

Capítulo 5

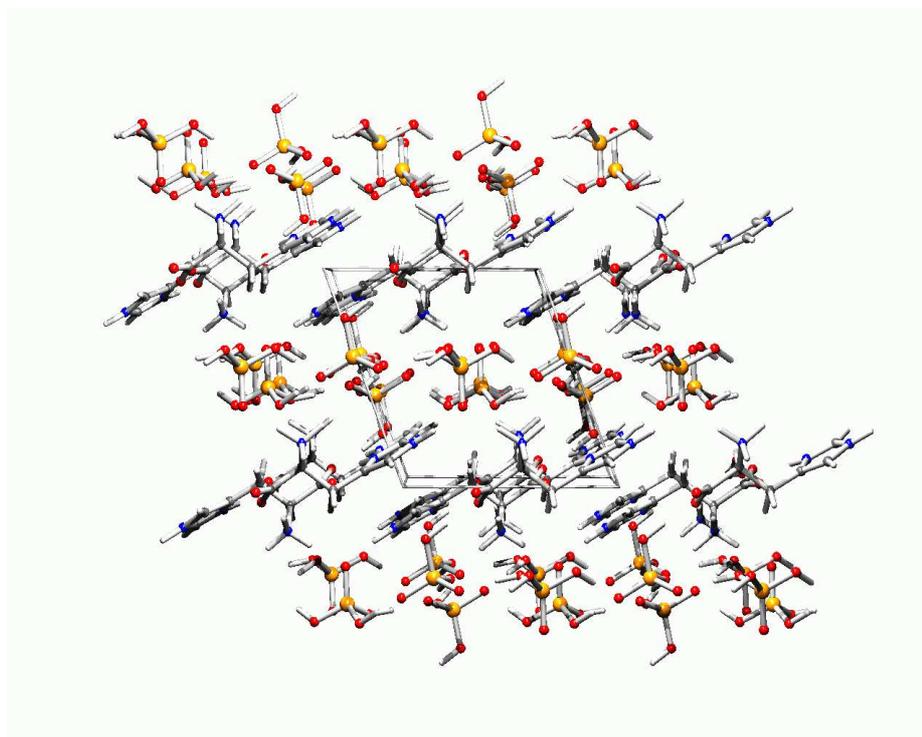
Análisis de la densidad electrónica en el LHP

En este capítulo se presenta el análisis de la densidad electrónica del LHP. Algunas de las partes de este análisis, como la integración de los volúmenes atómicos en la densidad electrónica para densidades de pseudoátomos, requiere cálculos actualmente no implementados en ningún programa informático de dominio público. Para realizar estos cálculos se desarrolló un programa, denominado Valokius, donde se implementaron también otros cálculos ya disponibles en otros programas. En su versión actual, Valokius permite calcular sobre una rejilla tridimensional la densidad electrónica y el potencial electrostático según el modelo de pseudoátomos de Hansen-Coppens, así como sus respectivos gradientes y hessianas. El programa dispone además de algoritmos para localizar los puntos críticos e integrar sobre volúmenes atómicos.

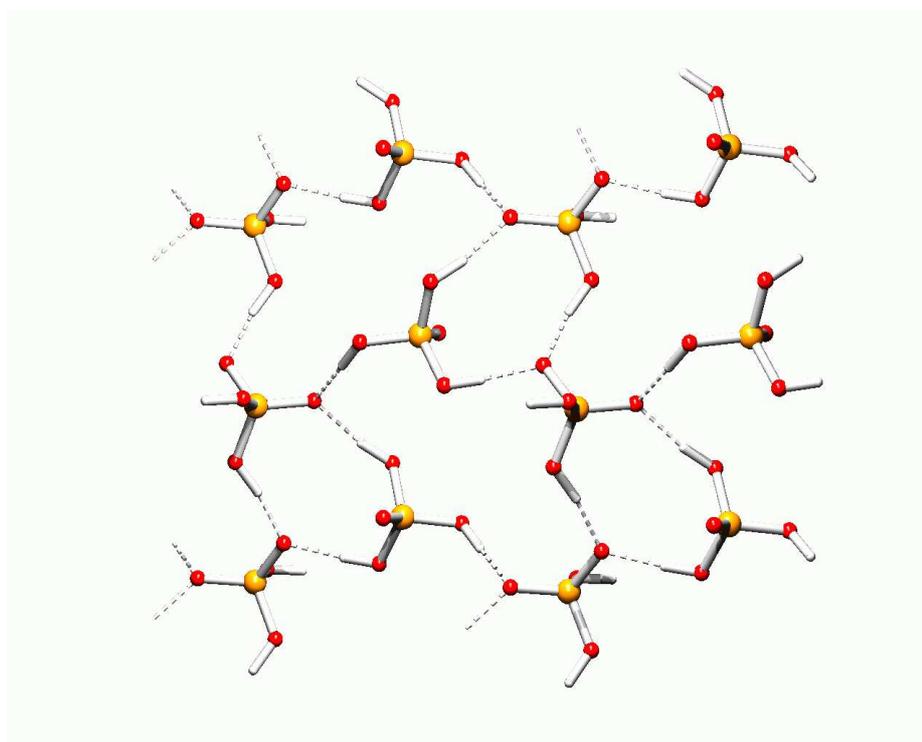
5.1. La estructura del LHP

En los cristales de LHP, cuya estructura cristalina está representada en la Figura 5.1(a), los aniones fosfato están unidos entre ellos por puentes de hidrógeