hace corresponder la densidad individual dividida por la densidad promedio, de la siguiente forma:

$$p(i, j) = \frac{d(i, j)}{d_{pr}(j)} \quad (3.20)$$

donde $p(i, j)$ indica si la densidad en ese punto de la red es mayor o menor que la que se esperaría al azar.

3.3 Métodos Computacionales

A continuación, se discutirá diferentes aproximaciones (Born-Oppenheimer, nivel de teoría y conjunto de base) utilizados para calcular la densidad de carga electrónica de una molécula o cluster, a partir de resolver la ecuación de Schrödinger. Luego se introducirá los métodos específicos usados en esta Tesis para analizar las interacciones intermoleculares.

3.3.1 Método de Hartree-Fock (HF)

Los métodos *ab-initio*, al igual que los métodos semi-empíricos, son métodos que se basan en el modelo mecano-cuántico y procuran resolver la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo [45].

$$H\Psi = E\Psi \quad (3.21)$$

Donde H corresponde al Hamiltoniano y Ψ a la función de onda del sistema (molécula o cluster). El operador Hamiltoniano se construye considerando cinco contribuciones a la energía total del sistema. La energía cinética de los electrones $T_e(r)$ y de los núcleos $T_n(R)$, la energía potencial de interacción entre los electrones $V_{ee}(r)$, entre los núcleos $V_{nn}(R)$ y entre los electrones y núcleos $V_{ne}(R, r)$.

$$H = T_e + T_n + V_{ee}(r) + V_{nn}(R) + V_{ne}(R, r) \quad (3.22)$$

Debido a que el Hamiltoniano H contiene términos de interacción atractivos y repulsivos entre cada par de partículas del sistema, ninguna partícula (núcleo o electrón) se mueve independientemente del resto, es decir existe una suerte de “correlación” entre ellos. Esto hace que las soluciones del Hamiltoniano exactas, excepto para sistemas simples, sean muy difíciles de obtener. Sin embargo, debido a que los electrones se mueven mucho más rápido que los núcleos, como consecuencia de la gran diferencia entre las masas, es posible en primera aproximación desacoplar sus movimientos. Si se supone que los electrones se relajan “instantáneamente” respecto del movimiento nuclear es posible calcular la energía de ellos suponiendo las posiciones nucleares fijas (aproximación de Born-Oppenheimer [46]). En esta aproximación es posible escribir la función de onda del sistema como

$$\Psi = \psi_n(R)\psi_e(r, R) \quad (3.23)$$

Y separar la ecuación de Schrödinger en una parte nuclear y otra electrónica

$$H_e\psi_e(r, R) = E_e(R)\psi_e(r, R) \quad (3.24)$$

$$[H_n + E_e(R)]\psi_n(R) = E_s\psi_n(R) \quad (3.25)$$

Donde $H_e = T_e + V_{ee} + V_{en}$, $H_n = T_n + V_{nn}$ y E_s es la energía total del sistema. Por otro lado, la energía total del sistema para una posición fija de los núcleos [$T_n = 0$ y $\psi_n(R) = \text{cte.}$] puede calcularse resolviendo la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo expresada como

$$[H_e + V_{nn}]\psi_e = U(R)\psi_e \quad (3.26)$$

De donde se obtiene que $U(R) = E_e(R) + V_{nn}(R)$ y determina la *superficie de energía potencial* (SEP) del sistema. Si ahora se considera el movimiento nuclear, la ecuación de Schrödinger puede escribirse como

$$[T_n + U(R)]\psi_n = E_s\psi_n \quad (3.27)$$

En la que la $U(R)$ se comporta como un operador asociado a la energía potencial del sistema en la ecuación de Schrödinger nuclear.

Desde este punto de vista, y de acuerdo a lo mencionado anteriormente, se puede decir que tanto los métodos semi-empíricos como *ab-initio* pretenden calcular con el menor error posible la superficie de energía potencial (conformación de equilibrio) junto con las propiedades moleculares que resultan de ella. La principal diferencia entre ambos métodos es que mientras que el primero determina las integrales (de uno o dos electrones correspondiente a dos orbitales o cuatro, respectivamente) para evaluar V_{ee} y V_{en} utilizando datos experimentales conocidos el segundo las calcula a partir de primeros principios (resuelve las integrales analítica o numéricamente).

Si bien las soluciones del Hamiltoniano electrónico correspondiente a un sistema de N electrones no pueden expresarse como producto de funciones de onda de un electrón, en primera aproximación se puede despreciar el término de correlación electrónica V_{ee} y utilizar las soluciones del Hamiltoniano

$$H_e = \sum_{i=1}^N h_i \quad (h_i \text{ es el Hamiltoniano de una partícula}) \quad (3.28)$$

cuyas soluciones si pueden expresarse como productos de funciones de onda de un electrón.

$$\Psi_{HP} = \psi_1(1)\psi_2(2) \cdots \psi_N(N) \quad (3.29)$$

En el que la función de onda ψ_i representa el estado de un electrón con espín s_i y coordenadas espaciales \mathbf{r}_i , solución de la ecuación de autovalores y autovectores $h_i\psi_i = \epsilon_i\psi_i$. A esta solución se la conoce como producto de Hartree (Ψ_{HP}) y lamentablemente debido a que no es una función antisimétrica, no describe adecuadamente la simetría de la función de onda debido a la indistinguibilidad electrónica (antisimétrica por ser fermiones). Sin embargo, es posible construir una función de onda multielectrónica con la simetría adecuada formando el determinante de Slater (1929) a partir de un conjunto ortonormal de funciones espín-órbita unielectrónica ψ_i .

$$\Psi_{SD} = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \psi_1(1) & \psi_2(1) & \cdots & \psi_N(1) \\ \psi_1(2) & \psi_2(2) & \cdots & \psi_N(2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \psi_1(N) & \psi_2(N) & \cdots & \psi_N(N) \end{vmatrix} \quad (3.30)$$

Utilizando el principio variacional con respecto a la función de onda multielectrónica construida con el determinante de Slater [47], se puede transformar el operador de dos cuerpos V_{ee} que describe la interacción entre cada par de electrones en un pseudo-operador de una partícula (electrón) que se mueve en un campo medio originado por el resto de los $N-1$ electrones y determinar las funciones de espín-órbita unielectrónica más adecuadas. La suposición básica es que la energía del sistema calculada como el valor medio del Hamiltoniano

$$E = \langle \Psi_{SD} | H | \Psi_{SD} \rangle = \int \Psi_{SD}^* H \Psi_{SD} dv \quad (3.31)$$

tiene que ser mínima respecto a un cambio infinitesimal de las funciones de onda espín-órbita.

$$\frac{\partial E}{\partial \Psi_i} = 0; i = 1, \dots, N \quad (3.32)$$

Esto permite definir el *operador de Fock* F multielectrónico como suma de los operadores de Fock unielectrónicos que satisface la ecuación

$$f_i \psi_i = \varepsilon_i \psi_i \quad (3.33)$$

$$f_i = t_{e,i} + v_{en,i} + v_i^{HF} \quad (3.34)$$

donde $t_{e,i}$, $v_{en,i}$ y v_i^{HF} son operadores unielectrónicos, $t_{e,i}$ representa la energía cinética y $v_{en,i}$ la energía de correlación electrón-núcleo (energía potencial) del i -ésimo electrón. Por otro lado, el operador v_i^{HF} corresponde a la energía de correlación que siente el electrón i -ésimo debido al potencial promedio producido por el resto de los electrones. A priori no se conoce el operador v_i^{HF} , debido a que éste depende de la contribución del resto de los electrones ocupando los j -ésimos estados moleculares ψ_j . Es posible determinarlo empleando un método autoconsistente (SCF por sus siglas en inglés) a partir de proponer funciones espín-órbita moleculares ψ_i de prueba con el que se calcula el operador v_i^{HF} y el operador de Fock unielectrónico f_i para luego resolver la ecuación de autovalores y autovectores obteniendo un nuevo conjunto de energías ε_i y ψ_i . Este proceso continúa hasta que la energía y función espín-órbita molecular no cambie demasiado respecto del paso previo. Para realizar este cálculo los programas desarrollan las funciones espín-órbita moleculares en una base de funciones $\{\phi_i\}$ centradas en las posiciones atómicas (aunque en algunos casos para mejorar los errores cometido por la finitud de la base se utilizan funciones centradas en posiciones intermedias). Por lo general se elige la base de funciones $\{\phi_i\}$ para que coincida con los niveles atómicos (por lo general ocupados) de los átomos que componen el sistema, llamada *Orbitales Atómicas*.

$$\psi_i = \sum_{v=1}^{N_{el}} c_{vi} \phi_v \quad (3.35)$$

La suma se realiza sobre todos los electrones N que componen el sistema. Cuando el número de funciones bases atómicas es igual al número de electrones se la denomina *base mínima*. Si se aplica el principio variacional considerando el determinante de Slater

desarrollado en la base de funciones de ondas atómicas se obtiene un conjunto de N ecuaciones algebraicas en los coeficientes c_{vi}

$$\sum_{j=1}^{N_{el}} (F_{\mu\nu} - \varepsilon_i S_{\mu\nu}) c_{vi} = 0; \quad \forall i = 1, \dots, N \quad (3.36)$$

llamadas *ecuaciones de Roothaan-Hall*. El parámetro ε_i corresponde a la energía unielectrónica asociada al orbital molecular ψ_i . Los elementos S_{ij} forman una matriz de orden N×N llamada matriz de solapamiento.

$$S_{\mu\nu} = \int \phi_{\mu}(1)\phi_{\nu}(1)d\tau_1 \quad (3.37)$$

Mientras que el elemento F_{ij} forma otra matriz de orden N×N denominada matriz de Fock

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu}^0 + \sum_{kl} P_{kl} \left[\langle \mu\nu | \lambda\sigma \rangle - \frac{1}{2} \langle \mu\lambda | \nu\sigma \rangle \right] \quad (3.38)$$

donde los términos $\langle \mu\nu | \lambda\sigma \rangle$ entre corchetes corresponden a integrales de dos cuerpos (electrones) o cuatro orbitales atómicos

$$\langle \mu\nu | \lambda\sigma \rangle = \iint \phi_{\mu}^*(1)\phi_{\nu}(1) \frac{1}{r_{12}} \phi_{\lambda}^*(2)\phi_{\sigma}(2) d\tau_1 d\tau_2 \quad (3.39)$$

asociado a la energía de repulsión electrónica de Coulomb e intercambio, respectivamente. $H_{ij}^0 = \langle \phi_i | H^0 | \phi_j \rangle$ corresponde al elemento de matriz del Hamiltoniano de una partícula (electrón) moviéndose en el campo producido por todos los núcleos.

$$H^0(1) = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_1^2 - \sum_{A=1}^{N_{at}} \frac{Z_A e}{r_{1A}} \quad (3.40)$$

El elemento P_{ij} , multiplica a los términos de correlación e intercambio, determina (pesa) la contribución de los orbitales atómicos $\{\phi_i\}$ al orbital molecular ψ_i y se lo denomina matriz densidad unielectrónica. Se calculan como

$$P_{\mu\nu} = 2 \sum_{i=1}^{N_{oc}} c_{\mu i}^* c_{\nu i} \quad (3.41)$$

El factor 2 se debe a que se considera que todos los orbitales atómicos se encuentran doblemente ocupados (singlete). Para resolver las ecuaciones de Roothaan-Hall se debe utilizar un proceso autoconsistente denominado Hartree-Fock (HF) debido a que para calcular los elementos de la matriz de Fock se debe conocer a priori la matriz densidad unielectrónica que dependen de los coeficientes de los orbitales moleculares. Por lo que inicialmente se debe suponer un conjunto inicial de orbitales moleculares (solución de un Hamiltoniano efectivo) para determinar la matriz densidad, luego el operador de Fock con lo cual se puede resolver las ecuaciones de Roothaan-Hall y determinar los coeficientes de los orbitales moleculares ψ_i y sus energías unielectrónicas asociadas ε_{μ} a partir de resolver la ecuación secular $|F_{\mu\nu} - \varepsilon_{\mu} S_{\mu\nu}| = 0$.

Con el nuevo conjunto de coeficientes correspondiente a los nuevos orbitales moleculares se construye nuevamente la matriz densidad y el operador de Fock y se resuelve nuevamente el sistema de ecuaciones algebraicas. El proceso iterativo SCF de HF continua, hasta que los nuevos valores de la energía y los coeficientes asociados a los orbitales moleculares no varíen demasiado respecto del ciclo anterior (menor que un valor fijado externamente). La energía electrónica del sistema de N_{el} electrones puede calcularse como:

$$E_e = \frac{1}{2} \sum_{\mu, \nu=1}^N P_{\mu\nu} (F_{\mu\nu} + H_{\mu\nu}^0) \quad (3.42)$$

Si a la energía electrónica se le suma la energía de repulsión nuclear

$$E_{nr} = \sum_{A < B}^{Nat} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (3.43)$$

se obtiene la energía total del sistema. De lo discutido se ve que el proceso SCF de HF es un método de resolución aproximado debido a que no solo la base empleada es finita sino también que la repulsión electrónica (a excepción de la repulsión electrónica de intercambio) no es tomada en cuenta, sólo su efecto promedio es incluido en los cálculos. Una forma de mejorar esta aproximación es ampliar el tamaño del conjunto base (mayor requerimiento computacional). En este caso la energía y la función de onda de los orbitales moleculares ψ_i tienden a un límite llamado límite HF.

3.3.2 Métodos de Correlación Electrónica

3.3.2.1 Interacción de Configuraciones (CI)

El método de HF descrito anteriormente no describe adecuadamente la correlación electrónica debido a que el estado fundamental electrónico del sistema (molécula o cluster) se determina utilizando una función construida con un solo determinante de Slater. Por lo que se puede pensar que cada electrón se mueve en un campo medio generado por el resto de los electrones en la posición del electrón. Sin embargo, cuando se considera interacciones intermoleculares uno de los términos más importantes a la energía de interacción, es la contribución dispersiva que proviene netamente de los efectos de correlación electrónica, por lo que está ausente en cualquier cálculo autoconsistente de HF. Se puede definir la energía de correlación como la diferencia entre la energía calculada con Hartree-Fock en el límite de un conjunto de bases infinitas y la energía exacta excluyendo los efectos relativistas.

Una forma natural de incluir los efectos de la correlación electrónica para un sistema de n electrones (grupos de átomos o moléculas) en el tratamiento, es expresar la función de onda del estado fundamental, no como un único determinante, sino como una combinación lineal de determinantes tipo Slater, construidos con los OM ψ_i de HF ocupados y algunos sin ocupar

(virtuales). Si la función de onda del sistema se la representa como una combinación lineal de los determinantes de Slater formados con el estado fundamental y los estados excitados simples, correspondiente a la promoción de un electrón del nivel de energía fundamental a algún nivel excitado, se lo denomina método de Interacción de Configuraciones Simples o CIS (por sus siglas en inglés). Si se incluyen solamente los estados formados por la promoción de dos electrones (excitación doble) se lo llama método de Interacción de Configuraciones Dobles o CID. Si la combinación lineal involucra estados de excitación de uno y dos electrones al mismo tiempo se lo llama CISD. Esto da lugar a una serie de métodos de interacción de configuraciones con diferentes grados de aproximación en el tratamiento de la correlación electrónica denominados según el número de electrones excitados CIS, CID, CISD, CISDT, etc. En muchas situaciones con electrones altamente correlacionados es necesario introducir términos que involucran varios electrones excitados pero el tratamiento de estos términos es computacionalmente muy costoso por lo que la aplicación del método, dependiendo del sistema a estudiar, se ve muy reducida. Para mayor detalle de este método ver la discusión en el Apéndice C.1.1

3.3.2.2 Clusters Acoplados o CC (Coupled Clusters)

Una aproximación diferente a la función de onda del sistema para describir la correlación electrónica se consigue por medio del método de *Clusters* Acoplados o “Coupled Clusters” (CC) en el que el estado molecular de n electrones es representado por una descomposición diferente de los estados electrónicos excitados anteriores [48-50]. La suposición principal de CC es expresar la función de onda exacta (o full CI, dentro de la aproximación de la base empleada) como

$$\Psi_{CC} = e^T \Psi_{HF} \quad (3.44)$$

Donde T es el operador de *cluster* definido como

$$T = \sum_{i=1}^n T_i \quad (3.45)$$

n , corresponde al número total de electrones del sistema y el operador T_i genera el determinante de Slater correspondiente a la excitación de i electrones respecto del estado de referencia Ψ_{HF} . Si se aplica el operador $(1+T)$, correspondiente al primer término de la expansión de la exponencial, a la función de onda Ψ_{HF} se obtiene el mismo desarrollo en determinantes de Slater de HF (discutido anteriormente en la sección 3.3.2.1) correspondiente a todos los estados excitados electrónicos obtenidos con el método CI, por lo que sería equivalente al “full” CI. La ventaja del tratamiento CC se manifiesta cuando se trunca el operador T . Por ejemplo, si se considera solamente el operador T_2 , que comprende solamente las excitaciones dobles de electrones a partir del estado fundamental,

$$T_2 = \sum_{i < j}^{ocup} \sum_{a < b}^{virt} t_{ij}^{ab} \Psi_{ij}^{ab} \quad (3.46)$$

se puede escribir a la función de onda CC como

$$\Psi_{CCD} = e^{T_2} \Psi_{HF} = \left(1 + T_2 + \frac{T_2^2}{2!} + \frac{T_2^3}{3!} + \dots \right) \Psi_{HF} \quad (3.47)$$

Se observa que los dos primeros términos $(1+T_2)\Psi_{HF}$ corresponden a la función de onda CID. Los términos restantes involucran operadores de excitación de órdenes superiores. Por ejemplo, el término cuadrático implica aplicar dos veces el operador doble excitación por lo que se obtiene una excitación cuádruple de electrones, el término cúbico corresponde a una excitación séxtuple y así sucesivamente. Es decir, la función de onda Ψ_{CCD} construida con solamente los determinantes de HF que comprenden dobles estados excitados incluye términos de excitación superiores, siendo por ende una función de onda que se aproxima más a la solución de onda exacta que la Ψ_{CID} y por ende con mayor consistencia de tamaño.

Las amplitudes de los *clusters* t para todos los operadores T_i , para una aproximación determinada, se calculan multiplicando a izquierda la ecuación de Schrödinger por la función desarrollada en determinantes de los OM HF para generar un conjunto de ecuaciones acopladas no lineales en las amplitudes que debe resolverse, por lo general utilizando un método autoconsistente. Conocidas las amplitudes de los *clusters* es posible calcular la energía del sistema como

$$E_{CC} = \langle \Psi_{HF} | H | e^{T_2} \Psi_{HF} \rangle \quad (3.48)$$

El cálculo de la energía utilizando CCD puede mejorarse notablemente incluyendo las excitaciones simples y se lo denomina CCSD. Una variante comúnmente utilizada incorpora las excitaciones triples como una perturbación y se lo conoce como método CCSD(T). Si bien los tiempos de cálculo con estos métodos puede ser muy grande, debido a que aumentan como N^6 para CCSD y N^7 para CCSD(T) donde N es el número de funciones bases, se obtienen muy buenos resultados por lo que son muy utilizados.

3.3.2.3 Método Perturbativo de Moller Plesset

Los dos métodos descriptos anteriormente son métodos variacionales. Una forma diferente de incluir en el tratamiento la correlación electrónica, es considerar la interacción entre electrones (o más precisamente la diferencia entre la repulsión de electrones y el promedio que aparece en el método autoconsistente de HF) como una perturbación del sistema. Según el orden perturbativo considerado el tratamiento de Moller Plesset se los denomina MPn donde n representa n-ésimo orden (MP2, MP3, MP4, etc.). El Hamiltoniano de orden cero corresponde al operador de Fock F y el término perturbativo es $V=(H - F)$. Por lo que la función de onda de orden cero (para un sistema de capa cerrada) corresponde al determinante de Slater

autoconsistente y la energía de orden cero es la suma de las energías de los orbitales moleculares de HF ocupados. El valor de la energía del sistema calculada a primer orden perturbativo corresponde al valor esperado del Hamiltoniano completo calculado con la función de onda autoconsistente de HF, por lo que la corrección a la energía debido a los efectos de correlación aparece a partir del segundo orden perturbativo. Por lo general, para geometrías próximas al equilibrio, MP2 produce aproximadamente el 80% de la energía de correlación. Sin embargo, si se desea mejorar este valor incluyendo términos de mayor orden perturbativo el tiempo computacional se incrementa considerablemente debido a que si N es el número de funciones bases entonces el tiempo de cálculo en MP2 aumenta aproximadamente como N^5 mientras que en MP3 como N^6 y en MP4 como N^7 . Además, como ha sido demostrado por algunos investigadores [51,52] en algunos casos esta serie puede no converger al valor real de la energía por lo que hoy en día es poco frecuente utilizar términos superiores a MP2 en los cálculos. Una breve reseña de este método se discute en el Apéndice C.1.2.

3.3.3 Métodos de la Funcional de la Densidad (DFT)

La teoría de la funcional de la densidad (DFT: Density Functional Theory) [53] se basa en resultados de la mecánica cuántica y se desarrolló a partir de la década de 1920, con el fin de simplificar la descripción de los sistemas físicos basados en una función de onda que no constituye un observable. La idea es reemplazar la función de onda por un observable físico como es la densidad de carga electrónica [54]. Se desarrolló a partir de los trabajos pioneros de Thomas y Fermi que en 1927 utilizando la mecánica estadística de fermiones pudieron expresar la energía cinética de un conjunto infinito de electrones moviéndose en un continuo de carga positiva dentro de un volumen infinitamente grande (sustancia ficticia llamada Jellium) en función de la densidad electrónica. A partir de la cual la energía total queda

$$E_e[\rho(\vec{r})] = \frac{3}{10} (3\pi^2)^{2/3} \int \rho^{5/3}(\vec{r}) d\vec{r} + \sum_k^{Núcleos} \int \frac{Z_k}{|\vec{r} - \vec{r}_k|} \rho(\vec{r}) d\vec{r} + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\vec{r}_1)\rho(\vec{r}_2)}{|\vec{r}_1 - \vec{r}_2|} d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 \quad (3.49)$$

El primer término corresponde a la energía cinética electrónica determinada por Thomas y Fermi, el segundo es la energía potencial atractiva entre los electrones y los núcleos y el tercer término corresponde a la energía potencial de repulsión electrónica. La aplicación del principio variacional a esta ecuación respecto de la densidad de carga electrónica si bien conduce a soluciones erróneas (porque conduce a sistemas inestables) posee importancia histórica porque fue el primer intento de definir una DFT. El problema principal radica en el término de repulsión electrónica que ignora los efectos de correlación e intercambio. Varias correcciones fueron propuestas en 1929 por Bloch y luego en 1930 por Dirac, que resultó en el modelo conocido como Thomas-Fermi-Dirac [55-57], y de los trabajos de química cuántica de Slater en la década de 1950:

$$E_x[\rho(\vec{r})] = -\frac{9\alpha}{8} \left(\frac{3}{\pi}\right)^{1/3} \int \rho^{4/3}(\vec{r}) d\vec{r} \quad (3.50)$$

Si $\alpha=1$ se obtiene el modelo de Slater, mientras que si $\alpha=2/3$ el de Bloch y Fermi.

Si bien estos primeros intentos resultaron en numerosos fracasos, poseían la ventaja de la sencillez respecto de la descripción de orbitales moleculares utilizando la función de onda debido a que la energía total se expresa en términos de la densidad total (ρ) correspondiente al estado fundamental, en lugar de la función de onda. Estos fracasos sumados a que no existía una teoría rigurosa que permitiera expresar la energía del sistema en función de la densidad de carga electrónica condujo a que se le restara importancia al formalismo. Esta situación cambió radicalmente cuando en 1964 Hohenberg-Kohn [58] enunciaron dos teoremas que posibilitó fundamentar la teoría de la DFT sobre bases mecano-cuánticas confiables. El primero de ellos se refiere a la existencia de un funcional único que determina la energía como función de la densidad electrónica ρ asociada al estado fundamental del sistema. Desde el punto de vista de la DFT los electrones interactúan entre sí y con un potencial externo (atractivo generado por los núcleos atómicos que componen la molécula), por lo que para encontrar una expresión de la energía del sistema en función de la densidad electrónica ρ solamente se debe conocer la posición y tipo de átomos (carga). Ellos probaron que la densidad de carga electrónica del estado fundamental determina el potencial externo por lo que también debe determinar el Hamiltoniano del sistema y por ende la función de onda (del estado fundamental y de los estados excitados).

3.3.3.1 Método Variacional de Hohenberg-Kohn

El primer teorema de Hohenberg-Kohn es existencial en el sentido que, si bien afirma la existencia de la funcional, no dice nada acerca de la manera de obtenerla, por lo que por sí solo no sirve. El segundo teorema Hohenberg-Kohn provee la forma de obtenerla. Establece que, de la misma manera que en la teoría de los orbitales moleculares, la densidad de carga electrónica de un sistema dado satisface un principio variacional.

$$\langle \Psi_0 | H | \Psi_0 \rangle = E \geq E_0 \quad (3.51)$$

3.3.3.2 Teoría de Campo Autoconsistente (SCF) de Kohn-Sham

De lo discutido se desprende que si se conoce la densidad de carga electrónica ρ , se puede determinar el Hamiltoniano y por ende la función de onda. Luego con la expresión anterior se puede calcular la energía del sistema. Sin embargo, si se procede de esta manera se encuentran las mismas dificultades encontradas en la teoría de los orbitales moleculares, porque se debe resolver la ecuación de Schrödinger para obtener la función de onda. Un punto de quiebre fue cuando Kohn y Sham [59] propusieron que el problema se podía simplificar notablemente si

consideraba el Hamiltoniano de un sistema de electrones no interactuantes (de una partícula) que tuviera la misma densidad de electrones (correspondiente al estado fundamental) que el sistema real de electrones interactuantes.

$$E[\rho(\vec{r})] = T_{ni}[\rho(\vec{r})] + V_{ne}[\rho(\vec{r})] + V_{ee}[\rho(\vec{r})] + \Delta T[\rho(\vec{r})] + \Delta V_{ee}[\rho(\vec{r})] \quad (3.52)$$

El primer término corresponde a la energía cinética de los electrones no interactuantes, el segundo término la energía potencial de interacción atractiva entre los electrones y los núcleos, el tercer término a la energía de interacción repulsiva electrón-electrón clásica, el cuarto representa la corrección de la energía cinética electrónica debido a que en el sistema real los electrones interactúan, y finalmente el último término corresponde a todas las correcciones no clásicas de la energía potencial electrón-electrón. El sistema no interactuante de N electrones tiene como solución exacta (en el límite de HF) la función de onda (de muchos cuerpos) construida con el determinante de Slater a partir de los orbitales moleculares unielectrónicos χ_i , de donde se deduce que la densidad electrónica se expresa como

$$\rho(\vec{r}) = \sum_{i=1}^N \langle \chi_i | \chi_i \rangle \quad (3.53)$$

Los orbitales moleculares unielectrónicos χ_i pueden calcularse utilizando el principio variacional que minimice la energía $E[\rho(r)]$, a partir de la cual se obtiene

$$h_i^{KS} \chi_i = \varepsilon_i \chi_i \quad (3.54)$$

$$h_i^{KS} = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_k^{\text{núcleos}} \frac{Z_k}{|\vec{r}_i - \vec{r}_k|} + \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r}_i - \vec{r}'|} d\vec{r}' + V_{xc} \quad (3.55)$$

El operador h_i^{KS} es el operador de Kohn-Sham (KS) unielectrónico, V_{xc} corresponde al operador

$$V_{xc} \equiv \frac{\delta E_{xc}}{\delta \rho}; E_{xc} = \Delta T[\rho] + \Delta V_{ee}[\rho] \quad (3.56)$$

En el que el valor medio calculado con el determinante de Slater de KS corresponde a la energía de correlación-intercambio E_{xc} . Al igual que para el tratamiento de orbitales moleculares, en DFT se puede desarrollar los orbitales de KS χ_i en una base de funciones de ondas atómicas $\{\phi_i\}$ y calcular los coeficientes del desarrollo por el método habitual a partir de resolver la ecuación secular en el que los elementos de matriz corresponden a los calculados a partir del operador de KS, $K_{\mu\nu}$, en vez del operador de Fock ($F_{\mu\nu}$).

Los métodos DFT son generalmente mucho menos dependientes del tamaño de la base empleada por lo que se obtienen resultados más confiables con bases de tamaño moderado. Además, proporcionan buenos resultados cuando se desea calcular propiedades de sistemas aislados, como la geometría, frecuencia de vibración, etc. [60].

La principal diferencia entre HF y DFT es que mientras que el primero (en el límite de una base infinita) puede ser considerado una teoría aproximada a partir de la cual puede

obtenerse una solución exacta, DFT corresponde a una teoría exacta que debe resolverse en forma aproximada porque no se conoce el operador principal de correlación-intercambio V_{xc} .

Esto ha llevado a numerosos investigadores a proponer diferentes funciones de correlación de intercambio basadas en la aproximación local de la densidad de carga (LDA) y del gradiente generalizado de la densidad de carga (GGA) que corresponde a una mejora de la LDA. El primer método GGA de este tipo fue propuesto por Becke y se llamó “B” y posteriormente aparecieron otros como el CAM, FT97, O, PW, mPW y X que resulta de la combinación de B y PW. Otros métodos GGA basados en la expansión del gradiente reducido conduce a otros funcionales que no contienen parámetros empíricamente optimizados son el B86, LG, P, PBE y nPBE. Por otro lado, los métodos B88, P86 y PW91 corresponden a correcciones de la densidad de energía de correlación.

Una funcional GGA de la densidad de energía de correlación que no corresponde a una mejora de la LDA es el método LYP (Lee, Yang, y Parr) que contiene cuatro parámetros ajustados al átomo He.

Uno de los funcionales más utilizados es el funcional híbrido B3LYP [61] que sólo supone un modesto incremento en el costo computacional respecto del método HF pero que permite calcular la densidad de energía de correlación e intercambio con una relación costo/beneficio muy bueno. Se basa en el funcional de intercambio propuesta por Becke [62-64], combinado con el funcional de correlación de Lee, Yang y Parr (LYP) [65] y es determinado por aproximaciones empíricas.

3.3.4 Conjuntos de Funciones de Base

Como se vio, una de las aproximaciones inherentes a todos los métodos *ab-initio* consiste en desarrollar los orbitales moleculares (OM) unielectrónico ψ_i (solución de las ecuaciones de Roothaan-Hall) en una base finita. Se sabe que para conseguir una representación exacta de un OM ψ_i , el conjunto base debe ser completo, es decir debe estar compuesto por infinitas funciones bases $\{\phi_i\}$. En este caso se dice que la solución autoconsistente de las ecuaciones de Roothaan-Hall representa el límite de HF. Por supuesto en la práctica este límite es inalcanzable por lo que se debe conformar en trabajar con conjunto de funciones bases finitas en el que el valor de la energía calculada autoconsistentemente sea lo más próxima posible a la calculada en el límite de HF. Cuanto más grande es la base $\{\phi_i\}$ elegida, mejor es la representación del OM ψ_i , pero mayor es el costo computacional, por lo tanto, se debe utilizar un conjunto de funciones de base lo más pequeño posible que posibilite tiempo de cálculos razonables (aumenta con el número de funciones bases N como N^4) y al mismo tiempo calcular las propiedades moleculares con un error aceptable [66]. Por otro lado, el uso de funciones bases arbitrarias, puede conducir a que los OM unielectrónicos ψ_i no tengan una interpretación física sencilla.

Por este motivo es conveniente trabajar en una base finita de funciones atómicas (relacionada con la anterior por medio de una transformación unitaria que no altera ni la energía ε_i ni la función ψ_i asociado a los OMs unielectrónicos) compuesta por un conjunto de funciones *localizadas*, en el cual las uniones y pares solitarios electrónicos se puedan describir más adecuadamente y sean químicamente intuitivas. Estas bases se forman de manera que las funciones posean las mismas simetrías que las soluciones analíticas del problema de un electrón (soluciones del H). Los dos tipos de bases comúnmente utilizados son [67 y referencias a partir de estas]:

a) Los orbitales de Slater o STOs (Slater-type atomic orbitals)

$$\phi_{nlm}(\vec{r}) = N r^{n-1} e^{-\zeta r} Y_l^m(\theta, \phi) \quad (3.57)$$

donde n , l y m corresponden a los números cuánticos (principal, momento angular y magnético), $Y_l^m(\theta, \phi)$ es el armónico esférico correspondiente y ζ un exponente que determina la extensión del orbital (tamaño). Si bien los Orbitales de Slater (STO) son funciones próximas a las soluciones reales del H (principalmente para grandes distancias) y por ende describen razonablemente bien los orbitales atómicos, presentan problemas en la integración numérica. Esto limita enormemente su uso.

b) El segundo tipo de funciones que se utiliza para construir bases adecuadas, son las llamadas funciones Gaussianas o GTOs (Gaussian-type atomic orbitals) consistente en funciones de potencias de x , y , z multiplicada por la función $e^{-\alpha r^2}$ en la que α es una constante que determina el tamaño del orbital

$$g_{ijk}(\alpha, \vec{r}) = N_{ijk}^\alpha x^i y^j z^k e^{-\alpha r^2} \quad (3.58)$$

Donde la función gaussiana de orden cero $g_{000}(\alpha, \vec{r})$ posee la simetría del orbital atómico s. Las tres funciones de primer orden $g_{100}(\alpha, \vec{r})$, $g_{010}(\alpha, \vec{r})$, $g_{001}(\alpha, \vec{r})$ la simetría de los 3 orbitales atómicos p. Las 6 funciones gaussianas de segundo orden se pueden combinar entre ellas para obtener funciones con la misma simetría que los 5 orbitales atómicos d, $g_{110}(\alpha, \vec{r})$, $g_{101}(\alpha, \vec{r})$, $g_{011}(\alpha, \vec{r})$, $(1/2)(2g_{002} - g_{200} - g_{020})$ y $(4/3)^{1/2}(g_{200} - g_{020})$. De manera similar las 10 funciones gaussianas de tercer orden se pueden combinar para dar los 7 orbitales atómicos tipo f y así sucesivamente. Si bien los GTOs no describen los orbitales atómicos tan bien como los STOs, principalmente porque no poseen una cúspide en el origen, tienen la ventaja de ser fácilmente integrables de forma analítica sin recurrir a los costosos métodos de integración numérica.

Combinaciones lineales adecuadas de GTOs *primitivas* llamadas *contracción* también pueden ser empleadas como funciones bases. Existen dos tipos diferentes de contracciones: *segmentada* y general [68 y referencias a partir de ésta]. La contracción segmentada está formada por GTOs primitivas las cuales solamente pueden aparecer en una contracción dada, mientras que en la contracción general una dada primitiva puede aparecer en diferentes funciones contraídas. Los coeficientes de la contracción son obtenidos a partir de cálculos de

Hartree Fock de orbitales atómicos. Según sea el número de funciones STOs (o de funciones contraídas) que se utilizan para representar los distintos orbitales atómicos a las bases se las clasifica como: base mínima o zeta simple (SZ), doble zeta (DZ), triple zeta (TZ), etc. La base mínima o simple zeta (SZ), contiene sólo una función STO (o su correspondiente función contraída con GTO) por orbital atómico ocupado en el estado fundamental. En realidad, siempre se incluye los orbitales correspondientes a subcapas parcialmente ocupadas y las funciones de valencia tipo p para los elementos pertenecientes a los dos primeros grupos de la tabla periódica. La DZ, emplea dos STOs o su equivalente de dos contracciones de funciones GTO por orbital atómico. El nombre zeta deriva del exponente zeta de la función de Slater atómica (STO). Debido a que los orbitales de valencia son los principales responsables en la formación de enlaces es necesario describirlos con el mayor número de funciones bases o contracciones GTO (manteniendo el tiempo de cálculo, que aumentan como N^4 , en valores razonables). Esto dio origen a las llamadas bases Split-Valence (SV) las cuales poseen dos funciones STO o su contracción equivalente de GTO para describir los orbitales de valencia y una función STO (o una contracción GTO) para los orbitales del carozo atómico. Las bases anteriores pueden ser aumentadas agregando *funciones de polarización* a un dado orbital atómico. Estas corresponden simplemente a funciones que contienen un momento angular L mayor que las correspondientes funciones bases del orbital atómico. A partir de esto se derivan las bases DZP, TZP, etc. las cuales corresponden a bases DZ, TZ, etc. aumentadas con una función de polarización.

Análogamente la base DZ2P o DZDP o DZ+2P corresponde a una base DZ aumentada con dos funciones de polarización. Siguiendo con esta línea de razonamiento es fácil imaginar la representación de bases que incluyen un mayor número de funciones bases. La base mínima puede ser representada por STO-nG que especifica qué n funciones gaussianas o primitivas fueron utilizadas en la contracción para aproximar un orbital de Slater. Para bases mayores el número de funciones primitivas se especifica entre paréntesis ordenadas en orden creciente de momento angular. Mientras que entre corchete se especifica el número de contracciones. Por ejemplo (12s,9p,1d)/[5s,4p,1d] se refiere a una base que se compone de 12 funciones primitivas (GTOs) tipo s, 9 tipo p y 1 tipo d, contraídas para describir 5 orbitales atómicos (STOs) tipo s, 4 tipo p y 1 tipo d. Lamentablemente esta representación no detalla la manera que las funciones primitivas se contraen. Una notación alternativa que especifica la contracción para una capa de momento angular L es L(i/j/k/l...). En este caso para una capa dada es posible escribir (63111,4311,1) que indica 5 contracciones de tipo s, cada una consistiendo de 6, 3, 1, 1, 1 funciones primitivas tipo GTO, 4 contracciones de tipo p formadas por 4, 3, 1, 1 funciones primitivas y 1 contracción tipo d formada por 1 función primitiva tipo GTO. El grupo de Pople ha desarrollado una notación análoga en el que las bases son simbolizadas por n-ijG o n-ijkG, donde n representa el número de funciones primitivas (GTO) usadas para describir los orbitales

del carozo (core) atómico, mientras que ij e ijk especifica que los orbitales de valencia se describen con funciones doble y triple zeta, respectivamente y el tipo de contracción (número de funciones primitivas utilizadas en cada contracción). La adición de una función de polarización por átomo pesado (C, N, O, etc.) diferente del H se simboliza por $n-ijG^*$ o $n-ijkG^*$ o también por $n-ijG(d)$ o $n-ijkG(d)$. Análogamente, para representar la adición de una función de polarización d en los átomos pesados y una función de polarización p en los H se emplea $n-ijG^{**}$ o $n-ijkG^{**}$ o equivalentemente $n-ijG(d,p)$ o $n-ijkG(d,p)$. A menudo las bases son aumentadas con las llamadas funciones difusas. Estas son funciones que poseen un exponente pequeño de tal manera que decaen lentamente con la distancia y son del tipo s o p . Estas funciones son importantes en los cálculos de interacciones débiles, como por ejemplo PH y en la descripción de aniones. En la notación de Pople la adición de funciones difusas en los átomos se simbolizan por $n-ij+G$ o $n-ijk+G$, mientras que la adición de funciones difusas en los átomos pesados y H por $n-ij++G$ o $n-ijk++G$.

De lo discutido se puede observar que un aspecto muy importante para aplicar los métodos *ab-initio* al estudio de un sistema en particular es necesario, en primer lugar, definir el nivel de teoría (para determinar si los efectos de correlación electrónica son importantes o no en el sistema estudiado) y el conjunto base [67] a utilizar, que en última instancia determinan el nivel de aproximación requerido para calcular la propiedad molecular deseada (geometrías moleculares, energías, frecuencias vibracionales, espectros, energías de ionización, afinidades electrónicas y propiedades como momentos) [45].

3.3.5 Métodos Semi-Empíricos

Al igual que los métodos de HF discutidos anteriormente los métodos semi-empíricos, parten de resolver la ecuación de Schrödinger. La principal diferencia con los cálculos *ab-initio* es en la manera que calculan el operador de Fock. Esta diferencia puede estar originada en el tipo de integral despreciada o en la clase de aproximación usada en el cálculo de la integral. La primera aproximación conduce a diferentes modelos cuánticos y corresponden a los métodos CNDO, MINDO y EHT [69], la segunda aproximación difiere solamente en el tipo de parametrización utilizada y corresponden a los métodos MNDO, AM1 y PM3 [70]. Estos métodos pueden a su vez, dependiendo de la aproximación utilizada clasificarse como métodos semi-empíricos aproximados y puros. Los aproximados, parten de resolver la ecuación HF-Roothaan empleando solamente aproximaciones en el cálculo de las integrales, mientras que los puros emplean en la resolución de las integrales magnitudes que están fuera de la teoría.

3.3.6 Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas (QTAIM)

3.3.6.1 Densidad de Carga Electrónica

La densidad de carga electrónica (ρ) juega un papel importante en la explicación y comprensión de las observaciones experimentales obtenidas en química, debido a que proporciona una descripción de la distribución de carga en todo el espacio real y es el enlace entre el concepto de las funciones de estado en el espacio de Hilbert y el modelo físico de la materia en el espacio real. La densidad electrónica de carga se calcula mediante métodos *ab-initio*, en la cual la estructura molecular es caracterizada por puntos críticos en los cuales la primera derivada de la densidad se anula mientras que la segunda derivada distingue las características topológicas de la estructura.

El estudio de las propiedades topológicas de la densidad de carga electrónica $\rho(\vec{r})$, propuesto inicialmente por Bader [13] y llamada a partir de entonces teoría de *átomos en moléculas* (QTAIM, del inglés *Quantum Theory of Atoms in Molecules*), permite obtener una descripción completa tanto de los átomos como de los enlaces y estructuras (moléculas) que se forman a partir de ellos. La densidad de carga $\rho(\vec{r})$ presenta máximos en las posiciones nucleares y dentro de la distribución de carga molecular se puede reconocer los átomos constituyentes, que son dominantes en la determinación de las propiedades del sistema como un todo. Por otro lado, no es posible obtener directamente de la densidad de carga $\rho(\vec{r})$ la información de los pares electrónicos del modelo de Lewis. Esta información puede ser obtenida del análisis de las propiedades topológicas del Laplaciano de $\rho(\vec{r})$, el cual muestra las regiones en las que la densidad de carga electrónica está localmente concentrada o disminuida, en correspondencia con el modelo de capas atómicas, y provee por consiguiente el mapa de los pares electrónicos del modelo de Lewis.

3.3.6.2 Topología de la Densidad de Carga Electrónica

La distribución de carga electrónica molecular es una consecuencia de las fuerzas intervinientes en la molécula. Debido a esto la topología exhibida por $\rho(\vec{r})$ no puede ser arbitraria, sino que tiene que reflejar el campo de fuerzas que le dio origen. Una de las fuerzas más importantes corresponde a la ejercida por los núcleos, la cual da como resultado que $\rho(\vec{r})$ posea máximos locales en las posiciones nucleares. En la Figura 3.10 se grafican la densidad de carga (Figura 3.10a) y las curvas de nivel (Figura 3.10b) de la molécula de etileno (C_2H_4) calculadas sobre el plano que contiene a los núcleos atómicos.

Se observa que los mapas de densidad electrónica muestran máximos en las posiciones atómicas, debido a la atracción de los núcleos, lo que permite reconocer formas atómicas, como así también identificar el aporte de las propiedades individuales de cada uno de ellos al sistema total (molécula). Además, puede verse que la densidad de carga, entre átomos que se

encuentran unidos, tiende a acumularse a lo largo de líneas que los conectan. Adicionalmente a lo largo de estas líneas de acumulación de carga electrónica, $\rho(\vec{r})$ presenta mínimos, mientras que, en las direcciones perpendiculares, que pasan por estos puntos, la densidad presenta máximos. Es decir, se puede concluir que la densidad de carga siempre posee un punto de ensilladura a lo largo de la línea de acumulación de carga electrónica. De lo que se desprende una propiedad general de $\rho(\vec{r})$: entre dos átomos enlazados siempre existe un punto de ensilladura. Siguiendo con esta línea de razonamiento, siempre es posible asociar las principales propiedades topológicas de $\rho(\vec{r})$ con las diferentes partes de una molécula. Un modo de caracterizar estas propiedades topológicas es dar cuenta de la curvatura de $\rho(\vec{r})$ en los puntos críticos (\vec{r}_c), puntos en los que la derivada primera es nula ($\nabla\rho(\vec{r}) = 0$). La curvatura de $\rho(\vec{r})$ está caracterizada por la derivada segunda en las tres direcciones espaciales.

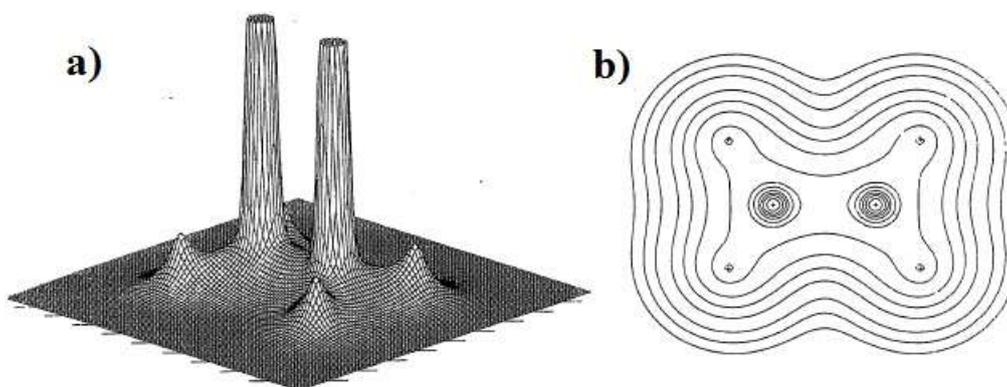


Figura 3.10: a) Densidad de carga electrónica y b) curvas de nivel de la molécula de etileno, calculados sobre el plano que contiene a los núcleos atómicos [13].

En general, para un sistema de referencia arbitrario, $\rho(\vec{r})$ tendrá nueve derivadas segundas del tipo $(\partial^2\rho(\vec{r})/\partial x_i\partial x_j)$ las cuales pueden ser arregladas en una matriz de 3x3 llamada *matriz Hessiana*,

$$A[\rho(\vec{r})] = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2\rho(\vec{r})}{\partial x^2} & \frac{\partial^2\rho(\vec{r})}{\partial x\partial y} & \frac{\partial^2\rho(\vec{r})}{\partial x\partial z} \\ \frac{\partial^2\rho(\vec{r})}{\partial x\partial y} & \frac{\partial^2\rho(\vec{r})}{\partial y^2} & \frac{\partial^2\rho(\vec{r})}{\partial y\partial z} \\ \frac{\partial^2\rho(\vec{r})}{\partial x\partial z} & \frac{\partial^2\rho(\vec{r})}{\partial y\partial z} & \frac{\partial^2\rho(\vec{r})}{\partial z^2} \end{pmatrix} \quad (3.59)$$

esta matriz es real y simétrica por lo cual siempre es posible diagonalizarla. Al sistema de referencia en la cual esta matriz es diagonal se lo llama *sistema de ejes principales* y a los elementos de su diagonal, que corresponden a la curvatura de $\rho(\vec{r})$, autovalores de la matriz Hessiana a lo largo de estos tres ejes. La traza de esta matriz es invariante frente a un cambio del sistema de referencia y corresponde al Laplaciano de $\rho(\vec{r})$ [$\nabla^2\rho(\vec{r})$].

$$\nabla^2\rho(\vec{r}) = \frac{\partial^2\rho(\vec{r})}{\partial x^2} + \frac{\partial^2\rho(\vec{r})}{\partial y^2} + \frac{\partial^2\rho(\vec{r})}{\partial z^2} \quad (3.60)$$

El hecho de que los autovalores de la matriz Hessiana sean reales no impide que ellos puedan llegar a ser cero por lo que se define el rango (ω) de un punto crítico (PC) como el número de autovalores de la matriz Hessiana distintos de cero y la marca (σ) como la suma algebraica de +1 (ó -1) dependiendo si los autovalores son positivos (o negativos) respectivamente. De esta manera cada PC puede ser rotulado por dos parámetros, expresados como (ω, σ). Existen solamente cuatro valores posibles para un dado PC de rango tres:

Rango y Marca (ω, σ)	Tipo de P.C.	Parámetros topológicos ^(a)
(3,-3)	Núcleo	λ_1, λ_2 y $\lambda_3 < 0$
		Máximo local
(3,-1)	Enlace	$\lambda_1, \lambda_2 < 0$ y $\lambda_3 > 0$
		Punto de ensilladura: Mínimo en la dirección del enlace y máximo en la dirección perpendicular.
(3,+1)	Anillo	$\lambda_1, \lambda_2 > 0$ y $\lambda_3 < 0$
		Punto de ensilladura: Máximo en la dirección del enlace y mínimo en la dirección perpendicular.
(3,+3)	Jaula	λ_1, λ_2 y $\lambda_3 > 0$
		Mínimo local.

(a) λ_1, λ_2 se eligen perpendiculares y λ_3 paralelo a la dirección del enlace.

Puesto que $\rho(\vec{r})$ es una función continua, el número total de PCs presentes en el sistema debe cumplir la relación de Poincaré-Hopf [71]:

$$n - b + r - c = 1 \quad (3.61)$$

Donde n, b, r y c son el número total de PCs de núcleo, enlace, anillo y caja, respectivamente.

La asociación de los diferentes PCs con las diferentes partes moleculares queda de manifiesto en la Figura 3.11, la cual representa la distribución de carga electrónica de la molécula de C_4H_4 .

En la Figura 3.11 se exhiben los cuatro tipos de PCs posibles que se pueden encontrar a partir de un análisis de la distribución de carga molecular. El centro (disco rojo) corresponde a un mínimo de carga electrónica para cualquier plano que lo contenga, por lo que el PC caracterizado por (2,+2) en el plano, corresponde en el espacio a un PC (3,+3). Esto significa que la densidad de carga tendrá un mínimo respecto de cualquier dirección de acercamiento, conocido como *punto crítico jaula*. Similarmente se puede ver cinco PCs (2,-2) en el plano, asociados con dos tipos de PCs diferentes en el espacio. El PC (3,-3), caracterizado por un círculo lleno marrón, corresponde a un máximo de la densidad de carga electrónica respecto de cualquier dirección de acercamiento y por lo tanto está asociado con las posiciones nucleares (máximo real de la función ρ). Por otro lado, el PC (3,-1), círculo vacío verde, representa un punto de ensilladura, el cual puede ser asociado con el enlace atómico entre dos C. El

comportamiento de la densidad electrónica en el entorno de este PC es característico de los enlaces covalentes. La densidad de carga, en las dos direcciones perpendiculares que pasan por este punto posee un máximo y en la dirección perpendicular (paralela al enlace C–C) posee un mínimo. A este tipo de PC se lo llama *punto crítico de enlace*. Por último, quedan por caracterizar los 5 PCs restantes (2,0) del plano de la Figura 3.11. Estos pueden ser asociados en tres dimensiones a dos PCs diferentes: los (3,-1), círculos llenos verde y celeste, que como en el caso anterior corresponden a PCs de enlaces (C–H y C–C) y los (3,+1), que corresponden a PCs en los que la densidad de carga electrónica es mínima respecto del plano definido por las dos direcciones en el que los autovalores de la matriz Hessiana son positivos. Es decir, corresponde al plano definido por tres núcleos de C y presenta un máximo en la dirección perpendicular a este plano, correspondiente al autovalor negativo. Este PC se encuentra en el medio de la cara triangular formada por los tres núcleos de C por lo que es conocido como *punto crítico anillo*.

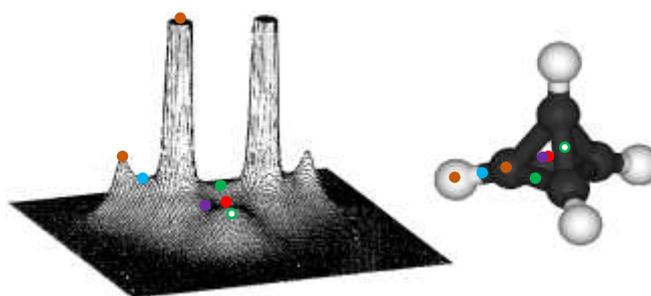


Figura 3.11: Mapa de densidad de carga electrónica del C_4H_4 , calculado sobre el plano que pasa por dos C y el centro del tetraedro. Los discos marrones caracterizan PCs (3,-3) asociadas con las posiciones atómicas. El disco rojo señala un PC jaula del tipo (3,+3). Los discos celeste, verde y el círculo vacío verde indican PCs (3,-1) asociados con los enlaces C–H y C–C.

3.3.6.3 Clasificación de los Enlaces

Las variaciones de la densidad de carga alrededor del punto crítico $\rho(\vec{r}_c)$, en el plano perpendicular al enlace, da idea de la anisotropía del enlace, ver Figura. 3.12.

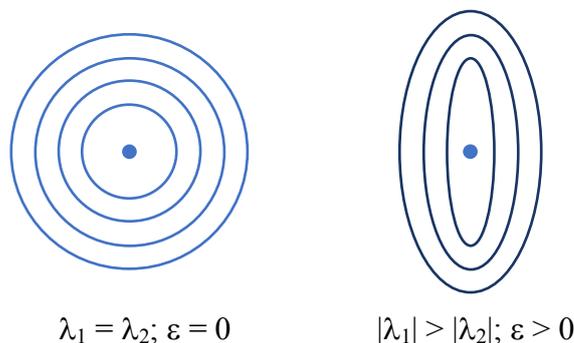


Figura 3.12: Variación de la densidad de carga alrededor del PC en el plano perpendicular al enlace.

La anisotropía puede ser caracterizada a partir de los autovalores de la matriz Hessiana λ_1 y λ_2 en la dirección perpendicular al enlace,

$$\varepsilon = \frac{\lambda_1}{\lambda_2} - 1 \quad (3.62)$$

donde $|\lambda_2| < |\lambda_1|$. Para enlaces simples tipo σ , como en la molécula de etano, $\lambda_2 = \lambda_1$ y $\varepsilon = 0$ corresponde a una distribución de densidad de carga isotrópica, mientras que para enlaces tipo π , como en la molécula de etileno, los autovalores serán diferentes y $\varepsilon > 0$ indicando una anisotropía de la densidad de carga electrónica.

3.3.6.4 Gradiente de la Densidad de Carga

Dado que las propiedades topológicas de $\rho(\vec{r})$ reflejan en última instancia el campo de fuerzas actuantes sobre la distribución de carga electrónica, el comportamiento funcional de $\rho(\vec{r})$ no puede ser demasiado complejo. Por lo que siempre es posible definir un campo vectorial, como el gradiente de $\rho(\vec{r})$ para cualquier región del espacio. Este campo vectorial puede ser visualizado utilizando las líneas de gradiente. Estas líneas corresponden a trayectorias en el espacio, tangentes a $\nabla\rho(\vec{r})$. En la Figura 3.13 pueden verse las principales propiedades de las líneas de gradiente: (a) el vector $\nabla\rho(\vec{r})$ es tangente a esta línea en cada punto de la trayectoria, (b) toda trayectoria debe originarse o terminar en un punto donde $\nabla\rho(\vec{r})$ es cero y (c) las trayectorias no pueden cruzarse, debido a que, para cada punto, $\nabla\rho(\vec{r})$ define solamente una sola dirección. Puesto que toda trayectoria debe originarse o terminar en un punto donde $\nabla\rho(\vec{r}) = 0$ el estudio del $\nabla\rho(\vec{r})$ en los entornos de los puntos críticos, \vec{r}_c , es de vital importancia para entender la topología de $\rho(\vec{r})$. Estas trayectorias tendrán diferentes comportamientos para puntos críticos de rango y marca diferente (ω, σ).

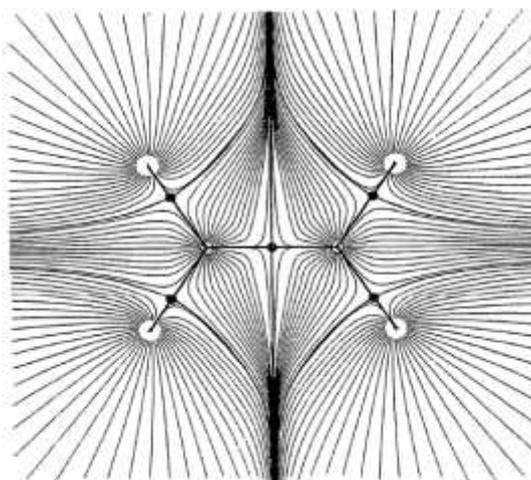


Figura 3.13: Principales propiedades de las líneas de gradiente [13].

Si todos los autovalores son positivos, el PC es del tipo (3,+3), $\rho(\vec{r})$ posee un mínimo en \vec{r}_c , por lo que $\nabla\rho(\vec{r})$ siempre apuntará hacia afuera del PC. Esto significa que toda trayectoria de $\rho(\vec{r})$, para un entorno de \vec{r}_c dado, tendrá su origen en este punto. Inversamente cuando todos los autovalores son negativos, el PC será de la forma (3,-3) y la densidad de carga tendrá un máximo, por lo que $\nabla\rho(\vec{r})$ siempre estará dirigido hacia \vec{r}_c . Cuando toda trayectoria del gradiente, para un entorno dado de \vec{r}_c , termina en el PC, al punto se lo llama *atractor*.

Cuando dos de los autovalores son negativos y uno positivo se tendrá que el gradiente de $\rho(\vec{r})$ tendrá un máximo en el plano que definen estos dos autovalores, por lo que, de lo explicado anteriormente, las líneas del vector gradiente contenidas en este plano terminarán en \vec{r}_c , mientras que las dos líneas asociadas con el tercer autovalor se originarán en \vec{r}_c . Cualquier otra línea que pueda ser representada como combinación lineal de las anteriores no pasará por el punto crítico \vec{r}_c .

La situación en la que los dos autovalores son positivos y uno negativo corresponde al caso inverso del anterior, existe un plano (definido por los dos autovalores positivos) en el que la densidad de carga será mínima y las líneas de campo se originan en este punto, mientras que las dos asociadas al tercer autovalor terminan en \vec{r}_c . De la discusión anterior se desprende que en un PC del tipo (3,-3) existirá un conjunto de superficies para las cuales el flujo del vector gradiente es constante, el máximo entorno para el cual se cumple esta condición es llamado la *hoya o depresión* del PC.

Un átomo, libre o unido, puede ser definido como la unión del punto crítico más su hoya o depresión. Equivalentemente, en un PC del tipo (3,-1) se vio que siempre existe una superficie en la cual toda línea de gradiente comenzará en \vec{r}_c y excepto dos (paralela al enlace), ninguna otra cortará esta superficie por lo que

$$\nabla\rho(\vec{r}) \cdot \check{n}(\vec{r}) = 0 \quad (3.63)$$

válida para todo \vec{r} dentro de esta superficie y $\check{n}(\vec{r})$ es el versor normal a la superficie en el punto \vec{r} del espacio.

De la definición anterior, se puede ver que esta superficie corresponde a la porción de superficie interatómica entre los dos átomos asociados al PC (3,-1). La superficie de un átomo se define como la suma de todas estas porciones de superficie entre átomos vecinos.

Por último, se debe notar que el espacio de una distribución de carga ha quedado dividido en regiones disjuntas, hoyas o depresiones (Ω_i), que poseen solamente un atractor o núcleo. Estas regiones, están separadas por superficies interatómicas las cuales pueden ser asociadas con PCs del tipo (3,-1). Por lo que la identificación de ellos dará una idea de la ubicación de las superficies interatómicas.

La partición del espacio molecular en regiones atómicas disjuntas Ω_i bien definidas, es un requisito necesario que permite expresar, de acuerdo con la intuición química, las propiedades moleculares medias en términos de las contribuciones atómicas y de los grupos moleculares. Si se considera la función de onda $\Psi(1,2,\dots,N)$, asociada a ρ , que describe el estado fundamental de una molécula dada compuesta por N electrones entonces, como fue planteado por Bader [13], es posible expresar

$$\langle A \rangle_{mol} = \langle \Psi | A | \Psi \rangle = \sum_i^{Nat} \left(\int_{\Omega_i} \rho_A(1) dr \right) = \sum_i^{Nat} \langle A \rangle_{\Omega_i} \quad (3.64)$$

donde $\rho_A(1) = \int \Psi A \Psi d\tau'$ define la densidad del operador A asociado a alguna propiedad medible de la molécula, $d\tau'$ especifica la integral sobre todos los electrones excepto uno y N_{at} es el número de átomos de la molécula.

3.3.6.5 Laplaciano de la Densidad de Carga

Junto con $\rho(\vec{r})$ y $\nabla\rho(\vec{r})$, el Laplaciano del campo vectorial, definido como $\nabla^2\rho(\vec{r})$, representa un parámetro de fundamental importancia en el estudio de las propiedades topológicas de la distribución de carga electrónica. En la Figura 3.14 se representa la principal diferencia entre estas tres magnitudes, para una distribución de carga unidimensional $\rho(x)$ monótonamente decreciente.

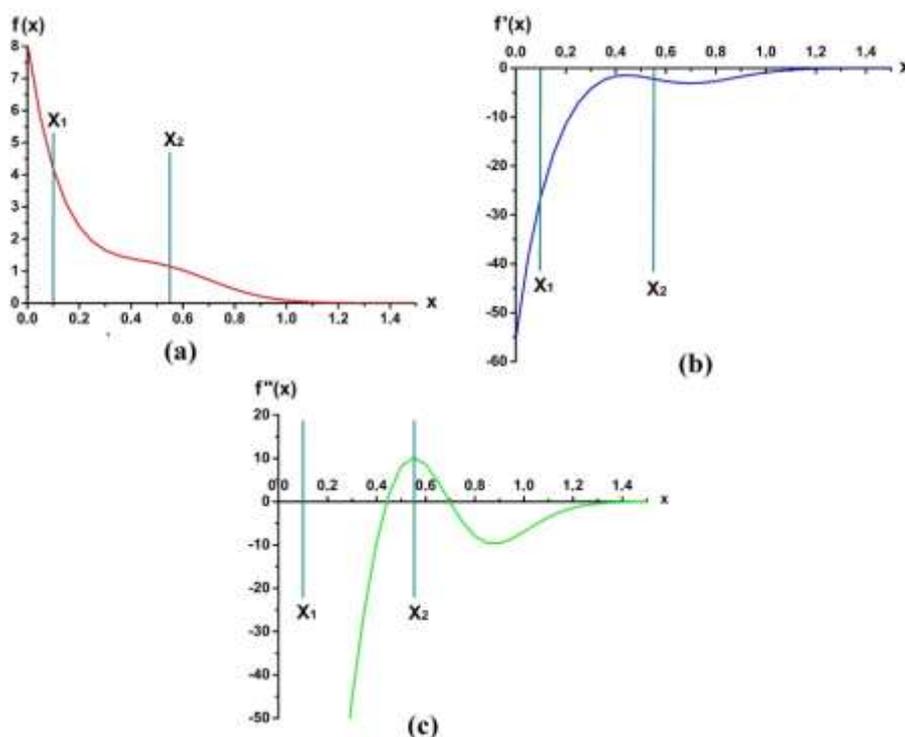


Figura 3.14: Variación con la distancia x de a) ρ , b) $\partial\rho/\partial x$ y c) $-(\partial^2\rho/\partial x^2)$, mostrando que si bien ρ es monótonamente decreciente su derivada segunda claramente exhibe la región de concentración de carga [13].

Donde se ha representado el negativo de la derivada segunda de $f(x)$, $-(d^2\rho/dx^2)$. A partir de la observación de que la derivada primera no se anula para ningún valor de x , puede verse que la función de $\rho(x)$ no presenta máximos ni mínimos. De la figura se puede observar que $-(d^2\rho/dx^2)$ evaluada en puntos cercanos a x_1 es negativa, mientras que para puntos cercanos a x_2 es positiva. Entre x_1 y x_2 debe existir un punto en el cual la derivada segunda de $f(x)$ se anule, indicando que la función $\rho(x)$ posee un punto de inflexión. En aquellos puntos donde $-(d^2\rho/dx^2) > 0$ siempre se puede elegir un entorno de dicho punto en el cual el valor medio de $\rho(x)$ será menor que el de $\rho(x)$. En este sentido se puede decir que $\rho(x)$ posee una *concentración de carga local* en esta región.

En el caso tridimensional el Laplaciano depende de las tres derivadas segundas respecto de los ejes coordenados. Si se supone una distribución de carga esférica, a lo largo del eje z donde $\rho(\vec{r})$ aumenta a medida que z disminuye, se tendrá que en general $-(\partial^2\rho/\partial z^2)$ será negativa, mientras que, debido a que en la dirección perpendicular $\rho(\vec{r})$ posee máximos, las derivadas $-(\partial^2\rho/\partial x^2)$ y $-(\partial^2\rho/\partial y^2)$ serán en general positivas. Por lo que, si el valor de la curvatura a lo largo del eje z es mayor que la contribución de los otros dos ejes el $-\nabla^2\rho(\vec{r}) > 0$, mientras que si es menor se tendrá $-\nabla^2\rho(\vec{r}) < 0$. De esta manera se puede ver que en general $-\nabla^2\rho(\vec{r})$ exhibirá nodos, los cuales pueden ser relacionados con el número de capas atómicas.

De la misma manera que para una distribución de carga $\rho(\vec{r})$, los extremos para $\nabla^2\rho(\vec{r})$, $\nabla(\nabla^2\rho(\vec{r})) = 0$, se clasifican por el rango y la marca. En aquellas regiones en las cuales existe una concentración de $\rho(\vec{r})$, el Laplaciano será negativo por lo que un máximo en $-\nabla^2\rho(\vec{r})$ corresponderá a un máximo de concentración de carga. Se observa que el Laplaciano, en contraposición a una distribución de carga radial $\rho(\vec{r})$, exhibe la estructura de capas atómicas. A la región más interna de la capa atómica más externa (capa de valencia) se la denomina *concentración de carga de la capa de valencia* (VSCC), ver Figura 3.15.

La VSCC posee una esfera de puntos críticos del Laplaciano del tipo (1,-1), las dos curvaturas de $\nabla^2\rho(\vec{r})$ en las direcciones tangentes a la esfera son cero y la curvatura perpendicular a la superficie es positiva. Esta superficie persiste aun cuando el átomo se encuentre unido a otros átomos, debido a que la derivada en la dirección perpendicular a la esfera de $\nabla^2\rho(\vec{r})$ es igual a cero. Si el átomo es libre, la densidad de carga sobre esta esfera es uniforme, mientras que si participa en algún enlace se distorsiona haciendo que las dos derivadas tangentes de $\nabla^2\rho(\vec{r})$ sean distintas de cero. Esta distorsión favorece la presencia de máximos de la VSCC en las direcciones del enlace.

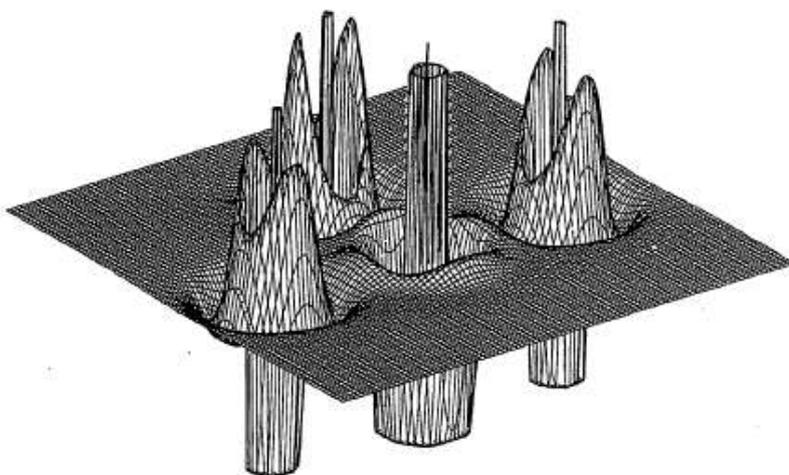


Figura 3.15: Laplaciano negativo de la densidad de carga electrónica, $-\nabla^2\rho(\vec{r})$, del ClF_3 . mostrando la VSCC en la cual se observa que el Cl posee tres regiones de concentración de carga enlazantes y dos no enlazantes [13].

3.3.6.6 El Teorema del Virial Local

Antes de realizar una clasificación de los diferentes tipos de interacciones, es conveniente introducir el teorema del virial local, debido a que permite relacionar las propiedades de la densidad de carga electrónica con las componentes de la densidad de energía total local,

$$E_e(\vec{r}) = G(\vec{r}) + V(\vec{r}) \quad (3.65)$$

donde $G(\vec{r})$ corresponde a la densidad local de energía cinética electrónica y es siempre positiva, mientras que $V(\vec{r})$ corresponde al potencial electrostático experimentado por un electrón en un campo medio generado por el resto y es siempre negativo. Si se define la densidad lagrangiana local como [13]:

$$L(\vec{r}) = \left(\frac{\hbar^2}{4m} \right) \nabla^2 \rho(\vec{r}) \quad (3.66)$$

Es posible dar la expresión local del teorema del virial como

$$L(\vec{r}) = 2G(\vec{r}) + V(\vec{r}) \quad (3.67)$$

Esta relación es particularmente importante en el estudio de los enlaces químicos, porque permite obtener, a partir de la densidad de carga electrónica $\rho(\vec{r})$, las contribuciones $G(\vec{r})$ y $V(\vec{r})$ a la energía total electrónica.

3.3.6.7. Clasificación de los Diferentes Tipos de Interacciones

En esta sección se verá como el estudio de $\rho(\vec{r})$, $\nabla\rho(\vec{r})$ y $\nabla^2\rho(\vec{r})$ en un PC (3,-1), permitirá establecer un criterio para determinar si esta interacción corresponde a uno de los diferentes tipos de enlaces: (a) covalente, (b) iónicos, (c) de vdW o PH.

a) Interacción Covalente

Como se vio anteriormente entre dos átomos ligados existe un PC del tipo (3,-1), cuando $\nabla^2\rho(\vec{r}_c)$ es apreciablemente menor que cero y la densidad de carga $\rho(\vec{r}_c)$ es grande en magnitud, debido a que los autovalores de la matriz Hessiana de $\rho(\vec{r}_c)$ en la dirección perpendicular al enlace contribuyen más que en la dirección paralela, existe una concentración continua de densidad de carga a lo largo del enlace uniendo las capas atómicas de ambos átomos. La carga se contrae desde las regiones perpendiculares del enlace, hacia la línea que une ambos núcleos. Bajo estas circunstancias se dice que el electrón es compartido por ambos núcleos. A este tipo de interacción también se la conoce como *interacción compartida*. A partir del teorema del virial se puede concluir que los átomos están enlazados como consecuencia de la disminución del potencial en las regiones de concentración de la carga electrónica entre los núcleos.

b) Interacción Iónica

Cuando $\nabla^2\rho(\vec{r}_c)$ toma valores próximos a cero y positivos en el PC (3,-1) el autovalor en la dirección paralela al enlace (λ_3) de la matriz Hessiana es mayor que los autovalores en la

dirección perpendicular, existiendo una contracción de la carga desde la superficie interatómica hacia los núcleos. A este tipo de interacción se la conoce como *interacción de capa cerrada*. En una interacción de capa cerrada el valor de $\rho(\vec{r}_c)$ es pequeño, en acuerdo con el principio de exclusión de Pauli. Como el Laplaciano de $\rho(\vec{r}_c)$ es positivo en toda la región de interacción, la contribución de la energía cinética, por el teorema del virial, será mayor que la de la energía potencial. A partir de esto, una interacción iónica puede definirse como una interacción de capa cerrada en la cual existe una transferencia electrónica, entre los átomos. La transferencia electrónica puede visualizarse en el mapa del Laplaciano por la ausencia de la capa nodal más externa del catión (VSCC).

c) Interacción de van der Waals y Puente de Hidrógeno

La interacción de vdW entre dos átomos corresponde a interacciones de capa cerrada, en el que no exista transferencia electrónica. Por otro lado, una interacción PH también resulta de la interacción de dos sistemas de capa cerrada, donde la densidad de carga en el PC (3,-1) es pequeña y el Laplaciano positivo. La distribución de densidad de carga en el enlace A-H...B-X, donde A representa el átomo ácido y B corresponde al átomo base unido al resto de la molécula X, presenta las mismas propiedades topológicas que la interacción de capa cerrada, mientras que en el enlace A-H las mismas propiedades que una interacción compartida. Además, en el PH hay una interpenetración de las superficies de vdW de los átomos de H y de la base (B), donde los radios de enlace de H y B son las respectivas distancias de dichos átomos al PC entre ellos y las superficies de vdW quedan definidas por los contornos no enlazantes de H y B de 0.001 u.a. La fortaleza del enlace está directamente relacionada al grado de interpenetración [72].

3.3.7 Índice de Enlace No Covalente (NCI)

Una primera aproximación para estudiar el carácter (atractivo o repulsivo) así como también la naturaleza de estas interacciones es analizar el índice de enlaces no covalentes (NCI) [8]. El gráfico de este índice o NCIplot es una herramienta que permite caracterizar las interacciones intermoleculares de manera eficaz e intuitiva porque posibilita visualizar las porciones de las moléculas interactuantes. El método se basa en que, al igual que los métodos DFT desde el punto de vista de la mecánica cuántica toda la información del sistema (propiedades químicas) pueden, en principio, obtenerse a partir de la densidad de carga electrónica. Para esto se define el gradiente de densidad reducido (GDR) como

$$S = \frac{|\nabla\rho|}{2(3\pi^2)^{1/3}\rho^{4/3}} \quad (3.68)$$

En regiones del espacio alejadas de la molécula donde la densidad de carga varía suavemente y tiende a cero el GDR tendrá valores positivos muy grandes. Por el contrario, alrededor del enlace covalente e interacciones no covalentes el GDR adquirirá valores muy

pequeños, cercanos a cero. Por otro lado, a partir del teorema de la divergencia [73] se sabe que el signo del Laplaciano de la densidad de carga electrónica ($\nabla^2\rho$) determina si el flujo del gradiente de la densidad de carga ($\nabla\rho$) entra ($\nabla^2\rho < 0$) o sale ($\nabla^2\rho > 0$) de un volumen infinitesimal alrededor de un punto del espacio. De donde se puede concluir que el signo del laplaciano de la densidad de carga puede utilizarse para distinguir entre diferentes tipos de interacciones. Para comprender la vinculación con más detalle, el Laplaciano a menudo se descompone en una suma de contribuciones a lo largo de los tres ejes principales de máxima variación de densidad de carga. Estas componentes corresponden a los autovalores de la matriz Hessiana de la densidad de carga (construida con las derivadas segundas)

$$\nabla^2\rho = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 \quad (3.69)$$

En el que λ_3 varía a lo largo de la línea que conecta a los átomos, mientras λ_1 y λ_2 en la dirección perpendicular a λ_3 . Del signo de λ_3 se puede determinar si la interacción es de capa abierta ($\lambda_3 > 0$) o cerrada ($\lambda_3 < 0$). En el caso que se trate de una interacción de capa cerrada el signo de λ_2 caracteriza si existe una acumulación de carga en la dirección perpendicular al enlace ($\lambda_2 < 0$), compatible con una interacción PH o un PHal, o una disminución de la densidad de carga ($\lambda_2 > 0$), compatible con interacciones del tipo estéricas. Cuando λ_2 es próximo a cero se dice que se trata de interacciones tipo vdW. Así se puede decir que el análisis del signo del autovalor λ_2 permite distinguir diferentes tipos de interacciones débiles, mientras que la densidad misma permite evaluar la fuerza de la interacción. Por este motivo es común representar el GDR en función del $\text{sig}(\lambda_2)\rho$ (ver Figura 3.16a), en este gráfico los picos de baja densidad y bajo gradiente de carga que se encuentran del lado del eje negativo corresponden a interacciones atractivas. Estos picos pueden representarse en el espacio 3D por medio de isosuperficies de gradiente reducido que encierran las correspondientes regiones del espacio real y permiten identificar las porciones de las moléculas interactuantes (ver Figura 3.16b). Para indicar el tipo de interacción se pinta la isosuperficie con una paleta de colores BGR. Una interacción repulsiva se la representa por medio del color rojo mientras que una atractiva con azul.

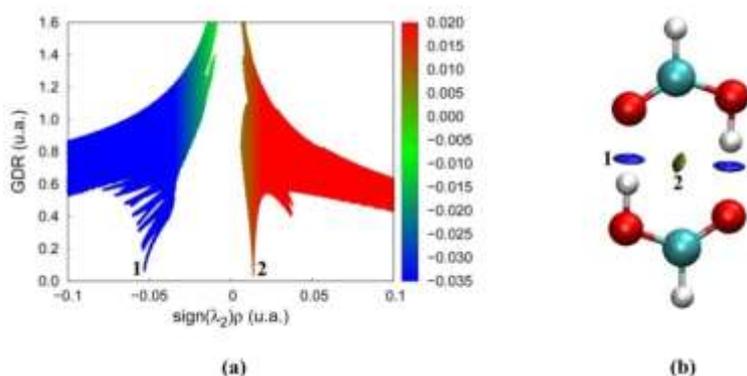


Figura 3.16: NCI para el dímero Ácido Fórmico. a) Gráfica del gradiente de densidad reducido (GDR) vs la densidad electrónica multiplicada por el signo del segundo autovalor de la Hessiana [$\text{sign}(\lambda_2)\rho$]. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot. Las isosuperficies se colorean en una escala BGR de acuerdo con el [$\text{sign}(\lambda_2)\rho$] en el rango $-0.04 \text{ u.a.} < \rho < 0.02 \text{ u.a.}$

La Figura 3.16 muestra, por ejemplo, los gráficos del análisis NCI para el dímero Ácido Fórmico. La Figura 3.16a es el gráfico en 2D del GDR vs la densidad electrónica multiplicada por el signo del segundo autovalor de la Hessiana [$sign(\lambda_2)\rho$] y la Figura 3.16b es la gráfica de las isosuperficies mostrando la región de interacción de las moléculas. Las isosuperficies de color azul de la Figura 3.16b, etiquetadas con el número 1, corresponden al pico de color azul, también etiquetado con el número 1, localizado en la región negativa y corresponde a una interacción atractiva fuerte, O–H···O, mientras que la isosuperficie etiquetada con el número 2, corresponde al pico rojizo localizado en la región positiva de la Figura 3.16a, relacionado con una interacción repulsiva o estérica.

3.3.8 Utilización del Potencial Eléctrico Molecular (PEM) en la Predicción y Análisis de las Interacciones Intermoleculares

El potencial electrostático molecular (PEM) se ha utilizado ampliamente para la predicción de sitios nucleofílicos y electrofílicos así como el modo de reconocimiento molecular. El potencial electrostático se define como:

$$V_{PEM}(\vec{r}) = \sum_A \frac{Z_A}{|\vec{r} - \vec{R}_A|} - \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}' \quad (3.70)$$

donde Z_A es la carga nuclear de los átomos A localizados en \vec{R}_A y $\rho(\vec{r}')$ es la función densidad electrónica de la molécula. Si se usa el pseudo-potencial, entonces Z_A es el número de electrones.

Esta función mide la interacción electrostática entre una carga puntual unitaria, localizada en la posición \vec{r} , y el sistema de interés. Un valor positivo en la posición \vec{r} implica que los efectos de las cargas nucleares dominan y corresponde a un sitio con propiedades electrofílicas. Por otro lado, si el potencial eléctrico es negativo implica que los efectos de las cargas electrónicas dominan en este sitio y puede asociarse a un sitio con propiedades nucleofílicas.

Por lo general para realizar el análisis del PEM se evalúa la función $V_{PEM}(\vec{r})$, sobre la superficie molecular de vdW. Aunque la definición de tal superficie es arbitraria, se considera un contorno externo de densidad de electrones correspondiente a una isosuperficie de 0.001 u.a. (electrones/bohr³), la cual exhibe características específicas de la estructura electrónica de la molécula, pares solitarios, electrones π , etc.

El análisis del PEM es importante porque proporciona información sobre la capacidad de unión de las moléculas con las moléculas vecinas en los sólidos y además permite estudiar PH, PHal, enlaces de hidrógeno, reconocimientos moleculares y la interacción intermolecular de compuestos aromáticos a partir de analizar la magnitud y las posiciones de los mínimos y máximos en la superficie.

3.3.9 Energía de las Interacciones Intermoleculares

Una revisión completa de los diferentes tipos de interacciones intermoleculares que se puede encontrar en el estado sólido se realizó en el capítulo 1. En el capítulo 2 se describieron las principales propiedades presentadas por las interacciones más comunes encontradas en cristales orgánicos, como las interacciones de vdW, las interacciones PH y PHal, que permiten explicar la formación de la mayoría de los agregados moleculares. En general las interacciones intermoleculares pueden ser entendidas a partir del conocimiento de la SEP.

Existen dos aproximaciones diferentes para calcular la superficie de energía potencial, el método supermolecular y el método perturbacional. Al respecto, se debe tener en cuenta que cuando se consideran energías de interacción, no es posible emplear los criterios que surgen del principio variacional (si el cálculo es variacional entonces se puede decir que un cálculo es mejor que otro cuando la energía es más baja) para decidir si el valor obtenido de la energía de interacción tiene la precisión requerida. No obstante, afortunadamente en la mayoría de los casos cuando se emplea el método supermolecular o el perturbacional para calcular las energías de interacción, los errores suelen cancelarse. Sin embargo, hay dos formas bien conocidas en las que se sabe que los errores no se cancelan, los errores provenientes de la superposición del conjunto base (BSSE), que se discutirá más adelante, y la falta de consistencia de tamaño. Como se verá los métodos de post-HF comúnmente empleados en el cálculo de las energías de interacción que incluyen los efectos de correlación electrónica son el método de multideterminantes o de interacción de configuraciones CISD, el método perturbativo de Moller-Plesset MP2 y el de Clusters Acoplados CCSD. El primero es variacional pero no posee consistencia de tamaño (soluciones aditivas para tamaño creciente de moléculas aisladas) mientras que los dos últimos no son variacionales, pero las soluciones poseen consistencia de tamaño. Pero debido a que no es posible aplicar los criterios variacionales al cálculo de la energía de interacción intermolecular para decidir si un cálculo es mejor que otro, se puede decir que la consistencia de tamaño (y no la variacional) es la propiedad que se debe considerar a la hora de decidir la calidad de la aproximación utilizada en el cálculo de las energías de interacción.

3.3.9.1 Método Supermolecular

Este método calcula la energía de interacción entre dos monómeros A y B interactuantes, como la diferencia entre la energía del complejo (AB) y la energía de sus fragmentos (A+B).

$$\Delta E_{int} = E_{AB}(AB) - E_A(A) - E_B(B) \quad (3.71)$$

Si bien la premisa anterior pareciera relativamente fácil de aplicar, porque es posible aplicar al cálculo de las energías E_{AB} , E_A y E_B individuales, cualquiera de los métodos de mecánica cuántica descriptos anteriormente, presenta la desventaja que está sujeta al llamado

bases set superposition error (BSSE). Este error puede ser evitado utilizando el *método de counterpoise* propuesto por Boys y Bernardi [74]. Cuando se calcula la energía del complejo AB es evidente que se tienen que utilizar todas las funciones bases pertenecientes a ambos fragmentos, A y B. Mientras que en el cálculo de la energía de cada uno de los fragmentos se puede utilizar las funciones bases correspondientes a cada uno de los fragmentos. Esto introduce un error en el cálculo debido al empleo de bases diferentes. El método de counterpoise consiste en calcular la energía de cada uno de los monómeros en la base del dímero. Para realizar este cálculo es necesario definir los llamados *átomos fantasmas* que corresponden a átomos los cuales se les ha eliminado su núcleo y electrones. Es decir, estos átomos sólo poseen orbitales centrados en las posiciones donde debería/n estar el/los átomo/s del monómero vecino. En estas condiciones la energía de interacción puede ser calculada a partir de la ecuación

$$\Delta E_{int} = E_{AB}(AB) - E_A(AB) - E_B(AB) \quad (3.72)$$

donde $E_A(AB)$ y $E_B(AB)$ corresponden a las energías de los monómeros A y B calculadas en la base del dímero AB.

Utilizando la corrección de counterpoise, el método supermolecular tiene la ventaja que calcula implícitamente la energía de interacción con todos los factores de la energía de intercambio como también los de no intercambio, al nivel de teoría empleado en el cálculo y debido a que no es un cálculo perturbativo puede ser aplicado al estudio de interacciones débiles y fuertes.

Análisis de la Energía de Interacción

El método supermolecular si bien calcula la energía de interacción entre dos moléculas, no permite analizar los diferentes fenómenos físicos que contribuyen a ésta. Pero, la naturaleza de la interacción y por ende las propiedades que ésta manifiesta depende fuertemente de cuáles de estos fenómenos tiene lugar y cuánto contribuye a la energía de interacción.

Un primer paso para realizar la descomposición de la energía de interacción es separar la energía debido a la distorsión geométrica de los monómeros. En la aproximación de Born-Oppenheimer [46] esto puede evaluarse calculando la energía de cada molécula en la geometría del complejo (o del cristal) (E_i^{comp}) y de la molécula aislada (E_i^{aisl}). La energía de distorsión por molécula se calcula como la diferencia entre ambos valores por lo que la energía de distorsión del complejo (E_{GD}) será

$$E_{GD} = \sum_{i=1}^N (E_i^{comp} - E_i^{aisl}) \quad (3.73)$$

Donde la suma se realiza sobre todas las moléculas que integran el clusters. La energía de interacción ahora puede considerarse como la diferencia entre la energía del cluster y las

moléculas aisladas con la geometría distorsionada. De esta manera la energía de interacción molecular que se considerará se debe exclusivamente a la contribución de las densidades de carga electrónicas cuando las moléculas se agrupan. Para esta energía de interacción se analizará su descomposición en términos de los distintos procesos físicos que la originan.

Uno de los métodos más populares fue propuesto por Morokuma [75], en la cual se parte de la solución $\Psi_A^{(0)}$ y $\Psi_B^{(0)}$ de las dos moléculas aisladas (sin perturbar). Para este caso la energía del sistema se puede calcular como el valor medio del Hamiltoniano sin perturbar respecto del estado formado por el producto de las funciones de onda sin perturbar

$$E^{(0)} = \left\langle \Psi_A^{(0)} \Psi_B^{(0)} \left| H_A^{(0)} + H_B^{(0)} \right| \Psi_A^{(0)} \Psi_B^{(0)} \right\rangle = E_A^{(0)} + E_B^{(0)} \quad (3.74)$$

El siguiente paso es considerar al Hamiltoniano del sistema completo H que incluye las interacciones entre los electrones y núcleos del complejo, y la función de onda producto de las funciones de onda sin perturbar, entonces

$$E^{(1)} = \left\langle \Psi_A^{(0)} \Psi_B^{(0)} \left| H \right| \Psi_A^{(0)} \Psi_B^{(0)} \right\rangle = E^{(0)} + E_S \quad (3.75)$$

Si la función de onda $\Psi_A^{(0)} \Psi_B^{(0)}$ (sin simetrizar) producto de las funciones de onda (simetrizadas) de cada molécula A y B, es optimizada haciendo cero todas las integrales de solapamiento entre las funciones base asociadas a cada una de las moléculas, pero considerando las integrales de Coulomb (integrales de cuatro orbitales) $\langle \mu\nu | \kappa\lambda \rangle$ distinta de cero se obtiene

$$E^{(2)} = \langle \Psi_A \Psi_B | H | \Psi_A \Psi_B \rangle = E^{(0)} + E_S + E_{pol} \quad (3.76)$$

Por otro lado, la función de onda $\Psi_A^{(0)} \Psi_B^{(0)}$ correspondiente al producto de las funciones de onda de cada molécula sin optimizar, cada una de las cuales es simétrica, no es simétrica respecto del intercambio de electrones perteneciente a moléculas diferentes. De acuerdo al principio de indistinguibilidad electrónica no es posible especificar qué electrón corresponde a cada molécula por lo que la función de onda correcta es la que permite el intercambio electrónico entre moléculas, conocido con el nombre de *intercambio electrónico*. Si las funciones de onda, producto de las funciones de onda sin perturbar $\Psi_A^{(0)} \Psi_B^{(0)}$, son antisimetrizadas por medio del determinante de Slater $\Psi_{SD}^{(0)}$, entonces el valor medio del Hamiltoniano dará la contribución de repulsión de intercambio (E_{er})

$$E^{(3)} = \left\langle \Psi_{SD}^{(0)} \left| H \right| \Psi_{SD}^{(0)} \right\rangle = E^{(0)} + E_S + E_{er} \quad (3.77)$$

Finalmente, si se optimiza la función de onda simetrizada $\Psi_{SD}^{(0)}$ utilizando la matriz de Fock completa se obtiene la contribución por transferencia de carga (E_{CT})

$$E^{(4)} = \langle \Psi_{SD} | H | \Psi_{SD} \rangle = E^{(0)} + E_S + E_{pol} + E_{er} + E_{CT} \quad (3.78)$$

Es necesario notar que en el formalismo autoconsistente de Hartree Fock los distintos términos de las energías son calculados sin tener en cuenta la correlación electrónica. Por lo que los términos E_{pol} y E_{CT} son originados exclusivamente por la deformación sufrida por la función

de onda de cada molécula como consecuencia de la interacción de los electrones con un campo medio, producido por el resto de los electrones y con los núcleos de la propia molécula y vecina. El término E_{pol} , llamado *energía de polarización*, proviene exclusivamente de arreglos electrónicos dentro de una misma molécula, mientras que el término E_{CT} , llamado *energía por transferencia de carga*, proviene de los intercambios electrónicos entre orbitales ocupados de una molécula y orbitales desocupados de la otra molécula. Estos dos efectos juntos se los denomina efectos inductivos.

Un problema serio de este método de descomposición de la energía de interacción es que en el cálculo del término de polarización E_{pol} se utiliza una función de onda molecular sin simetrizar, lo que puede dar valores artificialmente grandes (particularmente a cortas distancias) debido a que no cumple el principio de exclusión de Pauli [73-78].

Kitaura y Morokuma [79, 80], con el fin de mejorar la partición anterior de la energía, propusieron dividir el operador de Fock en diferentes bloques para extraer de cada uno de ellos las distintas contribuciones. Si bien esta nueva descripción mejora el problema anterior todavía sufre, al igual que el método supermolecular, del error introducido por la superposición de los conjuntos de bases (BSSE) y por la arbitrariedad en la elección del conjunto base. También se han propuesto esquemas de descomposición de la energía de interacción utilizando el formalismo DFT los cuales, si bien permite una descomposición mucho más directa y detallada que la propuesta por Morokuma, adolece del inconveniente que los funcionales propuestos no describen adecuadamente la energía dispersiva de interacción [81-84].

Para calcular los efectos de correlación electrónica y así estimar la contribución dispersiva a la energía de interacción, es necesario utilizar los llamados métodos de Post Hartree Fock. Al respecto Hobza *et al.* [85-87], Sherrill *et al.* [88,89] y Pulay *et al.* [90,91] entre otros, han demostrado que se obtiene muy buenas aproximaciones a la energía de interacción intermolecular considerando los métodos que incluyen la correlación electrónica en el tratamiento como el método de Interacción de Configuraciones Simple y Doble CISD [92], el método perturbativo de Møller-Plesset MP2 [93] y el de Clusters Acoplados simple y doble CCSD y aquel que incluye perturbacionalmente las excitaciones electrónicas triples CCSD(T) [94]. La correlación electrónica tiene en cuenta que la promoción de un electrón a un dado orbital de una molécula induce un cambio electrónico en la otra molécula. Esta corrección puede ser calculada a partir de la ecuación:

$$\Delta E_c = \langle \Psi_{AB}^C | H | \Psi_{AB}^C \rangle - \langle \Psi_{AB} | H | \Psi_{AB} \rangle \quad (3.79)$$

Un inconveniente muy común cuando se emplean estos métodos es que los tiempos de cálculo pueden ser prohibitivamente altos, debido a que se incrementan rápidamente con el número N de funciones bases empleadas, el cual depende del tamaño del sistema estudiado, como en el caso del método convencional de *Clusters Acoplados* CCSD(T) que aumenta como N^7 [94]. Para mejorar los tiempos de cómputo manteniendo la exactitud requerida en el cálculo

de la energía, varios grupos han desarrollado diferentes estrategias y aproximaciones que explotan la localidad de la correlación electrónica [92,93,95-101], entre los que se puede destacar el método de descomposición de la energía DLPNO-CCSD(T) propuesto por Neese *et al.* [102-109], conocido como Descomposición Local de la Energía o LED (por su sigla en inglés), el cual reduce los tiempos notablemente.

3.3.9.2 Descomposición de la Energía de Interacción usando el Método DLPNO-CCSD(T)

Debido a su naturaleza supermolecular es igualmente apropiado al estudio de interacciones intermoleculares débiles como fuertes. La descomposición se basa en la aproximación de dominios formados con los pares de orbitales naturales locales (DLPNO) calculados por el método CCSD, incluyendo perturbacionalmente las excitaciones electrónicas triples (T). Para un dado sistema molecular dentro del tratamiento CC, los orbitales de HF son localizados utilizando el método de Foster-Boys [110] o Pipek-Mezey [111]. Las energías de correlación, correspondiente a los pares electrónicos localizados decaen muy rápidamente con la distancia R_{ij} entre centroides de los orbitales ocupados localizados i y j (al menos como R_{ij}^{-6}). Esto permite la exclusión de una gran cantidad de "pares débiles" con contribuciones insignificantes a la energía de correlación en el tratamiento CCSD. Los que no se pueden desechar, pero se encuentran alejados son tratados dentro de la teoría de perturbaciones de segundo orden [112] y se los identifica como E_{C-WP} . Los pares electrónicos que se encuentran más cerca e interactúan fuertemente son tratados en función de un conjunto de orbitales naturales (PNO) locales muy compacto asociado a cada par electrónico interactuante [108] y contribuyen con una energía E_{C-SP} . Por último, las contribuciones electrónicas triples a la energía de correlación se la denomina $E_{C-(T)}$ [112].

La energía de interacción molecular calculada por el método supermolecular y descartando la contribución de la deformación geométrica discutida anteriormente se escribe como

$$\Delta E_{int} = \Delta E_{int}^{HF} + \Delta E_{int}^C \quad (3.80)$$

El primer término ΔE_{int}^{HF} representa la energía de interacción electrostática (estática) entre los monómeros, los efectos de polarización e interacciones donor-aceptor originados por la transferencia de carga. El segundo término ΔE_{int}^C corrige (dinámicamente) todos los componentes mencionados anteriormente e incluye la interacción dispersiva resultante de las interacciones dipolo-dipolo instantáneo, cuyo tratamiento es crucial en el estudio de las interacciones débiles [110]. Tanto la energía Hartree-Fock como la de correlación se descomponen en contribuciones de orbitales ocupados localizados. La asignación de estos orbitales localizados a fragmentos permite diferenciar entre contribuciones intramoleculares e

intermoleculares a la energía de interacción. El término ΔE_{int}^{HF} empleando el método Foster-Boys [110] para localizar los orbitales se descompone en un término $\Delta E_{ele-prep}^{HF}$ positivo asociado a la deformación de carga electrónica necesaria para llevar la configuración electrónica de los fragmentos aislados a la del *cluster* (desestabilizante), un término electrostático (entre las nubes electrónicas perturbadas) E_{elstat}^{HF} y un término de intercambio E_{exch}^{HF} .

$$\Delta E_{int}^{HF} = \Delta E_{ele-prep}^{HF} + E_{elstat}^{HF} + E_{exch}^{HF} \quad (3.81)$$

Es importante destacar que $\Delta E_{elestat}^{HF}$ corresponde a la energía de interacción Coulombiana entre las nubes electrónicas distorsionadas de los fragmentos, por lo tanto, explica tanto la interacción electrostática inducida como la permanente. Por otro lado, por lo discutido anteriormente el término ΔE_{int}^C se descompone naturalmente en

$$\Delta E_{int}^C = \Delta E_{C-SP}^C + \Delta E_{C-WP}^C + \Delta E_{C-(T)}^C \quad (3.82)$$

A su vez cada uno de los términos ΔE_{C-WP}^C y $\Delta E_{C-(T)}^C$ utilizando el método de localización Foster-Boys pueden descomponerse en

$$\Delta E_{C-wp/(T)}^C = \Delta E_{el-prep}^{C-wp/(T)} + \Delta E_{c-wp/(T)}^{inter} \quad (3.83)$$

En el que el superíndice *inter* significa que solamente contribuyen los pares electrónicos asociados a diferentes moléculas y el subíndice *el-prep* se refiere al cambio de energía debido a la deformación de carga electrónica el cual es siempre positivo (desestabilizante).

Por último, para realizar la descomposición del término ΔE_{C-SP}^C asociado a las interacciones fuertes entre pares electrónicos, que son las que más contribuyen a la energía de interacción, se utiliza el método de localización de orbitales de Pipek-Mezey [111] más adecuado, que contempla no solo la localización de los orbitales ocupados sino también los desocupados (virtuales), en el que se puede distinguir tres contribuciones diferentes.

Las interacciones entre pares electrónicos correspondiente a excitaciones intramoleculares, en el que el hueco y la partícula se encuentran localizados sobre la misma molécula, se muestra en la Figura 3.17, y contribuyen a la energía de deformación de la densidad de carga electrónica denominada $\Delta E_{ele-prep}^C$.

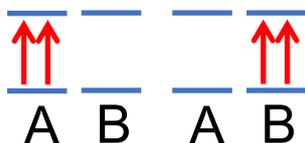


Figura 3.17: Interacciones entre pares electrónicos correspondiente a excitaciones intramoleculares. El hueco y la partícula se encuentran localizados sobre la misma molécula.

Las interacciones entre pares electrónicos correspondiente a excitaciones electrónicas en el que cada molécula posee un hueco y una partícula, mostradas en la Figura 3.18, y contribuyen a la energía dispersiva ΔE_{C-SP}^{DIS}

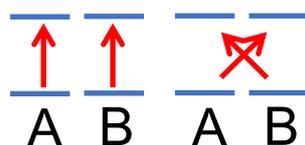


Figura 3.18: Interacciones entre pares electrónicos correspondiente a excitaciones electrónicas. Cada molécula posee un hueco y una partícula.

Por último, las interacciones entre pares electrónicos correspondiente a excitaciones electrónicas en el que cada molécula posee diferente número de huecos y partículas, mostradas en la Figura 3.19, contribuyen a la energía por transferencia de carga entre ellas ΔE_{C-SP}^{CT} .

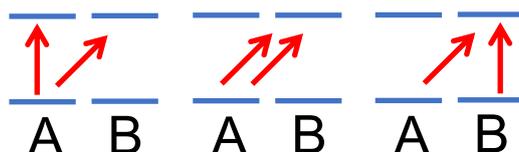


Figura 3.19: Interacciones entre pares electrónicos correspondiente a excitaciones electrónicas en el que cada molécula posee diferente número de huecos y partículas.

Como consecuencia la contribución a la energía debido a los efectos de correlación electrónica puede expresarse como

$$\Delta E_{int}^C = \Delta E_{ele-prep}^C + \Delta E_{C-SP}^{CT} + E_{C-SP}^{DISP} + \Delta E_{C-WP}^{inter} + \Delta E_{C-(T)}^{inter} \quad (3.84)$$

El término $\Delta E_{ele-prep}^C$ corresponde a la energía asociada a la deformación electrónica correspondiente a los tres efectos de correlación electrónica discutidos anteriormente. El término ΔE_{int}^C , corrige todos los valores calculados a nivel de Hartree-Fock y además describe la contribución dispersiva resultante de las interacciones instantáneas dipolo-dipolo ($\Delta E_{C-SP}^{DISP} + \Delta E_{C-WP}^{inter}$) a la energía de interacción intermolecular, cuyo tratamiento preciso es crucial para el tratamiento apropiado de las interacciones débiles.

3.3.9.3 Métodos de Perturbación de Intercambio

En el método de perturbaciones, la energía de interacción entre moléculas es obtenida directamente como la suma de cada una de las contribuciones a la energía las cuales incluyen, la energía coulombiana, la energía de inducción, la energía de dispersión y la energía de repulsión-intercambio. Este método es particularmente apropiado en el análisis de las interacciones débiles, debido a que el termino de perturbación tiene que ser pequeño. Sin embargo, cuando el sistema estudiado corresponde a moléculas interactuantes, no es posible aplicar el método de perturbación de Rayleigh-Schrödinger (ver Apéndice C.1.2). Debido a que el método parte de soluciones exactas del Hamiltoniano sin perturbar, formado por el producto de las funciones de ondas asociada a cada una de las moléculas no interactuantes y trata a la interacción entre ellas en forma perturbativa. Lamentablemente cuando las moléculas se encuentran próximas (como ocurre normalmente en el estado cristalino), el solapamiento de las

funciones de onda moleculares resulta en la necesidad de antisimetrizar el producto de las funciones de ondas individuales asociada a cada molécula. Pero las funciones de onda antisimetrizadas del sistema completo no son ortogonales, por lo que tampoco son autofunciones del hamiltoniano sin perturbar. Debido a que de mecánica cuántica elemental se sabe que los autovectores de cualquier operador hermítico, con diferentes autovalores, deben ser ortogonales.

Si bien no es posible utilizar el método de perturbación de Rayleigh-Schrödinger, esto no significa que no se pueda aplicar el tratamiento perturbacional al estudio de las interacciones intermoleculares. Por lo que una gran variedad de métodos perturbacionales se han desarrollado al estudio de las interacciones intermoleculares en la región donde el intercambio electrónico no puede ser ignorado. Estos métodos son conocidos como *teorías de perturbación de intercambio* [113,114]. Se agrupan en los denominados *métodos simétricos* que parten de la función de onda no perturbada formada con el producto de las funciones de ondas moleculares individuales antisimetrizado (no ortogonales) y proponen diferentes métodos para ortogonalizarlas (existen varios procedimientos para lidiar con la no ortogonalidad), y aquellos denominados *métodos de perturbación adaptadas a la simetría* que consideran la función de onda sin perturbar directamente como el producto de las funciones de onda moleculares individuales. Si bien en estos casos las funciones de onda sin perturbar son ortogonales, no son antisimétricas, por lo que es necesario antisimetrizarlas para que describan correctamente al sistema o al menos la energía. Las primeras teorías basadas en este último tratamiento fueron propuesta primero por Eisenschitz y London en 1930 [115] y posteriormente mejorada por Van der Avoird [116,117]. Debido a que la función primitiva (no perturbada) no se encuentra definida de manera única, es posible obtener diferentes desarrollos perturbativos [118] entre los cuales se puede encontrar el tratamiento de Van der Avoird y el equivalente desarrollado por Hirschfelder [119,120] denominado EL-HAV, el método de Hirschfelder y Silbey [121] conocido como HS, y los desarrollados por Murrell y Shaw [122] y el tratamiento equivalente de Musher y Amos [123] conocido como MS-MA. Debido a que los resultados obtenidos con estos métodos no fueron buenos Jeziorski y Kołos [124] propusieron un nuevo enfoque basado en la definición del operador “*reducido resolvente*” R_0 , el cual partiendo de las soluciones del hamiltoniano sin perturbar se aproxima a la solución exacta por aproximaciones sucesivas

$$\Delta W_n = \langle \psi_0 | V | \Psi_{n-1} \rangle \quad (3.85)$$

$$\Psi_n = \psi_0 + R_0(\Delta W_n - V)\Psi_{n-1} \quad (3.86)$$

Una ventaja de este enfoque radica en que es posible desarrollar un tratamiento perturbativo satisfactorio, que permite estudiar las interacciones intermoleculares, por medio de un proceso iterativo en vez de la descomposición en serie de potencias convencional, evitando así el problema que surge en la elección, un tanto arbitraria, del orden perturbativo. En la práctica debido a que el operador resolvente R_0 se define como suma de los estados electrónicos

construidos con las soluciones exactas del Hamiltoniano sin perturbar (de las moléculas aisladas) se puede comenzar el tratamiento utilizando el método de HF que trata a la correlación electrónica con un campo medio y que en el límite de Hartree-Fock permite obtener soluciones bastantes aproximadas a la real y luego incluir la correlación electrónica por el método variacional descrito anteriormente. Esto conduce a una versión particular de la teoría de perturbación adaptada a la simetría, conocida como SAPT (por sus siglas en inglés). Sin embargo, este enfoque presenta grandes inconvenientes, debido que la perturbación del hamiltoniano real debe descomponerse en tres términos, asociados a la corrección por correlación electrónica de los electrones de cada una de las moléculas y del término de interacción entre ellas [125], sumado a que la función de onda debe ser tratada con el método de Cluster Acoplados. Por otro lado, los métodos DFT discutidos anteriormente ofrecen una simplificación interesante del problema, porque incluyen naturalmente en el tratamiento la correlación electrónica desde el principio por lo que solo se debe considerar un término perturbativo asociado a la interacción intermolecular. Los primeros investigadores en proponer un método basado en este enfoque fueron Williams y Chabalowski [126] aunque los resultados no fueron buenos. Mejoras de este método fueron rápidamente propuestas en forma independientemente por Hesselmann y Jansen [127-129] y Misquitta *et al.* [130,131], conocidos desde entonces como método SAPT-DFT y ampliamente utilizado hoy en día en el estudio de las interacciones débiles.

Por otro lado, entre los métodos de perturbación simétricos se puede mencionar aquellos basados en la expansión en potencias del solapamiento de los orbitales moleculares [132-136], ortogonalización de la función de onda antizimetrizada (utilizando por ejemplo el procedimiento de ortogonalización de Schmidt o Löwdin, definiendo funciones biortogonales a partir de la función de onda antisimétrica sobre las cuales es posible aplicar el método de perturbaciones de Rayleigh-Schrödinger [137]. También es posible desarrollar la función de onda antisimétrica en función del producto de las funciones de onda moleculares (ortogonales) [138,139] o en función del número de electrones involucrados en el intercambio (uno, dos, etc.) [140]. Un aspecto interesante de destacar es que cuando se utiliza el método de ortogonalización de Löwdin [141], debido a que introduce algunos problemas conocidos, es necesario ortogonalizar primero los orbitales ocupados de una molécula (A) con los de la otra molécula (B) y luego se ortogonalizan todos los orbitales virtuales de A y B con los orbitales ocupados. El método de análisis de Orbitales Naturales Enlazantes o NBO propuesto por Reed *et al.* [19] corresponde a una variante de este procedimiento. La función de onda antisimetrizada se describe inicialmente en función de los orbitales naturales para las moléculas no perturbadas. Una explicación un poco más detallada se realiza en la siguiente sección.

3.3.10 Método de Análisis de Orbitales Naturales Enlazantes (NBO)

Como se mencionó anteriormente el método de análisis de orbitales enlazantes naturales (NBO) [17-20] puede emplearse para estudiar las interacciones intermoleculares en complejos, particularmente cuando la transferencia de carga entre éstos es importante, como ocurre con frecuencia en compuestos orgánicos. El método de análisis NBO consiste en una serie de transformaciones a partir del conjunto de funciones bases inicial (χ_i), centradas por lo general en las posiciones atómicas y asociadas a la función de onda del sistema (calculada autoconsistentemente por HF, DFT o algún método de post-HF que tenga en cuenta la correlación electrónica), a los llamados Orbitales Atómicos Naturales (NAOs) y los Orbitales Naturales Enlazante (NBOs). El método de construcción de los NAOs y NBOs se basa en un procedimiento de ortogonalización similar al de Lowdin pero ponderado con el número de ocupación de los orbitales atómicos (OA) no ortogonales, obtenidos a partir de las funciones bases χ_i . Con este procedimiento inicialmente se obtienen los NAOs a partir de los cuales es posible generar los Orbitales Híbridos Naturales (NHOs) h_i y los NBOs σ_i por medio de transformaciones unitarias que preservan la ortogonalidad de las funciones. Si A y B son dos átomos diferentes entonces los NBOs quedan expresados en función de los NHOs atómicos de valencia como

$$\sigma_{AB} = c_A h_A + c_B h_B \quad (3.87)$$

Una característica importante de trabajar con funciones localizadas naturales (análoga a los "orbitales naturales" clásicos de átomos aislados) es el requisito simultáneo de ortonormalidad y número de ocupación máxima de los orbitales, que conlleva a que los NBOs ocupados puedan asociarse con la ampliamente utilizada descripción química de la "estructura de Lewis" y por lo tanto son adecuados para describir los efectos de covalencia en las moléculas. Además, dicha transformación genera orbitales desocupados que pueden considerarse como orbitales virtuales de la estructura de Lewis y, por lo tanto, pueden ser empleados en la descripción de los efectos de no-covalencia. De todos los orbitales virtuales, los más importantes son aquellos que corresponden a los orbitales NBOs anti-enlazantes σ_{AB}^* , contruidos por combinación lineal del mismo conjunto de orbitales NHOs que generaron el orbital NBO enlazante σ_{AB}

$$\sigma_{AB}^* = c_B h_A - c_A h_B \quad (3.88)$$

De esta manera pequeños valores de ocupación en estos orbitales dan como resultado apartamientos (no enlazantes) de la clásica descripción de la estructura de Lewis, consistente en orbitales enlazantes localizados.

La energía ($E_{\sigma\sigma^*} = E_{No-Lewis}$) asociada a los orbitales anti-enlazantes σ^* , originada por las transiciones electrónicas $\sigma \rightarrow \sigma^*$, puede evaluarse numéricamente calculando la energía total del sistema E (por alguno de los métodos descritos anteriormente), calculada

cualitativos de la teoría de valencia asociado a la reducción de la energía debido a la transferencia electrónica a orbitales no enlazantes. Por último, los orbitales anti-enlazantes σ^* no deben ser confundidos con los orbitales moleculares virtuales (OM) obtenidos autoconsistentemente. Los OM virtuales son orbitales estrictamente vacíos y, por lo tanto, no contribuyen a la función de onda del sistema ni a ninguna propiedad observable que se deriva de ella. Por otro lado, el número de ocupación de los NBOs σ^* generalmente es distinto de cero y contribuyen a minimizar la energía del sistema y determinan la forma de la función de onda asociada. Por otro lado, los orbitales NBOs corresponden a un conjunto de funciones bases sobre la cual no solo es posible describir la función de onda total del sistema sino también los orbitales MO. Si se consideran los OM localizados (LMO) es posible demostrar que pueden expresarse en función de los NBOs como

$$\phi_{AB}^{LMO} = \sigma_{AB} + \lambda \sigma_{CD}^* + \dots \quad (3.91)$$

Solamente en la situación límite ideal en el que estructura de Lewis se encuentre estrictamente localizada ($\lambda=0$), los NBOs σ^* se encontraran en el espacio virtual de los LMOs.

3.3.11 Descomposición de la Energía de Interacción usando PIXEL

El método PIXEL desarrollado por Gavezzotti [14-16] se basa en el método semi-empírico CLP (Coulomb-London-Pauli) de sumas parciales de la densidad de carga electrónica $\rho(r)$, calculada al nivel MP2/6-31G(d,p) para molécula libre, lo cual permite una separación de la energía de interacción intermolecular en términos de las contribuciones electrostática (E_{elec}), de polarización (E_{pol}), dispersiva (E_{disp}) y repulsiva (E_{rep}).

Para dos moléculas A y B interactuantes, ubicadas en las posiciones obtenidas de los datos de rayos X, se calcula la densidad de carga electrónica $\rho(r)$ para molécula libre sobre una caja previamente definida, como se muestra en la Figura 3.21. La densidad de carga $\rho(r)$ se divide en pequeños volúmenes V_k denominados pixeles y se los asigna a un determinado átomo de la molécula A o B según sea su distancia. La interacción entre pixeles y entre pixeles y los núcleos atómicos se calculan asignando a cada pixel ciertas propiedades (carga eléctrica, polarizabilidad y momento dipolar de transición), las cuales pueden depender del átomo al cual pertenece el pixel.

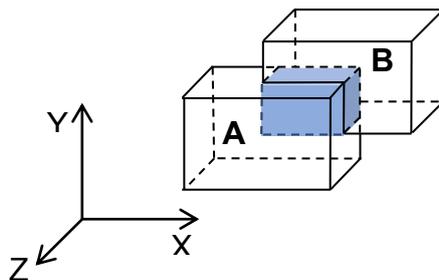


Figura 3.21: Representación por medio de cajas de las dos regiones del espacio en el que se calculan las densidades de carga electrónica de la molécula A y B, junto con la región donde se superponen.

3.3.11.1 Energía Electroestática

La carga contenida en cada pixel se calcula como $q_k = \rho_k V_k$, en el que ρ_k corresponde a la densidad de carga electrónica (calculada autoconsistentemente a partir de primeros principios) de la molécula, $\rho(\vec{r}_k)$, evaluada en el volumen V_k ubicado en \vec{r}_k .

Si Z_{j_A} representa la carga nuclear asociada a los átomos de la molécula A, el potencial electrostático generado por la molécula A sobre el i -ésimo pixel de la caja B posicionado en \vec{r}_{i_B} puede calcularse como

$$\Phi_{i_B} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \left[\sum_{k_A} \frac{q_{k_A}}{|\vec{r}_{i_B} - \vec{r}_{k_A}|} + \sum_{j_A} \frac{Z_{j_A}}{|\vec{r}_{i_B} - \vec{r}_{j_A}|} \right] \quad (3.92)$$

y el potencial eléctrico generado por la molécula A en el m -ésimo núcleo de la molécula B es

$$\Phi_{m_B} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \left[\sum_{k_A} \frac{q_{k_A}}{|\vec{r}_{m_B} - \vec{r}_{k_A}|} + \sum_{j_A} \frac{Z_{j_A}}{|\vec{r}_{m_B} - \vec{r}_{j_A}|} \right] \quad (3.93)$$

En el que las sumas sobre k_A y j_A se realiza sobre todos los pixeles de la caja A y las posiciones nucleares de la molécula A, respectivamente.

La contribución *electroestática* a la energía de interacción entre las moléculas A y B puede calcularse como

$$E_{elec} = \sum_{i_B} q_{i_B} \Phi_{i_B} + \sum_{m_B} z_{m_B} \Phi_{m_B} \quad (3.94)$$

Donde las sumas sobre i_B y m_B se realizan sobre todos los pixeles de la caja B y las posiciones nucleares de la molécula B, respectivamente. Además, debido al solapamiento entre las cajas A y B mostrado en la Figura 3.21, puede ser que la distancia entre dos pixeles sea próxima a cero. En estos casos, para evitar problemas de singularidades de las sumas, cuando la distancia pixel-pixel es menor que las dimensiones del propio pixel (problemas de colisión de pixeles) la distancia se rescalea al valor mitad del tamaño del pixel.

3.3.11.2 Energía de Polarización

El campo electrostático generado por la molécula A sobre el i -ésimo pixel de la caja B, puede calcularse de la expresión anterior para el potencial eléctrico Φ por medio de la relación, $\vec{E} = -\vec{\nabla}\Phi$

$$\vec{E}_{i_B} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \left\{ \sum_{k_A} \left[\frac{q_k(\vec{r}_{i_B} - \vec{r}_{k_A})}{|\vec{r}_{i_B} - \vec{r}_{k_A}|^3} \right] + \sum_{j_A} \left[\frac{Z_k(\vec{r}_{i_B} - \vec{r}_{j_A})}{|\vec{r}_{i_B} - \vec{r}_{j_A}|^3} \right] \right\} \quad (3.95)$$

En el que la sumatoria sobre k_A y j_A se realizan sobre los pixeles y posiciones nucleares asociados a la molécula A (contenidos en la caja A). Considerando que el pixel i -ésimo de la

molécula B se encuentra polarizado por el campo eléctrico \vec{E}_{i_B} de la molécula A, la energía de polarización del i-ésimo pixel puede calcularse según la expresión

$$E_{Pol,i_B} = -\frac{1}{2}\mu_{i_B}E_{i_B} = -\frac{1}{2}\alpha_{i_B}E_{i_B}^2 \quad (3.96)$$

$$\alpha_{i_B} = \left(\frac{q_{i_B}}{Z_{atom}}\right)\alpha_{atom} \quad (3.97)$$

$$(\mu_{i_B} = \alpha_{i_B}E_{i_B}) \quad (3.98)$$

Donde α_{atom} y Z_{atom} son la polarizabilidad y la carga atómica respectivamente, del átomo al cual pertenece el pixel. La *energía de polarización total* se calcula sumando sobre todos los pixeles correspondiente a la caja B

$$E_{POL} = \sum_{i_B} E_{Pol,i_B} \quad (3.99)$$

3.3.11.3 Energía de Dispersión

La energía de dispersión entre las dos moléculas A y B se calcula como la suma de términos de interacción pixel-pixel en una expresión tipo London la cual depende no solo la polarizabilidad de los pixeles (α_i) sino también de una constante de acoplamiento entre pixeles similar a la constante de un oscilador armónico (E_{OS}). La constante E_{OS} se relaciona de manera empírica con la constante de ionización del átomo E_{ION} a través de la relación

$$E_{OS} = \sqrt{I_i I_j} \quad (3.100)$$

$$I_i = E_{ION}e^{-\beta|\vec{r}_i - \vec{r}_0|} \quad (3.101)$$

Donde \vec{r}_i y \vec{r}_0 corresponde a la posición del i-ésimo pixel y del átomo al cual se encuentra asociado respectivamente, y E_{ION} puede aproximarse a la energía del HOMO (orbital molecular ocupado más alto) $E_{ION} = -E_{HOMO}$.

$$E_{DISP,AB} = -\frac{3}{4} \sum_{i_A} \sum_{j_B} \frac{E_{OS} f(R) \alpha_{i_A} \alpha_{j_B}}{[(4\pi\epsilon_0)^2 |\vec{r}_{i_A} - \vec{r}_{j_B}|^6]} \quad (3.102)$$

En el que la suma sobre i_A y j_B se realiza sobre la caja de la molécula A y B respectivamente. Al igual que para las contribuciones electrostática de Coulomb y polarización, en la suma anterior pueden ocurrir singularidades debido al “problema de colisión de pixel”. Estos pueden eliminarse considerando un factor de amortiguamiento, $f(R) = \exp\left[-(D/|\vec{r}_i - \vec{r}_j| - 1)^2\right]$, para $|\vec{r}_i - \vec{r}_j| < D$, donde D es un parámetro empírico ajustable.

3.3.11.4 Energía de Repulsión

La energía de repulsión entre las dos moléculas A y B es proporcional a la superposición entre las densidades electrónicas (S_{AB}) sin perturbar (calculadas como molécula libre) evaluadas en las cajas A y B, como muestra la Figura 3.21. El solapamiento S_{AB} entre las densidades de carga electrónica provenientes de las moléculas A y B puede descomponerse

$$S_{AB} = \sum_{m_A} \sum_{n_B} S_{m_A n_B} \quad (3.103)$$

en el que $S_{m_A n_B}$ corresponde al solapamiento de las densidades electrónicas entre el m-ésimo átomo de la molécula A y el n-ésimo átomo de la molécula B expresado como

$$S_{m_A n_B} = \sum_{i_A} \sum_{j_B} [\rho_{i_A m_A} \rho_{j_B n_B}(B)] V \quad (3.104)$$

Las sumas sobre i_A y j_B se extienden sobre todo los pixeles contenidos en la caja asociada a la molécula A y B respectivamente, $\rho_{i_A m_A}$ y $\rho_{j_B n_B}$ son las densidades electrónicas en el i-ésimo y j-ésimo pixel asociado al átomo m-ésimo y n-ésimo de la molécula A y B respectivamente, y V es el volumen de los pixeles. La energía de repulsión asociada a la interacción de las moléculas A y B es

$$E_{Rep,AB} = \sum_{m_A, n_B} (K_1 - K_2 \Delta\chi_{m_A n_B}) S_{m_A n_B} \quad (3.105)$$

Donde $\Delta\chi_{m_A n_B}$ es la diferencia en electronegatividades asociada a los átomos m-ésimo de la molécula A y n-ésimo de la molécula B, y K_1 y K_2 son parámetros empíricos ajustables.

3.3.11.5 Energía Total

La energía de interacción intermolecular será por lo tanto la suma de las contribuciones coulombiana (E_{coul}), de polarización (E_{pol}), dispersiva (E_{disp}) y repulsiva (E_{rep}).

$$E_{TOT} = E_{COUL} + E_{POL} + E_{DISP} + E_{REP} \quad (3.106)$$

Bibliografía

- [1] Wong-NG, Winnie & Nyburg, S. C. (1979). *Can. J. Chem.* **57**, 157–159.
- [2] Lommerse, J. P. M.; Stone, A. J.; Taylor, R. & Allen, F. H. (1996). *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 3108–3116.
- [3] Desiraju, G. R. & Steiner, T. (1999). *The Weak Hydrogen Bond: In Structural Chemistry and Biology* (Vol. 9). IUCr Monographs on Crystallography, Oxford University Press/International Union of Crystallography.
- [4] Spackman, M. A. & Jayatilaka, D. (2009). *CrystEngComm.*, **11**, 19–32.
- [5] McKinnon, J. J.; Spackman, M. A. & Mitchell, A. S. (2004). *Acta Crystallogr.*, **B60**, 627–668.
- [6] McKinnon, J. J.; Jayatilaka, D. & Spackman, M.A. (2007). *Chem. Commun.* 3814–3816.
- [7] Spackman, M. A & McKinnon J. J. (2002). *CrystEngComm.*, **4(66)**, 378–392.
- [8] Contreras-García, J; Johnson, E. R.; Keinan, S.; Chaudret, R.; Piquemal, J. P.; Beratan, D. N. & Yang, W. (2011). *J. Chem. Theory Comput.*, **7**, 625–632.
- [9] Allen, F. H. (2002). *Acta Cryst.*, **B58**, 380–388.
- [10] Coppens, P. & M.B. Hall (1982). *Electron Distributions and the Chemical Bond*, Plenum Press
- [11] Blessing, R. (1990). *Studies of Electron Distributions in Molecules and Crystals*, Trans. of the Amer. Cryst. Assoc., Vol. 26.
- [12] Jeffrey, G.A. & Piniella, J.F. (1991) Eds. *Application of Charge Density Research to Chemistry and Drug Design*, Plenum Press, New York.
- [13] Bader, R. F. W. (1990). *Atoms in Molecules A Quantum Theory*, Clarendon Press, Oxford.
- [14] Gavezzotti, A. (2002). *J. Phys. Chem.*, **B106**, 4145–4154.
- [15] Gavezzotti, A. (2003). *J. Phys. Chem.*, **B107**, 2344–2353.
- [16] Gavezzotti, A. (2007). *Molecular Aggregation: Structure Analysis and Molecular Simulation of Crystals and Liquids*. Oxford University Press, New York.
- [17] Reed, A. E. & Weinhold, F. (1983). *J. Chem. Phys.* **78**, 4066–4073.
- [18] Reed, A. E.; Weinstock, R. B. & Weinhold, F. (1985). *J. Chem. Phys.* **83**, 735–746.
- [19] Reed, A. E.; Weinhold, F.; Curtiss, L. A. & Pochatko, D. J. (1986). *J. Chem. Phys.* **84**, 5687–5705.
- [20] Reed, A. E. & Weinhold, F. *A version of the Natural Bond Orbital Program suitable for general usage. Available from the Quantum Chemistry Program Exchange, Program S08, Indiana University, Bloomington, Indiana.*
- [21] Piro, O.E. *Apuntes de clases de Cristalografía Estructural*. UNLP, La Plata-Argentina.
- [22] https://es.wikipedia.org/wiki/Cristalografía_de_rayos_X.
- [23] Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112–122.
- [24] Sheldrick, G. M. (2015a). *Acta Cryst.* **A71**, 3–8.
- [25] Sheldrick, G. M. (2015b). *Acta Cryst.* **C71**, 3–8.
- [26] Wolff, S. K.; Grimwood, D. J.; McKinnon, J. J.; Turner, M. J.; Jayatilaka, D. & Spackman, M. A. (2012). *CrystalExplorer3.1*. University of Western Australia.
- [27] <http://www.monografias.com/trabajos15/fotometria/fotometria.shtml#ixzz2prYDw511>.
- [28] Siegfried, Wartewig. (2003). *IR and Raman Spectroscopy - Fundamental Processing*. Alemania. WILEY-VCH GmbH & Co. KGaA.

- [29] Larkin, P. (2011), *Infrared and Raman Spectroscopy Principles and Spectral Interpretation*, Elsevier, USA.
- [30] Serrano-Martínez, J. L. *Curso: Instrumentación y Métodos de Análisis Químico*.
- [31] Skoog, D. A.; Holler, F. J.; Crouch, S. R. (2016). *Principles of Instrumental Analysis*, Seventh Edition, Cengage Learning, USA.
- [32] Rao, C. N. R. & Rao, K. J. (1978). *Phase Transitions in Solids. An Approach to the Study of the Chemistry and Physics of Solids*, USA, McGraw-Hill.
- [33] Bürgi, H. B. & Dunitz, J. D. (1994). *Structure Correlation* (Vol. 1). New York (USA): VCH Publishers, Inc.
- [34] SAS: Institute, Cary, NC 27512, USA.
- [35] Nie, N. H.; Hull, C. H.; Jenkins, J.; Steinbrenner, K. & Bent, D. H. (1975). *Statistical Package for the Social Sciences* (2 ed.). New York: McGraw-Hill.
- [36] GENSTAT: Numerical Algorithms Group, Oxford, UK.
- [37] Bruno, I. J.; Cole, J. C.; Edgington, P. R.; Kessler, M.; Macrae, C. F.; McCabe, P.; Pearson, J. & Taylor, R. (2002). *Acta Cryst.* **B58**, 389–397.
- [38] Macrae, C. F.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Shields, G. P.; Taylor, R.; Towler, M. & Van de Streek, J. (2006). *J. Appl. Cryst.*, **39**, 453–457.
- [39] Bruno, I. J.; Cole, J. C.; Lommerse, J. P.; Rowland, R. S.; Taylor, R. & Verdonk, M. L. (1997). *Journal of Computer Aided Molecular Design*, **11**, 525–537.
- [40] RCSB Protein Data Bank: <http://www.rcsb.org/pdb>.
- [41] Tiekink, E. R.; Vittal, J. J. & Zaworotko, M. J. (2010). *Organic Crystal Engineering Frontiers in Crystal Engineering* (Firts ed.). John Wiley & Sons, Ltd.
- [42] Verdonk, M. L.; Cole, J. C. & Taylor, R. (1999). *J. Mol. Biol.*, **289**, 1093–1108.
- [43] Boer, D. R.; Kroon, J.; Cole, J. C.; Smith, B. & Verdonk, M. L. (2001). *J. Mol. Biol.*, **312**, 275–287.
- [44] Verdonk, M. L.; Cole, J. C.; Watson, P.; Gillet, V. & Willett, P. (2001). *J. Mol. Biol.*, **307**, 841–859.
- [45] Lewars, E. G. (2016). *Computational Chemistry Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics*. (Third Edition). Springer International Publishing.
- [46] Bom, M. & Oppenheimer, R. (1927), *Ann. der Physik*, N°**20**, 457–484.
- [47] Slater, J. C., (1930). *Phys. Rev.*, **35**, 210–211.
- [48] Čížek, J. (1966). *J. Chem. Phys.*, **45**, 4256–4266.
- [49] Čížek, J. & Paldus, J. (1980). *Physica Scripta*, **21**, 251–254.
- [50] Bartlett, R. J. (2010). *Molec. Phys.* **108**, 2905–2920.
- [51] Christiansen, O., Olsen, J., Jorgensen, P., Koch, H. & Malmqvist, P. A. (1996). *Chem. Phys. Letters*, **261**, 369–378.
- [52] Olsen, J., Christiansen, O., Koch, H. & Jorgensen, P. (1996). *J. Chem. Phys.* **105**, 5082–5090.
- [53] Parr, R. G. & Yang, W. (1989). *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press: New York, USA.
- [54] Foresman, J. B. & Frisch, E. (1996). *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, Second Edition, Printed in the U.S.A., Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA.
- [55] Thomas, L. H. (1927). *Proc. Camb. Phil. Soc.*, **23**, 542–548.

- [56] Fermi, E. (1927). *Rend. Accad. Lincei*, **6**, 602–607.
- [57] Dirac, P. A. M. (1930). *Proc. Camb. Phil. Soc.*, **26**, 376–385.
- [58] Hohenberg, P. & Kohn, W. (1964). *Phys. Rev.* **B136**, 864–871.
- [59] Kohn, W. & Sham, L. J. (1965). *Phys. Rev.* **140**, A1133–A1138.
- [60] Hobza, P. & Müller-Dethlefs, K. (2010). *Non-covalent Interactions Theory and Experiment*, Published by The Royal Society of Chemistry.
- [61] Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F. & Frisch, M. J. (1994). *J. Phys. Chem.*, **98**, 11623–11627.
- [62] Becke, A. D. (1998). *Phys. Rev. A*, **38**, 3098–3100.
- [63] Becke, A. D. (1993). *J. Chem. Phys.*, **98**, 5648–5652.
- [64] Becke, A. D. (1996). *J. Chem. Phys.*, **104**, 1040–1046.
- [65] Lee, C; Yang, W. & Parr, R. G. (1988). *Phys. Rev. B*, **37**, 785–789.
- [66] Feller, D. & Davidson, E. R. (1990). *Rev. Comput. Chem.*, **1**, 1–43.
- [67] Hehre, W.J., L. Radom, P.v.R. Schleyer & J.A. Pople (1986) *Ab-Initio Molecular Orbital Theory*, Wiley y Sons, New York.
- [68] Lipkowitz, K. B. & Boyd, D. B. Eds. (1989). *Reviews in Computational Chemistry*. 1. VCH.
- [69] Hirst, D. M. (1990). *A computational Approach to Quantum Chemistry*. Blackwell Scientific Publications.
- [70] Dewar, M.J. S., Zoebisch, E. G., Healy, E. F. & Stewart, J. J. P. (1985). *J. Am. Chem. Soc.* **107**, 3902–3909.
- [71] Hopf, H. (1926). *Math. Ann.*, **96**, 225–250.
- [72] Carroll, M. T. & Bader, R. F. W. (1988). *Molecular Physics*, **65**, 695–722.
- [73] Arfken, G. (1985). *Mathematical Methods for Physicists*; Academic Press: Orlando, FL.
- [74] Boys, S. F. & Bernardi, F. (1970). *Mol. Phys.*, **19**, 553–566.
- [75] Morokuma, K. (1971). *J. Chem. Phys.* **55**, 1236–1244.
- [76] Gutowski, M. and Piela, L. (1988). *Molec. Phys.* **64**, 337–355.
- [77] Frey, R. F. & Davidson, E. R. (1989). *J. Chem. Phys.* **90**, 5555–5562.
- [78] Cybulski, S. M. & Scheiner, S. (1990). *Chem. Phys. Lett.* **166**, 57–64.
- [79] Kitaura, K. & Morokuma, K. (1976). *Int. J. Quantum Chem.* **10**, 325–340.
- [80] Morokuma, K. & Kitaura, K. (1981) “*Energy decomposition analysis of molecular interactions in Chemical Applications of Atomic and Molecular Eletrostatic Potentials*”, 215–242.
- [81] Bickelhaupt, F. M. & Baerends, E. J. (2000). *Rev. Comput. Chem.* **15**, 1–86.
- [82] Cybulski, S. M. & Seversen, C. E. (2003). *J. Chem. Phys.* **119**, 12704–12707.
- [83] Cybulski, S. M. & Seversen, C. E. (2005). *J. Chem. Phys.* **122**, 014117–014119.
- [84] Khaliullin, R. Z., Cobar, E. A., Lochan, R. C., Bell, A. T. & Head-Gordon, M. (2007). *J. Phys. Chem.* **111**, 8753–8765.
- [85] Riley K. E. & Hobza P. (2011). *Wires, Comput. Mol. Sci.*, **1**, 3–17.
- [86] Jurecka, P.; Sponer, J.; Cerny, J. & Hobza, P. (2006). *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **8**, 1985–1993.
- [87] Řezáč J., Riley K. E. & Hobza P. (2011). *J. Chem. Theory Comput.*, **7**, 2427–2438.
- [88] Jaeger H. M., Schaefer H. F., Hohenstein E. G. & Sherrill C. D. (2011). *Comput. Theor. Chem.* **973**, 47–52.

- [89] Flick J. C., Kosenkov D., Hohenstein E. G., Sherrill C. D. & Slipchenko L. V. (2012). *J. Chem. Theory Comput.*, **8**, 2835–2843.
- [90] Pitonak M., Janowski T., Neogrady P., Pulay P. & Hobza P. (2009). *J. Chem. Theory Comput.*, **5**, 1761–1766.
- [91] Janowski, T.; Ford, A. R. & Pulay, P. (2010). *Mol. Phys.*, **108**, 249–257.
- [92] Schutz M., Hetzer G. & Werner H. J. (1999). *J. Chem. Phys.*, **111**, 5691–5705.
- [93] Hampel C. & Werner H. J. (1996). *J. Chem. Phys.*, **104**, 6286–6297.
- [94] Bartlett R. J. & Musial, M. (2007). *Rev. Mod. Phys.*, **79**, 291–352.
- [95] Schutz, M.; Yang, J.; Chan, G. K.; Manby, F. R. & Werner, H. J. (2013). *J. Chem. Phys.*, **138**, 054109.
- [96] Schutz, M. & Werner, H. J. (2001). *J. Chem. Phys.*, **114**, 661–681.
- [97] Schutz, M. & Werner, H. J. (2000). *Chem. Phys. Lett.*, **318**, 370–378.
- [98] Saebø, S. & Pulay, P. (1985). *Chem. Phys. Lett.*, **113**, 13–18.
- [99] Saebø, S. & Pulay, P. (1987). *J. Chem. Phys.*, **86**, 914–922.
- [100] Saebø, S. & Pulay, P. (1988). *J. Chem. Phys.*, **88**, 1884–1890.
- [101] Saebø, S. & Pulay, P. (1993). *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **44**, 213–236.
- [102] Neese, F.; Hansen, A. & Liakos, D. G. (2009). *J. Chem. Phys.*, **131**, 064103–064118.
- [103] Neese, F.; Hansen, A.; Wennmohs, F. & Grimme, S. (2009). *Acc. Chem. Res.*, **42**, 641–648.
- [104] Neese, F.; Wennmohs, F. & Hansen, A. (2009). *J. Chem. Phys.*, **130**, 114108.
- [105] Hansen, A.; Liakos, D. G. & Neese, F. (2011). *J. Chem. Phys.*, **135**, 214102.
- [106] Liakos, D. G.; Hansen, A. & Neese, F. (2011). *J. Chem. Theory Comput.*, **7**, 76–87.
- [107] Huntington, L. M.; Hansen, A.; Neese, F. & Nooijen, M. (2012). *J. Chem. Phys.*, **136**, 064101.
- [108] Riplinger, C. & Neese, F. (2013). *J. Chem. Phys.*, **138**, 034106.
- [109] Riplinger, C.; Sandhoefer, B.; Hansen, A. & Neese, F. (2013). *J. Chem. Phys.*, **139**, 134101.
- [110] Boys, S. F. (1960). *Rev. Mod. Phys.*, **32**, 296–300.
- [111] Pipek J. & Mezey P. G. (1989). *J. Chem. Phys.*, **90**, 4916–4926.
- [112] Riplinger, C.; Pinski, P.; Becker, U.; Valeev, E. F. & Neese, F. (2016). *J. Chem. Phys.*, **144**, 024109.
- [113] Claverie, P. (1978), in *Intermolecular Interactions: from Diatomics to Biopolymers*, ed. B. Pullman, 69–305, Wiley.
- [114] Szalewicz, K.; Patkowski, K. & Jeziorski, B. (2005). In *Intermolecular Forces and Clusters II*, ed. D. J. Wales, **vol. 116** of Structure and Bonding, 43–117.
- [115] Eisenschitz, L. & London, F. (1930). *Z. Phys.* **60**, 491–527.
- [116] Van der Avoird, A. (1967). *Chem. Phys. Lett.* **1**, 24–27.
- [117] Van der Avoird, A. (1967). *Chem. Phys. Lett.* **1**, 411–412.
- [118] Amos, A. T. (1970). *Chem. Phys. Lett.* **5**, 587–590.
- [119] Hirschfelder, J. O. (1967) *Chem. Phys. Lett.* **1**, 325–329.
- [120] Hirschfelder, J. O. (1967) *Chem. Phys. Lett.* **1**, 363–368.
- [121] Hirschfelder, J. O. & Silbey, R. (1966). *J. Chem. Phys.* **45**, 2188–2192.
- [122] Murrell, J. N. & Shaw, G. (1967). *J. Chem. Phys.* **46**, 1768–1772.
- [123] Musher, I. J. & Amos, A. T. (1967). *Phys. Rev.* **164**, 31–43.

- [124] Jeziorski, B. & Kołos, W. (1977). *Int. J. Quantum Chem.* **12**, Suppl. **1**, 91–117.
- [125] Stone, A. J. (2013). *The Theory of Intermolecular Forces*, 2^o ed., Oxford University Press.
- [126] Williams, H. L. & Chabalowski, C. F. (2001). *J. Phys. Chem.* **A105**, 646–659.
- [127] Hesselmann, A. & Jansen, G. (2002). *Chem. Phys. Lett.* **357**, 464–470.
- [128] Hesselmann A. & Jansen, G. (2002). *Chem. Phys. Lett.* **362**, 319–325.
- [129] Hesselmann A. & Jansen G. (2003). *Chem. Phys. Lett.* **367**, 778–784.
- [130] Misquitta, A. J. & Szalewicz, K. (2002). *Chem. Phys. Lett.* **357**, 301–306.
- [131] Misquitta, A. J. & Szalewicz, K. (2005). *J. Chem. Phys.* **122**, 214109.
- [132] Basilevsky, M. V. & Berenfeld, M. M. (1972). *Int. J. Quantum Chem.* **6**, 23–45.
- [133] Basilevsky, M. V. & Berenfeld M. M. (1972). *Int. J. Quantum Chem.* **6**, 555–574.
- [134] Kvasnicka, V., Laurinc, H. & Hubac, I. (1974). *Phys. Rev.* **A10**, 2016–2026.
- [135] Stone, A. J. & Erskine, R. W. (1980). *J. Amer. Chem. Soc.* **102**, 7185–7192.
- [136] Mayer, I. & Surjan, P. R. (1993). *Croatica Chem. Acta* **66**, 161–165.
- [137] Surjan, P. R.; Mayer, I. & Lukovits, I. (1985). *Chem. Phys. Lett.* **119**, 538–542.
- [138] Hayes, I. C. & Stone, A. J. (1984). *Molec. Phys.* **53**, 83–105.
- [139] Hayes, I. C. & Stone, A. J. (1984). *Molec. Phys.* **53**, 69–82.
- [140] Schäffer, R. & Jansen, G. (2012). *Theor. Chem. Acc.* **131**, 1235.
- [141] Löwdin, P.O. (1950). *J. Chem. Phys.* **18**, 365–375.
- [142] Reed, A. E.; Curtiss, L. A. & Weinhold, F. (1988). *Chem. Rev.* **88**, 899–926.

Capítulo 4

Análisis de los Resultados Experimentales

Introducción

El conocimiento de la estructura tridimensional y el reconocimiento de los distintos patrones de interacción molecular en los compuestos en estudio permiten determinar, en muchos casos, la naturaleza de las interacciones que dan lugar a la organización molecular en el estado sólido. Por lo que en el presente capítulo utilizando los métodos de difracción de rayos-X (DRX) de cristal único (ver Apéndice A) se determinará y analizará las estructuras cristalinas de tres derivados del ciclohexano, sustituidos en las posiciones simétricas (1 y 4) con los sustituyentes carboxamida (CONH_2), carboximetilo (COOCH_3) y átomo de bromo (Br), denominados a partir de ahora *Trans*-1,4-dicarboxamidaciclohexano (**I**), *Trans*-1,4-dibromo-1,4-dicarboxamidaciclohexano (**II**), y *Trans*-1,4-dicarboximetilciclohexano (**III**). Además, a los fines comparativos y en el contexto de este trabajo, se incluirán en el análisis (utilizando un nuevo enfoque) las estructuras cristalinas de los compuestos *Trans*-1,4-dibromo-1,4-dicarboximetilciclohexano (**IV**) [1], publicado por el grupo dentro del que se ha desarrollado este trabajo de tesis, 1,4-dicarboxamidacubana (**V**) informado por Kuduva *et. al.* [2] y tereftalamida (**VI**) publicado por diferentes autores (Cobbledick & Small [3] y Takamizawa & Miyamoto [4]). Por último, utilizando el método de análisis de la superficie de Hirshfeld [5-8] y espectroscopía IR y Raman, descritos en el capítulo 3, se profundizará el estudio de las interacciones intermoleculares y se realizará una primera cuantificación de la contribución de las mismas a la estabilidad de la estructura cristalina.

4.1 Síntesis

Todos los compuestos estudiados fueron sintetizados de acuerdo con Barón *et al.* [9] y cristalizados por evaporación lenta a partir de una solución de acetona, excepto en el caso del compuesto *Trans*-1,4-dibromo-1,4-dicarboxamidaciclohexano para el cual se utilizó una disolución de dimetilformamida (DMF). Luego, empleando métodos ópticos, para cada caso se seleccionó del *batch* de cristales obtenido aquellos monocristales que tenían la calidad suficiente como para ser estudiados por difracción de rayos X de monocristales.

4.2 Datos Experimentales

Los experimentos de DRX de los compuestos analizados fueron realizados en el Laboratorio Nacional de Difracción (LANADI) Departamento de Física e Instituto de Física de la Plata, IFLP (CCT La Plata- CONICET), Facultad de Ciencias Exactas (FCE), Universidad Nacional de La Plata (UNLP) empleando un difractómetro Rigaku-Oxford Diffraction Gemini (ver Figuras 4.1 y 4.2) equipado con un detector CCD (Charge Coupled Device) EOS. El difractómetro utiliza un monocromador de grafito, con radiaciones $\text{CuK}\alpha$ y $\text{MoK}\alpha$ cuyas longitudes de onda son $\lambda=1.54184 \text{ \AA}$ y $\lambda=0.71073 \text{ \AA}$, respectivamente, y un enfriador Cryostream de Oxford Cryosystems para la adquisición de datos a bajas temperatura. Para el refinamiento de la celda cristalina y la reducción de los datos cristalográficos se empleó el programa CrysAlisPRO [10]. La resolución de las estructuras se realizó, según sea el caso, empleando los métodos directos y átomo pesado (métodos de Fourier, ver Apéndice A) incluidos en los programas SHELXS-97 y SHELXS-2013 [11] que forman parte del paquete de programas WinGX [12]. El refinamiento de los modelos estructurales propuestos, incluyendo el refinamiento anisotrópico de los parámetros térmicos, se realizó empleando los métodos de regresión de mínimos cuadrados, considerando la matriz completa basada en los F^2 (factores de estructura), incluidos en los programas SHELXL-97 y SHELXL-2013 [11] que también forman parte del paquete de programas WINGX [12]. Posteriormente los átomos de hidrógeno (H) se localizaron a partir de la síntesis del mapa Fourier diferencia y sus posiciones fueron refinadas por el método “riding” (Es decir durante el proceso de refinamiento las variaciones en las coordenadas del H corresponden a las calculadas para el átomo al cuál éste se encuentra enlazado. Por lo que durante dicho proceso las distancias de enlace X–H y los ángulos H–X–H o H–X–Y no varían).

Para el análisis de las geometrías moleculares y de las interacciones intermoleculares, presentes en cada una de las estructuras estudiadas, se utilizaron los programas PLATON [13] y PARST [14] los cuales se encuentran dentro del paquete del programa WinGX [12]. Para la visualización gráfica y la presentación de los diagramas de las geometrías moleculares y de los empaquetamientos de las estructuras se utilizaron los programas ORTEP-3 para Windows [15] y Mercury [16].

En las Tablas 4.1 y 4.2 se listan los datos estructurales de todos los sistemas estudiados, los procedimientos experimentales empleados en las medidas de las intensidades de DRX y los métodos empleados para la resolución y refinamiento de las estructuras. Los datos estructurales cristalográficos de los compuestos **I** (código: CCDC 1586317) y **IV** (código: CCDC 135540) fueron depositados en el Centro de datos cristalográficos de Cambridge.



Figura 4.1: Imagen del difractómetro de Rayos X de monocristales del Laboratorio Nacional de Difracción (LANADI) de la UNLP.

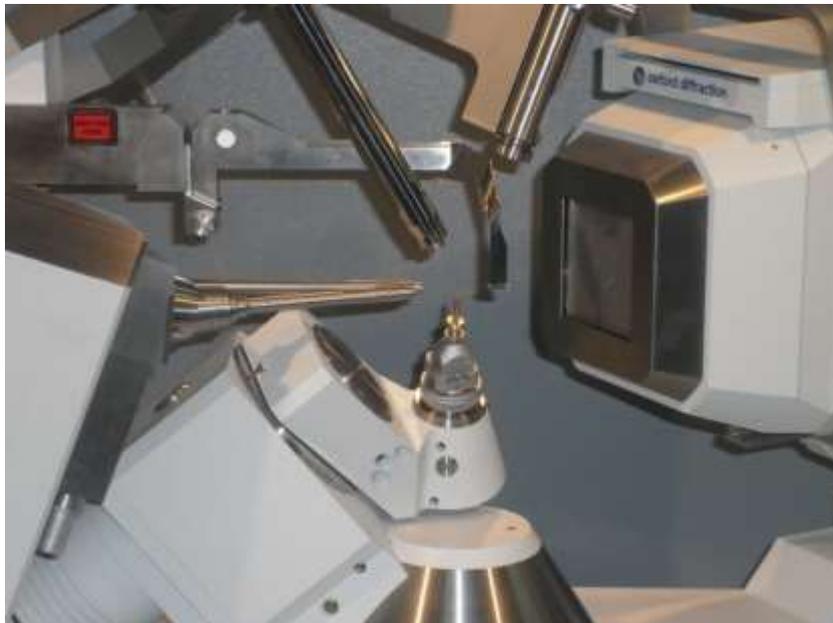


Figura 4.2: Imagen del detector EOS CCD y goniómetro del difractómetro Rigaku-Oxford Diffraction Gemini.

Tabla 4.1: Datos cristalográficos y detalles del refinamiento estructural para los compuestos **I** y **II**.

Datos del cristal		
Compuesto	I	II
Código de depósito	CCDC 1586317	---
Formula química	C ₈ H ₁₄ N ₂ O ₂	C ₈ H ₁₂ Br ₂ N ₂ O ₂
Peso molecular (g mol ⁻¹)	170.21	328.02
Sistema cristalino	Tetragonal	Monoclínico
Grupo espacial	P4 ₃ 2 ₁ 2	P2 ₁ /n
Temperatura (K)	297(2) K	297(2) K
a (Å)	6.9584(2)	10.4203(6)
b (Å)	6.9584(2)	6.2384(3)
c (Å)	18.8979(6)	15.7252(8)
β (°)	90	92.688(5)
Volumen (Å ³)	915.02 (5)	1021.11(9)
Z	4	4
Tipo de radiación	Cu Kα,	Mo Kα,
Longitud de onda	λ = 1.54184 Å	λ = 0.71073 Å
Densidad (Mg/m ³)	1.236	2.134
μ (mm ⁻¹)	0.735	7.914
Tamaño del cristal (mm ³)	0.081 × 0.097 × 0.251	0.172 × 0.140 × 0.026
F(000)	368	640
Colección de Datos		
Difractómetro	Rigaku-Oxford Diffraction Gemini	
Rango en Theta (°)	6.78 - 72.04	3.808 - 28.596
Reflexiones colectadas	1745	4281
Reflexiones únicas	890[R _{int} = 0.0143]	2191[R _{int} = 0.0413]
Límite de índices	-8 ≤ h ≤ 8, -6 ≤ k ≤ 7, -11 ≤ l ≤ 23	-8 ≤ h ≤ 13, -7 ≤ k ≤ 7, -20 ≤ l ≤ 20
Refinamiento		
Nº. de reflexiones	890	2191
Nº. de parámetros	63	151
Nº. de restricciones	0	6
Método	Matriz completa de mínimos cuadrados sobre F ²	
Índice R Final [I > 2σ(I)],	R1 = 0.0443, wR2 = 0.1239	R1 = 0.0475, wR2 = 0.1227
Índice R (todos los datos)	R1 = 0.0470, wR2 = 0.1272	R1 = 0.0653, wR2 = 0.1340
Bondad de ajuste sobre F ²	1.096	1.124
Coefficiente de Extinción	0.0004(5)	-----
Δρmax, Δρmin (e Å ⁻³)	0.234, -0.141	0.812, -0.973

Para su obtención debe dirigirse al Centro de datos Cristalográfico de Cambridge, 12 Union Road, Cambridge, Reino Unido, CB2 1EZ o (correo electrónico) deposit@ccdc.cam.ac.uk o (fax) +44 (0) 1223 336033. Código de depósito: CCDC 1586317

Tabla 4.2: Datos cristalográficos y detalles del refinamiento estructural de los compuestos **III** y **IV[1]**.

Datos del cristal			
Compuesto	III		IV[1]
Código de depósito	---		CCDC 135540
Formula química	C ₁₀ H ₁₆ O ₄		C ₁₀ H ₁₄ Br ₂ O ₄
Peso molecular (gmol ⁻¹)	200.23	200.23	358.03
Sistema cristalino	Triclínico	Triclínico	Monoclinico
Grupo espacial	P $\bar{1}$	P $\bar{1}$	P2 ₁ /c
Temperatura (K)	120(2) K	297(2) K	297(2) K
a (Å)	5.3178(3)	5.3800(4)	5.9943(10)
b (Å)	5.9974(4)	5.9666(4)	6.7199(5)
c (Å)	8.7742(6)	9.1132(7)	15.2809(10)
α (°)	74.317(6)	73.053(6)	90
β (°)	74.182(6)	75.444(6)	92.1180(2)
γ (°)	83.186(6)	81.242(6)	90
Volumen (Å ³)	258.91(3)	269.86(3)	615.11(12)
Z	1	1	2
Tipo de radiación	Mo Kα	Mo Kα	Mo Kα
Longitud de onda	λ = 0.71073 Å	λ = 0.71073 Å	λ = 0.71073 Å
Densidad (Mg/m ³)	1.284	1.232	1.933
μ (mm ⁻¹)	0.098	0.094	6.585
Tamaño del cristal (mm ³)	0.082 × 0.338 × 0.397	0.050 × 0.157 × 0.219	0.125 × 0.175 × 0.375
F(000)	108	108	352
Colección de datos			
Difractómetro	Rigaku-Oxford Diffraction Gemini		
Rango en Theta (°)	3.53 - 28.22	3.58 - 28.58	2.67 - 29.95
Reflexiones colectadas	3174	5632	2255
Reflexiones únicas	1130	1245	1795
Límite de índices	[R(int) = 0.0181] -6 ≤ h ≤ 6 -7 ≤ k ≤ 7 -11 ≤ l ≤ 11	[R(int) = 0.0373] -7 ≤ h ≤ 6 -7 ≤ k ≤ 7 -11 ≤ l ≤ 12	[R(int) = 0.0564] 0 ≤ h ≤ 8 -1 ≤ k ≤ 9 -21 ≤ l ≤ 21
Refinamiento			
N° de reflexiones	1130	1245	1795
N° de parámetros	96	96	74
N° de restricciones	0	0	0
Método de refinamiento	Matriz de mínimos cuadrados sobre F ²		
Índice R Final [I>2σ (I)]	R1 = 0.0348, wR2 = 0.0938	R1=0.0576, wR2=0.1390	R1=0.0434, wR2=0.0958
Índice R (todos los datos)	R1 = 0.0391, wR2 = 0.0967	R1=0.0978, wR2=0.1671	R1=0.1019, wR2=0.1315
Bondad de ajuste F ²	1.077	1.010	1.275
Δρ _{max} , Δρ _{min} (e Å ⁻³)	0.298, -0.203	0.279, -0.174	0.776, -0.922

Para su obtención debe dirigirse al Centro de datos Cristalográfico de Cambridge, 12 Union Road, Cambridge, Reino Unido, CB2 1EZ o (correo electrónico) deposit@ccdc.cam.ac.uk o (fax) +44 (0) 1223 336033. Código de depósito: CCDC 135540

4.3 Análisis Estructural por Difracción de Rayos X de los Compuestos I y II

4.3.1 Compuesto *Trans*-1,4-dicarboxamidaciclohexano (I)

Los valores estructurales relevantes obtenidos a partir de la resolución de las estructuras de los compuestos estudiados se listan en la Tabla E1 del Apéndice E. El compuesto **I** cristalizó en el grupo espacial (GE) tetragonal no-centrosimétrico $P4_32_12$ con las moléculas ubicadas sobre ejes de simetría dobles. Las carboxamidas (CONH_2), sustituidas en las posiciones simétricas 1 y 4 del ciclohexano, se disponen ecuatorialmente al anillo de 6 miembros como se muestra en la Figura 4.3. El grupo CONH_2 se dispone con su plano formando un ángulo de $86.1(1)^\circ$ respecto del plano molecular medio.

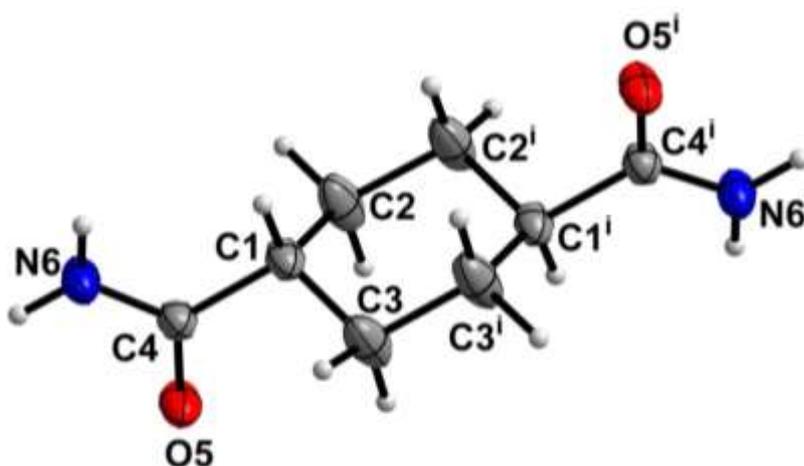


Figura 4.3: Diagrama ORTEP [15] de la molécula correspondiente a **I** con los rótulos atómicos correspondientes. Los elipsoides térmicos corresponden al 50% de probabilidad de encontrar al átomo (Con esferas de radio arbitrario se muestran los H). (i: $y-1, x+1, -z+2$).

Al igual que para otros ciclohexanos [17], el anillo de 6 miembros de **I** adopta una conformación silla rígida próxima a una conformación centrosimétrica, como se desprende del análisis de los parámetros de empaquetamiento del anillo [18] ($Q_T = 0.567(3) \text{ \AA}$, $\theta = 2.0(3)^\circ$ y ϕ indefinido) en el que se observa un valor pequeño del ángulo θ , compatible con un punto cercano al polo de la esfera conformacional del anillo de 6 miembros. Además la longitud media de los enlaces C–C, $1.516(3) \text{ \AA}$, ángulos de enlace C–C–C, $111.1(2)^\circ$ y ángulos de torsión, $55.7(3)^\circ$, endocíclicos, próximos al del ciclohexano sin distorsionar, C–C, $1.5258(5) \text{ \AA}$, C–C–C, $111.001(5)^\circ$ y C–C–C–C, $56.04(1)^\circ$ [19], muestran que éste se encuentra levemente distorsionado. El ángulo diedro entre los planos de la silla es $129.5(2)^\circ$.

En las Figuras 4.4 y 4.5 se muestran el empaquetamiento molecular del sistema **I** junto con las principales interacciones intermoleculares (en línea discontinua) formadas por la carboxamida y en la Tabla 4.3 se listan las principales interacciones intermoleculares.

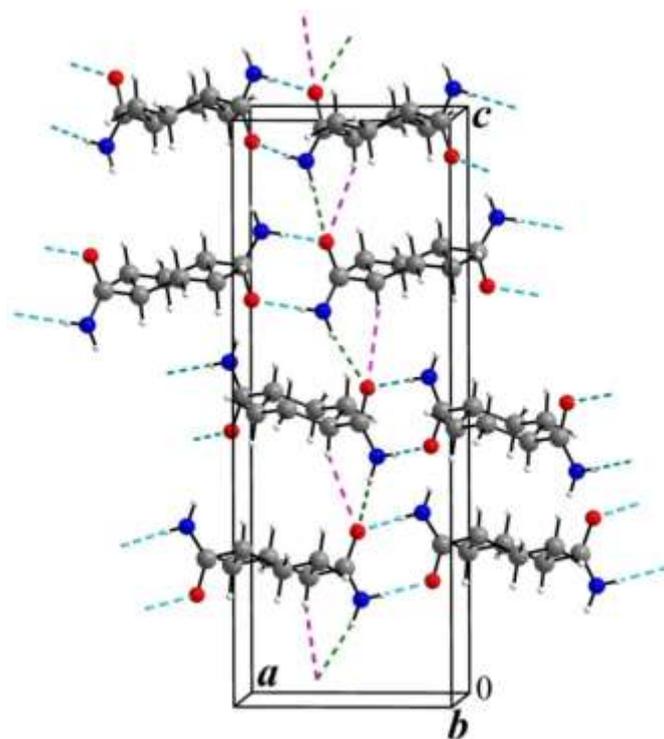


Figura 4.4: Vista a lo largo del eje *b* del empaquetamiento de **I**. En líneas discontinuas de color celeste se muestran PHs del tipo N–H_{cis}···O que forman el dímero $R_2^2(8)$. En color verde se muestran los PHs del tipo N–H_{anti}···O que forman cadenas infinitas C(4) relacionadas mediante el eje cuádruple tornillo. En color fucsia se muestran los PHs del tipo C–H_{ax}···O. Gráfica realizada mediante el programa Mercury [16].

Tabla 4.3: Geometría de los contactos intermoleculares seleccionados en el compuesto **I**^a (Å, °).

D–H···A	D–H	H···A	D···A	D–H···A	H···A–Y	D–H···A–Y
N6–H62···O5 ⁱⁱ	0.81(3)	2.16(3)	2.956(3)	167(3)	135.7(9)	178(14)
	1.015	1.962		165.6	134.4	178.4
N6–H61···O5 ⁱⁱⁱ	0.87(4)	2.02(4)	2.888(3)	174(4)	123(1)	-76(34)
	1.015	1.878		173.5	122.6	-77
C1–H11···O5 ⁱⁱ	0.888(2)	2.682(2)	3.493(3)	152.5(2)	139.9(1)	139.6(4)
	1.089	2.505		150.3	138.3	141.2
C2–H22···O5 ^{iv}	1.035(3)	2.844(2)	3.811(4)	155.6(2)	86.9(1)	70.2(5)
	1.089	2.795		155.2	87.1	70.2
C3–H32···O5 ^v	1.048(3)	3.017(2)	3.958(4)	149.6(2)	81.4(1)	-65.3(4)
	1.089	2.982		149.2	81.5	-65.2

Códigos de simetría: (ii) $-y+3/2, x+1/2, z-1/4$; (iii) $y-1, x+1, -z+1$; (iv) $y-1, x, -z+1$; (v) $y, x+1, -z+1$.

^a Primera fila: Datos experimentales. Segunda fila: Distancias de H corregidas después de ser normalizadas a valores obtenidos a partir de estudios empleando difracción por neutrones.

De acuerdo con lo esperado en este sistema, la carboxamida forma parte de las principales interacciones intermoleculares puente de hidrógeno (PH) N–H···O entre las carboxamidas y C–H···O entre H del ciclohexano y el átomo de oxígeno (O) del carbonilo. Las moléculas se disponen con las carboxamidas, relacionadas por un eje doble, enfrentadas entre sí formando el característico anillo doble PH N6–H61···O5ⁱⁱⁱ, en el que el H en la posición *cis* (H61) apunta

hacia el O5 de un carbonilo cercano perteneciente a una molécula vecina. Este motivo estructural denominado dímero cíclico, se muestra en la Figura 4.4 en línea discontinua de color celeste. De acuerdo con Bernstein *et al.* [20] puede ser caracterizado como $R_2^2(8)$.

Similar a otras diamidas, las moléculas se arreglan en cadenas infinitas *vía* el doble PH $R_2^2(8)$, formando arreglos $C(9)[R_2^2(8)]$, denominadas a partir de ahora *cadena molecular infinita* (CMI). Las CMI se orientan en las direcciones cristalográficas $[110]$ y $[\bar{1}10]$ y al igual que el ciclohexano y el anillo doble PH $R_2^2(8)$ que las conforman, la simetría de éstas puede describirse por medio de un eje doble.

En la dirección cristalográfica $[001]$ las CMI se conectan a través del PH $N6-H62 \cdots O5^{ii}$ establecido entre la carboxamida, a través del H *anti*-periplanar (H_{anti}), y el carbonilo de una CMI vecina dispuesta a lo largo de un inusual eje cuádruple tornillo 4_3 . Esta interacción origina un patrón estructural extendido a lo largo del eje cristalográfico c que, de acuerdo con Bernstein *et al.* [20], puede clasificarse como $C(4)$. Adicionalmente en esta dirección se observa un PH débil $C1-H11 \cdots O5^{ii}$ (línea discontinua fucsia en la Figura 4.4) constituido por el H enlazado axialmente (H_{ax}) al átomo de carbono (C) sustituido del ciclohexano y el O de la carboxamida vecina relacionada por el eje cuádruple tornillo que estabiliza aún más la estructura cristalina. De lo analizado se puede concluir que las interacciones PH $N6-H61 \cdots O5^{iii}$ y $N6-H62 \cdots O5^{ii}$ formadas por la carboxamida en **I** corroboran la regla empírica que establece que los átomos donores y aceptores de H con capacidad de establecer interacciones más fuertes poseen mayor posibilidad de establecer PH entre ellos [21]. Además, en ambos PH los H de la carboxamida (H_{cis} y H_{anti}) apuntan en dirección a uno de los pares solitarios de electrones sp^2 pertenecientes al O de una molécula vecina dispuesta a lo largo de la CMI o relacionada por el eje cuádruple tornillo.

Perpendicularmente al eje tornillo cuádruple las CMI se empaquetan formando capas estabilizadas exclusivamente por contactos $C2-H22 \cdots O5^{iv}$ y $C3-H32 \cdots O5^v$ entre H enlazados ecuatorialmente (H_{ec}) a un C no-sustituido del ciclohexano y O de carbonilos perteneciente a una CMI vecina, como se muestra en la Figura 4.5 en línea discontinua de color naranja. Los valores de distancias y ángulos asociados a estos contactos se listan en la Tabla 4.3 y, de acuerdo a Desiraju *et al.* [21], pueden clasificarse como interacciones intermoleculares PH débiles. Las capas formadas por los PH $C2-H22 \cdots O5^{iv}$ y $C3-H32 \cdots O5^v$ se muestran en la Figura 4.5 y en lo sucesivo serán llamadas PCI (*plano de las cadenas infinitas*).

Interacciones PH $C-H \cdots O$ similares se observaron en el sistema monosustituido 1-carboxamidaciclohexano reportado por Zipp *et al.* [22] y en el 1,4-dicarboxamidacubana informado por Kuduva *et al.* [2]. Cabe señalar que en todos los PH $C-H \cdots O$ los grupos $C-H$ formados por C no-sustituidos, apuntan al O del carbonilo siguiendo una dirección casi perpendicular al plano del dímero cíclico $R_2^2(8)$ y en la dirección del enlace $\pi(C=O)$ en vez de al par solitario electrónico sp^2 (Los ángulos formados por los enlaces $C2-H22$ y $C3-H32$ con el

plano del dímero cíclico son 53.15 y 49.98° , respectivamente. Mientras que los ángulos de torsión $C1-C4-O5^{iv}\cdots H22$ y $C1-C4-O5^v\cdots H32$ son $99.1(2)^\circ$ y $-101.4(2)^\circ$ respectivamente).

El hecho de que el O actúe como aceptor de H de 5 PHs (2 $N-H\cdots O$ y 3 $C-H\cdots O$) en el compuesto **I** puede entenderse a partir de los resultados de los estudios topológicos de la densidad de carga electrónica y de su Laplaciano (calculadas a partir de primeros principios y que se presentarán en el Capítulo 5). Estos resultados son similares a los obtenidos por Gatti *et al.* [23] en la urea, compuesto en el que se observa que el O del carbonilo participa como aceptor de H de cuatro PHs $N-H\cdots O$.

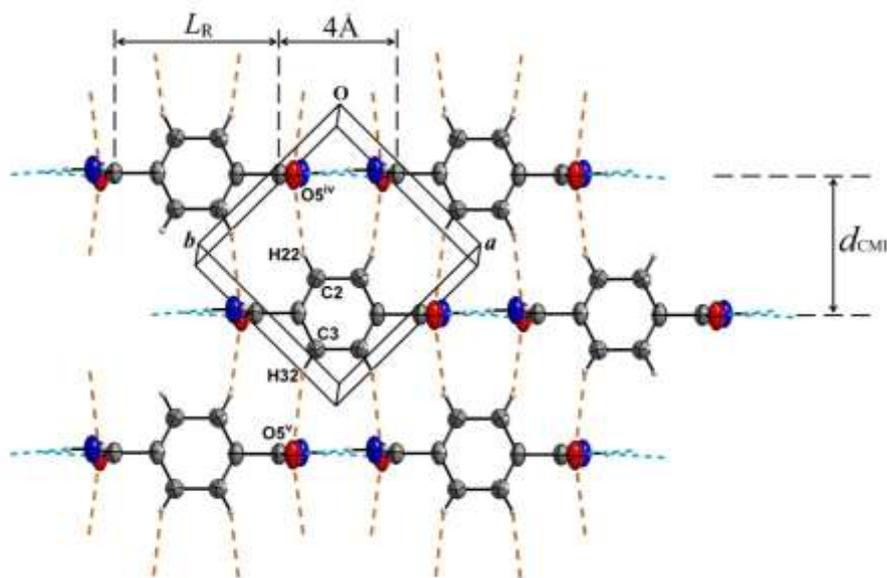


Figura 4.5: Vista de la capa ab, plano (001), del compuesto **I**. En líneas discontinuas se muestran las interacciones intermoleculares entre carboxamidas (contactos $N-H_{cis}\cdots O$) y con los residuos (contactos $C-H_{ec}\cdots O$). L_R : longitud del Residuo, d_{CMI} : Distancia entre CMI. Gráfica realizada mediante el programa Mercury [16].

Las moléculas de **I**, mediante los PHs formados por la carboxamida (con la participación de los H_{cis} y H_{anti}), se disponen a lo largo de un eje tornillo cuádruple. Para entender las causas de este peculiar ordenamiento, se comenzará analizando la manera en la que los diferentes residuos afectan a los posibles motivos estructurales formados por la carboxamida¹.

Para esto se comparará la estructura cristalina de **I** con las observadas en los sistemas 1,4-dicarboxamidacubana (**V**) informado por Kuduva *et al.* [2] y tereftalamida (**VI**) publicados por (Cobbledick & Small [3] y Takamizawa & Miyamoto [4]).

El compuesto **VI** cristaliza en el GE triclinico $P\bar{1}$ con las carboxamidas conectadas por medio de PH $N-H\cdots O$ a través de los dos H (*cis* y *anti*-periplanar) formando el motivo 2D tipo cinta (*ribbon motif*) [24], mostrado en la Figura 4.6. En este arreglo los anillos cíclicos formados por el doble PH $N-H\cdots O$ se disponen sobre un plano desplazados una distancia de 5.1 \AA .

¹ Posteriormente, en el Capítulo 5, se verá cómo la disposición espacial de los grupos C–H, asociados a estos residuos y con capacidad de interactuar con el O de la carboxamida, pueden influir en la disposición final 3D de las moléculas y por ende en la estructura cristalina.

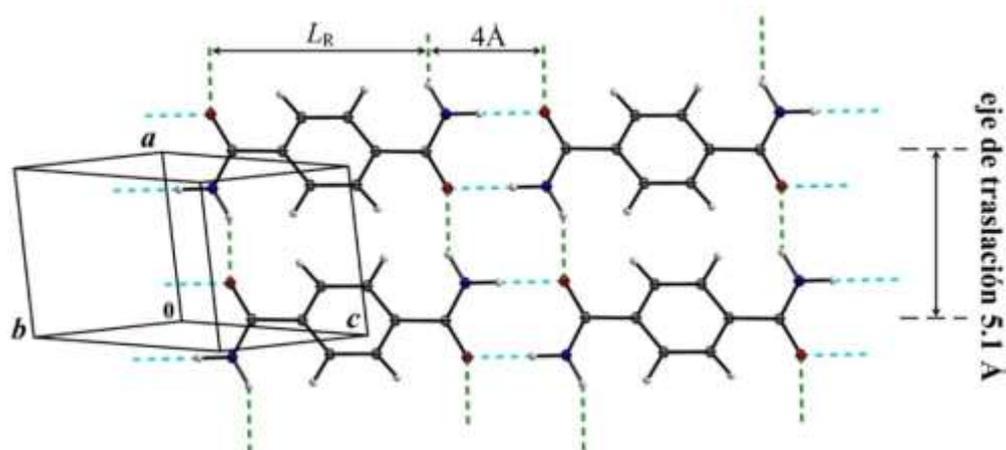


Figura 4.6: Vista de la capa (011) del compuesto **VI**. En líneas discontinuas se muestran las interacciones intermoleculares entre carboxamidas (es decir los contactos N-H...O). Los contactos C-H...O en estas capas están ausentes. Gráfica realizada mediante el programa Mercury [16].

Por otro lado, el compuesto **V** cristaliza en el GE monoclinico $P2_1/c$ con las carboxamida conectadas entre sí a través de los H_{cis} y H_{anti} , como se muestra en la Figura 4.7.

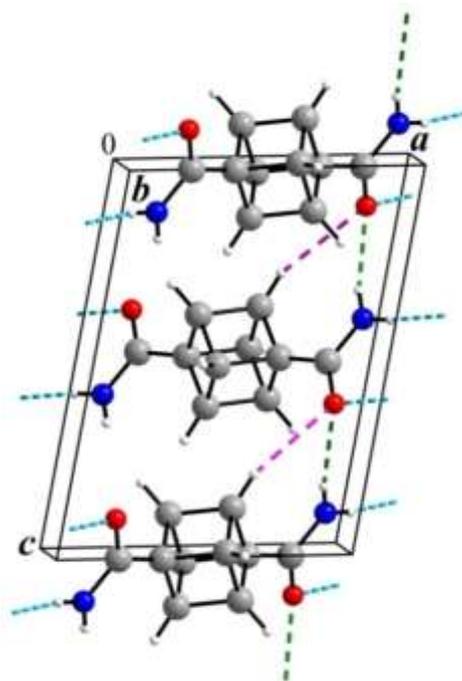


Figura 4.7: Empaquetamiento de **V**. En líneas discontinuas de color celeste se muestran los PHs del tipo N-H_{cis}...O que forman el dímero $R_2^2(8)$. En color verde se muestran los PHs del tipo N-H_{anti}...O que forman cadenas infinitas C(4). En color fucsia se muestran los PHs del tipo C-H...O. Gráfica realizada mediante el programa Mercury [16].

Los PHs N-H_{cis}...O forman anillos cíclicos dispuestos en CMI (contenidas en la capa ab) mostradas en la Figura 4.8. Mientras que los PHs N-H_{anti}...O conectan los anillos cíclicos de doble PH N-H_{cis}...O (o las CMIs) relacionados cristalográficamente a través de un plano de deslizamiento a lo largo del eje c . A diferencia de **VI**, en este arreglo los anillos cíclicos de doble PH N-H_{cis}...O no se disponen sobre un plano, sino que forman un ángulo de 64.28° entre

planos de anillos cíclicos contiguos (relacionados por el plano de deslizamiento c). A partir de los estudios de Leiserowitz & Hagler [24] se lo denomina motivo de *deslizamiento poco empinado* (*shallow-glide motif*). Además, puede observarse que debido al requerimiento geométrico impuesto por el PH $N-H_{anti}\cdots O$, el C de la carboxamida debe ubicarse próximo al plano de deslizamiento c . En este sistema, en forma similar a **I**, puede verse que las CMI se disponen en PCIs como se muestra en la Figura 4.8, estabilizadas por PHs $C-H_{ec}\cdots O$ entre un grupo CH proveniente de la cubana y el O del carbonilo.

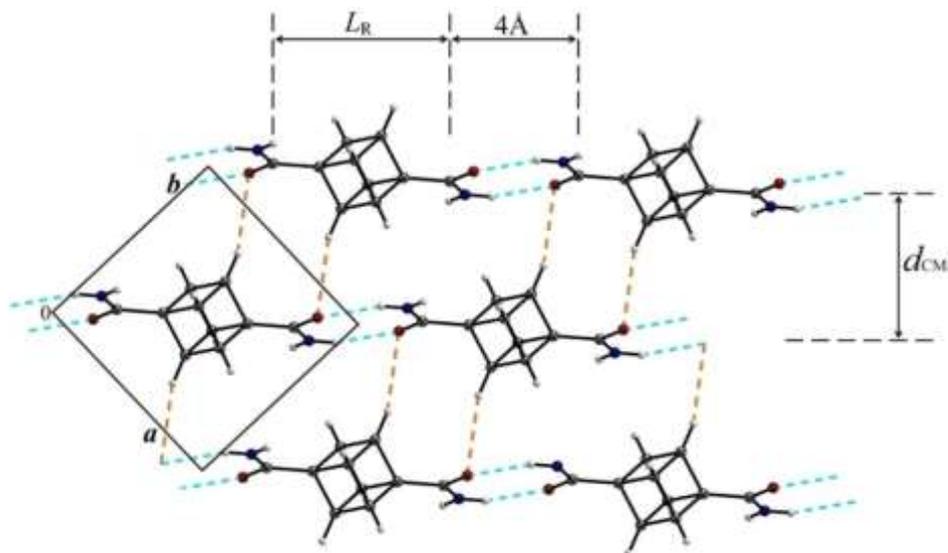


Figura 4.8: Vista de la capa ab del compuesto **V** a lo largo de la dirección cristalográfica [001]. En líneas discontinuas se muestran las interacciones intermoleculares entre las carboxamidas (contactos $N-H\cdots O$ y $C-H\cdots O$). Gráfica realizada mediante el programa Mercury [16].

Para realizar la comparación entre las tres estructuras (**I**, **V** y **VI**) se definirá al igual que Leiserowitz & Hagler [24], a: a) la *longitud del residuo* (L_R) como la distancia comprendida entre los C de la carboxamida a lo largo del eje molecular (es decir, a lo largo de la línea que conecta los C de la carboxamida) y b) las *longitudes transversal mayor* (D_R) y *menor* (d_R) *de los residuos* como la dimensión mayor y menor de la sección transversal del residuo. Para estos sistemas el valor de la longitud mayor transversal de los residuos, no difiere mucho entre sí y se encuentra comprendido en el rango $5.4 < D_R < 5.8 \text{ \AA}$, mientras que el valor de d_R es bastante diferente. El mínimo valor de d_R lo presenta el residuo asociado a la tereftalamida con un valor de 3.4 \AA (anillo plano bencénico), luego le sigue el sistema **I** (*Trans*-1,4-dicarboxamidaciclohexano) con un valor de 4.9 \AA y por último el mayor valor lo presenta el residuo de la 1,4-dicarboxamidacubana con 5.4 \AA . A pesar de las importantes diferencias geométricas de los residuos asociados a los compuestos **I** y **V**, los valores de la sección transversal D_R y d_R son cercanos o incluso mayores que la distancia traslacional 5.1 \AA requerida por la carboxamida para formar el motivo tipo cinta (*ribbon motif*). Por lo que, de acuerdo con lo reportado por Leiserowitz & Hagler [24] y Kuduva, *et al.* [2] las CMI se ensamblan, a través del H_{anti} de la carboxamida, con el eje de las cadenas formando un ángulo entre ellos, ya

que el empaquetamiento paralelo de éstas resultaría en contactos H···H desfavorables entre los residuos, como se muestra en las Figuras 4.4 y 4.7.

Por el contrario, en el compuesto **VI**, si bien $D_R > 5.1 \text{ \AA}$, las CMI se empaquetan paralelamente entre sí formando el característico motivo estructural tipo cinta. Esto se debe a que la dimensión menor del residuo, $d_R = 3.4 \text{ \AA}$, es mucho menor que la distancia requerida por el eje de translación, 5.1 \AA , asociado al empaquetamiento de las amidas, por lo que una rotación del plano del anillo bencénico (α) respecto del plano de la capa de CMI (coincidente con el plano de la carboxamida) mayor a 20° , ($\cos \alpha < 5,1 \text{ \AA} \text{ eje} / D_R$), reduce el tamaño efectivo del residuo en el plano de las CMI y promueve que las carboxamidas se acerquen a la distancia requerida (alrededor de 5.1 \AA) para empaquetarse formando el motivo estructural tipo cinta. El valor del ángulo medido en **VI** es $24.4 (1)^\circ$ (Cobbledick & Small [3]; Leiserowitz [25]), ver Figura 4.6.

Por otro lado, como se ha discutido anteriormente, las CMI, relacionadas por el eje cuádruple tornillo 4_3 en **I**, y el plano de deslizamiento en **V**, se disponen sobre los PCIs, ver Figuras 4.5 y 4.8. El empaquetamiento de cadenas infinitas periódicas sobre planos cristalográficos fue estudiado en detalle por Leiserowitz & Hagler [24], quienes concluyeron que el período de las cadenas infinitas se relaciona con la distancia entre las cadenas en el plano cristalográfico. Para los sistemas **I** y **V** considerando que L_R+4 es el período de las CMI y d_{CMI} la distancia entre ellas sobre el PCI (capa *ab*), debe estar comprendida entre $(d_R+D_R) / 2 \leq d_{CMI} \leq (L_R + 4) / 2$ (ver Figuras 4.5 y 4.8). Esta relación resulta de considerar los requerimientos geométricos que impone el plano de deslizamiento y el eje cuádruple tornillo sobre el empaquetamiento de las diamidas (debido a las interacciones PHs $N-H_{anti} \cdots O$) y el residuo (cubano o ciclohexano) cuando los PCIs se empaquetan en la dirección del eje *c*. Esta relación nos permite comparar la fortaleza de las interacciones entre las CMI contenidas en las capas *ab* (planos PCIs) con aquellas formadas por los PHs $N-H_{anti} \cdots O$ a lo largo del eje *c*. Si las interacciones intermoleculares PHs $C-H_{ec} \cdots O$ son significativas, es de esperar que la distancia d_{CMI} se aproxime al mínimo valor posible correspondiente a la semi suma de los radios de van der Waals (rvdW) de los grupos intervinientes $(d_R + D_R) / 2$. Mientras que si las interacciones PHs $N-H_{anti} \cdots O$ predominan sobre las primeras, entonces la distancia d_{CMI} debe ser cercana al máximo valor de $(L_R+4) / 2$. Considerando que el valor experimental de L_R es $5.790(3) \text{ \AA}$ en **I** y $5.672(2) \text{ \AA}$ en **V** [2], se obtiene un valor máximo de la distancia d_{CMI} entre CMI de 4.895 \AA en **I** y 4.836 \AA en **V**. Por otro lado, en ambas estructuras, el valor de la distancia mínima d_{CMI} que se esperaría de considerar la semi suma $(d_R + D_R) / 2$ correspondiente a los rvdW entre la carboxamida (3.4 \AA) y la longitud mayor transversal del ciclohexano D_R (5.4 \AA) es 4.4 \AA . Los valores obtenidos experimentalmente de la distancia d_{CMI} son $4.9203(2) \text{ \AA}$ en **I** y 4.8763 \AA en **V** [2], alrededor de 0.5 \AA mayor que las mínimas distancias d_{CMI} , obtenidas de considerar los rvdW, y próximas al máximo valor posible. Estos resultados indicarían que los requerimientos

geométricos impuesto por el empaquetamiento de las diamidas como consecuencia de las interacciones PH N–H_{anti}···O entre las carboxamidas prevalece sobre las interacciones débiles PH C–H_{ec}···O entre CMI, que operan en los PCIs. Como se discutirá en el Capítulo 5, esto explica también, por qué las distancias C···O y H···O obtenidas a partir de los resultados experimentales son mayores que las obtenidas a partir de cálculos de optimización *ab-initio* de pares de moléculas en CMI vecinas, para más detalle ver la Tabla 5.1 y la discusión en el Capítulo 5.

Por último, un aspecto particularmente interesante de considerar es analizar las posibles formas de empaquetamiento de las cadenas cuádruples tornillo 4₃ y las dimensiones mínimas que debe tener el residuo en las diamidas para que estas puedan empaquetarse por medio del eje cuádruple tornillo. Para que las CMIs se dispongan a lo largo de un eje tornillo 4₃, a través del PH N–H_{anti}···O, el C de la carboxamida debe ubicarse cercano al eje cuádruple tornillo en las posiciones (n_a, n_b, 0), donde n_a y n_b son enteros. En este arreglo las CMIs contiguas se orientan con sus ejes a 90°. Se diferencia del motivo de deslizamiento empinado o *steep-glide motif*, generado por un plano de deslizamiento, en el que las CMIs obtenidas por dos aplicaciones sucesivas del eje cuádruple tornillo se disponen antiparalelamente (ver Figura 4.11), mientras que en el motivo de deslizamiento empinado las correspondientes CMIs se disponen paralelamente, con la dirección de deslizamiento no necesariamente perpendicular al eje de las CMIs. La traslación de este motivo estructural extendido en dos direcciones perpendiculares (direcciones **a** y **b** de la celda unidad), genera una estructura tridimensional cuya simetría puede describirse por el GE tetragonal P4₃(78), el cual posee un eje doble tornillo paralelo a los ejes cuádruples (ubicado entre estos). Además, en el plano formado por las dos direcciones perpendiculares de traslación (correspondiente a las direcciones **a** y **b** de la celda unidad) las CMIs se empaquetan de tal manera que

$$(L_R + 4) = \sqrt{(n_a a)^2 + (n_b b)^2}$$

La combinación del eje cuádruple con un eje doble perpendicular o un plano espejo paralelo al eje 4₃ o sus respectivos elementos de deslizamiento, generan los grupos espaciales (no centros) posibles que describen el empaquetamiento del eje cuádruple tornillo, ver Figura 4.9.

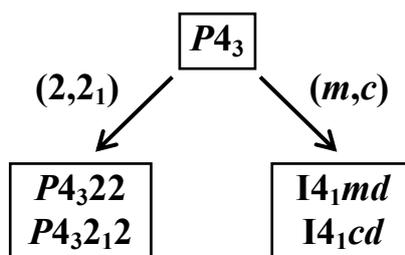


Figura 4.9: GEs tetragonales no centros formados a partir del eje cuádruple tornillo 4₃. De manera similar pueden construirse los GEs no centros para el eje 4₁.

La combinación del eje cuádruple tornillo con un eje doble perpendicular y que pase por el eje 4_3 genera el GE $P4_322(95)$, mientras que la combinación con un eje doble tornillo que no pase por el eje 4_3 origina la estructura tridimensional de simetría $P4_32_12(96)$ observada en el sistema **I**. Si se combina el eje 4_3 con un plano espejo o de deslizamiento paralelo al eje cuádruple tornillo se obtiene por simetría el eje cuádruple 4_1 correspondiente a la otra mano (enantiómero). En el primer caso origina el GE centrado en el cuerpo $I4_1md(109)$ mientras que en el segundo el $I4_1cd(110)$. En el caso de CMI centrosimétricas se debe combinar el eje 4_3 con un plano de deslizamiento perpendicular al eje 4_3 . Por simetría se genera, además de un centro de inversión, el eje 4_1 dando como resultado el GE $I4_1/a$. La combinación del GE anterior con un plano espejo paralelo al eje 4_3 origina el GE $I4_1/amd(141)$, mientras que si es un plano de deslizamiento (en c) resulta en el GE $I4_1/acd(142)$ como se muestra en la Figura 4.10.

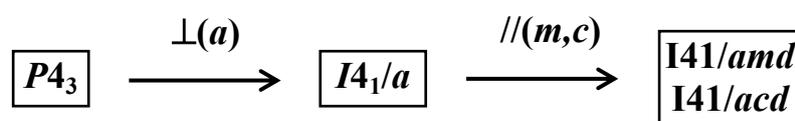


Figura 4.10: GEs tetragonales centros formados a partir del eje cuádruple tornillo 4_3

Para todos estos GEs se cumple que $(d_R+D_R) / 2 \leq d_{CMI} \leq (L_R + 4) / 2$. Si se considera que las dimensiones transversales D_R y d_R del residuo son 5.4 y 3.4 Å respectivamente, la mínima distancia L_R posible del residuo, calculada como $L_R = (d_R+D_R)-4$, para que pueda empaquetarse en alguno de estos GEs es 4.8 Å. Aunque para los GEs con planos espejos las condiciones de simetría del residuo son aún más restrictivas debido a que, como es sabido, la aparición de planos espejo implica empaquetamientos moleculares que se apartan del empaquetamiento compacto.

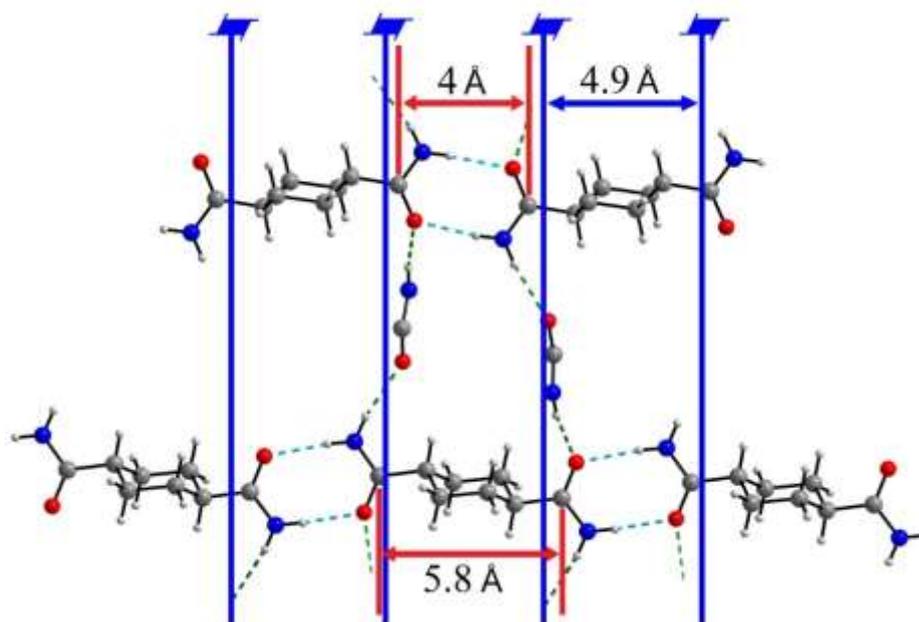


Figura 4.11: Vista de la proyección a lo largo de la dirección cristalográfica $[110]$ o $[\bar{1}10]$ del compuesto **I**. En líneas azules gruesas se muestra el eje 4_3 . En línea discontinua de color celeste se muestra los contactos $N-H_{cis}\cdots O$ y en color verde los contactos $N-H_{anti}\cdots O$. Gráfica realizada mediante el programa Mercury [16].

4.3.2 Compuesto *Trans*-1,4-dibromo-1,4-dicarboxamidaciclohexano (II)

A diferencia del compuesto **I**, el compuesto **II** cristaliza en el GE monoclinico centrosimétrico $P2_1/n$, con dos moléculas por celda unidad localizadas sobre centros de inversión no equivalentes. Los grupos CONH₂ y los Br enlazados en las posiciones simétricas 1 y 4 del ciclohexano se disponen ecuatorial y axialmente, respectivamente al plano medio del anillo de 6 miembros, como se muestra en el diagrama ORTEP de la Figura 4.12.

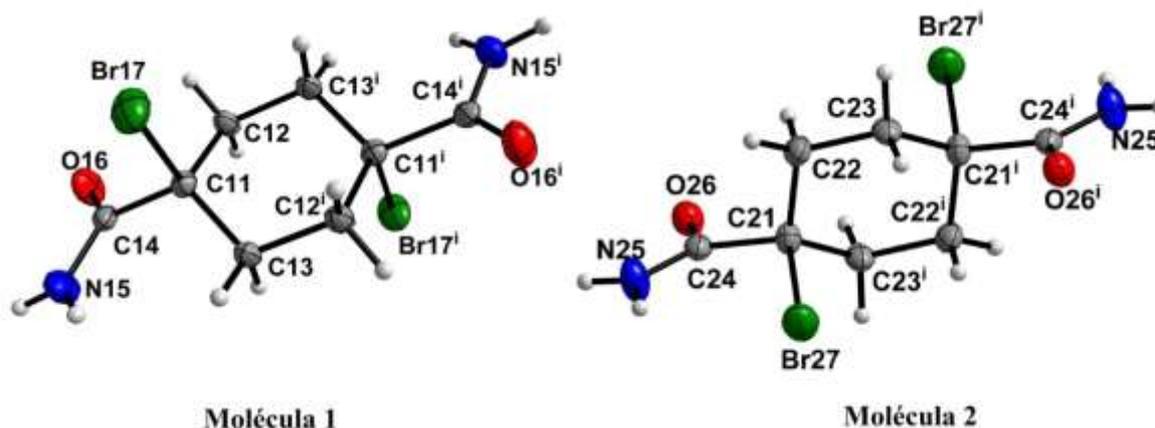


Figura 4.12: Diagrama ORTEP [15] mostrando las dos moléculas no-equivalentes del compuesto **II** junto con el esquema de rótulos utilizados. Los elipsoides corresponden al 50% de probabilidad de encontrar al átomo en esa región del espacio (Los H son mostrados como esferas arbitrarias). (i: $-x+2, -y+1, -z+1$ para la molécula 1 y i: $-x+1, -y, -z+1$ para la molécula 2).

En ambas moléculas no equivalentes, los anillos de seis miembros del ciclohexano adoptan la conformación silla centrosimétrica, como lo indican los valores de los ángulos de “ring puckering” iguales a $\theta = 0.00^\circ$ y $\phi =$ indefinido, que corresponden a un punto sobre el polo de la esfera conformacional [26]. Por otro lado, las amplitudes de “ring puckering” (Q_T) son ligeramente diferentes, siendo la correspondiente a la molécula 1 (0.5133 Å) levemente mayor que la de la molécula 2 (0.4983 Å). Estos valores son consistentes con que, si bien ambos anillos no-equivalentes son centrosimétricos, las distancias C–C, ángulos de enlace C–C–C y ángulos de torsión C–C–C endocíclicos presentan diferencias sutiles, los valores medios calculados para la molécula 1 son 1.5191(1) Å, 112.70(1)° y 50.7(3)°, mientras que para la molécula 2 son 1.5179(1) Å, 113.09(1)° y 49.8(3)°, respectivamente. Los valores de distancias y ángulos de enlace del compuesto **II** se listan en la Tabla E2 del Anexo E. En la Tabla 4.4 se listan las distancias y ángulos compatibles con interacciones intermoleculares que involucran átomos electronegativos y halógenos (Hal).

La principal diferencia conformacional entre las dos moléculas no-equivalentes se encuentra en la orientación del plano de las carboxamidas sustituidas ecuatorialmente, como se observa al comparar los ángulos de torsión $\text{Br17–C11–C14–N15} = 75.3(5)^\circ$ para la molécula 1 y $\text{Br27–C21–C24–N25} = -23.5(7)^\circ$ para la molécula 2. Curiosamente solo en la molécula 2 (con el menor valor del ángulo de torsión) se observa un PH $\text{N25–H252} \cdots \text{Br27}$ intramolecular entre el H_{anti} de la carboxamida y el Br ubicado cerca del plano de la carboxamida, ($d(\text{N25–H252}) =$

0.85(4) [1.015] Å, $d(\text{N25}\cdots\text{Br27}) = 2.61(6)$ [2.5524] Å, $d(\text{N25}\cdots\text{Br27}) = 3.028(6)$ Å, $\angle(\text{N25}-\text{H252}\cdots\text{Br27}) = 112(4)$ [108.2]° y $\angle(\text{H252}\cdots\text{Br27}-\text{C21}) = 69.2(8)$ [72.6]°; entre corchetes se incluyen las distancias H normalizadas a datos de difracción por neutrones). Interacciones similares han sido observadas en otros compuestos orgánicos donde los H de uno o más Csp^3 son sustituidos por una carboxamida y un Hal [2]. La no observación de un PH intramolecular en la molécula **1** es un fuerte indicio que permite concluir que las diferencias conformacionales entre las dos moléculas no-equivalentes se originan como consecuencia del empaquetamiento, en el que el Br desempeña un rol fundamental.

A pesar de las diferencias conformacionales entre ambas moléculas y de la presencia del Br, la carboxamida establece interacciones PHs $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$, por medio de los H_{cis} y H_{anti} , formando una red de PH similar a la observada en el compuesto **I**, aunque distorsionada respecto de éste. Las carboxamidas de las dos moléculas no-equivalentes se disponen enfrentadas entre sí, formando anillos cíclicos por medio de dos PHs $\text{N15}-\text{H151}\cdots\text{O26}^{iv}$ y $\text{N25}-\text{H251}\cdots\text{O16}^{iii}$ no-simétricos, entre el H_{cis} y el O de la carboxamida de la molécula no-equivalente. Las distancias $\text{N15}\cdots\text{O26}^{iv}$ y $\text{N25}\cdots\text{O16}^{iii}$ difieren notablemente entre sí, 3.374(7) y 3.008(8) Å, respectivamente, y el ángulo $\text{N15}-\text{H151}\cdots\text{O26}^{iv}$, 165(5)°, se aparta significativamente de la geometría ideal lineal, ver Tabla 4.4. Esto provoca que la distancia $\text{C}\cdots\text{C}$ entre los C del anillo cíclico, 4.364(8) Å, sea mayor que la observada en **I** y su geometría se aparte notablemente de la geometría plana esperada. Estas interacciones desarrollan un motivo estructural cíclico que, de acuerdo con Bernstein *et al.* [20], se clasifica como $\text{N}_1=\text{DD}$ (representación de un motivo formado por dos moléculas no-equivalente con dos contactos finitos) en primer orden y $\text{N}_2=\text{R}_2^2(8)$ en segundo orden. Al igual que en **I**, los anillos $\text{R}_2^2(8)$ se agregan formando cadenas infinitas rotuladas como CMI. Estas pueden ser caracterizadas por el grafo $\text{C}_2^2(18)[2\text{R}_2^2(8)]$, mostrada en la Figura 4.13. El período de esta cadena es el doble que el observado en las de **I**, $2(\text{L}_R+4) = 20.074(7)$ Å. Las cadenas se disponen sobre el plano cristalográfico (100) (llamado PCI) orientadas en las direcciones cristalográficas [021] y $[0\bar{2}1]$. La distorsión del anillo $\text{R}_2^2(8)$ respecto de la geometría plana provoca que en el PCI las CMI $\text{C}_2^2(18)[2\text{R}_2^2(8)]$ no se dispongan con su eje en línea recta, como en **I**, sino de manera ondulada, como se muestra en la Figura 4.14. A pesar de la distorsión del eje de las CMIs, provocada por la presencia del Br, la distancia entre cadenas, d_{CMI} , calculada a partir de la relación de Leiserowitz & Hagler [24] considerando que el eje de la CMI forma un ángulo de 51.57° con el plano de deslizamiento n , es 4.8871 Å, un poco mayor que en **V** pero menor que la observada en **I**.

En la dirección [100], las CMI $\text{C}_2^2(18)[2\text{R}_2^2(8)]$ se empaquetan por medio de dos PHs $\text{N15}-\text{H152}\cdots\text{O26}$ y $\text{N25}-\text{H252}\cdots\text{O16}^v$, establecidos entre carboxamidas no-equivalentes a través del H_{anti} de la amida, dirigidos en la dirección del par solitario electrónico sp^2 del O del carbonilo perteneciente a la molécula vecina, ver Tabla 4.4. Estas interacciones, mostradas en la

Figura 4.13, originan un patrón de PH 1D extendido paralelo a la dirección [100] clasificado por los grafos DD (N_1) de primer orden y por el $C_2^2(8)(N_2)$ de segundo orden. Un aspecto interesante de analizar es que, como se ha discutido anteriormente, la conformación molecular de equilibrio ocurre cuando el Br ubicado axialmente se localiza en/o cerca del plano de la carboxamida para favorecer el PH $N-H_{anti}\cdots Br$ intramolecular. Por otro lado, como fuera planteado por Leiserowitz y Hagler [24], la formación de los PHs intermoleculares $N15-H152\cdots O26$ y $N25-H252\cdots O16^V$ entre carboxamidas, impone que las carboxamidas se ubiquen a distancias típicas de 5.1 Å. Es de notar que si el Br se ubicara cerca del plano de la carboxamida, su gran tamaño, impediría que las carboxamidas se acercaran lo suficiente para que pudieran interactuar a través del PH $N-H\cdots O$. Es decir, la repulsión estérica del Br con su entorno (ciclohexano de las moléculas vecinas) impide que el H_{anti} , se acerque a la distancia necesaria para formar el PH $N-H\cdots O$. Como consecuencia, en **II**, el Br debe ubicarse fuera del plano de las carboxamidas para permitir que los grupos $N-H_{anti}$ se acerquen a distancias típicas de interacción del Osp^2 del carbonilo. Esto se consigue con una rotación del grupo C-Br junto con el residuo (ciclohexano) como se desprende de los valores de los ángulos de torsión $Br17-C11-C14-N15 = 75.3(5)^\circ$ y $Br27-C21-C24-N25 = -23.5(7)^\circ$. Las distancias medidas, a lo largo del arreglo 1D extendido $C_2^2(8)$, son 5.113(9) y 5.355(9) Å, algo mayores que las distancias típicas de 5.1 Å, posiblemente como consecuencia de la repulsión estérica remanente entre los Br y las carboxamidas o los residuos (ciclohexano) de moléculas vecinas. Además si se analiza la disposición de las moléculas mostradas en la Figura 4.13, se puede entender por qué el sistema **II** cristaliza con dos moléculas independientes por celda unidad. Para conseguir el espacio suficiente requerido por los PHs $N-H_{anti}\cdots O$ entre las carboxamidas, a lo largo del arreglo 1D extendido $C_2^2(8)$, no es necesario reorientar las carboxamidas de todas las moléculas respecto del Br, basta con reorientar aquellos grupos ubicados sobre moléculas dispuestas alternadamente a lo largo de este arreglo.

Si bien la presencia del Br modifica la red de PH $N-H\cdots O$ formada por la carboxamida respecto de la geometría observada en **I**, afecta fundamentalmente los contactos débiles, formados por la carboxamida con el residuo (ciclohexano). El Br altera esencialmente la manera en la que las CMI $C_2^2(18)[2R_2^2(8)]$, dispuestas paralelamente, interactúan en el PCI, como se muestra en la Figura 4.14. Esto se debe a que si bien es muy voluminoso y por ende contribuye a la repulsión estérica [27], es conocido por formar una diversidad de contactos débiles intra e intermoleculares, los llamados PHs vistos en el Capítulo 2, la magnitud de estos contactos es comparable, a la de aquellos formados entre los C del anillo y los O del carbonilo ($C-H\cdots O$) [21,28-32] y por ende es esperable que compitan entre ellos para determinar la estructura cristalina de equilibrio en el compuesto **II**. Probablemente estos contactos son responsables de que, a pesar del gran volumen del Br, la distancia d_{CMI} entre CMIs en **II** sea comparable e incluso un poco menor a la observada en **I**.

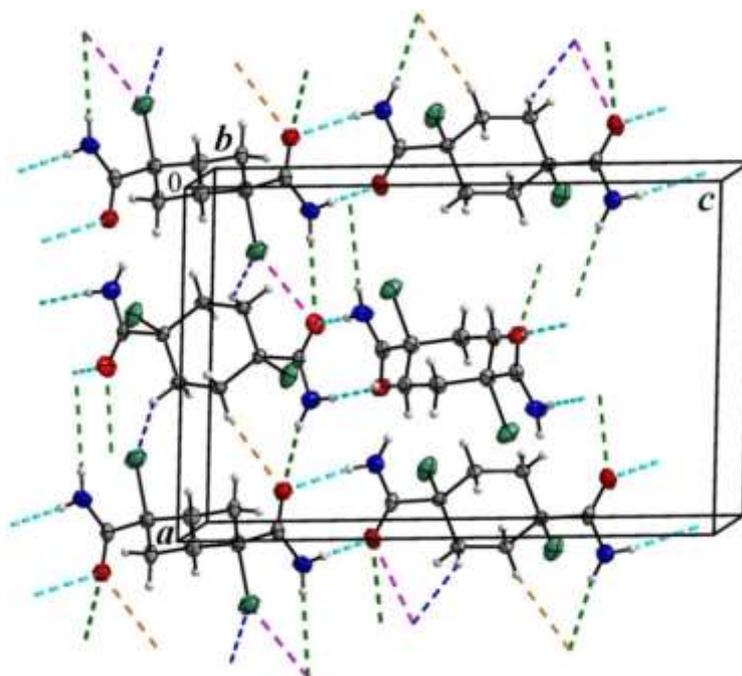


Figura 4.13: Empaquetamiento del compuesto **II**. En líneas discontinuas de colores se muestran las principales interacciones intermoleculares que la carboxamida establece con otras carboxamidas o residuos de moléculas vecinas. En celeste PHs $N-H_{cis}\cdots O$ [dímero $R_2^2(8)$]. En verde PHs $N-H_{anti}\cdots O$ [cadenas $C(4)$]. En anaranjado PHs débiles $C-H_{ec}\cdots O$. En fucsia interacciones $C-Br\cdots O$. En azul interacciones $C-H\cdots Br$. Gráfica realizada mediante el programa Mercury [16].

El análisis geométrico de las posibles interacciones intermoleculares débiles no-covalentes sugiere que los PCI podrían ser estabilizados por los diferentes contactos intermoleculares débiles, listados en la Tabla 4.4. Se observan dos contactos formados por H_{ec} enlazados ecuatorialmente a C sin sustituir del ciclohexano de la molécula 2 con O de carbonilos pertenecientes a anillos cíclicos vecinos. El análisis de estos contactos, muestra que en ellos si bien la distancia $H\cdots O$, 2.914(5) Å y 2.907(4) Å, es algo mayor que la suma de los r_{vdW} , 2.72 Å, ésta no supera el valor máximo de 3 Å sugerido por Desiraju *et al.* [21] como límite superior para interpretar estos contacto como PH. Por lo que es posible interpretarlos como PHs $C23-H231\cdots O16^{vi}$ y $C22-H222\cdots O26^{vii}$. También se observan contactos intermoleculares entre el Br y el átomo de nitrógeno (N), perteneciente al anillo cíclico $R_2^2(8)$, ambos de la molécula 1. La distancia $Br\cdots N$, 3.351(5) Å, es menor a la suma de los r_{vdW} 3.4 Å por lo que podría interpretarse como una interacción halógeno \cdots electronegativo $C11-Br17\cdots N15^{ix}$, ver Tabla 4.4 y Figura 4.14. Estos contactos (PHs $C23-H231\cdots O16^{vi}$, $C22-H222\cdots O26^{vii}$ y PHal $C11-Br17\cdots N15^{ix}$) se localizan sobre los PCIs. Por otro lado, entre PCIs, se observan contactos débiles Hal \cdots Hal $C11-Br17\cdots Br27^{ii}-C21^{ii}$ del tipo II entre los Br de las moléculas 1 y 2 [aunque la distancia $Br17\cdots Br27 = 4.353(1)$ Å, obtenida de los resultados experimentales, es un poco más larga que la suma de los r_{vdW} (3.7 Å)] y contactos halógeno \cdots electronegativo $C21-Br27\cdots O16^v$ que podrían clasificarse como interacciones PHal (ver la Tabla 4.4).

Además, los H enlazados a C del anillo de la molécula 1 se ubican cerca del O del carbonilo o el Br de la molécula 2 con distancias próximas o menores a la suma de los rvdW, por lo que pueden asociarse a PHs: C13–H131···O26 y C12–H121···Br27^{viii} y C12–H122···Br27^{vii} en los que el O o Br actúa como aceptor de H. La observación de que el Br pueda formar diversas interacciones intermoleculares débiles es consistente con los resultados obtenidos por otros investigadores [21, 33-40] y por Kuduva *et al.* [27], en la molécula de cubana sustituida con Hal, en la que pareciera que las interacciones estéricas generadas por los Hal con su entorno desempeñan un rol importante en la determinación de la estructura cristalina de equilibrio. De la comparación de los compuestos **I** y **II** se puede pensar que la introducción del sustituyente Br en la molécula base *Trans*-1,4-dicarboxamidaciclohexano altera, pero no impide, la formación de la red de PHs formado por la carboxamida. Por otro lado, es capaz de modificar la red de PH débiles C–H···O observada en el compuesto **I** impidiendo la formación de algunos PHs C–H···O pero formando otros C–H···X y Br···X (X=N, O, Br) con energías comparables.

Tabla 4.4: Geometría de los contactos intermoleculares seleccionados en la estructura **II**^a (Å, °).

Contactos	D–X	X···A	D···A	D–X···A–Y	Y–A···X
N25–H251···O16 ⁱⁱⁱ	0.86(6) 1.015	2.15(5) 1.996	3.008(8)	174(5) 174.1	124(2) 124.1
N15–H151···O26 ^{iv}	0.85(6) 1.015	2.54(6) 2.386	3.374(7)	165(5) 164.0	119(2) 120.0
N15–H152···O26	0.84(4) 1.015	2.20(3) 2.031	3.025(7)	167(3) 165.7	140.3(9) 139.9
N25–H252···O16 ^v	0.85(4) 1.015	2.52(3) 2.362	3.349(7)	165(3) 163.9	142.6(9) 143.2
C13–H131···O26	0.893(5) 1.089	2.695(4) 2.512	3.546(7)	159.6(3) 158.1	133.4(4) 131.8
C23–H231···O16 ^{vi}	0.938(6) 1.089	2.915(5) 2.787	3.749(8)	148.8(4) 147.2	87.2(3) 86.3
C22–H222···O26 ^{vii}	1.021(6) 1.089	2.907(4) 2.884	3.398(7)	110.2(3) 108.9	106.2(3) 107.0
C12–H121···Br27 ^{viii}	0.996(6) 1.089	2.8569(7) 2.7875	3.665(6)	138.8(3) 137.5	144.8(2) 145.1
C12–H122···Br27 ^{vii}	1.070(6) 1.089	2.9536(7) 2.9371	3.913(6)	149.4(3) 149.2	90.7(2) 90.7
C21–Br27···O16 ^v	2.008(6)	3.316(5)	4.552(8)	115.3(2)	122.2(4)
C11–Br17···N15 ^{ix}	1.998(5)	3.352(5)	5.314(7)	166.3(2)	96.3(3)
C11–Br17···Br27 ⁱⁱ	1.998(5)	4.353(1)	4.672(5)	86.3(2)	166.6(2)

Operaciones de simetría: ii) 1+x, 1+y, z; iii) -x+3/2, y+1/2, -z+1/2; iv) -x+3/2, y-1/2, -z+1/2; v) x-1, y, z; vi) x-1/2, -y+1/2, z+1/2; vii) -x+1, -y+1, -z+1; viii) x+1, y+1, z; ix) x, 1+y, z

^a Primera fila: Datos experimentales. Segunda fila: Distancias de H corregidas después de ser normalizados a datos de difracción por neutrones.

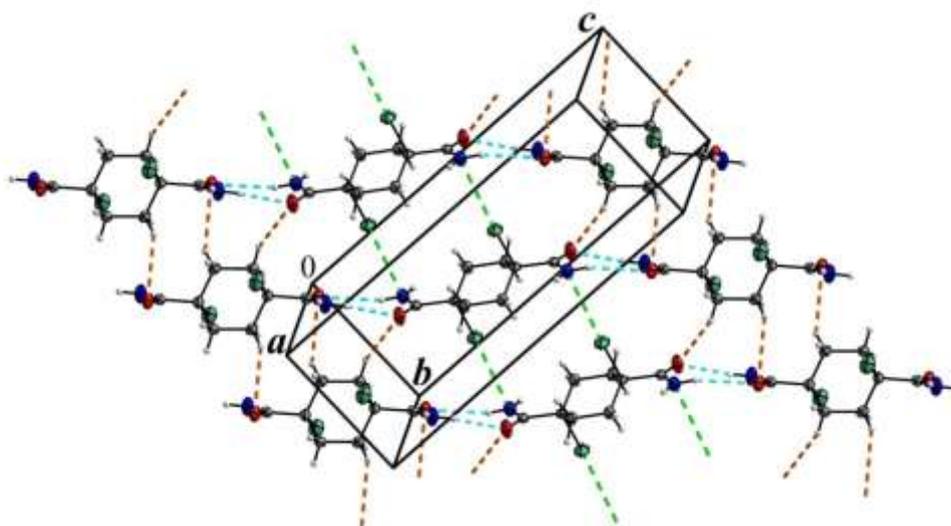


Figura 4.14: Empaquetamiento de **II** vista a lo largo de la dirección [100]. En líneas discontinuas de colores se muestran las interacciones intermoleculares que la carboxamida establece con las moléculas vecinas. En celeste PHs $N-H_{cis}\cdots O$ [dímero $R_2^2(8)$]. En anaranjado PHs débiles $C-H_{cc}\cdots O$. En verde claro interacciones $C-Br\cdots N$. Gráfica realizada mediante el programa Mercury [16].

En el Capítulo 5, con el fin de caracterizar la naturaleza atractiva o repulsiva de estas interacciones, se usará la teoría de Bader [41] y cálculos de la energía de interacción para analizar sus contribuciones a la estabilidad de la estructura cristalina. A continuación, se abordará la problemática de las interacciones intermoleculares desde un punto de vista más general y no solo a partir de cuestiones puramente geométricas utilizando el análisis de la superficie de Hirshfeld [5-8], descrita en el Capítulo 3.

4.3.3 Análisis de la Superficie de Hirshfeld de I y II

En la presente sección se utilizará el análisis de la Superficie de Hirshfeld (SH) y los gráficos de huellas digitales 2D (que denominaremos FP) para decodificar y cuantificar las interacciones intermoleculares de la red cristalina de los sistemas **I** y **II**. La Figura 4.15 (a) y (b) muestra los gráficos de la distancia normalizada (d_{norm}) mapeada sobre la SH para los compuesto **I** y **II**, respetivamente. Las regiones en color rojo, blanco y azul representan distancias de contactos menores, iguales y mayores a la suma de los rvdW, respectivamente. Por lo que las interacciones dominantes se observan en la superficie d_{norm} como manchas rojas brillantes mientras que las tenues se asocian a interacciones débiles. Los gráficos FP bidimensionales y su descomposición, mostrando diferencias significativas entre los patrones de interacción intermolecular de **I** y **II**, se muestran en las Figuras 4.16 y 4.17, respectivamente. Debido a que en **II** hay dos moléculas por unidad asimétrica, en la Figura 4.15 (b1) se muestra la gráfica d_{norm} de la molécula 2 con el Br ubicado cerca del plano de la carboxamida, mientras que en la Figura 4.15 (b2) se muestra el de la molécula 1 con el Br fuera del plano de la carboxamida.

En **I** las manchas intensas rojas, rotuladas como 1 y 2 en la Figura 4.15 (a), alrededor del O del carbonilo y de los H_{cis} y H_{anti} de la carboxamida, se pueden asociar a los PHs fuertes $N-H_{cis}\cdots O$ y $N-H_{anti}\cdots O$, que originan el anillo cíclico y la cadena infinita C(5), a lo largo del eje cuádruple tornillo, respectivamente. En el gráfico FP descompuesto mostrado en la Figura 4.16 (c) aparecen los contactos $H\cdots O/O\cdots H$ formados por la carboxamida, como dos picos bien definidos con una distancia (d_i+d_e) comprendida en el rango de 1.8 a 2.5 Å. Para distancias (d_i+d_e) entre 2.5 y 2.8 Å se observa un primer ensanchamiento de los picos originados por los contactos $H\cdots O/O\cdots H$ asociados a interacciones PHs $C-H\cdots O$ entre el O del carbonilo y el H_{ax} del C sustituido. Estas interacciones aparecen en la SH mostrada en la Figura 4.15 (a) como manchas muy tenues rotuladas como 3. Para distancias (d_i+d_e) mayores a 2.8 Å, los picos formados por los contactos $H\cdots O/O\cdots H$ se ensanchan nuevamente como consecuencia de la menor linealidad o mayor flexibilidad de los contactos $H\cdots O/O\cdots H$. Estos contactos aparecen en la superficie d_{norm} mostrada en la Figura 4.15 (a) como regiones blancas, próximas a los H de los C sin sustituir y por encima y debajo del plano de la carboxamida, por lo que pueden asociarse a interacciones PHs $C-H\cdots O$. Para estas interacciones, como se discutiera en el análisis cristalográfico (Sección 4.3.1), los grupos $C-H$ asociado a los C sin sustituir del ciclohexano se aproximan al O fuera del plano del anillo cíclico (formado por dos carboxamidas enfrentadas).

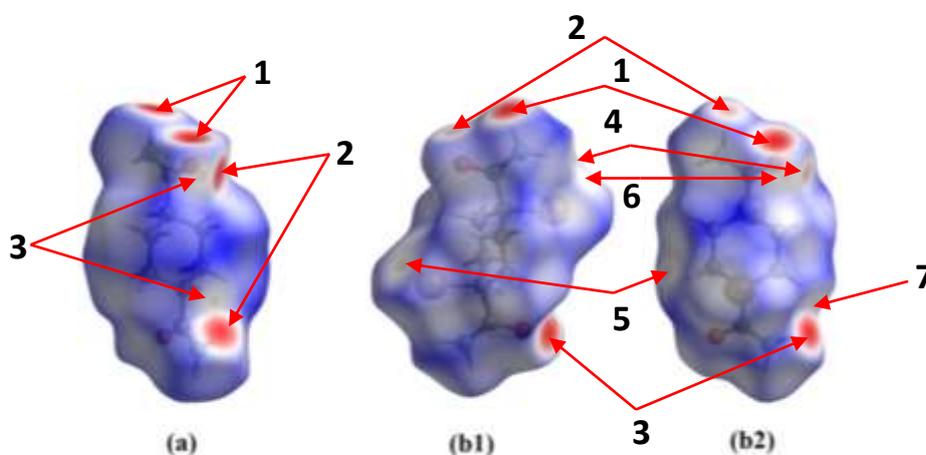


Figura 4.15: Distancia normalizada d_{norm} mapeada sobre SH con una escala de color de -0.135 a.u. (rojo) a 0.460 a.u. (azul), correspondiente a la molécula a) de **I**, b1) 2 de **II** (Br en el plano de la carboxamida) y b2) 1 de **II** (Br fuera del plano de la carboxamida). Para la molécula **I**: 1): $N-H_{cis}\cdots O$; 2) $N-H_{anti}\cdots O$; 3) $C-H_{ax}\cdots O$. Para la molécula **II**: 1): $N-H_{cis}\cdots O$; 2) $N-H_{cis}\cdots O$ (contacto más débil); 3) $N-H_{anti}\cdots O$; 4) $N-H_{anti}\cdots O$ (contacto más débil); 5) $C-H_{ec}\cdots Br$; 6) $C-Br\cdots O$; 7) $C-H_{ec}\cdots O$. Gráfica realizada usando CrystalExplorer3.1 [42].

En la Figura 4.16 (b) se muestra el gráfico FP descompuesto correspondiente a los contactos $H\cdots H$ en el que se observa un pico ancho ubicado sobre la diagonal del gráfico, apuntando hacia la esquina inferior izquierda. La punta del pico se encuentra situada a una distancia mínima (d_e+d_i) \cong 2.4 Å, igual a la suma de los rvdW (2.4 Å). Estos contactos, si bien pueden asociarse a interacciones intermoleculares muy débiles, contribuyen a la SH con un

62.8% mientras que los contactos $H\cdots O/O\cdots H$ lo hacen con un 29.8%, de donde se desprende que los $H\cdots H$ son los contactos más frecuentes en el sistema **I**. Esto se debe a que la mayor parte de la superficie de la molécula de **I** se encuentra formada por H. Sin embargo, hoy en día, el origen y naturaleza de las interacciones intermoleculares asociada a los contactos $H\cdots H$ es un tema controversial. Según Matta *et al.* [43] estos contactos se pueden asociar a interacciones $H\cdots H$ verdaderas mientras que Dunitz y Gavezzotti [44] han sugerido que pueden ser el resultado de otras interacciones como la de vdW debido a la extensión finita, en una región del espacio, de la densidad de carga electrónica de las moléculas interactuantes. Por último, se observan algunos contactos del tipo $H\cdots C/C\cdots H$ y $H\cdots N/N\cdots H$ con una contribución a la SH muy pequeña, 2.8 y 4.8% respectivamente pero muy extendido en el FP descompuesto característico de una gran dispersión en los valores de las distancias atómicas (gráficos no mostrados).

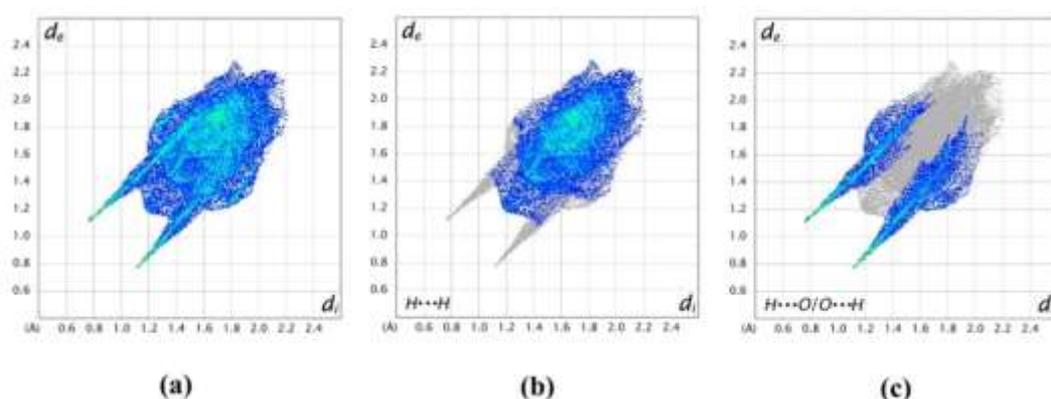


Figura 4.16: Fingerprint y su descomposición del compuesto **I**. Interacciones a) totales, b) $H\cdots H$ y c) $H\cdots O/O\cdots H$. Gráfico realizado usando CrystalExplorer3.1 [42]

Los gráficos d_{norm} mapeados sobre la SH correspondiente a **II**, mostrados en las Figuras 4.15 (b1) y (b2) para las dos moléculas no equivalentes, revelan un patrón de manchas rojas (rotuladas como 1, 2, 3 y 4), de distintos tamaños y por ende más complejo que en **I**, representativo de las interacciones PHs formados por las carboxamidas. Se puede apreciar que la mancha roja menor/mayor asociada a la SH de una molécula dada se corresponde con la mancha menor/mayor de la otra molécula no equivalente. En particular la mancha roja pequeña, rotulada como 2, cerca del H_{cis} de la carboxamida de la molécula 1 [Figura 4.15 (b2)] es complementaria a la mancha roja pequeña alrededor del O del carbonilo de la molécula 2 [Figura 4.15 (b1)] y puede asociarse al PH $N15-H151\cdots O26^{iv}$ listado en la Tabla 4.4. Por otro lado, la mancha roja grande cerca del H_{cis} de la molécula 2, rotulada como 1, se corresponde con la mancha mayor alrededor del O del carbonilo de la molécula 1 y se puede asociar al PH $N25-H251\cdots O16^{iii}$ de la Tabla 4.4. Algo similar ocurre para el H_{anti} de la carboxamida. Como se muestra en la Figura 4.15 (b1) y (b2), la mancha roja asociada al H_{anti} de la molécula 1, rotulada como 3, es más grande que el de la molécula 2, rotulada como 4, y se corresponde con la mancha roja más grande del O de la molécula 2. Estas manchas pueden asociarse al PH más

fuerte N15–H152···O26. Por otro lado, la mancha pequeña del H_{anti} de la molécula 2, rotulada como 4, se corresponde a la mancha pequeña del O de la molécula 1 y puede asociarse al PH más débil N25–H252···O16^v. Los tamaños de las manchas son representativos de la fortaleza de los PHs, por lo que estos resultados confirman que en **II** los PHs formados por la carboxamida contribuyen de manera diferente a la energía de interacción. Estas conclusiones están de acuerdo con los obtenidos del análisis de los resultados obtenidos a partir del análisis de la geometría molecular experimental, ver Tabla 4.4, en la que se observa que las distancias N15···O26^{iv} y N25···O16^v son más largas que las N15···O26 y N25···O16ⁱⁱⁱ.

Los gráficos FP y su descomposición en términos de los contactos $H\cdots H$, $H\cdots O$, $Br\cdots O$ y $Br\cdots N$ se muestran en la Figura 4.17 para cada una de las moléculas no equivalentes. Se ve que los gráficos FP, con todos los contactos, mostrados en la Figura 4.17 (a1) y (a2), no son simétricos respecto de la diagonal debido a que existen dos moléculas en la unidad asimétrica. Sin embargo, es posible concluir que un gráfico es aproximadamente la imagen especular del otro. Al compararlos con el FP obtenido de **I**, ver Figura 4.16 (a), se puede apreciar diferencias significativas en la forma y distribución de los picos, que sugiere diferentes patrones de interacción molecular. En **II**, los contactos $H\cdots H$ formados por las moléculas 1 y 2 con su entorno se muestran en las Figuras 4.17 (b1) y (b2), respectivamente. En ambos casos estos contactos están caracterizados por un pico ancho, levemente desplazado fuera de la diagonal de la figura, debido a que la interacción de la molécula 1 con su entorno es diferente a la de la molécula 2. La mínima distancia d_e+d_i para estos contactos es 2.3 Å, algo menor a la suma de los rvdW.

En la Figura 4.17 (c1) y (c2) se muestran los FP disociados correspondiente a los contactos $H\cdots O/O\cdots H$ formados por ambas moléculas con su entorno cristalino. Estos se caracterizan por tener dos picos bien definidos, levemente asimétricos, dirigidos hacia la esquina inferior izquierda del gráfico con una distancia d_e+d_i mínima de aproximadamente 2 Å. Estos valores son mucho menores que la suma de los rvdW, indicando su carácter de PHs. Para la molécula 1, la punta del pico inferior de la Figura 4.17 (c1), ($d_e+d_i\sim 2$ Å) corresponde a los puntos de la SH cercanos al O del carbonilo que interactúa con el H_{cis} de la molécula 2 (manchas rotuladas como 1 en la Figura 4.15). Para distancias d_e+d_i intermedias cercanas a 2.5 Å el pico se ensancha levemente y corresponde a puntos de la SH cercanos al O del carbonilo que interactúa con el H_{anti} de la molécula 2 (manchas rotuladas como 4 en la Figura 4.15). Recíprocamente la punta del pico superior de la Figura 4.17 (c2), $d_e+d_i\sim 2$ Å, corresponde a los puntos de la SH cercanos al H_{cis} mientras que los puntos intermedios, $d_e+d_i\sim 2.5$ Å, al H_{anti} de la molécula 2 que interactúan con el O del carbonilo de la molécula 1. Por lo que ambos picos del FP (inferior y superior de la Figura 4.17 (c1) y (c2), respectivamente) describen las mismas interacciones intermoleculares PH fuerte N25–H251···O16ⁱⁱⁱ, que corresponde a una de las interacciones más fuertes observadas en este sistema, y al PH más débil N25–H252···O16^v. Es

decir, se puede pensar que describen la interacción formada por el amino (con los H_{cis} y H_{anti}) de la molécula 2 con el carbonilo de la molécula 1.

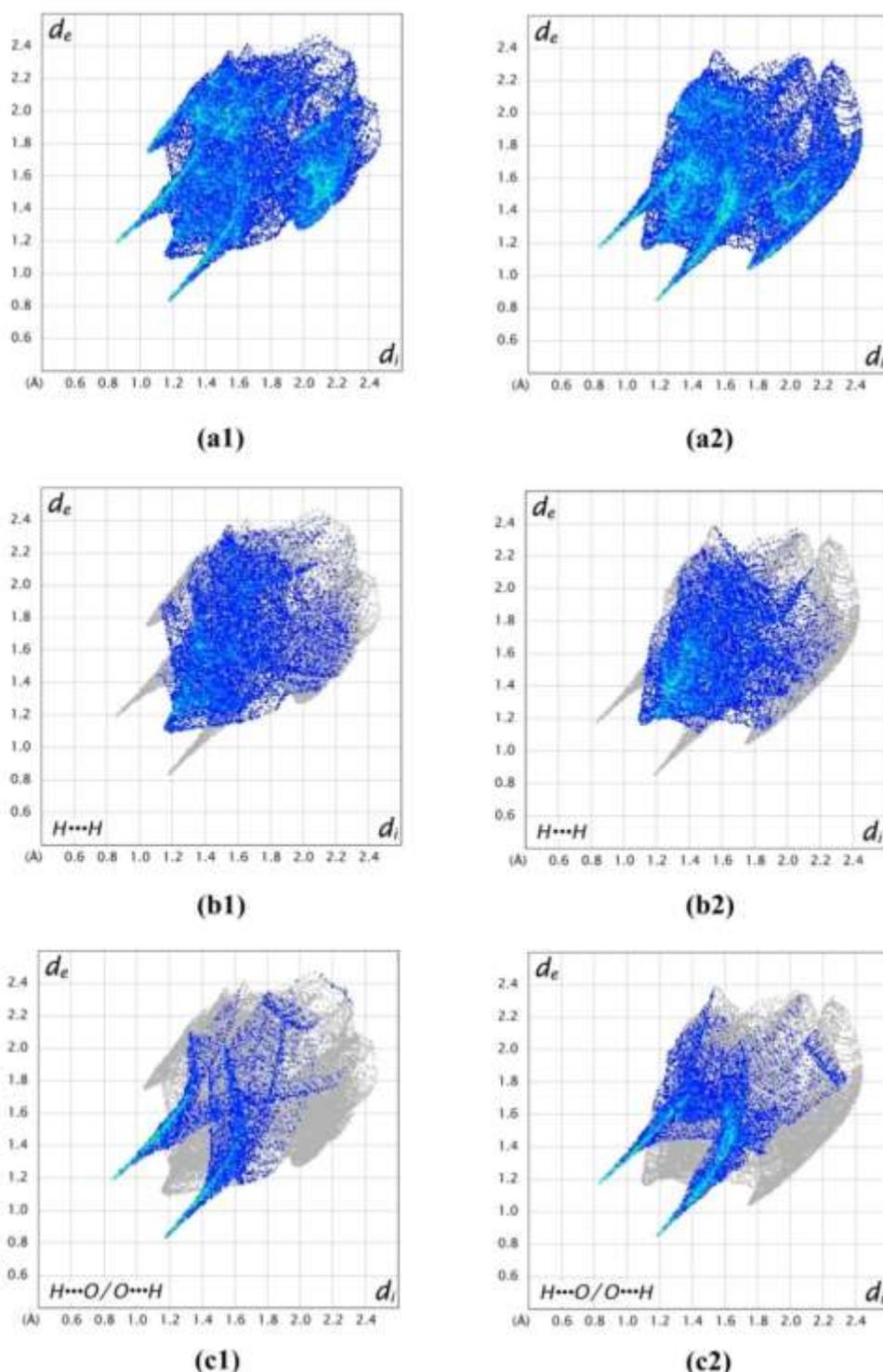


Figura 4.17: Fingerprint y su descomposición para II. Interacciones (a) totales, (b) $H \cdots H$, c) $O \cdots H / H \cdots O$. Gráfico realizado usando CrystalExplorer3.1 [42]

Por otro lado, la punta del pico superior ($d_e + d_i \sim 2 \text{ \AA}$) de la Figura 4.17 (c1) corresponde a los puntos de la SH cercanos al H_{anti} de la carboxamida de la molécula 1 mientras que los puntos intermedios ($d_e + d_i \sim 2.5 \text{ \AA}$) con el H_{cis} que interactúa más débilmente con el O del carbonilo de la molécula 2. Recíprocamente el pico inferior de la Figura 4.17 (c2) se encuentra

asociado al O del carbonilo de la molécula 2 que interactúa con el H_{anti} y H_{cis} de la carboxamida de la molécula 1 y forman los PH $N15-H152\cdots O26$ y $N15-H151\cdots O26^{iv}$ (manchas rotuladas como 2 y 3 en la Figura 4.15) listados en la Tabla 4.4. Por lo que estos dos últimos picos del FP describen la interacción formada por el amino (con los H_{cis} y H_{anti}) de la molécula 1 con el O del carbonilo de la molécula 2.

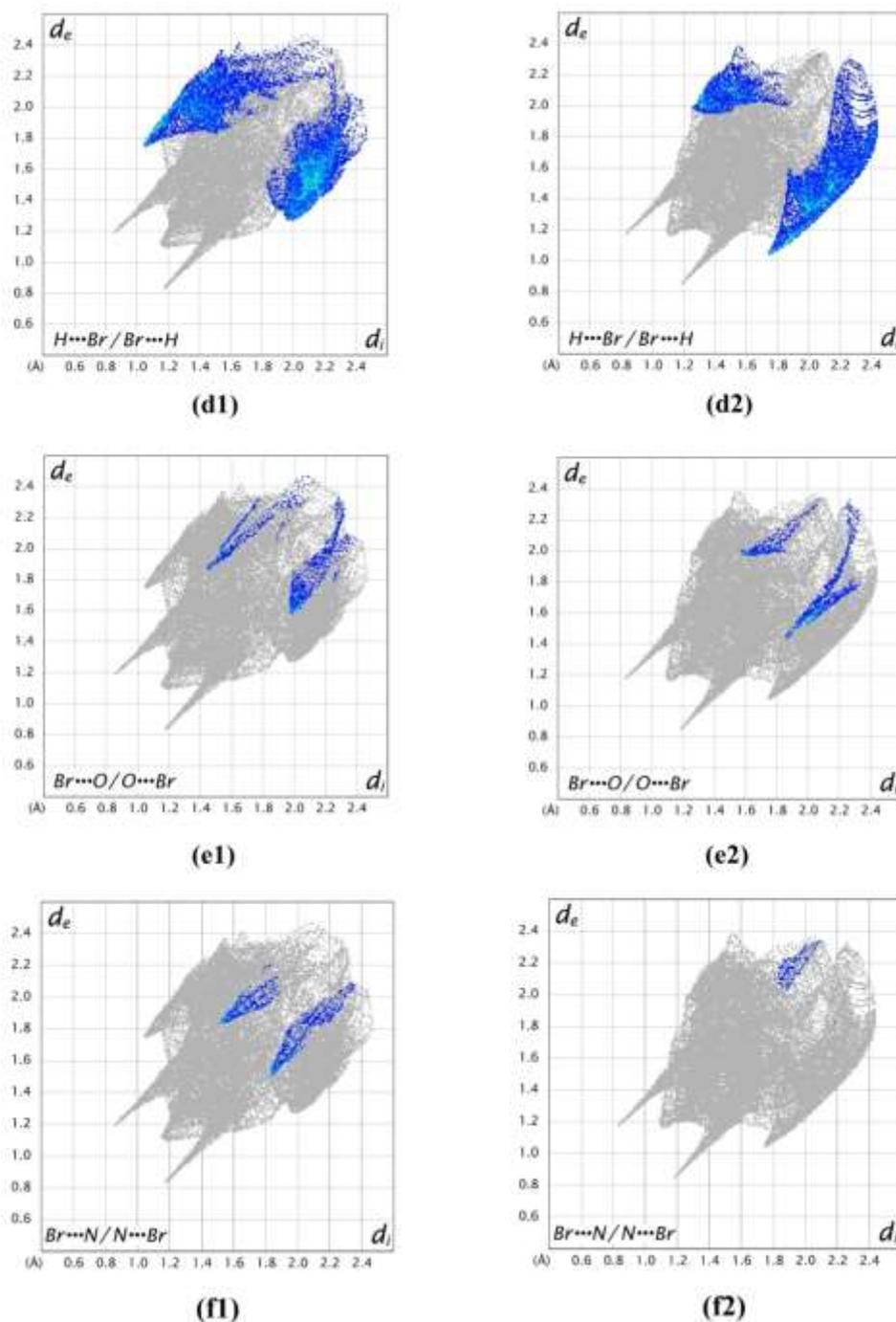


Figura 4.18: Fingerprint y su descomposición para **II**. Interacciones (d) $Br\cdots H/H\cdots Br$, (e) $Br\cdots O/O\cdots Br$ y (f) $Br\cdots N/N\cdots Br$. Gráfico realizado usando CrystalExplorer3.1 [42]

Los contactos $H\cdots H$ contribuyen a la SH con un 36.6 y 40.0%, mientras que los $H\cdots O/O\cdots H$ con un 21.1 y 27.4% para la molécula 1 y 2 respectivamente, por lo que si bien

estos contactos contribuyen mayoritariamente a la SH se puede apreciar que, respecto de **I**, su contribución disminuye como consecuencia de la presencia del Br.

Además de las manchas discutidas en la SH de **II**, se observa alrededor del Br una pequeña mancha roja para la de la molécula 2 y amplias manchas blancas para la molécula 1 [ver Figura 4.15 (b)]. La pequeña mancha roja se encuentra relacionada a la pequeña mancha roja de la SH de la molécula 1, cerca del H_{ec} enlazado a un C del ciclohexano [manchas rotuladas como 5 en la Figura 4.15] revelando un contacto débil $H\cdots Br$ entre estos átomos. Por otro lado, las amplias regiones blancas de la SH alrededor del Br de la molécula 1, pueden asociarse a las regiones blancas observadas por encima y por debajo del plano de la carboxamida de las moléculas 1 y 2 [Figura 4.15] y podrían señalar contactos del tipo $Br\cdots H/N/O$. Esto puede apreciarse mejor comparando los gráficos de FP de **I** y **II** mostrados en las Figuras 4.16 (a) y 4.17 (a1) y (a2). Los FP del sistema **II** poseen dos picos laterales asimétricos (uno bien definido y el otro bastante ancho) no observados en **I**. El gráfico FP disociado de las Figuras 4.18 (d1) y (d2) muestra que estos picos surgen casi en su totalidad de los contactos $Br\cdots H$. El pico ancho inferior de la Figura 4.18 (d1) corresponde a contactos entre las regiones blancas, sobre la SH de la molécula 1, cerca del Br con las regiones blancas cercanas a los H provenientes de los aminos que conforman el anillo cíclico [ver Figura 4.15 (b)]. El ancho de este pico es consecuencia de la gran dispersión en la dirección de acercamiento de los H alrededor del Br de la molécula 1, como consecuencia de la distorsión observada en la molécula 1, reflejada en el gran valor del ángulo de torsión $Br17-C11-C14-N15 = 75.3(5)^\circ$. Esta distorsión provoca que el Br se ubique fuera del plano de la carboxamida, interfiera menos con éste y muestre mayor área libre para interactuar con otros átomos. Recíprocamente el pico ancho ubicado en la parte superior de la diagonal de la Figura 4.18 (d2) se asocia a las regiones blancas cercanas a los H enlazados a C del anillo en contacto con los Br de las moléculas 1 y 2 vecinas. En este caso se puede interpretar que el ancho del pico resulta de la gran cantidad de H disponibles de la molécula 2 que pueden formar contactos $H\cdots Br$ con Br provenientes principalmente de la molécula 1 debido a la menor interferencia intramolecular de este con la carboxamida que deja una gran superficie expuesta. Por otro lado, el pico bien definido observado en la parte superior de la Figura 4.18 (d1) de la molécula 1 y en la inferior de la Figura 4.18 (d2) de la molécula 2, corresponden a regiones de la SH cercanas al H_{122} ecuatorialmente enlazado al C12 del ciclohexano [mostrada en la Figura 4.15 (b1) como una pequeña mancha roja rotulada como 5] en contacto con el Br27 de la molécula 2 [mostrada en la Figura 4.15 (b2) como una pequeña mancha roja rotulada como 5]. La distancia d_e+d_i mínima de estos picos alrededor de 2.8 Å, menor que la suma de los r_{vdW} (3.05 Å), así como también la linealidad del contacto entre átomos, que se desprende de la forma relativamente angosta de los picos mencionados, sugiere que las pequeñas manchas rojas rotuladas como 5 en la Figura 4.15 corresponden a una interacción real $PH\ C-H\cdots Br$ (listada en la Tabla 4.4 como C12-

H121 \cdots Br27^{viii}). Adicionalmente de los picos discutidos los FP disociados mostrados en las Figuras 4.18 (e) y (f) muestran que el Br de la molécula 1 establece contactos con átomos de N y O pertenecientes a la carboxamida. En ambos casos se observan regiones extendidas paralelas a la diagonal del gráfico con distancias d_e+d_i mínimas de alrededor de 3.5 Å para Br \cdots O y 3.4 Å para Br \cdots N próximas a la suma de los rvdW de 3.4 y 3.37 Å respectivamente que podrían asociarse a interacciones PH C–Br \cdots O/N. Los valores geométricos de estos contactos se incluyen en la Tabla 4.4.

Los contactos Br \cdots H/H \cdots Br, para la molécula 1 y 2, contribuyen a la SH con una frecuencia de 29.8 y 22.8 % respectivamente, los contactos Br \cdots O/O \cdots Br con 3.3% para ambas moléculas y los Br \cdots N/N \cdots Br con 3% solamente para la molécula 1.

Por último, se puede ver que los contactos discutidos de **I** y **II** contribuyen con más del 90% a la SH de donde se desprende que estas interacciones son las responsables de estabilizar la estructura cristalina. En el Capítulo 5, a partir de estudios de la topología de la densidad de carga y de la energía de interacción intermolecular calculada por métodos teóricos se clasificarán por orden de importancia (según su energía) y se analizará su naturaleza con mayor detalle.

4.4 Obtención y Análisis de los Espectros IR y Raman de los Compuestos I y II

Las medidas espectroscópicas IR y Raman de los compuestos **I** y **II** se realizaron en el Centro de Química Inorgánica (CEQUINOR), Universidad Nacional de La Plata- CONICET. Los espectros FT-IR se obtuvieron con un instrumento Nexus Nicolet equipado con un detector MCTB o DTGS, en los rangos 4000–400 y 600–50 cm^{-1} respectivamente, a temperatura ambiente y con resoluciones de 1 y 4 cm^{-1} . Para ello se utilizaron pastillas de KBr (rango 4000–400 cm^{-1}) y polietileno (rango 600–50 cm^{-1}). Los espectros Raman fueron obtenidos con un espectrómetro Raman Horiba-Jobin-Yvon T64000, equipado con un microscopio confocal y detector CCD, empleando un láser multilínea de Ar con una longitud de onda de 514.5 nm calibrada con la banda de 459 cm^{-1} del CCl_4 .

Los espectros IR y Raman del compuesto **I** se muestran en las Figuras 4.19 a 4.20. En las Figuras 4.21 y 4.22 se muestra el espectro IR y Raman del compuesto **II**. Los análisis vibracionales se realizaron comparando los espectros experimentales IR y Raman con los reportados en la literatura y obtenidos a partir de cálculos a nivel MP2 en la base 6-311++G(d,p) realizados en la geometría molecular optimizada, al mismo nivel, para la molécula aislada. Para evitar efectos de anarmonicidad y de aproximación de los cálculos [45] que provocan valores de frecuencia calculados mayores que los experimentales, las frecuencias calculadas fueron corregidas por el factor 0.9483 propuesto por Scott & Radom [46]. La

inclusión de este factor nos permite obtener valores de las frecuencias más realistas y un mejor acuerdo entre los valores calculados y experimentales.

4.4.1 Compuesto *Trans*-1,4-dicarboxamidaciclohexano (I)

Aunque la molécula estrictamente no tiene centro de simetría, la desviación respecto de la conformación centrosimétrica es muy pequeña, como se puede apreciar de las intensidades relativas de las bandas en los espectros IR y Raman. La molécula presenta 72 modos de vibración normales, la mayoría de ellos activos ya sea en los espectros IR o Raman. Una lista completa de las longitudes de onda experimental de las bandas IR y Raman, junto con las asignaciones tentativas, se presentan en la Tabla E10 del Apéndice E.

La molécula presenta cuatro modos de vibración asociados a los dos grupos NH₂. Dos de ellos, activos en IR, asignados a los modos antisimétricos $\nu_{as}(\text{NH}_2)$ (en fase) y simétricos $\nu_s(\text{NH}_2)$ (fuera de fase) se observan a 3345 y 3170 cm⁻¹ respectivamente, como bandas anchas del espectro FT-IR. Una comparación de estas bandas con las correspondientes calculadas para molécula libre, 3560 y 3424 cm⁻¹, muestra que en el estado sólido las frecuencias se encuentran desplazadas hacia el rojo en el espectro IR, indicando que las carboxamidas se encuentran involucradas en fuertes interacciones PH N-H...O. En esta región el espectro Raman presenta dos bandas de baja intensidad asignadas a los otros dos modos de vibración, es decir, $\nu_{as}(\text{NH}_2)$ (fuera de fase) y $\nu_s(\text{NH}_2)$ (en fase), a aproximadamente 3336 y 3147 cm⁻¹, respectivamente.

Se observan ocho bandas comprendidas entre 2958 y 2901 cm⁻¹, cuatro de ellas en el espectro IR y las otras cuatro en el espectro Raman. Estas bandas coinciden con las calculadas en el rango de frecuencias 2966–2902 cm⁻¹ para molécula libre y pueden ser caracterizadas como modos de estiramientos $\nu(\text{CH}_2)$.

La banda observada alrededor de 2860 cm⁻¹ próxima a las frecuencias calculadas de 2894 y 2893 cm⁻¹ puede ser asociada a los modos de estiramiento $\nu(\text{CH})$ en fase (activos en Raman) y fuera de fase (activos en IR) correspondiente a las vibraciones de los enlaces C-H de los C sustituidos del ciclohexano. Estos valores son aproximadamente 30 cm⁻¹ mayores que los encontrados experimentalmente y podrían considerarse como evidencia de que las frecuencias de las bandas asociadas se encuentran desplazadas hacia el rojo. De donde se desprende, de acuerdo con los resultados del análisis cristalográfico, que los grupos C-H asociados a los C sustituidos podrían estar involucrados en interacciones PH C-H...O débiles con el O del carbonilo de una molécula vecina.

La banda del espectro FT-IR que aparece en 1689 cm⁻¹, un pequeño pico en forma de hombro ubicado en 1644 cm⁻¹ y las bandas observadas en el espectro Raman a 1678 y 1647 cm⁻¹, coinciden con las frecuencias calculadas para ambos modos de estiramiento $\nu(\text{C=O})$ en 1679 cm⁻¹ y la de los modos tijera $\delta(\text{NH}_2)$ en fase 1546 cm⁻¹ y fuera de fase 1545 cm⁻¹ y pueden ser asociadas a estos modos de vibración. Las frecuencias de los modos de vibración tijera NH₂

se encuentran claramente desplazados hacia el azul (aproximadamente 100 cm^{-1}). Cuando las amidas participan en interacciones fuertes, se sabe que las frecuencias de las bandas asociadas al modo tijera del grupo NH_2 generalmente aumentan con la magnitud de la interacción $\text{PH N-H}\cdots\text{O=C}$ [47], disminuyendo así la diferencia entre sus valores con respecto a las bandas de estiramiento del C=O . De donde se concluye que los espectros IR y Raman del sólido presentan una clara evidencia de fuertes interacciones PH formadas por ese grupo.

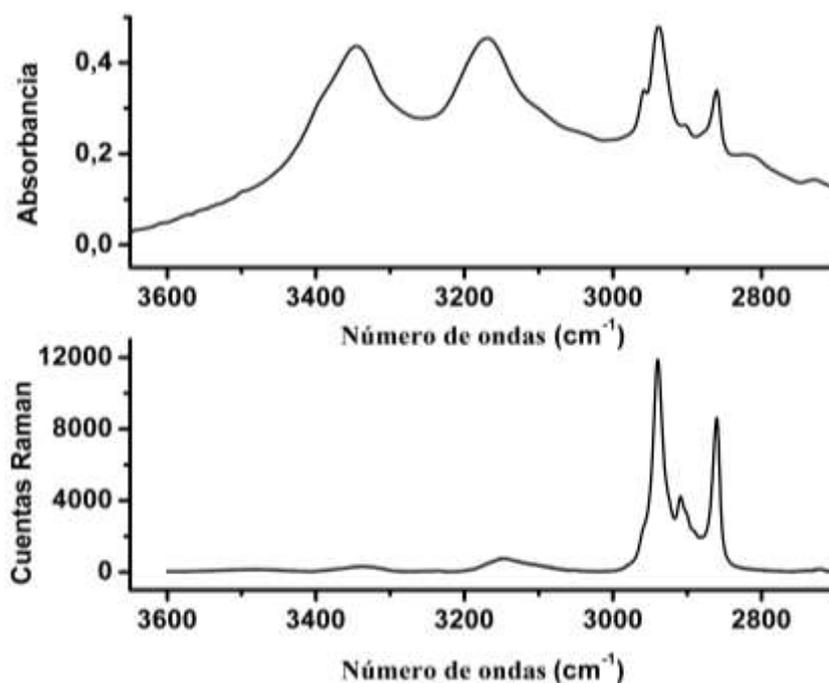


Figura 4.19: Espectros FT-IR (Arriba) y Raman (Abajo) experimentales del compuesto **I** en el rango de $3600\text{--}2700\text{ cm}^{-1}$.

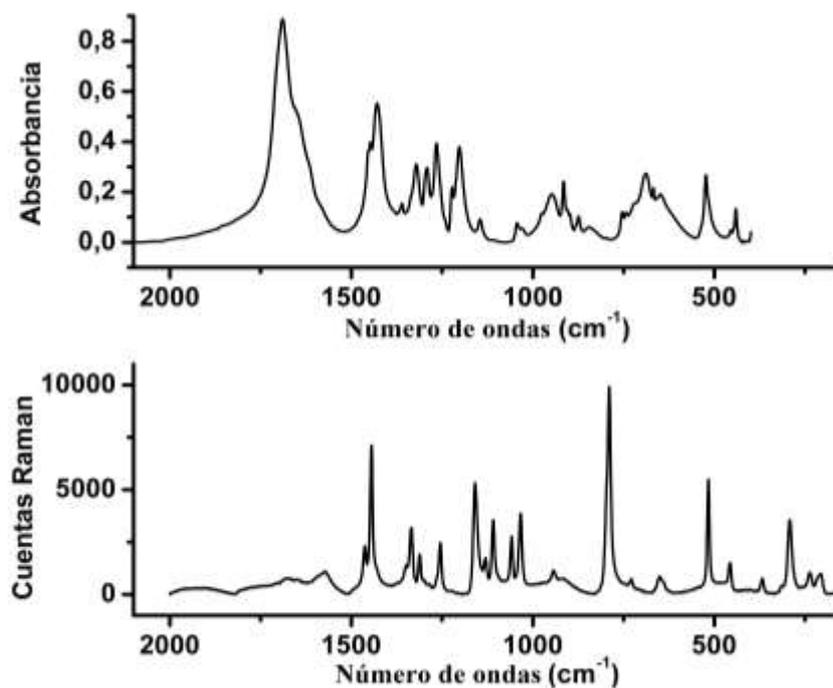


Figura 4.20: Espectros FT-IR (Arriba) y Raman (Abajo) experimentales del compuesto **I** en el rango de $2000\text{--}150\text{ cm}^{-1}$.

4.4.2 Compuesto *Trans*-1,4-dibromo-1,4-dicarboxamidaciclohexano (II)

Los espectros IR y Raman experimental del compuesto **II** se muestran en las Figuras 4.21 y 4.22. La molécula presenta 72 modos de vibración normales, en la Tabla E11 del Apéndice E se presenta una lista completa de las frecuencias experimentales IR, junto con una asignación tentativa basada en las frecuencias calculadas para la molécula libre.

Modos $\nu(\text{NH}_2)$ (grupos carboxamida)

Como se viera anteriormente la amida en estado sólido tiene dos bandas características en IR en el rango de $3475\text{-}3350\text{ cm}^{-1}$ y $3385\text{-}3180\text{ cm}^{-1}$ asociadas con los modos de estiramiento antisimétrico $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$ en fase y simétrico $\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$ fuera de fase de la amina, respectivamente [47]. En estos rangos en el espectro IR de **II** se observan seis bandas en 3411, 3365, 3328, 3309, 3251 y 3192 cm^{-1} en vez de las dos correspondiente a los modos de estiramiento $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$ y $\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$, observados en **I**. Las cuatro primeras bandas son próximas a la banda en 3546 cm^{-1} , calculada para molécula libre optimizada, asociada al estiramiento antisimétrico $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$ en fase, mientras que las dos últimas pueden asignarse a la banda calculada de 3418 cm^{-1} correspondiente al modo de estiramiento simétrico $\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$ fuera de fase.

El desdoblamiento de los modos de estiramiento antisimétricos $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$ en cuatro bandas y no en dos, como se podría esperar del análisis cristalográfico donde se concluyó que el sistema **II** cristaliza con dos moléculas independientes localizadas sobre dos centros de inversión diferentes, podría ser consecuencia de la pérdida local del centro de simetría. Es decir, el rompimiento de esta simetría local originaría que el sistema cristalice con cuatro grupos aminas (NH_2) independientes y no con dos, originando cuatro modos $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$ activos en IR.

Por otro lado, de la comparación de los espectros IR de **I** y **II** se puede concluir que las frecuencias $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$ y $\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$ en **I** se encuentran desplazadas hacia el rojo respecto de **II**, indicando que las carboxamidas en **II** se encuentran involucradas en interacciones $\text{PH N-H}\cdots\text{O}$ de menor intensidad que en **I**.

Modos $\nu(\text{CH}_2)$ (grupos metilenos del anillo)

En el rango de frecuencias entre $2840\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ correspondiente a los modos de estiramiento $\nu(\text{C-H})$ de los alcanos se observan 8 bandas débiles 2978, 2962, 2941, 2922, 2900, 2880, 2852 y 2840 cm^{-1} que pueden ser asociadas a los modos $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$ en fase y $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$ fuera de fase de los metilenos del anillo. Las 4 bandas de mayor frecuencias son próximas al valor teórico 2989 cm^{-1} asociado al modo de estiramiento antisimétrico $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$ mientras que las 4 bandas restantes son próximas al valor teórico 2971 cm^{-1} asociado al modo de estiramiento simétrico $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$ calculados para la molécula libre optimizada. El desdoblamiento de los modos de estiramiento de los metilenos en 4 bandas respecto del esperado para molécula libre, es un fuerte indicio adicional que sugiere una pérdida del centro de inversión a nivel local de

cada una de las moléculas independientes. Por otro lado, en este rango de frecuencias, el IR de **I** se encuentra dominado por dos bandas anchas. La reducción en el número junto con el ensanchamiento de ellas respecto de **II** sugiere que en **I** las moléculas se encuentran más ordenadas a nivel local. Es decir, se puede pensar que en **I** las ocho bandas observadas en **II** se hayan fusionadas principalmente en dos bandas como consecuencia de la mayor simetría de la molécula (mayor homogeneidad en el entorno de los grupos metilenos). Si bien es posible identificar la posición de las bandas $\nu(\text{CH}_2)$ en **I** y **II**, no es posible estimar de manera confiable las diferencias en la posición, debido a que el menor número y mayor ensanchamiento de las bandas en **I** sugiere que estas han sido originadas por superposición de algunos modos $\nu(\text{CH}_2)$.

Modos $\nu(\text{C}=\text{O})$ (carbonilo) y $\delta(\text{NH}_2)$ (amina)

Las bandas del espectro FT-IR en 1666 y 1612 cm^{-1} son próximas a la banda teórica 1673 cm^{-1} asociada al modo de estiramiento $\nu(\text{C}=\text{O})$ del carbonilo. Además, un pequeño hombro de la banda en 1612 cm^{-1} , que se observa en 1600 cm^{-1} , puede atribuirse a la pérdida de simetría local la cual provoca que los carbonilos vibren en un entorno cristalino levemente diferente. Comparada con **I** la banda $\nu(\text{C}=\text{O})$ se desplaza hacia el rojo en 23 cm^{-1} .

En el rango entre 1300 y 1500 cm^{-1} aparece una banda muy ancha centrada en 1385 cm^{-1} junto con siete bandas pequeñas en forma de hombro localizadas en 1471, 1442, 1435, 1423, 1367, 1353 y 1325 cm^{-1} . Estas bandas son próximas a la banda calculada en 1532 cm^{-1} asociada al modo de vibración tijera del amino $\delta(\text{NH}_2)$. El hecho que el modo tijera pueda desdoblarse en 8 modos y no en 4 puede ser explicado teniendo en cuenta que en el estado cristalino la pérdida de un centro de inversión necesariamente implica la pérdida de otro elemento de simetría (eje tornillo o plano de deslizamiento) por lo que el número de moléculas independientes localmente serían cuatro y no dos (como se esperaría de los datos cristalográficos obtenidos a partir de rayos X, los cuales resultan de la simetría cristalina de largo alcance), resultando en ocho grupos NH_2 localmente independientes. En esta región en el espectro IR de **I** se observa una banda intensa y ancha centrada en 1427 cm^{-1} seguida de dos bandas pequeñas que aparecen como un hombro en 1447 y 1455 cm^{-1} . Por lo que la banda ancha en **II** se encuentra desplazada en 42 cm^{-1} hacia el lado de menor número de onda, respecto de la correspondiente banda ancha observada en **I**. Este corrimiento hacia el rojo, de la principal banda asociada al modo tijera de NH_2 , sugiere que en **II** las interacciones formadas por el grupo amida con su entorno, son más débiles que en **I** [47]. En la Figura 4.23 se representan los modos normales de vibración, calculadas mediante Gaussian a nivel de teoría MP2/6-311++G(d,p), para **II**.

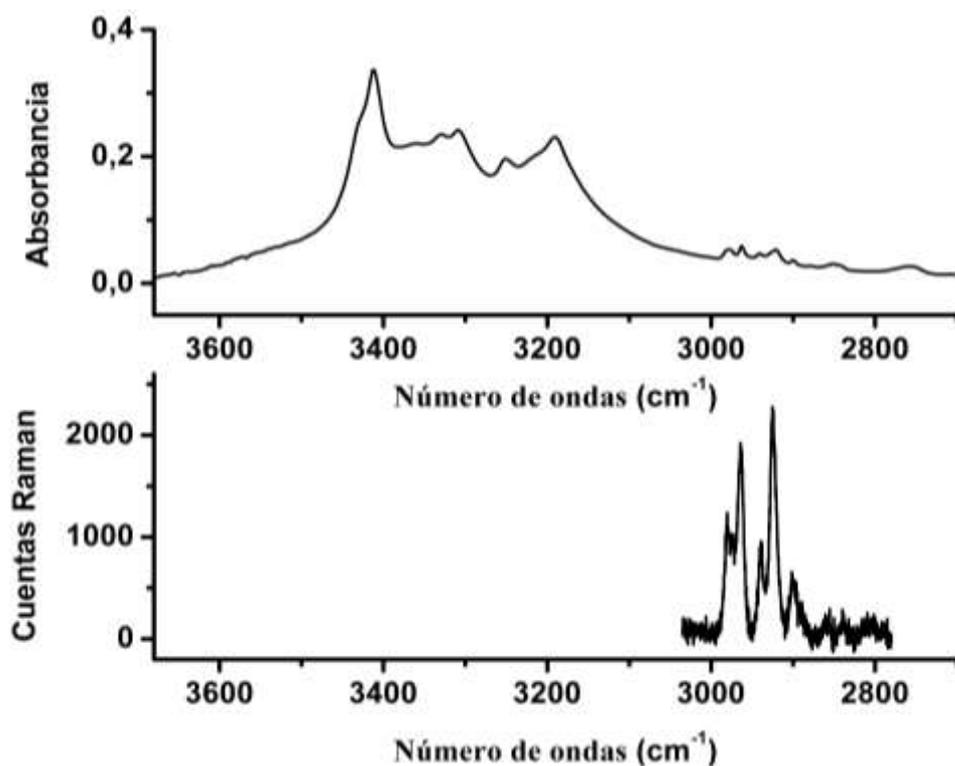


Figura 4.21: Espectros FT-IR (Arriba) y Raman (Abajo) experimentales del compuesto **II** en el rango de 3650–2700 cm^{-1} .

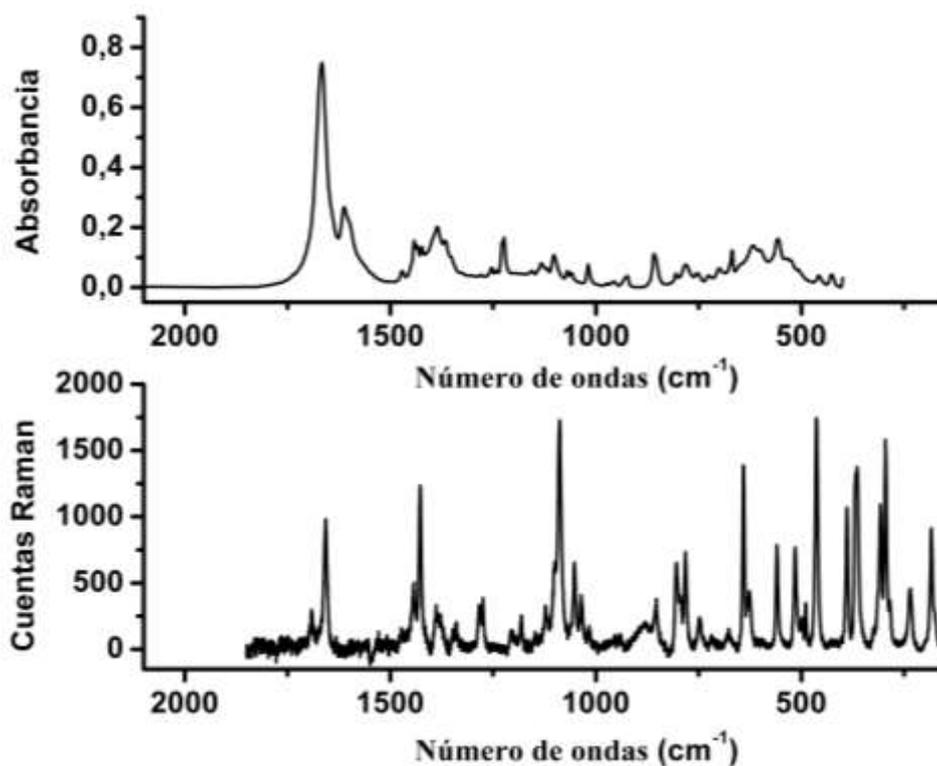


Figura 4.22: Espectros FT-IR (Arriba) y Raman (Abajo) experimentales del compuesto **II** en el rango de 2000–150 cm^{-1} .

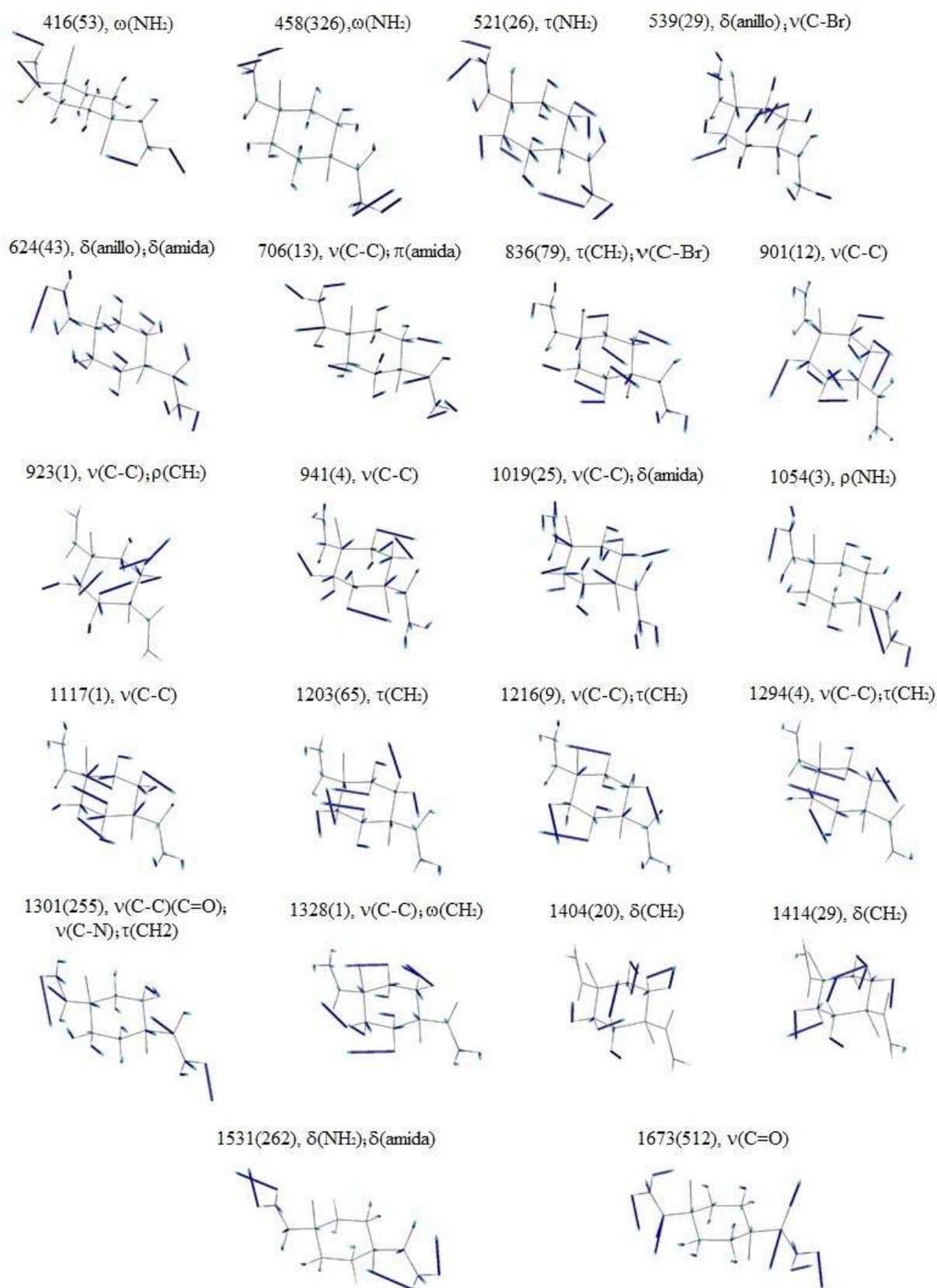


Figura 4.23: Modos normales de vibración del compuesto II. Las frecuencias fueron calculadas mediante Gaussian a nivel de teoría MP2/6-311++G(d,p). Las frecuencias calculadas fueron corregidas por el factor 0.9483 propuesto por Scott & Radom [46]. ν : estiramiento, δ : tijera o deformación en el plano, ω : aleteo, ρ : balanceo, π : deformación fuera del plano, τ : torsión.

4.5 Obtención y Análisis de curvas DSC de los Compuestos

I y II

Los experimentos de DSC fueron realizados en el calorímetro del Departamento de Física e Instituto de Física de la Plata, IFLP (CCT La Plata - CONICET), Facultad de Ciencias Exactas (FCE), Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Las curvas de DSC, se realizaron empleando un detector tipo DSC-50, con una celda de tipo Aluminio cerrado, en atmosfera de Nitrógeno con un flujo de gas de 20.0 ml/min, las medidas se realizaron a una velocidad de 5 °C/min. En el caso del compuesto **I** se tomó una muestra de 10.57 mg y se midió hasta la temperatura de 400 °C, en el caso del compuesto **II** se tomó una muestra de 7.16 mg y se midió hasta la temperatura de 270 °C.

La línea de color azul de la Figura 4.24, representa la curva DSC para el compuesto **I**, en el cual se puede observar un pico endotérmico localizado en 294.2 °C, el cual corresponde al punto de fusión del compuesto. La línea de color negro de la Figura 4.24, muestra la curva DSC para el caso del compuesto **II**, en el cual se observa un pico endotérmico en 207.4 °C el cual corresponde al punto de fusión del compuesto, seguido a este pico se observa un pico exotérmico en 218.0 °C, el cual podría ser asociado a la oxidación de la muestra, mientras que los picos que aparecen en el rango de temperaturas de 233.4 - 269.8 °C pueden ser asociados a la degradación de la muestra.

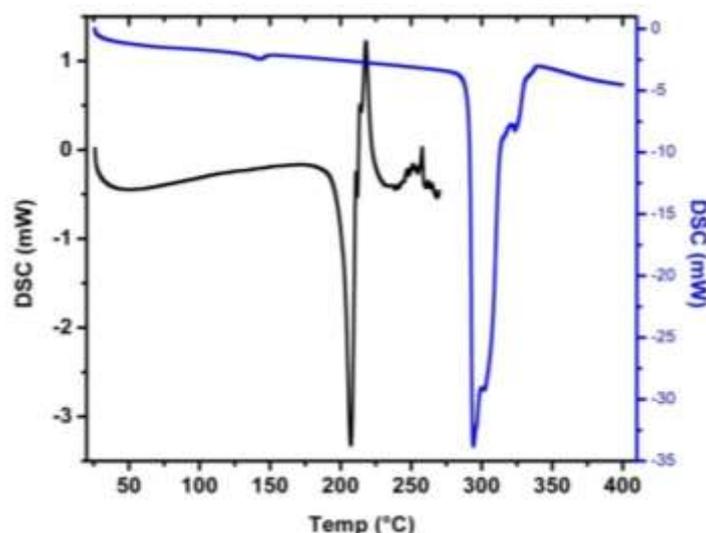


Figura 4.24: Gráfica de DSC. Línea de color azul: compuesto **I**. Línea de color negro: compuesto **II**. Los picos endotérmicos corresponden a los respectivos puntos de fusión.

Al analizar los valores obtenidos de los puntos de fusión de los compuestos **I** (294.2 °C) y **II** (207.4 °C), se observan que son mayores al valor del punto de fusión del ciclohexano sin sustituir, 6.7 °C [48], debido a que los compuestos **I** y **II** son estabilizados por la presencia de interacciones intermoleculares formado por los sustituyentes, tal como se observó mediante el análisis de difracción de rayos X. Por otro lado, en el compuesto **II** se ha visto que el Br forma

interacciones intermoleculares C–H···Br y C–Br···Br (distancia, $d_{(\text{Br}\cdots\text{Br})}$, un poco más larga que la suma de los rvdW), ver Tabla 4.4, cuya presencia distorsiona la formación del anillo cíclico $R_2^2(8)$ y debilita las interacciones fuertes N–H···O, lo que ocasiona que el p.f. del compuesto **II** sea menor al de **I**.

4.6 Análisis Estructural por Difracción de Rayos X de los Compuestos **III** y **IV**

4.6.1 Compuesto *Trans*-1,4-dicarboximetilciclohexano (**III**)

A diferencia de la carboxamida, el carboximeto posee un H adicional proveniente del metoxi. Esto le confiere al carboximeto mayor versatilidad para establecer PH débiles con él mismo (por medio de contactos C–H···O) o con otros grupos. Por otro lado, como el metoxi corresponde a un donador de H muy débil, no sería esperable, a priori, que forme con él mismo contactos que den como resultado motivos estructurales característicos. Sin embargo, cuando el metoxi se encuentre en presencia de residuos que no poseen donores de H fuertes como en el caso presente, es esperable, que la probabilidad de interactuar con él mismo aumente, dando lugar a motivos estructurales novedosos. Los PHs débiles corresponden a interacciones con energías menores a 5 kcal/mol y presentan poca variación con la dirección del enlace (el potencial de interacción electrostático varía muy poco con el ángulo X–H···Y). Debido a esto, una característica fundamental de este tipo de interacciones es que no presentan propiedades direccionales tan pronunciadas como los llamados PHs fuertes o convencionales (O–H···O y N–H···O), ver Capítulo 2. Como consecuencia, Desiraju [49,50] ha observado que estas interacciones presentan en el estado cristalino geometrías variables, fácilmente deformables por otras fuerzas intermoleculares. Motivo por el cual no es raro encontrar distancias H···O tan grandes como 3 Å y ángulos en el H (X–H···Y) que se apartan fuertemente de 180°. No obstante, se sabe que bajo ciertas circunstancias es posible que el efecto de estas interacciones débiles en el empaquetamiento molecular no sea despreciable [51].

Recientemente la IUPAC [52,53] ha recomendado una evaluación de las posibles interacciones PH sobre la base de varios criterios teóricos y experimentales, no tan excluyentes como el criterio histórico basado en la suma de los rvdW. Por otro lado, como han señalado Joseph *et al.* [54] "los verdaderos PH se contraen y se vuelven más lineales a medida que la temperatura baja", por lo que el análisis de cómo varían con la temperatura es esencial para revelar el carácter atractivo de estas interacciones.

Por este motivo en el sistema **III** se ha determinado la estructura cristalina a 297K (temperatura ambiente, TA) y a 120K. En la Figura 4.25 se muestra un diagrama ORTEP de la

molécula con los rótulos empleados e interacciones que la molécula establece con su entorno (indicadas en líneas discontinuas).

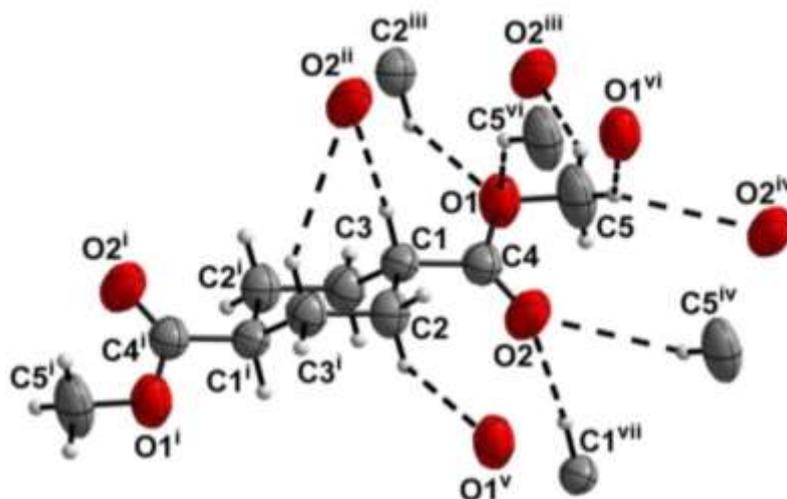


Figura 4.25: Diagrama ORTEP [15] de la molécula del compuesto **III**, con los elipsoides de probabilidad dibujados al 50%, los rótulos atómicos y las interacciones intermoleculares indicadas en líneas discontinuas. Operaciones de simetrías: (i) $1-x, -y, 1-z$; (ii) $1+x, y, z$; (iii) $x, 1+y, z$; (iv) $-x, 1-y, -z$; (v) $x, -1+y, z$; (vi) $1-x, 1-y, -z$; (vii) $-1+x, y, z$.

En la Tabla 4.5 se listan los parámetros de la celda unidad obtenidos en ambos casos.

Tabla 4.5: Parámetros de la celda unidad medidos a dos temperaturas diferentes.

T [K]	<i>a</i> [Å]	<i>b</i> [Å]	<i>c</i> [Å]	α (°)	β (°)	γ (°)	V [Å ³]
120	5.3178(3)	5.9974(4)	8.7742(6)	74.317(6)	74.182(6)	83.186(6)	258.91
297	5.378(1)	5.959(4)	9.095(5)	73.11(4)	75.47(3)	81.35(3)	269.032

Se observa que, a pesar de que la molécula posee donores de protones débiles, el sistema no presenta transición de fase al pasar de $T = 297$ K a $T = 120$ K. Como es esperable el volumen de la celda unidad se incrementa cuando la temperatura aumenta, compatible con un incremento del desorden térmico, siendo *c* y los ángulos de celda los parámetros que más se modifican. Por otro lado, los parámetros *a* y *c* aumentan mientras que *b* disminuye levemente cuando la temperatura aumenta. El carácter anisotrópico de la dilatación volumétrica de la celda unidad es una manifestación de las interacciones intermoleculares que la molécula forma con su entorno.

Con el fin de comparar los resultados estructurales del sistema **III** con los obtenidos en otros sistemas, en adelante se reportará solamente los parámetros estructurales medidos a temperatura ambiente. Los valores obtenidos a 120K se indican entre corchetes en el texto y en la Tabla 4.6.

El compuesto **III** cristaliza en el GE triclinico centrosimétrico $P\bar{1}$, con una molécula localizada sobre un centro de inversión con la mitad de la molécula en la unidad asimétrica y los sustituyentes carboximetilo (COOCH₃), enlazados en las posiciones simétricas 1 y 4 del ciclohexano, dispuestos ecuatorialmente tal como se muestra en la Figura 4.25.

Tal como fuera observado en los compuestos **I**, **II** y en otros ciclohexanos, simétricamente sustituidos, estudiados en estado sólido [1,55], el anillo de la estructura **III** adopta una conformación silla centrosimétrica ligeramente distorsionada, siendo los parámetros de corrugamiento del anillo [18]: $Q_T = 0.584(2)$ [0.586(1)] Å, $\theta = 0.0(2)^\circ$ y ϕ indefinido. La longitud media del enlace C–C del anillo y el ángulo endo-cíclico medio son 1.526(3) [1.5326(6)] Å y $110.7(2)^\circ$ [110.7(1)°] respectivamente; el valor medio del ángulo de torsión del anillo es $56.8(2)^\circ$ [56.8(1)°]. Se puede considerar que el incremento de la distancia de enlace endocíclica media a 120K, es consecuencia de la reducción en los parámetros térmicos atómicos como consecuencia de la reducción del desorden dinámico (vibracional) de la estructura cuando la temperatura disminuye.

El metilo se dispone con dos H ubicados en la conformación *staggered* (C4–O1–C5–H5A $\sim -60^\circ$ o H5C $\sim 60^\circ$), fuera del plano del carboximetilo, mientras que el tercero en la conformación *anti-planar* (C4–O1–C5–H5B $\sim 180^\circ$), sobre el plano del carboximetilo. Este grupo adopta la conformación *S-trans* [56] típica, algo distorsionada evidenciada por la desviación del ángulo de torsión C $^\alpha$ –C(O)–O–C [25] en 2° respecto de la conformación “*anti-planar*” esperada de 180° y una orientación del plano medio caracterizado por el ángulo de torsión C2–C1–C4=O2 igual a $25.5(3)^\circ$, ver Figura 4.25. De manera similar y debido a las razones explicadas anteriormente para el anillo de seis miembros, la longitud de todos los enlaces atómicos del carboximetilo son mayores a 120K.

Las moléculas de **III** se disponen con los carboximetilos enfrentados, en el que uno de los H de los metilos, C5–H5C, apunta hacia el par solitario de electrones sp² del O2 del carbonilo opuesto. Las distancias y ángulos del contacto C5–H5C \cdots O2^{iv} medidas a 297 y 120K (ver Tabla 4.6) son características de interacciones PH débiles. Además, la reducción observada en la distancia C5 \cdots O2^{iv} a menor temperatura es consistente con una interacción estabilizante.

Los PHs C5–H5C \cdots O2^{iv} se encuentran relacionados por un centro de inversión y forman un arreglo en forma de anillo de 10 miembros que puede describirse mediante el motivo estructural R₂²(10). A diferencia de los anillos de doble PH observados en las carboxamidas y carboxilo, el anillo R₂²(10) no es plano. Esto se debe a que el H5C, involucrado en el PH, se ubica fuera del plano del carboximetilo en la conformación “*staggered*”. La distancia entre los planos medios de los carboximetilos asociados al motivo estructural R₂²(10) es 0.82Å.

Debido a que el ciclohexano se encuentra simétricamente sustituido con dos carboximetilos relacionados por un centro de inversión, el anillo R₂²(10) de doble PH C–H \cdots O se arregla formando cadenas infinitas, descritas por el motivo C(10)[R₂²(10)], a lo largo de la dirección cristalográfica [1 $\bar{1}$ 1], que en adelante se llamarán *cadena molecular infinita* (CMI). El H5B del metilo en la conformación *anti*-periplanar (ubicado en el plano de la carboxamida) se orienta en la dirección del otro par solitario del O2 de un carbonilo ubicado en una CMI contigua y paralela (obtenida por una traslación en la dirección del eje cristalográfico

b). Los parámetros geométricos de este contacto se listan en la Tabla 4.6 y son compatibles con la existencia de un PH C5–H5B···O2ⁱⁱⁱ débil. Esta interacción da lugar a un patrón estructural extendido representado por el grafo C(5) paralelo al eje **b**. Las distancias H···O de los PHs C5–H5C···O2^{iv} [R₂²(10)] y C5–H5B···O2ⁱⁱⁱ [C(5)] listados en la Tabla 4.6 disminuyen cuando la temperatura se reduce a 120K. Además en el caso del PH C5–H5B···O2ⁱⁱⁱ [C(5)] se observa un incremento en la linealidad de la interacción. Las variaciones observadas de los parámetros geométricos, que caracterizan a estas interacciones, con la temperatura son características de PHs débiles atractivos.

Tabla 4.6: Parámetros intermoleculares (Å, °) relevantes de la estructura **III** determinados a 297K y a 120K.

Contactos	D–H	H···A	D···A	C–H···O
C1–H1···O2 ⁱⁱ	0.98	2.70 [2.67]	3.587(3) [3.538(1)]	150.9 [148.4]
C5–H5B···O2 ⁱⁱⁱ	0.96	2.80 [2.67]	3.623(4) [3.556(1)]	143.9 [154.1]
C5–H5C···O2 ^{iv}	0.96	2.77 [2.74]	3.407(3) [3.300(1)]	124.4 [117.7]
C2–H2B···O1 ^v	0.97	2.84 [2.74]	3.412(4) [3.316(2)]	112.5 [112.4]
C3 ⁱ –H3B ⁱ ···O2 ⁱⁱ	0.97	2.846 [2.732]	3.756(3) [3.644(1)]	141.1 [141.0]
C5–H5C···O1 ^{vi}	0.96	3.02 [2.91]	3.860(3) [3.751(2)]	134.6 [134.3]

Operaciones de Simetría: i) 1–x, –y, 1–z; ii) 1+x, y, z; iii) x, 1+y, z; iv) –x, 1–y, –z; v) x, –1+y, z; vi) 1–x, 1–y, –z
Entre corchetes se muestran los parámetros geométricos medidos a 120 K.

El PH C5–H5B···O2ⁱⁱⁱ posibilita que las CMI se arreglen en un plano de cadenas infinitas, mostrado en la Figura 4.26, caracterizado por los índices de Miller ($\bar{1}01$) y que en adelante se llamarán PCI (*plano de cadenas infinitas*).

Sobre estos planos las interacciones C5–H5C···O2^{iv} [R₂²(10)] y C5–H5B···O2ⁱⁱⁱ [C(5)] forman una red de PHs de segundo orden caracterizada por los grafos R₂²(20) y R₂⁴(8). Resulta notable que el motivo estructural R₂⁴(8)R₂²(10) formado por el carboximetilo sea comparable al motivo tipo cinta (ribbon) paralela (con el plano medio de los carboximetilo paralelos), observado en la carboxamida [24], aunque es de suponer que en este caso sea menos estable. Los dos metilos y los dos O del carbonilo involucrados en el anillo R₂⁴(8) por medio de los PHs C5–H5C···O2^{iv} y C5–H5B···O2ⁱⁱⁱ forman aproximadamente un paralelogramo, con la distancia C···C y O···O dirigida a lo largo de la diagonal menor y mayor respectivamente como se muestra en la Figura 4.26. Cuando la temperatura disminuye de TA a 120K, la distancia interatómica de los átomos involucrados en los PHs débiles también disminuye, lo que provoca que la diagonal del paralelogramo mayor O···O disminuya, de 5.853(4) a 5.476(2) Å, y la

menor C···C aumente, de 3.898(4) a 4.134(2) Å. Esta variación estructural provoca que el anillo $R_2^4(8)$ adopte una geometría más próxima a un cuadrado y causa que la distancia entre moléculas relacionadas por una translación paralela al eje *b* aumente (la distancia entre centroides moleculares es 5.959 Å para TA y 5.997 Å a 120K), modificaciones que afectan también a los ángulos α y β de la celda unidad (ver Tabla 4.5). Si bien el carboximetilo dispone de un tercer átomo de hidrógeno (H5A), que podría dar lugar al PH C5–H5A···O2 con otra molécula vecina, los PCI se conectan por medio del H1 enlazado al C del anillo sustituido. El grupo C1–H1 apunta en la dirección del enlace $\pi(C5=O2)$ de un carbonilo perteneciente a un PCI vecino. Nuevamente los parámetros geométricos de este contacto presentan una reducción como la observada en la distancia C1···O2ⁱⁱ cuando la temperatura disminuye, ver Tabla 4.6. Estas reducciones son características de los PH débiles. El hecho que el grupo C1–H1, en vez del C5–H5A, establezca PH entre PCI contiguos es consistente con la mayor acidez del C sustituido del ciclohexano en **III**, es decir, este C es mejor donador de protones en este compuesto.

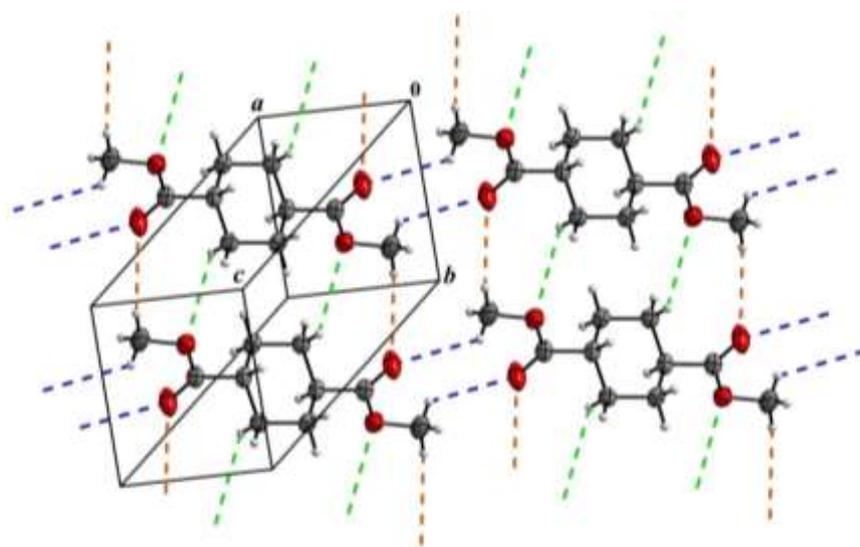


Figura 4.26: Arreglo molecular del compuesto **III** en el plano $(\bar{1}01)$. En líneas discontinuas se identifican las interacciones intermoleculares entre moléculas vecinas. Azul y naranja: PHs débiles intermoleculares entre H del metilo (H5B y H5C) y el O2 del carbonilo formando los motivos $R_2^2(10)$ y C(5), respectivamente. Verde claro: PH intermolecular entre un H enlazado axialmente a un C sin sustituir del anillo (C2) y el O1 del metoxi. Gráfica realizada mediante el programa Mercury [16].

4.6.2 Otras Interacciones Débiles

Por otra parte, el H2B enlazado axialmente al C2 del ciclohexano se orienta en la dirección del O1 de un metoxi ubicado en una CMI paralela. Los parámetros geométricos, listados en la Tabla 4.6 y mostrados en la Figura 4.26 en línea discontinua de color verde, se encuentran dentro del rango aceptado para este tipo de interacciones débiles por lo que puede asociarse a una interacción PH C2–H2B···O1^v. Este PH forma en el PCI un patrón estructural extendido de anillos $R_2^2(12)$ a lo largo del eje *b*, representado por el grafo C(5)[$R_2^2(12)$] y se muestra en línea discontinua de color verde en la Figura 4.26.

En el plano (011), mostrado en la Figura 4.27, se puede observar la interacción $C3^i-H3B^i \cdots O2^{ii}$ (línea discontinua celeste) formada entre el H3B, enlazado axialmente al C3 del ciclohexano, y el O2 de un carbonilo vecino. Esta interacción da origen a una cadena infinita del tipo C(6) o anillo $R_2^2(10)$.

Además de los contactos ya mencionados, en el plano (011), se observó un contacto más débil, $C5-H5C \cdots O1^{vi}$ (línea discontinua violeta en la Figura 4.27), establecido entre dos carboximetilos relacionados por un centro de inversión. En este contacto los enlaces O-CH₃ se disponen antiparalelamente con el H5C del metilo apuntando hacia el O1 del metoxi de una molécula vecina, originando de esta manera el motivo clasificado como $R_2^2(6)$.

En ambos casos las longitudes de los enlaces C-H fueron estandarizadas a valores obtenidos por difracción de neutrones. Para todos los contactos, las distancias H \cdots O están dentro del rango de 2.6 a 3.0 Å. Estas distancias son un poco más largas que el rango de distancias promedio reportadas por Steiner [32] para átomos donores C-H con acidez variable y O aceptores >C=O (2.22 – 2.60 Å) y C-O (2.33 – 2.64 Å), pero menores a 3 Å, valor recomendado por Desiraju *et al.* [21]

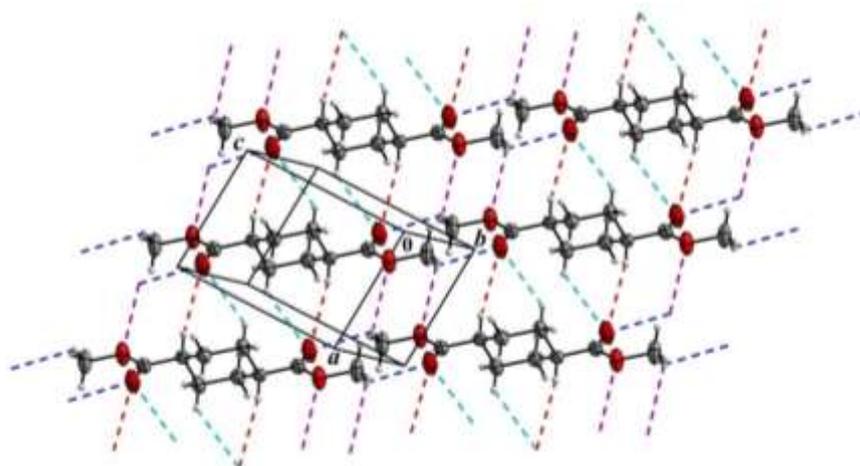


Figura 4.27: Empaquetamiento molecular del sistema **III** en el plano (011). Con líneas discontinuas se identifican los contactos cortos entre dos moléculas vecinas. Rojo y celeste: contactos entre H enlazados a C del anillo y el O del carbonilo. Violeta: contactos entre H del metilo y el O del metoxi, denominado como un motivo $R_2^2(6)$. Gráfica realizada mediante el programa Mercury [16].

4.6.3 Análisis de la Anisotropía de las Interacciones Intermoleculares basado en el Empaquetamiento Molecular

Es posible estudiar el efecto de los PHs C-H \cdots O débiles en el empaquetamiento de las moléculas, analizando la distribución de las CMI sobre el plano perpendicular al eje de las cadenas $[1\bar{1}1]$. En el sistema triclinico corresponde aproximadamente al plano de índices de Miller $(\bar{5}2\bar{1}1)$.

En la dirección perpendicular a $[1\bar{1}1]$, las CMI se arreglan formando hexágonos centrados irregulares, como se muestra en la Figura 4.28. Considerando que la forma de la sección transversal de las CMI puede aproximarse razonablemente bien por medio de una elipse, esta

disposición nos recuerda al empaquetamiento compacto de elipses. Desde el punto de vista del empaquetamiento compacto de elipses se puede encontrar dos arreglos posibles, mostrados en la Figura 4.29. En la Figura 4.29 (a) las elipses se encuentran alineadas en la dirección de su eje menor y se puede pensar que el hexágono centrado irregular resulta de un acortamiento, respecto del hexágono centrado regular resultante del empaquetamiento de esferas duras, de los dos lados paralelos al eje menor de la elipse. Por otro lado, cuando las elipses se alinean en la dirección de su eje mayor, el hexágono centrado irregular resulta del alargamiento de los lados del hexágono regular, paralelos al eje mayor, como se muestra en la Figura 4.29 (b). En la Figura 4.29 también se puede apreciar cómo, a pesar de la deformación, los dos hexágonos irregulares pueden construirse a partir de triángulos isósceles.

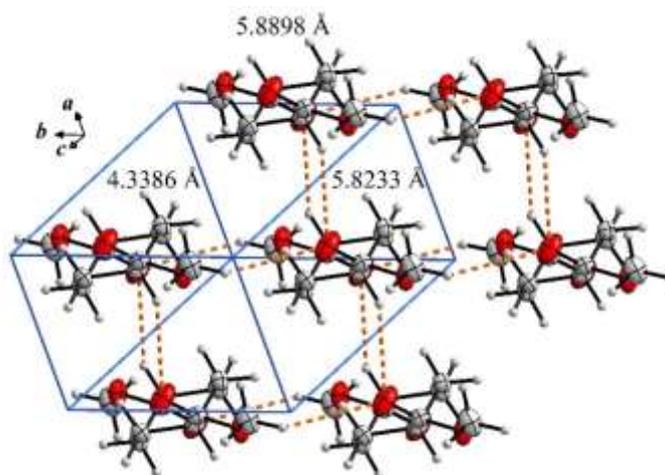


Figura 4.28: Proyección en la dirección de las CMI $[11\bar{1}]$ mostrando como se distribuyen sobre el plano perpendicular. Gráfica realizada mediante el programa Mercury [16].

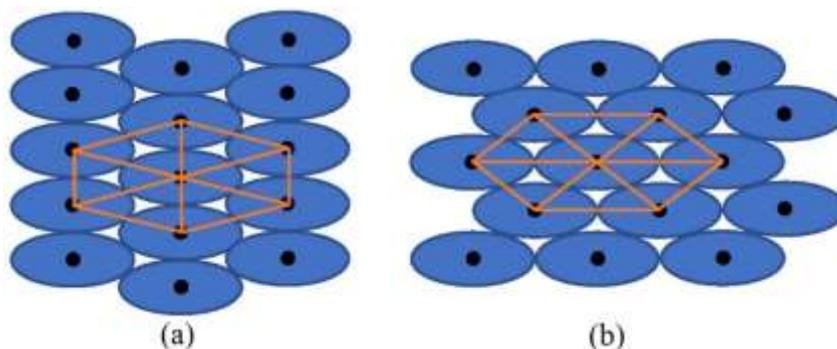


Figura 4.29: Dos formas alternativas de empaquetar elipses, las elipses se encuentran alineadas en (a) la dirección de sus ejes menores y (b) mayores. En línea naranja se muestran los hexágonos irregulares que resultan del empaquetamiento de triángulos isósceles.

Se puede pensar que la elección de una u otra forma de empaquetarse de las moléculas es el resultado de la anisotropía de las interacciones intermoleculares perpendiculares al eje de la CMI. En el primer caso [Figura 4.29 (a)] la interacción intermolecular principal se orienta en la dirección del eje menor de la elipse, mientras que en el segundo caso [Figura 4.29 (b)] lo hace en la dirección del eje mayor. En **III** se observa que, las CMI se empaquetan con sus ejes menores alineados, en forma similar a la mostrada en la Figura 4.29 (a), de donde se podría

concluir que en esta dirección debe existir una interacción apreciable. Este resultado es consistente con los valores de los parámetros intermoleculares listados en la Tabla 4.6 e indicaría que el PH C1–H1···O2ⁱⁱ corresponde a una de las interacciones intermoleculares que más contribuye a la estabilidad de la estructura cristalina de **III**.

Sin embargo, el hexágono irregular que resulta no puede construirse a partir de triángulos isósceles como en la Figura 4.29 (a), en el que los lados de mayor longitud son iguales, sino a partir de triángulos escalenos de lados 4.3386, 5.8233 y 5.8898 Å, en el que los lados de mayor longitud resultan diferentes pero próximos entre sí. Como se muestra en la Figura 4.28, el acortamiento de uno de los lados mayores del triángulo es consecuencia de que, si bien la mayor interacción PH C1–H1···O2ⁱⁱ entre cadenas ocurre a lo largo de la diagonal menor del hexágono (lado menor del triángulo isósceles), a lo largo de una de las diagonales mayores actúa la interacción PH C5–H5B···O2ⁱⁱⁱ que junto con la anterior corresponden a una de las interacciones más fuertes que se observan en **III**. Los resultados de este análisis, si bien sugieren que las interacciones isotrópicas de vdW pueden contribuir significativamente a la energía de empaquetamiento de las moléculas, no son suficientes para explicar las pequeñas desviaciones observadas respecto de la geometría esperada sobre la base únicamente de las interacciones estéricas isotrópicas, localizadas principalmente sobre los planos ($\bar{1}01$) y (0,1,1).

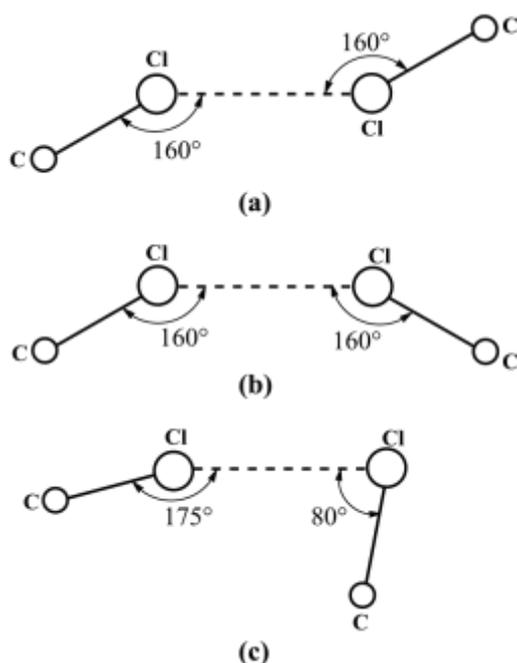
4.6.4 Compuesto *Trans*-1,4-dibromo-1,4-dicarboximetilciclohexano (IV)

Es importante recordar que cuando se abordara el estudio de PHs débiles del tipo C–H···O (con energías < 5 kcal/mol), provenientes de grupos con átomos pobremente donores de protones como los observados en el sistema **III**, se ha visto que la probabilidad que éstos tienen de formarse, y por ende de establecer motivos estructurales característicos e influir en el empaquetamiento molecular, disminuye cuando este grupo se encuentra en presencia de otros grupos donores de protones fuertes, como los O–H, N–H, etc. Sin embargo, a los efectos de la ingeniería de cristales es importante conocer si las posibilidades de que los PH débiles se manifiesten aumentan cuando se encuentran en presencia de otros grupos potencialmente capaces de contribuir con interacciones del mismo orden. Por lo que una característica importante que se debe tener en cuenta al estudiar este tipo de interacciones débiles es su persistencia, es decir la frecuencia con que el motivo estructural asociado aparece en las estructuras cristalinas, en presencia o no de otros sustituyentes con donores débiles de H. Como se discutiera en el capítulo anterior esto puede estudiarse empleando bases de datos estructurales (ver Capítulo 3).

Además, en el caso que se manifiesten ¿se puede esperar que la geometría de los PH débiles resultantes se aparte de la ideal? Este cuestionamiento surge debido a que la configuración de equilibrio molecular es el resultado de la acción de varias fuerzas (similares en magnitud) actuando simultáneamente. Por ende, un aspecto particularmente importante de estudiar es el efecto relativo de las distintas interacciones intermoleculares débiles sobre la disposición final de equilibrio que

adoptan las moléculas en una dada estructura cristalina. Para esto resulta útil realizar un estudio comparativo de unas pocas estructuras cristalinas formadas a partir de una estructura base o residuo en presencia de diferentes sustituyentes capaces de establecer interacciones no covalentes débiles con otras moléculas vecinas por medio de contactos del tipo Hal \cdots Hal, dipolo \cdots dipolo eléctrico, etc.

La influencia de los contactos Hal \cdots Hal en la estabilización de las estructuras cristalinas orgánicas se conoce desde hace mucho tiempo. Su direccionalidad y orden aparente de largo alcance, evaluado a partir de la recurrencia de motivos, incluso en los casos en que las distancias sean más grandes que la suma de los rvdW [57], han permitido su utilización como sintones supramoleculares en la ingeniería de cristales [58] y la explicación del funcionamiento de sistemas biológicos [59-60]. En un estudio temprano, Sakurai *et. al.* [61] encontraron que los contactos C–Cl \cdots Cl–C pueden formar dos tipos de patrones, ver Esquema 4.1. En uno, los ángulos de ambos C–Cl \cdots Cl son iguales y sus valores se encuentran dentro del rango de $160 \pm 10^\circ$ (conformación lineal), mientras que, en el segundo arreglo, uno de los ángulos C–Cl \cdots Cl es aproximadamente 175° , y el otro es alrededor de 80° (conformación curva), ver Capítulo 2.



Esquema 4.1: Patrones formados por las interacciones C–Cl \cdots Cl–C. a) y b) Conformación lineal. c) Conformación curva [61].

En particular en lo que sigue se realizará un estudio comparativo de las estructuras cristalinas presentadas por los sistemas **III**, el *Trans*-1,4-dibromo-1,4-dicarboximetilciclohexano (**IV**) [1], publicado por el grupo en el que se ha desarrollado esta tesis y el *Trans*-1,4-dibromo-ciclohexano (**VII**) publicado por Hassel & Hadler Vihovde [62], para analizar el efecto que los sustituyentes carboximetilo y Br poseen en la determinación de la estructura cristalina de mínima energía.

Los sistemas **IV** y **VII** cristalizan en el GE monoclinico centrosimétrico $P2_1/c$, con una molécula localizada sobre un centro de inversión (media molécula en la unidad asimétrica) con el

ciclohexano, sustituido en las posiciones simétricas 1 y 4, en la conformación silla como se muestra en la Figura 4.30. En el sistema **IV** los carboximetilo (COOCH₃) (sustituyentes más voluminosos), en forma similar al compuesto **III**, se disponen ecuatorialmente mientras los Br se ubican axialmente. Por otro lado, en el sistema **VII** los Br se enlazan ecuatorialmente al ciclohexano.

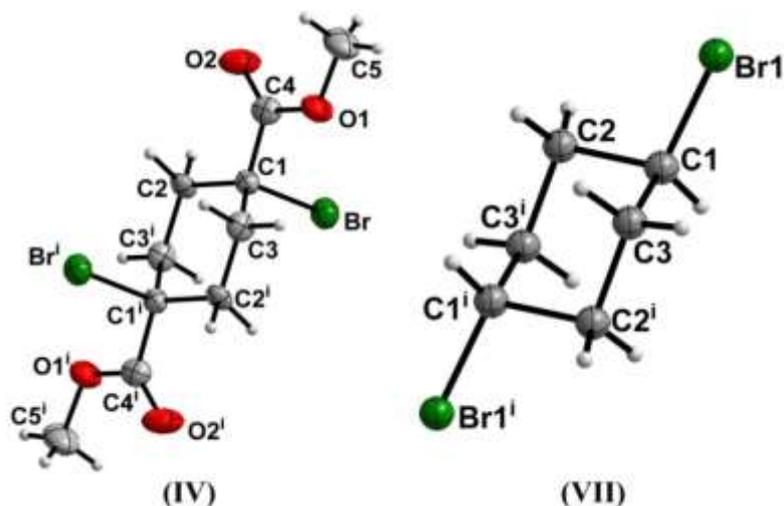


Figura 4.30: Diagramas ORTEP [15] correspondiente a las moléculas de los compuestos **IV** y **VII**, mostrando los rótulos atómicos. Los elipsoides térmicos se dibujan al 50% de probabilidad. Operación de simetría: (i: $-x, 1-y, -z$ para **IV** e $i: -x, -y, -z$ para **VII**).

En el sistema **IV** [1] las moléculas, a diferencia de en el **III**, no se disponen formando un anillo cíclico $R_2^2(10)$ de doble PH C–H \cdots O sino con su eje principal dirigido aproximadamente en la dirección del eje *c* y los carboximetilos ubicados en los planos $z = 1/4$ y $3/4$, como se muestra en la Figura 4.31. En la dirección del eje *b* los carboximetilos, relacionados por un eje tornillo doble, se empaquetan con los carbonilos (C4=O2) y metoxi (C4–O1) dispuestos aproximadamente antiparalelos entre sí, formando cadenas infinitas.

La distancia entre puntos medios de dos enlaces C4=O2 o C5–O1 consecutivos de la cadena infinita y los ángulos que cada uno de ellos forma con la línea que conecta dichos centros (que no coincide con el eje de la cadena) son 3.648(3) Å, 94.69 y 126.33°, y 3.854(4) Å, 75.64 y 86.39°, respectivamente. Considerando que el momento dipolar eléctrico asociado a los enlaces C4=O2 o C5–O1 es alrededor de 3D (estimado a partir del método de NBO a nivel B3LYP/6-311++G(d,p) desarrollado por Reed *et al.*[63-66]), se puede calcular que las energías de interacción dipolar eléctrica se encuentran comprendidas entre 2 y 3 kcal/mol. Estas energías son del orden de magnitud de la esperada para PHs débiles, sugiriendo que en **IV** la disposición final adoptada por los carboximetilos podría deberse a una interacción de tipo dipolar eléctrica entre ellos y no a interacciones PHs como los observados en **III**.

Adicionalmente uno de los enlaces del metilo, el C5–H5B, apunta aproximadamente en la dirección del par solitario sp^2 del O2^v del carbonilo perteneciente al carboximétilo relacionado por el eje doble tornillo, estableciendo el PH débil C5–H5B \cdots O2^v (ver Figura 4.31). Los

parámetros geométricos que caracterizan a esta interacción, listados en la Tabla 4.7, se encuentran dentro de los valores sugeridos por Desiraju *et al* [21] para PH débiles.

Por otro lado, los Br, enlazados axialmente a las posiciones 1 y 4 del ciclohexano apuntan en la dirección del Br relacionado por la operación de simetría (1-x, 1-y, 1-z). La distancia Br···Br, 3.757(1) Å, es próxima a la suma de los rvdW de 3.7Å y los ángulos C–Br···Br y Br···Br–C son iguales a 159.7(1)°. Estos valores se encuentran dentro de los valores aceptados para una interacción Hal···Hal lineal o Tipo I C–Br···Br–C, ver Tabla 4.7. Debido a que la molécula es simétrica, esta interacción promueve un arreglo extendido a lo largo de las direcciones [110] y $[\bar{1}10]$. Por el contrario, las moléculas en **VII** se disponen en planos de índice de Miller ($\bar{1}02$) por medio de interacciones Hal···Hal en la conformación no lineal, o Tipo II, más estable C–Br···Br–C y pueden clasificarse como interacciones PHal.

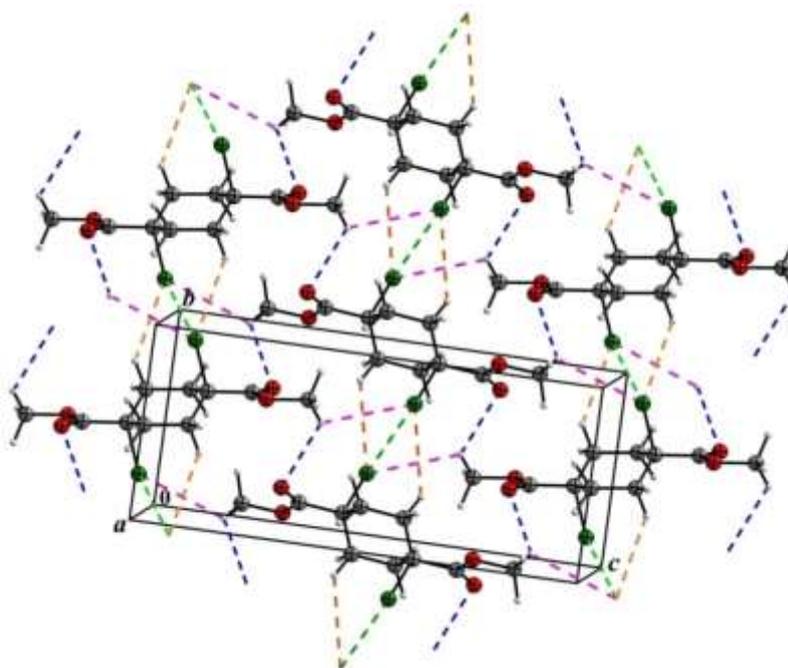


Figura 4.31: Empaquetamiento molecular del compuesto **IV**. Azul: contactos entre átomos de hidrógeno (H5B) del metilo y el O del carbonilo, motivos C(5). Anaranjado: contacto entre un átomo de hidrógeno (H3A) del ciclohexano y el Br. Lila: contacto entre el átomo de hidrógeno del metilo (H5B) y un Br. Verde: contacto entre los Br. Gráfica realizada mediante el programa Mercury [16].

Por último, en **IV**, se puede pensar que el valor de la energía de los PHs débiles, como así también las interacciones Hal···Hal (< 5 kcal/mol) son comparables al valor estimado para la interacción dipolar eléctrica entre los C4=O2 o C5–O1 por lo que se puede suponer que la disposición final adoptada por los carboximétilos resulta de la interacción competitiva entre ellas. Como consecuencia es de esperar que la geometría observada en estos contactos débiles (C5–H5B···O2, C1–Br···Br–C1 y dipolar eléctrica entre C4=O2 o C5–O1) se aparten de la geometría ideal, ver Tabla 4.7.

Estos estudios son compatibles con la idea que la competencia entre el carboximétilo y el Br se establece en dos niveles diferentes. Cuando el carboximétilo o el Br se encuentran enlazados a residuos alcanos o cicloalcanos y no hay otros grupos donores o aceptores de H

fuertes, es posible que estos interactúen entre sí formando los patrones estructurales característicos. En el caso del carboximetilo las interacciones PH C–H···O débiles forman los anillos R₂²(10) o cadenas C(5) observadas en el compuesto **III**, mientras que el Br establece las características interacciones Hal···Hal del tipo II asociada con interacciones PHal, observada en **VII**. Sin embargo, cuando ambos grupos se encuentran enlazados al mismo residuo no solo pueden competir entre ellos, como consecuencia de los efectos estéricos, impidiendo que las interacciones anteriores se manifiesten, sino que también pueden establecer interacciones atractivas entre ellos del tipo C–H···Br como en el caso del compuesto **IV**, las que resultan en una estabilización adicional de la estructura cristalina como se desprende de la observación que el p.f. de **IV**, p.f. = 149°, es mayor que el de **III**, p.f. = 69°. Por otro lado, en los sistemas **I** y **II** se ha visto que si bien el Br es capaz de formar interacciones débiles C–H···Br, su contribución no puede compensar la gran desestabilización que resulta de sus efectos estéricos que ocasionan la disminución del p.f. al pasar de **I** a **II**.

Tabla 4.7: Parámetros intermoleculares (Å, °) relevantes de la estructura **IV** [1].

Contactos	D–X	X···A	D···A	D–X···A	H···A–Y
C3–H3A···Br ⁱⁱ	1.105(7) [1.089]	3.202(5) [3.211]	3.899(5)	121.8(5) [122.0]	121.2(2) [1121.4]
C3–H3E···Br ⁱⁱⁱ	0.932(2) [1.089]	3.127(5) [3.022]	3.822(5)	132.8(5) [130.7]	99.0(2) [98.4]
C5–H5C···O1 ^{iv}	0.96(1) [1.089]	3.049(9) [2.972]	3.714(9)	127.6(7) [125.6]	140.8(3) [142.1]
C5–H5B···O2 ^v	0.96(1) [1.089]	2.850(9) [2.771]	3.532(9)	128.8(6) [126.7]	114.3(4) [112.3]
C1–Br···Br ^{vi}	2.007(5)	3.757(1)	5.682(5)	159.7(1)	159.7(1)
C5–H5A···O2 ^{vii}	0.96(1) [1.089]	2.925(8) [2.829]	3.703(9)	138.9(7) [137.2]	143.9(4) [134.6]
C5–H5C···H2A ^{viii}	0.96(1) [1.089]	2.421(9) [2.3045]	3.334(9) [3.337]	158.7(7) [157.5]	167.7(5) [168.6]

Entre corchetes se muestran los valores corregidos por difracción de neutrones.

Operaciones de Simetría: (ii) x, 1+y, z; (iii) 1-x, 1-y, -z; (iv) 1-x, -1/2+y, -1/2-z; (v) -x, 1/2+y, -1/2-z; (vi) 1-x, -y, -z; (vii) 1+x, y, z; (viii) -x, -1/2+y, -1/2-z

4.6.5 Análisis de la Superficie de Hirshfeld de **III** y **IV**

Para analizar y evaluar la contribución de cada una de las interacciones intermoleculares, detalladas en la sección anterior, a la estabilidad de la estructura cristalina en la presente sección se empleará el método de análisis de Hirshfeld. A tal fin en los compuestos **III** y **IV** se han determinado las distancias normalizadas (d_{norm}) “mapeadas” sobre la SH en el rango de colores entre -0.020 a.u. (azul) y 0.750 a.u. (rojo), y los gráficos 2D FP completos y desagregados en término de los contactos interatómico H···H, H···O, H···Br y Br···Br, según correspondiera,

calculados en el rango de distancias entre 0.8 y 2.6 Å. Como se mencionara anteriormente los FP son gráficos bidimensionales que se obtienen graficando la distancia d_e vs d_i , calculadas desde un punto de la SH al átomo externo (d_e) e interno (d_i) más cercano. El tamaño y la forma de los FP completos ilustran diferencias significativas entre los patrones de interacción intermolecular en **III** y **IV**. Por otro lado, el desglose de los FP posibilita resaltar los contactos entre pares de átomos cercanos, separando las contribuciones de diferentes tipos de interacciones, así como también calcular su contribución o frecuencia respecto de los otros contactos.

En la Figura 4.32 se muestran las d_{norm} de ambos sistemas. Las regiones de la SH en color rojo, blanco y azul representan distancias de contactos menores, iguales y mayores a la suma de los rvdW, respectivamente.

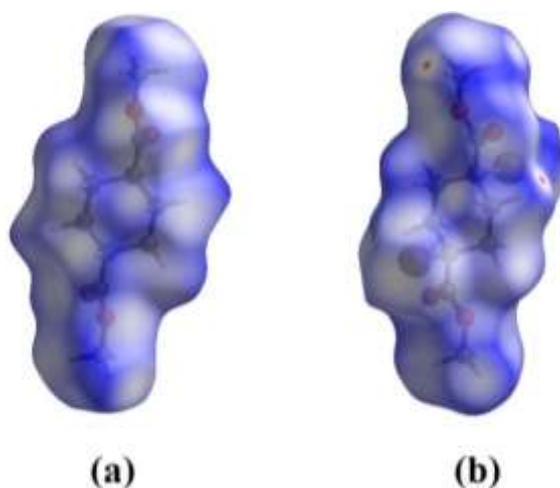


Figura 4.32: Superficie de Hirshfeld de a) compuesto **III** y b) compuesto **IV**. Gráfico realizado usando CrystalExplorer3.1 [42]

Se puede ver que en ambas figuras los gráficos d_{norm} se encuentran dominados esencialmente por regiones blancas, indicando que las moléculas interactúan débilmente con su entorno cristalino. En **III**, la región blanca alrededor del O del carbonilo abarca una superficie mayor que en **IV**. Esta observación es consistente con la idea de que el átomo de O del carbonilo en **III** participa en más interacciones intermoleculares como consecuencia de que es mejor atractor de protones que en **IV**. Por otro lado, las pequeñas y únicas manchas rojas observadas en **IV** pueden ser atribuidas a interacciones intermoleculares del tipo $H\cdots H$ entre H provenientes del anillo y del metilo. La observación de un contacto $H\cdots H$ con distancias menores a los rvdW, es un resultado curioso y podría deberse no solo a efectos intermoleculares (competencia de interacciones débiles) sino también a efectos intramoleculares como consecuencia de la polarización, que el Br enlazado al C del ciclohexano (ubicado en las posiciones 1 y 4), produce sobre el residuo y el carboximetilo. En el Capítulo 5 cuando se analice la población electrónica de la molécula con y sin Br se volverá sobre este punto.

En las Figuras 4.33 y 4.34 se muestran los gráficos 2D FP totales y descompuestos calculados con CrystalExplorer3.1 [42], para **III** y **IV**. De la comparación de los FP completos mostrados en la Figura 4.33 (a) y 4.34 (a) se desprenden importantes diferencias entre ellos, representativos de los distintos patrones de interacción intermolecular formados en estos sistemas. El FP de **III** posee un pico central corto (ubicado sobre la diagonal del gráfico) flanqueado por un par de picos mientras que el FP de **IV** (ubicado en forma similar al anterior) posee un pico central largo flanqueado por dos pares de picos. Además, el FP de **III** se extiende, a lo largo de la diagonal del gráfico, aproximadamente desde 1.2 a 2.2 Å mientras que en **IV** se extiende desde 1.0 a 2.0 Å. El FP de **III**, comparado con el de **IV**, se encuentra desplazado, a lo largo de la diagonal, hacia el lado de las distancias más largas, indicando que en la estructura cristalina de **III** queda más espacio libre entre moléculas. El hecho que las moléculas, en este sistema, se empaqueten de manera menos eficiente que en **IV** también puede ser visualizado teniendo en cuenta que el coeficiente de empaquetamiento introducido por Kitajgorodskij [67] de **III** (66.3%) es menor que el de **IV** (71.5%). La mayor desviación del empaquetamiento compacto de las moléculas de **III** comparado con **IV**, es una manifestación que en este sistema el empaquetamiento molecular es afectado por fuerzas direccionales como PHs. Por otro lado, como se mencionara anteriormente, el Br puede afectar las interacciones intermoleculares débiles a través de diferentes mecanismos. Como consecuencia del gran tamaño atómico, por sus propiedades eléctricas (atractor de protones y electrones según la dirección de acercamiento al átomo originado en la polarización de su nube electrónica en la dirección del enlace C–Br) o por los cambios que éste produce en las propiedades eléctricas del carboximetilo o del ciclohexano inducidas por el Br enlazado al mismo C que el carboximetilo. Los cambios en las propiedades eléctricas de los C del metilo y del anillo podrían promover contactos del tipo $H \cdots H$ sugeridos por Matta *et al.* [43] o PHs dihidrógenos $C^{(-\delta)}(\text{anillo})-H^{(+\delta)} \cdots H^{(+\delta')}-C^{(-\delta')}(\text{metilo})$, promovido por la diferente acidez de los grupos C–H y sugeridos por Crabtree *et al.* y varios otros investigadores [68-76]. Esto podría explicar las distancias más cortas de los contactos $H \cdots H$ observados en **IV**.

Los gráficos en las Figuras 4.33 (b) y 4.34 (b) muestran que, en ambos sistemas, la interacción más frecuente es el contacto $H \cdots H$. En **III**, contribuyen a la SH con el 64.5% mientras que en **IV** la contribución se reduce a 43.2%. Esta reducción puede ser atribuida a la presencia del Br que compite con los H para establecer contactos intermoleculares. Si bien la interacción $H \cdots H$ en **IV** es menos frecuente que en **III**, se observa que el pico central del FP es más pronunciado con una distancia mínima (d_e+d_i) \cong 2.13 Å, menor que para **III** (2.33 Å) y menor que la suma de los rvdW (2.4 Å). Este pico se asocia al contacto C(5)–H5C \cdots H2A–C(2), listado en la Tabla 4.7, y aparece como una curiosa mancha roja bien definida en el gráfico d_{norm} mostrado en la Figura 4.32 (b) del sistema **IV**.

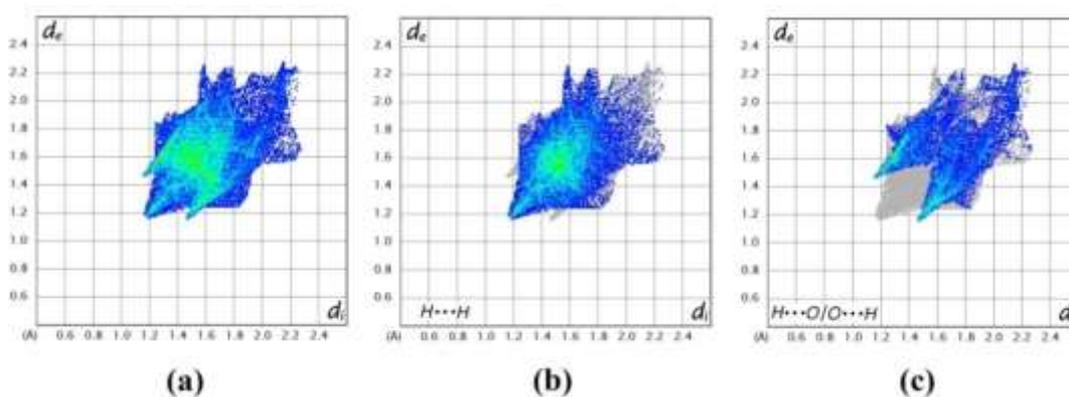


Figura 4.33: Fingerprint del compuesto **III** y su descomposición. Interacciones a) totales, b) $H \cdots H$ y c) $H \cdots O/O \cdots H$. Gráfico realizado usando CrystalExplorer3.1 [42]

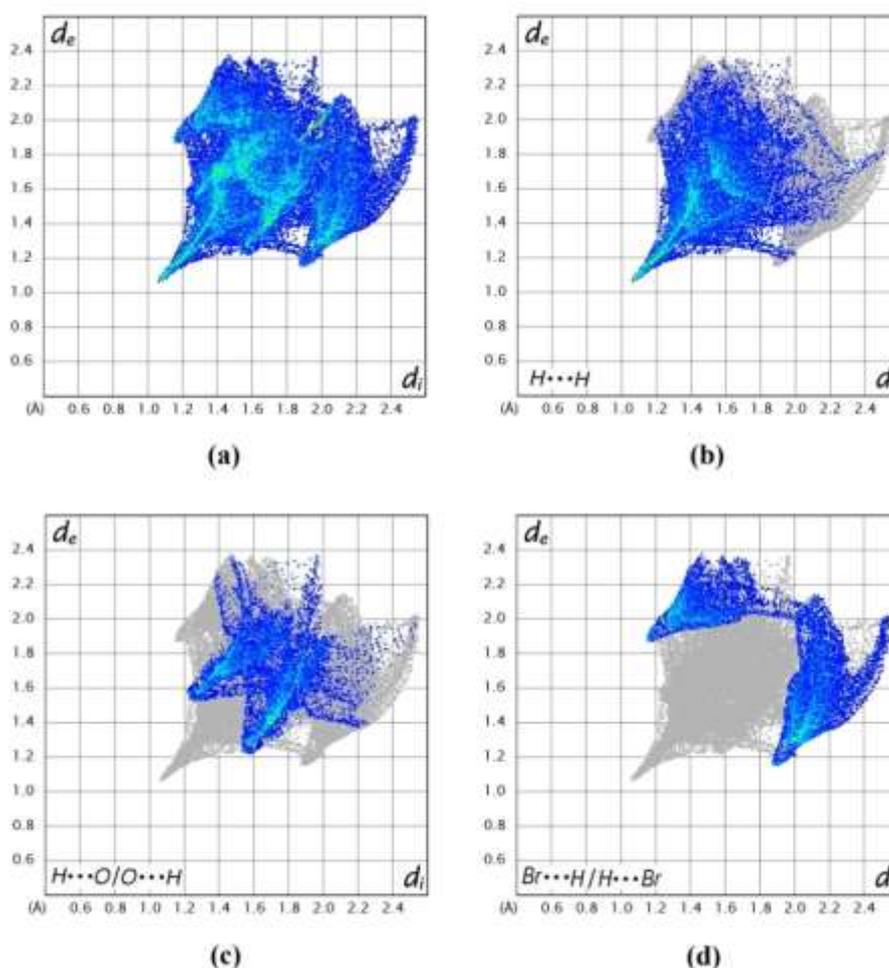


Figura 4.34: Fingerprint y su descomposición para **IV**. Interacciones a) totales, b) $H \cdots H$, c) $O \cdots H/H \cdots O$ y d) $Br \cdots H/H \cdots Br$. Gráfico realizado usando CrystalExplorer3.1 [42].

Los contactos $O \cdots H/H \cdots O$ pueden asociarse a los dos picos mostrados en los FP desglosados de las Figuras 4.33 (c) y 4.34 (c). En **III**, ellos contribuyen con un 33.3% a la SH y la distancia mínima ($d_e + d_i$) $\cong 2.60$ Å es menor que la suma de los rvdW 2.72 Å. Por otro lado, los contactos $O \cdots H/H \cdots O$ en **IV** contribuyen con un 23.8% a la SH y la distancia mínima ($d_e + d_i$) $\cong 2.8$ Å es un poco mayor que la suma de los rvdW. Esto sugiere que las interacciones $C-H \cdots O$ contribuyen menos a la estabilidad de la estructura en **IV** que en **III**. El efecto que el

Br ocasiona en las interacciones C–H···O podría ser el resultado de: a) la repulsión estérica del Br con su entorno, ocasionada por su gran tamaño, que no permite distancias H···O óptimas para que estos átomos interactúen, b) la polarización de los O del carbonilo y metoxilo que reducen: i. la densidad de electrones y por ende la capacidad de dichos O para actuar como aceptores de H o ii. por la competencia entre las interacciones débiles que el Br pueda formar con su entorno. En este sentido un aspecto importante que se desprende del FP 2D mostrado en la Figura 4.34 (d) es que, en **IV**, el Br forma contactos Br···H/H···Br con una frecuencia de 25.5%. En estos contactos el Br actúa como aceptor de H y la distancia mínima (d_e+d_i) \cong 3.02 Å es próxima a la suma de los rvdW, por lo que pueden asociarse a interacciones del tipo C–H···Br. También se observa, aunque en menor medida, contactos del tipo Br···Br con una frecuencia de 2.2 % y distancias mínimas (d_e+d_i) \cong 3.76 Å un poco mayor que la suma de los rvdW. Este resultado no permite caracterizar de manera confiable si la interacción Br···Br es del tipo Hal···Hal o de del tipo vdW por lo que aún persiste cierta duda respecto de la naturaleza de estos contactos.

De lo discutido anteriormente se puede concluir que el Br, además de establecer PHs C–H···Br, debilita los C–H···O.

4.7 Análisis de los Espectros IR y Raman del Compuesto III

Los espectros IR y Raman del compuesto **III** fueron obtenidos en el Centro de Química Inorgánica (CEQUINOR), Universidad Nacional de La Plata - CONICET. Los espectros FT-IR se han obtenido en un instrumento Nexus Nicolet equipado con un detector MCTB o DTGS, para los rangos 4000–400 y 600–50 cm^{-1} respectivamente, a temperatura ambiente y con resoluciones de 1 y 4 cm^{-1} . El compuesto sólido se midió en bolitas de KBr (rango 4000–400 cm^{-1}) y polietileno (rango 600–50 cm^{-1}). Los espectros Raman se realizaron utilizando un espectrómetro Raman Horiba-Jobin-Yvon T64000, con un microscopio confocal y detector CCD, empleando una longitud de onda de excitación de 514.5 nm de un láser multilínea de Ar. Las longitudes de onda fueron calibradas con la banda de 451 cm^{-1} de CCl_4 . Los espectros experimentales IR y Raman del compuesto **III** se muestran en las Figura 4.35 y 4.36. Los análisis vibracionales se realizaron comparando los espectros experimentales IR y Raman con los reportados en la literatura, así como con los obtenidos mediante cálculos a nivel MP2/6-311++G(d,p), partiendo de la geometría optimizada al mismo nivel, para la molécula aislada. Para evitar los efectos anarmónicos y las limitaciones de los cálculos [45] que inducen valores de frecuencias calculadas mayores que los experimentales, las frecuencias calculadas se corrigieron con el factor 0.9483 propuesto por Scott y Radom [46].

Para el caso de compuesto en solución, los espectros IR y Raman fueron medidos con un espectrofotómetro FTIR Bruker IFS-66, equipado con el módulo Raman con resolución de 4

cm^{-1} en ambos casos. Para el espectro Raman se utilizó la línea de 1064 nm de un láser de Nd-YAG. El espectro IR, del compuesto fue disuelto en una solución saturada de CCl_4 y fue medido en una celda para líquidos. El espectro Raman se midió también en la solución saturada de CCl_4 , en un tubo capilar de vidrio.

4.7.1 Compuesto *Trans*-1,4-dicarboximetilciclohexano (III)

La molécula presenta 84 modos de vibración normales activos en IR o Raman compatible con la conformación centrosimétrica de la molécula. En la Tabla E12 del Apéndice E se presenta una lista completa de las bandas IR y Raman determinadas en estado sólido y líquido en función de los números de ondas, junto con una asignación tentativa de las mismas.

Se sabe que la frecuencia de los modos de estiramiento $\nu(\text{C-H})$ de los alcanos se encuentra comprendida en el rango entre $2840 - 3000 \text{ cm}^{-1}$. En este rango se observan 8 bandas activas en IR y 8 bandas activas en Raman que pueden ser atribuidas a los modos de estiramientos de los enlaces C-H asociados a los metilos $\nu(\text{CH}_3)$ del carboximeto, y los metilenos $\nu(\text{CH}_2)$ y carbono sustituido $\nu(\text{CH})$ del ciclohexano.

Modos $\nu(\text{CH}_3)$ (grupos metilos)

Las tres bandas del espectro IR 3026.5 , 3006.4 y 2898.0 cm^{-1} en el estado sólido pueden identificarse con las dos bandas IR en 3025 , 2993 y la banda ancha en 2951 cm^{-1} observadas en el estado líquido. El espectro IR calculado para molécula libre posee bandas en 3056 , 3024 y 2936 cm^{-1} , las dos primeras asociadas a los modos de estiramiento antisimétrico $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ y la última al simétrico $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$ del grupo metilo. Debido a que la banda IR determinada en estado líquido del modo $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$ es muy ancha, porque como se verá más adelante se encuentra formada por otros modos de vibración, no es posible caracterizar de manera confiable su posición y por ende no es posible determinar su corrimiento en frecuencias cuando se la compara con los datos IR obtenidos en fase sólida. Por otro lado, las tres bandas Raman 3033 , 3009 y 2917 cm^{-1} medidas en estado sólido pueden identificarse relativamente bien con las tres bandas en 3025 , 3000 y 2910 cm^{-1} del espectro Raman en fase líquida lo que permitiría observar un pequeño corrimiento hacia el azul de alrededor de 8 cm^{-1} de los modos de vibración del metilo en estado sólido sugiriendo que este grupo participa en interacciones intermoleculares del tipo $\text{PH C-H}\cdots\text{O}$.

Modos $\nu(\text{CH}_2)$ (grupos metilenos del anillo)

Las 2 bandas IR en 2952.9 y 2940.4 cm^{-1} en el estado sólido se corresponden a la banda ancha en 2951 cm^{-1} del espectro en fase líquida, discutida anteriormente. Por otro lado, las 2 bandas IR 2848.9 y 2820.5 cm^{-1} en el estado sólido pueden asociarse a las bandas IR en 2864 y

2850 (observada como un hombro) cm^{-1} en estado líquido. El espectro IR calculado para molécula libre en este rango predice bandas en 2970, 2955, 2911 y 2899 cm^{-1} . Las dos primeras originadas en los modos de vibración de estiramiento antisimétricos $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$ y las dos últimas en los modos simétricos $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$ de los metilenos del ciclohexano. Debido a que la banda del modo antisimétricos $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$ en fase líquida es muy ancha no es posible determinar su posición de manera confiable y por ende no es posible conocer su corrimiento respecto de la fase sólida. Sin embargo, las dos bandas de los modos simétricos $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$ son claramente visible en ambos espectros IR de donde se puede estimar un corrimiento entre 15 y 30 cm^{-1} hacia el rojo, de las bandas del espectro IR del sólido respecto del espectro IR obtenido en el estado líquido. En el espectro Raman los 2 modos $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$ originan 2 bandas Raman en 2959 y 2944 cm^{-1} en fase sólida y una banda ancha en 2953 cm^{-1} en fase líquida. Por otro lado, las dos bandas $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$ del espectro Raman en 2866 y 2852 cm^{-1} en estado sólido y líquido coinciden dentro del error experimental. Sin embargo, debido a que la última banda del espectro Raman en estado líquido aparece como un hombro muy tenue no es posible determinar de manera confiable su posición. El pequeño corrimiento hacia el rojo observado en las bandas de estiramiento $\nu(\text{CH}_2)$ de los metilenos en estado sólido respecto de las correspondientes en estado líquido es consistente con las observaciones realizadas por Steiner *et al.* [77] en PH C–H \cdots O muy largos como así también con las recomendaciones realizadas por la IUPAC [52,53] y podría atribuirse a las interacciones intermoleculares débiles formadas por los metilenos.

Modos $\nu(\text{CH})$ (carbonos sustituidos del anillo)

La banda IR en 2863.7 cm^{-1} y la Raman en 2881 cm^{-1} en estado sólido son próximas a las calculadas para molécula libre en 2928 y 2930 cm^{-1} respectivamente y corresponden al modo de estiramiento del enlace C–H del carbono sustituido $\nu(\text{CH})$. En fase líquida si bien no es posible caracterizar la posición de estas bandas de manera confiable debido a la resolución del espectro, estas podrían corresponder a la pequeña banda IR en 2903 cm^{-1} y a la banda Raman observada alrededor de los 2900 cm^{-1} como un hombro. Al comparar los espectros IR y Raman en estado sólido y solución se observa que la posición de las bandas $\nu(\text{CH})$ de los espectros sólidos son las que más se desplazan hacia menores números de ondas respecto de las determinadas en fase líquida, entre 20 y 40 cm^{-1} . Este resultado es consistente con los resultados obtenidos a partir del análisis cristalográfico y los cálculos teóricos de las energías de interacción que muestran que este grupo establece los PH C–H \cdots O más fuertes con el O del carbonilo.

Modos $\nu(\text{C=O})$ (carbonilo)

La banda en 1725 cm^{-1} del espectro IR y 1722 cm^{-1} del espectro Raman en fase sólida se corresponde con la banda observada en ambos espectros IR y Raman de 1737 cm^{-1} en fase

líquida. En todos los espectros, esta banda se encuentra bien definida por lo que fue asignada inequívocamente al modo de estiramiento $\nu(\text{C}=\text{O})$ del carbonilo. El valor del número de ondas calculado para molécula libre es 1693 cm^{-1} , tanto para el modo activo en IR como Raman. El hecho que esta banda en los espectros IR y Raman en estado sólido se encuentre desplazada más de 10 cm^{-1} hacia el lado de menor número de ondas respecto de los obtenidos en solución, confirma que el O del carbonilo es el principal aceptor de H en las interacciones intermoleculares $\text{PH C-H}\cdots\text{O}$.

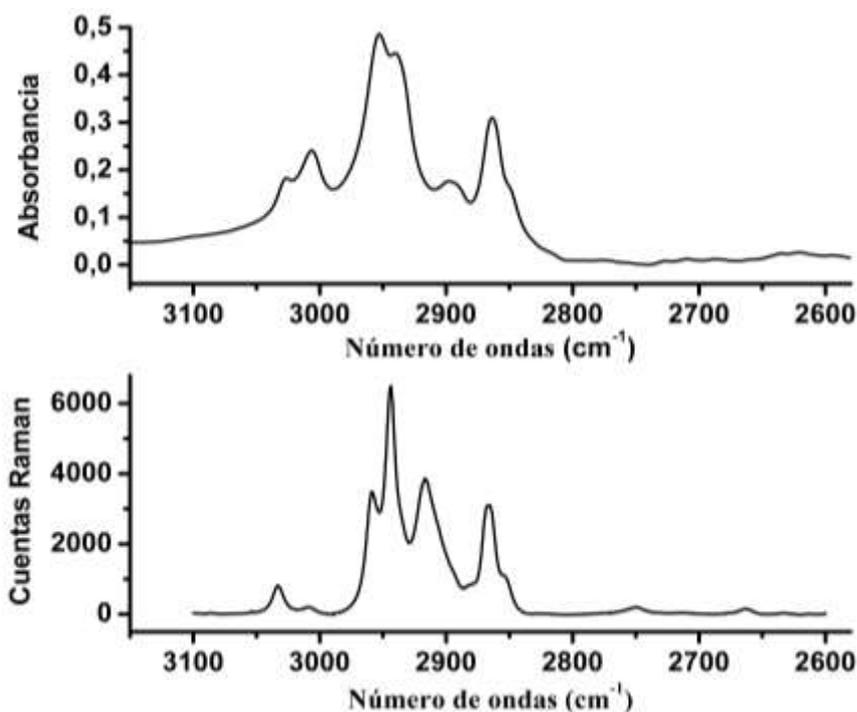


Figura 4.35: Espectros IR para el compuesto **III**, en KBr, Res = 4 cm^{-1} . a) Rango entre 50 y 600 cm^{-1} . b) Rango entre 400 y 4000 cm^{-1} .

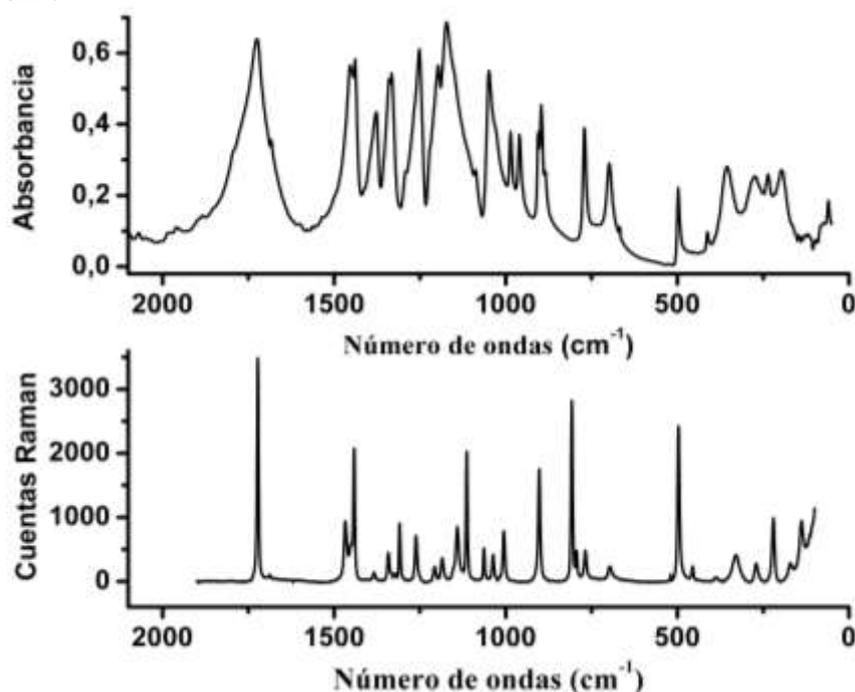


Figura 4.36: Espectros Raman para el compuesto **III**, $\lambda_{exc} = 514.5\text{ nm}$, Pot = 2W. a) Rango entre 100 y 1900 cm^{-1} . b) Rango entre 2600 y 3100 cm^{-1} .

4.8 Obtención y Análisis de la curva DSC del Compuesto III

La medida de DSC del compuesto **III** se realizó en un calorímetro tipo DSC-50, empleando una celda de Aluminio cerrada en atmosfera de Nitrógeno con un flujo de gas de 20.0 ml/min y a una velocidad de 5 °C/min. del Departamento de Física e Instituto de Física de la Plata, IFLP (CCT La Plata- CONICET), Facultad de Ciencias Exactas (FCE), Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Para el análisis se tomó una muestra de 15.90 mg y se midió hasta la temperatura de 203 °C.

La Figura 4.37 muestra la curva DSC del compuesto **III**, en el que se observan dos picos. El primer pico endotérmico aparece en 70.68 °C y corresponde al punto de fusión del compuesto. El segundo pico se encuentra a mayor temperatura en el rango de 150.7 - 192.3 °C y se asocia a la degradación de la muestra. El valor del punto de fusión del compuesto **III**, mayor al valor del punto de fusión del ciclohexano sin sustituir, 6.7 °C [48], se debe a que el compuesto **III** es estabilizado por interacciones intermoleculares débiles formadas por los grupos sustituyentes COOCH₃, tal como se observó en el análisis de DRX.

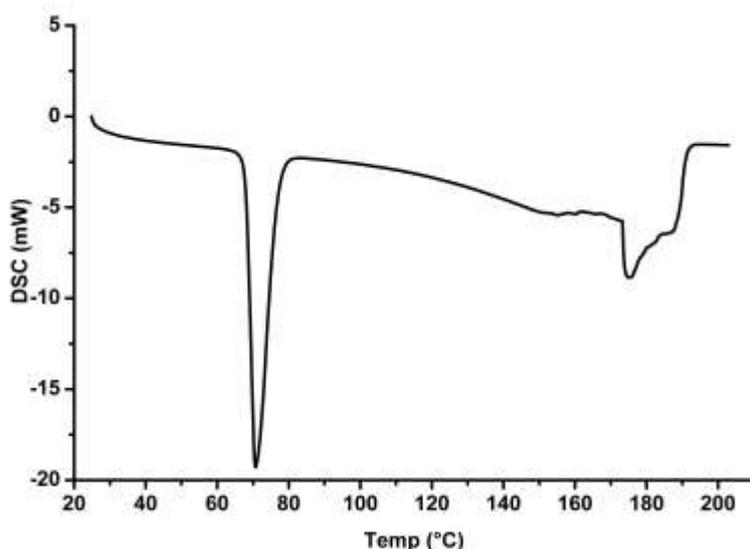


Figura 4.37: Gráfica de DSC para el compuesto **III**. El pico endotérmico corresponde al punto de fusión.

Si bien del análisis de DRX, IR y DSC se desprende que el grupo COOCH₃ forma interacciones PH C–H···O débiles, para entender mejor la naturaleza de éstas interacciones intermoleculares y determinar si son importantes en el empaquetamiento molecular, es necesario: 1) realizar un análisis de la validez estadística de la aparición de este tipo de interacciones a través de un examen minucioso de resultados cristalográficos disponibles en la base de datos CSD y 2) analizar la topología de la distribución de carga electrónica y la energía de las interacciones involucradas mediante cálculos *ab-initio*, empleando dímeros en los cuales estén presentes las interacciones analizadas en este capítulo. Por lo tanto, en los siguientes capítulos se mostrarán los resultados del análisis en la CSD y de los cálculos *ab-initio*.

Bibliografía

- [1] Echeverría, G.; Barón, M. & Punte, G. (2000). *Struct. Chem.*, **11**, 35–40.
- [2] Kuduva, S. S.; Bläser, D.; Boese, R. & Desiraju, G. R. (2001). *J. Org. Chem.*, **66**, 1621–1626.
- [3] Cobbley, R. E. & Small, R. W. H. (1972). *Acta Cryst.*, **B28**, 2893–2896.
- [4] Takamizawa, S. & Miyamoto, Y. (2014). *Angew. Chem. Int.*, 6970–6973.
- [5] Spackman, M.A. (1992). *Chem. Rev.* **92**, 1769–1797.
- [6] McKinnon, J. J.; Spackman, M.A. & Mitchell, A. S. (2004). *Acta Crystallogr.*, **B60**, 627–668.
- [7] McKinnon, J. J.; Jayatilaka, D. & Spackman, M.A. (2007). *Chem. Commun.*, 3814–3816.
- [8] Spackman, M. A. & Jayatilaka, D. (2009). *CrystEngComm.*, **11**, 19–32.
- [9] Barón, M.; de Zenobi, E. L. & Davidson, M. (1975). *J. Mol. Struct.*, **124**, 432–438.
- [10] CrysAlis CCD, C. R. (2006). *Oxford Diffraction Program name(s)*. Abingdon, England: Oxford Diffraction Ltd.
- [11] Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112–122.
- [12] Farrugia, L. J. (2012). *J. Appl. Cryst.*, **45**, 849–854.
- [13] Spek, A. L. (2009). *Acta Cryst.* **D65**, 148–155.
- [14] Nardelli, M. (1995). *J. Appl. Cryst.*, **28**, 659.
- [15] Farrugia, L. J. (1997). *J. Appl. Cryst.*, **30**, 565.
- [16] Macrae, C. F.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Shields, G. P.; Taylor, R.; Towler, M. & Van de Streek, J. (2006). *J. Appl. Cryst.*, **39**, 453–457.
- [17] Tesis doctoral de Gustavo A. Echeverría. (1997). Departamento de Física. Facultad de Ciencias Exactas. Universidad Nacional de La Plata. Argentina.
- [18] Cremer, D. & Pople, J. (1975). *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 1354–1358.
- [19] Georges Brügger, Hans-Martin Frey, Patrick Steinegger, Franziska Balmer & Samuel Leutwyler. (2011). *J. Phys. Chem.* **A115**, 9567-9578.
- [20] Bernstein, J.; Davis, R. E.; Shimon, L. & Chang, N. L. (1995). *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **34**, 1555–1573.
- [21] Desiraju, G. R. & Steiner, T. (1999). *The Weak Hydrogen Bond: In Structural Chemistry and Biology* (Vol. 9). IUCr Monographs on Crystallography, Oxford University Press/International Union of Crystallography.
- [22] Zipp, C. F.; Fernandes, M. A.; Michael, J. P. & Winks, S. (2009). *Acta Cryst.* **C65**, o553–o554.
- [23] Gatti, C.; Saunders, V. R. & Roetti, C. (1994). *J. Chem. Phys.*, **101** (12), 10686–10696.
- [24] Leiserowitz, L. & Hagler, A. T. (1983). *Proc. R. Soc. Lond.*, **A388**, 133–175.
- [25] Leiserowitz, L. (1976). *Acta Cryst.* **B32**, 775–802.
- [26] Juaresti, E. (1995). *Conformational Behavior of Six-Membered Rings: Analysis, Dynamics and Stereoelectronic Effects*. John Wiley and Sons Ltd., New York.
- [27] Kuduva, S. S.; Craig, D. C.; Nangia, A. & Desiraju, G. R. (1999). *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 1936–1944.
- [28] Sanphui, P.; Bolla, G.; Das, U.; Mukherjee, A. K. & Nangia, A. (2013). *CrystEngComm*, **15**, 34–38.
- [29] Deriraju, G. R. (1992). *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **211**, 63–14.
- [30] García-Reyes, F.; Fantoni, A. C.; Barón, M.; Romano, R. M.; Punte, G. M. & Echeverría, G. A. (2018). *Acta Cryst.*, **C74**, 1068–1078.

- [31] Steiner, T. (1995). *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1315–1319.
- [32] Steiner, T. (1998). *New J. Chem.*, 1099–1103.
- [33] Metrangolo, P. & Resnati, G. (2014). *IUCrJ.*, **1**, 5–7.
- [34] Duarte, D. J. R.; Peruchena, N. M. & Alkorta, I. (2015). *J. Phys. Chem.*, **A119**, 3746–3752.
- [35] Vijaya Pandiyan, B.; Deepa, P. & Kolandaivel, P. (2016). *Molecular Physics*, 3629–3642.
- [36] Vijaya Pandiyan, B.; Deepa, P. & Kolandaivel, P. (2016). *RSC Adv.*, **6**, 66870–66878.
- [37] Dey, D.; Bhandary, S.; Sirohiwal, A.; Hathwar, V. R. & Chopra, D. (2016). *Chem. Commun.*, **52**, 7225–7228.
- [38] Safin, D. A.; Babashkina, M. G.; Robeyns, K. & García, Y. (2016). *RSC Adv.*, **6**, 53669–53678.
- [39] Kumar Mondal, P.; Shukla, R.; Biswas, S. & Chopra, D. (2018). *Acta Cryst.*, **B74**, 574–591.
- [40] Niyas, M. A.; Ramakrishnan, R.; Vijay, V.; Sebastian, E. & Hariharan, M. (2019). *J. Am. Chem. Soc.*, **141**, 4536–4540.
- [41] Bader, R. F. (1990). *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*. Clarendon Press. Oxford Science Publications: Oxford.
- [42] Wolff, S.K.; Grimwood, D.J.; McKinnon, J. J.; Turner, M. J.; Jayatilaka, D. & Spackman, M. A. (2013). *CrystalExplorer3.1*. University of Western Australia.
- [43] Matta, C. F. & Boyd, R. J. (2007). *The Quantum Theory of Atoms in Molecules. From Solid State to DNA and Drug Design Foreword by Axel Becke*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Weinheim.
- [44] Dunitz, J. D. & Gavezzotti, A. (2005). *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 1766–1787.
- [45] Jensen, F. (2007). *In Introduction to Computational Chemistry*, 2nd ed. London: John Wiley & Sons Ltd.
- [46] Scott, A. P. & Radom, L. (1996). *J. Phys. Chem.*, **100**, 16502–16513.
- [47] Lin-Vien, D., Colthup, N. B., Fateley, W. G. & Grasselli, J. G. (1991). *In The Handbook of Infrared and Raman Characteristic Frequencies of Organic Molecules*. London: Academic Press Ltd.
- [48] Robert A. Ruehrwein & Hugh M. Huffman (1943). *J. Am. Chem. Soc.*, **65 (8)**, 1620–1625.
- [49] Desiraju, G. R. (1991). *Acc. Chem. Res.*, **24**, 290–296.
- [50] Desiraju, G. R. (1996). *Acc. Chem. Res.*, **29**, 441–449.
- [51] Wood, P. A.; Allen, F. H. & Pidcock, E. (2009). *Cryst. Eng. Comm.*, **11**, 1563–1571.
- [52] Arunan, E.; Desiraju, G. R.; Klein, R. A.; Sadlej, J.; Scheiner, S.; Alkorta, I.; Clary, D. C.; Crabtree, R. H.; Dannenberg, J. J.; Hobza, P.; Kjaergaard, H. G.; Legon, A. C.; Mennucci, B. & Nesbitt, D. J. (2011). *Pure Appl. Chem.*, **83**, 1619–1636.
- [53] Arunan, E.; Desiraju, G. R.; Klein, R. A.; Sadlej, J.; Scheiner, S.; Alkorta, I.; Clary, D. C.; Crabtree, R. H.; Dannenberg, J. J.; Hobza, P.; Kjaergaard, H. G.; Legon, A. C.; Mennucci, B. & Nesbitt, D. J. (2011). *Pure Appl. Chem.*, **83**, 1637–1641.
- [54] Joseph, S.; Sathiskumar, R.; Mahapatra, S. & Desiraju, G. R. (2011). *Acta Cryst.*, **B67**, 525–534.
- [55] Echeverría, G.; Goeta, A.; Barón, M. & Punte, G. (2003). *Acta Cryst.*, **E59**, o959–o961.
- [56] Schweizer, W. B. (1994). *Conformational Analysis in Structure Correlation*. (H. Burgui, & J. Dunitz, Edits.) New York: VCH Weinheim.
- [57] Desiraju, G. R. (1989). *Crystal Engineering*; Elsevier Science Publishers B. V.: Amsterdam.
- [58] Desiraju, G. R. (1997). *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1475–1482.

- [59] Auffinger, P.; Hays, F. A.; Westhof, E. & Ho, P. S. (2004). *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **101**, 16789–16794.
- [60] Wilcken, R., Zimmermann, M. O., Lange, A., Joerger, A. C. & Boeckler, F. M. (2013). *J. Med. Chem.* **56**, 1363–1388
- [61] Sakurai, T.; Sundaramlingam, J. T. & Jeffrey, G. A. (1963). *Acta Cryst.*, **16**, 354–363.
- [62] Hasel, G. & Hadler Vihovde, E. (1953). *Acta Chem. Scand.*, **7**, 1164–1169.
- [63] Reed, A. E. & Weinhold, F. (1983). *J. Chem. Phys.*, **78**, 4066–4073.
- [64] Reed, A. E.; Weinstock, R. B. & Weinhold, F. (1985). *J. Chem. Phys.*, **83**(2), 735–746.
- [65] Reed, A. E.; Weinhold, F.; Curtiss, L. A. & Pochatko, D. J. (1986). *J. Chem. Phys.* **84**, 5687–5705.
- [66] Reed, A. E. & Weinhold, F. *A version of the Natural Bond Orbital Program suitable for general usage. Available from the Quantum Chemistry Program Exchange, Program S08, Indiana University, Bloomington, Indiana.*
- [67] Kitajgorodskij, A. I. (1973). *Molecular Crystals and Molecules*, New-York, Academic Press.
- [68] Crabtree, R. H. (1998). *Science*, **282**, 2000–2001.
- [69] Lee, J. C. Jr.; Peris, E.; Rheingold, A. L. & Crabtree, R. H. (1994). *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 11014–11019.
- [70] Richardson, T. B.; de Gala, S. & Crabtree, R. H. (1995). *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 12875–12876.
- [71] Crabtree, R. H.; Siegbahn, P. E. M.; Eisenstein, O.; Rheingold, A. L. & Koetzle, T. F. (1996). *Acc. Chem. Res.*, **29**, 348–354.
- [72] Klooster, W. T.; Koetzle, T. F.; Siegbahn, P. E. M.; Richardson, T. B. & Crabtree, R. H. (1999). *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 6337–6343.
- [73] Crabtree, R. H. (1990). *Acc. Chem. Res.*, **23**, 95–101.
- [74] Stevens, R. C.; Bau, R.; Milstein, D.; Blum, O. & Koetzle, T. F. (1990). *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1429–1432.
- [75] Park, S.; Ramachandran, R.; Lough, A. J. & Morris, R. H. (1994). *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2201–2202.
- [76] Kubas, G. J. (1988). *Acc. Chem. Res.*, **21**, 120–128.
- [77] Steiner, T.; Lutz, B.; van der Maas, J.; Schreurs, A. M. M.; Kroonc, J. & Tamm, M. (1998). *Chem. Commun.*, 171–172.

Capítulo 5

Análisis Teórico de la Naturaleza y Rol de las Interacciones Intermoleculares en los Sistemas I, II, III y IV.

Introducción

En los capítulos anteriores se ha discutido la influencia, en la conformación y organización molecular en cristales moleculares orgánicos, de la presencia de grupos moleculares capaces de generar interacciones intermoleculares débiles. El tema se ha desarrollado a partir de la síntesis de moléculas consistentes en un esqueleto molecular básico y la inclusión de distintos grupos moleculares (o sintones), y el análisis de la simetría cristalina, la estabilidad 3D (variación de la temperatura de fusión) y la frecuencia estadística de los motivos estructurales generados en la agregación molecular (a partir del empleo de la base de datos CSD). Toda la información obtenida y analizada ha estado basada en la geometría molecular y cristalina experimental, a su vez lograda a partir del análisis y elaboración de la información provista por las intensidades de difracción de rayos X por un monocristal.

En este capítulo se analizarán la importancia relativa y naturaleza de las distintas interacciones que dan lugar a la formación del cristal mediante cálculos a nivel *ab-initio*. A tal efecto los cálculos se han realizado en la molécula libre y en clusters (dímeros, trímeros, tetrámeros y pentámeros) construidos a partir de la geometría molecular experimental, determinándose las geometrías optimizadas de las distintas interacciones involucradas en la formación de cada dímero, la energía de dichas interacciones, su naturaleza y la topología de la densidad electrónica de carga en los puntos críticos encontrados en cada interacción.

5.1 Consideraciones Generales de los Métodos Teóricos Empleados.

Los cálculos de orbitales moleculares en moléculas y disposiciones supramoleculares, así como los análisis de NBO (Natural Bond Orbital) [1-4] correspondientes, se efectuaron usando Gaussian03 [5]. Todas las optimizaciones de geometría se llevaron a cabo a nivel de teoría PBE/6-31G(d,p) [6-9], utilizando como geometrías de partida las geometrías experimentales descritas en el Capítulo 4.

Los cálculos de NBO, topología de la densidad electrónica de carga, propiedades atómicas y energías de interacción intermolecular para cada interacción se realizaron en los niveles de teoría MP2[10-13] y PBE[6,7] empleando la base aug-cc-pVDZ[14]. Para las energías de interacción intermolecular, se han empleado métodos supramoleculares teniendo en cuenta la corrección de counterpoise [15], debido al error introducido por la superposición del conjunto de bases (BSSE) [15,16].

El análisis de la topología de la densidad electrónica de carga y propiedades atómicas, basados en la teoría cuántica de átomos en moléculas (QTAIM) [17], se realizaron utilizando el código AIM2000 [18].

El análisis de la energía de interacción en función de las contribuciones electrostáticas de Hartree Fock y correlaciones electrónicas dinámicas se ha realizado utilizando el método de DLPNO-CCSD(T) [19-22] y se han calculado en los conjuntos bases doble y triple ζ [14,23] aumentadas y con funciones de polarización, aug-cc-pvdz [14] y aug-cc-pvtz [23], respectivamente.

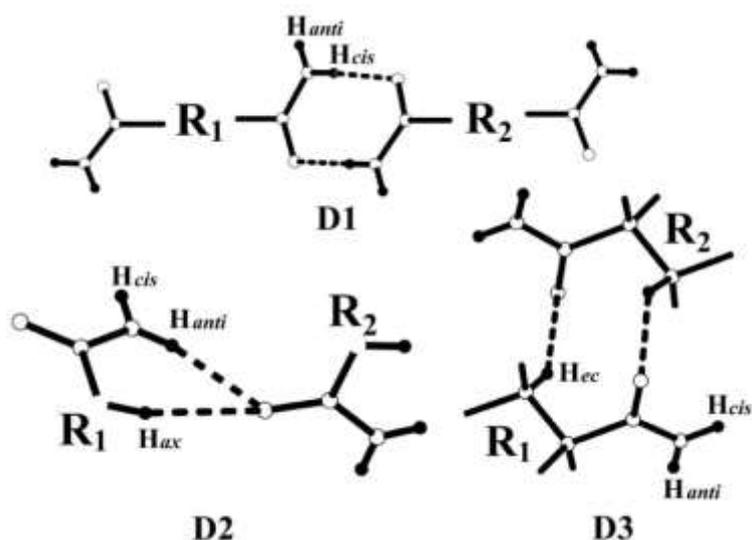
Los cálculos en el sistema periódico fueron realizados mediante Crystal14 [24], a partir de la geometría experimental, utilizando el método híbrido B3LYP [25] en combinación con la base 6-31G(d,p) [8,9]. Los análisis topológicos de AIM se realizaron usando TOPOND14 [26].

5.2 Interacciones Intermoleculares del Compuesto *Trans*-1,4-dicarboxamidaciclohexano (I)

En el Capítulo 4 a partir del análisis de la estructura experimental se ha podido concluir, con base en criterios geométricos, que la estructura cristalina de equilibrio consiste principalmente en una red de interacciones intermoleculares formada por 2 puentes de hidrógeno (PHs) fuertes del tipo N–H \cdots O entre carboxamidas, asistidas por 3 PHs débiles del tipo C–H \cdots O entre el ciclohexano y las carboxamidas. En este capítulo se analizara, empleando cálculos *ab-initio*, la naturaleza y contribución de estas interacciones intermoleculares a la estabilidad de la estructura cristalina. Además, debido a la similitud de las respectivas redes de PHs, se incluye, para comparación, el estudio de los 2 PHs N–H \cdots O y 2 PHs C–H \cdots O observados en el sistema V (1,4-dicarboxamidacubana) [27].

5.2.1 Modelado de las Interacciones Intermoleculares: Selección de los Dímeros Relevantes y Optimización de sus Geometrías

Con el fin de modelar los PHs N–H \cdots O fuertes y C–H \cdots O débiles, en ambos sistemas, se han seleccionado para su estudio los tres dímeros representados en el Esquema 5.1, construidos a partir de las respectivas estructuras experimentales.



Esquema 5.1: D1, D2 y D3: tres tipos de dímeros seleccionados, con los PHs N-H \cdots O y C-H \cdots O representados en línea punteada correspondiente a los sistemas **I** y **V**. R: residuo de la molécula (ciclohexano o cubana), H_{ax} y H_{ec}: Átomos de H de grupos C-H orientados paralelos y formando un cierto ángulo con el plano de la carboxamida, respectivamente. **D2**: Los huecos entre las dos líneas que terminan en los residuos R₁ y R₂ señalan que los átomos H_x (x = ax y ec) pueden o no estar enlazados al mismo carbono que el de la carboxamida.

En la Tabla 5.1 se listan los parámetros geométricos asociados a los PHs intermoleculares de los compuestos **I** y **V** optimizados a nivel de teoría PBE/6-31G(d,p) junto con los correspondientes valores obtenidos experimentalmente. H_{cis} y H_{anti} representan los átomos de hidrógeno (H) de la carboxamida ubicados en las posiciones *cis* y *anti*-periplanar, respectivamente. Por otro lado, H_{ax} y H_{ec} corresponden a H del residuo (ciclohexano o cubana), con el enlace C-H dirigido paralelamente y formando un cierto ángulo con el plano de la carboxamida, respectivamente.

Los valores calculados de las distancias y ángulos asociados a los PHs N-H_{cis} \cdots O y N-H_{anti} \cdots O fuertes, en ambos sistemas, concuerdan muy bien con los obtenidos experimentalmente. Por otro lado, en ambos sistemas, se observa una notable desviación de la geometría calculada de los PHs débiles C-H_{ax} \cdots O y C-H_{ec} \cdots O con la obtenida experimentalmente. Esto está de acuerdo con el hecho que durante el empaquetamiento molecular, son las interacciones intermoleculares más fuertes (N-H \cdots O) las que prevalecen sobre las interacciones intermoleculares débiles (C-H \cdots O), determinando el equilibrio del sistema a expensas de distorsionar la geometría de las interacciones más débiles. En el caso del dímero **D3** correspondiente al Esquema 5.1 se observa que la conformación de equilibrio lo alcanza por la acción solamente de interacciones débiles, por lo que las distancias C \cdots O optimizadas, correspondiente a los PHs C-H_{ec} \cdots O, son mucho menores que las correspondientes obtenidas experimentalmente. Esta evidencia respalda por un lado a) el carácter atractivo de estos contactos y por el otro b) que la geometría de los contactos débiles C-H \cdots O puede ser distorsionada fácilmente por la presencia de interacciones más fuertes como las N-H \cdots O. Esto explica el comportamiento aparentemente anómalo en la distancia C \cdots O del

contacto C–H_{ax}···O del dímero **D2** optimizado y sin optimizar (experimental), en **I** y **V**. En **I** la distancia C···O aumenta en casi 0.3 Å mientras que en **V** disminuye alrededor de -0.1 Å respecto del valor obtenido experimentalmente. En **I**, la carboxamida se encuentra enlazada al mismo átomo de carbono (C) que actúa como donador de H (ver Esquema 5.1-D2) mientras que en **V**, el C sustituido y el que actúa como donador de H son diferentes. Como consecuencia la competencia entre los contactos N–H_{anti}···O y C–H_{ax}···O es más importante en **I** que en **V**. De esto se puede concluir que en **I**, el alargamiento en la distancia C···O cuando se optimiza el dímero **D2**, no indica que C–H_{ax}···O sea de carácter repulsivo, puesto que el estado de equilibrio en este caso se alcanza a partir de la competencia entre el PH fuerte N–H_{anti}···O y el débil C–H_{ax}···O, prevaleciendo el PH fuerte sobre el débil. Por el contrario, la competencia entre los grupos donores de H débiles (C–H) y fuerte (N–H) se intensifica cuando más cercano se encuentren unos de otros.

Tabla 5.1: Geometría de las interacciones intermoleculares seleccionadas, optimizadas a nivel de teoría PBE/6-31G(d,p)^(a).

Contacto	Comp.	H···O (Å)	X–H···O (°)	H···O=C (°)	X···O (Å)	N–C–O···H (°)
N–H _{cis} ···O ⁱⁱ (D1)	I	1.8091 [1.878]	176.47 [174.2]	120.05 [122.8]	2.8377 [2.890(3)]	-1.29 [5.9]
	V	1.7999 [1.907(1)]	176.06 [164.0]	119.62 [118.8]	2.8290 [2.897(2)]	0.00 [18.4]
N–H _{anti} ···O ⁱⁱⁱ (D2)	I	1.9230 [1.956]	175.98 [167.5]	137.49 [135.0]	2.9378 [2.955(3)]	-164.96 [-137.8]
	V	1.9501 [1.935]	167.70 [154.8]	131.32 [126.5]	2.9551 [2.886(2)]	160.58 [-138.3(1)]
C–H _{ax} ···O ⁱⁱ (D2)	I	2.8655 [2.504]	140.67 [150.1]	121.90 [138.2]	3.7803 [3.492(3)]	130.32 [140.2]
	V	2.5068 [2.654]	146.42 [144.8]	115.00 [129.5]	3.4678 [3.599(3)]	123.58 [-146.8]
C–H _{ec} ···O ^{iv} (D3)	I	2.4895 [2.795/2.982]	148.80 [155.3/150.1]	109.22 [87.1/81.4]	3.4730 [3.811(4)/3.957(4)]	85.15 [-81.8/78.3]
	V	2.2870 [2.612]	177.59 [154.5]	125.24 [93.4]	3.3769 [3.625(2)]	87.27 [86.1]

(a) En corchetes se muestran las distancias y ángulos de la geometría experimental, las posiciones de los átomos de hidrógeno fueron corregidos después de normalizar las longitudes de los enlaces X–H a los valores estándar obtenidos a partir de difracción de neutrones.

Operaciones de simetría de **I**: (ii) -y+3/2, x+1/2, -z+2; (iii) y-1, x+1, -z+1; (iv) y-1, x, -z+1; (v) y, x+1, -z+1.

5.2.2 Análisis de la Topología de la Densidad de Carga

La naturaleza atractiva y la fortaleza de cada uno de los PHs puede ser evaluada calculando, con las geometrías optimizadas anteriormente y a nivel de teoría MP2/6-31G(d,p), la densidad de carga electrónica [$\rho(r_c)$] de los dímeros **D1**, **D2** y **D3**. El análisis de $\rho(r_c)$, mediante la teoría cuántica de átomos en moléculas, QTAIM [17], muestra que en todos los PHs estudiados aparece un punto crítico (PC) del tipo (3,-1), compatible con la existencia de una línea de enlace entre los H de los grupos N–H y C–H y el átomo de oxígeno (O) de los

carbonilo, ratificando la naturaleza atractiva de las interacciones intermoleculares PHs N–H···O y C–H···O discutidas en la sección previa. Adicionalmente aparecen PC (3,-1) entre pares de H asociados a los residuos indicando cierta contribución de los contactos del tipo H···H y H···N. Los PCs y las líneas de enlace se muestran en la Figura 5.1.

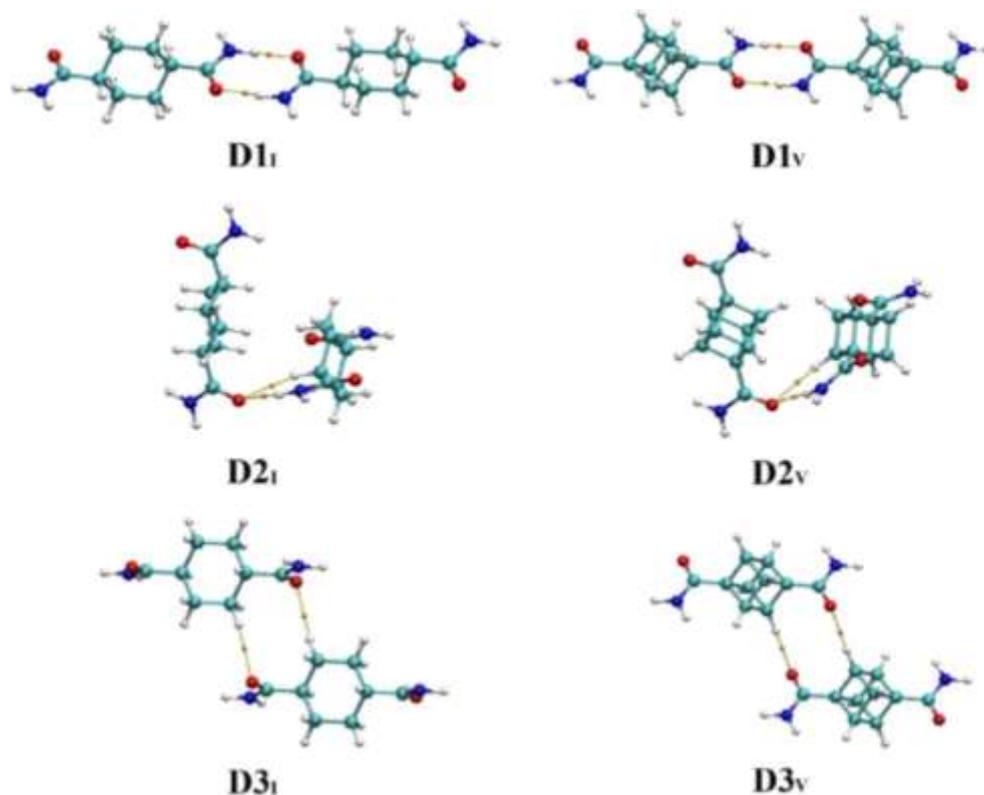


Figura 5.1: Puntos críticos del tipo (3,-1) (esferita amarilla) y caminos de enlace (líneas continuas) indicando la interacción intermolecular entre los correspondientes pares de átomos, para cada uno de los dímeros representados en el Esquema 5.1. Izquierda: Compuesto I, Derecha: Compuesto V.

De acuerdo con Bader [17], para poder hablar de la existencia de una interacción entre dos átomos, debe existir una línea de interacción o una trayectoria de enlace entre dichos átomos. Por esta razón se realizó un análisis de los mapas de contorno del gradiente de la densidad de carga, $\nabla\rho(r_c)$, para las interacciones N–H_{cis}···O y C–H_{ec}···O. Las Figuras 5.2 y 5.3 muestran, en líneas de color gris, las trayectorias del vector $\nabla\rho(r_c)$, superpuesto sobre el mapa de contorno de $\rho(r_c)$, líneas negras suaves. Las líneas negras gruesas representan los caminos de enlace sobre los cuales se muestran pequeñas esferitas de color azul correspondientes a los PCs de enlace del tipo (3,-1). Las esferitas de colores amarillo y verde corresponden a PCs del tipo anillo (3,+1) y de jaula (3,+3) respectivamente. Las líneas en color azul representan las superficies de flujo cero. El punto de intersección de la línea de superficie de flujo con los caminos de enlace son justamente los PCs de enlace.

La Figura 5.2 representa el mapa del vector $\nabla\rho(r_c)$, superimpuesto sobre el contorno de $\rho(r_c)$, para un plano sobre el cual se localiza el anillo cíclico $R_2^2(8)$, en las cuales se observan

las interacciones fuertes $N-H_{cis}\cdots O$, mientras que la Figura 5.3 muestra el plano, perpendicular al plano del anillo cíclico $R_2^2(8)$, en el cual se observan las interacciones débiles $C-H_{ec}\cdots O$.

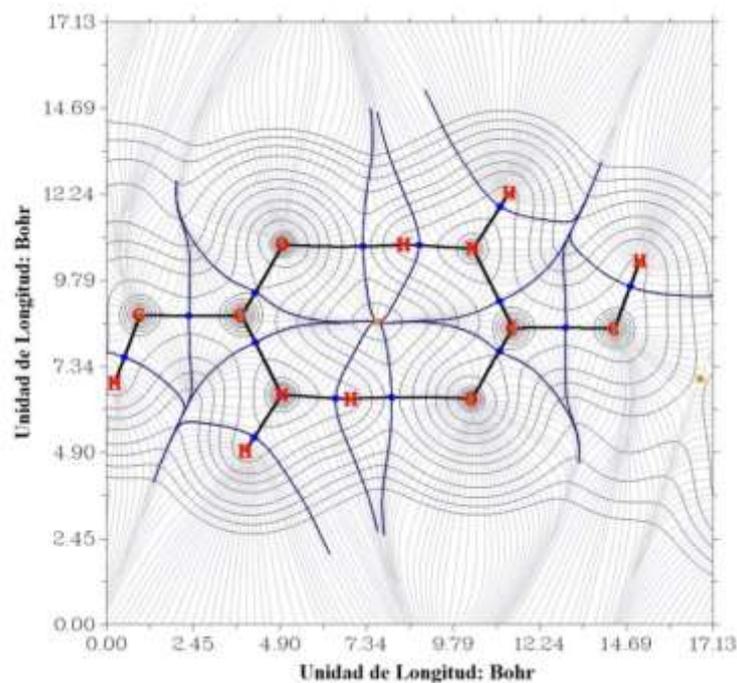


Figura 5.2: Gradiente de densidad de carga en el plano del anillo cíclico $R_2^2(8)$. Los puntos azules y anaranjados representan PCs (3,-1) y (3,+1), respectivamente.

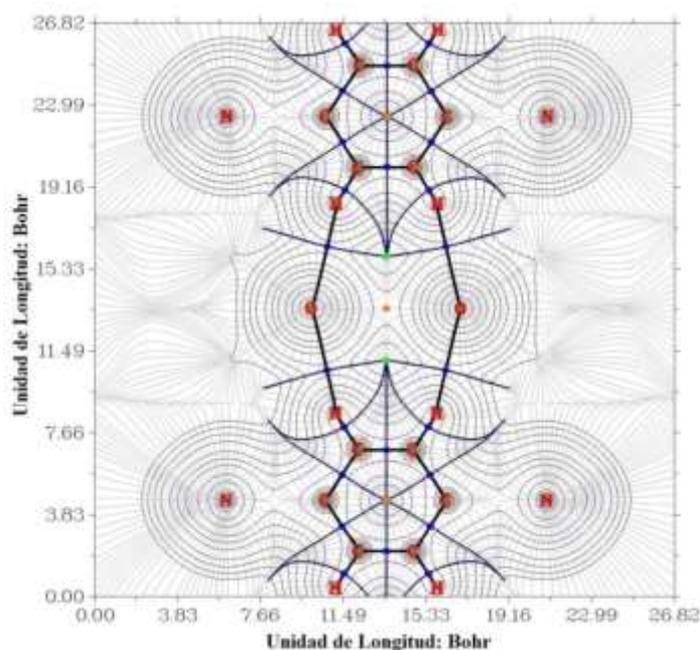


Figura 5.3: Gradiente de densidad de carga en el plano perpendicular al anillo cíclico $R_2^2(8)$. Los puntos azules, anaranjados y verdes representan PCs (3,-1), (3,+1) y (3,+3), respectivamente.

Utilizando los criterios de Koch y Popelier [28], es posible determinar si las interacciones intermoleculares en estudio pueden clasificarse como PHs a partir del análisis de las propiedades de $\rho(r_c)$ evaluada en el PC (3,-1), ubicado en su correspondiente línea de enlace. Criterios de Koch y Popelier [28]: 1) Debe existir un PC (3,-1) entre un átomo donador y un

aceptor de H. 2) Hace referencia al valor de $\rho(r_c)$ en el PC (3,-1). Para interacciones de capa cerrada ($\sim 0.05 \text{ e}/\text{\AA}^3$) suele ser un orden de magnitud menor que para enlaces covalentes o capa abierta. 3) Supone que el Laplaciano [$\nabla^2\rho(r_c)$] calculado en el PC (3,-1) debe ser positivo y su valor correlacionarse con las energías de interacción. 4) Se refiere a la penetración mutua o solapamiento entre el H y el aceptor. 5) y 6) Expresan la pérdida de electrones en el H, que resulta en un aumento de su carga neta positiva y su consecuente desestabilización. Las dos últimas condiciones sugieren una disminución de la polarización dipolar y la disminución del volumen del H.

En la Tabla 5.2 se listan, para los compuestos **I** y **V**, $\rho(r_c)$, $\nabla^2\rho(r_c)$, la máxima curvatura a lo largo del enlace, λ_3 , la densidad de la energía cinética, $G(r)$, la densidad de energía potencial, $V(r)$, la densidad de energía total, $H(r)$, y la energía de interacción por contacto, E_i en los PC(3,-1) de los dímeros **D1**, **D2** y **D3** de los compuestos **I** y **V**.

Tabla 5.2: Parámetros topológicos, en unidades $\text{e}\text{\AA}^{-3}$, $\text{e}\text{\AA}^{-5}$ y Kcal/mol según corresponda, evaluados en los PCs (3,-1) de la densidad de carga calculada al nivel MP2/6-31G(d,p), para los dímeros **D1**, **D2** y **D3** de los compuestos **I** y **V** mostrados en el Esquema 5.1.

Contactos	Comp.	ρ	$\nabla^2\rho$	λ_3	G	V	H	E_i
N–H_{cis}···Oⁱⁱ (D1)	I	0.2384	2.4876	4.9117	16.7	-17.2	-0.5	-8.6
	V	0.2425	2.5325	5.0159	17.0	-17.5	-0.5	-8.8
N–H_{anti}···Oⁱⁱⁱ (D2)	I	0.1680	1.9137	3.4170	12.6	-12.7	-0.1	-6.4
	V	0.1639	1.7621	3.2235	11.9	-12.3	-0.4	-6.2
C–H_{ax}···Oⁱⁱ (D2)	I	0.0477	0.5973	0.8665	3.4	-2.9	0.5	-1.5
	V	0.0604	0.7028	1.1033	4.2	-3.8	0.4	-1.9
C–H_{ec}···O^{iv} (D3)	I	0.0615	0.7257	1.1369	4.3	-4.0	0.3	-2.0
	V	0.0865	0.9433	1.5806	6.1	-6.1	0.0	-3.1

Operaciones de simetría de **I**: (ii) -y+3/2, x+1/2, -z+2; (iii) y-1, x+1, -z+1; (iv) y-1, x, -z+1.

Los valores positivos de $\nabla^2\rho(r_c)$ y λ_3 en todos los PCs (3,-1) exhibidos en la Tabla 5.2 son característicos de interacciones intermoleculares de naturaleza de capa cerrada y pueden interpretarse como PHs. Como era de esperarse, la $\rho(r_c)$ evaluada en los PCs (3,-1) de los PHs $\text{C–H}_{ax}\cdots\text{O}$ y $\text{C–H}_{ec}\cdots\text{O}$ es un orden de magnitud más pequeña que la de los PHs $\text{N–H}_{anti}\cdots\text{O}$ y $\text{N–H}_{cis}\cdots\text{O}$, confirmando que las interacciones débiles contribuyen con muy poca energía al empaquetamiento cristalino. Sin embargo, la $\rho(r_c)$ asociada al PH $\text{C–H}_{ax}\cdots\text{O}$ del dímero **D2** de **V** es mayor que en **I**. Esto podría ser consecuencia, como se explicara anteriormente, de que la competencia del PH $\text{C–H}_{ax}\cdots\text{O}$ con el PH fuerte PH $\text{N–H}_{anti}\cdots\text{O}$ es mayor en **I** debido a la proximidad de los contactos.

Al igual que sucede en un enlace covalente, la interacción intermolecular no covalente entre dos moléculas es el resultado de complejos cambios producidos en la energía potencial y

cinética, como consecuencia de la interacción, lo que resulta en una ganancia de la energía total del sistema [29]. Una manera de estudiar estos cambios es considerar la ecuación del Virial Local introducida por Bader [17] que relaciona $V(r)$ y $G(r)$ con $\nabla^2\rho(r)$ en un punto del espacio.

$$2G(r) + V(r) = \frac{\hbar^2}{4m} \nabla^2\rho(r) \quad (5.1)$$

De acuerdo con Bader [17] es posible clasificar a una interacción como PH evaluando la ecuación del Virial Local en un PC. Cuando $\nabla^2\rho(r_c) < 0$, el término $V(r_c)$ domina al término $G(r_c)$ y por ende se produce una acumulación de electrones entorno al PC, como ocurre en un enlace covalente. En este caso la interacción se llama de capa abierta. Por otro lado cuando $\nabla^2\rho(r_c) > 0$, el término $G(r_c)$ domina al término $V(r_c)$ y la carga eléctrica se mueve desde el PC hacia las regiones del espacio ocupada por los átomos interactuantes. La interacción se llama en este último caso de capa cerrada y es característica de interacciones iónicas, van der Waals (vdW), PHs, etc. De donde se puede concluir, como fuera analizado por A. Krawczuk y K. Stadnicka [30], que $V(r_c)$ puede interpretarse como el efecto del PH sobre la carga electrónica alrededor del PC (3,-1), mientras que $G(r_c)$ corresponde a la reacción de los electrones ante el potencial eléctrico aplicado por el PH. En la Tabla 5.2, se puede ver que todas las interacciones intermoleculares analizadas pueden clasificarse como de capa cerrada. Sin embargo, en el caso de las interacciones PHs N–H \cdots O fuertes, la contribución de la energía cinética a la energía de interacción es mayor que en el caso de las interacciones PHs C–H \cdots O débiles. Posiblemente debido a que el solapamiento entre orbitales de los fragmentos interactuantes, mayor en los PHs fuertes que en los débiles, promueve que los electrones del enlace tengan una mayor movilidad desde el PC hacia los núcleos de los átomos interactuantes.

En la Tabla 5.2 también se lista el cálculo de la energía de interacción, realizado mediante el método de Espinosa *et al.* [31], el cual estima la energía de interacción (E_i) como la mitad del valor de la densidad de energía potencial local ($E_i = V(r_c)/2$), para cada dímero. Si bien los PHs N–H_{*cis/anti*} \cdots O, correspondiente a los dímeros **D1** y **D2**, presentan una contribución apreciable de $G(r_c)$, también poseen los mayores valores de $V(r_c)$. Como consecuencia E_i asociada a los dímeros **D1** y **D2** es mayor que en el resto. Estos resultados parecieran indicar que la contribución electrostática, así como también la transferencia de carga desempeñan un rol importante en la estabilización de éstos dímeros.

Una manera alternativa de estudiar las propiedades de los PHs es, siguiendo los criterios de Koch y Popelier [28], analizar los cambios en las propiedades atómicas debido a la interacción con las moléculas vecinas. En las Tablas 5.3 a 5.7 se muestran los resultados obtenidos considerando las propiedades atómicas del H involucrado en el PH, en el dímero y en el monómero. Los valores de los radios atómicos calculados para los H y O interactuantes (dímero) y no interactuantes (monómeros), junto con la diferencia entre ellos se listan en la Tabla 5.3. Los radios atómicos de los H y O en el monómero (r_H^0 y r_O^0), se calcularon considerando la distancia entre la posición del núcleo del átomo y un punto ubicado sobre la

isosuperficie de densidad de carga electrónica 0.001 u.a. Por otro lado, los correspondientes radios atómicos en el dímero (r_H y r_O) se calcularon considerando la distancia entre la posición de los núcleos de los átomos interactuantes y el PC del respectivo enlace. Los valores de las cargas, energías y polarización atómica, calculados para los H y O interactuantes considerando la isosuperficie de densidad de carga electrónica 0.001 u.a., se listan en las Tablas 5.4 a 5.7. Los resultados obtenidos confirman que las interacciones débiles C–H \cdots O son PHs, excepto en el caso de la disminución de la polarización dipolar para el H del contacto C–H $_{ec}$ \cdots O (Tabla 5.6), en la cual se puede observar, que en el caso del dímero la polarización dipolar aumenta en comparación a la polarización dipolar del monómero.

Tabla 5.3: Radios atómicos de los H y O en el monómero y dímero de **I** y **V** (en Å).

Dím.	Contactos	Comp.	r_H^0	r_H	Δr_H	r_O^0	r_O	Δr_O	$\Delta r_H + \Delta r_O$
D1	N–H $_{cis}$ \cdots O	I	1.244	0.646	0.598	1.730	1.196	0.534	1.132
		V	1.244	0.642	0.602	1.730	1.193	0.537	1.139
D2	N–H $_{anti}$ \cdots O	I	1.244	0.722	0.522	1.730	1.241	0.489	1.011
		V	1.244	0.733	0.512	1.730	1.260	0.470	0.981
	C–H $_{ax}$ \cdots O	I	1.418	1.121	0.297	1.730	1.551	0.179	0.476
		V	1.392	1.043	0.349	1.730	1.507	0.223	0.572
D3	C–H $_{ec}$ \cdots O	I	1.397	1.039	0.358	1.730	1.471	0.259	0.617
		V	1.371	0.929	0.442	1.730	1.381	0.349	0.791

$\Delta r_H = r_H^0 - r_H$ (Penetración para el átomo de Hidrógeno)

$\Delta r_O = r_O^0 - r_O$ (Penetración para el átomo de Oxígeno)

r_H^0 y r_O^0 Radios atómicos del Hidrógeno y Oxígeno en el monómero, calculados como la distancia desde la posición nuclear hasta la isosuperficie de densidad de carga electrónica 0.001 u.a.

r_H y r_O Radios atómicos del Hidrógeno y Oxígeno en el dímero, calculados como la distancia entre el PC asociado al enlace y los átomos interactuantes.

Tabla 5.4: Número promedio de electrones del H interactuante en el dímero y en el monómero de **I** y **V** (en u.a.), calculadas al nivel de teoría MP2/6-31G(d,p).

Dímero	Contactos	Comp.	Átomo	N(monómero)	N(dímero)	ΔN
D1	N–H $_{cis}$ \cdots O	I	H $_{cis}$	0.543	0.455	-0.089
		V		0.542	0.452	-0.090
D2	N–H $_{anti}$ \cdots O	I	H $_{anti}$	0.555	0.489	-0.066
		V		0.555	0.487	-0.068
	C–H $_{ax}$ \cdots O	I	H $_{ax}$	1.040	1.025	-0.016
		V		0.999	0.971	-0.029
D3	C–H $_{ec}$ \cdots O	I	H $_{ec}$	1.015	0.980	-0.035
		V		0.971	0.920	-0.051

Tabla 5.5: Variación de la energía del H interactuante en el dímero y el monómero de I y V (en u.a).

Dímero	Contactos	Comp.	Átomo	E(monómero)	E(dímero)	ΔE
D1	N-H _{cis} ···O	I	H _{cis}	-0.436	-0.378	0.057
		V		-0.435	-0.377	0.058
D2	N-H _{anti} ···O	I	H _{anti}	-0.444	-0.403	0.041
		V		-0.443	-0.400	0.042
	C-H _{ax} ···O	I	H _{ax}	-0.659	-0.652	0.007
		V		-0.633	-0.620	0.012
D3	C-H _{ec} ···O	I	H _{ec}	-0.647	-0.631	0.017
		V		-0.623	-0.600	0.023

Tabla 5.6: Variación de la polarización dipolar del H interactuante en el dímero y el monómero de I y V (en u.a).

Dímero	Contactos	Comp.	Átomo	M(monómero)	M(dímero)	ΔM
D1	N-H _{cis} ···O	I	H _{cis}	0.204	0.074	-0.130
		V		0.204	0.073	-0.131
D2	N-H _{anti} ···O	I	H _{anti}	0.201	0.196	-0.005
		V		0.201	0.183	-0.018
	C-H _{ax} ···O	I	H _{ax}	0.044	0.024	-0.020
		V		0.016	0.024	0.008
D3	C-H _{ec} ···O	I	H _{ec}	0.028	0.071	0.044
		V		0.005	0.051	0.046

Tabla 5.7: Variación del volumen del H interactuante en el dímero y el monómero de I y V (en u.a).

Dímero	Contactos	Comp.	Átomo	V(monómero)	V(dímero)	ΔV
D1	N-H _{cis} ···O	I	H _{cis}	28.018	15.707	-12.311
		V		27.933	15.500	-12.433
D2	N-H _{anti} ···O	I	H _{anti}	28.105	17.625	-10.480
		V		27.727	17.775	-9.952
	C-H _{ax} ···O	I	H _{ax}	50.201	46.731	-3.470
		V		51.461	45.610	-5.852
D3	C-H _{ec} ···O	I	H _{ec}	51.098	45.982	-5.116
		V		50.125	42.293	-7.833

5.2.3 Análisis de la Topología del Laplaciano Negativo de la Densidad de Carga

Un aspecto particularmente interesante observado tanto en el sistema **I** como en el **V** es que el O del carbonilo actúa como aceptor de H de múltiples PHs, 2 N–H···O en ambos casos y, 3 y 2 C–H···O en **I** y **V** respectivamente. Esto puede comprenderse analizando $\nabla^2\rho(r)$ alrededor del O que permite determinar la concentración de la carga electrónica alrededor de dicho átomo en la región de la banda de valencia o VSCC (por sus siglas en inglés Valence Shell Charge Concentration). El análisis de la topología del Laplaciano negativo de la densidad de carga ($-\nabla^2\rho$) alrededor del O del carbonilo en la VSCC calculado en estado cristalino y en molécula libre muestra en el plano del carbonilo, en coincidencia con la determinación de Gatti *et al.* en la urea[32], dos PCs (**pc1** y **pc2** en la Figura 5.4) equivalentes (3,-3) de $139.3 \text{ e}/\text{Å}^5$ y $137.9 \text{ e}/\text{Å}^5$ en el compuesto **I** y $138.7 \text{ e}/\text{Å}^5$ y $137.6 \text{ e}/\text{Å}^5$ en el compuesto **V**, ambos en estado cristalino. Por otro lado, en molécula libre se obtuvieron los valores de $147.2 \text{ e}/\text{Å}^5$ y $147.1 \text{ e}/\text{Å}^5$ en el compuesto **I** y $148.1 \text{ e}/\text{Å}^5$ y $146.6 \text{ e}/\text{Å}^5$ en el compuesto **V**. Estos máximos no-enlazantes (MNE) pueden ser asociados al par de electrones no-enlazantes, o solitario, del Osp². Además, en estado cristalino, cerca de los O (en la VSCC), se encuentran también dos PCs (3,-1) de $87.1 \text{ e}/\text{Å}^5$ y $87.9 \text{ e}/\text{Å}^5$ a las distancias de 0.349 Å y 0.348 Å , formando ángulos $\angle(\text{C}=\text{O}\cdots\text{PC})$ de 134.4° y 130.9° con el enlace del carbonilo respectivamente en el compuesto **I**. De manera similar se observan dos PCs (3,-1) de $88.2 \text{ e}/\text{Å}^5$ y $88.8 \text{ e}/\text{Å}^5$ a las distancias de 0.345 Å , formando ángulos $\angle(\text{C}=\text{O}\cdots\text{PC})$ de 128.5° y 129.9° en el compuesto **V**. En ambos sistemas estos PCs (**pc3** y **pc4** de la Figura 5.4) se ubican fuera del plano del carbonilo. Al contrario en molécula libre, se observa solo un PC (3,-1) ubicado en el plano del carbonilo (no mostrado en la Figura 5.4) con un valor de $95.2 \text{ e}/\text{Å}^5$ a una distancia de 0.346 Å , formando un ángulo $\angle(\text{C}=\text{O}\cdots\text{PC})$ de 179.6° para el compuesto **I** y $94.1 \text{ e}/\text{Å}^5$ a una distancia de 0.346 Å , formando un ángulo $\angle(\text{C}=\text{O}\cdots\text{PC})$ de 179.4° para el compuesto **V**. Los **pc3** y **pc4** corresponden a puntos de ensilladura (PE), en los que la densidad electrónica es mínima a lo largo de la línea que conecta los MNE del O (**pc1** y **pc2**) pero se comportan como máximos de la densidad de carga electrónica en la dirección de las líneas que conectan los **pc3** y **pc4** con el O. En la fase cristalina, estos PCs están localizados fuera del plano del carbonilo mientras que en la fase gaseosa no lo están. Además, en la fase cristalina, como en la urea [32], todas estas regiones ricas en electrones alrededor de los O del carbonilo están alineadas con las regiones de menor concentración de carga electrónica ubicadas cerca de los H a lo largo de los enlaces N–H y C–H (no mostrados en la Figura 5.4). Por lo tanto, podría concluirse que, tras el empaquetamiento molecular, la carga electrónica alrededor del O es alterada de tal manera que aumenta su capacidad aceptora de protones, pudiendo en el estado cristalino formar cinco y cuatro PHs en **I** y **V**, respectivamente. Dos N–H···O y un C–H_{ax}···O en el plano del carbonilo para ambos sistemas, y dos y un C–H_{ec}···O en **I** y **V** respectivamente, fuera del plano del carbonilo.

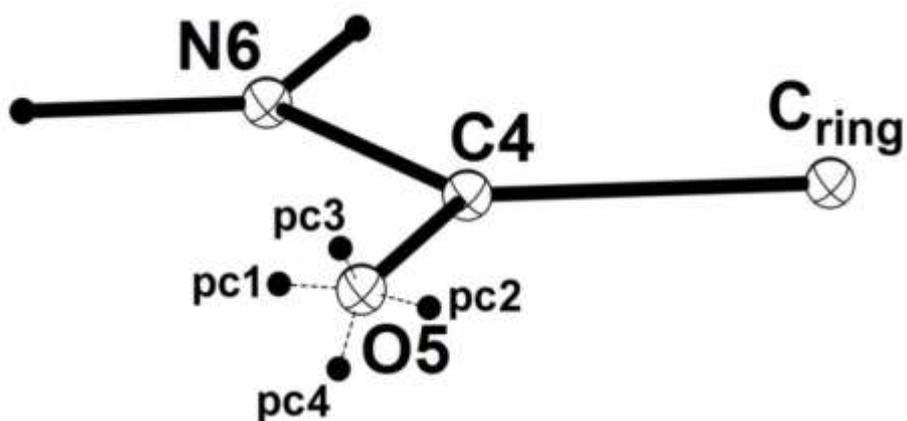


Figura 5.4: Puntos críticos del Laplaciano negativo ($-\nabla^2\rho$) de la densidad electrónica de carga, (3,-3) [pc1 y pc2] y (3,-1) [pc3 y pc4] alrededor del átomo de oxígeno O5.

En la Figura 5.5 se exhibe el mapa de relieve del $-\nabla^2\rho$ en molécula libre para el compuesto **I**. La Figura 5.5a muestra un plano que contiene al carbonilo en el cual se puede observar la región VSCC con los dos MNE (3,-3), la Figura 5.5b muestra un plano perpendicular al carbonilo donde se observa la región VSCC con el PC (3,-1), en este caso solo aparece un PC ya que el cálculo corresponde a molécula libre por lo tanto el PC se ubica en el plano del carbonilo.

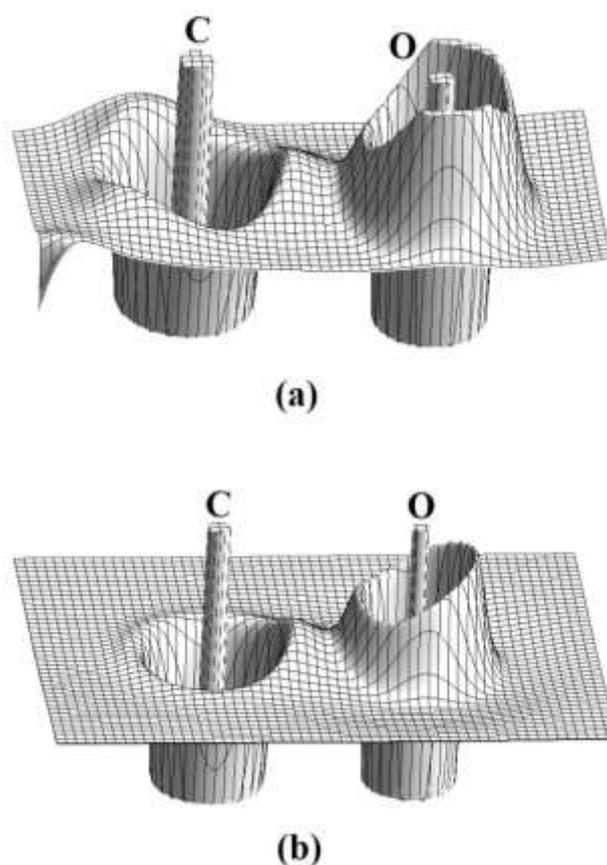


Figura 5.5: Mapa de relieve para el Laplaciano negativo de la densidad de carga ($-\nabla^2\rho$) alrededor del O del carbonilo en la VSCC, calculado en molécula libre para el compuesto **I**. a) Plano del carbonilo donde se observa la región VSCC mostrando los dos MNE (3,-3). b) Plano perpendicular al carbonilo donde se muestra la VSCC con el PC (3,-1), en este caso solo aparece un PC ya que el cálculo corresponde a molécula libre por lo tanto el PC se ubica en el plano del carbonilo.

5.2.4 Análisis de la Energía de Interacción Intermolecular

Las energías de los PHs $N-H_{cis/anti}\cdots O$ y $C-H_{ec/ax}\cdots O$ correspondiente a los sistemas **I** y **V**, se calcularon utilizando los dímeros representados en el Esquema 5.1. Los valores se listan en la Tabla 5.8. Los subíndices *cis* y *anti* hacen referencia a la conformación *cis* o *anti*-planar del H en la carboxamida, mientras que los subíndices *ec* y *ax* a la orientación ecuatorial o axial del H enlazado al residuo perpendicular y paralelamente al plano de la carboxamida, respectivamente.

Todos los cálculos de las energías de los PHs se realizaron al nivel de la teoría MP2/aug-cc-pVDZ usando el método supermolecular, corregido por counterpoise [15] para tener en cuenta el error por superposición de bases (BSSE).

En ambos sistemas se observa que los valores de las energías de los PHs $N-H_{cis/anti}\cdots O$ son 4 o 5 veces mayores que las energías de los PHs $C-H_{ec/ax}\cdots O$. Esto está de acuerdo con los resultados obtenidos a partir del análisis de la estructura experimental y de $\rho(r_c)$. Además, a pesar que la distancia $N\cdots O$ del PH $N-H_{anti}\cdots O$ en el cristal o en el dímero optimizado es mayor que en el PH $N-H_{cis}\cdots O$ (ver Tabla 5.1) su energía es mayor, en aproximadamente 3 kcal/mol. Este resultado sugiere que, en el dímero **D2**, y de acuerdo con el análisis topológico de $\rho(r_c)$, podría haber una contribución adicional a la energía intermolecular debido al PH $C-H_{ax}\cdots O$. Por lo tanto en la Tabla 5.8 se representan los contactos que contribuyen a la energía mediante una mezcla de los PHs $N-H_{anti}\cdots O$ y $C-H_{ax}\cdots O$. En dicha tabla se muestran, también, las energías de los PHs asociados al resto de los dímeros, calculadas a nivel de teoría HF/aug-cc-pVDZ. Una comparación de las energías E_{MP2} y E_{HF} , para los PHs estudiados, revela que la mayor diferencia corresponde a los PHs débiles $C-H_{ec/ax}\cdots O$ indicando un significativo carácter dispersivo de esas interacciones.

Tabla 5.8: Energía intermolecular calculada a nivel de teoría MP2 y HF/aug-cc-pVDZ usando el método supermolecular y NBODel para los dímeros **D1**, **D2** y **D3** optimizados a nivel de teoría PBE/6-31G(d,p).

Dímero	Contactos	N ^(a)	Comp.	ΔE (kcal/mol)		
				E_{MP2}	E_{HF}	$E_{NBO}^{(b)}$
D1	$N-H_{cis}\cdots O^{ii}$	2	I	-7.3	-5.9	-21.3
		2	V	-7.5	-6.2	-22.2
D2	$N-H_{anti}\cdots O^{iii} / C-H_{ax}\cdots O^{ii}$	2 / 2	I	-10.1	-4.9	-14.6
		2 / 2	V	-10.9	-4.7	-16.1
D3	$C-H_{ec}\cdots O^{iv}$	4	I	-1.8	0.0	-3.0
		2	V	-2.2	-0.8	-5.7

(a) Número de contactos \times molécula.

(b) Calculado como la variación de la energía del dímero cuando el orbital interactuante es eliminado (Ver texto párrafo siguiente para más detalles).

Operaciones de simetría de **I**: (ii) $-y+3/2, x+1/2, -z+2$; (iii) $y-1, x+1, -z+1$; (iv) $y-1, x, -z+1$.

5.2.5. Análisis NBO

El análisis de Orbitales Naturales enlazantes o NBO (por sus siglas en inglés Natural Bond Orbital) es una técnica muy utilizada actualmente porque permite estudiar las interacciones intra e intermoleculares que operan en sistemas orgánicos a partir del análisis de las interacciones y de los efectos conjugativos entre enlaces. La energía de interacción E_{NBO} entre el orbital donante y el aceptor de electrones se evalúa considerando los elementos de segundo orden de la matriz de Fox calculados por el método de perturbaciones [33]. Su magnitud no solo depende del grado de conjugación del sistema, sino también de la tendencia de los orbitales interactuantes a donar o aceptar electrones. La energía E_{NBO} en el compuesto **I** puede ser interpretada como la contribución a la energía de las interacciones $\text{X-H}\cdots\text{O}=\text{C}$ debida a la transferencia de carga electrónica entre los pares solitarios (n o π) de grupos nucleófilos como el $\text{C}=\text{O}$ y los orbitales anti-enlazantes (σ^*) de grupos electrofílicos como los X-H (con $\text{X} = \text{N}$ y C). Esta magnitud permite caracterizar no solo la contribución por transferencia de carga a la energía de estabilización del sistema, sino también identificar los orbitales que participan en dichas interacciones. De acuerdo con Reed *et al.* [3], una pequeña cantidad de carga transferida entre estos orbitales podría contribuir significativamente a la energía de estabilización intermolecular. En los dímeros optimizados **D1_I**, **D2_I** y **D3_I** (ver Esquema 5.1) la energía de interacción, E_{NBO} , y el cambio en el nivel de ocupación o población, Δn , de los orbitales naturales interactuantes, fueron evaluados usando el programa Gaussian03 [5] el cual permite borrar los orbitales interactuantes para eliminar el efecto de éstos en la interacción de las moléculas. El método consiste en borrar todos los elementos de la matriz de Fock entre los átomos interactuantes en ambos fragmentos. Posteriormente la matriz de Fock resultante se re-diagonaliza para obtener la nueva población y energía de los NBOs de las moléculas interactuantes. Todos los cálculos NBO fueron realizados a nivel de teoría PBE/aug-cc-pVDZ sobre los dímeros **D1_I**, **D2_I** y **D3_I** del Esquema 5.1. Un resumen de los orbitales donores y aceptores de electrones, involucrados en PHs, se listan en la Tabla 5.9 mientras que sus contribuciones asociadas a la energía de estabilización se listan en la última columna de la Tabla 5.8.

La contribución por transferencia de carga a la energía de los PHs fuertes $\text{N-H}_{\text{cis/anti}}\cdots\text{O}$, entre carboxamidas proveniente de la superposición de los pares solitarios de electrones del O del carbonilo, $n(\text{O})$, (obtenido de la mezcla de los orbitales atómicos naturales s y p del O) con el orbital desocupado anti-enlazante $\sigma^*(\text{N-H}_{\text{cis/anti}})$ de la amida, resulta en una interacción del tipo $n(\text{O})\rightarrow\sigma^*(\text{H}_{\text{cis/anti}}-\text{N})$. Por el contrario la transferencia de carga en los PHs débiles $\text{C-H}_{\text{ec}}\cdots\text{O}$ entre los C no sustituido del ciclohexano y el O del carbonilo, resulta de la superposición del orbital enlazante $\pi(\text{C}=\text{O})$ con el orbital anti-enlazante $\sigma^*(\text{C-H}_{\text{ec}})$ de los C no sustituidos del ciclohexano, por lo que puede ser descripta como $\pi(\text{C}=\text{O})\rightarrow\sigma^*(\text{H}_{\text{ec}}-\text{C})$.

El cambio en la población electrónica de los orbitales interactuantes es una medida de la transferencia de carga entre ellos y este es proporcional a la energía de estabilización de las especies intervinientes [3]. En ambos cálculos se utilizó la geometría de la molécula en el cristal. El número de ocupación asociado al orbital natural correspondiente a los pares solitarios de electrones del carbonilo $n(O)$, disminuye en 0.030e en el dímero **D1_I** y 0.017e en el dímero **D2_I** mientras que la población del orbital natural asociado al orbital anti-enlazante $\sigma^*(N-H_{cis})$ en **D1_I** y $\sigma^*(N-H_{anti})$ en **D2_I** se incrementa en una cantidad similar, 0.031e y 0.016e, respectivamente, respecto de la población de los orbitales evaluados cuando los correspondientes elementos asociados a la matriz de Fock son eliminados. Usando el mismo procedimiento se observa que, la población del orbital natural identificado con el enlace $\pi(C=O)$ en el dímero **D3_I** decrece en 0.002e, mientras que el número de ocupación del orbital interactuante anti-enlazante $\sigma^*(H_{ec}-C)$ se incrementa en el mismo valor, 0.002e. Los últimos valores son de un orden de magnitud más pequeño que los observados en los orbitales $n(O)$, $\sigma^*(H_{cis}-N)$ y $\sigma^*(H_{anti}-N)$, esto sugiere que la energía de interacción debido a la transferencia de carga entre los orbitales ocupados y desocupados en PHs fuertes $N-H_{cis/anti}\cdots O$ es significativamente mayor que en los PHs débiles $C-H_{ec/ax}\cdots O$.

Por otro lado, como puede apreciarse en la Tabla 5.8, los PHs fuertes $N-H_{cis}\cdots O$ y $N-H_{anti}\cdots O$ poseen los mayores valores de la energía E_{NBO} . Las energías E_{NBO} de los PHs $N-H_{cis}\cdots O$ y PH $N-H_{anti}\cdots O$ son casi tres y dos veces mayores que las correspondientes energías de interacción E_{MP2} calculadas por el método de Moller-Plesset, respectivamente. Por el contrario, el menor valor de la energía E_{NBO} se observa en el PH débil $C-H_{ec}\cdots O$, indicando que para esta interacción la influencia de la transferencia de carga en la energía de estabilización del sistema es menos significativa.

Tabla 5.9: Cambio poblacional de los orbitales aceptores y donores de electrones al formarse los dímeros.

Dímero	Orbitales superpuestos	$\Delta n_{donor} (e)^{(a)}$	$\Delta n_{acceptor} (e)^{(a)}$
D1_I	$n(O) \rightarrow \sigma^*(H_{cis}-N)$	-0.03	0.03
D2_I	$n(O) \rightarrow \sigma^*(H_{anti}-N) / \sigma^*(H_{ax}-C)$	-0.017	0.016 / 0.000 ^(c)
D3_I	$\pi(C=O) \rightarrow \sigma^*(H_{ec}-C)^{(b)}$	-0.002	0.002

a) Variaciones poblacionales cuando los orbitales interactuantes son eliminados.

b) Optimizado en el grupo puntual C_i .

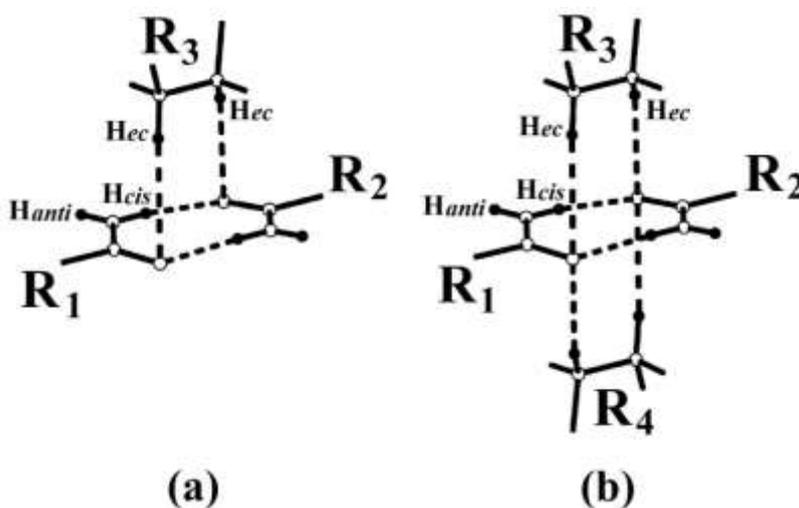
c) Como se explica en el texto, en la geometría optimizada del dímero **D1_I**, la distancia $H\cdots O$ es demasiado larga como para alterar significativamente la población del orbital anti enlazante $\sigma^*(H_{ax}-C)$ pero en la geometría del cristal este cambio es de alrededor de 0.002e.

5.2.6 Análisis del Efecto Cooperativo

Se sabe que la transferencia de carga puede influir en los efectos cooperativos de los PHs [34], principalmente cuando los fragmentos interactuantes poseen electrones des-localizados. Como consecuencia, es posible inferir que los efectos cooperativos de los PHs $N-H_{anti}\cdots O$, $N-$

$H_{cis}\cdots O$, $C-H_{ec}\cdots O$ y $C-H_{ax}\cdots O$, en **I** y **V**, pueden contribuir de manera diferente a la energía de interacción intermolecular y por ende a la estabilidad del sistema, dependiendo de si ellos conectan fragmentos que involucran electrones des-localizados o localizados.

Por esta razón, se abordó el estudio de la cooperatividad de cada PH observado en el compuesto **I**, construyendo tres series de *clusters*. La primera y segunda serie se construyeron a partir del dímero **D1_I** (es decir del dímero cíclico $R_2^2(8)$) y **D2_I**, para cadenas de longitud creciente desde trímeros a tetrámeros. Estos *clusters* permiten estudiar los efectos cooperativos de los PHs $N-H_{anti}\cdots O$, $N-H_{cis}\cdots O$ y $C(sus)-H_{ax}\cdots O$. Por otro lado, la contribución de los PHs $C-H_{ec}\cdots O$ se estudiaron considerando el trímero y el tetrámero ambos mostrados en el Esquema 5.2, construidos a partir del dímero **D3_I** (Esquema 5.1), agregando una tercera y cuarta molécula. Además, comparando los resultados de los *clusters* **a** y **c** (ver Tabla 5.10) es posible obtener información sobre la influencia de los PHs débiles $C-H_{ec}\cdots O$ sobre el PH fuerte $N-H_{cis}\cdots O$.



Esquema 5.2: *Clusters* construidos a partir del dímero **D3_I**, a) trímero y b) tetrámero. Con las letras R_i ($i=1, 2, 3, 4$) son etiquetadas las moléculas de *Trans*-1,4-dicarboxamidaciclohexano.

La energía de interacción intermolecular (E_{int}) del *cluster* se calcula como la energía del *cluster* ($E_{cluster}$) menos la energía de cada monómero (E_i , donde i es un número entero que recorre las N moléculas del *cluster*) obtenida en la base del *cluster* para tener en cuenta el error por superposición de bases (BSSE).

$$E_{int} = E_{cluster} - \sum_{i=1}^N E_i \quad (5.2)$$

El efecto cooperativo puede ser entendido como la contribución de muchos cuerpos a la energía o como la desviación de la energía de interacción total (E_{int}) del *cluster* respecto a la suma de las energías de interacción, en la base del *cluster*, entre cada par de moléculas (E_{ij}).

$$E_{coop} = E_{int} - \sum_{i < j=1}^N E_{ij} \quad (5.3)$$

En la Tabla 5.10 se listan los resultados obtenidos en función del tamaño del *cluster* empleado. La contribución cooperativa del PH N–H_{anti}···O es mayor que en el PH N–H_{cis}···O. A pesar de que el PH N–H_{cis}···O corresponde a un PH asistido por deslocalización de carga electrónica en el anillo del dímero cíclico R₂²(8), conocido como RAHB (Resonant Assisted Hydrogen Bond) de acuerdo con Gilli *et al.* [35], la E_{int} no se incrementa significativamente con el tamaño del *cluster*. Por el contrario, en el PH N–H_{anti}···O se observa un significativo incremento del valor de la E_{int} con el tamaño del *cluster*, mostrando que los efectos cooperativos contribuyen más a la estabilidad del sistema. Estos resultados pueden ser entendidos teniendo en cuenta que la RAHB por transferencia de carga, en el *cluster a*, se encuentra confinada a los anillos de los dímeros cíclicos R₂²(8); es decir no hay transferencia de carga entre éstos. Por otro lado la deslocalización de carga en el *cluster b*, se encuentra extendida sobre toda la cadena infinita C(4) por lo que su contribución a la energía de estabilización es mayor. Por último, se observa un incremento positivo de la energía de interacción molecular en los PHs C–H_{ec}···O, por lo que se puede concluir que la contribución de los efectos cooperativos asociados a los PHs C–H_{ec}···O es desestabilizante (ver Tabla 5.10).

Tabla 5.10: Contribución cooperativa a la energía de interacción, en Kcal/mol, calculado a nivel de la teoría MP2/6-31G(d,p). En paréntesis se muestran los valores de los cálculos realizados a nivel de la teoría PBE/6-31G(d,p).

<i>Clusters</i>	Puente de Hidrógeno	Energía E _{coop}	
		Trímero	Tetrámero
a	N–H _{cis} ···O	-0.05 (-0.04)	-0.10 (-0.11)
b	N–H _{anti} ···O + C(sus)–H _{ax} ···O	-1.02 (-0.92)	-2.40 (-2.42)
c	C–H _{ec} ···O	0.2 (0.3)	0.6 (1.1)

Del análisis realizado en el capítulo 4, se vio que las distancias entre *cadena molecular infinita* (CMI) sobre los *planos de cadena infinita* (PCI), depende principalmente de las interacciones PHs N–H_{cis}/H_{anti}···O entre las carboxamidas. Esto provoca que las distancias H_{ec}···O, asociadas a los PHs C–H_{ec}···O, entre los H_{ec} de los metilenos (del ciclohexano) y O de carbonilos pertenecientes a moléculas en CMI vecinas, sean mayores a las esperadas a partir de la geometría ideal (ver Figuras 4.5 y 4.7 del capítulo 4). Sin embargo, aun cuando la geometría de las interacciones PHs C–H_{ec}···O se encuentren fuertemente afectadas por la presencia de las interacciones PHs N–H_{cis/anti}···O fuertes, se observa que éstas pueden promover pequeñas variaciones en la disposición de las moléculas que resultan en cambios significativos en la simetría de la estructura cristalina. La manera en que las interacciones PHs C–H···O pueden afectar el empaquetamiento molecular se hace más clara cuando los residuos, en ausencia de

heteroátomos, presentan diferencias morfológicas importantes que resultan en arreglos de grupos C–H con simetrías muy diferentes. Por este motivo a continuación se analizarán algunas diferencias importantes observadas en el empaquetamiento de **I** y **V**.

Como se ha descrito anteriormente, en **I**, los grupos C–H_{ec} establecen cuatro PHs C–H_{ec}···O intermoleculares con los O de las carboxamidas que actúan como aceptores de protones. Estos PHs se disponen de a pares conectando CMI adyacentes pertenecientes a un mismo PCI (ver Tabla 4.3 del Capítulo 4), como se muestra en la Figura 4.5 (Capítulo 4). Además, los dos PHs que conectan CMI vecinas se encuentran relacionados por un eje doble dando origen a un patrón de PHs muy simétrico. Si se considera que la suma de las energías aportadas por las C–H_{ec}···O a la energía de interacción molecular, calculadas a partir de primeros principios es -7.3 kcal/mol, ver Tabla 5.8, es comparable a la aportada por los PHs N–H_{anti}···O y C–H_{ax}···O, -10.1 kcal/mol, se puede concluir que la disposición final adoptada por la molécula (situada sobre un eje doble) es el resultado del arreglo simétrico de los grupos C–H_{ec} en el ciclohexano. Es decir, la acción colectiva de todas las interacciones débiles C–H_{ec}···O es suficiente para estabilizar la molécula sobre un eje doble con el plano de la carboxamida dispuesto perpendicular a la capa PCI (ver Figura 4.5 del Capítulo 4). Esto puede comprenderse mejor analizando el empaquetamiento de las moléculas en **V**. En dicho compuesto las moléculas están formadas por la sustitución de dos H diametralmente opuestos de la cubana por las carboxamidas. Como se ha visto en el capítulo anterior, las moléculas se disponen formando CMI a través del anillo cíclico de doble PH N–H_{anti}···O, las cuales se arreglan dando lugar a PCI. Sin embargo, en este caso debido a la simetría de la cubana y suponiendo una conformación rígida de la molécula libre, se pueden distinguir dos orientaciones posibles de las CMI, que dejan a las carboxamidas con su plano aproximadamente perpendicular a la capa de PCI (capa *ab*), ver Figura 4.7 (Capítulo 4). La Figura 5.6 representa una proyección de las CMI, perpendicular al plano de la hoja. En la Figura 5.6 (a) los cuatro grupos C–H_{ec} del cubilo, dispuestos fuera del plano de la carboxamida, se acercan al anillo cíclico de las CMI vecinas en la dirección de los átomos de nitrógeno (N) de la amida, formando cuatro interacciones PH C–H···N. En la otra disposición de la CMI mostrada en la Figura 5.6 (b), girada 180° alrededor del eje de la cadena respecto de la posición anterior, los grupos C–H_{ec} del cubilo se acercan al anillo cíclico en la dirección de los O del carbonilo de las CMI vecinas formando cuatro PHs C–H_{ec}···O. Es decir, se observa que, dependiendo de la orientación de las CMI sobre el PCI, pueden formarse o bien cuatro PHs C–H_{ec}···N o cuatro PHs C–H_{ec}···O.

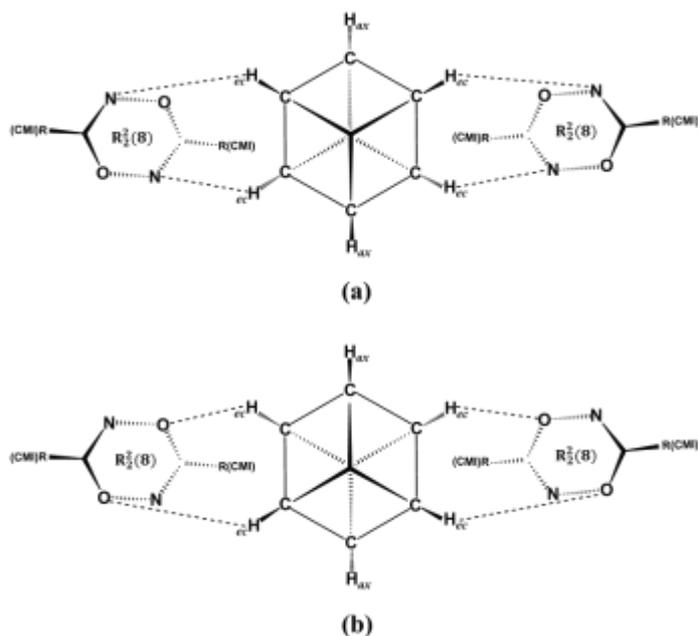


Figura 5.6: Proyección de **I** a lo largo del eje de las CMI mostrando las posibles interacciones PHs C–H_{ec}···N (a) y C–H_{ec}···O (b). La Figura b) puede obtenerse de a) rotando la CMI en 180° alrededor de su eje.

Una estimación de las E_{int} aportadas por los PHs C–H···O y C–H···N se obtuvo construyendo trímeros de moléculas que contengan las correspondientes interacciones, los cuales se optimizaron al nivel PBE/aug-cc-pDVZ. En ambos casos la E_{int} se calculó por el método supermolecular, utilizando el mismo nivel de teoría que en el proceso de optimización de las coordenadas atómicas. Los resultados muestran que los PHs C–H_{ec}···N contribuyen a la interacción de las CMI con 0.2 kcal/mol menos que los PHs C–H_{ec}···O. Este resultado indica que la segunda disposición de las CMI, con cuatro PHs C–H_{ec}···O, es energéticamente más favorable que la primera y está de acuerdo con los resultados obtenidos por Gatti *et al.* [32] aplicando la teoría QTAIM [17] para el análisis de la estructura de la urea. Sin embargo, cuando los PCI se estabilizan por medio de los PHs C–H_{ec}···O, los grupos N–H_{anti} o C=O de cadenas vecinas más cercanas se encuentran dirigidas hacia el mismo lado del PCI generando un conflicto estérico.

En paralelo se puede ver que si los PCI se estabilizaran por medio de los PHs C–H···N los grupos N–H_{anti} o C=O de las CMI primeras vecinas se dispondrían alternadamente hacia un lado y otro del PCI. Esta última disposición de las CMI favorece el empaquetamiento de éstos a lo largo de la dirección perpendicular por medio de los PHs N–H_{anti}···O, debido a que se puede observar que la distancia N···O entre átomos de grupos N–H_{anti} y C=O vecinos (orientados hacia afuera de los PCI) es próxima a la dimensión de la molécula. Por otro lado, cuando los PCI se estabilizan por medio de cuatro PHs C–H_{ec}···O la distancia N···O entre los átomos de los amino y carbonilo es un poco mayor y el empaquetamiento de los PCI impondría severas restricciones entre los residuos. Por lo que, si bien el arreglo de los PHs C–H···N es energéticamente menos favorable dentro de los PCI, permite que los planos de cadenas se

empaqueten de manera más eficiente a través de los PHs $N-H_{anti}\cdots O$ formados por las carboxamidas. Es decir, en el sistema **V**, a diferencia de **I**, se observa que existe un conflicto entre los PHs débiles formados dentro de los PCI y los PHs fuertes formados entre los PCI.

Debido a esto los PHs $N-H_{anti}\cdots O$ fuertes predominan sobre los débiles y los grupos $C-H_{ec}$ del cubilo se disponen apuntando hacia el N del anillo cíclico formado por las carboxamidas, en lugar de apuntar hacia los O. Sin embargo, debido a que los contactos $C-H\cdots O$ son energéticamente más estables que los contactos $C-H\cdots N$, dentro de los PCI, se puede inferir que la competencia entre estos dos contactos débiles provoca una “rotación” de las cadenas moleculares alrededor de su eje de aproximadamente 15° . En esta disposición, dos grupos $C-H_{ec}$ del cubilo (orientados en forma opuesta a lo largo de una de las diagonales del cubo) apuntan a los O de anillos cíclicos pertenecientes a CMI adyacentes, formando así dos PHs $C-H_{ec}\cdots O$ en lugar de cuatro $C-H_{ec}\cdots N$. Como resultado, suponiendo una conformación rígida de la molécula, el plano de la carboxamida se inclina fuera del PCI un ángulo $\theta_R \sim 75^\circ$ [ver Figura 5.7 (a)]. Como los PCI se empaquetan por medio de los PHs $N-H_{anti}\cdots O$ fuertes, esta pequeña “rotación” de las cadenas provoca que los PCI no se empaqueten en la dirección perpendicular a las cadenas, como en **I**, sino en una dirección inclinada. Esta inclinación provoca un pequeño “desplazamiento” paralelo entre los PCI, Δ_{PCI} , respecto de la posición observada en **I**, mostrada en la Figura 5.7 (b).

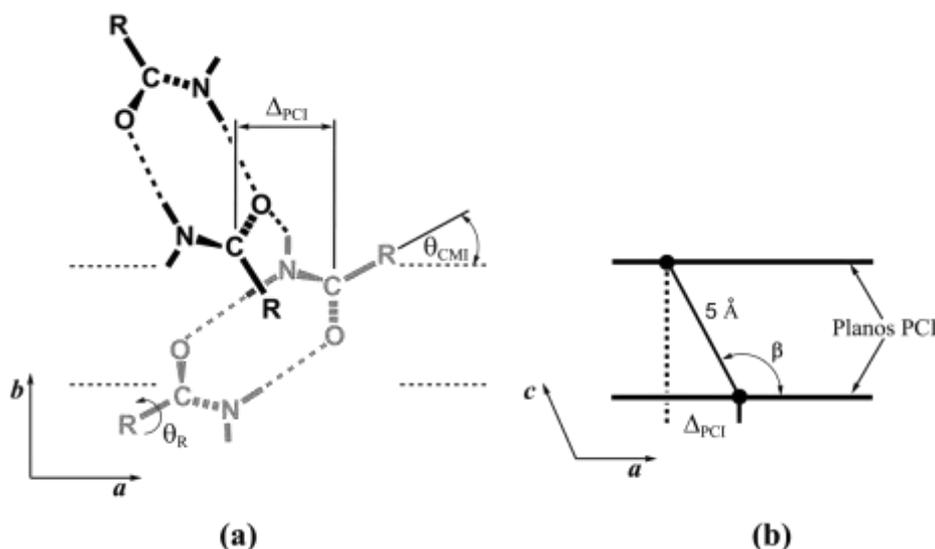


Figura 5.7: (a) Proyección de **I** o **V** perpendicular al plano ab de dos dímeros cíclicos $R_2^2(8)$ formados por la carboxamida unidas a través del PH $N-H_{anti}\cdots O$. El dímero cíclico $R_2^2(8)$ en un plano molecular se muestra en gris detrás de ese en negro. (b) Una proyección hacia abajo del eje b que muestra el desplazamiento paralelo entre las capas PCI.

Suponiendo un tamaño de la carboxamida de 5 \AA , correspondiente a una distancia entre carboxamidas unidas mediante PHs $N-H_{anti}\cdots O$, es posible expresar el desplazamiento paralelo entre PCIs (Δ_{PCI}) en términos de θ_{CMI} (el ángulo de inclinación entre el eje de las CMI y el plano de deslizamiento c) y los ángulos θ_R como $\Delta_{PCI} = 5 \cos \theta_R \sin \theta_{CMI}$, ver Figura 5.7 (a). El ángulo entre la dirección de empaquetamiento de los PCI (que coincide con el eje c) y el PCI es

el ángulo β de la celda unitaria y se puede calcular como $\cos\beta = -\Delta_{\text{CPI}} / 5$, ver Figura 5.7 (b), por lo tanto, $\cos\beta = -\cos\theta_{\text{R}} \sin\theta_{\text{CMI}}$. A partir de los datos cristalográficos $\theta_{\text{CMI}} = 43.85(1)^\circ$, el valor obtenido es $\beta = 100.5^\circ$, muy cercano al valor experimental de $\beta = 101.54^\circ$, obtenido en V. Este resultado proporciona evidencia respecto de que los contactos intermoleculares débiles que actúan dentro de los PCI, a pesar de ser mucho más débiles que los establecidos por las carboxamidas, influyen en la orientación de la carboxamida y, por lo tanto, afectan la dirección de empaquetamiento de los PCI. Esto provoca que las moléculas del sistema V cristalicen en el grupo espacial monoclinico en vez del tetragonal observado en I.

5.3 Interacciones Intermoleculares del Compuesto *Trans*-1,4-dibromo-1,4-dicarboxamidaciclohexano (II)

Como se ha visto en el análisis estructural realizado al modelo molecular obtenido al resolver la estructura tridimensional mediante el procesamiento de las intensidades de difracción de rayos X por muestra monocristalina, discutido en el capítulo 4, el compuesto II presenta dos moléculas no equivalentes (II1 y II2). Estas difieren principalmente en la orientación de la carboxamida y del átomo de bromo (Br) respecto del plano medio del anillo. Las variaciones se reflejan en los valores diferentes de los ángulos de torsión $\text{Br17-C11-C14-N15} = 75.3(5)^\circ$ y $\text{Br27-C21-C24-N25} = -23.5(7)^\circ$.

Ambas moléculas se empaquetan, principalmente, mediante anillos cíclicos $R_2^2(8)$ de doble PHs $\text{N-H}_{\text{cis}}\cdots\text{O}$ y $\text{N-H}_{\text{anti}}\cdots\text{O}$, formando una red de PHs similar a la observada en I, pero distorsionada. Esta distorsión provoca que las cadenas de anillos cíclicos $\text{C}(8)[R_2^2(8)]$ sean onduladas y que la red de PHs débiles $\text{C-H}\cdots\text{O}$ que asiste a los PHs fuertes, contribuyendo a estabilizar la estructura, sea diferente a la observada en I. Estos cambios fueron atribuidos a la presencia del Br. Sin embargo, no queda claro el rol que éste desempeña en la determinación de la estructura cristalina de equilibrio. Es decir, las perturbaciones observadas en la estructura cristalina al pasar de I a II ¿son consecuencia de las interacciones intermoleculares estéricas repulsivas, que resultan del gran tamaño del Br? ¿o de la competencia entre las interacciones atractivas que el Br puede formar con las interacciones del tipo PHs $\text{N-H}\cdots\text{O}$ fuertes y PHs $\text{C-H}\cdots\text{O}$ débiles formadas por el resto de la molécula?. Además, no quedan en claro los efectos intramoleculares del Br en las propiedades eléctricas de la carboxamida y del ciclohexano.

5.3.1 Conformación de la Carboxamida en la Molécula Libre

Como punto de partida, inicialmente se tomó cada una de las moléculas inequivalentes observadas en la estructura cristalina (mostradas en la Figura 5.8 a) y se optimizaron al nivel de teoría MP2/6-31G(d,p). En ambos casos la optimización convergió a la misma conformación de

mínima energía, con el Br ubicado sobre el plano de la carboxamida ($\text{Br-C1-C4-N} = 0^\circ$), como se muestra en la Figura 5.8 b. En la Tabla 5.11, se listan las distancias y ángulos de los enlaces calculados correspondientes a la molécula simétricamente sustituida con el Br y sin sustituir. En el Esquema 5.3 se resumen las principales diferencias conformacionales de la carboxamida debidas a la presencia del sustituyente Br.

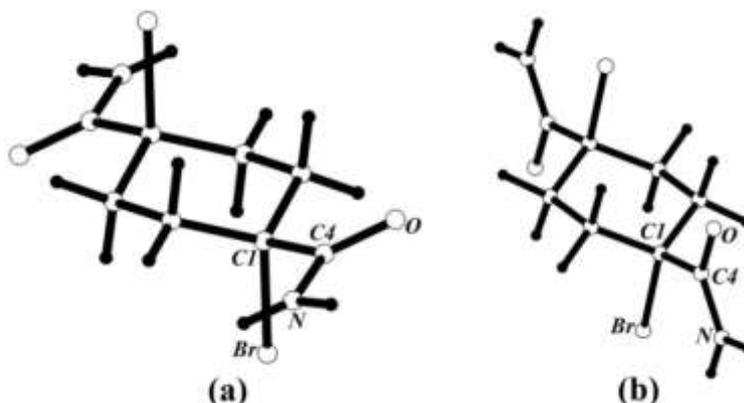
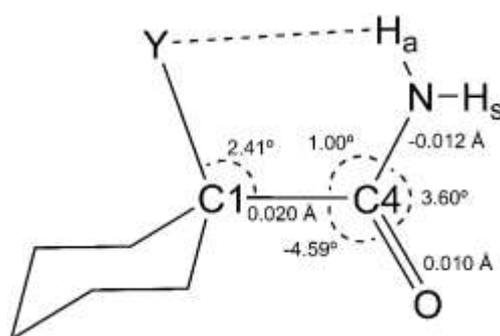


Figura 5.8: Por simplicidad en el gráfico se muestra los resultados de una de las optimizaciones realizadas a partir las dos moléculas no equivalentes encontradas en el compuesto **II**. (a) Conformación inicial (en el cristal) con $\text{Br-C1-C4-N} = 75.3(5)^\circ$ (Br fuera del plano CONH_2). (b) Conformación optimizada con $\text{Br-C1-C4-N} = 0.25^\circ$ (Br en el plano CONH_2).



Esquema 5.3: Principales diferencias conformacionales de la carboxamida optimizada inducidas por la presencia del Br ($Y = \text{Br}$ o H).

Se observa que el sustituyente Br afecta la conformación de la carboxamida, haciendo que las distancias y ángulos de enlaces C1-C4 , C4-O , C1-C4-N , O-C4-N y C4-C1-Y se incrementen, mientras que la distancia y ángulo de enlace C4-N y C1-C4-O se reducen. El incremento de la distancia C1-C4 puede ser atribuido a un pequeño debilitamiento del enlace, debido a la presencia del Br, que actúa como un atractor de electrones (ver más adelante la discusión de las propiedades eléctricas de la carboxamida en presencia del Br). Por otro lado, el incremento y reducción de las distancias C4-O y C4-N respectivamente, es compatible con una mayor deslocalización de la carga electrónica de la carboxamida. El H_{anti} apunta hacia el Br en la dirección ecuatorial al enlace C-Br . Las distancias $\text{H}_{anti} \cdots \text{Br}$ y $\text{N} \cdots \text{Br}$, y los ángulos $\text{N-H}_{anti} \cdots \text{Br}$ y $\text{H}_{anti} \cdots \text{Br-C}$ son 2.4970 Å, 3.0410 Å, 113.57° y 72.35° , respectivamente. Esta disposición es compatible con la formación de un PH intramolecular $\text{N-H}_{anti} \cdots \text{Br}$. Interacciones PHs intramoleculares de este tipo con átomos de halógeno (Hal), han sido estudiadas por

Nyquist y colaboradores [36-38]. Su origen puede ser atribuido principalmente a la contribución electrostática que resulta del hecho que la densidad de carga electrónica alrededor del Br no es esférica, sino que se deforma concentrándose principalmente en la región ecuatorial del Br, perpendicular al enlace C–Br [39,40].

Tabla 5.11: Distancias y ángulos de enlaces (Å, °) de las carboxamidas de **I** y **II** optimizados al nivel de teoría MP2/631-G(d,p).

Parámetro	I	II	$\Delta(\text{II-I})$
C4=O	1.2319 Å	1.2330 Å	0.001
C4–N	1.3646 Å	1.3522 Å	-0.012
C1–C4	1.5181 Å	1.5376 Å	0.020
O=C4–N	122.49°	123.49°	1
C1–C4–O	121.86°	117.27°	-4.59
C1–C4–N	115.65°	119.25°	3.6
Y–C1–C4^(a)	110.27°	112.68°	2.41
Y–C1–C4–N^(a)	0.15°	0.25°	0.1
Y–C1–C4–O^(a)	-179.94°	-179.80°	-0.14

^(a) Y = H o Br

5.3.2 Potencial Electrostático y Propiedades Eléctricas de la Carboxamida en presencia del Bromo

En la sección previa se encontró que el Br afecta la orientación y la geometría de la carboxamida como resultado de interacciones intra e intermoleculares, respectivamente. Debido a esto, son esperables ciertas modificaciones en la estructura electrónica de la molécula producida principalmente por los efectos inductivos del Br en la distribución de carga de la molécula. Para verificar esta suposición se calculó la superficie de potencial electrostático (SPE) correspondiente a las moléculas de los sistemas **I** y **II** empleando el programa Gaussian03 al nivel MP2/6-31G(d,p) para molécula libre y una isosuperficie de densidad de carga de 0.001 u.a. Los resultados se muestran en la Figura 5.9.

Se puede observar en la mencionada figura que la SPE posee regiones de potencial negativo ubicadas principalmente alrededor de los O, compuestos **I** y **II**, y en la región ecuatorial del Br, compuesto **II**. En **I**, a una distancia de 1.714 Å respecto del O_{sp^2} , se localiza el mínimo de -47.2 kcal/mol; en **II**, a una distancia de 1.711 Å respecto del mismo oxígeno, se localiza el mínimo de -42.5 kcal/mol.

En la región ecuatorial del Br, a 2.269 Å, con un valor de -15.3 kcal/mol, se localiza el segundo mínimo en el compuesto **II** compatible con una contracción de carga electrónica a lo largo del enlace C–Br. Además, se observan regiones de potencial positivo en la SPE, localizadas en las cercanías de los H de la amida y del Br. En la región próxima a los H_{cis} y H_{anti} de la amida, se observan máximos de potencial positivo cuyos valores son 39.9 kcal/mol (a 1.199 Å) y 49.5 kcal/mol (a 1.194 Å) respectivamente, en **I**, y 44.3 kcal/mol (a 1.187 Å) y 40.6

kcal/mol (a 1.206 Å) respectivamente, en **II**. Cerca de los H_{ec} se observa otro máximo de potencial de valor 10.5 kcal/mol (a 1.378 Å), en **I** y de 15.1 kcal/mol (a 1.349 Å), en **II**. Por último, en el compuesto **II** se observa otra región positiva de la SPE la cual exhibe un máximo de potencial ubicado a una distancia de 2.087 Å, a lo largo del enlace C–Br (hueco σ), con un valor de 9.1 kcal/mol.

Al comparar los valores máximos y mínimos de la SPE alrededor de la amida de ambos compuestos se observa en el mínimo de potencial cercano al Osp^2 una reducción de 4.7 kcal/mol al pasar del sistema **I** al **II**. Por otro lado, los máximos de potencial próximos a los H_{anti} y H_{cis} de la amida también presentan variaciones al pasar de **I** a **II**. El *anti* disminuye en 8.9 kcal/mol y el *cis* aumenta en 4.4 kcal/mol.

Se puede profundizar la comprensión de las variaciones observadas en la SPE al pasar de **I** a **II** a partir del análisis de las cargas y sus variaciones sobre todos los átomos de la molécula cuando el Br se lo introduce sustituyendo al H enlazado al mismo C del ciclohexano al que está unido la carboxamida. Estas variaciones se determinaron a partir del análisis poblacional de orbitales naturales (Natural Population Analysis o NPA) desarrollado por Reed *et al.* [2]. Los resultados obtenidos para las moléculas libres de **I** y **II** se listan en la Tabla 5.12.

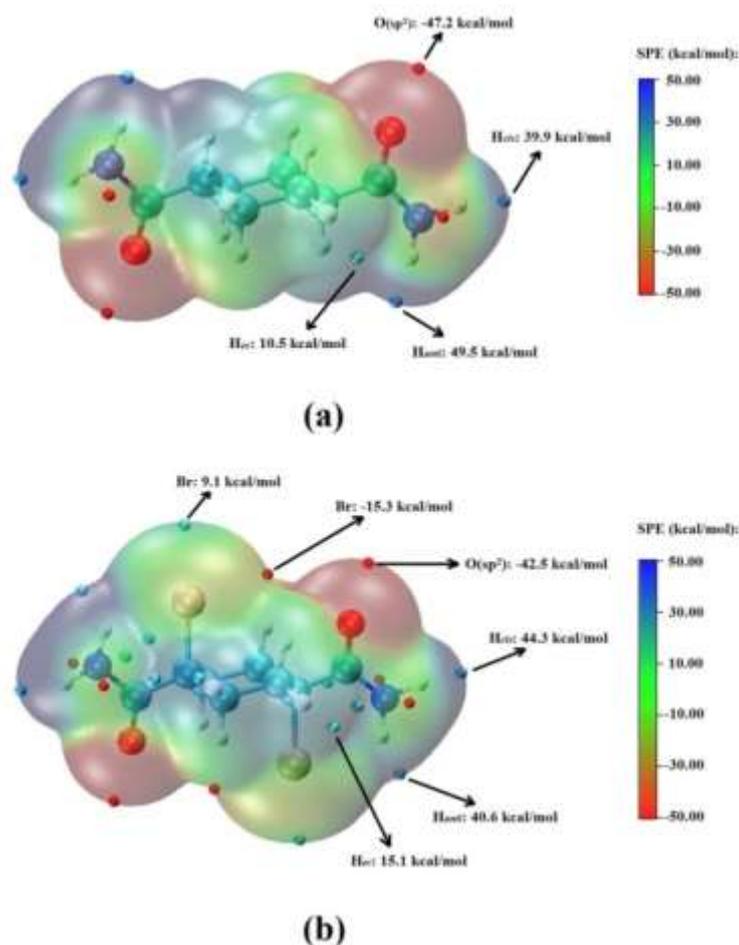
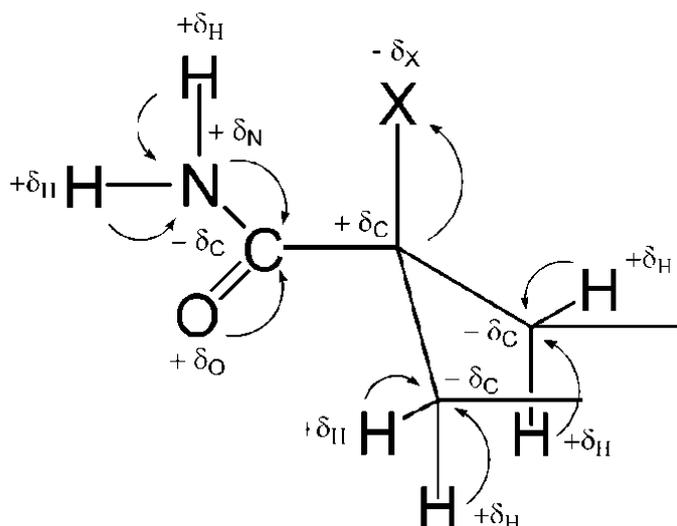


Figura 5.9: Superficie de potencial electrostático (SPE) calculada con Gaussian03 al nivel MP2/6-31G(d,p) para molécula libre y una isosuperficie de densidad de carga de 0.001 u.a. Los puntos azules y rojos representan los máximos y mínimos de potencial respectivamente. (a) Compuesto **I**, (b) compuesto **II**. Se usó una escala de colores en el rango de -50 a 50 kcal/mol, para graficar la SPE.

Tabla 5.12: Cargas atómicas calculadas para molécula libre de **I** y **II** a partir del análisis poblacional de orbitales naturales calculada al nivel PBE/6-31G(d,p), aproximación molécula libre.

Átomo	Q(I)	Q(II)	ΔQ
Br/H	0.24420	-0.03661	-0.28081 ^(a)
C(anillo sust.)	-0.35700	-0.15466	0.20234
C(=O)(-NH ₂)	0.70229	0.68722	-0.01507
O(sp ²)	-0.63379	-0.62380	0.00999
N(sp ³)	-0.87704	-0.86247	0.01457
H _{cis}	0.43014	0.43686	0.00672
H _{anti}	0.42324	0.43551	0.01227
C(anillo)	-0.48399/-0.48399	-0.50920/-0.50967	-0.02521/-0.02568
H _{ax}	0.25762/0.26034	0.29086/0.27704	0.03324/0.0167
H _{ec}	0.26034/0.25762	0.27696/0.29196	0.01662/0.03434

En el Esquema 5.4 se grafican los resultados más importantes que se derivan de los valores listados en la Tabla 5.12. Puede observarse que la presencia del Br no solo afecta la distribución de carga de los átomos del ciclohexano sino también de la carboxamida.



Esquema 5.4: $\pm\delta_x$ (X=C, H, O y Br) corresponde a la variación de carga del átomo cuando el H enlazado al C sustituido del anillo en **I** se reemplaza por el Br. Las flechas muestran el reordenamiento de carga eléctrica producido por los efectos inductivos debido a la presencia del Br.

Se puede pensar que la sustitución del H por el Br provoca que la carga del C, al cual se encuentra enlazado, se reduce. A su vez la menor concentración de carga en el Csp³ sustituido, induce que la carga del Csp² de la carboxamida y de los dos Csp³ del ciclohexano aumenten respecto de la molécula sin Br. Esta redistribución de carga si bien aumenta la carga positiva de todos los H, provoca una disminución de la carga negativa en los O y N, por lo que es esperable un debilitamiento de los PHs formados por la carboxamida cuando la carboxamida y el Br se encuentran enlazados al mismo C del ciclohexano.

5.3.3 Geometría esperada del Anillo Cíclico $R_2^2(8)$

En esta sección se estudiará el efecto del Br en la geometría del anillo cíclico $R_2^2(8)$ formada por el doble PHs $N-H_{cis}\cdots O$. Para esto se utilizará el dímero mostrado en la Figura 5.10a, construido a partir de la información estructural de **II** presentada en el capítulo anterior. En **II**, a diferencia de **I**, el anillo cíclico $R_2^2(8)$ se forma por la interacción de dos carboxamidas no equivalentes (los 2 PHs $N-H_{cis}\cdots O$ poseen distintas geometrías, ver Figura 5.10a). Como resultado el anillo $R_2^2(8)$ se aparta notablemente de la geometría plana simétrica. La optimización de las coordenadas atómicas del dímero, al nivel de teoría PBE/6-31G(d,p), muestra que en el estado de mínima energía el anillo cíclico $R_2^2(8)$ adopta la conformación plana centro-simétrica sin distorsionar, con los Br ubicados sobre dicho plano ($Br-C1-C4-N \approx 0^\circ$), ver Figura 5.10b. Los parámetros geométricos calculados y experimentales correspondientes a las interacciones PHs $N-H_{cis}\cdots O$, se listan en la Tabla 5.13. Se observa que, al igual que en **I**, en **II** las distancias $H\cdots O$ y $N\cdots O$ disminuyen, mientras que los ángulos $N-H\cdots O$ aumentan, de tal manera que ambos PHs $N-H\cdots O$ se aproximan a la geometría ideal causando que el anillo cíclico sea plano. Por lo que se puede concluir que la deformación del anillo cíclico $R_2^2(8)$ observada es consecuencia de las interacciones intermoleculares (repulsivas estéricas y atractivas no-covalentes) originadas posiblemente por el Br.

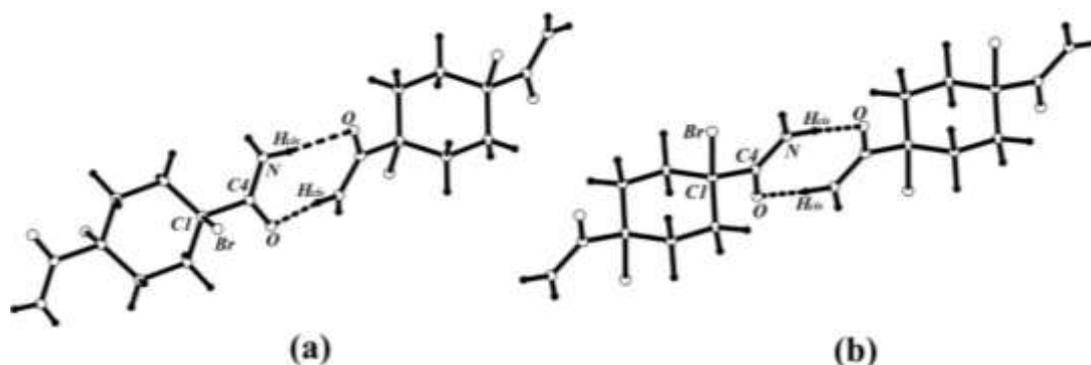


Figura 5.10: PHs $N-H_{cis}\cdots O$. (a) Geometría inicial formada a partir de la información obtenida de la resolución de la estructura 3D. (b) Geometría optimizada a nivel PBE/6-31G(d,p).

Tabla 5.13: Geometría de las interacciones intermoleculares $N-H_{cis}\cdots O$ determinadas a partir de rayos X y optimizadas a nivel de teoría PBE/6-31G(d,p). Entre corchetes geometría experimental.

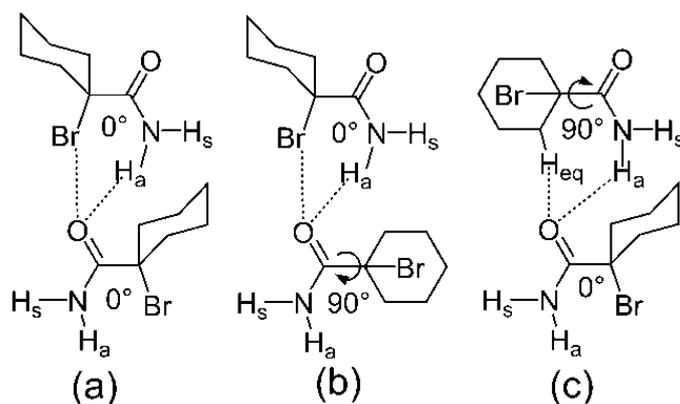
Contactos	$H\cdots A$ (Å)	$D\cdots A$ (Å)	$D-H\cdots A$ (°)	$H\cdots A-Z$ (°)
$N-H_{cis}\cdots O=C$	1.8150 [1.996/2.386] ^(*)	2.8413 [3.008/3.374]	175.5 [174.1/164.0]	121.0 [124.1/120.0]

^(*) Geometría experimental en el cristal.

5.3.4 Conformación adoptada por la Carboxamida en el Estado Cristalino

Es posible racionalizar la rotación de la carboxamida observada en el estado cristalino respecto de la conformación de mínima energía de la molécula libre, donde el ángulo de torsión

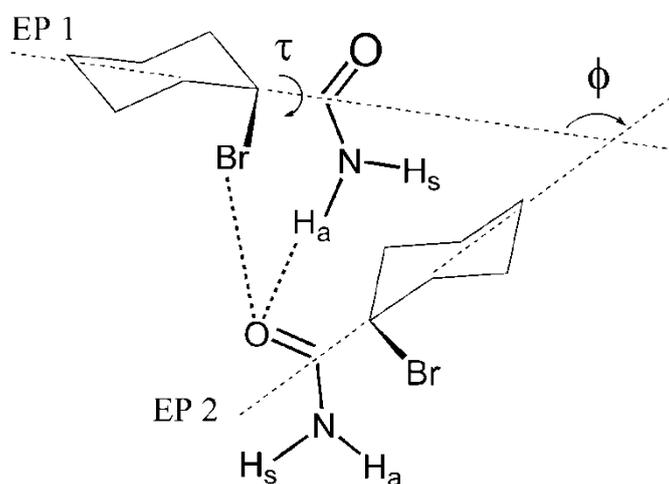
Br–C1–C4–N = 0°, teniendo en cuenta que si dichas moléculas se acercaran entre si en dirección transversal a sus respectivos ejes principales (en el estado cristalino los ejes principales moleculares forman un ángulo de 84.28° a lo largo del eje cristalográfico *a*, ver capítulo 4) ambos enlaces C1–Br y N–H_{anti} apuntarían en la dirección del mismo O2 del carbonilo perteneciente a una carboxamida vecina, como se muestra en el Esquema 5.5a. En esta disposición tanto el Br como el N de la carboxamida, se acercan al O del carbonilo vecino en direcciones favorables para formar interacciones del tipo puente halógeno (PHal) C1–Br···O y PH N–H_{anti}···O. Sin embargo, en la conformación de molécula libre, ambas interacciones deberían actuar sobre el mismo plano (que contiene al Br y a la carboxamida), por lo que, en una primera etapa, la conformación de equilibrio del dímero debe resultar de la interacción competitiva entre estas interacciones intermoleculares. Pero debido a la gran diferencia entre los radios atómicos de los Br (1.85 Å) y H_{anti} (1.2 Å) [41], no existe una geometría favorable en la cual las dos interacciones puedan formarse simultáneamente. Como consecuencia, cuando las moléculas se acercan con los ejes moleculares cruzados, la interacción intermolecular más favorable entre ellas se consigue modificando algún parámetro conformacional de la molécula que aparte al Br del plano de la carboxamida. Partiendo del dímero construido con los ejes cruzados de dos moléculas en la conformación de molécula libre, es posible rotar en 90° a lo largo del enlace covalente C(amida)-C(anillo) el plano de la carboxamida para modificar la conformación de la primera (Esquema 5.5b) o la segunda (Esquema 5.5c) de las moléculas del dímero, desplazando el Br fuera del plano de la carboxamida, como se muestra en el Esquema 5.5.



Esquema 5.5: Interacción entre dos moléculas del sistema II, cuando ambas se acercan con sus ejes moleculares principales formando un cierto ángulo (dirección transversal). a) Las moléculas se aproximan en una conformación no favorable, el ángulo de torsión Br–C–C–N es 0°. b) Interacciones PH N–H_{anti}···O y PHal C–Br···O formadas cuando el ángulo de torsión Br–C–C–N de la molécula, aproximándose desde abajo, es igual a 90°. c) Interacciones PH N–H_{anti}···O y C–H_{ec}···O formadas cuando el ángulo de torsión Br–C–C–N, de la molécula aproximándose desde arriba, es igual a 90°.

En ambos casos la configuración de equilibrio se alcanza principalmente por medio del PH N–H_{anti}···O fuerte. Pero en el primer caso (Esquema 5.5b) el PH N–H_{anti}···O es asistido por un PHal C–Br···O, mientras que en el segundo caso (Esquema 5.5c) el PH N–H_{anti}···O es asistido por un PH C–H_{ec}···O débil, formado entre un C donador de H proveniente del

ciclohexano y el O del carbonilo vecino. Ambos patrones de interacción se observan en el sistema **II**, a lo largo del eje cristalográfico *a* [ver Discusión de la geometría experimental en el capítulo 4]. A partir de esta observación, se desprende que la interacción responsable del apartamiento del Br respecto del plano del anillo cíclico $R_2^2(8)$ es el resultado de la competencia entre la interacción repulsiva estérica ocasionada por el Br y la interacción PH N–H_{anti}···O asistida por las interacciones débiles C–H···O y C–Br···O. Aquí surgen dos cuestiones: 1) ¿es la interacción PH N–H_{anti}···O lo suficientemente intensa como para desplazar al Br fuera del plano de la carboxamida (modificando el ángulo de torsión Br–C1–C4–N)? y 2) ¿depende este valor del ángulo ϕ formado por los ejes principales de las moléculas cuando éstas se acercan en la dirección transversal al eje molecular principal?. Para dilucidar estas cuestiones se construyen 8 dímeros. Se utiliza la conformación de molécula libre y se emplean diferentes valores del ángulo ϕ , 40°, 60°, 70°, 80°, 90°, 100°, 110° y 120°, ver Esquema 5.6. En cada caso la optimización se realizó manteniendo el ángulo ϕ constante.



Esquema 5.6: Dímero formado a partir de la molécula libre, mostrando la dirección de acercamiento transversal, el ángulo ϕ formado por los ejes principales de las moléculas 1 y 2 (EP1 y EP2 respectivamente) y el ángulo de torsión τ (Br–C1–C4–N).

Para todos los valores de ϕ , el valor del ángulo de torsión τ se aparta del valor obtenido para molécula libre y se encuentra comprendido entre 50 y 60°. Por lo que la conformación de equilibrio del dímero corresponde a una mezcla de las conformaciones mostradas en el Esquema 5.5 b (estabilizadas por las interacciones N–H_{anti}···O y C–Br···O) y 5.5 c (estabilizadas por las interacciones N–H_{anti}···O y C–H_{ec}···O). A partir de estos resultados se puede concluir que la desviación del ángulo de torsión τ respecto del valor para molécula libre, resulta principalmente de la competencia entre la interacción intermolecular PH N–H_{anti}···O atractiva y la repulsiva estérica, entre el Br y la molécula vecina (incluyendo el residuo), que tienden a llevar al Br fuera del plano de la carboxamida.

Con el fin de modelar mejor el entorno cristalino sobre cada una de las moléculas inequivalentes (ver Figura 5.11), encontradas en la estructura cristalina de **II**, se seleccionaron dos *clusters* formados por cinco moléculas cada uno. En el primer *cluster*, mostrado en la

Figura 5.11(a), la molécula con el ángulo de torsión $\text{Br}-\text{C1}-\text{C4}-\text{N} = 23.5^\circ$ se encuentra ubicada en el centro, mientras que, en el segundo, mostrado en la Figura 5.11(b), la molécula que se ubica en el centro tiene un ángulo de torsión de $\text{Br}-\text{C1}-\text{C4}-\text{N} = -75.3^\circ$. Los *clusters* fueron optimizados a nivel de teoría PBE/6-31G(d,p), en ambos casos las optimizaciones convergieron a una configuración de mínima energía con el ángulo de torsión para el primer *cluster* de $\text{Br}-\text{C1}-\text{C4}-\text{N} = 22.8^\circ$ y para el segundo de $\text{Br}-\text{C1}-\text{C4}-\text{N} = -69.7^\circ$, próximos a los observados en el estado cristalino.

Estos resultados sugieren que si bien el apartamiento del Br del plano de la carboxamida es provocado principalmente por la competencia entre la interacción atractiva $\text{N}-\text{H}_{\text{anti}} \cdots \text{O}$, formada por la carboxamida, y la repulsiva formada por el Br con las moléculas vecinas, en última instancia, en la determinación de la conformación de equilibrio observada en el estado cristalino también actúan otras fuerzas más débiles como los PHs $\text{C}-\text{H}_{\text{ec}} \cdots \text{O}$ y posiblemente el PHal $\text{C}-\text{Br} \cdots \text{O}$.

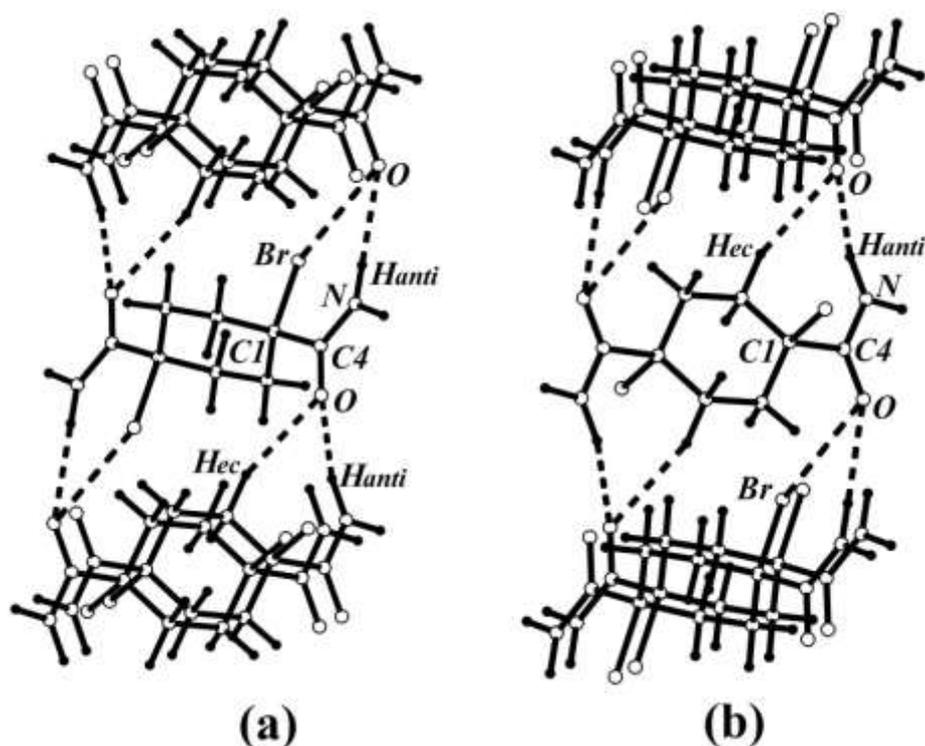


Figura 5.11: *Clusters* de cinco moléculas formados a partir la geometría molecular experimental, mostrando el esquema de interacción formado por los PHs $\text{N}-\text{H}_{\text{anti}} \cdots \text{O}$, $\text{C}-\text{H}_{\text{ec}} \cdots \text{O}$ y la interacción halógeno $\text{C}-\text{Br} \cdots \text{O}$. (a) Molécula central con ángulo de torsión $\text{Br}-\text{C1}-\text{C4}-\text{N} = 23.5(7)^\circ$ (Br en el plano de CONH_2). (b) Molécula central con ángulo de torsión $\text{Br}-\text{C1}-\text{C4}-\text{N} = 75.3(5)^\circ$ (Br fuera del plano de CONH_2).

5.3.5 Modelado de las interacciones intermoleculares: Selección de los Dímeros Relevantes

Con el fin de modelar los PHs fuertes ($\text{N}-\text{H}_{\text{anti/cis}} \cdots \text{O}$), débiles $\text{C}-\text{H}_{\text{ax/ec}} \cdots \text{O}/\text{Br}$, como así también las posibles interacciones PHal $\text{C}-\text{Br} \cdots \text{O}/\text{N}$, se seleccionaron, a partir de la geometría molecular experimental, 6 dímeros mostrados en la Figura 5.12. En línea discontinua se señalan las interacciones intermoleculares obtenidas del análisis estructural.

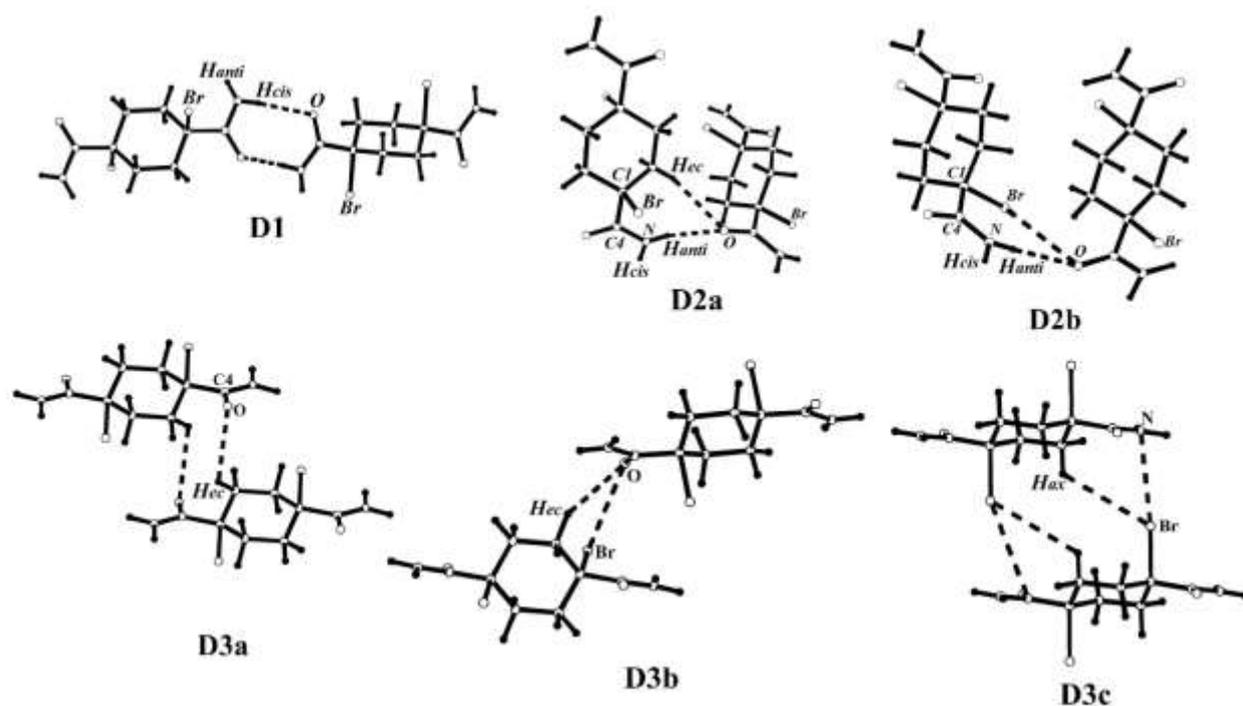


Figura 5.12: El esquema muestra los 6 tipos de dímeros seleccionados. En línea discontinua se señalan únicamente las interacciones intermoleculares obtenidas del modelo experimental a partir de consideraciones geométricas (ver Capítulo 4).

5.3.6 Análisis Topológico de la Densidad de Carga Electrónica

El rol (atractivo o repulsivo) y naturaleza de los PHs $N-H_{anti/cis}\cdots O$, $C-H_{ax/ec}\cdots O/Br$ y las posibles interacciones PHal $C-Br\cdots O/N$, se estudiaron calculando $\rho(r_c)$, a nivel de teoría MP2/6-31G(d,p), de los 6 dímeros mostrados en la Figura 5.12. El análisis de $\rho(r_c)$, mediante QTAIM [17], mostró la existencia de PCs del tipo (3,-1) ubicados no solamente entre los átomos correspondientes a las interacciones intra e intermoleculares identificadas a partir del análisis cristalográfico (ver Tabla 4.4 del Capítulo 4), sino también entre otros pares de átomos, revelando la existencia de un gran número de otras interacciones intermoleculares débiles estabilizantes del tipo PHs $C-H\cdots O/Br$, PHal $C-Br\cdots O/N$ y $H\cdots H$ no identificadas previamente en el análisis cristalográfico.

Todos los PCs encontrados se indican en la Figura 5.13, mientras que los valores de los parámetros topológicos relevantes, evaluados en cada PC, junto con los valores de energía asociados a cada contacto, calculada mediante el método de Espinosa *et al.* [31], se listan en la Tabla 5.14. Para la molécula **II2** de menor ángulo de torsión τ ($Br-C-C-N$) correspondientes a los dímeros **D1_{II}**, **D2a_{II}**, **D2b_{II}**, **D3a_{II}** y **D3b_{II}** de la Figura 5.13, se puede observar un PC del tipo (3,-1) a lo largo del camino de enlace que conecta el H_{anti} de la amida con el Br enlazado a la misma molécula, el cual puede asociarse a una interacción intramolecular PH $N-H_{anti}\cdots Br$. La existencia de esta interacción intramolecular posiblemente sea la responsable de que, en la conformación de mínima energía de la molécula libre, el Br se ubique sobre el plano de la carboxamida, impidiendo (para esta conformación) que éste interactúe libremente con su

entorno debido a la competencia con el PH $N-H_{anti}\cdots O$. En todos los casos las propiedades topológicas de $\rho(r_c)$, evaluadas en los PCs (3,-1) son compatibles con interacciones de capa cerrada. De las cuatro interacciones PHs $N-H_{cis/anti}\cdots O$, simétricamente no equivalentes, formadas en el sistema **II**, solamente en dos de ellas $\rho(r_c)$ y $\nabla^2\rho(r_c)$ son un orden de magnitud mayor que en el resto de las interacciones intermoleculares listadas en la Tabla 5.14. Además, para estas interacciones, se observan los mayores valores de $G(r)$ y $V(r)$, sugiriendo una significativa contribución electrostática y por transferencia de carga a la energía de estabilización de los PHs. Sin embargo, cuando se comparan los valores de los parámetros topológicos de **I** (listados en la Tabla 5.2) con los de **II** se observa que en **II** tanto las interacciones intermoleculares PHs $N-H\cdots O$ formadas por la carboxamida como las $C-H\cdots O/Br$ y los PHal $C-Br\cdots O/N$ entre la carboxamida y el residuo son más débiles que en **I**. De lo analizado anteriormente se puede suponer que el debilitamiento de las interacciones intermoleculares formadas por la carboxamida en presencia del Br que sustituye al H unido al mismo C del anillo puede ser consecuencia no solo de la interacción repulsiva estérica debida al gran tamaño del Br sino también a la redistribución de carga eléctrica observada en la molécula, la cual provoca una disminución de carga negativa en el O del carbonilo.

Si bien el Br es capaz de formar interacciones atractivas nuevas PH $C-H\cdots Br$ y PHal $\cdots O/N$ débiles (no observadas en **I**), estas no alcanzan a compensar los enormes cambios intra y supramoleculares provocado por el Br como consecuencia de sus propiedades eléctricas y físicas (gran electronegatividad, polarizabilidad y volumen). Estos resultados son consistentes con la observación experimental, el punto de fusión de **I**, 619 K, es mayor que el de **II**, 493 K [42].

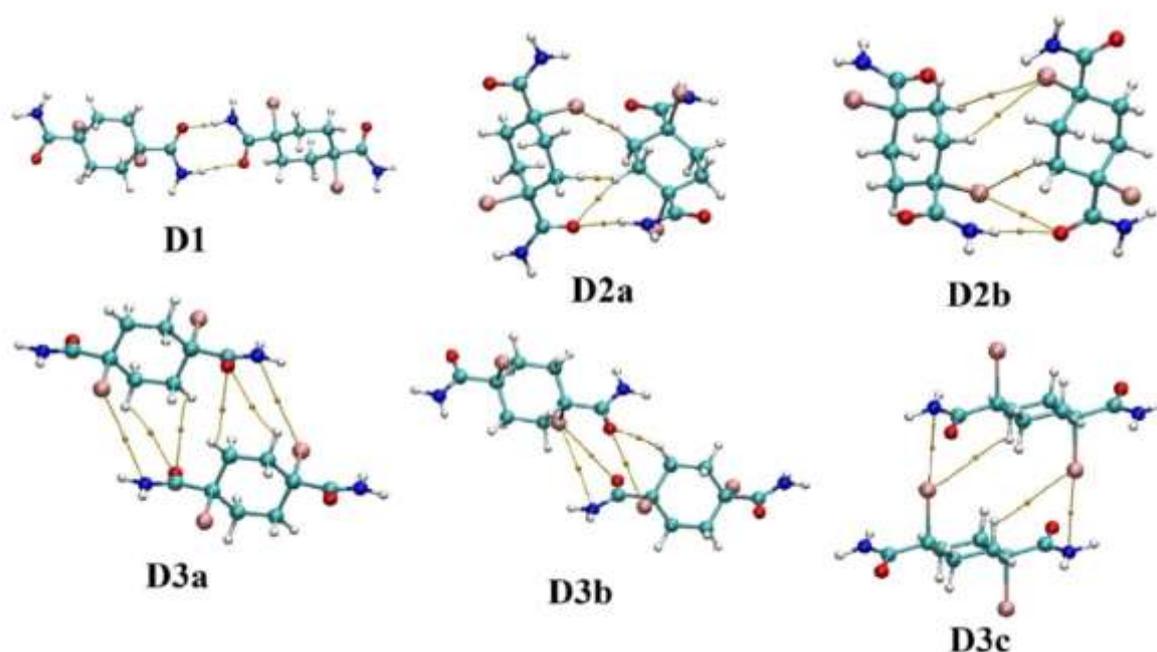


Figura 5.13: Gráfica de PCs para los 6 dímeros construidos a partir de la geometría molecular experimental. Las líneas representan la interacción entre los átomos involucrados, sobre las cuales se observan círculos que representan los PCs de enlace del tipo (3,-1).

Tabla 5.14: Parámetros topológicos de $\rho(r_c)$, expresados en unidades de eA^{-3} , eA^{-5} y kcal/mol según corresponda, de los dímeros seleccionados de **II**, calculada a nivel MP2/6-31G(d,p).

DIM.	Núm.	Contactos	ρ	$\nabla^2\rho$	λ_3	G	V	H	E_i
D1_{II}	1	N-H _{cis} ...O ^{(*)ii}	0.1546	1.5637	2.9218	10.8	-11.3	-0.6	-5.7
	1	N ⁱⁱ -H _{cis} ^{(*)ii} ...O	0.0708	0.7495	1.2941	4.8	-4.8	0.0	-2.4
D2a_{II}	1	N-H _{anti} ...O	0.1302	1.4797	2.5565	9.8	-9.9	-0.1	-5.0
	1	C-H _{ec} ...O	0.0622	0.7319	1.1374	4.4	-4.0	0.4	-2.0
	1	C ⁱⁱⁱ -H _{ec} ^{(*)iii} ...Br ^{(*)iv}	0.0620	0.7346	1.0755	4.0	-3.1	0.8	-1.6
	1	C-H _{ec} ...H _{ax} ^{iv}	0.0318	0.4227	0.5656	2.1	-1.4	0.7	-0.7
D2b_{II}	1	N-H _{anti} ...O ^v	0.0648	0.8072	1.2752	5.0	-4.7	0.3	-2.4
	1	C-Br...O ^v	0.0579	0.6614	0.9268	3.9	-3.5	0.4	-1.7
	1	C-H _{ax} ...Br ^v	0.0551	0.5703	0.8683	3.1	-2.6	0.6	-1.3
	1	C-H _{ax} ...Br ^{(*)vi}	0.0291	0.3170	0.4191	1.7	-1.3	0.4	-0.6
	1	C-H _{ec} ...Br ^{(*)vi}	0.0234	0.2509	0.3281	1.3	-1.0	0.3	-0.5
D3a_{II}	2	C-H _{ec} ...O ^{(*)vi}	0.0328	0.4562	0.5850	2.4	-1.8	0.6	-0.9
	2	C-H _{ec} ...O ^{(*)vi}	0.0210	0.3146	0.3856	1.6	-1.1	0.5	-0.6
	2	C ^{vii} -Br ^{(*)vii} ...N	0.0233	0.2443	0.3358	1.4	-1.1	0.2	-0.6
D3b_{II}	1	C ^{viii} -H _{ec} ^{viii} ...O	0.0376	0.4890	0.6722	2.7	-2.2	0.5	-1.1
	1	C ⁱⁱ -Br ⁱⁱ ...O	0.0390	0.4532	0.6366	2.6	-2.2	0.4	-1.1
	1	C-Br ^(*) ...O ⁱⁱ	0.0362	0.4180	0.5752	2.4	-2.0	0.4	-1.0
	1	C-Br ^(*) ...N ⁱⁱ	0.0271	0.2949	0.3766	1.7	-1.4	0.2	-0.7
D3c_{II}	2	C ^{ix} -Br ^{(*)ix} ...N	0.0570	0.5862	0.8331	3.4	-3.1	0.4	-1.5
	2	C-H _{ax} ...Br ^{(*)ix}	0.0169	0.1773	0.2376	0.9	-0.7	0.2	-0.3

Operaciones de simetría: ii) 3/2-x, 1/2+y, 1/2-z; iii) 2-x, 1-y, 1-z; iv) 1-x, -y, 1-z; v) -1+x, y, z; vi) 1-x, 1-y, 1-z; vii) x, 1+y, z; viii) 1/2+x, 1/2-y, -1/2+z; ix) x, -1+y, z.

(*) Br fuera del plano de la carboxamida.

5.3.7 Energías de Interacción Intermolecular

En la Tabla 5.15 se listan los valores de las energías de interacción intermolecular para los 6 dímeros seleccionados sin optimizar asociados a los PHs N-H_{cis/anti}...O, C-H...O, C-Br...O y C-H...Br del compuesto **II**. Los valores de las energías se calcularon a nivel de teoría MP2/aug-cc-pvdz aplicando el método counterpoise [15] para tener en cuenta el error por superposición de bases (BSSE). En la tabla también se incluyen los valores de las energías de interacción calculadas a nivel HF/aug-cc-pvdz. La mayor diferencia en los valores de las energías de interacción E_{MP2} y E_{HF} se observan en los dímeros **D2a_{II}**, **D2b_{II}**, **D3a_{II}**, **D3b_{II}** y **D3c_{II}**, lo cual indica que la contribución dispersiva a la energía de interacción para estos dímeros es apreciable. Por otro lado, en la Tabla 5.15 también se informan las energías de interacción de los dímeros (E_{dim}) obtenidas sumando las energías de cada contacto calculados por el método de Espinosa *et. at.* [31], a partir de la topología de $\rho(r_c)$ a nivel MP2/6-31G(d,p).

Estos resultados están en acuerdo con cálculos de primeros principios realizados con el programa *Gaussian03* [5].

Tabla 5.15: Energía de interacción intermolecular para el compuesto **II**. E_{HF} y E_{MP2} : energías calculadas al nivel de la teoría HF y MP2/aug-cc-pvdz respectivamente y $E_{\text{dim.}}$: Energía calculada mediante el método de Espinosa *et. al.* [31].

DIMERO	CONTACTOS	$\Delta E(\text{kcal/mol})$		
		E_{HF}	E_{MP2}	$E_{\text{dim.}}$
D1_{II}	$\text{N-H}_{\text{cis}} \cdots \text{O}^{(*)\text{ii}} / \text{N}^{\text{ii}} - \text{H}_{\text{cis}}^{(*)\text{ii}} \cdots \text{O}$	-8.8	-10.7	-8.1
D2a_{II}	$\text{N-H}_{\text{anti}} \cdots \text{O} / \text{C-H}_{\text{ec}} \cdots \text{O}$ $\text{C}^{\text{iii}} - \text{H}_{\text{ec}}^{(*)\text{iii}} \cdots \text{Br}^{(*)\text{iv}} / \text{C-H}_{\text{ec}} \cdots \text{H}_{\text{ax}}^{\text{iv}}$	-1.6	-9.7	-10.3
D2b_{II}	$\text{N-H}_{\text{anti}} \cdots \text{O}^{\text{v}} / \text{C-Br} \cdots \text{O}^{\text{v}}$ $\text{C-H}_{\text{ax}} \cdots \text{Br}^{\text{v}} / \text{C-H}_{\text{ec}} \cdots \text{Br}^{(*)\text{vi}}$	1.1	-7.8	-8.1
D3a_{II}	$\text{C-H}_{\text{ec}} \cdots \text{O}^{(*)\text{vi}} / \text{C}^{\text{vii}} - \text{Br}^{(*)\text{vii}} \cdots \text{N}$	0.3	-7.3	-4.9
D3b_{II}	$\text{C}^{\text{viii}} - \text{H}_{\text{ec}}^{\text{viii}} \cdots \text{O} / \text{C}^{\text{ii}} - \text{Br}^{\text{ii}} \cdots \text{O}$ $\text{C-Br}^{(*)} \cdots \text{O}^{\text{ii}} / \text{C-Br}^{(*)} \cdots \text{N}^{\text{ii}}$	4.5	-2.1	-5.1
D3c_{II}	$\text{C}^{\text{ix}} - \text{Br}^{(*)\text{ix}} \cdots \text{N} / \text{C-H}_{\text{ax}} \cdots \text{Br}^{(*)\text{ix}}$	3.1	-4.5	-3.6

(*) Átomo de Bromo fuera del plano de la carboxamida.

Operaciones de simetría: ii) 3/2-x, 1/2+y, 1/2-z; iii) 2-x, 1-y, 1-z; iv) 1-x, -y, 1-z; v) -1+x,y,z; vi) 1-x, 1-y, 1-z; vii) x, 1+y, z; viii) 1/2+x, 1/2-y, -1/2+z; ix) x, -1+y, z.

5.3.8 Descomposición de la Energía de Red e Interacción Intermolecular en Términos de la Energía Electroestática, Polarización, Dispersiva y Repulsiva.

Se puede examinar con mayor detalle el origen de las interacciones intermoleculares que estabilizan los 6 dímeros estudiados, descomponiendo la energía de interacción (E_{pixel}) en términos de las distintas contribuciones: coulombiana (E_{coul}), de polarización (E_{pol}), dispersiva (E_{disp}) y repulsiva (E_{rep}). Para esto se usó el programa PIXEL [43,44] el cual se basa en el método semi-empírico de sumas parciales de $\rho(r_c)$ semi-clásica, como se ha descrito en el capítulo 3. Los cálculos se realizaron al nivel MP2/6-31G(d,p) para molécula libre. Los resultados se listan en la Tabla 5.16. En dicha tabla se observa que en ambos sistemas la contribución electrostática a la energía de red es significativa. En **I**, ellas representan un 68% mientras que en **II** un 50% de la energía estabilizante. La reducción de la contribución electrostática en **II**, es compensada parcialmente por un incremento en la contribución dispersiva a la energía de red. Estos resultados son consistentes con los obtenidos a partir del análisis topológico de $\rho(r_c)$. Teniendo en cuenta que la energía de red depende de la interacción entre pares de moléculas vecinas, a continuación, se analizará la contribución de los términos E_{coul} , E_{pol} , E_{disp} y E_{rep} a la energía de interacción entre pares de moléculas vecinas.

Tabla 5.16: Energía de red, energías de interacción intermolecular y su descomposición, en kcal/mol, calculadas por métodos semi-empíricos (E_{pixel}).

Dímero	E_{coul}	E_{pol}	E_{disp}	E_{rep}	E_{pixel}	Contactos ^(a)	Op. de simetría
D1_I	-20.7	-7.2	-4.4	17.3	-15.0	N-H _{cis} ...O	-1+x, 1+y, +z
D2_I	-9.6	-3.6	-4.7	7.7	-10.2	N-H _{anti} ...O / C-H _{ax} ...O	3/2-y, -1/2+x, -1/4+z
D3_I	-0.7	-0.4	-3.5	1.6	-3.0	C-H _{ec} ...O / C'-H' _{ec} ...O	+x, 1+y, +z 1+x, +y, +z
Cristal	-38.8	-13.6	-24.2	36.2	-40.4	---	---
D1_{II}	-10.8	-3.0	-3.2	6.1	-10.9	N-H _{cis} ...O' / N'-H' _{cis} ...O	3/2-x, -1/2+y, 1/2-z
D2a_{II}	-8.4	-3.3	-8.0	9.2	-10.5	N-H _{anti} ...O' / C-H _{ec} ...O' C-H _{ec} ...Br' / C-H _{ec} ...H' _{ax}	---
D2b_{II}	-5.2	-1.8	-8.1	7.1	-8.0	N'-H' _{anti} ...O / C'-Br'...O C'-H' _{ax} ...Br / C-H' _{ec} ...Br	1+x, +y, +z +x, 1+y, +z
D3a_{II}	-2.4	-0.9	-6.9	3.6	-6.6	C'-H' _{ec} ...O' / C'-Br'...N'	+x, 1+y, +z
D3b_{II}	0.4	-1.0	-4.9	3.4	-2.1	C-H _{ec} ...O / C-Br...O C-Br ^(*) ...O / C-Br ^(*) ...N	3/2-x, 1/2+y, 1/2-z
D3c_{II}	-1.9	-0.6	-5.9	4.8	-3.6	C-Br ^(*) ...N / C-H _{ax} ...Br ^(*)	+x, 1+y, +z
Cristal	-27.4	-8.9	-35.6	32.1	-39.8	---	---

^(a) Los fragmentos sin primar y primados señalan grupos provenientes de la molécula 1 y 2 respectivamente.

Se puede observar que tanto las energías de interacción intermoleculares calculadas por el método de semisumas de $\rho(r_c)$ (E_{pixel}) propuesto por Gavezzoti como las E_{MP2} obtenidas a partir de primeros principios con el programa *Gaussian03*, listadas en las Tablas 5.8 y 5.15, presentan comportamientos similares. La mayor contribución electrostática a la energía de interacción intermolecular se observa en los dímeros **D1_I**, **D2_I**, **D1_{II}**, **D2a_{II}** y **D2b_{II}**, estabilizados principalmente por las interacciones PH N-H...O formadas por la carboxamida. Por otro lado, en los dímeros **D3_I**, **D3a_{II}**, **D3b_{II}** y **D3c_{II}**, estabilizados por interacciones intermoleculares débiles (C-H...X con X=O y Br), la contribución es esencialmente dispersiva.

Una descripción más exacta de la E_{int} implicaría necesariamente el uso de modelos cuánticos que consideren las contribuciones de correlación electrónica dinámicas [45-48]. El problema de calcular energías que incluyan términos de correlación electrónica, es el alto costo computacional. Inclusive para sistemas no demasiados grandes (de unos pocos átomos) el tiempo computacional puede ser prohibitivamente alto. Como se ha explicado en el capítulo 3 una aproximación interesante que mantiene la exactitud requerida en el cálculo de la energía, pero no eleva demasiado los tiempos de cálculo, es el uso de métodos que exploten la localidad de la correlación electrónica como DLPNO-CCSD(T) explicado anteriormente. El problema con los métodos basados en *clusters* acoplados, a diferencia de los métodos perturbativos como DFT-SAPT, es que no permiten una visualización simple de las contribuciones de London o dispersivas a la E_{int} del sistema. Para salvar este inconveniente se han desarrollado numerosos métodos de descomposición de la energía denominados EDA (por sus siglas en inglés Energy Decomposition Analysis) entre los que se puede encontrar el trabajo pionero de Morokuma [49], el de NEDA [50] basado en el análisis de NBO de Glendening *et al.* [51], el de Grimme *et*

al. [52], el de Schütz y Werner [53] y el de Azar R. J. & Head-Gordon M. [54] basado en el uso de orbitales moleculares absolutamente localizados conocida como ALMO (por sus siglas en inglés “Absolutely Localized Molecular Orbitals”). Más reciente Schneider *et al.* [55] han propuesto la llamada descomposición local de la energía conocida como LED (por sus siglas en inglés Local Energy Decomposition). Método que se adopta en el presente análisis, empleando el programa ORCA desarrollado por los autores del método [55]. La ventaja de este método es que es igualmente apropiado en el estudio de interacciones intermoleculares tanto débiles como fuertes. El esquema se basa en el enfoque DLPNO para CCSD (T), se refiere a él como descomposición local de energía LED y permite evaluar las contribuciones electrostáticas, de transferencia de carga y/o polarización, dispersivas y de repulsión de Pauli a la energía de interacción intermolecular.

Los resultados de estos cálculos, para los dímeros estudiados de **I** y **II**, se listan en la Tabla 5.17. En la última columna se lista la relación entre la contribución dispersiva y la energía de interacción del dímero $\left(\frac{E_{C-SP}^{DISP} + \Delta E_{C-WP}^{inter}}{\Delta E_{int}}\right)$. De acuerdo con Neese *et al.* [38] este parámetro identifica claramente el carácter de las diferentes interacciones del dímero. Un valor superior a uno significa que la interacción es dominada por los efectos dispersivos. Por otro lado, una relación entre 0.5 y 1 sugiere contribuciones equilibradas de carácter dispersivo y no dispersivo a la E_{int} , mientras que una relación menor a 0.5 corresponde a una interacción constituida mayoritariamente por contribuciones de carácter no dispersivas.

La descomposición de la energía de interacción, ΔE_{int} , en un término de Hartree-Fock y otro de correlación electrónica muestra que los dímeros **D1_I**, **D2_I**, **D1_{II}** y **D2a_{II}** formados esencialmente por interacciones PH N–H···O entre carboxiamidas son estables a nivel de Hartree-Fock. Además, en el caso de los dímeros **D2_I** y **D2a_{II}**, la contribución de la energía de correlación a la energía de interacción es significativa (contribuye aproximadamente con un 30% y 70% respectivamente). El resto de los dímeros (**D3_I**, **D2b_{II}**, **D3a_{II}**, **D3b_{II}** y **D3c_{II}**), formados por interacciones intermoleculares débiles, son estables al considerar solamente el término de correlación, ΔE_{int}^C . Esto significa que las contribuciones repulsivas $\Delta E_{ele-prep}^{HF}$ debido a las distorsiones de las nubes electrónicas dominan las contribuciones atractivas electrostáticas y de intercambio.

En el caso del dímero **D2b_{II}**, formado por un PH N–H···O cuya geometría se aparta notablemente de la geometría ideal como consecuencia de la presencia del Br, también se observa una contribución electrostática y una de intercambio apreciable ($\Delta E_{elestat}^{HF} + \Delta E_{exch}^{HF} = -31.1$ Kcal/mol), aunque es compensada en su totalidad por la energía desestabilizante correspondiente al reordenamiento electrónico, $\Delta E_{ele-prep}^{HF}$.

Tabla 5.17: Descomposición de la E_{int} , de **I** y **II**, calculadas por el método CCSD(T) en las bases aug-cc-pVTZ y cc-pVDZ (entre paréntesis). Expresadas en kcal/mol.

Dímero	ΔE_{int}	$E_{\text{int}}^{\text{HF}}$	$E_{\text{int}}^{\text{C}}$	$\Delta E_{\text{ele-prep}}^{\text{HF}}$	$E_{\text{elstat}}^{\text{HF}}$	$E_{\text{exch}}^{\text{HF}}$	$\Delta E_{\text{ele-prep}}^{\text{C}}$	$\Delta E_{\text{C-SP}}^{\text{CT}}$	$E_{\text{C-SP}}^{\text{DISP}}$	$\Delta E_{\text{C-WP}}^{\text{inter}}$	$\Delta E_{\text{C-(T)}}^{\text{inter}}$	$\frac{E_{\text{C-SP}}^{\text{DISP}} + \Delta E_{\text{C-W}}^{\text{inter}}}{\Delta E_{\text{int}}}$
D1_I	-15.918 (-12.754)	-12.635 (-12.423)	-3.283 (-0.331)	66.892 (66.456)	-69.191 (-68.366)	-10.336 (-10.513)	86.712 (14.728)	-84.279 (-10.880)	-3.781 (-2.867)	-0.602 (-0.429)	-1.333 (-0.883)	0.275 (0.258)
D2_I	-10.236 (-9.092)	-5.856 (-6.600)	-4.381 (-2.492)	31.446 (30.491)	-31.924 (-31.627)	-5.377 (-5.464)	89.785 (8.420)	-88.363 (-6.455)	-3.315 (-2.492)	-1.499 (-1.377)	-0.988 (-0.588)	0.470 (0.425)
D3a_I	-3.475 (-1.891)	0.270 (0.380)	-3.744 (-2.271)	7.347 (7.387)	-5.432 (-5.380)	-1.645 (-1.627)	75.906 (2.916)	-75.687 (-2.062)	-2.287 (-1.828)	-1.100 (-0.986)	-0.576 (-0.311)	0.975 (1.488)
D3b_I	-3.488	0.275	-3.763	7.353	-5.432	-1.645	75.676	-75.476	-2.287	-1.100	-0.576	0.971
D1_{II}	-10.434 (-9.232)	-8.739 (-8.792)	-1.695 (-0.440)	29.323 (29.066)	-33.178 (-32.922)	-4.884 (-4.936)	59.415 (8.803)	-57.895 (-6.480)	-2.419 (-1.694)	-0.702 (-0.585)	-0.796 (-0.484)	0.299 (0.247)
D2a_{II}	-9.724 (-6.170)	-1.673 (-1.849)	-8.051 (-4.321)	40.253 (39.388)	-34.650 (-34.037)	-7.276 (-7.200)	112.788 (9.798)	-112.108 (-7.406)	-4.894 (-3.978)	-2.333 (-1.930)	-1.504 (-0.805)	0.743 (0.957)
D2b_{II}	-7.516 (-3.942)	1.115 (1.092)	-8.631 (-5.034)	32.188 (31.803)	-25.158 (-24.894)	-5.915 (-5.817)	114.968 (7.014)	-115.207 (-5.562)	-4.745 (-3.909)	-2.249 (-1.878)	-1.398 (-0.699)	0.930 (1.468)
D3a_{II}	-4.053 (-1.014)	3.152 (3.073)	-7.205 (-4.087)	24.543 (23.673)	-16.654 (-16.018)	-4.737 (-4.582)	60.473 (4.063)	-60.577 (-3.182)	-3.986 (-2.877)	-1.987 (-1.598)	-1.128 (-0.493)	1.474 (4.413)
D3b_{II}	-2.133 (0.657)	4.387 (4.787)	-6.520 (-4.130)	18.435 (17.914)	-10.655 (-9.989)	-3.393 (-3.138)	63.086 (2.708)	-63.735 (-2.685)	-3.443 (-2.407)	-1.468 (-1.332)	-0.960 (-0.414)	2.302 (5.691)
D3c_{II}	-7.282 (-3.944)	0.326 (0.427)	-7.608 (-4.371)	18.285 (17.903)	-14.225 (-13.939)	-3.734 (-3.537)	97.066 (4.967)	-96.665 (-3.117)	-4.576 (-3.726)	-2.202 (-1.865)	-1.231 (-0.630)	0.931 (1.418)

En general se observa un incremento de las energías $\Delta E_{ele-prep}^{HF}$, $\Delta E_{ele-prep}^C$ y ΔE_{C-SP}^{CT} con la polaridad de los grupos intervinientes en la interacción. Por lo que para aquellos dímeros estabilizados principalmente por la contribución de correlación electrónica, ΔE_{int}^C , y como consecuencia de que ΔE_{C-SP}^{CT} compensa en gran medida al término desestabilizante, $\Delta E_{ele-prep}^C$, la contribución de la energía dispersiva, ΔE_{C-SP}^{DIS} , a la energía de interacción intermolecular, ΔE_{int} , resulta significativa. Esto puede apreciarse mejor observando que la relación entre la contribución a la energía dispersiva ($E_{C-SP}^{DISP} + \Delta E_{C-WP}^{inter}$) y la interacción intermolecular (ΔE_{int}) para los **D1_I**, **D2_I** y **D1_{II}** son menores que 0.5 por lo que la contribución electrostática es dominante. Para los dímeros **D3a_I**, **D3b_I**, **D2a_{II}**, **D2b_{II}** y **D3c_{II}** este valor se encuentra comprendido entre 0.5 y 1.0 por lo que la contribución dispersiva a la energía de interacción es significativa.

Por último, para los dímeros **D3a_{II}** y **D3b_{II}** es mayor que 1.0 por lo que la contribución dispersiva a la energía de interacción es dominante. Esto permite concluir que la incorporación del Br a la molécula ocasiona un incremento de la contribución dispersiva a la energía de interacción. Conclusiones similares fueron obtenidas a partir de los cálculos realizados por el método de semisumas de $\rho(r_c)$ propuesto por Gavezzotti [43,44].

5.4 Interacciones Intermoleculares del Compuesto *Trans*-1,4-dicarboximetilciclohexano (III)

Como se ha descrito en el capítulo 4, a partir del análisis de las intensidades de difracción de rayos X por muestra monocristalina, el compuesto **III** corresponde a un derivado del ciclohexano disustituido en el que los carboximetilos (COOCH₃), en las posiciones simétricas 1, 4 del anillo de seis miembros, se disponen ecuatorialmente. Este grupo posee 2 O con diferente hibridación (sp^2 y sp^3) que potencialmente pueden actuar como aceptores de H y tres H, provenientes de un metilo, con los que puede establecer diferentes interacciones. Esto permite inferir que la interacción de los COOCH₃ puede originar, potencialmente, una rica variedad de motivos estructurales 1D, 2D y 3D por medio del establecimiento de contactos débiles del tipo C–H···O. La naturaleza y el carácter atractivo o repulsivo de estos contactos ha sido un tema muy controvertido a partir de la segunda mitad del siglo XX. La evidencia experimental obtenida desde entonces, principalmente a comienzo de los 90 [56], a partir de técnicas espectroscópicas [57] y de difracción de rayos X y de neutrones en monocristales, ha permitido revalorizar el rol desempeñado por estos contactos débiles en el empaquetamiento molecular. Cuando el compuesto de interés no posee grupos fuertemente polares las posibilidades de que los grupos COOCH₃ puedan interactuar aumentan, resultando muchas

veces en sistemas con propiedades fisicoquímicas novedosas, como en el caso del punto de fusión relativamente alto del dimetil oxalato [58] comparado con otros alquino-oxalatos.

5.4.1 Búsqueda en la Base de Datos CSD

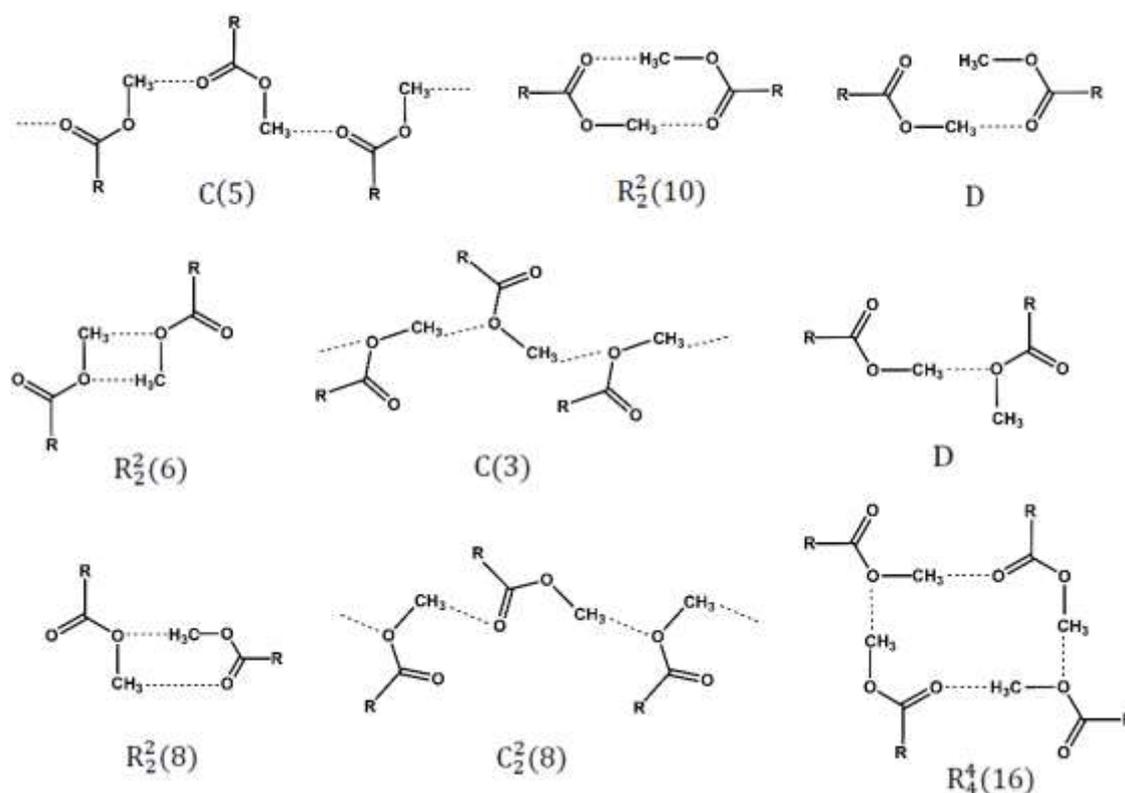
La recurrencia, así como también la diversidad de los arreglos, patrones o motivos estructurales que un dado grupo puede formar es la resultante no solo del carácter estabilizante sino también de las propiedades direccionales de los contactos que lo forman. Por lo que el estudio de los motivos estructurales formados por diferentes grupos utilizando bases de datos estructurales permite obtener información valiosa acerca de la naturaleza de estas interacciones. Por este motivo empleando el programa Mercury [59] se realizó una búsqueda y clasificación de los motivos estructurales formados por el grupo COOCH_3 que aparecen con mayor frecuencia en la base de datos cristalográfica CSD [60]. Como primer paso se detectaron 19419 estructuras de compuestos orgánicos que incluyeran al menos un grupo COOCH_3 , tomando como criterios de inclusión que las estructuras: presentaran un factor de acuerdo menor al 10 % ($R < 10\%$), no contuvieran desorden ni errores, no estuvieran constituidas por iones o polímeros y no se hubieran resuelto a partir de intensidades de difracción por polvos cristalinos. Para decidir si los carboximetilos correspondientes a las estructuras encontradas establecen contactos entre sí se utilizó, de acuerdo con Desiraju [61], un criterio geométrico no demasiado restrictivo. Se estableció que la distancia $d(\text{H}\cdots\text{O})$ fuera menor a 3.0 \AA y el ángulo $\angle(\text{C}-\text{H}\cdots\text{O})$ mayor a 120° . El número de estructuras que cumplieron con este criterio y por ende que tienen carboximetilos interactuando entre sí se redujo a 8559 es decir a un 44% de la cantidad total encontrada. Dentro de las seleccionadas encontramos 16244 contactos $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$ provenientes de grupos COOCH_3 distribuidos en 9 tipos de arreglos o motivos estructurales mostrados en el Esquema 5.7.

La gran variedad de motivos encontrados es consistente con la idea que este grupo podría comportarse como un verdadero grupo multifuncional. Algunos de estos motivos han sido descritos por Leiserowitz [62] y por nuestro grupo de trabajo [63,64].

Los valores medios de los parámetros estructurales relevantes que caracterizan la geometría de los contactos para cada uno de los motivos encontrados fueron obtenidos con las facilidades estadísticas del programa Mercury [59], y se muestran en la Tabla 5.18.

En la Tabla 5.18 se puede observar que los dos motivos que aparecen con mayor frecuencia (mayor número de aciertos) son la cadena infinita $\text{C}(5)$ y el anillo $\text{R}_2^2(10)$. En ambos casos, los $\text{PH C}-\text{H}\cdots\text{O}$ se forman con la participación del O del carbonilo como aceptor de H. Los motivos estructurales tercero y cuarto, ordenados por orden de importancia según su recurrencia, corresponden al anillo $\text{R}_2^2(6)$ y a la cadena infinita $\text{C}(3)$ respectivamente. Ambos

formados con PHs C–H···O en los que el O aceptor de H pertenece al metoxi con hibridación sp^3 .



Esquema 5.7: Motivos estructurales formados por el grupo COOCH_3

Tabla 5.18: Valores medios de distancias (Å) y ángulos ($^\circ$) correspondientes a los motivos formados por el grupo COOCH_3 (mostrados en el Esquema 5.7) obtenidos a partir de la búsqueda en la CSD.

Motivos	Estruc.	Contac. [%]	H···O	C···O	C–H···O	C–O···H
Aceptor O(sp^2)						
C(5)	2670 [31%]	4442 [27.3]	2.636	3.559	145.0	127.8
$R_2^2(10)$	2448 [29%]	5714 [35.2]	2.628	3.578	148.7	119.5
D	514 [6%]	654 [4.0]	2.650	3.561	143.7	125.8
Aceptor O(sp^3)						
$R_2^2(6)$	1437 [17%]	3180 [19.6]	2.696	3.570	138.4	123.8
C(3)	758 [9%]	1001 [6.2]	2.699	3.630	146.1	119.5
D	530 [6%]	643 [4.0]	2.726	3.629	142.8	120.2
Aceptores mixtos O(sp^2) y [O(sp^3)]						
$R_2^2(8)$	124 [1%]	286 [1.8]	2.606 [2.643]	3.529 [3.590]	145.0 [148.4]	124.9 [126.1]
$C_2^2(8)$	62 [0.7%]	260 [1.6]	2.645 [2.724]	3.559 [3.629]	144.8 [143.6]	128.6 [125.8]
$R_4^4(16)$	16 [0.2%]	64 [0.4]	2.539 [2.686]	3.513 [3.629]	151.5 [148.5]	129.2 [123.2]

5.4.2 Linealidad de los Contactos C–H···O

Una propiedad muy importante de los PHs es la correlación observada entre el ángulo $\angle(\text{Donor-H}\cdots\text{Aceptor})$ (θ) y la distancia $\text{H}\cdots\text{Aceptor}$. Para distancias $\text{H}\cdots\text{A}$ cada vez más pequeñas el ángulo θ debe tender a 180° [61]. La gráfica de dispersión del $\angle(\text{C-H}\cdots\text{O})$ vs $d(\text{H}\cdots\text{O})$ normalizada de acuerdo al criterio de Lommerse *et al.* [65], asociada a cada motivo se muestra en la Figura 5.14. Este criterio consiste en reemplazar el ángulo $\angle(\text{C-H}\cdots\text{O})$ por el valor $1-\cos\alpha$ y la distancia $d(\text{H}\cdots\text{O})$ por R_{norm}^3 , donde $\alpha = 180 - \theta$, $R_{\text{norm}} = d(\text{H}\cdots\text{O}) / (r_{\text{H}} + r_{\text{O}})$, $r_{\text{H}} = 1.20 \text{ \AA}$ y $r_{\text{O}} = 1.52 \text{ \AA}$; de modo que áreas iguales en el gráfico corresponden a volúmenes iguales en el espacio. Es decir, una concentración de puntos en el gráfico corresponde a una concentración real de puntos en el espacio.

En todos los casos se advierte una gran dispersión de valores, propia de los contactos débiles, originada por la competencia de éstos con otras interacciones de energías comparables presentes en el cristal. Sin embargo en los gráficos correspondientes a los motivos $\text{C}(5)$ y $\text{R}_2^2(10)$ (Figura 5.14 a y b) se observa que la densidad de puntos aumenta para $1-\cos\alpha$ ($\alpha=180-\theta$) próximos a cero ($\theta \sim 180^\circ$) y distancias $d(\text{H}\cdots\text{O})$ cortas. Por lo que se puede concluir que existe cierta tendencia a la linealidad en aquellos contactos que desarrollan los motivos estructurales más recurrentes, $\text{C}(5)$ y $\text{R}_2^2(10)$, donde el O aceptor corresponde al carbonilo. La linealidad observada en estos contactos es una característica esencial que permite clasificar a los mismos como PH y no como interacciones de vdW, típicamente isotrópicas.

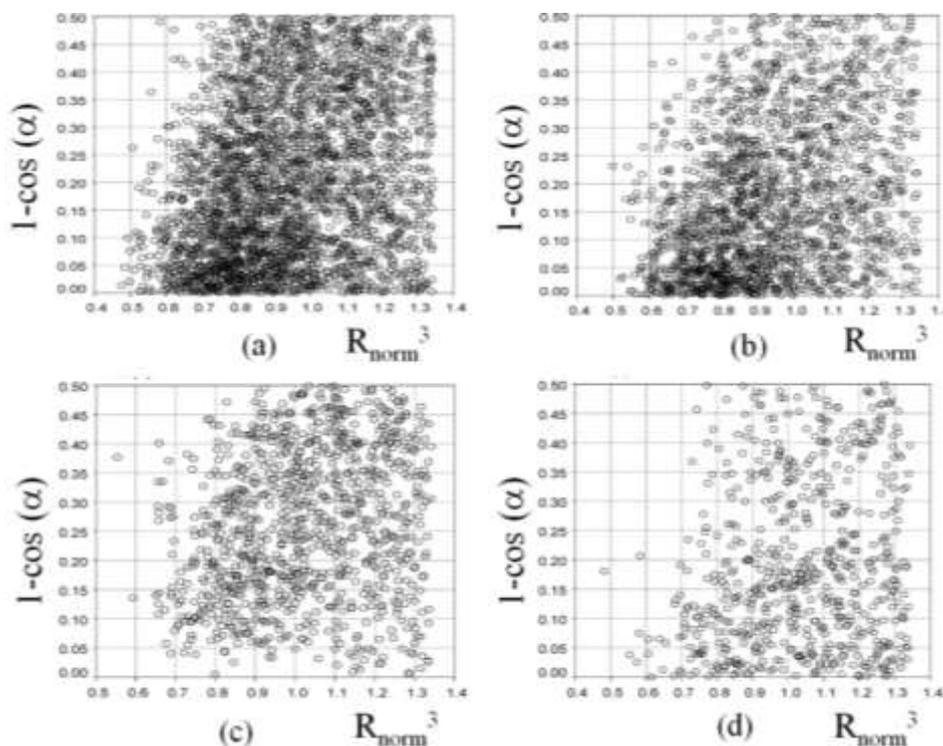


Figura 5.14: Gráficas de dispersión de $1-\cos\alpha$ vs R_{norm}^3 asociadas a los motivos (a) $\text{C}(5)$, (b) $\text{R}_2^2(10)$, (c) $\text{R}_2^2(6)$ y (d) $\text{C}(3)$ representados en el Esquema 1. Donde $R_{\text{norm}} = d / (r_{\text{H}} + r_{\text{O}})$, $r_{\text{H}} = 1.20$, $r_{\text{O}} = 1.52 \text{ \AA}$, $d = d(\text{H}\cdots\text{O})$, $\alpha = 180 - \theta$ y $\theta = \angle(\text{C-H}\cdots\text{O})$.

5.4.3 Distribución de los Átomos de H entorno al Oxígeno

Como ha sido señalado por numerosos investigadores [66-68] otra propiedad muy importante que se observa en este tipo de contactos es la preferencia del H a ubicarse en regiones del espacio ricas en electrones. Por lo que en nuestro caso es esperable encontrar que los H se dispongan en regiones cercanas a los pares solitarios provenientes de los O del carboximetilo. Con este fundamento, utilizando el programa IsoStar [69], se calculó el número de H por unidad de volumen ρ alrededor del O que participa como aceptor en los contactos C-H \cdots O correspondiente a los 4 motivos, más recurrentes [$R_2^2(10)$, $R_2^2(6)$, C(5) y C(3)], ver Esquema 5.7.

En la Figura 5.15 se representan en distintos colores las regiones del espacio en torno a los O del carbonilo, O(sp²), y del metoxi, O(sp³), con diferentes valores de la densidad ρ normalizada a 100. Como consecuencia del criterio utilizado en las búsquedas de los motivos estructurales, los gráficos resultan simétricos respecto al plano que contiene los átomos del carboximetilo. El color rojo corresponde a valores de la densidad mayores a 75, el color verde a valores entre 50 y 75, y el color azul a valores menores a 25.

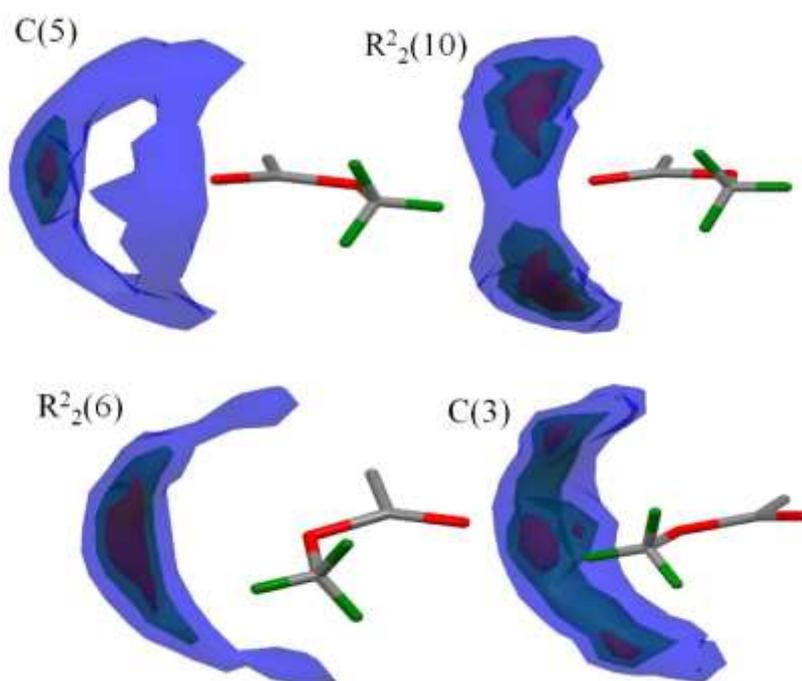


Figura 5.15: Densidad ρ de H en torno al O correspondiente a los motivos del Esquema 5.7. En una escala de 0 a 100; color rojo: $\rho \geq 75$; color verde: $75 > \rho \geq 50$; color azul $25 > \rho$. Gráfica realizada con el programa IsoStar [69].

En la Figura 5.15 se observa que el máximo de la densidad (ρ_{\max}) asociado a los motivos C(5), $R_2^2(6)$ y C(3) se localiza en el plano formado por los pares solitarios del O del carbonilo o del metoxi, según corresponda, donde se puede esperar mayor concentración de carga electrónica proveniente de los pares solitarios asociados a los O. En C(5) el máximo, ρ_{\max} , se ubica cerca de uno de los pares solitarios del O del carbonilo, O(sp²) $\cdots\rho_{\max} = 2.504 \text{ \AA}$ y

$C=O(sp^2)\cdots\rho_{max} = 128.8^\circ$. En C(3) se observan dos máximos. Uno de ellos se encuentra ubicado en medio de los pares solitarios (sobre el plano formado por los átomos del carboximetilo), mientras que el segundo se localiza cerca del par solitario del O del metoxi. Algunas distancias y ángulos relevantes asociadas a ρ_{max} (ubicados fuera del plano del carboximetilo) son $O(sp^3)\cdots\rho_{max} = 3.564 \text{ \AA}$ y $C-O(sp^3)\cdots\rho_{max} = 0.5^\circ$, respectivamente. El motivo $R_2^2(6)$ posee un único máximo ubicado entre los pares solitarios del O del metoxi, $O(sp^3)\cdots\rho_{max} = 3.445 \text{ \AA}$ y $C-O(sp^3)\cdots\rho_{max} = 120.9^\circ$.

Por último $R_2^2(10)$ es el único motivo donde se observa que ρ_{max} se ubica fuera del plano formado por los pares solitarios del O del carbonilo, $O(sp^2)\cdots\rho_{max} = 2.553 \text{ \AA}$ y $C=O(sp^2)\cdots\rho_{max} = 121.5^\circ$. Esto podría ser consecuencia de la repulsión existente entre los átomos de H de los metilos, cuando éstos se acercan enfrentados para formar las interacciones $C-H\cdots O$ débiles con los pares solitarios del O del carbonilo perteneciente al grupo vecino, la cual permite reducir la interacción repulsiva entre los átomos de hidrógeno de los metilos.

5.4.4 Cálculo de las Energías de Interacción asociadas a los Contactos $C-H\cdots O$ provenientes del Carboximetilo

Como primer paso para estimar la energía de interacción (E_i) asociada a los 4 motivos más recurrentes [$R_2^2(10)$, $R_2^2(6)$, C(5) y C(3)], mostrados en el Esquema 5.7, se han seleccionado de la base de datos CSD cuatro sistemas en los que la geometría de los contactos $COOCH_3$ asociados a cada uno de los motivos estructurales presentan valores próximos a los valores medios informados en la Tabla 5.18. El residuo R (Esquema 5.7) enlazado al carboximetilo para cada uno de estos sistemas se reemplazó por metilos. Los sistemas resultantes fueron optimizados al nivel de teoría MP2/6-31G(d,p) para tener en cuenta las contribuciones dispersivas que este tipo de contactos puede presentar. La geometría optimizada asociada a cada uno de los motivos estudiados se lista en la Tabla 5.19. Al comparar los valores medios de las distancias y ángulos obtenidos de la búsqueda en la CSD, listados en la Tabla 5.18, con los calculados a partir de primeros principios, mostrados en la Tabla 5.19, se observa que en todos los casos, excepto en el motivo C(3), hay una disminución de la distancia $H\cdots O$ y un incremento en el ángulo $C-H\cdots O$. Esta diferencia puede atribuirse a que en el cristal los contactos $C-H\cdots O$ de los carboximetilos deben competir con otras fuerzas de magnitud similar y por ende su geometría puede ser fácilmente distorsionada.

Tabla 5.19: Datos geométricos (Å, °) y valores de energía E_i (kcal/mol) a nivel de la teoría MP2/6-31G(d,p) para cada uno de los motivos representados en el Esquema 5.7. En paréntesis se muestran los valores medios obtenidos de la CSD.

Motivos ^a	H···O	C···O	C–H···O	C–O ^b ···H	E_i
C(5)	2.3967 (2.636)	3.4525 (3.559)	164.38 (145.0)	119.86 (127.8)	-2.10
R₂²(10)	2.3927 (2.628)	3.3804 (3.578)	150.57 (148.7)	135.24 (119.5)	-2.35
R₂²(6)	2.4578 (2.696)	3.4554 (3.570)	152.52 (138.4)	143.26 (123.8)	-1.43
C(3)	2.8125 (2.699)	3.3786 (3.630)	112.34 (146.1)	88.99 (119.5)	-1.80

(a) En todos los casos se fijó $d(\text{C–H}) = 1.08 \text{ \AA}$. (b) Corresponde al O del carbonilo (o metoxi).

Con el fin de evaluar la fortaleza de los contactos C–H···O presentes en los motivos estudiados se calculó, al mismo nivel de teoría y para la configuración de equilibrio, la energía de interacción. Los valores obtenidos, E_i , se incluyen en la Tabla 5.19. De los valores obtenidos se desprende que los motivos C(5) y R₂²(10) formados por interacciones entre grupos C–H provenientes del metilo y el O del carbonilo contribuyen a la mayor estabilización de la estructura. Este resultado está de acuerdo con la mayor recurrencia observada de C(5) y R₂²(10) en aquellas estructuras que poseen al menos un carboximetilo (ver Tablas 5.18 y 5.19) y con las propiedades direccionales observadas en los correspondientes contactos C–H···O (ver Figura 5.14).

5.4.5 Análisis de los Motivos Estructurales Formados en el Compuesto III

En el sistema **III** debido a que el ciclohexano no posee grupos donores o aceptores de H fuertes, el carboximetilo puede formar los principales motivos estructurales analizados anteriormente. Las moléculas se disponen con los carboximetilos enfrentados entre sí por medio de anillos de doble PHs C–H···O descriptos como R₂²(10) formando CMI C(10)[R₂²(10)] dispuestas a lo largo del eje molecular en la dirección [-1, 1, -1]. Estas CMI interactúan entre sí por medio de otra interacción PH, C–H···O, entre carboximetilos descripta como C(5) formando un plano de cadenas moleculares infinitas (PCMI). Sobre el PCMI, la combinación de los motivos C(10)[R₂²(10)] y C(5) desarrolla motivos de segundo orden del tipo R₂²(20) y R₄⁴(8), ver Figura 4.12 (Capítulo 4). Por último, los PCMI interactúan por medio de PHs C–H···O establecidos entre los grupos donores C–H de los C del ciclohexano ubicados en las posiciones 1 y 4 del ciclohexano y O de carbonilos (con el H aproximándose fuera del plano del carbonilo). Estas interacciones que generan una cadena infinita descripta como C(4), dan origen en el plano (0,1,1) a anillos descriptos por los grafos R₂²(14) y R₄⁴(14).

5.4.6 Selección de los Dímeros Relevantes para Analizar las Interacciones Intermoleculares

Con el fin de analizar la naturaleza y la contribución a la estabilidad de la estructura cristalina de los PHs C–H \cdots O débiles discutidos anteriormente, se han seleccionado y construido 6 dímeros denominados **D1_{III}**, **D2_{III}**, **D3a_{III}**, **D3b_{III}**, **D4a_{III}** y **D4b_{III}** a partir de la geometría experimental, que se muestran en la Figura 5.16. Con las letras a y b se simbolizan moléculas contiguas pertenecientes a una misma cadena C(10)[R₂²(10)] (ver Capítulo 4). Debido a que la estabilidad de los dímeros resulta de la acción colectiva de fuerzas intermoleculares débiles, la optimización se realizó al nivel de teoría PBE/6-31G(d,p), manteniendo constante e igual al valor experimental al ángulo de torsión entre los C de los grupos COOCH₃ interactuantes. Los parámetros geométricos relevantes correspondientes a los dímeros **D1_{III}**, **D2_{III}**, **D3a_{III}**, **D3b_{III}**, **D4a_{III}** y **D4b_{III}**, antes y después de la optimización, se muestran en la Tabla 5.20. En todos los casos se observó que las distancias H \cdots O y C \cdots O disminuyen mientras que los ángulos \angle (C–H \cdots O) aumentan, excepto en el contacto C_{anilloⁱⁱⁱ}–H_{axⁱⁱⁱ} \cdots O(sp³) en el cual la distancia C \cdots O aumenta. Si se compara los resultados de la Tabla 5.20 con los obtenidos de los modelos generados a partir de la CSD y expuestos en la Tabla 5.19, se observa que las distancias H \cdots O y C \cdots O obtenidas a partir de la optimización son mayores para el motivo R₂²(6) que las obtenidas a partir de la CSD, mientras que en el caso de los ángulos \angle (C–H \cdots O) y \angle (C–O \cdots H) estos son mayores para el motivo C(5) y menores para el motivo R₂²(6).

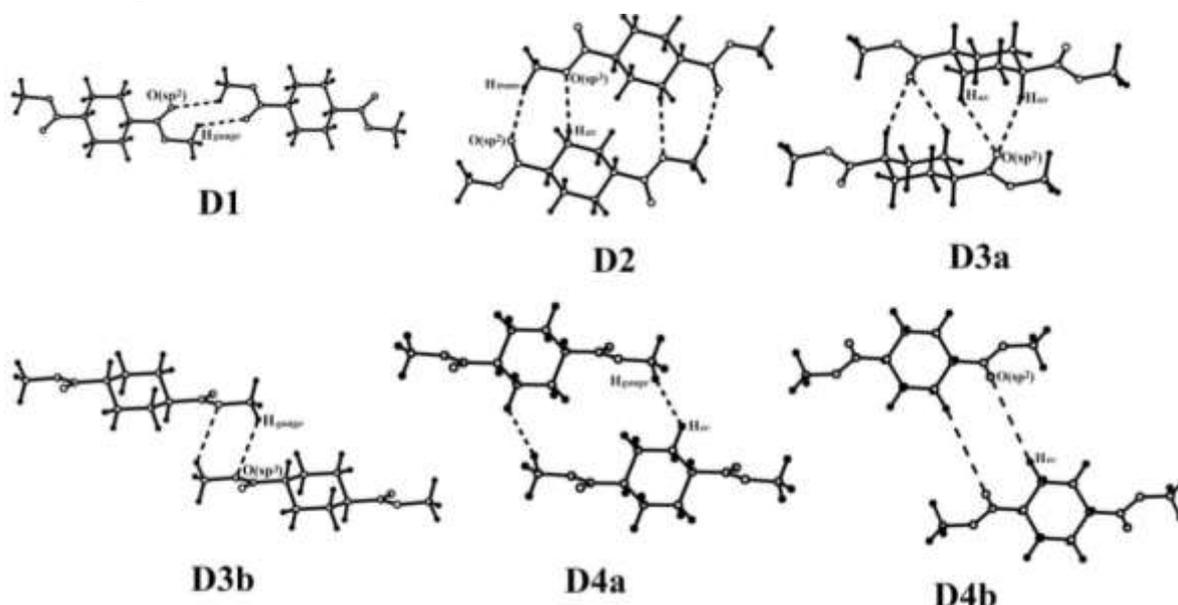


Figura 5.16: Representación de los dímeros empleados para el análisis de las interacciones estudiadas. En línea discontinua se señalan únicamente las interacciones intermoleculares obtenidas del análisis de rayos X a partir de consideraciones geométricas (ver Capítulo 4).

Tabla 5.20: Valores medios de distancias (Å) y ángulos (°) correspondiente a la estructura del compuesto **III**, optimizada a nivel de teoría PBE/6-31G(d,p). En corchetes se muestran los valores correspondientes al modelo estructural experimental.

Dímero	Contactos	H···O	C···O	C–H···O	C–O···H
D1_{III}	$C_{met}-H_{gauge}\cdots O(sp^2)^{ii}$	2.3812 [2.701]	3.3670 [3.407(4)]	149.4 [122.1]	136.0 [140.6]
D2_{III}	$C_{met}-H_{trans}\cdots O(sp^2)^{iii}$	2.4093 [2.700]	3.4899 [3.623(4)]	171.0 [142.3]	142.0 [130.8]
	$C_{anillo}^{iii}-H_{ax}^{iii}\cdots O(sp^3)$	2.5458 [2.841]	3.5623 [3.403(4)]	153.9 [112.1]	142.7 [127.6]
D3a_{III}	$C_{sus}-H_{ax}\cdots O(sp^2)^{iv}$	2.5058 [2.604]	3.4962 [3.587(3)]	149.4 [149.8]	140.7 [123.7]
	$C_{anillo}^i-H_{ax}^i\cdots O(sp^2)^{iv}$	2.6584 [2.835]	3.5965 [3.746(3)]	143.0 [141.1]	134.5 [117.1]
		2.8094 [3.780]	3.7019 [4.483(3)]	138.5 [124.2]	97.0 [91.4]
$C_{anillo}^i-H_{ax}^i\cdots H_{ax}^{iv}$	2.610 [2.400]	3.5374 [3.426]	141.9 [156.4]	139.9 [153.4]	
D3b_{III}	$C_{met}-H_{gauge}\cdots O(sp^3)^v$	2.7235 [3.021]	3.5624 [3.848(4)]	133.3 [133.1]	101.4 [80.4]
D4a_{III}	$C_{anillo}-H_{ax}\cdots O(sp^2)^{vi}$	3.0034 [4.655]	3.5831 [4.697(4)]	113.3 [85.5]	81.1 [59.8]
	$C_{met}-H_{gauge}\cdots H_{ec}^{vii}$	2.6634 [2.326]	3.6745 [3.201]	153.5 [136.1]	109.1 [129.6]
D4b_{III}	$C_{anillo}^i-H_{ec}^i\cdots O(sp^2)$	2.468 [4.2891]	3.512 [5.360]	159.3 [168.2]	120.6 [115.3]

Operaciones de simetría: i) $-x,2-y,1-z$; ii) $1-x,1-y,2-z$; iii) $x,-1+y,z$; iv) $-1+x,y,z$; v) $-x,1-y,2-z$; vi) $1-x,1-y,1-z$; vii) $1+x,-1+y,z$

5.4.7 Topología de la Densidad de Carga Electrónica

En la presente sección, utilizando la teoría QTAIM [17], se investigará el carácter estabilizante de los 6 dímeros de **III** analizados en la sección anterior. Los parámetros topológicos relevantes, calculados a nivel de teoría MP2/6-31G(d,p), para los dímeros **D1_{III}**, **D2_{III}**, **D3a_{III}**, **D3b_{III}**, **D4a_{III}** y **D4b_{III}** optimizados y sin optimizar se presentan en la Tabla 5.21. En todos los dímeros se observan PC del tipo (3,-1) conectando H del carboximetilo de una molécula con los O del metoxi o carbonilo (ver Figura 5.17) formando contactos C–H···O. En los dímeros **D3a_{III}** y **D4a_{III}** se observan, además, PCs (3,-1) asociados a caminos de enlace que conectan H del metilo o del anillo entre sí formando contactos del tipo H···H.

Se puede apreciar que, para todos los contactos C–H···O débiles analizados, los valores de $\rho(r_c)$, $\nabla^2\rho(r_c)$ y $\lambda_3(r_c)$ son mayores para los dímeros optimizados y se encuentran en el rango de valores esperables para interacciones de capa cerrada débiles. Este comportamiento es característico de interacciones PH C–H···O. Los mayores valores de $\rho(r_c)$, $\nabla^2\rho(r_c)$ y $\lambda_3(r_c)$ se observan sobre los PCs (3,-1) asociados a los PHs $C_{met}-H_{gauge}\cdots O(sp^2)^{ii}$ en **D1_{III}**, $C_{met}-H_{trans}\cdots O(sp^2)^{iii}$ en **D2_{III}** y $C_{sus}-H_{ax}\cdots O(sp^2)^{iv}$ en **D3a_{III}**, indicando que son las interacciones intermoleculares más fuertes. La contribución a la estabilidad del dímero y por ende a la energía de empaquetamiento puede evaluarse calculando la energía del PH (E_i) por el método de

Espinosa *et al.* [31]. Los valores obtenidos se listan en la última columna de la Tabla 5.21; a partir de la que se pueden valorar los PHs más significativos ordenados según su energía: $C_{\text{sus}}-H_{\text{ax}}\cdots O(\text{sp}^2)^{\text{iv}}$ (**D3a_{III}**) > $C_{\text{met}}-H_{\text{gauge}}\cdots O(\text{sp}^2)^{\text{ii}}$ (**D1_{III}**) > $C_{\text{met}}-H_{\text{trans}}\cdots O(\text{sp}^2)^{\text{iii}}$ (**D2_{III}**) > $C_{\text{anillo}}^{\text{iii}}-H_{\text{ax}}^{\text{iii}}\cdots O(\text{sp}^3)$ (**D2_{III}**). Como se ha visto en el Capítulo 4 los PHs $C_{\text{met}}-H_{\text{gauge}}\cdots O(\text{sp}^2)^{\text{ii}}$ y $C_{\text{met}}-H_{\text{trans}}\cdots O(\text{sp}^2)^{\text{iii}}$ forman los motivos estructurales $R_2^2(10)$ y $C(5)$, los cuales se localizan sobre el plano (-1,0,1). En cambio el PH $C_{\text{sus}}-H_{\text{ax}}\cdots O(\text{sp}^2)^{\text{iv}}$ desarrolla el motivo extendido $C(4)$ ubicado sobre el plano (0,1,1). La fortaleza de estas interacciones intermoleculares respecto del resto de las interacciones débiles, en la estructura cristalina podría explicar por qué la mayor desviación respecto del empaquetamiento molecular compacto se observa, sobre los planos mencionados (ver discusión en la sección 5.5).

Tabla 5.21: Parámetros topológicos [en eA^{-3} , eA^{-5} , kcal/mol según corresponda] evaluados en los PCs (3,-1) mostrados en la Figura 5.17, correspondiente a los contactos de los dímeros optimizados y sin optimizar del compuesto **III**. En todos los casos la densidad de carga electrónica se calculó a nivel de teoría MP2/6-31G(d,p). Entre paréntesis se listan los valores para los dímeros optimizados.

Dím.	Contactos	ρ	$\nabla^2\rho$	λ_3	G	V	H	E_i
D1_{III}	$C_{\text{met}}-H_{\text{gauge}}\cdots O(\text{sp}^2)^{\text{ii}}$	0.0405	0.5651	0.8175	3.1	-2.4	0.6	-1.2
		(0.0737)	(0.8660)	(1.4032)	(5.4)	(-5.1)	(0.3)	(-2.6)
D2_{III}	$C_{\text{met}}-H_{\text{trans}}\cdots O(\text{sp}^2)^{\text{iii}}$	0.0376	0.5080	0.7531	2.8	-2.2	0.5	-1.1
		(0.0689)	(0.8015)	(1.3092)	(5.0)	(-4.7)	(0.3)	(-2.4)
D2_{III}	$C_{\text{anillo}}^{\text{iii}}-H_{\text{ax}}^{\text{iii}}\cdots O(\text{sp}^3)$	0.0363	0.5054	0.6826	2.7	-2.1	0.6	-1.1
		(0.0557)	(0.6724)	(1.0621)	(4.0)	(-3.7)	(0.3)	(-1.9)
D3a_{III}	$C_{\text{sus}}-H_{\text{ax}}\cdots O(\text{sp}^2)^{\text{iv}}$	0.0472	0.5861	0.8919	3.4	-2.9	0.4	-1.5
		(0.0576)	(0.7031)	(1.0904)	(4.2)	(-3.8)	(0.4)	(-1.9)
		0.0318	0.4266	0.6115	2.3	-1.8	0.5	-0.9
D3a_{III}	$C_{\text{anillo}}^{\text{i}}-H_{\text{ax}}^{\text{i}}\cdots O(\text{sp}^2)^{\text{iv}}$	(0.0334)	(0.4368)	(0.6156)	(2.3)	(-1.8)	(0.5)	(-0.9)
		(0.0444)	(0.5690)	(0.8494)	(3.2)	(-2.7)	(0.5)	(-1.4)
D3a_{III}	$C_{\text{anillo}}^{\text{i}}-H_{\text{ax}}^{\text{i}}\cdots H_{\text{ax}}^{\text{iv}}$	0.0303	0.3681	0.5548	1.8	-1.3	0.5	-0.6
		(0.0210)	(0.2559)	(0.3538)	(1.2)	(-0.8)	(0.4)	(-0.4)
D3b_{III}	$C_{\text{met}}-H_{\text{gauge}}\cdots O(\text{sp}^3)^{\text{v}}$	0.0226	0.3325	0.4269	1.6	-1.2	0.4	-0.6
		(0.0416)	(0.5508)	(0.8152)	(3.1)	(-2.5)	(0.6)	(-1.3)
D4a_{III}	$C_{\text{anillo}}-H_{\text{ax}}\cdots O(\text{sp}^2)^{\text{vi}}$	(0.0268)	(0.3642)	(0.4719)	(1.9)	(-1.4)	(0.5)	(-0.7)
		0.0379	0.4827	0.7188	2.4	-1.7	0.7	-0.9
D4a_{III}	$C_{\text{met}}-H_{\text{gauge}}\cdots H_{\text{ec}}^{\text{vii}}$	(0.0215)	(0.2744)	(0.3548)	(1.4)	(-1.0)	(0.4)	(-0.5)
		0.0006	0.0171	0.0201	0.07	-0.03	0.00	-0.01
D4b_{III}	$C_{\text{anillo}}^{\text{i}}-H_{\text{ec}}^{\text{i}}\cdots O(\text{sp}^2)$	(0.0616)	(0.7271)	(1.1541)	(4.39)	(-4.04)	(0.30)	(-2.02)

Operaciones de simetría: i) $-x, 2-y, 1-z$; ii) $1-x, 1-y, 2-z$; iii) $x, -1+y, z$; iv) $-1+x, y, z$; v) $-x, 1-y, 2-z$; vi) $1-x, 1-y, 1-z$; vii) $1+x, -1+y, z$.

Por otro lado, en los dímeros **D2_{III}** y **D3a_{III}** los contactos formados entre H enlazados a C del anillo o entre estos y el O del carbonilo presentan valores algo menores de $\rho(r_c)$, $\nabla^2\rho(r_c)$ y $\lambda_3(r_c)$. En algunos casos dichos valores cambian muy poco luego de la optimización del dímero. Esto es característico de interacciones menos estabilizantes y está de acuerdo con los valores menores de las E_i calculadas por el método de Espinosa *et al.* [31]. En el caso del dímero **D3b_{III}**, el contacto $C_{\text{met}}-H_{\text{gauge}}\cdots O(\text{sp}^3)^{\text{v}}$ si bien posee valores de $\rho(r_c)$, $\nabla^2\rho(r_c)$ y $\lambda_3(r_c)$ no

demasiados grandes, se observa un aumento con la optimización del dímero. Esta observación sugiere que la contribución de este contacto a la energía de interacción del dímero tiene un carácter estabilizante. Sin embargo si se considera el resultado obtenido a partir de los estudios estadísticos realizados sobre datos estructurales provenientes de la CSD, donde se concluyó que el contacto $C_{met}-H_{gauge}\cdots O(sp^3)^v$, que origina el motivo estructural $R_2^2(6)$, no presenta las propiedades de linealidad características de una interacción PH, ver sección 5.5.2, se podría pensar que su contribución es principalmente del tipo dispersiva y no electrostática. Para dilucidar esto en las secciones siguientes se analizará la energía de interacción y su descomposición en términos de las distintas contribuciones físicas.

Por último, en los dímeros **D3a_{III}** y **D4a_{III}** se observan PCs (3,-1) asociados a caminos de enlaces que conectan H enlazados a C de metilos (proveniente del carboximeto) y metilenos (proveniente del ciclohexano). Los valores de $\rho(r_c)$, $\nabla^2\rho(r_c)$ y $\lambda_3(r_c)$ evaluados en estos PCs son pequeños respecto de los obtenidos para otros contactos, lo cual indica que se trata de interacciones mucho más débiles y sus aportes a la energía de interacción intermolecular podría ser despreciable. Este resultado está de acuerdo con las conclusiones obtenidas a partir del análisis de la superficie de Hirshfeld.

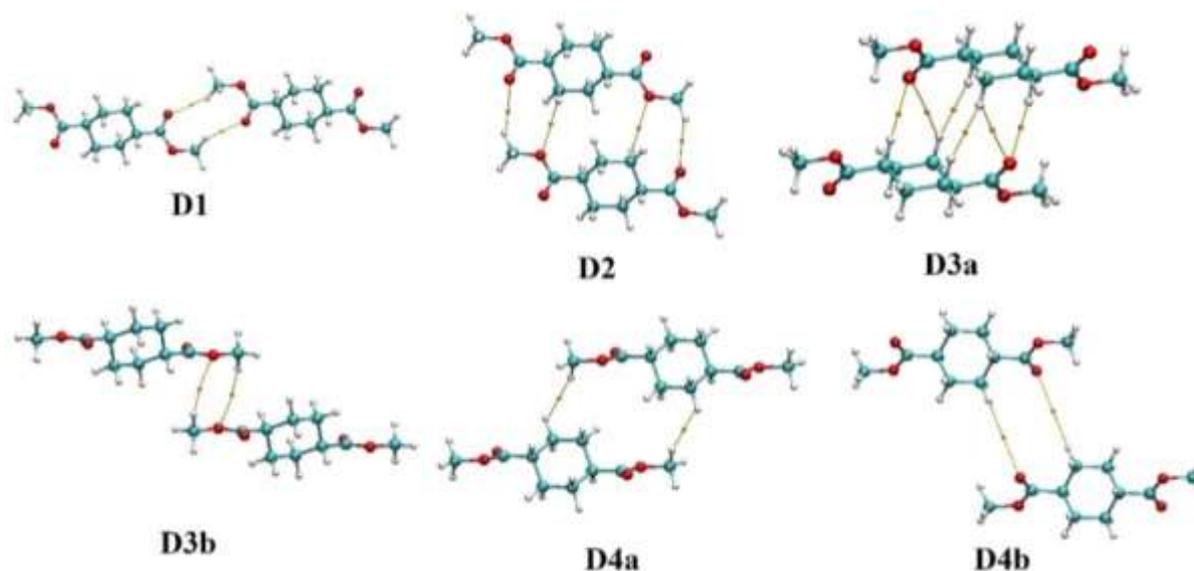


Figura 5.17: Representación de los 6 dímeros seleccionados en **III**. Puntos críticos del tipo (3,-1) (esferita amarilla) y caminos de enlaces (líneas continuas) indicando la interacción intermolecular entre los correspondientes pares de átomos de los distintos dímeros.

5.4.8 Energía de Interacción de los Dímeros

En la presente sección se calculan y analizan las energías de interacción asociada a los dímeros **D1_{III}**, **D2_{III}**, **D3a_{III}**, **D3b_{III}**, **D4a_{III}** y **D4b_{III}**. La energía de interacción intermolecular se ha calculado empleando la corrección por BSSE [15]. Los resultados obtenidos al nivel de teoría de HF y MP2/aug-cc-pVDZ se muestran en la Tabla 5.22.

En todos los casos las energías de los dímeros superan el valor de 1 kcal/mol por lo que pueden ser considerados como interacciones PHs. Las mayores energías de interacción

intermolecular, E_{int} , corresponden a los dímeros **D2_{III}** y **D3a_{III}**, según resultados del análisis topológico de $\rho(r_c)$, la participación de las interacciones intermoleculares C(met)/C(anillo)–H \cdots O(sp² y sp³) y H(anillo) \cdots H(anillo). El siguiente dímero en orden de importancia, según la energía de interacción intermolecular, es el **D1_{III}** que de acuerdo al análisis topológico se forma exclusivamente por interacciones C_{met}–H \cdots O(sp²) [grafo R₂²(10)]. La energía asociada a la interacción C_{met}–H_{gauge} \cdots O(sp³)^v del dímero **D3b_{III}** es la menor de todas y se encuentra en el límite entre lo que se podría considerar una interacción de vdW y un PH. Si además se recuerda que, a partir de los estudios estadísticos, esta interacción no presenta una correlación importante entre la distancia H \cdots O y el ángulo C–H \cdots O (ver Figura 5.14 c) se la podría considerar esencialmente del tipo de vdW.

Al comparar las energías de interacción de los dímeros calculadas al nivel de HF y MP2, se observa que la principal contribución a la energía de estabilización es del tipo dispersiva. La importancia de esta contribución a los PHs C–H \cdots O débiles queda en evidencia en el caso del dímero **D3b_{III}** donde se puede observar que sin esta contribución la energía del contacto sería desestabilizante.

Tabla 5.22: Energía intermolecular (kcal/mol) calculada a nivel de la teoría MP2 y HF/aug-cc-pVDZ usando el método supermolecular para los 6 dímeros del compuesto **III** optimizados a nivel de teoría PBE/6-31G(d,p).

Dímero	Contactos	E _{HF}	E _{MP2}
D1_{III}	C _{met} –H _{gauge} \cdots O(sp ²) ⁱⁱ	-1.1	-3.4
D2_{III}	C _{met} –H _{trans} \cdots O(sp ²) ⁱⁱⁱ / C _{anillo} ⁱⁱⁱ –H _{ax} ⁱⁱⁱ \cdots O(sp ³)	-0.7	-6.7
D3a_{III}	C _{sus} –H _{ax} \cdots O(sp ²) ^{iv} / C _{anillo} ⁱ –H _{ax} ⁱ \cdots O(sp ²) ^{iv}	-0.9	-7.7
D3b_{III}	C _{met} –H _{gauge} \cdots O(sp ³) ^v	1.0	-2.1
D4a_{III}	C _{anillo} –H _{ax} \cdots O(sp ²) ^{vi} / C _{met} –H _{gauge} \cdots H _{ec} ^{vii}	2.2	-4.2
D4b_{III}	C _{anillo} ⁱ –H _{ec} ⁱ \cdots O(sp ²)	-0.2	-3.5

Operaciones de simetría: i) –x, 2–y, 1–z; ii) 1–x, 1–y, 2–z; iii) x, –1+y, z; iv) –1+x, y, z; v) –x, 1–y, 2–z; vi) 1–x, 1–y, 1–z; vii) 1+x, –1+y, z.

5.4.9 Descomposición de la Energía de Interacción en términos de las Componentes Electroestática, de Polarización, Dispersiva y Repulsiva.

Como un primer paso para estudiar la naturaleza de las interacciones débiles C–H \cdots O, se utilizó el programa PIXEL desarrollado por Gavezzotti [43,44] el cual evalúa la energía de interacción intermolecular en términos de las energías de Coulomb, polarización, dispersión (London) y repulsión (basada en el principio de exclusión de Pauli). Los resultados del cálculo a partir del modelo estructural experimental se listan en la Tabla 5.23.

Se observa que, si bien la molécula de **III**, se empaqueta por medio de interacciones intermoleculares débiles, la energía electrostática contribuye a la energía de red con más del 30%. Esto avala la observación experimental que indica el desvío del empaquetamiento

molecular del empaquetamiento compacto esperado sobre la base de interacciones isotrópicas (puramente de vdW).

Tabla 5.23: Energía de red e interacción Coulombiana, polarización, dispersiva, repulsiva y total [kcal/mol] entre pares de moléculas.

Dímero	E_{coul}	E_{pol}	E_{disp}	E_{rep}	E_{total}	Contactos	Op. de simetría
D1_{III} [R ₂ ² (10)]	-2.8	-0.6	-2.2	1.6	-4.1	C _{met} -H _{gauge} ⋯O(sp ²) ⁱⁱ	(-1+x, 1+y, -1+z)
D2_{III} [C(5)]	-2.6	-0.8	-6.0	3.3	-6.1	C _{met} -H _{trans} ⋯O(sp ²) ⁱⁱⁱ / C ⁱⁱⁱ -H _{ax} ⁱⁱⁱ ⋯O(sp ³)	(x, -1+y, z)
D3a_{III} [C(5)]	-3.0	-1.2	-5.7	3.3	-6.6	C _{sus} -H _{ax} ⋯O(sp ²) ^{iv} / C ⁱ -H _{ax} ⁱ ⋯O(sp ²) ^{iv}	(-1+x, y, z)
D3b_{III} [R ₂ ² (6)]	0.1	-0.3	-3.7	1.4	-2.4	C _{met} -H _{gauge} ⋯O(sp ³) ^v	(-1+x, 1+y, z)
D4a_{III}	-0.4	-0.5	-4.2	2.7	-2.4	C _{anillo} -H _{ax} ⋯O(sp ²) ^{vi} / C _{met} -H _{gauge} ⋯H _{ec} ^{vii}	(-1+x, 1+y, z)
D4b_{III}	-0.2	-0.0	-0.4	0.0	-0.5	C _{anillo} ⁱ -H _{ec} ⁱ ⋯O(sp ²)	(x, y, 1+z)
Cristal	-8.3	-2.7	-24.1	12.7	-22.4	---	---

Además el análisis de las energías de interacción intermoleculares muestra que en el caso del dímero **D1_{III}**, la contribución electrostática es mayor que la dispersiva lo que sugiere que la interacción PH C-H⋯O débil es dominante. Por el contrario, en el resto de los dímeros el término dispersivo domina la interacción intermolecular. La contribución dispersiva a la estabilidad del dímero es particularmente importante en **D2_{III}**, en el que la contribución electrostática es compensada casi en su totalidad por la contribución desestabilizante repulsiva. Si bien en los dímeros **D2_{III}** y **D3a_{III}**, los cuales presentan la mayor energía de interacción, los términos de energía electrostática son menores que la energía dispersiva, ellos no pueden ser despreciados debido a que contribuyen con más de un 30% y 40 %, respectivamente a la energía de interacción intermolecular. De donde se desprende que los contactos intermoleculares C(met)/C(sus)-H⋯O asociados presentan un mayor carácter electrostático y por ende es esperable que tengan mayor direccionalidad. Estos resultados son consistentes con los obtenidos del análisis estadístico realizado a partir de la base de datos CSD (ver Figura 5.14 de la sección 5.5.2) donde, a partir del estudio de la correlación entre el ángulo $\angle(\text{C-H}\cdots\text{O})$ y la distancia H⋯O, se concluye que estos contactos poseen propiedades direccionales atribuibles a interacciones PH.

Por último, en los dímeros **D3b_{III}**, **D4a_{III}** y **D4b_{III}** solamente es apreciable el término dispersivo, este hecho sumado a los resultados obtenidos del análisis de la topología de $\rho(r_c)$, de los estudios estadísticos y los cálculos *ab-initio* permite concluir con relativa confianza que estas interacciones son esencialmente del tipo vdW.

Un estudio más detallado acerca de las propiedades exhibidas por los PHs débiles en **III** puede realizarse descomponiendo la energía de interacción intermolecular mediante el método

DLPNO-CCSD(T) desarrollado por Neese [70]. Como se explicara en el capítulo 3 sección 3.3.9.2, este método descompone la energía calculada a partir de *clusteres* acoplados (CC por sus siglas en ingles), utilizando los pares naturales electrónicos localizados. Los resultados se muestran en la Tabla 5.24. Si bien todos los dímeros estudiados son estables los mecanismos actuantes en cada uno difieren.

Tabla 5.24: Descomposición de la energía de interacción intermolecular, de **III**, calculada por el método CCSD(T) en las bases aug-cc-pVTZ y cc-pVDZ (entre paréntesis). Expresadas en kcal/mol.

Dímero	ΔE_{int}	E_{int}^{HF}	E_{int}^C	$\Delta E_{ele-prep}^{HF}$	E_{elstat}^{HF}	E_{exch}^{HF}	$\Delta E_{ele-prep}^C$	ΔE_{C-SP}^{CT}	E_{C-SP}^{DISP}	ΔE_{C-WP}^{inter}	ΔE_{C-T}^{inter}	$\frac{E_{C-SP}^{DISP} + \Delta E_{C-WP}^{inter}}{\Delta E_{int}}$
D1_{III}	-3.774 (-2.509)	-1.726 (-1.837)	-2.049 (-0.673)	7.560 (7.343)	-7.867 (-7.821)	-1.419 (-1.359)	5.522 (2.551)	-5.016 (-1.443)	-1.624 (-1.136)	-0.552 (-0.462)	-0.379 (-0.183)	0.577 (0.637)
D2_{III}	-6.475 (-3.798)	0.234 (0.255)	-6.710 (-4.052)	15.168 (15.025)	-11.731 (-11.625)	-3.203 (-3.145)	69.819 (4.675)	-69.442 (-3.204)	-4.354 (-3.397)	-1.720 (-1.584)	-1.013 (-0.542)	0.938 (1.311)
D3a_{III}	-7.000 (-4.235)	-0.783 (-0.585)	-6.217 (-3.651)	16.210 (16.172)	-13.600 (-13.351)	-3.393 (-3.406)	100.215 (6.711)	-99.435 (-4.901)	-3.714 (-2.878)	-2.319 (-2.048)	-0.964 (-0.535)	0.862 (1.163)
D3b_{III}	-2.453 (-1.188)	1.759 (1.752)	-4.212 (-2.940)	5.836 (5.801)	-2.623 (-2.632)	-1.454 (-1.417)	26.950 (0.855)	-27.145 (-0.676)	-2.483 (-1.914)	-0.964 (-0.914)	-0.571 (-0.291)	1.405 (2.380)
D4a_{III}	-2.630 (-1.178)	1.983 (1.960)	-4.613 (-3.137)	7.318 (7.304)	-3.502 (-3.540)	-1.832 (-1.804)	47.605 (0.907)	-47.772 (-0.579)	-2.631 (-2.092)	-1.229 (-1.061)	-0.587 (-0.312)	1.467 (2.677)
D4b_{III}	-0.747 (-0.526)	-0.313 (-0.261)	-0.434 (-0.265)	0.080 (0.063)	-0.380 (-0.314)	-0.013 (-0.010)	0.103 (0.121)	-0.005 (0.000)	-0.074 (-0.015)	-0.446 (-0.369)	-0.012 (-0.002)	0.695 (0.722)

Los dímeros **D1_{III}** y **D3a_{III}** son los únicos dímeros estables a nivel de HF. La energía calculada a nivel de HF (E_{int}^{HF}) se la denomina energía de referencia y proviene de los términos electrostáticos e intercambio. En los dímeros **D1_{III}** y **D3a_{III}** su contribución representa un poco más del 45 y 10% respectivamente, de la energía de interacción del dímero. El resto de los dímeros son estables solo si se considera la contribución por correlación electrónica a la energía de interacción del dímero. En el caso del dímero **D2_{III}**, que corresponde al segundo dímero más estable, se puede observar que los términos electrostáticos y de intercambio son comparables a los de los dímeros **D1_{III}** y **D3a_{III}**. Sin embargo, estos son totalmente compensados por el término desestabilizante correspondiente a la energía de preparación electrónica $\Delta E_{ele-prep}^{HF}$ originada en el reordenamiento de las nubes electrónicas, haciendo que la energía de referencia del dímero sea, +0.234 kcal/mol, levemente desestabilizante. Por otro lado, del valor relativamente alto, 0.938, de la relación entre la contribución dispersiva y la energía de interacción listada en la última columna de la Tabla 5.24 se desprende que las contribuciones dispersivas son importantes en la estabilidad del dímero. Una inspección del dímero permite concluir que las moléculas no solo interactúan a través del PH $C_{met}-H_{trans}\cdots O(sp^2)^{iii}$, que explicaría el valor relativamente alto de los términos electrostáticos e intercambio (aunque

compensados por la energía repulsiva correspondiente a la preparación electrónica) sino que también presentan una superficie de contacto grande. Hecho este último que favorecería las contribuciones dispersivas estabilizando **D2_{III}**.

Al igual que en **I** y **II** en **III**, si bien las contribuciones por transferencia de carga a la energía de interacción de todos los dímeros son significativas, son compensadas en su totalidad por la energía repulsiva $\Delta E_{ele-prep}^C$ originada por el reordenamiento electrónico cuando las moléculas se enfrentan (relacionada con la polarización de las moléculas). Debido a esto se observa que la contribución dispersiva en los dímeros **D2_{III}**, **D3a_{III}**, **D3b_{III}**, **D4a_{III}** y **D4b_{III}** varía de manera similar a la energía de interacción. Lo antedicho no se cumple para los dímeros **D1_{III}** y **D4b_{III}**, posiblemente debido a que las moléculas vecinas solamente interactúan a través de un área de contacto pequeña.

En el caso de los dímeros **D1_{III}**, **D2_{III}** y **D3a_{III}** optimizados, se encontró que son estables a nivel de Hartree-Fock como consecuencia de una apreciable contribución electrostática ΔE_{elstat}^{HF} que junto con la contribución de la energía de intercambio ΔE_{exch}^{HF} , compensan la contribución repulsiva a la energía de interacción, producida por el reacomodamiento de la nube electrónica molecular ($\Delta E_{ele-prep}^{HF}$) [38]. En los dímeros **D2_{III}** y **D3a_{III}** se observa, además, una contribución importante de la energía de correlación electrónica (ΔE_{int}^C) a la interacción intermolecular debida a los efectos de transferencia de carga y dispersivo. Al comparar las energías de los tres dímeros (**D1_{III}**, **D2_{III}** y **D3a_{III}**) optimizados y sin optimizar, se puede observar que, si bien todos ellos son estables, los valores de las energías de interacción intermolecular sin optimizar son menores como consecuencia de que la contribución electrostática disminuye apreciablemente, provocando también una disminución en la energía asociada al reacomodamiento electrónico $\Delta E_{ele-prep}^{HF}$, que parcialmente contrarresta esta disminución. En **D1_{III}** sin optimizar el término de repulsión electrónica $\Delta E_{ele-prep}^{HF}$ no alcanza a contrarrestar la contribución electrostática ΔE_{elstat}^{HF} ni de intercambio ΔE_{exch}^{HF} por lo que éste sigue siendo estable a nivel de Hartree-Fock, incluso para moléculas tan distantes como las encontradas en el cristal. Por otro lado la contribución de Hartree-Fock a la energía de interacción no es suficiente para estabilizar los dímeros **D2_{III}** y **D3a_{III}** sin optimizar, debido a que la contribución electrónica repulsiva $\Delta E_{ele-prep}^{HF}$ contrarresta la contribución electrostática ΔE_{elstat}^{HF} y de intercambio ΔE_{exch}^{HF} atractivos. Por lo que ellos estabilizan principalmente como consecuencia de la contribución de la energía de correlación electrónica asociada a la transferencia de carga electrónica ΔE_{C-SP}^{CT} y dispersiva ($\Delta E_{C-SP}^{DISP} + \Delta E_{C-WP}^{inter}$). En los casos de los dímeros **D3b_{III}** y **D4a_{III}**, la contribución electrostática es mucho menor que en los dímeros **D1_{III}**, **D2_{III}** y **D3a_{III}**, y si bien el término repulsivo también es mucho menor, contrarresta completamente a ΔE_{elstat}^{HF} y ΔE_{exch}^{HF} . Por lo que la principal contribución a la energía de interacción es del tipo dispersiva ($\Delta E_{C-SP}^{DISP} + \Delta E_{C-WP}^{inter}$). Es decir se puede concluir que los

dímeros **D3b_{III}** y **D4a_{III}** son estables debido a fuerzas del tipo vdW. Esto se puede observar más claramente en la última columna de la Tabla 5.24 en la que el cociente entre la contribución dispersiva y la energía de interacción toma su mayor valor para estos dímeros.

5.5 Interacciones Intermoleculares del Compuesto *Trans*-1,4-dibromo-1,4-dicarboximetilciclohexano (IV)

La información estructural del sistema del título fue informada por Echeverría *et al.* [71] y el análisis detallado de su estructura cristalina se ha realizado en el Capítulo 4. En éste se ha visto que los sustituyentes COOCH₃ se disponen ecuatorialmente mientras que los Br se encuentran axialmente enlazados al ciclohexano. Las moléculas se empaquetan en el grupo espacial monoclinico *P2₁/c*, dispuestas con su eje principal dirigido aproximadamente a lo largo del eje *c* con los carboximetilo ubicados en los planos *z* = 1/4 y 3/4 como se muestra en la Figura 5.18.

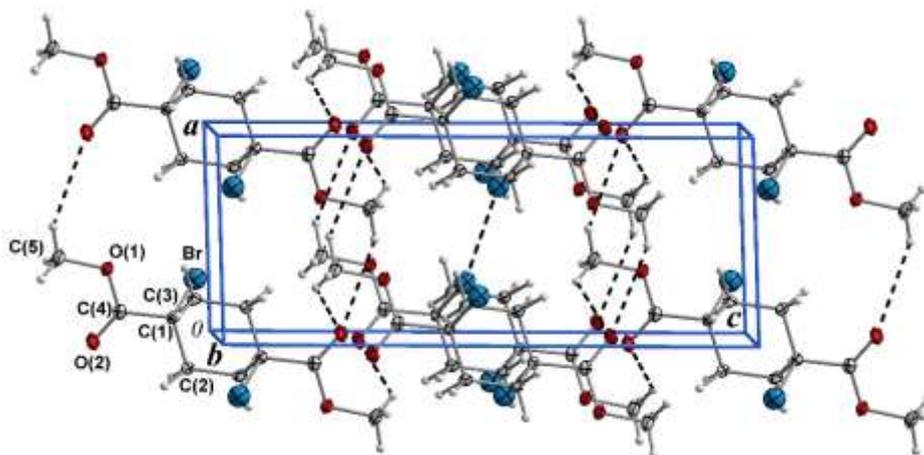


Figura 5.18: Proyección de la celda unidad del *Trans*-1,4-dibromo-1,4-dicarboximetilciclohexano a lo largo del eje cristalográfico *b*. Con líneas discontinuas se indican las posibles interacciones PH C–H···O y halógeno-halógeno C–Br···Br–C débiles observadas.

En la dirección del eje *b*, los carboximetilos se empaquetan con los carbonilo (C4=O2) y metoxilo (C4–O1) dispuestos aproximadamente antiparalelos entre sí, formando cadenas infinitas. Como se ha discutido en el capítulo 4, esta disposición sugiere que los carboximetilos podrían interactuar principalmente por medio de interacciones dipolares eléctricas y no por interacciones PH C–H···O débiles como las observadas en el sistema **III**. Del análisis estructural solamente se ha observado un PH C5–H5B···O2, entre carboximetilos, aunque su geometría se aparta bastante de la esperada para este tipo de interacciones, ver Tabla 4.9 (Capítulo 4). No se han observado, sin embargo, ninguno de los motivos estructurales estudiados en **III**, característicos del carboximetilo, como por ejemplo el anillo R₂²(10) formado por el doble PH C–H···O. Es de notar que los Br, dispuestos axialmente,

pertenecientes a moléculas vecinas ubicadas a lo largo de la diagonal ($a+c$) de la celda unidad, se encuentran enfrentados entre sí formando un arreglo característico de interacciones halógeno-halógeno C–Br \cdots Br–C del tipo I [72] con $d(\text{Br}\cdots\text{Br}) = 3.7568 \text{ \AA}$ y el ángulo $\angle(\text{C}–\text{Br}\cdots\text{Br}) = 159.7^\circ$, ver Tabla 4.9 (Capítulo 4). Estas observaciones generan interés en el estudio de la influencia competitiva del Br y el COOCH₃ en la estabilización del empaquetamiento de **IV**.

El Br puede actuar tanto como aceptor nucleofílico como electrofílico originando interacciones intermoleculares PHs y halógenas [73] que pueden estabilizar la estructura cristalina [74]. Sin embargo, debido a su tamaño, también puede dar lugar a interacciones estéricas que desestabilicen al sistema. Esto se ha visto en el sistema **II** en el que el Br debe competir con la carboxamida, conocido por formar PHs fuertes. Es este comportamiento dual del Br en la estabilización de la estructura cristalina lo que nos motiva a estudiar su efecto en el empaquetamiento molecular en presencia de otros grupos como el COOCH₃, capaces de formar interacciones débiles que puedan competir con él.

En el sistema **IV** se ha visto que el Br, además de afectar, por su gran tamaño, las interacciones establecidas por el carboximetilo en **III** también puede producir cambios en las propiedades eléctricas del carboximetilo. Por lo que un buen punto de partida para estudiar la manera en la que el Br afecta el empaquetamiento molecular en **IV** es analizar los cambios en el potencial electrostático del carboximetilo debido a los efectos inductivos del Br en la molécula.

5.5.1 Potencial Electrostático y Propiedades Eléctricas del Carboximetilo

En la Figura 5.19 (b) se muestra la superficie de potencial electrostático (SPE) correspondiente al sistema **IV**, calculada con Gaussian03 al nivel MP2/6-31G(d,p) para molécula libre y una isosuperficie de densidad de carga de 0.001 u.a. Se puede observar que la SPE posee tres regiones bien diferenciadas de potencial negativo ubicadas principalmente alrededor de los O y en la región ecuatorial del Br. A una distancia de 1.708 Å respecto del Osp^2 (correspondiente al carbonilo) se localiza, en orden de importancia, el primer mínimo de -33.6 kcal/mol. El segundo mínimo de -19.9 kcal/mol se localiza a una distancia de 1.828 Å del Osp^3 (oxígeno del metoxilo). El tercero se ubica cercano al Br, 2.258 Å, con un valor de -13.1 kcal/mol, compatible con una contracción de carga electrónica a lo largo del enlace C–Br. Por otro lado, se observan dos regiones de potencial positivo en la SPE, localizadas en las cercanías de los H del metilo y del Br. En la primera región, próxima a los H, se observan dos máximos de potencial: uno de valor 20.4 kcal/mol, cerca del H_{trans} (1.338 Å), y otro de valor 17.1 kcal/mol, cerca del H_{gauge} (1.355 Å). La segunda región positiva de la SPE exhibe un solo máximo de potencial ubicado a una distancia de 2.079 Å, a lo largo del enlace C–Br (hueco σ), con un valor de 8.0 kcal/mol.

Al comparar los valores máximos y mínimos de la SPE calculados en **IV** alrededor del carboximetilo con los correspondientes en **III** [Figura 5.17 (a)], se observan incrementos del mínimo de potencial cercano al O_{sp^2} de 5.1 kcal/mol y de los máximos de potencial cercanos a los H del metilo de 3.0 y 3.7 kcal/mol. Los cambios observados en la SPE cuando el Br reemplaza a los H 1 y 4 pueden comprenderse analizando los cambios en las propiedades eléctricas del carboximetilo y en el ciclohexano. En la Tabla 5.25 se listan las cargas y las variaciones de carga en todos los átomos cuando se pasa de la molécula **III** a la **IV** incluyendo el Br. Las cargas fueron calculadas a partir del análisis poblacional de orbitales naturales (Natural Population Analysis o NPA) desarrollado por Reed *et al.* [2].

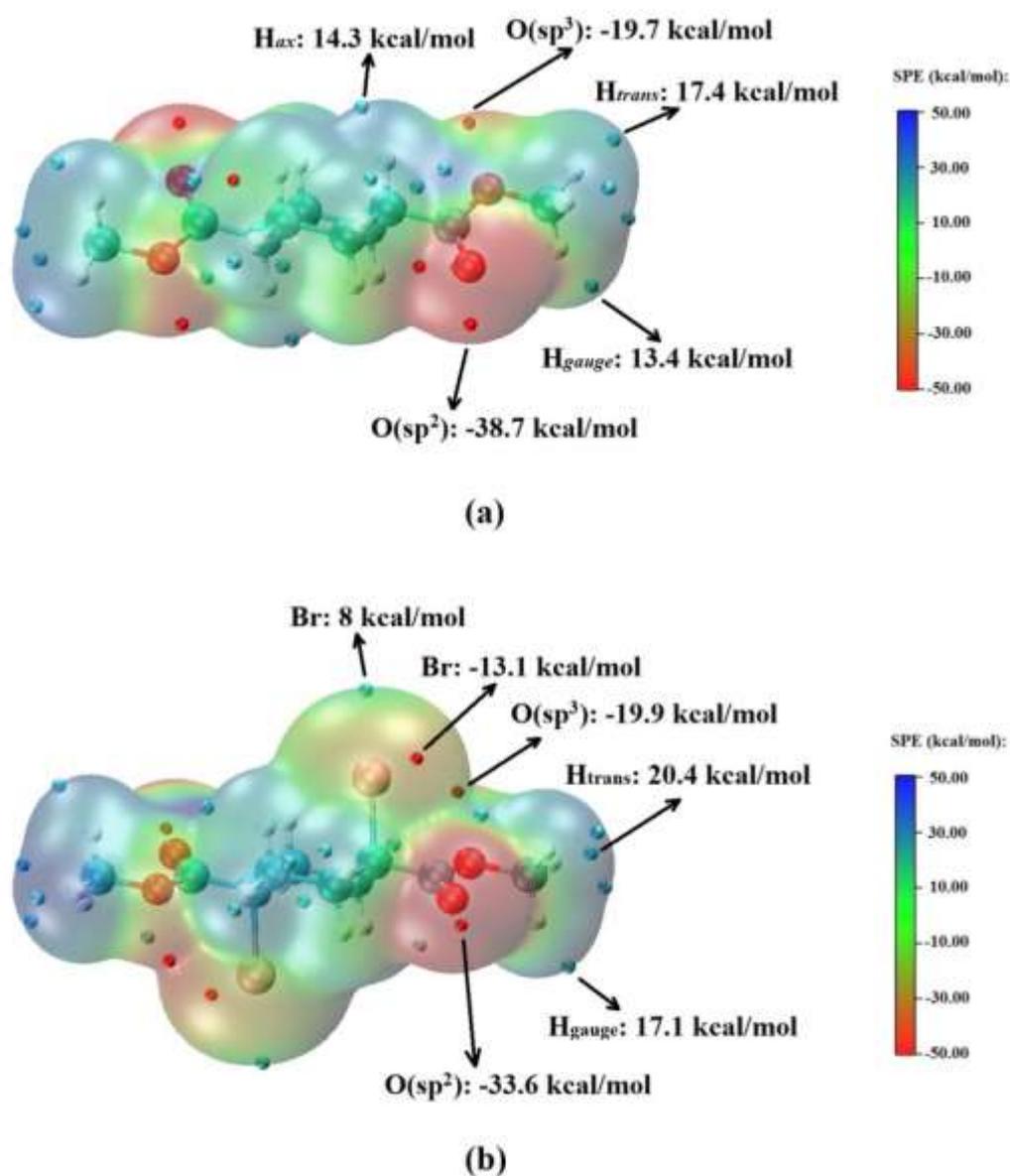
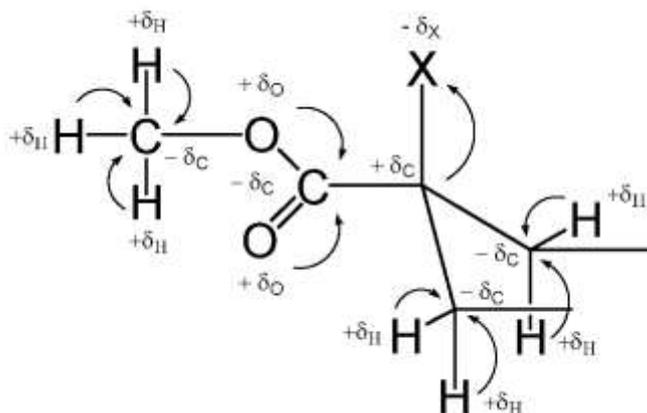


Figura 5.19: Superficie de potencial electrostático (SPE) calculada con Gaussian03 al nivel MP2/6-31G(d,p) para molécula libre y una isosuperficie de densidad de carga de 0.001 u.a. Los puntos azules y rojos representan los máximos y mínimos de potencial respectivamente. (a) Compuesto **III** y (b) Compuesto **IV**. Se usó una escala de colores en el rango de -50 a 50 kcal/mol, para graficar la SPE.

Tabla 5.25: Cargas atómicas calculadas para molécula libre de **III** y **IV** a partir del análisis poblacional de orbitales naturales. Calculados al nivel PBE/6-31G(d,p).

Átomo	Q(III)	Q(IV)	ΔQ
Br/H	0.19268	-0.01548	-0.20816
C(anillo sust.)	-0.28704	-0.14966	0.13738
C(=O)(-OC)	0.97534	0.82721	-0.14813
O(sp ³)	-0.63842	-0.54122	0.09720
O(sp ²)	-0.70530	-0.58331	0.12199
C(metilo)	-0.10585	-0.35957	-0.25372
H(metilo)	0.16115/0.16048/0.16672	0.24002/0.23199/0.23488	0.07887/0.07151/0.06816
C(anillo)	-0.32042/-0.32566	-0.51042/-0.53078	-0.19000/-0.20512
Hax	0.17082/0.18602	0.28370/0.28307	0.11288/0.09705
Hec	0.18645/0.18303	0.29391/0.29567	0.10746/0.11264

En el Esquema 5.8 se esquematizan los cambios observados en la distribución de la carga atómica del carboximetilo y del ciclohexano cuando se reemplaza a los H, enlazados a los C en las posiciones 1 y 4 del ciclohexano, por el Br.



Esquema 5.8: $\pm\delta_x$ (X=C, H, O y Br) Variación de carga atómica cuando los H enlazados a los C 1 y 4 del ciclohexano se reemplazan por Br. Las flechas muestran la dirección de la transferencia de carga electrónica sugerida entre los átomos de la molécula.

Dado que los enlaces σ corresponden a enlaces localizados entre dos átomos, no es esperable que exista una transferencia de carga significativa entre grupos de átomos distantes. La variación observada en la distribución de carga atómica al pasar de **III** a **IV** se puede explicar teniendo en cuenta que el Br introducido en **IV** actúa como un extractor de electrones y por lo tanto una fracción de carga electrónica de los C 1 y 4 del ciclohexano se transfiere a los Br resultando en un carácter más positivo ($+\delta_C$) de estos átomos. La polarización $+\delta_C$ de los Csp³ 1 y 4 del ciclohexano induce un aumento de carga negativa ($-\delta_C$) en los tres C (dos del ciclohexano y uno del carboxilato) unidos a ellos por enlaces σ (dos del ciclohexano y uno del carboxilato) se polaricen con mayor carga negativa ($-\delta_C$). El incremento de carga $-\delta_C$ de los dos C sin sustituir del ciclohexano se debe a una transferencia de una fracción de carga electrónica de los H enlazados ecuatorialmente y axialmente al ciclohexano resultando en un incremento de

la carga positiva $+\delta_H$. Por otro lado, el incremento de la carga negativa del C del carboxilato puede explicarse como resultado de una transferencia de carga electrónica desde los O(sp²) y O(sp³) hacia el C(sp²). De esto se desprende que los O(sp²) y O(sp³) se polarizan más positivamente $+\delta_O$ mientras que el C(sp²) del carboxilato resulta polarizado más negativamente $-\delta_C$. Por último, la polarización positiva $+\delta_O$ del O(sp³) induce que el C(sp³) del metilo se polarice más negativamente como consecuencia de la transferencia de una fracción de carga eléctrica desde los H del metilo. Como resultado de estos cambios se observa que en **IV** los O del carboximetilo, son menos atractores de protones mientras que los C del metilo y del ciclohexano son mejores donores de protones. Del análisis y discusión precedente se puede concluir que la presencia del Br en **IV** no solo compite con el grupo COOCH₃ por problemas estéricos, que impiden la formación de los motivos estructurales observados en **III**, sino que también induce una redistribución de carga que origina que en **IV** las interacciones del tipo C–H···O sean menos favorables que en **III**.

5.5.2 Análisis de la Topología de la Densidad de Carga Electrónica (ρ)

Selección de los dímeros relevantes

Con el fin de comprender más detalladamente el carácter estabilizante de las interacciones intermoleculares observadas en **IV**, la naturaleza de cada una de ellas (PH, vdW, estéricas, etc.) y su contribución a la energía de interacción intermolecular total, se ha estudiado la topología de $\rho(r)$ utilizando la teoría QTAIM [17]. La $\rho(r)$ se ha calculado con el programa Gaussian03 a nivel MP2/6-31G(d,p) a partir de la selección de 5 dímeros (**D1_{IV}**, **D2_{IV}**, **D3_{IV}**, **D4_{IV}** y **D5_{IV}**) mostrados en la Figura 5.20, los cuales incluyen todas las interacciones intermoleculares observadas en **IV**. Para el cálculo se utilizó la geometría experimental de los dímeros sin optimizar.

Topología de la densidad de carga electrónica

Los valores de los correspondientes parámetros topológicos relevantes del problema estudiado, evaluados en los PCs, se listan en la Tabla 5.26 junto con las energías de interacción de los dímeros, calculadas de acuerdo con el método propuesto por Espinosa *et al.* [31]. El análisis topológico de $\rho(r)$ muestra PCs del tipo (3,-1) compatibles con la existencia de interacciones intermoleculares débiles de capa cerrada atractiva entre todos los pares de átomos asociados a los dímeros analizados. Sin embargo, al comparar las líneas de enlaces, que conectan los átomos interactuantes, en los sistemas **IV** y **III**, se observa que en el último caso existe un mayor número de líneas y con una estructura más compleja, ver Figuras 5.17 y 5.20.

Esto indica que la introducción del Br en el ciclohexano provoca que las moléculas experimenten una mayor variedad de interacciones intermoleculares.

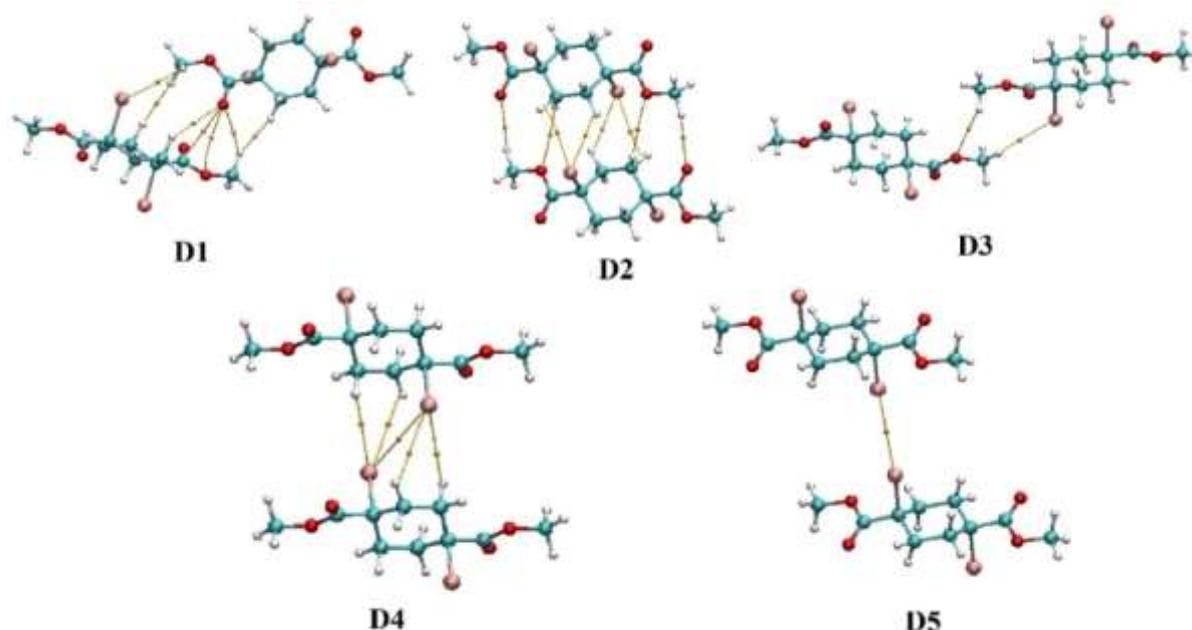


Figura 5.20: Representación de los 5 dímeros seleccionados en **IV**, puntos críticos del tipo (3,-1) (esferita amarilla) y caminos de enlaces (líneas continuas) indicando la interacción intermolecular entre los correspondientes pares de átomos de los distintos dímeros.

Por otro lado, al igual que en **III**, en el dímero **D1_{IV}** y **D2_{IV}** se encontraron PCs (3,-1) asociados a caminos de enlaces que conectan H enlazados a C de metilos (del carboximeto) y metileno (del ciclohexano). Si bien en general los valores de $\rho(r_c)$ y del $\nabla^2\rho(r_c)$ son comparables a los observados en **III**, en el caso del contacto $C_{\text{met}}-H_{\text{gauge}}\cdots H_{\text{ec}}^{\text{ii}}$ las mencionadas magnitudes presentan valores mayores. Esto indica una mayor fortaleza y por ende una mayor contribución a la energía de interacción intermolecular del contacto $C_{\text{met}}-H\cdots H-C_{\text{anillo}}$, como se desprende de la energía E_i calculada por el método de Espinosa *et al.* [31]. Este resultado está de acuerdo con el análisis de la superficie de Hirshfeld, a partir del que se concluyó la existencia de contactos $H\cdots H$ con distancias menores a la suma de los radios de van der Waals (r_{vdW}) [ver Capítulo 4, sección 4.6.5]. Si bien el origen de este resultado no es claro, podría atribuirse a los efectos inductivos provocados por el Br sobre el carboximeto. Como se desprende del análisis NBO la polarización del Br sobre el metilo provoca un aumento de la densidad de carga eléctrica $-\delta$ sobre el C y una disminución $+\delta$ sobre los H. Esto no solo aumenta la acidez de los grupos C-H sino también el momento dipolar eléctrico de los enlaces.

Además, en todos los casos, excepto en **D5_{IV}**, se encontraron PCs (3,-1) a lo largo de caminos de enlace conectando H proveniente de metilos o metilenos con el Br, los cuales podrían ser interpretados como interacciones intermoleculares débiles del tipo $C-H\cdots Br$, en las que el Br actúa como aceptor de H. Al igual que en el caso de las interacciones intermoleculares

C–H···O, el análisis de la superficie de Hirshfeld también sugirió la existencia de las interacciones C–H···Br. Al comparar los valores de $\rho(r_c)$, evaluadas en los PCs, $\nabla^2\rho(r_c)$ y E_i , calculada por el método de Espinosa *et al.* [31], se observa que algunas de estas interacciones son mayores que las C–H···O y del orden de magnitud comparables a la interacción $C_{\text{met}}-H_{\text{gauge}}\cdots H_{\text{ec}}^{\text{ii}}$. De donde se puede concluir que las interacciones $C_{\text{anillo}}-H_{\text{ax}}/H_{\text{ec}}\cdots\text{Br}$ y $C_{\text{met}}-H_{\text{gauge}}\cdots H_{\text{ec}}^{\text{ii}}$ son las interacciones que más contribuyen a la energía de interacción molecular. En el caso del dímero **D5_{IV}** se observa un PC (3,-1) conectando dos Br de moléculas vecinas. La geometría del contacto C–Br···Br–C corresponde a las interacciones simétricas entre átomos halógeno (Hal) del tipo I (ver Capítulo 4). El hecho que el Br participe en numerosas interacciones de las cuales muchas de ellas son comparables en magnitud a las otras interacciones intermoleculares débiles observadas en **IV**, sugiere que el Br, además de todos los otros efectos discutidos anteriormente (inducción de carga en la molécula y efectos estéricos), desempeña un papel estabilizante de la estructura cristalina. Por último, en el dímero **D1_{IV}** se observan PCs (3,-1) a lo largo de caminos de enlace que conectan O de los carbonilo y metoxilo, en el que uno de ellos se encuentra muy curvado apuntando hacia el centro del enlace C=O. Sin embargo, el pequeño valor de $\rho(r_c)$ observado (ver Tabla 5.26), indica que el efecto de los contactos O···O en el empaquetamiento molecular debe ser pequeño. Otra explicación plausible y más de acuerdo con los resultados obtenidos del análisis NCIPLOT (ver Apéndice D), sería que éstos PCs (3,-1) son el resultado de la interacción dipolar eléctrica que opera entre los enlaces C=O del carbonilo y C–O del metoxilo, dispuestos aproximadamente antiparalelos, y no de la interacción directa O···O entre estos átomos.

Como conclusión general del análisis topológico de $\rho(r_c)$, se puede decir que en **IV**, la introducción del Br provoca a) un debilitamiento de las interacciones C–H···O formadas por los enlaces C–H del carboximetilo y del ciclohexano con las moléculas vecinas, b) un incremento en la fortaleza de alguno de los contactos H···H formados por la interacción del metilo del carboximetilo con los metilenos del ciclohexano y c) que el Br participa en la formación de interacciones débiles C–H···Br y posiblemente C–Br···Br estabilizantes. Sin embargo, como consecuencia de los pequeños valores observados en las $\rho(r_c)$, del orden de 10^{-3} , en todos los contactos analizados, no es posible establecer de manera confiable si el empaquetamiento molecular final observado en **IV**, es el resultado de la acción de interacciones del tipo H···H y C–H···Br, dipolares eléctrica entre enlaces del tipo C–H, C=O(sp²) y C–O(sp³), del tipo vdW que actúan entre moléculas como un todo, o de la acción conjunta de estos efectos o de alguno de ellos.

Tabla 5.26: Parámetros topológico [en eA⁻³, eA⁻⁵, Kcal/mol según corresponda] asociado a los contactos seleccionados de **IV**, calculados a nivel de la teoría MP2/6-31G(d,p).

DIM.	Nº	CONTACTOS	ρ	$\nabla^2\rho$	λ_3	G	V	H	E_i	E_{dim}^(a)
D1_{IV}	1	C _{met} -H _{gauge} ···O(sp ²) ⁱⁱ	0.0357	0.4918	0.6942	2.7	-2.1	0.5	-1.1	-5.8
	1	C _{anillo} -H _{ax} ···O(sp ²) ⁱⁱ	0.0170	0.2574	0.3503	1.3	-0.8	0.4	-0.4	
	1	C _{met} ⁱⁱ -H _{gauge} ⁱⁱ ···Br ⁱ	0.0329	0.3771	0.4950	1.9	-1.4	0.5	-0.7	
	1	C=O(sp ²)···O(sp ³) ⁱⁱ	0.0221	0.4033	0.4520	2.1	-1.6	0.5	-0.8	
	1	C=O(sp ²)···O(sp ²) ⁱⁱ	0.0224	0.3782	0.4387	1.9	-1.3	0.6	-0.7	
	1	C _{met} -H _{gauge} ···H _{ec} ⁱⁱ	0.0501	0.6193	0.9906	3.3	-2.6	0.7	-1.3	
	1	C _{anillo} -H _{ax} ···H _{gauge} ⁱⁱ	0.0347	0.4312	0.6617	2.2	-1.5	0.6	-0.8	
D2_{IV}	2	C _{met} -H _{trans} ···O(sp ²) ⁱⁱⁱ	0.0271	0.3922	0.5621	2.0	-1.5	0.5	-0.8	-7.2
	2	C _{anillo} ⁱⁱⁱ -H _{ax} ⁱⁱⁱ ···O(sp ³)	0.0200	0.3042	0.4049	1.5	-1.1	0.5	-0.5	
	2	C _{anillo} -H _{ec} ···Br ^{iv}	0.0482	0.5142	0.7591	2.8	-2.2	0.6	-1.1	
	2	C _{anillo} ⁱ -H _{ec} ⁱ ···Br ^{iv}	0.0310	0.3334	0.4348	1.8	-1.4	0.4	-0.7	
	1	C _{anillo} -H _{ec} ···H _{ax} ⁱⁱⁱ	0.0214	0.2668	0.3353	1.3	-0.9	0.4	-0.5	
	1	C _{anillo} -H _{ec} ···H _{ec} ^{iv}	0.0194	0.2547	0.2851	1.3	-0.9	0.4	-0.5	
	1	C _{met} -H _{gauge} ···O(sp ³) ^v	0.0227	0.3494	0.4603	1.8	-1.3	0.5	-0.6	
D3_{IV}	1	C _{met} ^v -H _{trans} ^v ···Br	0.0280	0.2982	0.4292	1.5	-1.1	0.4	-0.6	-1.2
	2	C _{anillo} -H _{ax} ···Br ^{vi}	0.0327	0.3535	0.4976	1.9	-1.4	0.4	-0.7	-3.4
D4_{IV}	2	C _{anillo} ⁱ -H _{ec} ⁱ ···Br ^{vi}	0.0280	0.3071	0.4118	1.6	-1.2	0.4	-0.6	
	1	C _{anillo} ⁱ -Br ⁱ ···Br ^{vi}	0.0386	0.3494	0.4901	2.0	-1.6	0.3	-0.8	
D5_{IV}	1	C _{anillo} -Br···Br ^{vii}	0.0350	0.3739	0.4922	2.0	-1.5	0.5	-0.8	-0.8

^a E_{dim} Energía de interacción del dímero calculada como la suma de las energías E_i de cada contacto.

Operaciones de simetría: i) -x, 1-y, -z; ii) -x, 1/2+y, -1/2-z; iii) 1+x, y, z; iv) 1-x, 1-y, -z; v) 1-x, -1/2+y, -1/2-z; vi) x, 1+y, z; vii) 1-x, -y, -z

5.5.3 Cálculos de las Energías de las Interacciones Intermoleculares a partir de Primeros Principios.

Para comprender si los contactos estudiados en las secciones previas, a partir del análisis de la densidad de carga electrónica de la molécula libre (utilizando NBO) y de dímeros (utilizando la teoría de Bader AIM), son relevantes en la interacción intermolecular y, por ende, tener fundamentos para decidir cuales gobiernan el empaquetamiento molecular en **IV**, se han calculado las energías de interacción intermoleculares (E_{int}), a nivel MP2/6-31G(d,p), de los 5 dímeros de **IV** mostrados en la Figura 5.20. Para ello se ha utilizado el método supermolecular [75], corregido por counterpoise [15], que tiene en cuenta el problema de la superposición de las bases. Como primer paso se han comparado las E_{int} con las calculadas sumando las E_i (obtenidas por el método de Espinosa *et al.* [31]) sobre todos los contactos observados en el correspondiente dímero (E_{dim}). Las energías de interacción intermolecular E_{int} y E_{dim} se listan en la Tabla 5.27. Si bien en valor absoluto, las energías E_{int} calculadas a partir de primeros

principios son algo menores que las correspondientes E_{dim} estimadas a partir del análisis de la topología de $\rho(r)$ (Ver Tablas 5.25, 5.26, y 5.27), presentan comportamientos similares. De donde se ha podido suponer que la contribución a la energía de interacción de los contactos intermoleculares, analizados en las secciones previas, aportan significativamente a la energía de interacción intermolecular. En **IV** el mayor valor de la E_{int} se obtiene para el dímero **D2_{IV}** en el que, a partir del análisis topológico de $\rho(r)$, se había concluido que los principales contactos que actúan son del tipo C(met)/C(anillo)–H \cdots O y C(anillo)–H \cdots Br. A continuación en orden de importancia, según la energía de interacción intermolecular, le sigue el dímero **D1_{IV}**, formado principalmente, según los resultados del mismo análisis topológico, por contactos del tipo C(met)/C(anillo)–H \cdots O, C(met)–H \cdots Br y C(met)/C(anillo)–H \cdots H(anillo)/H(met). Los dímeros **D3_{IV}** y **D4_{IV}**, formados principalmente, según los resultados del análisis topológico de $\rho(r)$, por contactos del tipo C–H \cdots Br y Br \cdots Br y en menor medida por C(met)–H \cdots O, presentan valores de energías de interacción similares entre sí y un poco mayor a 1 kcal/mol. Por último, el dímero **D5_{IV}**, formado principalmente (según resultados del análisis topológico de $\rho(r)$) por contactos Br \cdots Br, posee valores de E_{int} menores a 1 kcal/mol, por lo que su contribución a la energía de empaquetamiento puede ser considerada despreciable.

5.5.4 Descomposición de la Energía de Red e Interacción Intermolecular en términos de la Energía Electroestática, la de Polarización, la Dispersiva y la Repulsiva.

A partir de los resultados anteriores se puede estudiar el origen y la naturaleza de los contactos intermoleculares descomponiendo la energía de interacción intermolecular en términos de contribuciones: coulombiana (E_{coul}), de polarización (E_{pol}), dispersiva (E_{disp}) y repulsiva (E_{rep}). Esto permitirá analizar la contribución de cada término a dicha energía de interacción. A tal fin se empleó el programa PIXEL que mediante el método semi-empírico CLP (Coulomb–London–Pauli) de sumas parciales de $\rho(r)$, calculada a nivel MP2/6-31G(d,p) para molécula libre, permite obtener la energía de interacción intermolecular (E_{pixel}) y las distintas contribuciones anteriormente mencionadas. Los resultados se listan en la Tabla 5.27 junto con las energías E_{dim} (calculadas por el método de Espinosa *et al.* [31] a partir del análisis topológico de $\rho(r)$) y E_{int} (calculadas a nivel MP2/6-31G(d,p)).

Como es característico de las interacciones intermoleculares débiles, en **IV** se observa que la principal contribución a la energía de empaquetamiento es del tipo dispersiva. Sin embargo, al igual que en **III**, la energía electrostática contribuye a la energía de red con más del 30%, sugiriendo que sus efectos en el empaquetamiento molecular no pueden ser despreciados. Curiosamente a pesar de que el Br, como se ha observado anteriormente, debilita las interacciones intermoleculares PH C–H \cdots O, el porcentaje de la contribución electrostática a la

energía de red en **III** y **IV** son parecidos. Esta aparente contradicción podría explicarse teniendo en cuenta que si bien el Br debilita o impide la formación de las interacciones PH C–H···O débiles, también forma nuevas interacciones PH C–H···Br del mismo orden de magnitud que aquellas que impide que se formen. Por lo que si bien cambia la composición de las fuerzas que estabilizan al sistema, el porcentaje de la contribución electrostática a la energía de red no varía demasiado y podría explicar por qué el punto de fusión del sistema **IV** es mayor que el de **III**.

Tabla 5.27: Energías de interacción intermolecular calculadas por métodos de semisumas de la densidad de carga (E_{pixel}), Espinosa (E_{dim}) y de primeros principios (E_{int}). Expresadas en kcal/mol.

Contactos	E_{coul}	E_{pol}	E_{disp}	E_{rep}	E_{pixel}	E_{dim}	E_{int}	Op. Simetría
D1_{IV}	-1.62	-0.98	-5.38	3.34	-4.63	-5.8	-2.6	-x, 1/2+y, 1/2-z
D2_{IV}	-4.18	-1.22	-8.77	5.83	-8.34	-7.2	-5.1	-1+x, y, z
D3_{IV}	-0.79	-0.26	-2.72	1.00	-2.77	-1.2	-1.6	1-x, -1/2+y, 1/2-z
D4_{IV}	-1.10	-0.50	-5.06	3.49	-3.15	-3.4	-1.5	x, -1+y, z
D5_{IV}	-0.22	-0.12	-1.53	1.12	-0.72	-0.8	-0.8	-1+x, 1+y, z
Cristal	-10.44	-3.68	-32.75	19.16	-27.69	---	---	---

Se puede ver que las energías calculadas con PIXEL (E_{pixel}) son próximas a las energías E_{dim} y algo mayores que las E_{int} . Si bien, para todos los dímeros, la contribución dispersiva domina la interacción intermolecular en **D1_{IV}** y **D2_{IV}** se observan contribuciones importantes de los términos coulombiano y polarización, a la energía de interacción intermolecular $E_{\text{pixel}} = 33\%$ y 38% , respectivamente. En el resto de los dímeros **D3_{IV}**, **D4_{IV}** y **D5_{IV}** la contribución electrostática se reduce sustancialmente a 28% , 24% y 18% , respectivamente por lo que se puede concluir que la energía de estabilización en estos dímeros tiene un mayor carácter dispersivo.

Un estudio más detallado acerca de las propiedades exhibidas por los contactos débiles estudiados en **IV** se puede realizar descomponiendo la energía de interacción intermolecular mediante el método DLPNO-CCSD(T) desarrollado por Neese [70]. Los resultados se muestran en la Tabla 5.28.

Los valores de las energías de interacción (ΔE_{int}) obtenidos mediante el método DLPNO-CCSD(T), utilizando la aproximación supermolecular y counterpoise para corregir el problema de superposición de diferentes bases, son próximos a los calculados a nivel MP2/6-31G(d,p) (ver Tablas 5.27 y 5.28). Por lo que es esperable comportamientos similares en la variación de la energía de interacción asociada a los pares moleculares de **IV** estudiados. A partir de localizar los orbitales ocupados, empleando el método de Foster-Boys [76,77], el método descompone la ΔE_{int} en un término de Hartree-Fock ($\Delta E_{\text{int}}^{\text{HF}}$), asociado a contribuciones electrostáticas ($\Delta E_{\text{elestat}}^{\text{HF}}$) entre monómeros, efectos de polarización e interacciones donador-aceptor asociados al término de intercambio ($\Delta E_{\text{exch}}^{\text{HF}}$), y un término de correlación (dinámica)

ΔE_{int}^C que corrige todos los valores calculados a nivel de Hartree-Fock y además describe la contribución dispersiva ($\Delta E_{C-SP}^{DISP} + \Delta E_{C-WP}^{inter}$) a la energía de interacción intermolecular.

Tabla 5.28: Descomposición de la energía de interacción intermolecular, de **IV**, calculada por el método CCSD(T) en las bases aug-cc-pVTZ y cc-pVDZ (entre paréntesis). Expresadas en kcal/mol.

Dímero	ΔE_{int}	E_{int}^{HF}	E_{int}^C	$\Delta E_{ele-prep}^{HF}$	E_{elstat}^{HF}	E_{exch}^{HF}	$\Delta E_{ele-prep}^C$	ΔE_{C-SP}^{CT}	E_{C-SP}^{DISP}	ΔE_{C-WP}^{inter}	$\Delta E_{C-(T)}^{inter}$	$\frac{E_{C-SP}^{DISP} + \Delta E_{C-WP}^{inter}}{\Delta E_{int}}$
D1_{IV}	-4.684 (-2.815)	1.546 (1.014)	-6.230 (-3.829)	16.291 (15.484)	-11.283 (-11.13)	-3.461 (-3.34)	77.292 (3.562)	-76.986 (-2.648)	-3.865 (-2.752)	-1.709 (-1.527)	-0.962 (-0.464)	1.190 (1.52)
D2_{IV}	-7.851 (-4.189)	1.249 (1.106)	-9.100 (-5.294)	25.014 (24.602)	-18.889 (-18.694)	-4.875 (-4.802)	101.189 (6.441)	-101.325 (-4.718)	-4.981 (-4.057)	-2.634 (-2.279)	-1.348 (-0.681)	0.970 (1.51)
D3_{IV}	-2.339 (-1.172)	0.602 (0.491)	-2.941 (-1.663)	5.823 (5.743)	-4.018 (-4.106)	-1.203 (-1.146)	13.222 (1.069)	-13.093 (-0.594)	-1.816 (-1.224)	-0.870 (-0.745)	-0.384 (-0.169)	1.148 (1.68)
D4_{IV}	-3.120 (-0.590)	2.504 (2.543)	-5.624 (-3.133)	19.210 (18.756)	-13.351 (-12.887)	-3.355 (-3.326)	29.870 (2.930)	-29.986 (-2.119)	-2.850 (-2.196)	-1.874 (-1.406)	-0.784 (-0.342)	1.514 (6.11)
D5_{IV}	-1.244 (-0.370)	0.862 (0.786)	-2.106 (-1.156)	8.109 (7.595)	-5.855 (-5.465)	-1.392 (-1.344)	16.030 (0.681)	-16.067 (-0.530)	-0.941 (-0.627)	-0.869 (-0.587)	-0.260 (-0.093)	1.455 (3.28)

Si bien todos los dímeros de **IV** estudiados son estables, los resultados listados en la Tabla 5.28, a diferencia de lo observado en **III**, muestran que la estabilidad se consigue solamente cuando se considera la contribución de correlación electrónica a la energía de interacción. En los casos de los dímeros **D1_{IV}**, **D2_{IV}** y **D4_{IV}** la correlación electrónica proviene tanto del término por transferencia de carga ΔE_{C-SP}^{CT} como del dispersivo ($\Delta E_{C-SP}^{DISP} + \Delta E_{C-WP}^{inter}$) mientras que en el dímero **D3_{IV}** la contribución dispersiva es la más significativa. Si bien en los dímeros **D1_{IV}**, **D2_{IV}** y **D4_{IV}**, formados por contactos C-H \cdots O y C-H \cdots Br, las contribuciones electrostáticas ΔE_{elstat}^{HF} y de intercambio ΔE_{exch}^{HF} son entre 3 y 4 veces mayores, que para los dímeros **D3_{IV}** y **D5_{IV}** ellas son compensadas por el acomodamiento electrónico repulsivo que origina una energía de repulsión electrónica $\Delta E_{ele-prep}^{HF}$ grande, atribuible a la polarización de las moléculas cuando estas se aproximan entre sí. Por otro lado, se observa que si bien en el dímero **D3_{IV}** las contribuciones ΔE_{elstat}^{HF} y ΔE_{exch}^{HF} son menores que en los dímeros **D1_{IV}**, **D2_{IV}** y **D4_{IV}** compensan la repulsión electrónica casi en su totalidad debido a que el valor de $\Delta E_{ele-prep}^{HF}$ también es menor. El incremento observado en el término repulsivo $\Delta E_{ele-prep}^{HF}$ cuando las contribuciones electrostáticas y de intercambio aumentan ha sido analizado por Schneider *et al.* [55] y es característico de interacciones débiles. Se puede comprender por qué la energía electrostática en todos los dímeros de **IV** no alcanza a superar la energía de preparación electrónica $\Delta E_{ele-prep}^{HF}$ si se recuerda (ver sección 5.6.1) que la sustitución del Br en el ciclohexano disminuye la carga eléctrica efectiva de los O de los carbonilos y metoxilos y

por ende afecta las contribuciones electrostáticas de las interacciones C–H···O a la energía de interacción intermolecular. Por otro lado, probablemente la polarización del Br enlazado al ciclohexano (formado por enlaces $\sigma(\text{C}–\text{C})$ localizados) no sea suficiente para que la contribución electrostática de las interacciones C–H···Br prevalezcan sobre el término de acomodamiento electrónico repulsivo. Como consecuencia en **IV**, las contribuciones por transferencia de carga y dispersiva a la energía de interacción intermolecular son fundamentales para estabilizar los dímeros. Se observa, además, que al igual que en **III**, el término repulsivo $\Delta E_{ele-prep}^C$ compensa el término ΔE_{C-SP}^{CT} por transferencia de carga y que la relación entre las contribuciones dispersivas y la energía de interacción, listada en la última columna de la Tabla 5.28, toma valores próximos o mayores que 1 para todos los dímeros analizados, con lo cual se puede concluir que en **IV** la presencia del Br incrementa las contribuciones dispersivas respecto de las observadas en **III**.

5.5.5 Análisis del Punto de Fusión de **III** y **IV**

De acuerdo con Joseph *et al.* [78], la temperatura de fusión (T_f) de un compuesto es igual a:

$$T_f = \frac{\Delta H_f}{\Delta S_f} \quad (5.4)$$

Donde el cambio de entalpía, ΔH_f , depende de la interacción intermolecular, mientras que el cambio de entropía, ΔS_f , puede ser atribuido a la simetría y los grados de libertad de la molécula o moléculas interactuantes. Suponiendo que la entropía no cambia demasiado cuando el Br se sustituye en el ciclohexano se obtiene para las temperaturas de fusión de **III** y **IV** la siguiente relación

$$\frac{T_f^{ester}}{T_f^{dbrester}} = \frac{\Delta H_f^{ester}}{\Delta H_f^{dbrester}} \quad (5.5)$$

A partir de los resultados del análisis topológico de $\rho(r)$, NCIPLOT (ver Apéndice D) y NBO se sabe que la sustitución del Br en el ciclohexano provoca un debilitamiento de las interacciones C–H···O formadas por los enlaces C–H del carboximetilo y del anillo con las moléculas vecinas. Sin embargo, se ha visto, que el Br no solo afecta las interacciones C–H···O, sino que también participa de interacciones C–H···Br estabilizantes y promueve los contactos H···H, compensando el debilitamiento de los enlaces C–H···O. Esto puede apreciarse mejor calculando la energía de empaquetamiento, utilizando el programa semi-empírico PIXEL, de **III** y **IV**. En el primer caso la energía de empaquetamiento es -93.8 kcal/mol mientras que en el segundo caso -115.9 kcal/mol. Suponiendo que la energía de empaquetamiento es próxima a la entalpía de fusión se obtiene

$$\frac{\Delta H_f^{ester}}{\Delta H_f^{dbrester}} = \frac{93.8}{115.9} \approx 0.81 \quad (5.6)$$

Igual al valor obtenido haciendo el cociente entre las temperaturas de fusión de **III** y **IV** obtenidas experimentalmente

$$\frac{T_f^{ester}}{T_f^{dbrester}} = \frac{342}{422} \approx 0.81 \quad (5.7)$$

Es importante señalar que el debilitamiento de los contactos C–H···O formados por el carboximetilo, también provoca que el metilo en **IV** se encuentre más desordenado que en **III**, pudiendo girar más libremente a temperaturas próximas a T_f . Esto se pudo corroborar en el mapa Fourier diferencia de $\rho(r)$, obtenida en el proceso de resolución de la estructura cristalina a temperatura ambiente de **III** y **IV**. En el mapa Fourier diferencia del compuesto **III** se han observado tres picos localizados en las posiciones de los H asociado al metilo mientras que en el sistema **IV** no se observaron, hecho que puede atribuirse al desorden del metilo. Debido al pequeño valor de las masas de los tres H del metilo este desorden provoca una reducción de los grados de libertad de la molécula **IV** respecto de **III** que resulta en valores de cambios de entropía de fusión próximos, $\Delta S_f^{III} \approx \Delta S_f^{IV}$.

Bibliografia

- [1] Reed, A. E. & Weinhold, F. (1983). *J. Chem. Phys.* **78**, 4066.
- [2] Reed, A. E.; Weinstock, R. B. & Weinhold, F. (1985). *J. Chem. Phys.*, **83(2)**, 735-746.
- [3] Reed, A. E.; Weinhold, F.; Curtiss, L. A. & Pochatko, D. J. (1986). *J. Chem. Phys.* **84**, 5687-5705.
- [4] Reed, A. E. & Weinhold, F. *A version of the Natural Bond Orbital Program suitable for general usage. Available from the Quantum Chemistry Program Exchange, Program S08, Indiana University, Bloomington, Indiana.*
- [5] Frisch, M. J. *et al.* (2004). *Gaussian, Inc.* Wallingford CT.
- [6] Perdew, J. P.; Burke, K. & Ernzerhof, M. (1996). *Phys. Rev. Lett.*, **77**, 3865-3868.
- [7] Perdew, J. P.; Burke, K. & Ernzerhof, M. (1997). *Phys. Rev. Lett.*, **78**, 1396.
- [8] Petersson, G. A.; Bennett, A.; Tensfeldt, T. G.; Al-Laham, M. A.; Shirley, W. A. & Mantzaris, J. (1988). *J. Chem. Phys.*, **89**, 2193-2218.
- [9] Petersson, G. A. & Al-Laham, M. A. (1991). *J. Chem. Phys.*, **94**, 6081-6090.
- [10] Head-Gordon, M.; Pople, J. A. & Frisch, M. J. (1988). *Chem. Phys. Lett.* **153**, 503.
- [11] Saebo, S. & Almlof, J. (1989). *Chem. Phys. Lett.* **154**, 83.
- [12] Frisch, M. J.; Head-Gordon, M. & Pople, J. A. (1990). *Chem. Phys. Lett.* **166**, 281.
- [13] Moller, C. & Plesset, M. S. (1934). *Phys. Rev.* **46**, 618.
- [14] Woon, D. E. & Dunning Jr., T. H. (1993). *J. Chem. Phys.* **98**, 1358.
- [15] Boys, S. F. & Bernardi, F. (1970). *Mol. Phys.* **19**, 553-566.
- [16] Simon, S.; Duran, M. & Dannenberg, J. J., (1996). *J. Chem. Phys.*, **105**, 11024-11031.
- [17] Bader, R. F. (1990). *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*. Clarendon Press. Oxford Science Publications: Oxford.
- [18] Biegler-König, F. & Schönbohm, J. (2001). *AIM2000 - A Program to Analyze and Visualize Atoms in Molecules*.
- [19] Riplinger, C. & Neese, F. (2013). *J. Chem. Phys.*, **138**, 034106.
- [20] Riplinger, C.; Sandhoefer, B.; Hansen, A. & Neese, F. (2013). *J. Chem. Phys.*, **139**, 134101.
- [21] Riplinger, C.; Pinski, P.; Becker, U.; Valeev, E. F. & Neese, F. (2016). *J. Chem. Phys.*, **144**, 024109.
- [22] Neese, F. (2012). *WIREs Comput. Mol. Sci.*, **2**, 73-78.
- [23] Kendall, R. A.; Dunning Jr., T. H. & Harrison, R. J. (1992). *J. Chem. Phys.* **96**, 6796.
- [24] Dovesi, R.; Orlando, R.; Erba, A.; Zicovich-Wilson, C. M.; Civalieri, B.; Casassa, S.; Maschio, L.; Ferrabone, M.; De La Pierre, M.; D'Arco, P.; Noel, Y.; Causa, M.; Rerat, M. & Kirtman, B. (2014). *Int. J. Quantum Chem.*, **114**, 1287-1317.
- [25] Becke, A. D. (1993). *J. Chem. Phys.*, **98**, 5648-5652.
- [26] Gatti, C. & Casassa, S. (2014). *TOPOND14 User's Manual*. CNR-ISTM Milano, Milano, Italy.
- [27] Kuduva, S. S.; Craig, D. C.; Nangia, A. & Desiraju, G. R. (1999). *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 1936-1944.
- [28] Koch, U. & Popelier, P. L. A. (1995). *J. J. Phys. Chem.*, **Vol. 99, No. 24**, 9747-9754.
- [29] Ruedenberg, K. (1962). *Rev. Mod. Phys.* **34**, 326-376.
- [30] Krawczuk, A. & Stadnicka, K. (2012). *J. Phys. Chem. A*, **116**, 9759-9768.

- [31] Espinosa, E.; Molins, E. & Lecomte, C. (1998). *Chem. Phys. Lett.*, **285**, 170–173.
- [32] Gatti, C.; Saunders, V. R. & Roetti, C. (1994). *J. Chem. Phys.*, **101** (12), 10686-10696.
- [33] Reed, A. E.; Curtis, L. A. & Weinhold, F. (1988). *Chem. Rev.* **88**, 899-926.
- [34] Hongwei, T.; Wenwen, Q.; Guangju, C. & Ruozhuang, L. (2005). *J. Phys. Chem.* **A109**, 6303-6308.
- [35] Gilli, G.; Bellucci, F.; Ferretti, V. & Bertolasi, V. (1989). *J. Am. Chem. Soc.* **111**, 1023-1028.
- [36] Bellamy, L. J. (1980). *The Infrared Spectra of Complex Molecules, Vol 2, Advances in Infrared Group Frequencies*, Second Edition, Chapman and Hall London and New York.
- [37] Nyquist, R.A. (1984). *The Interpretation of Vapor-phase Infrared Spectra: Group Frequency Data, Philadelphia: Sadtler Research Laboratories, Division of Bio-Rad Inc.*
- [38] Nyquist, R.A. (2001). *Interpreting Infrared, Raman, and Nuclear Magnetic Resonance Spectra: Variables in Data Interpretation of Infrared and Raman Spectra*, Vol. 1, Academic Press.
- [39] Lommerse, J. P. M., Stone, A. J.; Taylor, R. & Allen, F. H. (1996). *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 3108-3116.
- [40] Metrangolo, P.; Neukirch, H.; Pilati, T. & Resnati, G. (2005). *Acc. Chem. Res.*, **38**, 386-395.
- [41] Bondi, A. (1964). *The Journal of Physical Chemistry.* **68**(3), 441-451.
- [42] Barón, M.; De Zenobi, E. L. & Davidson, D. M. (1975). *Journal of Molecular Structure*, **24**, 432-438.
- [43] Gavezzotti, A. (2002). *J. Phys. Chem. B*, **106**, 4145–4154.
- [44] Gavezzotti, A. (2003). *J. Phys. Chem. B*, **107**, 2344–2353.
- [45] Riley, K. E. & Hobza, P. (2011). *Wires Comput. Mol. Sci.*, **1**, 3-17.
- [46] Jaeger, H. M.; Schaefer, H. F.; Hohenstein, E. G. & Sherrill, C. D. (2011). *Comput. Theor. Chem.*, **973**, 47-52.
- [47] Flick, J. C.; Kosenkov, D.; Hohenstein, E. G.; Sherrill, C. D. & Slipchenko, L. V. (2012). *J. Chem. Theory Comput.*, **8**, 2835-2843.
- [48] Janowski, T.; Ford, A. R. & Pulay, P. (2010). *Mol. Phys.*, **108**, 249-257.
- [49] Morokuma, K. (1977). *Acc. Chem. Res.*, **10**, 294-300.
- [50] Glendening, E. D. & Streitwieser, A. J. (1994). *Chem. Phys.*, **100**, 2900-2909.
- [51] Glendening, E. D.; Landis, C. R. & Weinhold, F. (2012). *Wires Comput. Mol. Sci.*, **2**, 1.
- [52] Grimme, S.; Muck-Lichtenfeld, C. & Antony, J. (2008). *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **10**, 3327-3334.
- [53] Schütz, M.; Rauhut, G. & Werner, H. J. (1998). *J. Phys. Chem.* **A102**, 5997-6003.
- [54] Azar, R. J. & Head-Gordon, M. (2012). *J. Chem. Phys.*, **136**, 024103.
- [55] Schneider, W. B.; Bistoni, G.; Sparta, M.; Saitow, M.; Riplinger, C.; Auer, A. A. & Neese, F. (2016). *J. Chem. Theory Comput.*, **12**, 4778–4792.
- [56] Desiraju, G.R. (1991). *Acc. Chem. Res.*, **24**, 290-296.
- [57] Hunter, I. (1947). *Ann. Rep. Prog. Chem.*, **43**, 141.
- [58] Smallcross, F. V. & Carpenter, G. B. (1958). *Acta Cryst.*, **11**, 490-496.
- [59] Macrae, C. F., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields, G. P., Taylor R., Towler, M. & van de Streek, J. (2006). *J. Appl. Cryst.*, **39**, 453–457.
- [60] Allen, F. H. (2002). *Acta Cryst.* **B58**, 380-388.
- [61] Desiraju, G. R. (1996). *Acc. Chem. Res.*, **29**, 441-449.

- [62] Leiserowitz, L. (1976). *Acta Cryst.* **B32**, 775-802.
- [63] García Reyes, F.; Echeverría, G. A.; Pozzi, C. G.; Fantoni, A. C.; Barón, M. & Punte, G. (2011). *Actas de la VII Reunión Anual de la Asociación Argentina de Cristalografía*, Centro Atómico e Instituto Balseiro, San Carlos de Bariloche, Argentina, 116-119.
- [64] García Reyes, F.; Echeverría, G. A.; Pozzi, C. G.; Fantoni, A. C. & Punte, G. (2012). *Actas del I Taller y VIII Reunión Anual de la Asociación Argentina de Cristalografía*, Santa Fe, Argentina, 59-62.
- [65] Lommerse, J. P. M.; Stone, A. J.; Taylor, R. & Allen, F. H. (1996). *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 3108-3116.
- [66] Jeffrey, G. A. (1999). *J. Mol. Struct.*, **485**, 293-298.
- [67] Desiraju, G. R. & Steiner, T. (1999). *The Weak Hydrogen Bond: In Structural Chemistry and Biology* (Vol. 9). Oxford University Press/International Union of Crystallography.
- [68] Gilli, G. & Gilli, P. (2009). *The Nature of the Hydrogen Bond Outline of a Comprehensive Hydrogen Bond Theory*. Oxford University Press: New York.
- [69] Bruno, I. J.; Cole, J. C.; Lommerse, J. P. M.; Rowland, R. S.; Taylor, R. & Verdonk, M. L. J. (1997). *Journal of Computer-Comput. Aided Mol. Des.* **11**, 525-537.
- [70] Neese, F. (2012). *WIREs Comput. Mol. Sci.*, **2**, 73-78.
- [71] Echeverría, G.; Barón, M. & Punte, G. (2000). *Struct. Chem.*, **11**, 35-40.
- [72] Desiraju, G. R. & Parthasarathy, R. (1989). *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8725-8726.
- [73] Grabowski, S. J. (2017). *Molecules*, **22**, 2150.
- [74] Cavallo, G.; Metrangolo, P.; Milani, R.; Pilati, T.; Priimagi, A.; Resnati, G. & Terraneo, G. (2016). *Chem. Rev.*, **116**, 2478-2601.
- [75] Chałasinski, G. & Szczesniak, M. M. (2000). *Chem. Rev.*, **100(11)**, 4227-4252.
- [76] Foster, J. M. & Boys, S. F. (1960). *Rev. Mod. Phys.*, **32**, 300-302.
- [77] Boys, S. F. (1960). *Rev. Mod. Phys.* **32**, 296-299.
- [78] Joseph, S.; Sathishkumar, R.; Mahapatra, S. & Desiraju, G. R. (2011). *Acta Cryst.*, **B67**, 525-53

Conclusiones

El presente trabajo de tesis se enfocó en el estudio del rol de las interacciones intermoleculares en el empaquetamiento molecular y en la competencia entre los PHs, PHal y otras interacciones intermoleculares formadas por los sustituyentes carboxamida (CONH₂), carboximetilo (COOCH₃) y Br. Con este objetivo se determinaron y analizaron las estructuras *Trans*-1,4-dicarboxamidaciclohexano (**I**), *Trans*-1,4-dibromo-1,4-dicarboxamidaciclohexano (**II**), *Trans*-1,4-dicarboximetilciclohexano (**III**) y *Trans*-1,4-dibromo-1,4-dicarboximetilciclohexano (**IV**) utilizando el método de difracción de rayos-X de monocristales, superficies de Hirshfeld, gráficos de interacciones no covalentes (NCI), espectros IR y Raman, Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC), topología de la densidad electrónica de carga, cálculo de las energías de interacción y el análisis de las distintas contribuciones a la energía de interacción intermolecular mediante las aproximaciones DLPNO-CCSD(T) y PIXEL. Obteniéndose las siguientes conclusiones:

Análisis de Difracción de rayos X, de espectroscopia IR y Raman, y DSC

- a) En **I** y **II** la estructura cristalina de equilibrio estabiliza principalmente debido a una red 3D de PHs N–H···O intermoleculares fuertes entre grupos carboxamida, consistente en el empaquetamiento de CMI de diferente período. $C(9)[R_2^2(8)]$ en **I** y $C_2^2(18)[2R_2^2(8)]$ en **II**.
- b) En el compuesto **II** la presencia del bromo provoca que el anillo cíclico $R_2^2(8)$ se aparte de la geometría plana resultando que las CMI $C_2^2(18)[2R_2^2(8)]$ no se dispongan con su eje en línea recta, como en **I**, sino de manera ondulada.
- c) En **I**, los PHs N–H···O son asistidos por PHs C–H···O intermoleculares débiles que facilitan que las CMI se dispongan a lo largo de un inusual eje cuádruple tornillo 4₃, mientras que en **II**, son principalmente asistidos por interacciones PHs C–H···Br y PHal C–Br···N, promoviendo que los grupos carboxamida se arreglen a lo largo de un motivo de deslizamiento poco empinado (shallow-glide motif).
- d) En **III**, se observa que los grupos carboximetilo se empaquetan enfrentados entre sí formando anillos $R_2^2(10)$ de doble PH C–H···O débiles similares a los observados por los grupos carboxamida y carboxílico, conocidos por formar PH fuertes. A diferencia de estos, el anillo $R_2^2(10)$, formado por el COOCH₃, no es plano.
- e) Además, la sustitución simétrica del grupo carboximetilo en el anillo ciclohexano origina CMI del tipo $C(10)[R_2^2(10)]$ análogas a las observadas en diamidas y ácidos dicarboxílicos.
- f) En **IV**, la presencia del Br impide que los motivos estructurales característicos del grupo COOCH₃ ($R_2^2(10)$, C(5) y C(3) observados en **III**) se formen, como consecuencia de la competencia con otras interacciones intermoleculares (PHs C–H···Br, PHals C–Br···O/N y estéricas) comparables en energías.
- g) La sustitución simétrica del Br y la carboxamida, en el ciclohexano provoca una alteración en el patrón estructural característico de la carboxamida disminuyendo el punto de fusión

del sólido del sistema **II** respecto de **I**. Por el contrario, cuando el Br y el carboximetilo se sustituyen simétricamente en el ciclohexano no se observan los patrones estructurales característicos formados por el grupo carboximetilo y el punto de fusión del sólido **IV** aumenta respecto del compuesto **III**.

Análisis de las SH

Se determinó que en los compuestos **II** y **IV** el Br

- participa en varias interacciones intermoleculares no previstas inicialmente a partir del análisis de Rayos X (PHs C–H···Br, PHal C–Br···N/O y posiblemente Br···Br),
- reduce o impide la contribución de los PHs C–H···O a la estabilidad del sistema.

Cálculo de SEP y NBO de la molécula libre

- Cuando la carboxamida o carboximetilo y el Br se encuentran enlazados al mismo C del ciclohexano, la carga negativa en el oxígeno del carbonilo disminuye reduciendo su capacidad de aceptor de hidrogeno, por lo que es esperable una menor contribución de los PHs C–H···O a la estabilidad del sistema.
- La disminución de las interacciones formadas por el grupo carboxamida en presencia del Br es consecuencia no solo de la interacción repulsiva estérica debida al tamaño del Br sino también a la redistribución de carga eléctrica de la molécula.
- El estudio del potencial molecular en la región del enlace C–Br en los sistemas **II** y **IV** permitió determinar la existencia de una región de potencial positivo en la dirección del enlace C–Br y una región negativa perpendicular a dicha dirección que explicaría el comportamiento dual (como grupo nucleofílico y electrofílico) del Br en los sistemas estudiados.

Optimización de clusters y análisis topológico de la densidad de carga utilizando la teoría de Bader y NBO

- En **I**, la contribución cooperativa del PH N–H_{anti}···O, que forma arreglos extendidos, es mayor que en el PH N–H_{cis}···O que forma el motivo localizado R₂²(8). Además, la contribución cooperativa de los PH C–H_{ec}···O débiles es muy pequeña o incluso puede ser desestabilizante.
- Todos los grupos C–H asociados a carbonos del anillo o del metilo cuando se aproximan al O del carbonilo establecen interacciones PHs C–H···O.
- Esto es cierto aun cuando los grupos C–H se aproximan al O del carbonilo fuera del plano del anillo cíclico (formado por dos carboxamidas enfrentadas) como en **I** donde se observó interacciones PHs del tipo C–H···π(O=C).
- El oxígeno del carbonilo en el cristal se polariza de manera que puede actuar como aceptor de hasta 5 hidrógenos provenientes de grupos donores de hidrógeno fuertes (N–H) y débiles (C–H).

- e) En **II**, el Br y la carboxamida en la configuración de molécula libre se encuentran ubicados sobre el mismo plano obstruyendo mutuamente su capacidad de interactuar con su entorno. Como consecuencia en el cristal el grupo carboxamida debe rotar alrededor del enlace C–C para formar la red 3D de PH N–H···O.
- f) En el caso de los compuestos que contienen al Br como sustituyente, éste actúa como aceptor nucleofílico o electrofílico, originando interacciones intermoleculares PHs y PHal que estabilizan la estructura cristalina, pero debido a su gran tamaño también da lugar a interacciones estéricas que desestabilizan el sistema.
- g) Como se desprende de la energía (E_i) calculada por el método de Espinosa, en **IV** el Br participa en numerosas interacciones las cuales son comparables en magnitud a las otras interacciones intermoleculares débiles, por lo que se concluye que el Br también desempeña un rol estabilizante en la estructura cristalina.

Modelado de las interacciones intermoleculares

- a) La descomposición de las energías de interacciones intermoleculares utilizando el método DLPNO-CCSD(T) desarrollado por Neese *et al.* [1] y PIXEL desarrollado por Gavezotti [2,3] permitió concluir que la presencia del Br en **II/IV** incrementa las contribuciones dispersivas respecto de las observadas en **I/III**.
- b) Las contribuciones por transferencia de carga observada en los dímeros analizados formados por las interacciones PHs y PHals son compensadas casi en su totalidad por el reacomodamiento de las nubes electrónicas (polarización) cuando las moléculas se acercan. En los dímeros formados por interacciones fuertes PHs N–H···O este efecto no es tan pronunciado por lo que aún persiste un efecto estabilizante por transferencia de carga.

Conclusiones generales

Como conclusión general del presente trabajo puede decirse que para la estructura base elegida, el ciclohexano, sin alterar mayormente su conformación cuando se lo sustituye en las posiciones simétricas del anillo, con los grupos CONH₂, COOCH₃ y Br, se observa que:

- a) Todos los PHs C–H···O/Br y PHal C–Br···N/O débiles analizados poseen una contribución de carácter dispersivo mientras que los PHs N–H···O fuertes una contribución por transferencia de carga significativo a la energía de interacción.
- b) Comportamiento dual del Br al establecer diferentes interacciones intermoleculares débiles. Cuando actúa como un centro nucleofílico establece PHs, mientras que si actúa como centro electrófilo forma interacciones PHal.
- c) Las interacciones PH débiles del tipo C–H···O y PHal del tipo C–X···N/O en presencia de otras interacciones más fuertes como los PH N–H···O, pueden condicionar la manera en que las moléculas se arreglan en el sólido cristalino influyendo en sus propiedades fisicoquímicas.

- d) Si bien las energías de interacción intermolecular de los PHs débiles C–H···O son pequeñas debido a su número pueden contribuir significativamente a la energía de interacción de la molécula.
- e) El átomo de Br, i) en presencia de sustituyentes capaces de establecer interacciones fuertes prevalece el carácter desestabilizante del Br, debido a la repulsión estérica provocada por el tamaño del Br. ii) En presencia de sustituyentes con interacciones intermoleculares comparables a las formadas por el Br, prevalece el carácter estabilizante y puede contribuir a estabilizar la estructura cristalina.
- f) En ausencia de otras interacciones intermoleculares fuertes las interacciones PHs C–H···O formadas por el grupo COOCH₃ originan distintos motivos estructurales característicos y repetitivos en forma de anillos y arreglos extendidos (R₂²(10), C(5) y C(3)).

Finalmente se puede concluir que la correcta elección de los sustituyentes en la molécula base elegida puede favorecer la obtención de compuestos que presenten mayor o menor estabilidad térmica. Debido a la competencia entre ellos (CONH₂, COOCH₃ y Br) cuando se encuentran enlazados al mismo residuo, el Br puede desempeñar un rol estabilizante o desestabilizante de la estructura cristalina. Si bien las interacciones intermoleculares formadas por el Br (PHs C–H···Br y PHals C–Br···N/O) producen una estabilización adicional de la estructura cristalina ($pf_{IV} > pf_{III}$), en presencia de grupos capaces de formar interacciones fuertes su contribución no puede compensar la gran desestabilización estructural que resulta de los efectos estéricos del Br ($pf_I > pf_{II}$).

De los interrogantes planteados en la presente tesis a partir de las evidencias experimentales sobre los que restaría profundizar, y que serán objeto de estudios subsiguientes, están aquellos relacionados con un modelado teórico que permita aclarar si el motivo estructural R₂²(10), resultante de la interacción entre grupos carboximetilo para las moléculas enfrentadas en el sistema **III**, se debe exclusivamente a interacciones PH C–H···O débiles o existe alguna contribución debido a la interacción entre el hueco del metilo formado en la dirección opuesta al enlace y uno de los pares solitarios electrónicos del oxígeno del carbonilo [O–C(metilo)···O(carbonilo)]. Esto podría explicar el apartamiento pronunciado del PH C–H···O de la linealidad (125°). Tampoco es claro la preferencia del átomo de Br, en **II** cuando el enlace C–Br se dispone perpendicular al plano del anillo R₂²(8), en formar interacciones PHal C–Br···N con el nitrógeno de la amida en vez del oxígeno del carbonilo.

Bibliografía:

- [1] Neese, F. (2012). *WIREs Comput. Mol. Sci.*, **2**, 73–78.
- [2] Gavezzotti, A. (2002). *J. Phys. Chem. B*, **106**, 4145–4154.
- [3] Gavezzotti, A. (2003). *J. Phys. Chem. B*, **107**, 2344–2353.

Apéndice A

Generación de Rayos X, Cristalografía y Métodos de Resolución de Estructuras Cristalinas

A.1. Cristalografía de Rayos X

La cristalografía estudia la estructura, composición, formación y propiedades fisicoquímicas de los cristales. La cristalografía estructural de rayos X es una técnica experimental que permite el estudio de los materiales a partir del fenómeno de difracción de rayos X (DRX) en sólidos cristalinos. Al incidir un haz de rayos X en un sólido cristalino estos son difractados en ciertas direcciones específicas dando origen a un patrón de difracción como se muestra en la Figura A.1.

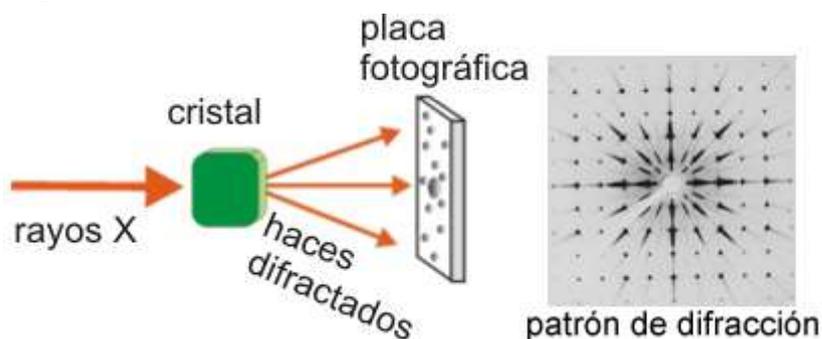


Figura A.1: Difracción de rayos X a través de un cristal [1].

Max von Laue realizó los primeros experimentos de cristalografía de rayos X en 1912. Von Laue, William Henry Bragg y William Lawrence Bragg desarrollaron inicialmente la teoría de difracción de cristales, tarea a la que pronto se sumaron otros científicos. A lo largo del siglo XX tuvieron lugar varios avances teóricos y técnicos, como la aparición de los superordenadores y el uso de sincrotrones para la producción de rayos X, que resultaron en una creciente capacidad del método para determinar las propiedades estructurales de todo tipo de moléculas como por ejemplo: sales, materiales inorgánicos complejos, proteínas y hasta componentes celulares como los ribosomas. Es posible trabajar con monocristales o con polvo micro-cristalino, consiguiéndose diferentes datos en ambos casos. Para las muestras que requieren solo una caracterización precisa de los parámetros de la red cristalina, puede ser suficiente la DRX por polvo; para una caracterización precisa de las posiciones atómicas es preferible trabajar con monocristales.

La mayor limitación de la cristalografía de Rayos X es la necesidad de trabajar con sistemas cristalinos, por lo que no es aplicable a disoluciones, a sistemas biológicos *in vivo*, a

sistemas amorfos o a gases. En algunos casos, los rayos X pueden romper los enlaces químicos que mantienen la integridad estructural, lo que resulta en un modelo distorsionado de la molécula estudiada. Este problema afecta especialmente a los materiales de interés biológico.

A.2. Fuentes de Rayos X

Los primeros indicios de la existencia de los rayos X fueron observados por primera vez por el científico inglés William Crookes, en el siglo XIX, descubridor del tubo de rayos catódico quien notó que, al colocar películas fotográficas cerca del tubo de rayos catódicos, se originaban algunas imágenes borrosas. Este mismo efecto fue observado años más tarde por Röntgen en 1895, quien se percató que el haz de electrones producido en el cátodo y que incidía en el ánodo del tubo de rayos catódicos producía un tipo de radiación desconocida de pequeña intensidad que se propagaba en línea recta a la velocidad de la luz y que llamo rayos X [2,3].

En 1912, el físico alemán Max von Laue, concibe la idea que si los rayos X eran ondas de longitudes de ondas muy pequeñas, como lo había estimado A. Sommerfeld aplicando la teoría de difracción de la luz [4], entonces los cristales podrían comportarse como redes de difracción 3-D. Ya que por ese entonces se sospechaba que los cristales podrían ser “arreglos de moléculas semejantes” (como lo había propuesto en el siglo XVII el mineralogista R. J. Hauy) [4]. A partir de los trabajos pioneros de M. von Laue y colaboradores pudo concluirse que los cristales eran efectivamente arreglos atómicos espacialmente periódicos y que los rayos X corresponden a ondas electromagnéticas similares a las ondas de radio, microondas, la luz visible, ultravioleta y gamma pero de longitud de ondas comprendidas en el rango de $\sim 0.1 - 100 \text{ \AA}$ como se muestra en la Figura A.2 [5].

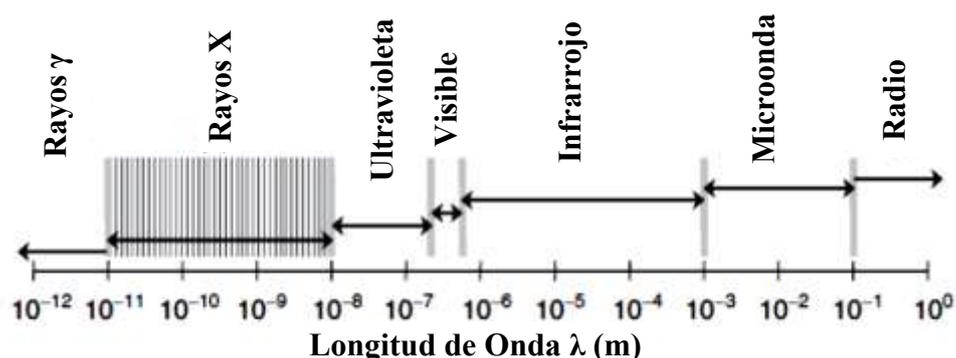


Figura A.2: Espectro de longitudes de ondas electromagnéticas. El rango de las longitudes típicas de rayos X esta sombreado. Los límites entre los diferentes tipos de ondas electromagnéticas son líneas difusas [5].

A.2.1. Generación de Rayos X

Un esquema típico de tubo de rayos X se muestra en la Figura A.3. Al circular corriente por el filamento este emite electrones que son acelerados por una gran diferencia de potencial

aplicada entre los electrodos (30-60 kV) en el que previamente se ha realizado vacío. Al chocar los electrones con el blanco metálico o ánodo éstos sufren una brusca desaceleración.

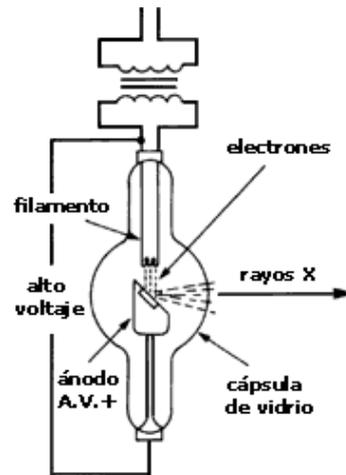


Figura A.3: Esquema de un tubo de rayos X [6].

Según la electrodinámica clásica, en este proceso, se produce un espectro continuo de radiación X que se extiende hasta una longitud de onda mínima ($\lambda_{\min} = hc/eV$; donde V es el voltaje del tubo de rayos X, el fotón se origina cuando el electrón pierde toda su energía en un único choque) y posee un máximo ancho de intensidad aproximadamente en $4/3\lambda_{\min}$, como se muestra en la Figura A.4.

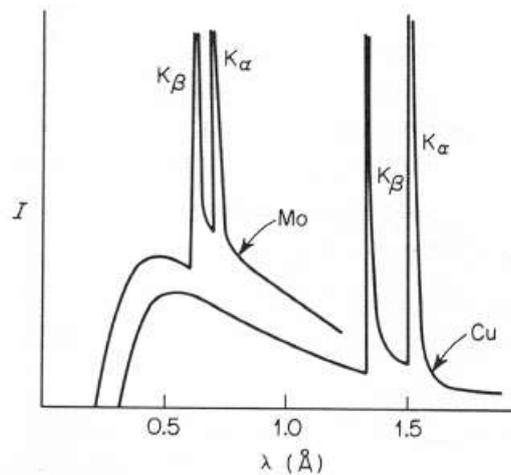


Figura A.4: Espectro continuo de un tubo de rayos X mostrando la radiación continua, también llamada blanca, con un pico ancho aproximadamente en $4/3\lambda_{\min}$. Superpuesto al espectro continuo se encuentran las líneas características K_α y K_β para un ánodo de Cobre (Cu) y de Molibdeno (Mo) [1].

Superpuesto al espectro continuo de radiación aparecen una serie de picos muy agudos originados cuando los electrones que inciden sobre el blanco metálico o ánodo tienen energía suficiente para desprender electrones de la capa K de los átomos que componen al material del ánodo dejándolos en un estado ionizado de muy corta duración. Las transiciones electrónicas desde las capas M (K_β) y L (K_α) superiores a la capa K originan fotones de rayos X con longitudes de ondas muy bien definidas caracterizadas por la energía de dicha transición ($\lambda_K =$

$hc/\Delta E_K$). Debido a esta propiedad en los estudios de DRX se utiliza la radiación característica. Las longitudes de onda que normalmente se utilizan en los distintos experimentos de difracción se encuentran en el rango entre 0.5 a 2.5 Å, puesto que son las distancias interatómicas típicas observadas en los materiales orgánicos e inorgánicos.

Las fuentes de radiación de rayos X comúnmente empleadas en laboratorios son de Mo (0.71073Å) y Cu (1.54184Å) debido a que con estas dos radiaciones es posible abarcar la mayoría de los materiales cristalinos. La radiación de cobre es especialmente útil en el estudio de cristales orgánicos constituidos por pequeñas moléculas orgánicas o que difractan pobremente debido a que posee mayor longitud de onda y el haz es de mayor intensidad que el de Mo. También se emplea cuando el cristal posee parámetros de celda unidad grandes como en el caso de las macromoléculas debido a que un mayor valor de la longitud de onda origina mayor separación de los máximos de DRX. Por otro lado, la radiación de Mo permite coleccionar datos de mayor resolución y estudiar cristales que incluyen átomos pesados de gran número atómico para disminuir los efectos de absorción.

A.2.2. Radiación Sincrotrónica

La radiación de sincrotrón es el nombre dado a la radiación que se produce cuando las partículas cargadas son aceleradas en una trayectoria curva.

Un sincrotrón consiste en un anillo muy grande (del orden de kilómetros) por el que se hacen circular electrones a altísima velocidad en el interior de canales rectilíneos que de vez en cuando se quiebran para adaptarse a la curvatura del anillo. A estos electrones se les hace cambiar de dirección para pasar de un canal a otro usando campos magnéticos de gran energía. Y es en ese momento, en el cambio de dirección, cuando los electrones emiten una radiación muy energética denominada radiación sincrotrónica. Esa radiación está compuesta por un continuo de longitudes de onda que abarcan desde las microondas hasta los llamados rayos X duros. La Figura A.5 muestra el esquema de un sincrotrón, mostrando las distintas líneas de medida [1].



Figura A.5: Esquema de un sincrotrón en donde se distinguen el acelerador lineal (Linac) y el acelerador circular (Booster) en el centro, el anillo exterior de almacenamiento y las líneas de medida, tangentes al anillo de almacenamiento [1].

A.3. Cristal

Un cristal es un sólido homogéneo con una estructura interna ordenada de sus componentes (átomos, iones o moléculas) que constituyen una unidad que se repite periódicamente en las tres dimensiones espaciales [6]. Debido a esta importante propiedad de los sólidos cristalinos solamente es necesario conocer la unidad repetitiva o celda unidad para describir la estructura cristalina completa. La celda unidad puede contener un átomo, una molécula o un grupo atómico más complicado.

A.3.1. La Red Cristalina

La red cristalina es un concepto matemático abstracto y corresponde a un arreglo de puntos (representando átomos o moléculas) construidos por translación repetitiva de la celda unidad en las tres direcciones espaciales. De esta manera la red cristalina puede entenderse como *un arreglo de puntos con entornos idénticos*. La posición de los máximos de intensidad discretos del patrón de DRX queda determinada exclusivamente por la simetría traslacional o red cristalina.

A.3.2. La Celda Unidad

La celda unidad corresponde al mínimo volumen repetitivo de la red cristalina representado por los vectores \vec{a} , \vec{b} y \vec{c} conocidos como parámetros de celda unidad. Por convención el ángulo α corresponde al ángulo formado por los vectores \vec{b} y \vec{c} , β al ángulo formado por los vectores \vec{a} y \vec{c} , y γ el ángulo formado por los vectores \vec{a} y \vec{b} como se muestra en la Figura A.6.

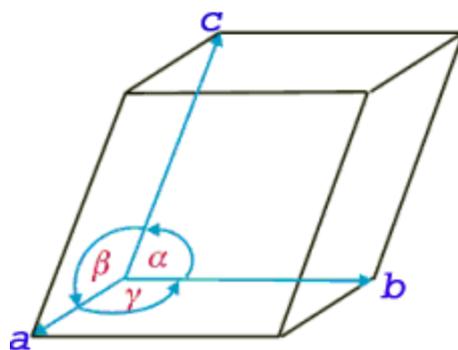


Figura A.6: Representación de la celda unidad de un cristal.

A.3.3. Los 7 Sistemas Cristalinos

Si al transformar una molécula por medio de un centro de inversión ubicado en un punto, un eje de rotación alrededor de una línea o una reflexión en un plano la posición final es indistinguible de la posición inicial, entonces decimos que la molécula posee esa simetría y a la transformación correspondiente se la denomina operación de simetría puntual. Las operaciones

de simetría puntuales imponen restricciones sobre las operaciones de simetría traslacional. Es decir, la simetría de la molécula determina la manera en que éstas se empaquetan. Por ejemplo, un plano espejo normal al eje cristalográfico \vec{b} debe contener necesariamente a los ejes \vec{a} y \vec{c} . Un eje triple de rotación (rotación de 120°) paralelo al eje cristalográfico \vec{c} impone que el ángulo γ entre los vectores \vec{a} y \vec{b} sea de 120° . Siguiendo con este razonamiento es posible darse cuenta que solamente hay siete geometrías traslacionales posibles denominadas sistemas cristalinos.

A.3.4. Las 14 Redes de Bravais

Cuando la celda unidad contiene un solo punto equivalente de la red se la denomina primitiva. Con la celda primitiva no siempre es posible describir la simetría completa de la red cristalina para esto es necesario seleccionar celdas que contengan 2, 3 y 4 puntos. Estas celdas se las denomina centradas y su volumen puede ser el doble, triple o cuádruple que el de la celda primitiva. Existen ocho redes centradas: a) centrada **C**, cuando el punto adicional se coloca en la cara **A** (entre los ejes \vec{b} y \vec{c}), en la cara **B** (entre los ejes \vec{a} y \vec{c}) y en la cara **C** (entre los ejes \vec{a} y \vec{b}). Estas celdas poseen el doble de volumen que la primitiva. b) Centrada **F** o en las caras, cuando todas las caras de la celda son centradas y posee el cuádruple de volumen que la primitiva y c) centrada **I** o centrada en el cuerpo cuando el punto adicional se ubica en el centro de la celda unidad y posee el doble de volumen que la primitiva.

A.3.5. Los 230 Grupos Espaciales

Al igual que con la simetría de las moléculas los cristales exhiben simetría, es decir existe un conjunto de transformaciones posibles en el que la posición final e inicial del cristal son indistinguibles. De esta manera los cristales pueden presentar simetrías que involucren ejes de rotación, planos espejos y centros de inversión. Sin embargo la combinación de los elementos de simetría puntual con los de simetría traslacional crea nuevos elementos de simetría no observados en una molécula. Por ejemplo, la combinación de un eje de rotación con una translación igual a la mitad de un eje de la celda unidad paralela al eje de rotación crea un eje tornillo (doble, triple o cuádruple). La combinación de un plano espejo con una translación igual a la mitad de la celda unidad paralela al plano crea un plano de deslizamiento. A diferencia de los elementos de simetría anteriores (operaciones de simetría puntuales) debido a que ningún punto del espacio permanece quieto se los denomina no puntuales. Existen solamente 230 formas posibles de combinar estos elementos de simetría y se los denomina *grupos espaciales*. Una descripción completa de cada uno de ellos se encuentra en las Tablas Internacionales Volumen A [7].

Un esquema mostrando la red cristalina, el motivo repetitivo (molécula o grupo de átomos) y la estructura cristalina se muestra en la Figura A.7.

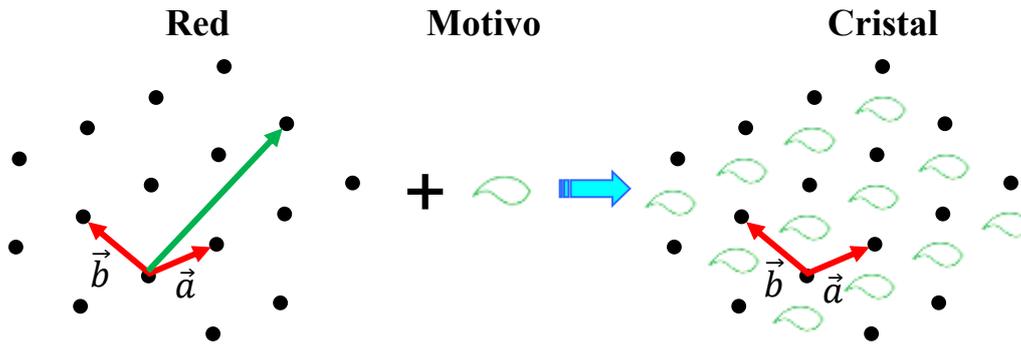


Figura A.7: Esquema en dos dimensiones de un cristal en el que se representa la red cristalina, motivo repetitivo y la estructura cristalina. Los vectores \vec{a} y \vec{b} corresponden a los vectores de la celda unidad mientras que el vector $\vec{t} = n_1\vec{a} + n_2\vec{b}$ al vector de red, donde n_1 y n_2 son números enteros.

A continuación, se describirán los métodos de resolución estructural de difracción de rayos X en monocristales más comunes y utilizados en el desarrollo de esta tesis.

A.4. Método de Patterson

Esta función fue definida en 1935 por Arthur Patterson y posee información estructural. La ventaja de la función de Patterson respecto de la función $\rho(\vec{r})$ en la resolución de estructuras cristalinas radica en que puede ser calculada directamente a partir de los datos de DRX sin necesidad de conocer las fases de los factores de estructura.

La función Patterson se define como un producto de convolución de la densidad de carga electrónica $\rho(\vec{r})$ del cristal consigo misma.

$$P(\vec{R}) = \int_{V_{cristal}} \rho(\vec{r}) \rho(\vec{r} - \vec{R}) dV \quad (\text{A.1})$$

Como la densidad de carga electrónica es distinta de cero en las proximidades de los átomos, el producto $\rho(\vec{r}) \rho(\vec{r} - \vec{R})$ tomará valores distintos de cero dentro de la celda unidad solamente cuando \vec{R} sea próximo a una distancia interatómica. Al integrar sobre toda la celda unidad la función Patterson $P(\vec{R})$ tendrá un máximo proporcional al producto de los números atómicos correspondiente a los átomos que se superponen Z_1Z_2 . La función Patterson se encuentra definida en un espacio distinto del espacio directo $\vec{r} = (x, y, z)$, formado por los átomos del cristal, donde cada punto se lo identifica por el vector $\vec{R} = (u, v, w)$. De esta manera los máximos de la función de Patterson se encuentran evaluados sobre un conjunto de vectores interatómicos asociados al espacio de Patterson, proporcionales al producto de los números atómicos de los átomos superpuestos. Esta última propiedad es particularmente útil cuando la estructura cristalina contiene unos pocos átomos pesados con elevado número de electrones entre varios átomos livianos, debido a que aparecen unos pocos máximos muy

intensos junto con muchos de menor intensidad. Esto simplifica la interpretación de los picos más intensos y permite obtener las posiciones de los átomos pesados correspondientes. A este proceso se lo llama deconvolución del mapa de Patterson. Si se considera dos átomos dentro de la celda unidad de coordenadas (x_1, y_1, z_1) y (x_2, y_2, z_2) , como se muestra en la Figura A.8, entonces la función Patterson tendrá un máximo en el vector $\vec{R} = (u, v, w)$ igual a la distancia interatómica entre ellos

$$u = x_1 - x_2; v = y_1 - y_2; w = z_1 - z_2 \quad (\text{A.2})$$

Gráficamente se puede obtener la función Patterson bidimensional correspondiente a una estructura cristalina formada por tres átomos representada en la Figura A.8a trazando todos los vectores posibles entre cada pareja de átomos (Figura A.8b) y luego trasladándolos paralelamente al origen de la celda unidad correspondiente al espacio de la función Patterson (Figura A.8c).

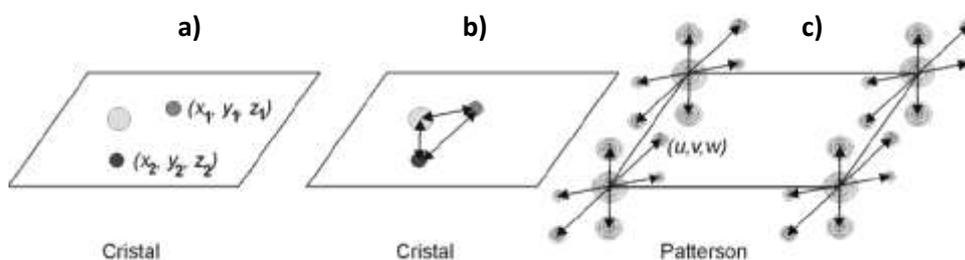


Figura A.8: Proyección bidimensional de la Función de Patterson derivada de un cristal con tres átomos en la celda unidad. a) Celda unidad con tres átomos, b) vectores interatómicos y c) función de Patterson [8].

La función de Patterson puede ser calculada directamente conociendo la intensidad integrada de los máximos de difracción obtenidos experimentalmente. Para ver esto se sustituye el desarrollo de Fourier de la densidad de carga en la definición de la función Patterson y se opera algebraicamente, ésta se puede expresar como

$$P(\vec{R}) = \frac{1}{v} \sum_{\vec{H}} |F_{\vec{H}}|^2 e^{-2\pi i(\vec{H} \cdot \vec{R})} \quad (\text{A.3})$$

A partir de la expresión $|F_H|^2 \propto I_H$ se puede calcular los coeficientes del desarrollo de Fourier de la función Patterson (módulo al cuadrado de los factores de estructuras) a partir de los datos experimentales de rayos X sin necesidad de conocer sus fases. Una vez conocida la función se puede calcular el mapa de Patterson asociado a una estructura dada. Cuando la estructura consiste de unos pocos átomos pesados entre varios livianos este método es particularmente útil porque permite deconvolucionar el mapa de manera relativamente simple y así obtener las coordenadas de los átomos pesados \vec{r}_p . Con la posición de los átomos pesados es posible calcular su contribución a la fase por medio de la expresión $\phi_{calc} = 2\pi \vec{H} \cdot \vec{r}_p$ para luego sintetizar una serie de Fourier “mixta” utilizando los módulos de los factores de estructura obtenidos experimentalmente y las fases calculadas con la posición de los átomos pesados.

$$\rho'(\vec{r}) = \sum_{\vec{H}} |F_{\vec{H}}^{exp}| e^{i\phi_{calc}} e^{-2\pi i \vec{H} \cdot \vec{r}} \quad (\text{A.4})$$

El mapa correspondiente mostrará además de los picos asociados a los átomos pesados picos nuevos asociados a los átomos livianos de la estructura que pueden ser reconocidos a partir de consideraciones estéreo-químicas. Con la posición de los nuevos átomos es posible calcular la fase de manera más aproximada y luego sintetizar la serie mixta que mostrará parte faltante de la estructura. Este proceso puede continuarse hasta que se haya resuelto la estructura. Este método de resolución es conocido como método del átomo pesado o Patterson.

A.5. Métodos Directos

Los "métodos directos" son métodos analíticos esencialmente de prueba y error que permiten seleccionar un primer conjunto de fases iniciales directamente (basados en criterios algebraicos y estadísticos) sin conocimiento previo del sistema a partir del cual puede calcularse en primera aproximación un mapa de la densidad electrónica que muestra parte del sistema estudiado. Se basan en el hecho que las fases dependen de los factores de estructuras a través de la densidad de carga electrónica $\rho(\vec{r})$. Debido a que $\rho(\vec{r})$ depende de los factores de estructura $F_{\vec{H}}$ por medio de una transformada de Fourier y que la función $\rho(\vec{r})$ de una distribución real de carga debe ser positiva en todas partes con los átomos ubicados en posiciones discretas es posible derivar relaciones matemáticas entre los factores de estructura. Como los módulos de los factores de estructuras pueden obtenerse experimentalmente a partir de los datos de DRX, estas relaciones se reducen a relaciones entre las fases de donde puede calcularse directamente el valor de las mismas sin información previa del sistema. En este sentido se puede decir que los métodos directos corresponden a métodos *ab-initio*.

En 1947 Harker y Kasper partiendo de la desigualdad de Schwarz y Cauchy propusieron por primera vez relaciones matemáticas entre los factores de estructura.

$$|U_{\vec{H}}|^2 \leq \frac{1}{2} [1 + U_{2\vec{H}}] \quad (\text{A.5})$$

De la cual puede inferirse que para estructuras centrosimétricas (las fases de los factores de estructura solamente toman valores 0 o π que pueden identificarse con +1 y -1 respectivamente) que si $|U_{\vec{H}}|$ es grande entonces sin importar su signo, la fase de $U_{2\vec{H}}$ debe ser positiva.

$$(|U_{\vec{H}}| + |U_{\vec{H}'})^2 \leq (1 + s(\vec{H})s(\vec{H}')S(\vec{H} + \vec{H}')|U_{\vec{H}+\vec{H}'}|) \times (1 + s(\vec{H})s(\vec{H}')S(\vec{H} - \vec{H}')|U_{\vec{H}-\vec{H}'}|) \quad (\text{A.6})$$

Donde s simboliza el signo de la fase (+1 o -1) del correspondiente factor de estructura unitario asociado a un sistema centrosimétrico. Si $|U_{\vec{H}}|$, $|U_{\vec{H}'}$ y por lo menos uno de los $|U_{\vec{H}+\vec{H}'}$ o $|U_{\vec{H}-\vec{H}'}$ es grande entonces

$$s(\vec{H})s(\vec{H}')S(\vec{H} - \vec{H}') = +1 \quad \text{o} \quad s(\vec{H})s(\vec{H}')S(\vec{H} + \vec{H}') = +1 \quad (\text{A.7})$$

Además el signo de la fase correspondiente al triplete $U_{\vec{H}} U_{\vec{H}'} U_{\vec{H}+\vec{H}'}$ o $U_{\vec{H}} U_{\vec{H}'} U_{\vec{H}-\vec{H}'}$ no depende de la elección del origen de coordenadas. A esto se lo llama invariantes estructurales.

La Figura A.9 muestra como la correcta elección del signo correspondiente al triplete $U_{200} U_{300} U_{500}$ conduce a distribuciones positivas de la densidad de carga.

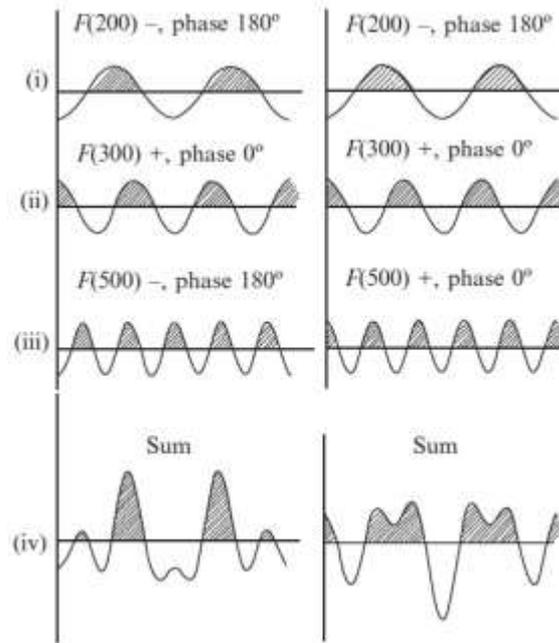


Figura A.9: Muestra que una correcta elección de los signos de las fases de los factores de estructura asociados al triplete $\vec{H} = (2, 0, 0)$, $-\vec{H}' = (3, 0, 0)$ y $\vec{H} + \vec{H}' = (5, 0, 0)$, contribuye positivamente a la densidad de carga electrónica [9].

En 1952 David Sayre a partir de comparar la función $\rho(\vec{r})$ con su cuadrado $\rho^2(\vec{r})$ de estructuras formadas por átomos similares mostró que

$$\frac{g(\vec{H})}{f(\vec{H})} F_{\vec{H}} = \frac{1}{v} \sum_{\vec{H}'} F_{\vec{H}'} F_{\vec{H}-\vec{H}'} \quad (\text{A.8})$$

Conocida como ecuación de Sayre. Considerando que $F_{-\vec{H}} = F_{\vec{H}}^*$ y multiplicando ambos miembros de la ecuación de Sayre se obtiene

$$\frac{g(\vec{H})}{f(\vec{H})} |F_{\vec{H}}|^2 = \frac{1}{v} \sum_{\vec{H}'} F_{-\vec{H}} F_{\vec{H}'} F_{\vec{H}-\vec{H}'} \quad (\text{A.9})$$

De la ecuación anterior para el caso que $|F_{\vec{H}}|$, $|F_{-\vec{H}}|$ y $|F_{\vec{H}-\vec{H}'}|$ sean grandes, es posible derivar relaciones entre fases similares a las obtenidas a partir de las relaciones de Karck-Kasper. Para grupos centro-simétricos el signo del triplete asociado es

$$s(\vec{H})s(\vec{H}')s(\vec{H}-\vec{H}') \sim +1 \Rightarrow s(\vec{H}) \sim s(\vec{H}')s(\vec{H}-\vec{H}') \quad (\text{A.10})$$

mientras que para grupos no centro debe cumplirse

$$\Phi(-\vec{H}) + \Phi(\vec{H}') + \Phi(\vec{H}-\vec{H}') \sim 0(\text{mod. } 2\pi) \Rightarrow \Phi(-\vec{H}) \sim \Phi(\vec{H}') + \Phi(\vec{H}-\vec{H}') \quad (\text{A.11})$$

Las relaciones anteriores indican cierta probabilidad de que se cumplan. Además dado que el módulo de los factores de estructura unitarios disminuye con el número de átomos, para estructuras con un gran número de átomos estas relaciones dejan de cumplirse. Por lo que es

importante poder cuantificar la validez de estas expresiones (tripletes) utilizando conceptos estadísticos. A partir de la entropía configuracional del sistema y del principio de máxima entropía es posible derivar de manera elegante la función de distribución de probabilidad asociada al módulo del factor de estructura para grupos centro y no-centro simétricos.

$$P(F)d|F| = \sqrt{\frac{2}{\pi\sigma^2}} e^{-\frac{|F|^2}{2\sigma^2}} d|F| \quad (P_{\bar{1}}) \quad (\text{A.12})$$

$$P(F)d|F| = \frac{2|F|}{\sigma^2} e^{-\frac{|F|^2}{\sigma^2}} d|F| \quad (P_1) \quad (\text{A.13})$$

En la Figura A.10 se grafica la distribución de probabilidad para ambos casos en función del módulo del factor de estructura asociado a un vector de red recíproca \vec{H} .

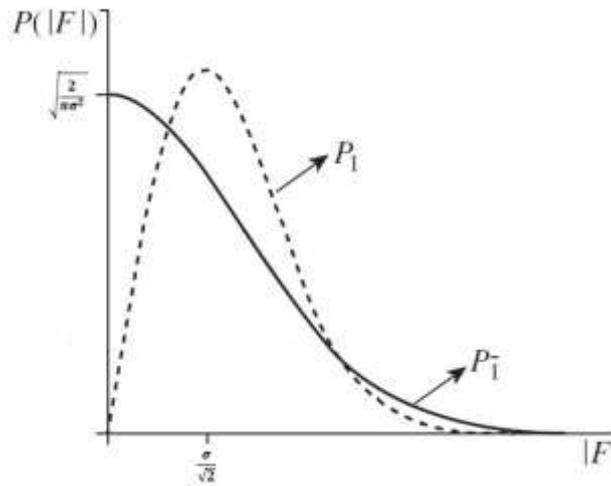


Figura A.10: Distribución de probabilidad de $|F_{\vec{H}}|$ correspondiente a un grupo centro y no-centro simétrico.

Como la distribución del módulo de los factores de estructuras es diferente para grupos centro y no centro-simétricos (es decir es más probable encontrar valores de $|F_{\vec{H}}|$ pequeños que en grupos no centro-simétrico), el valor de la cantidad $\mu = \frac{\langle |F_{\vec{H}}| \rangle^2}{\langle |F_{\vec{H}}|^2 \rangle}$ permite conocer si el grupo espacial del compuesto analizado corresponde a un grupo centro o no centro-simétrico ($2/\pi = 0,637$ para $P_{\bar{1}}$ y $\pi/4 = 0,785$ para P_1). Si se consideran los factores de estructuras normalizados

$$E_{\vec{H}} = \frac{F_{\vec{H}}}{\langle |F_{\vec{H}}|^2 \rangle^{1/2}} \quad (\text{A.14})$$

Utilizando argumentos similares para deducir la distribución del módulo de un factor de estructura se puede obtener la función de distribución para el caso de m factores de estructura

$$P(\vec{E}) = \frac{|U^{-1}|^{1/2}}{(2\pi)^{m/2}} e^{-1/2 \vec{E}^T U^{-1} \vec{E}} \quad (P_{\bar{1}}) \quad (\text{A.15})$$

$$P(\vec{E}) = \frac{|U^{-1}|^{1/2}}{(2\pi)^m} e^{-1/2 \vec{E}^+ U^{-1} \vec{E}} \quad (P_1) \quad (\text{A.16})$$

Donde \vec{E} corresponde una matriz columna de $m \times 1$ formada por los m factores de estructura normalizado, \vec{E}^+ es la matriz adjunta y $\hat{U} = (U_{\vec{H}_j - \vec{H}_i})$ la matriz de orden $m \times m$ de Karle-Hauptmann

$$\hat{U} = \begin{pmatrix} 1 & U_{12} & U_{13} & \cdots & U_{1m} \\ U_{21} & 1 & U_{23} & \cdots & U_{2m} \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ U_{m1} & U_{m2} & \cdots & \cdots & 1 \end{pmatrix} \quad (\text{A.17})$$

Las fases más probables son las que minimizan la cantidad $-1/2 \vec{E}^+ U^{-1} \vec{E}$, la cual puede identificarse con la cantidad de información agregada al sistema [4]. Estas expresiones nos permiten cuantificar la probabilidad de que el triplete $F_{-\vec{H}} F_{\vec{H}'} F_{\vec{H}-\vec{H}'}$ sea de signo + en el caso de grupos centro-simétricos

$$P^+ = \frac{1}{2} + \frac{1}{2} \tanh \left[\frac{|E_{-\vec{H}} E_{\vec{H}-\vec{H}'} E_{-\vec{H}'}|}{n^{1/2}} \right] \quad (\text{A.18})$$

o tome el valor $\phi_{\vec{H}\vec{H}'} = \phi_{-\vec{H}} + \phi_{\vec{H}-\vec{H}'} + \phi_{\vec{H}'}$ para grupos no centro.

$$P(\phi_{\vec{H}\vec{H}'}) = \frac{\exp[K_{\vec{H}\vec{H}'} \cos(\phi_{\vec{H}\vec{H}'})]}{2\pi I_0 K_{\vec{H}\vec{H}'}} \quad (\text{A.19})$$

Donde $K_{\vec{H}\vec{H}'} = 2n^{-1/2} |E_{-\vec{H}} E_{\vec{H}-\vec{H}'} E_{\vec{H}'}|$. Si los valores de las fases $\phi_{\vec{H}-\vec{H}'}$ y $\phi_{\vec{H}'}$ son conocidas, de la expresión anterior se puede calcular la probabilidad que la fase de $F_{\vec{H}}$ sea $\phi_{\vec{H}}$

$$P(\phi_{\vec{H}}) = \frac{\exp[K_{\vec{H}\vec{H}'} \cos(\phi_{-\vec{H}} + \phi_{\vec{H}'} + \phi_{\vec{H}-\vec{H}'})]}{2\pi I_0 K_{\vec{H}\vec{H}'}} \quad (\text{A.20})$$

En el caso que se tenga varias determinaciones independientes del valor de fase $\phi_{\vec{H}}$ proveniente de diferentes tripletes y teniendo en cuenta que la probabilidad total $P(\phi_{\vec{H}})$ se calcula como el producto de la probabilidad de cada determinación $P_i(\phi_{\vec{H}})$ se puede obtener la fórmula de las tangentes

$$\tan \beta_{\vec{H}} = \frac{\sum_{\vec{H}'} K_{\vec{H}\vec{H}'} \sin(\phi_{\vec{H}'} + \phi_{\vec{H}-\vec{H}'})}{\sum_{\vec{H}'} K_{\vec{H}\vec{H}'} \cos(\phi_{\vec{H}'} + \phi_{\vec{H}-\vec{H}'})} \quad (\text{A.21})$$

Donde $\beta_{\vec{H}}$ corresponde al valor más probable de $\phi_{\vec{H}}$.

De estas relaciones a menudo es posible derivar las fases para casi todas las reflexiones de Bragg que permite calcular un mapa de densidad de carga electrónica aproximado que por consideraciones estero-químicas es posible encontrar una estructura de "prueba".

Bibliografía

- [1] http://www.xtal.iqfr.csic.es/Cristalografia/parte_02.html
- [2] Cullity, B. D. & Stock, S. R. (2014). *Elements of X-Ray Diffraction* (Third Edition). United States of America, Pearson Education Limited.
- [3] Chang, R. (2010). *Chemistry* (Tenth Edition). New York, McGraw-Hill.
- [4] Piro, O.E. *Apuntes de clases de Cristalografía Estructural*. Universidad Nacional de La Plata. Argentina
- [5] Pecharsky, V. K., & Zavalij, P. Y. (2009). *Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials* (Segunda Edition). New York, USA: Springer Science.
- [6] Sands, D. E. (1993). *Introduction to Crystallography*. New York: Dover Publications, INC.
- [7] Hahn, T. (2005). *International Tables for Crystallography, volume A: space-group symmetry* (5^o Ed.). The Netherlands: The international Union of Crystallography, Springer.
- [8] http://www.xtal.iqfr.csic.es/Cristalografia/parte_07_3.html
- [9] Glusker, P. J., & Kenneth, N. T. (2010). *Crystal Structure Analysis A Primer* (Third Edition). Oxford University Press.

Apéndice B

Métodos Estadísticos

B.1 Elección de Parámetros Para el Análisis Estadístico

Un aspecto muy importante a la hora de analizar un sistema por medio de alguno de los métodos estadísticos es seleccionar correctamente las variables a estudiar.

B.1.1 Sistema de Coordenadas

Los datos primarios almacenados en una base de datos cristalográfica, como la Cambridge Structural Database (CSD) [1], son las *coordenadas atómicas fraccionarias* ($3N$ si la estructura posee N átomos en la celda unidad) referidos a los ejes cristalográficos. Para su análisis es posible transformar las coordenadas atómicas cristalográficas al *sistema de coordenadas cartesianas*. Pero si hay N_f estructuras con el fragmento o grupo atómico requerido entonces se debe tratar con una matriz de $N_f \times 3N$ parámetros. Sin embargo, debido a que el grupo de átomos estudiados puede encontrarse dentro de la estructura en diferentes posiciones y orientaciones el sistema de coordenadas cartesiana no permite una adecuada comparación de los fragmentos. Para esto es posible transformar el sistema de coordenadas cartesiana al *sistema de coordenadas inercial* del fragmento o grupo de átomos estudiado (también conocido como sistema de coordenadas externas) en el que todos los fragmentos tienen una única orientación y origen.

Sin embargo, el uso de las coordenadas externas para describir las características que adopta el grupo estudiado en los diferentes entornos químicos tiene como desventaja la enorme cantidad de parámetros que se debe utilizar ($3N$) y la dificultad de interpretar estas diferencias en términos químicos simples. Se puede simplificar el tratamiento describiendo el fragmento en término de las *coordenadas internas* del sistema. Estas coordenadas utilizan parámetros estructurales como la distancia de enlace entre dos átomos, el ángulo entre dos enlaces, el ángulo de torsión, etc. que caracterizan el tamaño y conformación del fragmento estudiado y pueden ser interpretados fácilmente en términos químicos y físicos. Una ventaja adicional del uso de las coordenadas internas es que se puede representar cada fragmento como un punto en un espacio configuracional de N_p parámetros dimensionales. El mismo conjunto de parámetros N_p se utilizan para describir cada uno de los N_f fragmentos y cada uno representa una característica estructural de interés. Por lo que los N_f fragmentos son directamente comparables entre sí obteniendo las condiciones ideales para el análisis estadístico y numérico por medio de distribuciones univariadas, bivariados o multivariadas.

B.1.2 Selección de las Coordenadas Internas

Surge naturalmente el problema de cuál es el mínimo conjunto de parámetros estructurales (coordenadas internas) que puede describir más adecuadamente el fragmento a analizar. La elección depende por supuesto de la naturaleza del fragmento químico y del tipo de análisis que se quiere realizar. Es posible por ejemplo imponer condiciones químicas y geométricas durante la búsqueda que permitan correlacionar la variación de los parámetros estructurales seleccionados con el entorno químico. Esto es particularmente útil cuando se estudian las propiedades de direccionalidad observadas en muchas interacciones intra e intermoleculares como halógeno...halógeno y puente de hidrógeno (PH). En estas interacciones participan más de dos átomos por lo que pueden ser representadas por $X-\text{Hal}\cdots\text{Hal}'-Y$ y $X-\text{H}\cdots Y$ donde Hal y Hal' corresponden a átomos halógeno y X e Y a cualquier átomo electronegativo. En las primeras interacciones ambos ángulos $X-\text{Hal}\cdots\text{Hal}'$ y $\text{Hal}\cdots\text{Hal}'-Y$ pueden tomar valores cercanos a 166° (tipo I) o 90° y 180° (tipo II) mientras que en la segunda cuando disminuye la distancia $d(\text{H}\cdots Y)$ se observa una tendencia del ángulo $\angle(X-\text{H}\cdots Y)$ a tomar valores próximos a 180° , es decir la interacción es más direccional o lineal.

En muchas situaciones se observa que una restricción puramente química sobre el fragmento limita los posibles valores que puede tomar una coordenada interna determinada y puede utilizarse para reducir el número de parámetros que se necesita para caracterizar al sistema. Como en el caso del fragmento $-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ estudiado por Burgui y Dunitz [2] en el que la distribución de la longitud del enlace central C-C depende del valor que toma el ángulo de torsión alrededor del enlace central, aproximadamente 0° o 180° en el primer caso y en el rango de 20° a 160° en el segundo. También es posible reducir el número de parámetros estructurales por medio de utilizar algún parámetro no estándar (combinación lineal de otros) para reemplazar un mayor número de otros parámetros.

De esta forma es posible aplicar los métodos estadísticos a fragmentos simples reduciendo lo más posible el número de parámetros estructurales necesarios para caracterizar al sistema. Si es posible quedarse con una o dos variables para reducir el problema a el caso univariado o bivariado. Cuando no sea posible entonces se debe considerar los métodos multivariados que reducen el número de parámetros a partir de reducir la dimensionalidad del problema.

En el análisis estadístico es posible definir diferentes parámetros estructurales. Entre los más importantes se encuentran la *longitud de enlace* en el que se especifica un fragmento general y luego se realiza un análisis preliminar para establecer las posibles sub-clasificaciones químicas y estructurales del enlace. Es decir, como afecta a la longitud del enlace el entorno químico u otros enlaces cercanos, ángulos de valencia entre los dos átomos que lo definen, etc. Y si hay posibilidad de rotación alrededor del enlace en estudio, entonces también se debe examinar los valores relevantes.

En el caso de complejos metálicos es posible estudiar la coordinación alrededor del centro metálico eligiendo los ángulos relevantes L–M–L, donde M representa un átomo metálico y L un ligando y observando las desviaciones respecto de la geometría simétrica ideal [3-5]. En este caso es posible utilizar las *coordenadas simétricas* que corresponden a una combinación lineal de coordenadas internas capaces de transformarse de acuerdo con el grupo de simetría puntual asociado al centro metálico.

Se puede realizar *Estudios Conformacionales* considerando un conjunto básico de ángulos de torsión como los parámetros de ring puckering de Cremer-Pople [6] válidos para anillos de cualquier tamaño o los de Altona y Sundaralingam [7] para anillos de cinco átomos.

En el análisis de PHs además de las distancias y ángulos típicamente involucrados en la interacción es importante tener en cuenta las propiedades lineales de dicha interacción, es decir la dirección de aproximación del átomo donador de hidrógeno, X–H, a los pares solitarios del átomo aceptor de hidrógenos Y. Para esto es conveniente utilizar coordenadas esféricas como se muestra en la Figura B1 para el caso del PH N–H···S=C. donde los pares solitarios corresponden a la hibridización sp^2 del azufre.

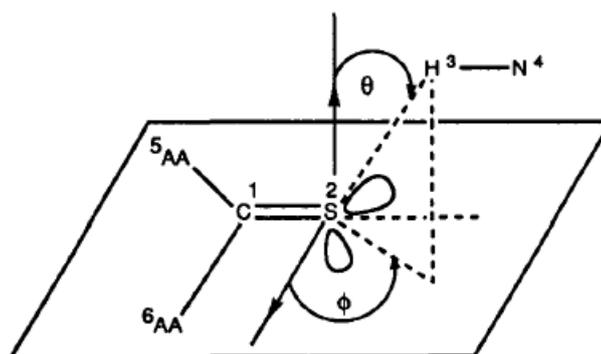


Figura B1: Ángulos polares esféricos θ y ϕ empleados para definir la dirección de aproximación de un donador N–H a los pares solitarios en un grupo aceptor $(AA)_2-C=S$ [2].

B.2 Influencia del Entorno Cristalino en los Valores de las Variables Estructurales

La conformación adoptada por una molécula en el estado cristalino depende fuertemente de las fuerzas de interacción con las moléculas de su entorno, por lo que la geometría de un mismo fragmento o grupo de átomos puede variar de un cristal a otro. Se puede pensar que las variaciones geométricas del fragmento considerado corresponden a todas las conformaciones posibles que puede adoptar éste, alrededor de su mínimo de energía.

Suponiendo que se desea medir el valor de algún parámetro estructural x_i (longitud o ángulo de enlace, etc.) en una serie de estructuras cristalinas. El valor x_i observado en la i -ésima estructura se expresa como:

$$x_i = \mu_i + \varepsilon_i \quad (B.1)$$

donde μ_i es el valor verdadero del parámetro estructural mientras que ε_i corresponde al error experimental de la medida representado por la desviación cuadrática media o por sus siglas en inglés e.s.d. (derivada de la matriz de covarianza calculada a partir de mínimos cuadrados). Debido a que la geometría del fragmento difiere de una estructura a otra, la variable x_i adoptará valores diferentes en cada estructura. Por lo que se puede pensar que el origen de la variación de un dado parámetro estructural es consecuencia de dos factores principales: los errores experimentales (ε_i) y los efectos del entorno cristalino (μ_i) [8].

B.3 Caracterización de una Variable Estructural

B.3.1 Valor Medio

Una forma simple de caracterizar las variaciones de una variable estructural desde el punto de vista estadístico es construir un histograma como se muestra en la Figura B2, en la que se representa la variación de la distancia $d(O\cdots H)$ en función del número de observaciones (N_{obs}) para fragmentos que contengan al grupo $COOCH_3$ en diferentes entornos cristalinos. A partir del análisis de histogramas es posible extraer tres tipos de información distintas acerca de la variación de la variable estructural. a) La tendencia central de la distribución (la variable se distribuye alrededor de un valor central). b) La dispersión, es decir cuánto se aparta la variable de su valor medio y c) La forma de la distribución, en el caso ejemplificado en forma de campana, pero perceptiblemente sesgada.

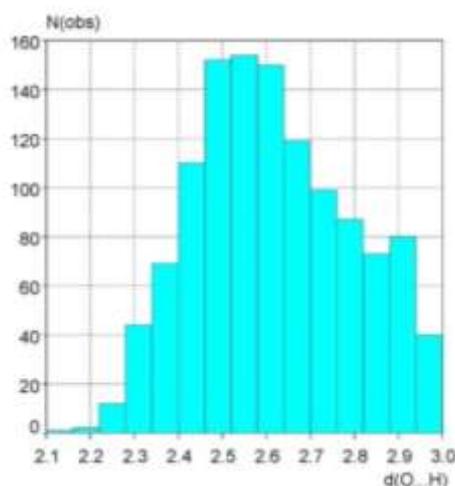


Figura B2: Histograma de variación de la distancia $d(O\cdots H)$ en función del número de observaciones para fragmentos que contengan al grupo $COOCH_3$.

Cuando la distribución es normal (o casi normal) es posible estimar su tendencia central calculando la media aritmética (tablas de valores medios de enlace pueden encontrarse en [9,10]). Por lo discutido anteriormente el valor medio depende fundamentalmente de la importancia relativa de los errores experimentales y los efectos del entorno del campo cristalino. Taylor y Kennard [11], mostraron que cuando la variable elegida difiere muy poco de

una estructura a otra como en el caso de los enlaces covalentes entre dos átomos, la mejor estimación del valor medio puede calcularse obteniendo el promedio pesado con la inversa de las desviaciones cuadráticas medias (e.s.d.) experimentales (σ_i). Si n es el número de observaciones entonces

$$\bar{x}_w = \left[\sum_{i=1}^n \left(\frac{1}{\sigma_i^2} \right) \right]^{-1} \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{\sigma_i^2} \right) \quad (\text{B.2})$$

Por otro lado, cuando la variable estructural involucre parámetros fácilmente deformables como en el caso de las interacciones PHs débiles donde la distancia entre átomos interactuantes puede diferir considerablemente de una estructura a otra, la contribución de las desviaciones cuadráticas medias e.s.d. experimentales a la variación del parámetro comparado con la variación real del parámetro de una estructura a otra es mucho menor y puede no ser considerado. En este caso es conveniente calcular el valor medio de la variable estructural como la media aritmética de todos los valores observados en las diferentes estructuras.

$$\bar{x} = \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{n_i} \right) \quad (\text{B.3})$$

Por lo que se puede concluir que la mejor forma de calcular el valor medio de una variable depende de la importancia relativa de los efectos del entorno químico con las incertidumbres (e.s.d's) experimentales. Una forma de cuantificar estas diferencias, aunque válida solamente para el caso de distribuciones normales, puede realizarse empleando la expresión

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^n \frac{(x_i - \bar{x}_w)^2}{\sigma_i^2} \quad (\text{B.4})$$

Cuando el valor χ^2 es grande los efectos del entorno cristalino son importantes y se puede calcular el valor medio con la expresión de la media aritmética. Por otro lado, siempre es posible calcular la incerteza del valor medio (error estándar) por medio de la expresión

$$\bar{\sigma} = \sqrt{\sum_{i=1}^n \frac{(x_i - \bar{x}_w)^2}{n(n-1)}} \quad (\text{B.5})$$

B.3.2 Dispersión

La dispersión es una medida de cuanto se aparta el valor de la variable estructural de su valor medio. La forma más simple de calcularlo es determinar el rango de variación de la variable, aunque muchas veces está fuertemente condicionada por valores anómalos de la variable y no es representativo de la variación real de la variable. La manera más confiable de determinar la dispersión es calcular su desviación estándar

$$\sigma_{estandar} = \sqrt{\sum_{i=1}^n \frac{(x_i - \bar{x}_w)^2}{(n-1)}} \quad (\text{B.6})$$

En el que aproximadamente el 95% de las observaciones se encuentran en el intervalo $\bar{x} \pm \sigma_{estandar}$

B.3.3 Distribución Real versus Normal

Una distribución real asociada a una dada variable estructural puede diferir respecto de la distribución normal por tres razones diferentes. a) Puede ser que la campana invertida de la distribución no sea simétrica respecto del valor medio, sino que su máximo se encuentre corrido hacia un lado u otro del valor medio de la variable estructural. Las vibraciones térmicas a menudo causan que el máximo de la distribución se corra hacia el lado mayor del valor medio mientras que las asimetrías asociadas al potencial de interacción entre átomos, como en el caso de una interacción PH, origina que el máximo de la distribución se corra hacia el lado menor del valor medio. b) La presencia de determinaciones anómalas de la variable causa que la distribución presente más de un máximo. En este caso es posible descartar estas determinaciones y así recuperar un comportamiento próximo al de una distribución normal antes de analizar el comportamiento de la variable. c) Que la distribución presente más de un máximo, es decir que se trate de una distribución multimodal, como ocurre con los ángulos de torsión como consecuencia que la energía potencial presenta más de un mínimo de energía.

El método más común de distribución utilizado en cristalografía es el llamado gráfico de la distribución normal. Consiste en escalear las n observaciones de una variable dada de tal manera que su valor medio sea igual a cero y su desviación igual a uno. Luego se los grafica en función de los valores esperados si estos estuvieran distribuidos de acuerdo a la distribución normal. Si la curva obtenida es una recta lineal entonces la distribución real es normal, pero si no entonces la curva se aparta de la recta normal. Un problema del gráfico de la distribución normal es que no determina cuantitativamente cuanto se aparta la distribución real de la normal. Para esto es necesario utilizar los llamados tests de prueba o “goodness-of-fit”. Uno de los más simples consiste en calcular el momento de tercer orden de la variable respecto del valor medio. Si la distribución fuera normal (o en general simétrica) entonces debería ser cero. Cuando más se aparte de cero más asimétrica será la distribución. Otro test comúnmente empleado es el de Kolmogrov-Smirnov que determina el máximo apartamiento absoluto para una concentración de valores de la variable entre la distribución real y normal. Cuando mayor es el apartamiento, mayor será la desviación de la distribución real respecto de la normal. También puede emplearse el test de χ^2 , para esto es necesario dividir el rango total de la variable en r intervalos. En cada uno se calcula el número de observaciones (O_i) y el número esperado de observaciones sobre la base de la distribución normal. El test de χ^2 consiste en calcular la expresión

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i} \quad (\text{B.7})$$

De donde se desprende que cuando mayor sea el valor de χ^2 más se apartará la distribución real de la normal.

B.4 Distribuciones Asimétricas

El valor medio de una variable no es el valor más adecuado para caracterizar una distribución con marcada asimetría debido a la tendencia de ubicarse del lado en el que la cola de la distribución es más larga y no donde se esperaría de la simple observación de la distribución. Una forma de evitar esto es calcular la *mediana*, definida como aquel valor que divide en dos mitades el rango total en el que se muestrea la variable. Es decir 50% de los valores se ubicarán por debajo de la mediana y 50% por encima. La dispersión puede calcularse en función de los cuartiles más bajo y más alto, definidos como los valores de la variable por debajo o por encima de los cuales se ubican el 25% de las observaciones de menor o mayor valor, respectivamente. También puede emplearse el valor medio recortado de la variable en vez de la mediana. En este caso se calcula el valor medio de la variable descartando los m valores más grandes y los m más pequeños. Si bien de lo discutido se desprende que tanto el valor medio recortado como la mediana son menos sensibles a las observaciones defectuosas que el valor medio tienen la desventaja que en muchos casos estimar una expresión que permita precisar el error de dicha afirmación puede ser dificultoso.

B.5 Comparación de dos Distribuciones

B.5.1 Comparación de Valores Medios

Una forma relativamente simple de comparar dos distribuciones independientes es ver si los valores medios calculados son iguales o diferentes. El problema que se presenta es averiguar si las diferencias observadas son confiables en términos estadísticos. En el caso que el número de determinaciones de las variables sea grande entonces el error en sus valores medios $\bar{\sigma}$ disminuye (ver expresión B.5) y su comparación es más confiable. En el caso que no se tenga un número de determinación suficientemente grande se pueden comparar, suponiendo que sus distribuciones son normales, empleando el test t paramétrico (no apareado). Este método permite obtener valores del parámetro t con un 95% de confianza. Es decir que por razones puramente probabilísticas (no físicas) existe una probabilidad de 1 en 20 que la hipótesis estadística se cumpla. En el caso que las distribuciones asociadas a las variables estadísticas no sean normales los resultados del test t paramétrico pueden ser poco confiables y se debe utilizar en cambio el test t no paramétrico de Mann-Whitney [12] en el que a cada observación se la ordena dentro de un rango de valores posibles y se le asigna un número de menor a mayor (1, 2, etc.) para que las observaciones defectuosas no influyan tanto en el resultado del análisis. En algunas situaciones es deseable comparar variables estadísticas apareadas como en el caso cuando se quiere comparar diferencias estructurales de sistemas medidos por difracción de rayos X y neutrones. En este caso las variables de ambos conjuntos estadísticos varían en forma

proporcional y es apropiado utilizar el test t apareado. Este test estadístico explota el hecho que la varianza de la diferencia de las variables apareadas es menor que la de la suma.

B.5.2 Correlación de Variables y Covarianza

La correlación entre dos variables estadísticas (es decir, la dependencia de una variable respecto de la otra) puede cuantificarse evaluando el coeficiente de correlación r , calculado como el producto de los momentos respecto del valor medio de cada variable normalizada.

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{[\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2][\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2]} \quad (\text{B.8})$$

Cuando el coeficiente de correlación es ± 1 las variables se encuentran perfectamente correlacionadas.

B.5.3 Regresión Lineal

Una manera alternativa de evaluar la correlación entre dos variables estadísticas es calcular la curva de regresión lineal entre ellas, aunque este método presenta la desventaja que cuando el número de variables aumenta es difícil establecer cual conjunto de variables independientes es importante para caracterizar al sistema estudiado.

B.6 Método Multivariado

Estos métodos permiten caracterizar y analizar las posibles modificaciones estructurales de un fragmento en diferentes entornos cristalinos. Si N_p corresponde al número de parámetros que se necesita para describir un fragmento dado y en la base de datos estructurales se encuentran N_f fragmentos que cumplen la condición de búsqueda. Entonces es posible construir una matriz $G(N_f, N_p)$ de orden $N_f \times N_p$ llamada matriz de datos, en la que cada elemento corresponde a algún parámetro estructural almacenado en la base de datos o definido por el usuario que caracteriza la conformación del fragmento. El objetivo de los métodos multivariados es analizar y simplificar el conjunto de los parámetros estructurales almacenados en $G(N_f, N_p)$. Esto puede realizarse a partir de analizar directamente el comportamiento de las variables o bien a partir del análisis del comportamiento de los fragmentos estructurales. En el primer caso es posible pensar que cada columna de $G(N_f, N_p)$ representa un vector en un espacio de N_f dimensiones. La relación entre cada uno de los parámetros estructurales se puede analizar construyendo la matriz covariante $\text{Cov}(N_p, N_p)$ o de correlaciones normalizada $R(N_p, N_p)$ de rango $N_p \times N_p$, en la que cada elemento se calcula con las expresiones de covarianza entre elementos o con la amplitud de correlaciones discutida anteriormente (ver sección B.5.2). Además, es posible mostrar que cada elemento de la matriz de correlaciones (amplitud de correlaciones) puede representarse como el coseno del ángulo formado por los vectores columnas de N_f dimensiones. La no ortogonalidad de estos vectores es una medida de

la correlación entre los diferentes parámetros estructurales (componentes del vector). Uno de los métodos más conocidos que utiliza esta aproximación es el análisis de las componentes principales o PCA (por sus siglas en inglés Principal Component analysis) que a partir de diagonalizar la matriz de correlaciones $R(N_p, N_p)$ encuentra las componentes principales no correlacionadas (ortogonales) que contribuyen a la varianza del sistema. En este sentido el método se utiliza tanto para reducir el número de parámetros importantes a analizar (reducir la dimensionalidad del problema) como para determinar la contribución de cada uno de los parámetros a la varianza total del sistema.

Alternativamente es posible analizar las diferencias o similitudes conformacionales de los N_f fragmentos encontrados en la búsqueda por comparación directa entre ellos a partir de armar una matriz cuadrada $D(N_f, N_f)$ de rango $N_f \times N_f$. Cada elemento de $D(N_f, N_f)$, corresponde a la distancia (o disimilitud) entre puntos, en un espacio de N_p dimensiones, determinados por las N_f filas de la matriz $G(N_f, N_p)$. La distancia entre estos puntos se calcula como

$$D(r, s) = \sqrt[n]{\sum_{i=1}^{N_p} [G(r, i) - G(s, i)]^n} \quad (\text{B.9})$$

Donde n define una métrica de Minkowski. Para $n=1$ se obtiene el caso de “city block”, mientras que para $n=2$ la distancia corresponde a la euclidiana. Definida de esta manera la matriz $D(N_f, N_f)$ es simétrica y posee todos los elementos de la diagonal igual a cero. Entre los métodos multivariados que comparan directamente los fragmentos se encuentran el método de escaleado multidimensional y el método de *cluster*. Murray-Rust y Raftery [13] identificaron tres situaciones posibles para todos los fragmentos encontrados: a) poseen esencialmente la misma conformación, b) diferente conformación. Es decir, forman *clusters* bien diferenciados en el espacio configuracional de N_p dimensiones. c) Las diferencias conformacionales forman un conjunto continuo, por lo que no pueden identificarse *clusters* bien definidos en el espacio de N_p dimensiones.

Para clasificar los fragmentos en una de estas categorías se emplean tanto técnicas gráficas como no gráficas. El método de multiescaleado, analítico o no gráfico, y el de *clusters*, gráfico, utilizan la matriz de disimilitud $D(N_f, N_f)$ para clasificar las modificaciones conformacionales sufridas por el fragmento analizado dentro de alguno de los tres casos (a, b o c). El método de multiescaleado es un método empírico en el que la dimensionalidad original se consigue reducir (es decir el número de conformaciones iniciales diferentes) a partir de minimizar una cantidad llamada stress, comparando el rango de la matriz $D(N_f, N_f)$ (evaluada con las distancias euclidianas) calculada en el espacio multidimensional original (N_f dimensiones) con la matriz de disimilitud obtenida en el espacio de menor dimensión. Por otro lado, el método de *clusters* es un método de clasificación por jerarquías en el que inicialmente se considera que cada fragmento se encuentra en un *cluster* diferente. El método busca los dos *cluster* más parecidos o que difieren menos y los promedia reduciendo en uno el número de

clusters. Este proceso se puede continuar reduciendo en uno el número de *clusters* en cada paso. Si el proceso se continúa hasta el final entonces solamente quedará un solo *cluster*, pero si se corta en algún paso determinado entonces se obtiene un pequeño número de *clusters* (normalmente 2 o 3) representativos de las diferentes conformaciones que puede experimentar el fragmento estudiado en los distintos entornos cristalinos. Un aspecto importante de este procedimiento es encontrar el número de pasos que nos asegure el menor número de *cluster* representativo de las diferentes conformaciones que puede adoptar el fragmento. Se puede decir que el objetivo de los métodos de *clusters* es realizar una disección numérica de la matriz de datos multivariada $G(N_f, N_p)$ de manera que cada *cluster* contiene fragmentos con geometrías parecidas.

Bibliografía

- [1] Allen, F. H. (2002). *Acta Cryst. B* **58**, 380-388.
- [2] Burgi, H. B. & Dunitz, J. D. (1994). *Structure Correlation* (Vol. 1). New York, NY (USA): VCH Publishers, Inc.
- [3] Auf der Heyde, T. & Biirgi, H. B. (1989). *Znorg. Chem.*, **28**, 3960-3969.
- [4] Auf der Heyde, T. & Biirgi, H. B. (1989). *Znorg. Chem.*, **28**, 3970-3981.
- [5] Auf der Heyde, T. & Biirgi, H. B. (1989). *Znorg. Chem.*, **28**, 3982-3989.
- [6] Cremer, D. & Pople, J. A. (1975). *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 1354-1358.
- [7] Altona, C. & Sundaralingam, M. (1972). *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 8205-8212.
- [8] Murray Rust, P. & Bland, R. (1978). *Acta Cryst. B* **34**, 2527-2533.
- [9] Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. & Taylor, R. (1987). *J. Chem. Soc. Perkin II*, S1 - S19.
- [10] Orpen, A. G.; Brammer, L.; Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G. & Taylor, R. (1989). *J. Chem. Soc. Dalton*, S1 -S83.
- [11] Taylor, R. & Kennard, O. (1983). *Acta Cryst. B* **39**, 517-525.
- [12] Siegel, S. (1956). *Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences*. Tokyo: McGraw-Hill.
- [13] Murray Rust, P. & Raftery, J. (1985). *J. Mol. Graph.*, **3**, 50-59.

Apéndice C

Métodos Computacionales

C.1 Métodos de Correlación Electrónica

Los métodos de HF no describen adecuadamente la correlación electrónica debido a que el estado fundamental electrónico del sistema (molécula o *cluster*) se determina utilizando una función construida con un solo determinante de Slater. Una forma natural de incluir los efectos de la correlación electrónica en el tratamiento es expresar la función de onda del estado fundamental, no como un único determinante, sino como una combinación lineal de determinantes tipo Slater. Los dos métodos comúnmente empleados son el método de multideterminantes o de configuración de interacciones y el método perturbativo de Møller Plesset. El primero es variacional pero no posee consistencia de tamaño (soluciones aditivas para tamaño creciente de moléculas aisladas) mientras que el segundo no es variacional, pero la solución posee consistencia de tamaño.

C1.1 Interacción de Configuraciones (CI)

Considerar un sistema que posee n electrones y puede ser descrito por N funciones bases ϕ_μ . Si se considera el espín electrónico, entonces resulta $2N$ funciones bases espín-orbita ($\phi_{\mu\alpha}$ y $\phi_{\mu\beta}$) que por combinación lineal se generan $2N$ funciones espín-orbita χ_i . Resolviendo las ecuaciones de Roothan-Hall por el método autoconsistente es posible encontrar las energías y coeficientes asociados a cada uno de los χ_i (método de HF), de donde se puede construir el determinante de Slater del estado fundamental Ψ_{HF} empleando n orbitales moleculares (OM) χ_i ($n < N$). Los χ_i que no se utilizan corresponden a OM virtuales. Siguiendo el mismo procedimiento se pueden construir funciones determinantes reemplazando los OM $\chi_i, \chi_j \dots$ ocupados por los OM $\chi_a, \chi_b \dots$ virtuales que se llamarán $\Psi_{ij\dots}^{ab\dots}$ o simplemente Ψ_s , con $s > 0$, para describir los estados electrónicos excitados. El estado del sistema de n electrones se puede expresar como una combinación lineal de estos determinantes de Slater o funciones de configuración de estados electrónicos.

$$\Psi = a_0\Psi_0 + \sum_{s>0} a_s\Psi_s \quad (\text{C. 1})$$

Al igual que en los casos anteriores los coeficientes de este desarrollo se calculan resolviendo el sistema de ecuaciones que resulta de utilizar el método variacional lineal

$$\sum_s (H_{st} - E_i \delta_{st}) a_{st} = 0; \forall t \quad (\text{C.2})$$

$$H_{st} = \int \Psi_s H \Psi_t d\tau_1 \dots d\tau_n \quad (\text{C.3})$$

Cuando se considera los infinitos determinantes posibles el modelo se lo denomina *configuración de interacciones completa* o “full CI”. Considerando que el Hamiltoniano del sistema es un operador de una y dos partículas es posible demostrar, utilizando el teorema de Brillouin [1], que los únicos elementos de matriz H_{st} que sobreviven son de la forma H_{0s} entre el estado fundamental Ψ_0 y los determinantes construidos por excitación de uno y dos electrones Ψ_s . Esto permite simplificar el tratamiento matemático debido a que de los infinitos términos posibles que pueden contribuir a la función de onda del sistema los que más contribuyen son

$$\Psi = a_0 \Psi_0 + \sum_i^{ocup} \sum_a^{virt} a_i^a \Psi_i^a + \sum_{i<j}^{ocup} \sum_{a<b}^{virt} a_{ij}^{ab} \Psi_{ij}^{ab} \quad (\text{C.4})$$

Este modelo corresponde a una configuración de interacciones limitada y según sean los términos que se consideren se lo denomina *configuración de interacciones simples* (CIS), *dobles* (CID) o *simples y dobles* (CISD).

C.1.2 Método Møller Plesset (MP)

El método de perturbaciones de Møller Plesset (MP) [2] es capaz de tratar la correlación electrónica, mediante la aplicación de la teoría de perturbación de Rayleigh-Schrödinger [3]. En este sentido se puede decir que MP mejora HF agregando los efectos de correlación de electrones por medio de los términos de segundo orden (MP2), tercer orden (MP3) o cuarto orden (MP4). Se basa en que es posible obtener soluciones del Hamiltoniano de un sistema, partiendo de las soluciones (autovalores y autofunciones) de un Hamiltoniano simplificado (sin la porción conflictiva). De esta manera, si es posible expresar al Hamiltoniano H de un sistema como

$$H = H_0 + \lambda V \quad (\text{C.5})$$

donde H_0 tiene soluciones exactas $\Psi_j^{(0)}$, V es el operador perturbativo (pequeño comparado con H_0) y λ un parámetro adimensional que varía entre 0 y 1.

Entonces cuando λ es 1 la expresión anterior mapea H en H_0 . De esta manera la función de onda perturbada ψ (solución de H) y la energía pueden expresarse como series de potencias de la siguiente forma:

$$\Psi = \Psi^{(0)} + \lambda \Psi^{(1)} + \lambda^2 \Psi^{(2)} + \dots \quad (\text{C.6})$$

$$E = E^{(0)} + \lambda E^{(1)} + \lambda^2 E^{(2)} + \dots \quad (\text{C.7})$$

$E^{(0)}$ es el autovalor correspondiente al autovector del estado fundamental $\Psi^{(0)}$ (debidamente normalizado) del Hamiltoniano sin perturbar H_0 , y los superíndices (n) representan las correcciones de n-ésimo orden al término de orden cero sin perturbar. Estos términos se pueden calcular considerando la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo

$$(H_0 + \lambda V)(\Psi^{(0)} + \lambda \Psi^{(1)} + \dots) = (E^{(0)} + \lambda E^{(1)} + \dots)(\Psi^{(0)} + \lambda \Psi^{(1)} + \dots) \quad (C.8)$$

Las primeras soluciones de esta ecuación son:

$$(H_0 + E^{(0)}) \Psi^{(0)} = 0 \quad (C.9)$$

$$(H_0 + E^{(0)}) \Psi^{(1)} = (E^{(1)} - V) \Psi^{(0)} \quad (C.10)$$

$$(H_0 + E^{(0)}) \Psi^{(2)} = (E^{(1)} - V) \Psi^{(1)} + E^{(2)} \Psi^{(0)} \quad (C.11)$$

La primera de las ecuaciones corresponde a la solución de orden cero a partir de la cual se construye la solución del sistema. La segunda de las ecuaciones contiene las correcciones de primer orden, la tercera las correcciones de segundo orden y así sucesivamente. Resolviéndolas se obtienen las correcciones a la energía y a la función de onda. Las correcciones de primer y segundo orden a la energía quedan expresadas como

$$E^{(1)} = \langle \Psi^{(0)} | V | \Psi^{(0)} \rangle \quad (C.12)$$

$$E^{(2)} = \sum_{j>0} \frac{|\langle \Psi_j^{(0)} | V | \Psi^{(0)} \rangle|^2}{a_0^{(0)} - a_j^{(0)}} \quad (C.13)$$

Si se considera al Hamiltoniano H_0 como la suma de los operadores monoeléctricos de Fock, definidos anteriormente

$$H_0 = \sum_i f^i \quad (C.14)$$

Y se lo aplica sobre la función de onda $\Psi^{(0)}$ construida como el determinante de Slater de los OM unielectronicos, soluciones de las ecuaciones de Roothan-Hall [4], entonces

$$H_0 \Psi^{(0)} = \sum_i^{ocup} \varepsilon_i \Psi^{(0)} \quad (C.15)$$

De donde resulta, teniendo en cuenta la ecuación de orden cero de las expresiones (C.10), que la corrección a orden cero de la energía se calcula como la suma de las energías de los OM de HF (autovalores de los operadores unielectronicos de Fock).

$$E^{(0)} = \sum_i^{ocup} \varepsilon_i \quad (C.16)$$

Las correcciones de primer orden a la energía y función de onda dependen de la perturbación V al Hamiltoniano H_0 . Para elegir V se debe tener en cuenta que la corrección de orden cero $E^{(0)}$ es diferente a la calculada por el método de HF como el valor medio del Hamiltoniano respecto de la función de onda obtenida por este método, debido a que en $E^{(0)}$ la energía de interacción electrón-electrón se cuenta dos veces (en ε_i contribuye la interacción del i-ésimo electrón con el campo medio producido por el resto de los electrones y luego se suma sobre todo los estados ocupados) por lo que el término perturbativo al H_0 , se puede calcular como la energía de interacción electrón-electrón en la que cada par de electrones se cuenta una

sola vez menos la energía de interacción electrónica calculada como la suma de la contribución de los operadores de Fock sobre los estados ocupados en la que se cuenta dos veces.

$$V = \sum_i^{\text{ocup}} \sum_{j>i}^{\text{ocup}} \frac{1}{r_{ij}} - \sum_i^{\text{ocup}} \sum_j^{\text{ocup}} \left(J_{ij} - \frac{1}{2} K_{ij} \right) \quad (\text{C.17})$$

J_{ij} y K_{ij} corresponden a la energía de Coulomb e intercambio respectivamente. Con esta elección, V no necesariamente es pequeña comparada con H_0 aunque tiene la ventaja que se conocen las soluciones $\Psi_j^{(0)}$ de la ecuación de Schrödinger no perturbada $H^{(0)}$ [4]. La corrección de primer orden $E^{(1)}$ es igual al negativo de la energía de interacción electrón-electrón y es fácil demostrar que la suma con el término de orden cero da la energía HF.

$$E_{HF} = \langle \Psi^{(0)} | H | \Psi^{(0)} \rangle = E^{(0)} + E^{(1)} \quad (\text{C.18})$$

De donde se desprende que la energía calculada a primer orden (MP1) corresponde a la energía de HF, por lo que para mejorar la corrección a la energía de correlación electrónica, más allá de HF, es necesario calcular (como mínimo) la corrección de segundo orden $E^{(2)}$. Teniendo en cuenta que para una base finita los estados excitados del Hamiltoniano sin perturbar corresponden a todas las formas de distribuir los electrones en los OM HF (todos determinantes de HF incluyendo los OM virtuales). A partir de las reglas de Condon-Slater [5] solamente es posible considerar estados excitados que comprendan uno y dos electrones. Además, por el teorema de Brillouin las integrales que involucren un estado excitado simple (un electrón) serán cero. Físicamente esto significa que todas las interacciones entre electrones se producen entre pares [6-10].

$$E^{(2)} = \sum_i^{\text{ocup}} \sum_{j>i}^{\text{ocup}} \sum_a^{\text{virt}} \sum_{b>a}^{\text{virt}} \frac{[\langle ia|jb \rangle - \langle ib|ja \rangle]^2}{\varepsilon_i + \varepsilon_j - \varepsilon_a - \varepsilon_b} \quad (\text{C.19})$$

Un aspecto atractivo de calcular el término de segundo orden perturbativo, es que puede realizarse relativamente rápido, debido a que el tiempo se escala como N^5 (N es el número de funciones bases), además existen gradientes y derivadas segundas analíticas por lo que es especialmente útil cuando se quiere explorar las superficies de energía potencial (SEP). Por otro lado, todos los órdenes perturbativos $MP^{(n)}$ poseen consistencia de tamaño. La desventaja es que como no es un cálculo variacional estas correcciones pueden no converger rápidamente, esto es particularmente significativo cuando la perturbación V no es pequeña.

C.2 Funcionales de Correlación e Intercambio

Es común expresar a la energía de correlación e intercambio en términos de una densidad de energía o energía por unidad de partícula ε_{xc} , como

$$E_{xc}[\rho(\vec{r})] = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{xc}[\rho(\vec{r})] d\vec{r} \quad (\text{C.20})$$

La contribución del espín electrónico a la densidad de carga $\rho(\vec{r})$ se caracteriza por medio del parámetro

$$\zeta(\vec{r}) = \frac{\rho^\alpha(\vec{r}) - \rho^\beta(\vec{r})}{\rho(\vec{r})} \quad (\text{C. 21})$$

A partir de la cual es posible calcular la contribución a la densidad electrónica de electrones de espín α y β como

$$\rho^\alpha(\vec{r}) = \frac{\rho(\vec{r})}{2} (1 + \zeta) \quad (\text{C. 22})$$

$$\rho^\beta(\vec{r}) = \frac{\rho(\vec{r})}{2} (1 - \zeta) \quad (\text{C. 23})$$

C.2.1 Aproximación Local de la Densidad de Carga

Una de las aproximaciones más utilizadas es la aproximación local de la densidad de carga o LDA (por sus siglas en inglés) en la que se supone que la densidad de energía $\varepsilon_{xc}(\vec{r})$ evaluada en un punto del espacio depende exclusivamente de la densidad de carga electrónica $\rho(\vec{r})$, evaluada en el mismo punto. El problema en LDA es encontrar densidades electrónicas bien comportadas principalmente en la zona del núcleo donde se espera una cúspide en la densidad electrónica. En la práctica esto se consigue solamente considerando la densidad electrónica de un gas de electrones uniformemente distribuidos.

$$\varepsilon_x[\rho(\vec{r})] = -\frac{9\alpha}{8} \left(\frac{3}{\pi}\right)^{1/3} \rho^{1/3}(\vec{r}) \quad (\text{C. 24})$$

Con $\alpha = 2/3$. Si $\alpha = 1$ o $3/4$ la aproximación se llama de Slater y $X\alpha$, respectivamente. Estos métodos pueden extenderse para tener en cuenta el espín electrónico y se conocen como aproximación local de la densidad electrónica de espín o LSDA (por sus siglas en inglés)

$$\varepsilon_x[\rho(\vec{r}), \zeta] = \varepsilon_x[\rho(\vec{r}); \alpha] + \{\varepsilon_x^1[\rho(\vec{r})] - \varepsilon_x[\rho(\vec{r}); \alpha]\} \left[\frac{(1+\zeta)^{4/3} + (1-\zeta)^{4/3} - 2}{2(2^{1/3} - 1)} \right] \quad (\text{C. 25})$$

En el que $\varepsilon_x[\rho(\vec{r}); \alpha]$ se calcula con la expresión anterior considerando a α como una constante empírica (no como el espín electrónico) y $\varepsilon_x^1[\rho(\vec{r})]$ se calcula con una expresión análoga pero ahora considerando un gas de electrones con el mismo espín ($\zeta=1$). Utilizando técnicas de Monte Carlo cuántico Ceperley & Alder [11] pudieron calcular la densidad de correlación electrónica $\varepsilon_c[\rho(\vec{r})]$ a partir de calcular la densidad de energía total para un gas de electrones de diferentes densidades a un nivel muy alto de exactitud y luego restarle la contribución de la densidad de energía de intercambio $\varepsilon_x[\rho(\vec{r})]$. A partir de estos resultados Vosko *et al.* [12] propusieron una funcional de la densidad de energía que concuerde con los resultados obtenidos por el método de Monte Carlo.

$$\varepsilon_c^t(r_s) = \frac{A}{2} \left\{ \ln \left(\frac{r_s}{r_s + b\sqrt{r_s} + c} \right) + \frac{2b}{\sqrt{4c - b^2}} \tan^{-1} \left(\frac{\sqrt{4c - b^2}}{2\sqrt{r_s} + b} \right) - \frac{bx_0}{x_0^2 + bx_0 + c} \left\{ \ln \left[\frac{(\sqrt{r_s} - x_0)^2}{r_s + b\sqrt{r_s} + c} \right] + \left(\frac{2(b + 2x_0)}{\sqrt{4c - b^2}} \right) \tan^{-1} \left(\frac{\sqrt{4c - b^2}}{2\sqrt{r_s} + b} \right) \right\} \right\}$$

En la que $r_s = [3/4\pi\rho(\vec{r})]^{1/3}$; A, x_0 , b y c son constantes empíricas e i toma valores 0 y 1, dependiendo del espín electrónico. Diferentes ajustes permiten obtener diferentes modelos con distintos valores de los parámetros. A los dos más conocidos se los denomina VWN y VWN5 en referencia a las iniciales de los autores. La energía de correlación e intercambio calculada en la aproximación LSDA empleando una combinación de la energía de intercambio derivada del modelo de Slater y la energía de correlación obtenida en el modelo VWN se la conoce con el nombre de SVWN.

C.2.2 Aproximación del Gradiente Generalizado de la Densidad de Carga

Es sabido que la densidad de carga en una molécula puede ser una función que varía mucho con la posición por lo que la aproximación LDA puede conducir a errores importantes. La manera más fácil de corregir esto es considerar la variación local de la densidad de carga, corrigiéndola con el gradiente de la densidad y se la denomino aproximación del gradiente generalizado o GGA (por sus siglas en inglés).

$$\varepsilon_{x/c}^{GGA}[\rho(\vec{r})] = \varepsilon_{x/c}^{LSD}[\rho(\vec{r})] + \Delta\varepsilon_{x/c} \left[\frac{|\nabla\rho(\vec{r})|}{\rho^{4/3}(\vec{r})} \right] \quad (C.26)$$

En el que el término de corrección, entre corchetes, es adimensional y corresponde al gradiente reducido. El primer método GGA de este tipo fue propuesto por Becke y se llamó “B” y posteriormente aparecieron otros como el CAM, FT97, O, PW, mPW y X que resulta de la combinación de B y PW.

Otros métodos GGA basados en la expansión del gradiente reducido conduce a otros funcionales que no contienen parámetros empíricamente optimizados son el B86, LG, P, PBE y nPBE. Por otro lado, los métodos B88, P86 y PW91 corresponden a correcciones de la densidad de energía de correlación basadas en la última expresión. Una funcional GGA de la densidad de energía de correlación que no corresponde a una mejora de la LDA es el método LYP (Lee, Yang, y Parr) que contiene cuatro parámetros ajustados al átomo He.

Uno de los funcionales más utilizados es el funcional híbrido B3LYP [13] que sólo supone un modesto incremento en el costo computacional respecto del método HF pero que permite calcular la densidad de energía de correlación e intercambio con una relación costo/beneficio muy bueno. Se basa en el funcional de intercambio propuesto por Becke [14-16], combinado con el funcional de correlación de Lee, Yang y Parr (LYP) [17] y es determinado por aproximaciones empíricas.

Bibliografia

- [1] Brillouin, L. (1934). *Actualities Sci Ind.*, **71**, 159
- [2] Möller, C. & Plesset, M. S. (1934). *Phys. Rev.*, **46**, 618.
- [3] Stone, A. J. (2013). *The Theory of Intermolecular Forces*, Second Edition, University of Cambridge, OXFORD University Press
- [4] Jensen, F. (2007). *Introduction to Computational Chemistry*, 2° Edition, John Wiley & Sons Ltd.
- [5] Cramer, C. J. (2004). *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*, 2° Edition, John Wiley and Sons Ltd.
- [6] Had-Gordon, M.; Pople, J. A. & Frisch, M. J. (1988). *Chem. Phys. Lett.*, **153**, 503-506.
- [7] Saebo, S. & Almlöf, J. (1989). *Chem. Phys. Lett.*, **154**, 83-89.
- [8] Frisch, M. J.; Head-Gordon, M. & Pople, J. A. (1990). *Chem. Phys. Lett.*, **166**, 275-280.
- [9] Frisch, M. J.; Head-Gordon, M. & Pople, J. A. (1990). *Chem. Phys. Lett.*, **166**, 281-289.
- [10] Head-Gordon, M. & Head-Gordon, T. (1994). *Chem. Phys. Lett.*, **220**, 122-128.
- [11] Ceperley, D. M. & Alder, B. J. (1980). *Phys. Rev. Lett.*, **45**, 566.
- [12] Vosko, S. H., Wilk, L. & Nussair, M. (1980). *Can. J. Phys.*, **58**, 1200.
- [13] Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F. & Frisch, M. J. (1994). *J. Phys. Chem.*, **98**, 11623.
- [14] Becke, A. D. (1998). *Phys. Rev. A*, **38**, 3098.
- [15] Becke, A. D. (1993). *J. Chem. Phys.*, **98**, 5648.
- [16] Becke, A. D. (1996). *J. Chem. Phys.*, **104**, 1040.
- [17] Lee, C; Yang, W. & Parr, R. G. (1988). *Phys. Rev. B*, **37**, 785.
- [18] Čížek, J. (1966). *J. Chem. Phys.*, **45**, 4256.
- [19] Čížek, J. & Paldus, J. (1980). *Physica Scripta*, **21**, 251
- [20] Bartlett, R. J. (2010). *Molec. Phys.* **108**, 2905–2920.

Apéndice D

Análisis del Índice de Enlaces No Covalentes (NCI)

Una aproximación diferente que permite estudiar el carácter (atractivo o repulsivo) así como también la naturaleza de las interacciones de los compuestos **I**, **II**, **III** y **IV** puede realizarse analizando el índice de enlaces no covalentes (NCI) [1], descrito en el capítulo 3. En los sistemas estudiados, los gráficos del índice de interacciones no covalentes (NCIplot) del gradiente de densidad reducido (GDR) en función de la densidad electrónica multiplicada por el signo del segundo eigenvalor de la Hessiana [$sign(\lambda_2)\rho$] se obtuvieron a partir de la densidad de carga ρ calculada con Gaussian03 al nivel MP2/6-31G(d,p) seleccionando, a partir de los datos de rayos X sin optimizar, 3 dímeros en **I**, 6 dímeros en **II**, 6 dímeros en **III** y 5 en **IV**. Todas las isosuperficies en el espacio 3D mostradas se colorearon usando la escala BGR de acuerdo con el [$sign(\lambda_2)\rho$] comprendida en el rango $-0.04 \text{ a.u.} < \rho < 0.02 \text{ a.u.}$

D.1 Compuesto I

Los resultados del análisis NCI para el primer dímero (**D1_I**) se muestran en la Figura D1. La gráfica GDR vs $sign(\lambda_2)\rho$ representada en la Figura D1a, muestra un pico con valor, $sign(\lambda_2)\rho$, negativo. El pico ubicado aproximadamente en -0.0304 u.a. , etiquetado como **1**, corresponde a una interacción atractiva y puede ser asociada a las isosuperficies de color azul de la Figura D1b, localizadas entre los átomos de hidrógeno (H_{cis}) del amino y el átomo de oxígeno (O) sp^2 del carbonilo, por lo que pueden caracterizarse como interacciones intermoleculares puente de hidrógeno (PH) fuerte del tipo $N-H_{cis}\cdots O$.

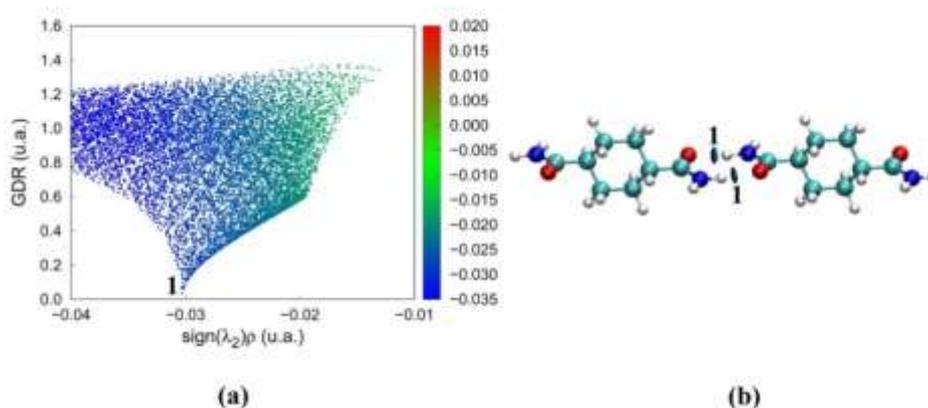


Figura D1: Análisis NCI para el dímero **D1_I**. a) Gráfica del GDR vs [$sign(\lambda_2)\rho$]. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot, para el dímero formado por las interacciones $N-H_{cis}\cdots O$.

El análisis NCI para el segundo dímero (**D2_I**) se muestra en la Figura D2. La Figura D2a muestra la gráfica del GDR vs $sign(\lambda_2)\rho$, en el rango $-0.03 \text{ a.u.} < \rho < -0.005 \text{ a.u.}$, en la cual se observan 2 picos con valores, $sign(\lambda_2)\rho$, negativos. El pico ubicado en aproximadamente -

0.0235 u.a., etiquetado como **1**, representa una interacción atractiva fuerte y puede asociarse con la isosuperficie de color azul de la Figura D2b que se encuentra comprendida entre el átomo de hidrógeno (H_{anti}) del amino y el Osp^2 del carbonilo, la cual corresponde al PH fuerte $N-H_{anti}\cdots O$. El pico ubicado en aproximadamente -0.0092 u.a., etiquetado como **2**, representa una interacción atractiva y puede asociarse con la isosuperficie verde pequeña de la Figura D2b que se encuentra comprendida entre el átomo de hidrógeno del carbono sustituido del anillo ciclohexano y el Osp^2 del carbonilo, correspondiente a un PH débil del tipo $C(sus)-H_{ax}\cdots O$.

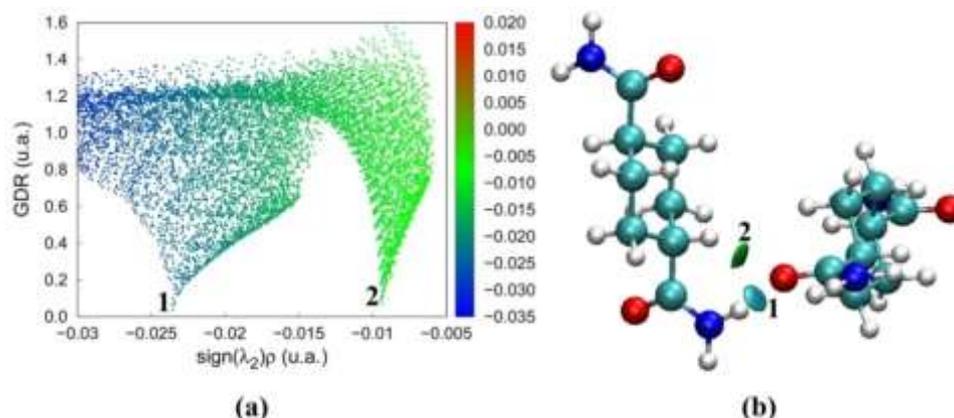


Figura D2: Análisis NCI para el dímero **D2**₁. a) Gráfica del GDR vs $[sign(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot.

El análisis NCI para el tercer dímero (**D3**₁) se muestra en la Figura D3. La Figura D3a muestra la gráfica del GDR vs $sign(\lambda_2)\rho$, en el rango $-0.007 \text{ a.u.} < \rho < -0.002 \text{ a.u.}$, en la cual se observan 2 picos con valores, $sign(\lambda_2)\rho$, negativos. El pico ubicado en aproximadamente -0.0057 u.a. representa una interacción atractiva débil y puede asociarse con la isosuperficie de color verde de la Figura D3b etiquetada como **1**, que se encuentra comprendida entre el átomo de hidrógeno (H_{ec}) del ciclohexano y el Osp^2 del carbonilo, la cual corresponde al PH débil $C-H_{ec}\cdots O$, cuya distancia de interacción es más corta. El pico ubicado en aproximadamente -0.00384 u.a. corresponde a otra interacción atractiva débil asociado con la isosuperficie de color verde, representada como **2** en la Figura D3b, también comprendida entre un H_{ec} del anillo ciclohexano y el Osp^2 del carbonilo, correspondiente al PH débil $C-H_{ec}\cdots O$, cuya distancia de interacción es más larga.

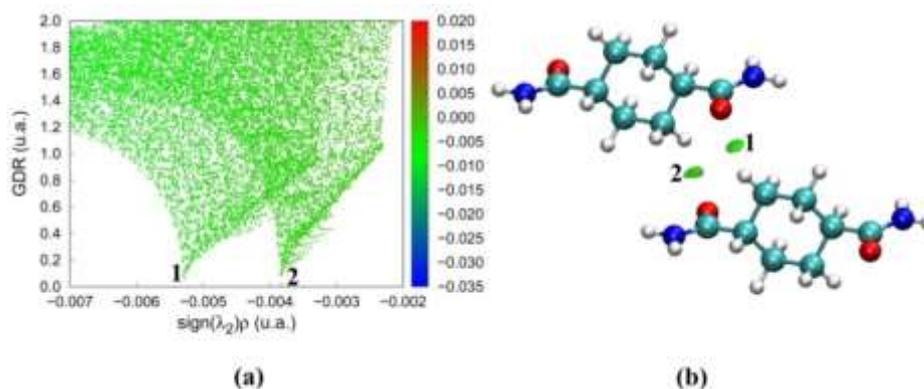


Figura D3: Análisis NCI para el dímero **D3**₁. a) Gráfica del GDR vs $[sign(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot, para el dímero formado por las interacciones $C-H_{ec}\cdots O$.

D.2 Compuesto II

Los resultados del análisis NCI para el dímero **D1_{II}** del compuesto **II** se muestra en la Figura D4. La Figura D4a muestra la gráfica GDR vs $\text{sign}(\lambda_2)\rho$, en el rango de $-0.03 \text{ u.a.} < \text{sign}(\lambda_2)\rho < 0.00 \text{ u.a.}$, en el que se observan 2 picos con valores de $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ negativos. En la Figura D4b se grafican las correspondientes isosuperficies asociadas a cada uno de ellos. El pico ubicado en aproximadamente $-0,023 \text{ u.a.}$, etiquetado como **1**, se asocia a una isosuperficie de color azul localizada entre el H_{cis} del amino y el Osp^2 del carbonilo, cuya distancia de interacción es $d_{(H\cdots O)} = 1.9965 \text{ \AA}$, formando el PH fuerte del tipo $N-H_{cis}\cdots O$. El pico de aproximadamente -0.0105 u.a. , etiquetado como **2**, origina una isosuperficie de color verde ubicada entre el H_{cis} del amino y el Osp^2 del carbonilo, cuya distancia de interacción es un poco más larga que la anterior, $d_{(H\cdots O)} = 2.3865 \text{ \AA}$, formando el PH fuerte $N-H_{cis}\cdots O$.

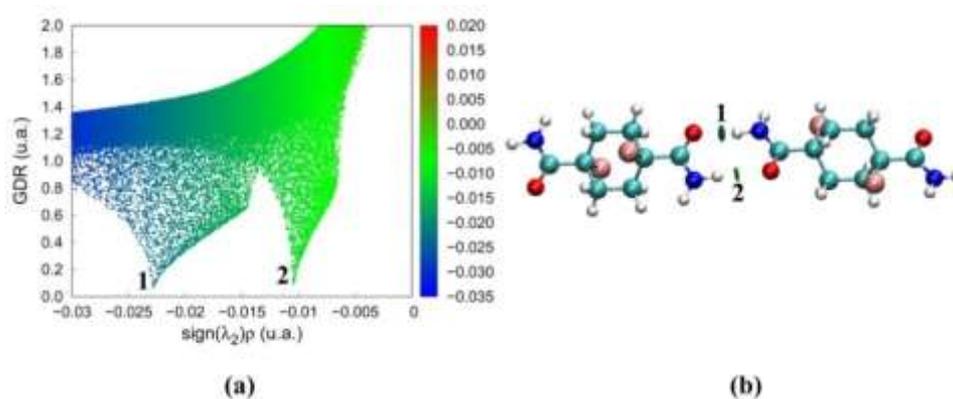


Figura D4: Análisis NCI para el dímero **D1_{II}**. a) Gráfica del RDG vs $[\text{sign}(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot, para el dímero formado por las interacciones $N-H_{cis}\cdots O$.

Los resultados del análisis NCI para el dímero **D2a_{II}** del compuesto **II** se muestra en la Figura D5. La Figura D5a muestra la gráfica GDR vs $\text{sign}(\lambda_2)\rho$, en el rango de $-0.025 \text{ u.a.} < \text{sign}(\lambda_2)\rho < -0.004 \text{ u.a.}$, en la que se observan 3 picos con valores de $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ negativos. En la Figura D5b se grafican las correspondientes isosuperficies asociados a cada uno de ellos. El pico ubicado en aproximadamente $-0,0193 \text{ u.a.}$, etiquetado como **1**, se asocia a la isosuperficie de color azul, de la Figura 5.30b, localizada entre el H_{anti} del amino y el Osp^2 del carbonilo, y representa una interacción intermolecular PH fuerte del tipo $N-H_{anti}\cdots O$. El pico de aproximadamente -0.0092 u.a. , etiquetado como **2**, origina dos isosuperficie de color verde, una ubicada entre el H_{ec} del ciclohexano y el Osp^2 del carbonilo por lo que puede asociarse a un PH $C-H_{ec}\cdots O$ y la otra, etiquetada como **3**, ubicada entre el H del anillo y el Br perteneciente a la molécula 2, asociado a la interacción $C-H_{ec}\cdots Br$. El pico ubicado en aproximadamente -0.0047 u.a. , etiquetado como **4**, corresponde a una isosuperficie localizada entre los H del anillo ciclohexano por lo que se considera una interacción intermolecular del tipo van der Waals (vdW).

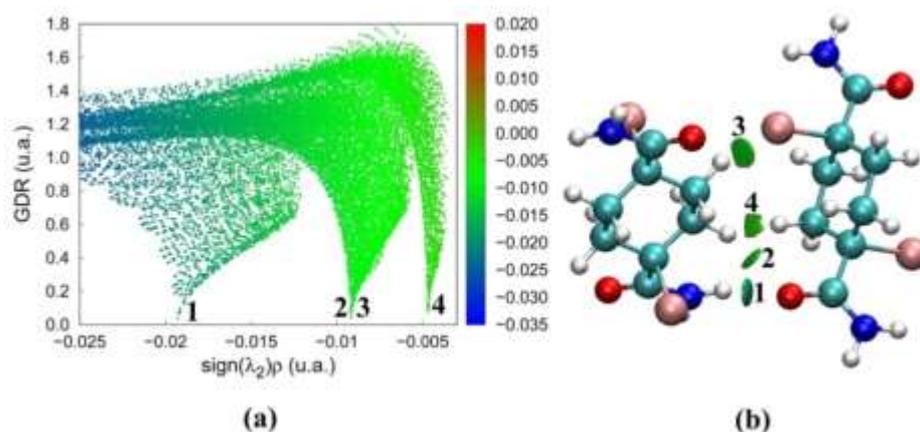


Figura D5: Análisis NCI para el dímero **D2a_{II}**. a) Gráfica del GDR vs $[sign(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot.

Los resultados del análisis NCI para el dímero **D2b_{II}** del compuesto **II** mostrado en la Figura D6. La Figura D6a muestra la gráfica GDR vs $sign(\lambda_2)\rho$, en el rango de $-0.012 \text{ u.a.} < sign(\lambda_2)\rho < -0.002 \text{ u.a.}$, en la que se observan 5 picos con valores de $sign(\lambda_2)\rho$ negativo. En la Figura D6b se grafican las correspondientes isosuperficies asociados a cada uno de ellos. El pico ubicado en aproximadamente $-0,0096 \text{ u.a.}$, etiquetado como **1**, se asocia a la isosuperficie de color verde, localizada entre el H_{anti} del amino y el Osp^2 del carbonilo, formando una interacción intermolecular PH fuerte del tipo $N-H_{anti}\cdots O$. El pico de aproximadamente -0.0086 u.a. , etiquetado como **2**, origina una isosuperficie de color verde ubicada entre el Br y el Osp^2 del carbonilo por lo que puede asociarse a una interacción intermolecular $C-Br\cdots O$. El pico ubicado en aproximadamente -0.00816 u.a. , etiquetado como **3**, corresponde a una isosuperficie de color verde localizada entre el H_{ax} del ciclohexano y el Br perteneciente a la molécula 2, formando la interacción intermolecular $C-H_{ax}\cdots Br$. El pico ubicado en aproximadamente -0.0043 u.a. , etiquetado como **4**, corresponde a la isosuperficie localizada entre el H_{ax} del ciclohexano y el Br perteneciente a la molécula 1, formando otra interacción intermolecular $C-H_{ax}\cdots Br$. Por último, el pico ubicado en aproximadamente -0.0035 u.a. , etiquetado como **5**, corresponde a la isosuperficie localizada entre el H_{ec} del ciclohexano y el Br perteneciente a la molécula 1, formando la interacción intermolecular $C-H_{ec}\cdots Br$.

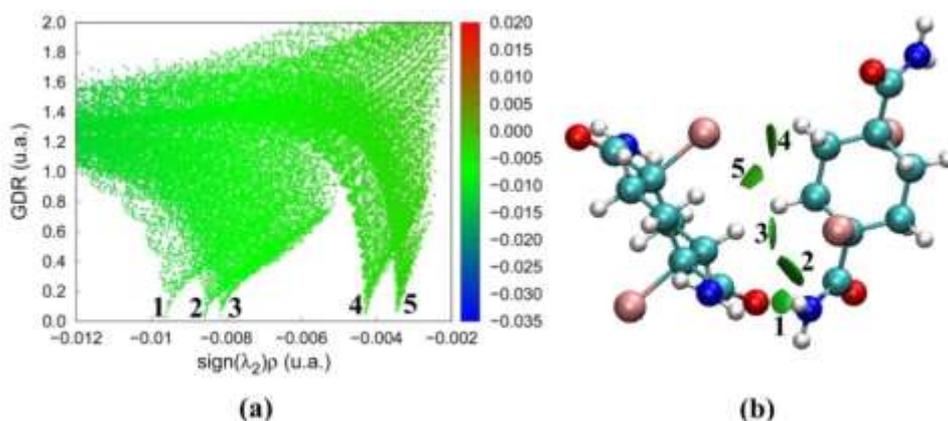


Figura D6: Análisis NCI para el dímero **D2b_{II}**. a) Gráfica del GDR vs $[sign(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot.

La Figura D7 muestra los resultados del análisis NCI para el dímero **D3a_{II}** del compuesto **II**. La Figura D7a muestra la gráfica GDR vs $\text{sign}(\lambda_2)\rho$, en el rango de $-0.006 \text{ u.a.} < \text{sign}(\lambda_2)\rho < -0.002 \text{ u.a.}$, en la que se observan 3 picos con valores de $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ negativos. En la Figura D7b se grafican las correspondientes isosuperficies asociados a cada uno de ellos. El pico ubicado en aproximadamente $-0,00485 \text{ u.a.}$, etiquetado como **1**, se asocia a la isosuperficie de color verde, localizada entre el H_{ec} del ciclohexano y el Osp^2 del carbonilo, formando una interacción intermolecular PH del tipo $C-H_{ec}\cdots O$. El pico ubicado en aproximadamente -0.00345 u.a. , etiquetado como **2**, corresponde a una isosuperficie de color verde localizada entre el Br y el N formando la interacción intermolecular $C-Br\cdots N$. El pico ubicado en -0.0031 u.a. , etiquetado como **3**, corresponde a la isosuperficie más pequeña localizada entre otro H_{ec} del ciclohexano y el Osp^2 del carbonilo, con distancia $d_{(H\cdots O)} = 3.0574 \text{ \AA}$, por lo que forma otra interacción intermolecular del tipo $C-H_{ec}\cdots O$.

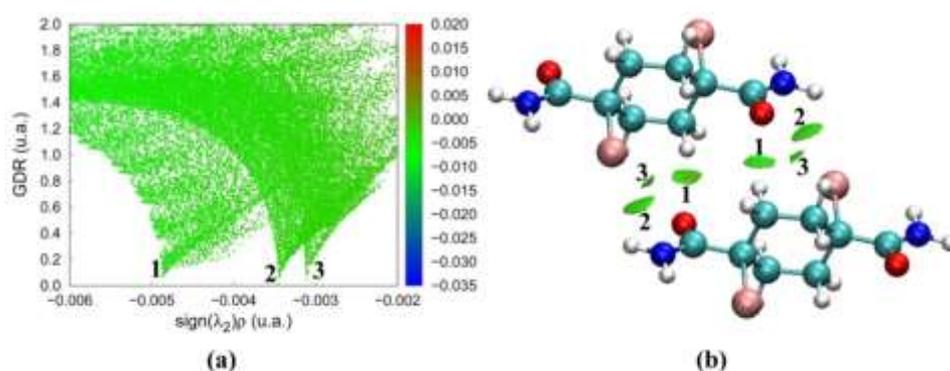


Figura D7: Análisis NCI para el dímero **D3a_{II}**. a) Gráfica del GDR vs $[\text{sign}(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot.

En la Figura D8 se muestran los resultados del análisis NCI para el dímero **D3b_{II}** del compuesto **II**. La Figura D8a muestra la gráfica GDR vs $\text{sign}(\lambda_2)\rho$, en el rango de $-0.006 \text{ u.a.} < \text{sign}(\lambda_2)\rho < -0.003 \text{ u.a.}$, en la que se observan 4 picos con valores de $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ negativos. En la Figura D8b se grafican las correspondientes isosuperficies asociados a cada uno de ellos. El pico ubicado en -0.00578 u.a. , etiquetado como **1**, origina una isosuperficie de color verde ubicada entre el Br, perteneciente a la molécula 2, y el Osp^2 del carbonilo formando la interacción intermolecular $C-Br\cdots O$. El pico ubicado en aproximadamente $-0,00555 \text{ u.a.}$, etiquetado como **2**, se asocia a la isosuperficie de color verde, localizada entre el H_{ec} del ciclohexano y el Osp^2 del carbonilo, formando una interacción intermolecular del tipo $C-H_{ec}\cdots O$. El pico ubicado en -0.00535 u.a. , etiquetado como **3**, origina otra isosuperficie de color verde ubicada entre el Br, perteneciente a la molécula 1, y el Osp^2 del carbonilo formando otra interacción intermolecular $C-Br\cdots O$. Por último el pico ubicado en -0.004 u.a. , etiquetado como **4**, corresponde a la isosuperficie localizada entre el Br, perteneciente a la molécula 1, y el N de la amida formando la interacción intermolecular $C-Br\cdots N$.

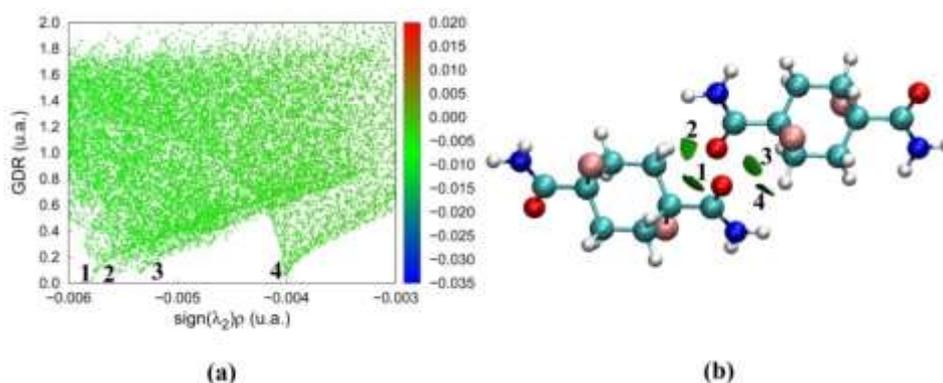


Figura D8: Análisis NCI para el dímero **D3b**. a) Gráfica del GDR vs $[\text{sign}(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot.

En la Figura D9 se muestran los resultados del análisis NCI para el dímero **D3c_{II}** del compuesto **II**. La Figura D9a muestra la gráfica GDR vs $\text{sign}(\lambda_2)\rho$, en el rango de $-0.01 \text{ u.a.} < \text{sign}(\lambda_2)\rho < -0.001 \text{ u.a.}$, en la que se observan 2 picos con valores de $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ negativos. En la Figura D9b se grafican las correspondientes isosuperficies asociados a cada uno de ellos. El pico ubicado en aproximadamente $-0,00844 \text{ u.a.}$, etiquetado como **1**, se asocia a la isosuperficie de color verde de mayor tamaño, localizada entre el Br, localizado fuera del plano de la carboxamida, y el N del amino, formando una interacción intermolecular del tipo $\text{C}-\text{Br}\cdots\text{N}$. El pico ubicado en -0.0025 u.a. , etiquetado como **2**, origina otra isosuperficie de color verde, de menor tamaño, ubicada entre el Br y el H_{ax} del ciclohexano formando la interacción intermolecular $\text{C}-\text{H}_{ax}\cdots\text{Br}$.

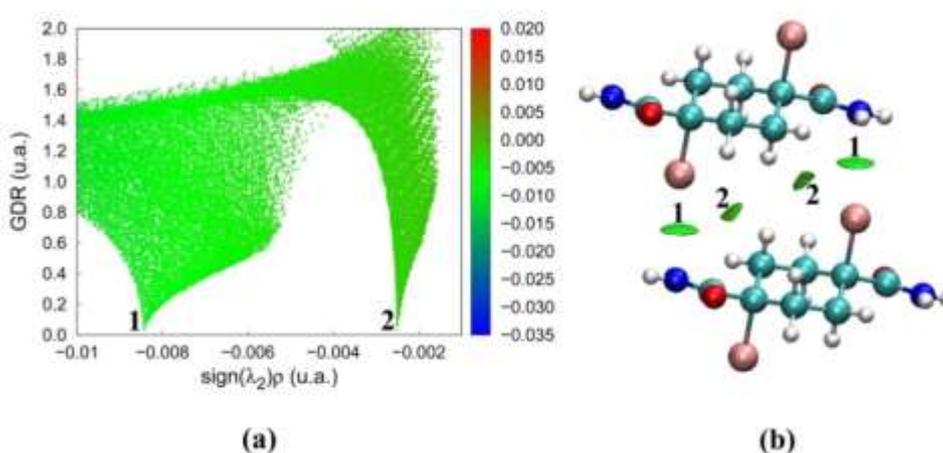


Figura D9: Análisis NCI para el dímero **D3c_{II}**. a) Gráfica del GDR vs $[\text{sign}(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot, para el dímero formado por las interacciones $\text{C}-\text{H}_{ax}\cdots\text{Br}$ y $\text{C}-\text{Br}\cdots\text{N}$.

D.3 Compuesto III

El análisis NCI para el dímero **D1_{III}** se muestra en la Figura D10. La Figura D10a muestra la gráfica del GDR vs $[\text{sign}(\lambda_2)\rho]$ en el rango de $-0.007 \text{ u.a.} < \text{sign}(\lambda_2)\rho < -0.004 \text{ u.a.}$, en la que se observa un pico con valor, $\text{sign}(\lambda_2)\rho$, negativo. El pico ubicado aproximadamente a -0.006 u.a. , etiquetado como **1**, representa una interacción atractiva y puede asociarse con la

isosuperficie verde pequeña de la Figura D10b que se encuentra comprendida entre el H del metilo y el Osp^2 del carbonilo, el cual corresponde a una interacción PH débil del tipo $C_{met}-H_{gauge}\cdots O(sp^2)$.

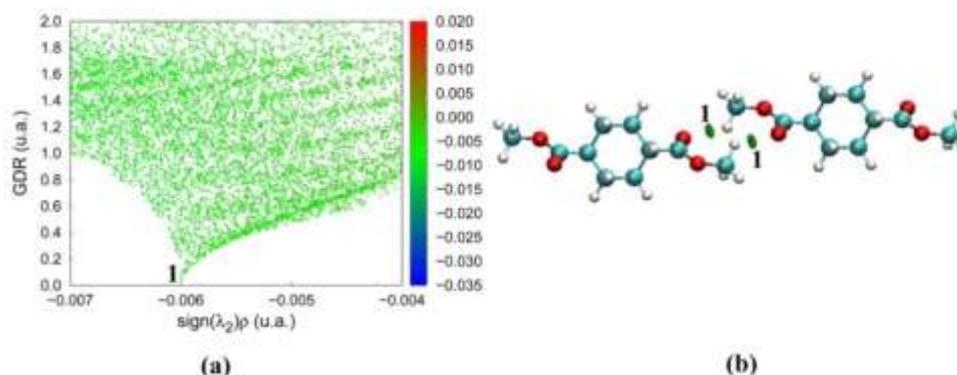


Figura D10: Análisis NCI para el dímero **D1III**. a) Gráfica del GDR vs la $[sign(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot, para el dímero formado por las interacciones $C_{met}-H_{gauge}\cdots O(sp^2)$.

El análisis NCI para el dímero **D2III** se muestra en la Figura D11. La Figura D11a muestra la gráfica del GDR vs $[sign(\lambda_2)\rho]$ en el rango de $-0.006 \text{ u.a.} < sign(\lambda_2)\rho < -0.005 \text{ u.a.}$, en la que se observan dos picos con valores $sign(\lambda_2)\rho$, negativos. El pico ubicado en aproximadamente -0.00556 u.a. , etiquetado como **1**, puede asociarse a una isosuperficie pequeña de color verde comprendida entre un H proveniente del metilo y el Osp^2 del carbonilo por lo que puede asociarse a un PH intermolecular débil del tipo $C_{met}-H_{trans}\cdots O(sp^2)$. El pico ubicado en aproximadamente -0.00537 u.a. , etiquetado como **2**, corresponde a una isosuperficie más grande que se extiende entre los H, enlazados a un C del ciclohexano, y el Osp^3 del metoxi por lo que puede asociarse a una interacción intermolecular PH débil del tipo $C-H_{ax}\cdots O(sp^3)$.

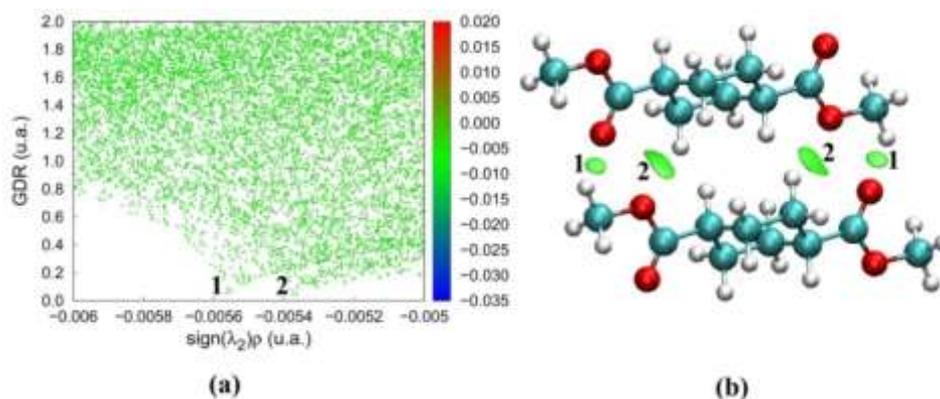


Figura D11: Análisis NCI para el segundo dímero **D2III**. a) Gráfica del GDR vs $[sign(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot.

Los resultados del análisis NCI para el dímero **D3aIII** se representan en la Figura D12. La curva GDR vs $sign(\lambda_2)\rho$, en el rango de $-0.008 \text{ u.a.} < sign(\lambda_2)\rho < -0.003 \text{ u.a.}$, graficada en la Figura D12a, muestra 3 picos con valores de $sign(\lambda_2)\rho$ negativos. El pico ubicado en -0.00695 u.a. , etiquetado como **1**, corresponde en la Figura D12b a dos pequeñas isosuperficies, de color verde, localizadas entre los H, enlazados a los C sustituidos del ciclohexano, y los Osp^2 de los carbonilos por lo que pueden caracterizarse como PHs débiles del tipo $C_{sus}-H_{ax}\cdots O(sp^2)$. El

pico ubicado en -0.00472 u.a., etiquetado como **2**, también puede ser representado en la Figura D12b por dos pequeñas isosuperficies de color verde entre los H enlazados a C sin sustituir del ciclohexano y los Osp^2 de los carbonilo. Del análisis de esta isosuperficie se puede concluir que la porción comprendida entre los H, enlazados a los C del anillo, y el Osp^2 del carbonilo indican PHs débiles del tipo $C-H_{ax}\cdots O(sp^2)$, mientras que el pico ubicado en -0.0045 u.a., etiquetado como **3**, comprenden pequeñas porciones localizadas entre los metilenos y corresponden a interacciones tipo vdW.

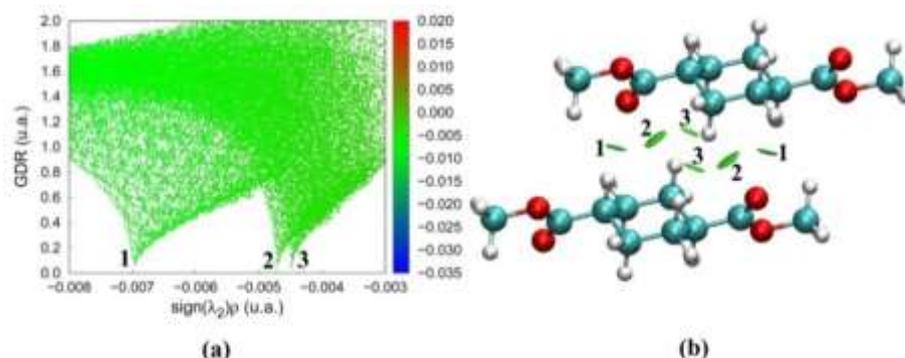


Figura D12: Análisis NCI para el tercer dímero **D3a_{III}**. a) Gráfica del GDR vs $[sign(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot.

En la Figura D13 se muestran los resultados del análisis NCI para el dímero **D3b_{III}**. La curva GDR vs $sign(\lambda_2)\rho$, en el rango de -0.006 u.a. $< sign(\lambda_2)\rho < -0.002$ u.a. representada en la Figura D13a, muestra 1 pico con valor de $sign(\lambda_2)\rho$ negativos. En la Figura D13b las isosuperficies extendidas de color verde comprendidas entre los metilos y los grupos C–O corresponden al pico negativo, mostrado en la Figura D13a, ubicado en aproximadamente -0.00335 u.a., etiquetado como **1**.

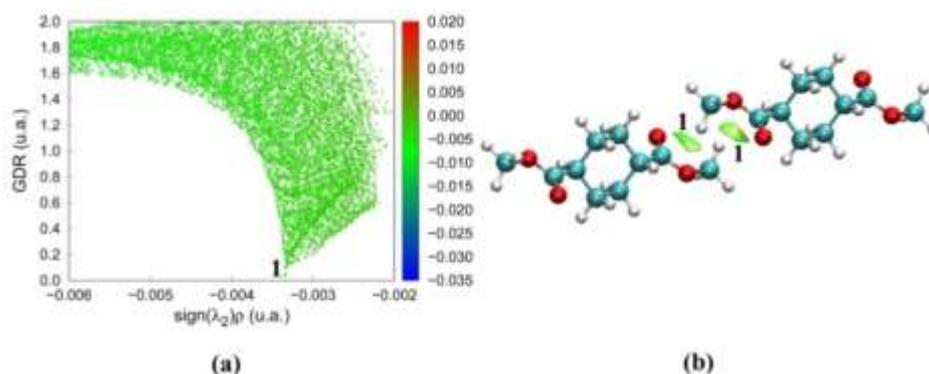


Figura D13: Análisis NCI para el tercer dímero b (**D3b_{III}**). a) Gráfica del GDR vs $[sign(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot.

Los resultados del análisis NCIplot para el dímero **D4a_{III}** se muestran en la Figura D14. La curva GDR vs $sign(\lambda_2)\rho$, en el rango de -0.01 u.a. $< sign(\lambda_2)\rho < 0.00$ u.a., representada en la Figura D14a, muestra 1 pico con valor negativo del $sign(\lambda_2)\rho$, mientras que en la Figura D14b se representan las correspondientes isosuperficies en color verde. El pico localizado en aproximadamente -0.0056 u.a., etiquetado como **1**, corresponden a las isosuperficie localizada

entre los H de los metilos del carboximetilo y los H de los metilenos del ciclohexano los cuales pueden ser asociados a interacciones del tipo de vdW.

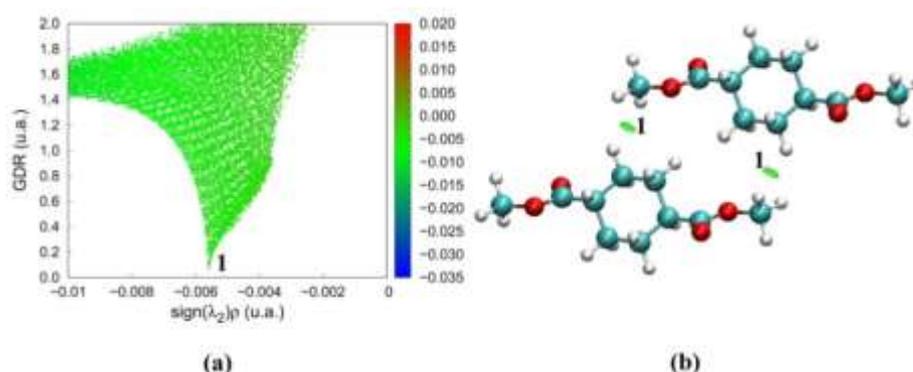


Figura D14: Análisis NCI para el cuarto dímero **D4a_{III}**. a) Gráfica del GDR vs $[sign(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot.

La Figura D15 muestra los resultados del análisis NCIplot para el dímero **D4b_{III}**. La gráfica GDR vs $sign(\lambda_2)\rho$, Figura D15a, en el rango de $-0.0002 \text{ u.a.} < sign(\lambda_2)\rho < 0.0 \text{ u.a.}$, muestra 1 pico con valor negativo del $sign(\lambda_2)\rho$, mientras que en la Figura D15b se representan las correspondientes isosuperficies, graficadas para un isovalor aumentado a 1.8. El pico localizado en aproximadamente -0.00009 u.a. , etiquetado como **1**, corresponde a la isosuperficie localizada entre los H del ciclohexano y los Osp^2 del carbonilo, por lo que puede asociarse a una interacción intermolecular débil del tipo $C-H \cdots O(sp^2)$.

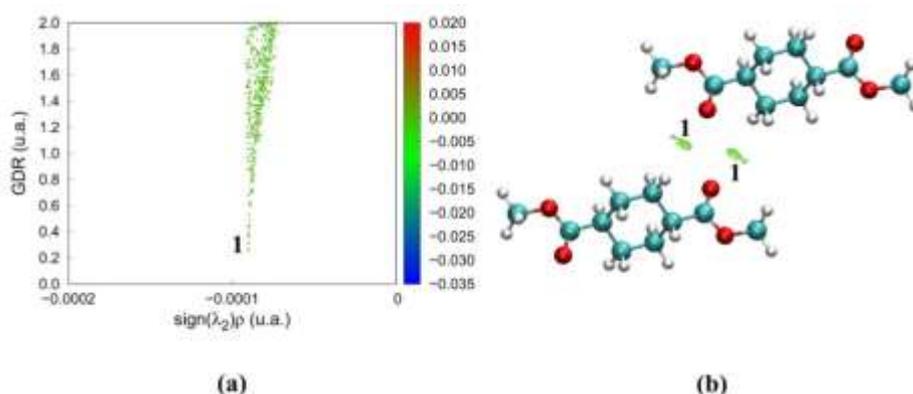


Figura D15: Análisis NCI para el dímero **D4b_{III}**. a) Gráfica del GDR vs $[sign(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot, para un isovalor de 1.8.

D.4 Compuesto IV

Los resultados del análisis NCI para el dímero **D1_{IV}** del compuesto dibromado se muestra en la Figura D16. La Figura D16a muestra la curva GDR vs $sign(\lambda_2)\rho$, graficada en el rango de $-0.01 \text{ u.a.} < sign(\lambda_2)\rho < -0.001 \text{ u.a.}$, en el que se observan 6 picos con valores de $sign(\lambda_2)\rho$ negativos. En la Figura D16b se grafican las correspondientes isosuperficies asociados a cada uno de ellos. El pico ubicado en aproximadamente $-0,0074 \text{ u.a.}$, etiquetado como **1**, se asocia a una isosuperficie localizada entre un H del metilo del carboximetilo y un H del metileno del anillo por lo que se puede considerar una interacción intermolecular del tipo vdW. El pico

ubicado en aproximadamente $-0,00525$ u.a., etiquetado como **2**, se asocia a una isosuperficie localizada entre el metilo del carboximetilo en el que uno de los H del metilo se acerca al O del carbonilo formando una interacción intermolecular PH débil $C(\text{met})\text{-H}\cdots\text{O}(\text{sp}^2)$. El pico ubicado en aproximadamente -0.0051 u.a., etiquetado como **3**, se asocia a otra isosuperficie localizada entre un H del metilo del carboximetilo y un H del metileno del anillo por lo que también se considera una interacción intermolecular del tipo vdW. El pico ubicado en aproximadamente -0.0049 u.a., etiquetado como **4**, corresponde a una isosuperficie extendida entre los H_{gauge} del metilo del carboximetilo y el Br que actúa como protón aceptor. Interesantemente el pico ubicado en -0.0033 u.a., etiquetado como **5**, se encuentra asociado a una isosuperficie extendida entre los carbonilos por lo que dicha interacción podría estar asociada a una interacción del tipo dipolo-dipolo $\text{C}=\text{O}\cdots\text{O}=\text{C}$. Por último, el pico ubicado en aproximadamente -0.0025 u.a., etiquetado como **6**, origina una isosuperficie ubicada entre los metilenos (protón donador) del anillo y el Osp^2 (protón aceptor) del carbonilo por lo que puede asociarse a una interacción $\text{C}(\text{anillo})\text{-H}\cdots\text{O}(\text{sp}^2)$.

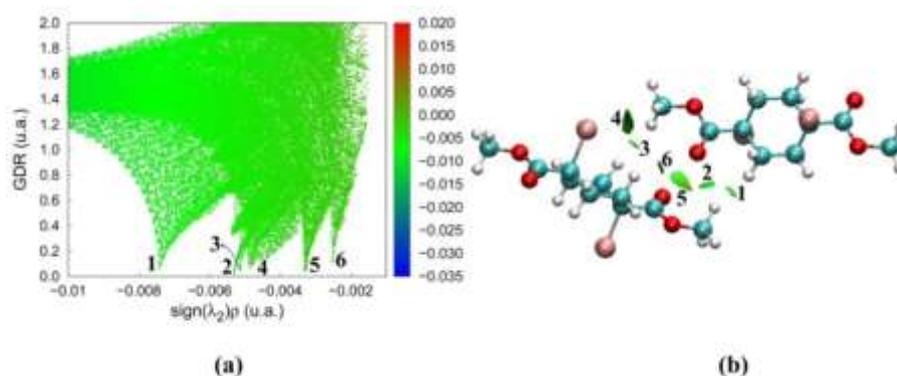


Figura D16: Análisis NCI para el dímero **D1_{IV}**. a) Gráfica del GDR vs $[\text{sign}(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot.

Los resultados del análisis NCI para el dímero **D2_{IV}** se grafican en la Figura D17. La Figura D17a muestra la curva GDR vs $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ graficada entre -0.01 u.a. $< \text{sign}(\lambda_2)\rho < -0.001$ u.a. en la cual se observan 4 picos con valores de $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ negativos. Los picos ubicados en aproximadamente $-0,0071$ u.a. y -0.0046 u.a., etiquetados como **1** y **2** respectivamente, corresponden a isosuperficies verdes comprendidas entre los metilenos del anillo y el Br (protón aceptor) de la molécula vecina y pueden asociarse a interacciones intermoleculares PH débiles $\text{C}(\text{anillo})\text{-H}\cdots\text{Br}$. El pico ubicado en aproximadamente -0.004 u.a., etiquetado como **3**, representa isosuperficies de color verde extendidas entre el H_{trans} del metilo y el Osp^2 del carbonilo, formando interacciones PHs débiles del tipo $\text{C}(\text{met})\text{-H}\cdots\text{O}(\text{sp}^2)$. Por último, el pico ubicado en aproximadamente -0.003 u.a., etiquetado como **4**, representa isosuperficies de color verde extendidas entre los H del ciclohexano y el Osp^3 formando interacciones PHs débiles del tipo $\text{C}(\text{anillo})\text{-H}\cdots\text{O}(\text{sp}^3)$.

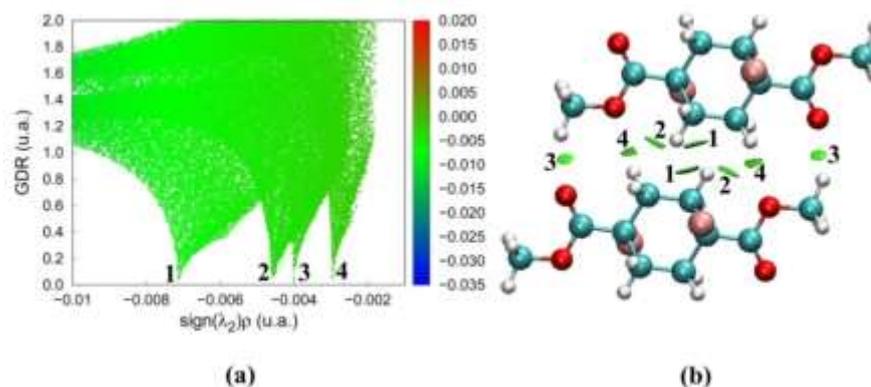


Figura D17: Análisis NCI para el dímero **D2_{IV}**. a) Gráfica del GDR vs $[sign(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot.

En la Figura D18a se muestra la curva del GDR vs $sign(\lambda_2)\rho$ correspondiente al dímero **D3_{IV}** en el rango de $-0.008 \text{ u.a.} < sign(\lambda_2)\rho < -0.002 \text{ u.a.}$, en la cual se observan 2 picos negativos. El pico ubicado en aproximadamente -0.0041 u.a. , etiquetado como **1**, se asocia a la isosuperficie de color verde ubicada entre el metilo (protón donador) y el Br que actúa como proton aceptor y forma la interacción intermolecular PH débil $C(\text{met})-H_{\text{gauge}} \cdots \text{Br}$. Mientras que el pico ubicado en aproximadamente -0.0033 u.a. , etiquetado como **2**, se asocia a la otra isosuperficie de color verde ubicada entre el metilo (protón donador) y el Osp^2 del carbonilo que actúa como proton aceptor y forma la interacción intermolecular PH débil $C(\text{met})-H_{\text{trans}} \cdots O(sp^3)$.

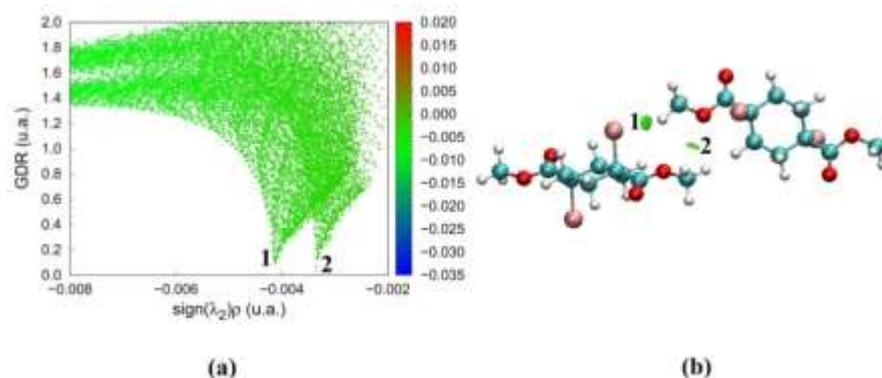


Figura D18: Análisis NCI para el dímero **D3_{IV}**. a) Gráfica del GDR vs $[sign(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot.

Los resultados del análisis NCI para el dímero **D4_{IV}** se muestran en la Figura D19. En la gráfica de GDR vs $sign(\lambda_2)\rho$ en el rango de $-0.008 \text{ u.a.} < sign(\lambda_2)\rho < -0.002 \text{ u.a.}$, mostrada en Figura D19a, se observan 3 picos. El pico ubicado en aproximadamente -0.0057 u.a. , etiquetado como **1**, se asocia a una isosuperficie comprendida entre los Br de moléculas vecinas por lo que puede identificarse como una interacción intermolecular del tipo $\text{Hal} \cdots \text{Hal}$ ($\text{Br} \cdots \text{Br}$) débil, aunque su geometría se aparta notablemente de las dos geometrías conocidas como tipo I y II, ver discusión Capítulo 2. Los otros dos picos ubicados en aprox. -0.0048 u.a. y -0.0042 u.a. , etiquetados como **2** y **3** respectivamente, se asocian a isosuperficies comprendidas entre los H

de los metilenos del ciclohexano y los Br por lo que pueden considerarse originadas en interacciones intermoleculares PHs débiles C–H···Br.

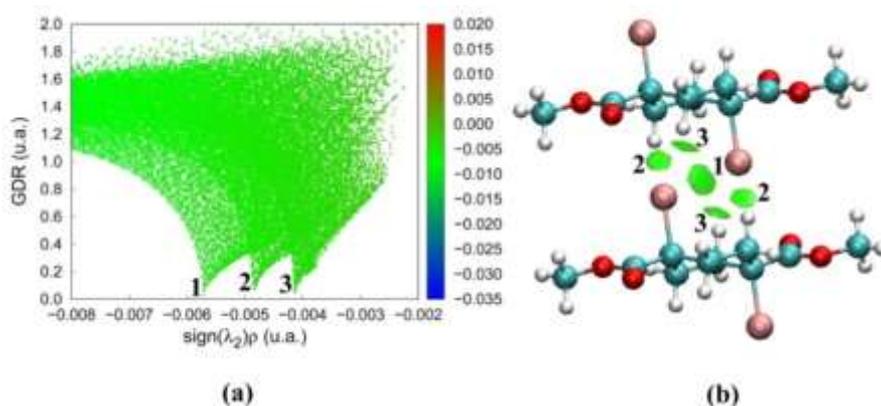


Figura D19: Análisis NCI para el dímero **D4_{IV}**. a) Gráfica del GDR vs $[sign(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot.

La gráfica del último dímero analizado **D5_{IV}** se muestra en la Figura D20. La Figura D20a muestra el GDR vs $sign(\lambda_2)\rho$, en el rango de $-0.008 \text{ u.a.} < sign(\lambda_2)\rho < -0.002 \text{ u.a.}$, en la cual se observa un solo pico en la región negativa, localizado aproximadamente en -0.0052 u.a. , etiquetado como **1**. Éste pico puede asociarse a la isosuperficie de color verde comprendida entre los Br por lo que puede interpretarse como una interacción intermolecular Br···Br débil del tipo I Hal···Hal.

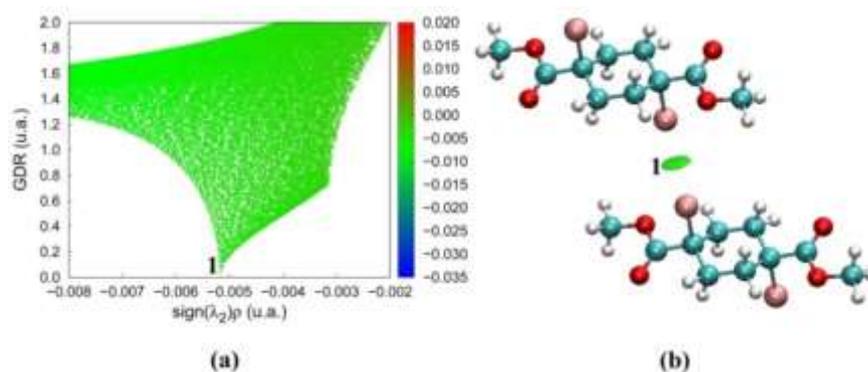


Figura D20: Análisis NCI para el dímero **D5_{IV}**. a) Gráfica del GDR vs $[sign(\lambda_2)\rho]$. b) Mapa de isosuperficie, NCIplot, para la interacción C–Br···Br.

El análisis de los gráficos NCIplot muestran que los picos de las gráficas de GDR vs $sign(\lambda_2)\rho$, asociados a las interacciones PHs N–H_{cis}···O, N–H_{anti}···O y C–H···O en **I** presentan valores más negativos que en el compuesto **II**. Por otro lado los picos de las gráficas de GDR vs $sign(\lambda_2)\rho$, asociados a las interacciones PHs C–H···O en **III** presentan valores más negativos que en el compuesto **IV**. Además, los picos correspondientes a las interacciones C(sust)–H···O(sp²) en **III** y C(anillo)–H···Br en **IV**, son los más negativos (aprox. -0.007 u.a.). Esto es consistente con los resultados obtenidos del análisis topológico de la densidad de carga en los cuales se observó que las interacciones C–H···O en el compuesto **III** presentan mayor valor de los parámetros topológicos ρ , $\nabla^2\rho$ y λ_3 calculados en los PCs (3,-1). Como se explicó

anteriormente se puede pensar que las diferencias observadas en las interacciones intermoleculares se originan en la polarización del carboximetilo y del ciclohexano cuando se sustituye el Br. En el caso del **D2_{IV}** en **IV**, el pico de la interacción C(anillo)–H···Br tiene un valor más negativo de $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ que las interacciones C(met)–H···O(sp²) y C(anillo)–H···O(sp³), consistente con que dicha interacción posee los mayores valores topológicos de la densidad de carga, y que además el análisis de la energía de interacción mediante el método de Espinosa *et al.* [2] muestra que esta interacción posee menor energía (-1.1 kcal/mol).

Bibliografía

- [1] Contreras-García, J; Johnson, E. R.; Keinan, S.; Chaudret, R.; Piquemal, J. P.; Beratan, D. N. & Yang, W. (2011). *J. Chem. Theory Comput.*, **7**, 625–632.
- [2] Espinosa, E.; Souhassou, M.; Lachekar, H. & Lecomte, C. (1999). *Acta Cryst.*, **B55**, 563-572.

Apéndice E

Tabla E1: Distancias de enlace (Å) y ángulos (°) de la estructura I.

Enlaces			
O(5)=C(4)	1.237(3)	C(1)–C(3)	1.519(4)
N(6)–C(4)	1.311(3)	C(3)–C(3) ⁱ	1.528(6)
C(4)–C(1)	1.511(3)	C(2)–C(2) ⁱ	1.523(5)
C(1)–C(2)	1.507(4)		
Ángulos			
O(5)=C(4)–N(6)	122.0(2)	C(2)–C(1)–C(3)	106.2(2)
O(5)=C(4)–C(1)	121.1(2)	C(4)–C(1)–C(3)	110.5(2)
N(6)–C(4)–C(1)	116.9(2)	C(2)–C(3)–C(3) ⁱ	110.8(2)
C(2)–C(1)–C(4)	111.1(2)	C(1)–C(2)–C(2) ⁱ	111.7(2)
Ángulos de torsión			
O(5)=C(4)–C(1)–C(2)	65.70(4)	C(2)–C(1)–C(3)–C(3) ⁱ	56.3(4)
N(6)–C(4)–C(1)–C(2)	-114.0(3)	C(4)–C(1)–C(3)–C(3) ⁱ	179.7(3)
O(5)=C(4)–C(1)–C(3)	-57.4(4)	C(4)–C(1)–C(2)–C(2) ⁱ	-178.4(3)
N(6)–C(4)–C(1)–C(3)	122.9(3)	C(3)–C(1)–C(2)–C(2) ⁱ	-55.3(4)

Operación de simetría: i) y-1, x+1, -z+2

Tabla E2: Distancias de enlace (Å) y ángulos (°) de la estructura del compuesto II.

Enlaces			
Br(17)–C(11)	1.998(5)	Br(27)–C(21)	2.007(6)
N(15)–C(14)	1.322(8)	N(25)–C(24)	1.321(8)
O(16)=C(14)	1.218(7)	O(26)=C(24)	1.231(7)
C(11)–C(12)	1.519(7)	C(21)–C(22)	1.504(8)
C(11)–C(13)	1.508(7)	C(21)–C(23) ⁱⁱ	1.522(8)
C(11)–C(14)	1.548(7)	C(23)–C(21) ⁱⁱ	1.522(8)
C(12)–C(13) ⁱ	1.527(7)	C(23)–C(22)	1.521(8)
C(13)–C(12) ⁱ	1.527(7)	C(24)–C(21)	1.549(8)
Ángulos			
C(13)–C(11)–C(12)	111.1(5)	C(21)–C(22)–C(23)	114.9(5)
C(13)–C(11)–C(14)	114.1(4)	C(23) ⁱⁱ –C(21)–C(24)	111.6(5)
C(12)–C(11)–C(14)	110.3(4)	C(22)–C(21)–C(24)	109.7(5)
C(13)–C(11)–Br(17)	108.9(4)	C(23) ⁱⁱ –C(21)–Br(27)	107.0(4)
C(12)–C(11)–Br(17)	107.5(4)	C(22)–C(21)–Br(27)	106.8(4)
C(14)–C(11)–Br(17)	104.5(3)	C(24)–C(21)–Br(27)	110.1(4)
C(11)–C(13)–C(12) ⁱ	113.9(5)	C(22)–C(21)–C(23) ⁱⁱ	111.5(5)
O(16)=C(14)–N(15)	123.5(5)	O(26)=C(24)–N(25)	122.5(5)
O(16)=C(14)–C(11)	120.0(5)	O(26)=C(24)–C(21)	118.4(5)
N(15)–C(14)–C(11)	116.4(5)	N(25)–C(24)–C(21)	119.0(5)
C(11)–C(12)–C(13) ⁱ	113.4(4)	C(22)–C(23)–C(21) ⁱⁱ	112.9(5)
Ángulos de torsión			
C(12)–C(11)–C(13)–C(12) ⁱ	50.4(7)	O(26)=C(24)–C(21)–C(23) ⁱⁱ	-41.5(7)
C(14)–C(11)–C(13)–C(12) ⁱ	175.8(5)	N(25)–C(24)–C(21)–C(23) ⁱⁱ	142.1(6)

Br(17)–C(11)–C(13)–C(12) ⁱ	-67.8(5)	O(26)=C(24)–C(21)–Br(27)	-160.2(4)
C(13)–C(11)–C(14)=O(16)	-134.4(6)	N(25)–C(24)–C(21)–Br(27)	23.4(7)
C(12)–C(11)–C(14)=O(16)	-8.5(7)	O(26)=C(24)–C(21)–C(22)	82.6(6)
Br(17)–C(11)–C(14)=O(16)	106.8(5)	N(25)–C(24)–C(21)–C(22)	-93.8(7)
C(13)–C(11)–C(14)–N(15)	43.7(7)	Br(17)–C(11)–C(12)–C(13) ⁱ	68.9(5)
C(12)–C(11)–C(14)–N(15)	169.5(5)	C(23) ⁱⁱ –C(21)–C(22)–C(23)	-49.9(7)
Br(17)–C(11)–C(14)–N(15)	-75.2(5)	C(24)–C(21)–C(22)–C(23)	-174.1(5)
C(14)–C(11)–C(12)–C(13) ⁱ	-177.7(4)	Br(27)–C(21)–C(22)–C(23)	66.7(6)
C(13)–C(11)–C(12)–C(13) ⁱ	-50.2(7)	C(21) ⁱⁱ –C(23)–C(22)–C(21)	50.6(8)

Operaciones de simetría: i) -x+2,-y+1,-z+1; ii) -x+1,-y,-z+1

Tabla E3: Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{Å}^2 \times 10^3$) del compuesto **II**. $U(\text{eq})$ se define como un tercio de la traza del tensor U_{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
Br(17)	8984(1)	7411(1)	3673(1)	38(1)
Br(27)	2927(1)	-279(1)	3897(1)	38(1)
O(26)	5919(4)	3748(7)	3530(3)	31(1)
O(16)	10686(5)	2759(8)	2937(3)	38(1)
N(15)	8550(5)	2449(8)	2978(4)	31(1)
N(25)	3825(5)	3902(10)	3149(4)	34(1)
C(11)	9686(5)	4588(8)	4075(3)	18(1)
C(13)	8859(5)	3734(9)	4760(3)	22(1)
C(14)	9680(6)	3183(9)	3264(3)	22(1)
C(24)	4819(6)	3058(9)	3580(3)	22(1)
C(21)	4586(6)	1218(9)	4216(4)	23(1)
C(12)	11056(5)	4962(9)	4417(4)	22(1)
C(23)	4356(6)	464(9)	5795(4)	25(1)
C(22)	4454(6)	2126(9)	5093(4)	25(1)

Tabla E4: Parámetros de desplazamiento anisotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) del compuesto **II**. El exponente del factor de desplazamiento anisotrópico toma la forma: $-2\pi^2[h^2a^*^2U_{11} + \dots + 2hka^*b^*U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Br(17)	54(1)	26(1)	33(1)	6(1)	-9(1)	9(1)
Br(27)	35(1)	37(1)	42(1)	5(1)	-7(1)	-8(1)
O(26)	30(2)	32(2)	31(2)	5(2)	-3(2)	-2(2)
O(16)	37(3)	46(3)	32(3)	-17(2)	7(2)	0(2)
N(15)	30(3)	30(3)	31(3)	-7(2)	2(2)	-2(2)
N(25)	25(3)	38(3)	39(3)	18(3)	4(2)	1(3)
C(11)	19(3)	17(3)	18(3)	1(2)	-1(2)	2(2)
C(13)	19(3)	28(3)	21(3)	-4(2)	1(2)	-8(2)
C(14)	30(3)	18(3)	16(3)	2(2)	-1(2)	-3(3)
C(24)	29(3)	20(3)	18(3)	0(2)	3(2)	2(3)
C(21)	26(3)	21(3)	23(3)	5(2)	2(2)	1(2)
C(12)	19(3)	25(3)	22(3)	-6(2)	3(2)	-5(2)
C(23)	31(3)	24(3)	19(3)	-1(2)	3(2)	5(3)
C(22)	30(3)	20(3)	25(3)	0(2)	2(3)	5(3)

Tabla E5: Coordenadas atómicas de los Hidrógenos ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) del compuesto **II**.

	x	y	z	U(eq)
H(131)	8051	3519	4564	7(12)
H(132)	9301	2332	4906	70(30)
H(121)	11544	5781	3995	36(18)
H(122)	11449	3394	4520	22(15)
H(231)	4383	1257	6303	34(18)
H(232)	3501	-350	5763	32(18)
H(221)	5164	2847	5196	27(18)
H(222)	3699	3170	5095	15(14)
H(151)	8640(70)	1710(120)	2530(30)	60(30)
H(152)	7840(30)	2670(80)	3200(30)	4(13)
H(251)	4000(60)	4950(80)	2820(40)	50(20)
H(252)	3080(30)	3360(90)	3090(40)	24(17)

Tabla E6: Distancias de enlace (Å) y ángulos ($^\circ$) de la estructura **III** a 120K y 297K.

Enlaces	120K	297K
O(1)–C(4)	1.339(1)	1.319(3)
O(1)–C(5)	1.448(1)	1.450(3)
C(4)=O(2)	1.202(1)	1.196(3)
C(4)–C(1)	1.512(1)	1.503(3)
C(1)–C(2)	1.527(1)	1.518(3)
C(1)–C(3)	1.540(1)	1.528(3)
C(3)–C(2) ⁱ	1.531(1)	1.521(3)
C(2)–C(3) ⁱ	1.531(1)	1.521(3)
Ángulos	120K	297K
C(4)–O(1)–C(5)	115.7(1)	116.9(2)
O(2)=C(4)–O(1)	123.2(1)	122.4(2)
O(2)=C(4)–C(1)	125.7(1)	125.7(2)
O(1)–C(4)–C(1)	111.1(1)	111.8(2)
C(4)–C(1)–C(2)	111.2(1)	111.4(2)
C(4)–C(1)–C(3)	109.6(1)	110.3(2)
C(2)–C(1)–C(3)	110.6(1)	110.4(2)
C(2) ⁱ –C(3)–C(1)	110.6(1)	111.1(2)
C(1)–C(2)–C(3) ⁱ	111.0(1)	111.3(2)
Torsion	120K	297K
C(4)–C(1)–C(2)–C(3) ⁱ	-178.9(1)	-179.1(2)
C(3)–C(1)–C(2)–C(3) ⁱ	-56.9(1)	-56.2(2)
C(4)–C(1)–C(3)–C(2) ⁱ	179.5(1)	179.6(2)
C(2)–C(1)–C(3)–C(2) ⁱ	56.6(1)	56.1(2)
C(5)–O(1)–C(4)=O(2)	0.8(2)	2.0(4)
C(5)–O(1)–C(4)–C(1)	-177.9(1)	-177.6(2)
C(2)–C(1)–C(4)=O(2)	22.1(2)	26.0(3)
C(3)–C(1)–C(4)=O(2)	-100.5(1)	-97.0(3)
C(2)–C(1)–C(4)–O(1)	-159.3(1)	-154.5(2)
C(3)–C(1)–C(4)–O(1)	78.2(1)	82.6(2)

Operaciones de simetría: (i) $-x+1, -y-1, -z+1$ (120K); (i) $-x+1, -y, -z+1$ (297K)

Tabla E7: Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{Å}^2 \times 10^3$) del compuesto **III** a 120K. En corchetes valores a 297K. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor U_{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
O(1)2	3127(2) [3148(4)]	388(1) [5457(3)]	2066(1) [2023(2)]	27(1) [81(1)]
C(4)	2862(2) [2806(4)]	-1904(2) [3194(4)]	2447(1) [2501(3)]	19(1) [59(1)]
C(1)	4564(2) [4502(4)]	-3180(2) [1859(4)]	3569(1) [3609(2)]	18(1) [54(1)]
C(3)	3258(2) [3280(5)]	-2982(2) [2060(4)]	5327(1) [5277(3)]	20(1) [60(1)]
C(2)	5062(2) [5033(5)]	-5721(2) [-705(4)]	3512(1) [3586(3)]	21(1) [62(1)]
O(2)1	1408(2) [1298(4)]	-2780(1) [2365(3)]	1967(1) [2086(3)]	32(1) [106(1)]
C(5)	1507(3) [1532(9)]	1786(2) [6946(6)]	1040(2) [996(4)]	28(1) [92(1)]

Tabla E8: Parámetros de desplazamiento anisotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) del compuesto **III** a 120K. En corchetes valores a 297K. El exponente del factor de desplazamiento anisotrópico toma la forma: $-2\pi^2 [h^2 a^2 U_{11} + \dots + 2hka^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	38(1) [110(1)]	17(1) [53(1)]	32(1) [89(1)]	-4(1) [-10(1)]	-22(1) [-57(1)]	3(1) [6(1)]
C(4)	18(1) [53(1)]	19(1) [60(1)]	19(1) [60(1)]	-4(1) [-7(1)]	-4(1) [-18(1)]	1(1) [-2(1)]
C(1)	16(1) [45(1)]	18(1) [55(1)]	20(1) [59(1)]	-3(1) [-5(1)]	-6(1) [-18(1)]	0(1) [-4(1)]
C(3)	20(1) [60(1)]	20(1) [54(1)]	21(1) [66(1)]	-6(1) [-13(1)]	-7(1) [-22(1)]	3(1) [7(1)]
C(2)	23(1) [64(1)]	20(1) [63(1)]	21(1) [60(1)]	-6(1) [-17(1)]	-8(1) [-21(1)]	3(1) [6(1)]
O(2)	34(1) [104(2)]	25(1) [85(1)]	44(1) [138(2)]	-1(1) [10(1)]	-25(1) [-81(1)]	-4(1) [-22(1)]
C(5)	38(1) [130(3)]	21(1) [70(2)]	27(1) [78(2)]	-4(1) [-12(2)]	-17(1) [-56(2)]	7(1) [25(2)]

Tabla E9: Coordenadas atómicas de los Hidrógenos ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) del compuesto **III** a 120K. En corchetes valores a 297K.

	x	y	z	U(eq)
H(31)	1530(30) [1640(50)]	-3650(20) [1380(40)]	5683(16) [5590(30)]	23(3) [63(6)]
H(22)	5930(30) [5930(50)]	-5800(20) [-760(40)]	2399(18) [2550(30)]	29(3) [81(8)]
H(21)	3380(30) [3360(50)]	-6460(20) [-1430(40)]	3838(17) [3870(30)]	26(3) [82(8)]
H(53)	2020(30) [1910(60)]	1470(30) [6470(50)]	-24(19) [90(40)]	34(4) [102(10)]

H(32)	3020(30) [2980(50)]	-1320(20) [3750(40)]	5339(17) [5250(30)]	28(3) [73(7)]
H(51)	-370(30) [-270(110)]	1450(30) [6670(80)]	1545(19) [1430(60)]	38(4) [200(20)]
H(52)	1860(30) [1850(70)]	3340(30) [8390(70)]	940(20) [940(40)]	45(4) [126(13)]
H(1)	6220(30) [6090(40)]	-2410(20) [2590(40)]	3214(15) [3270(20)]	20(3) [60(6)]

Tabla E10: Frecuencias experimentales, teóricas e intensidades relativas de las bandas de vibración correspondiente a los espectros FTIR y Raman del compuesto **I**. En la última columna se lista una asignación tentativa de las mismas. Cálculos realizados a nivel MP2/6-311++G(d,p) escalado por el factor 0.9483.

Experimental		MP2/6-311++G(d,p)			Asignación Tentativa
IR	Raman	ν^a	I_{IR}	I_{Ra}	
3345		3560	77	2	$\nu_{as}(NH_2)$ <i>en fase</i>
	3336	3560	2	90	$\nu_{as}(NH_2)$ <i>fuera de fase</i>
3170		3424	88	< 1	$\nu_s(NH_2)$ <i>fuera de fase</i>
	3147	3424	< 1	351	$\nu_s(NH_2)$ <i>en fase</i>
2958		2966	53	0	$\nu(CH_2)$
	2957	2962	0	68	$\nu(CH_2)$
	2940	2954	0	130	$\nu(CH_2)$
2938		2951	36	0	$\nu(CH_2)$
	2909	2908	0	296	$\nu(CH_2)$
		2907	46	< 1	$\nu(CH_2)$
2902		2903	39	< 1	$\nu(CH_2)$
	2901	2902	< 1	83	$\nu(CH_2)$
	2860	2894	0	158	$\nu(CH)$ <i>en fase</i>
2860		2893	29	0	$\nu(CH)$ <i>fuera de fase</i>
2728					sobretonos y/o combinación de modos
2677					
2611					
1689		1679	552	< 1	$\nu(C=O)$ <i>fuera de fase</i>
	1678	1679	< 1	34	$\nu(C=O)$ <i>en fase</i>
	1647	1546	0	5	$\delta(NH_2)$ <i>en fase</i>
1644 sh		1545	206	0	$\delta(NH_2)$ <i>fuera de fase</i>
	1463	1433	0	5	$\delta(CH_2)$
1455		1424	18	0	$\delta(CH_2)$
1448		1419	6	0	$\delta(CH_2)$
	1444	1415	0	13	$\delta(CH_2)$
		1361	0	3	$\nu(C-C)(C=O)$ <i>en fase</i>
1427		1356	205	0	$\nu(C-C)(C=O)$ <i>fuera de fase</i>
1361		1318	53	0	$\nu(C-N)$ <i>fuera de fase</i>
1321		1302	< 1	0	$\delta(CH_2)$
	1312	1301	0	3	$\nu(C-N)$ <i>en fase</i>
	1299	1298	0	7	$\delta(CH_2)$
	1265	1265	0	5	$\delta(CH_2)$
1264		1249	1	0	$\delta(CH_2)$

	1255	1246	0	4	$\nu(\text{C-C})$ (anillo)
1201		1238	110	0	$\delta(\text{CH}_2)$
	1159	1201	0	14	$\delta(\text{CCH})$ <i>en fase</i>
		1184	3	0	$\nu(\text{C-C})$ (anillo)
1145		1174	71	0	$\delta(\text{CCH})$ <i>fuera de fase</i>
	1130	1109	0	5	$\nu(\text{C-C})$ (anillo)
	1109	1093	0	20	$\nu(\text{C-C})$ (anillo)
1043		1070	< 1	0	$\nu(\text{C-C})$ (anillo)
1027		1039	22	0	$\delta(\text{CNH})$ <i>fuera de fase</i>
	1058	1028	0	10	$\delta(\text{CNH})$ <i>en fase</i>
	1053 sh	1021	0	2	$\delta(\text{CH}_2)$
	1034	1009	0	10	$\nu(\text{C-C})$ (anillo)
976		995	3	0	$\delta(\text{CH}_2)$
		947	< 1	0	$\delta(\text{CCH})$
	943	902	0	2	δ (anillo)
915		895	8	0	δ (anillo)
897		870	4	0	δ (anillo)
874		835	3	0	$\delta(\text{CH}_2)$
	796 sh	763	0	1	δ (anillo)
	790	759	0	18	δ (anillo)
	729	733	0	< 1	$\delta(\text{C=O})$ <i>fuera de fase</i>
720		705	12	0	$\delta(\text{C=O})$ <i>en fase</i>
685		624	28	0	$\delta(\text{NCO})$ <i>fuera de fase</i>
	651	598	0	8	$\delta(\text{NCO})$ <i>en fase</i>
	640	544	0	< 1	$\delta(\text{NH}_2)$
523		536	69	0	$\delta(\text{NH}_2)$
		487	3	0	δ (anillo)
	516	475	0	1	δ (anillo)
	457	430	0	1	δ (anillo)
441		402	15	0	$\delta(\text{NCC})$ <i>fuera de fase</i>
	368	358	< 1	2	$\delta(\text{NH}_2)$ <i>fuera de fase</i>
347/330		352	388	0	$\delta(\text{NH}_2)$ <i>fuera de fase</i>
	292	339	< 1	< 1	τ (anillo)
241		281	17	0	τ (anillo)
	237	230	0	3	δ (anillo)
		219	< 1	0	τ (anillo)
	207	198	0	1	τ (anillo)
	95	163	0	1	τ (anillo)
		124	6	0	τ (anillo)
		55	7	0	τ (anillo)
		23	19	0	τ (anillo)
		21	0	3	τ (anillo)

^a Escalado por el factor 0.9483

ν : estiramiento, ν_{as} : estiramiento antisimétrico, ν_{s} : estiramiento simétrico, δ : tijera o deformación en el plano, τ : torsión.

Tabla E11: Asignación tentativa de los espectros FTIR de **II** (valores en cm^{-1}). Cálculos realizados a nivel MP2/6-311++G(d,p) escalado por el factor 0.9483.

Experimental <i>IR</i>	MP2/6-311++G(d,p)		Asignación tentativa
	ν	I_{IR}	
3430/3411	3546	141	$\nu_{\text{as}}^1(\text{NH}_2)$
3328/3309			$\nu_{\text{as}}^2(\text{NH}_2)$
3251	3418	87	$\nu_{\text{s}}^1(\text{NH}_2)$
3192 (ancho)			$\nu_{\text{s}}^2(\text{NH}_2)$
2978	---	---	$\nu_{\text{as}}^1(\text{CH}_2)$
2962	---	---	$\nu_{\text{as}}^1(\text{CH}_2)$
2941	2989	10	$\nu_{\text{as}}^2(\text{CH}_2)$
2922	2971	15	$\nu_{\text{as}}^2(\text{CH}_2)$
2900	---	---	$\nu_{\text{s}}^1(\text{CH}_2)$
2880	---	---	$\nu_{\text{s}}^1(\text{CH}_2)$
2852	2933	10	$\nu_{\text{s}}^2(\text{CH}_2)$
2840	2911	12	$\nu_{\text{s}}^2(\text{CH}_2)$
2758			Sobretono o combinación de modos
1666	1673	512	$\nu^1(\text{C=O})$
1612/1600(sh)			$\nu^2(\text{C=O})$
1471(sh)/1442(sh)/1435(sh)/ 1423(sh)/1385(br)/1367(sh)/ 1353(sh)/1325(sh)	1532	262	$\delta(\text{NH}_2)$
1280(w)/1253(w)/1242(w)	1414/1404	29/20	$\delta(\text{CH}_2)$
1230(sh)/1223	1301	255	$\nu(\text{C-N}); \nu(\text{C-C})(\text{C=O});$ $\tau(\text{CH}_2)$
1155(w)/1132(w)/1120(w)/ 1101(w)/1070/1059(w)	1294/1216/1203	4/9/65	$\nu(\text{C-C}); \tau(\text{CH}_2)$
1018	1117	1	$\nu(\text{C-C})$
972	1054	3	$\rho(\text{NH}_2)$
956/924	1019	25	$\nu(\text{C-C}); \nu(\text{amida})$
858	941	4	$\nu(\text{C-C})$
804/781/752/725	924/901	1/12	$\nu(\text{C-C}); \rho(\text{NH}_2)$
700/667	836	79	$\nu(\text{C-Br}); \tau(\text{CH}_2)$
620(sh)/617	744	13	$\nu(\text{C-C}); \pi(\text{amida})$
557/535(sh)/523(sh)/505(sh)	624	43	$\delta(\text{amida}); \delta(\text{anillo})$
457	539	29	$\nu(\text{C-Br}); \delta(\text{anillo})$
426	522	26	$\tau(\text{NH}_2)$

ν_{s} : muy fuerte, ν_{as} : fuerte, ν_{m} : medio, ν_{w} : debil, ν_{vw} : muy debil, ν_{ov} : superposición, ν_{br} : ancho, ν_{as} : estiramiento antisimétrico, ν_{s} : estiramiento simétrico, δ : tijera o deformación en el plano, ρ : balanceo, π : deformación fuera del plano, τ : torsión.

Tabla E12: Asignación tentativa de los espectros FTIR de **III** (valores en cm^{-1}). Cálculos realizados a nivel MP2/6-311++G(d,p) escalado por el factor 0.9483. $\Delta\nu = \nu_{\text{Experimental}} - \nu_{\text{Calculado}}$.

Experimental		MP2/6-311++G(d,p)			$\Delta\nu$	Asignación tentativa
IR	Raman	ν	IR	Iraman		
3432.4						
	3033	3056	0	135	-23	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ en fase
3026.5		3056	23	0	-29.5	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ fuera de fase
3006.4		3024	33	0	-17.6	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ fuera de fase
	3009	3024	0	82	-15	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ en fase
2952.9		2970	50	0	-17.1	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$ fuera de fase
	2959	2966	0	79	-7	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$ en fase
	2944	2958	0	147	-14	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$ en fase
2940.4		2955	40	0	-14.6	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$ fuera de fase
	2917	2936	0	282	-19	$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$ en fase
2898.0		2936	71	0	-38	$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$ fuera de fase
	2881	2930	0	86	-49	$\nu(\text{CH})$ en fase
2863.7		2928	11	0	-64.3	$\nu(\text{CH})$ fuera de fase
	2866	2911	0	249	-45	$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$ en fase
2848.9		2911	31	0	-62.1	$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$ fuera de fase
	2852	2899	0	186	-47	$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$ en fase
2820.5		2898	30	0	-77.5	$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$ fuera de fase
1725.0		1693	379	0	32	$\nu(\text{C}=\text{O})$ fuera de fase
	1722	1693	0	24	29	$\nu(\text{C}=\text{O})$ en fase
	1467	1443	0	12	24	$\delta(\text{CH}_3)$ en fase
1454.3		1443	19	0	11.3	$\delta(\text{CH}_3)$ fuera de fase
	1451	1434/1429	0	5/21	19	$\delta(\text{CH}_2)$ en fase; $\delta(\text{CH}_3)$ en fase
	1442	1416/1415	0	3/14	26	$\delta(\text{CH}_3)$ en fase; $\delta(\text{CH}_2)$ en fase
1439.0		1429	16	0	10	$\delta(\text{CH}_3)$
		1425	17	0	14	$\delta(\text{CH}_2)$
		1419	7	0	20	$\delta(\text{CH}_2)$
		1416	24	0	23	$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
	1384	1347	0	3	37	$\omega(\text{CH}_2)$; $\delta(\text{CCH})$
1377.4		1343	103	0	34.4	$\omega(\text{CH}_2)$
	1342	1306	0	8	36	$\delta(\text{CCH})$
1332.4		1299	205	0	33.4	$\tau(\text{CH}_2)$
	1323	1284	0	2	39	$\delta(\text{CCH})$
1291.4		1220	163	0	71.4	$\tau(\text{CH}_3)$
	1309	1268	0	4	41	$\delta(\text{CCH})$
	1261	1235	0	10	26	$\tau(\text{CH}_2)$; $\delta(\text{CCH})$
1251.9		1165	112	0	86.9	$\rho(\text{CH}_3)$
1221.9		1134	45	0	87.9	$\rho(\text{CH}_3)$; $\delta(\text{CCH})$
		1130	443	0	91.9	$\rho(\text{CH}_3)$; $\delta(\text{CCH})$
	1207	1169	0	3	38	$\rho(\text{CH}_3)$; $\delta(\text{CCH})$
	1185	1148/	0	6/4	37	$\rho(\text{CH}_3)$; $\delta(\text{CCH})$
	1152(sh)	1134	0	4	18	$\rho(\text{CH}_3)$
1087.7		1025	76	0	62.7	$\rho(\text{CH}_2)$; $\delta(\text{CCH})$

	1141	1114	0	7	27	$\delta(\text{CCH})$
	1114	1083	0	20	31	$\rho(\text{CH}_2)$
	1063	1029	0	2	34	$\tau(\text{CH}_2)$
	1037	1016	0	4	21	$\omega(\text{CH}_2)$
	1005	994	0	22	11	$\nu(\text{C-O}); \nu(\text{C-C})$
985.6		962	11	0	23.6	$\delta(\text{anillo})$
960.0		942	14	0	18	$\delta(\text{CCH})$
905.0		881	16	0	24	$\delta(\text{anillo})$
	902	882	0	13	20	$\nu(\text{anillo}); \nu(\text{OCO})$
	807	780	0	13	27	$\nu(\text{anillo}); \nu(\text{OCO})$
	793	764	0	1	29	$\rho(\text{CH}_2)$
770.6		736	14	0	34.6	$\delta(\text{OCO})$
	768	737	0	2	31	$\delta(\text{CCOO})$
698.4		693	11	0	5.4	$\delta(\text{OCO})$
	697	687	0	4	10	$\rho(\text{CH}_2); \delta(\text{OCO})$
497.7		477.7	3	0	20	$\delta(\text{anillo}); \delta(\text{CCO})$
	497	472	0	5	25	$\delta(\text{anillo}); \nu(\text{COO})$
	455	431	0	<1	24	$\delta(\text{anillo})$
412.0		394.8	<1	0	17.2	$\nu(\text{C-C}); \delta(\text{COC})$
	387	355	0	<1	32	$\tau(\text{anillo}); \delta(\text{OCOC})$
353.3		328.7	32	0	24.6	$\delta(\text{OCO}); \delta(\text{COC})$
	330	297	0	2	33	$\tau(\text{anillo}); \delta(\text{OCOC})$
274.7		248	11	0	26.7	$\delta(\text{COC}); \tau(\text{anillo})$
	270	252	0	<1	18	$\tau(\text{anillo})$
235.7		219	2	0	16.7	$\delta(\text{COC}); \tau(\text{anillo})$
	220	203	0	3	17	$\delta(\text{anillo})$
197.1		194	12	0	3.1	$\delta(\text{COC}); \tau(\text{anillo})$
	170	163	0	<1	7	$\tau(\text{CH}_3)$
	139	139	0	<1	0	$\tau(\text{anillo})$

ν : estiramiento, ν_{as} : estiramiento antisimétrico, ν_{s} : estiramiento simétrico, δ : tijera o deformación en el plano, τ : torsión, ρ : balanceo, ω : aleteo.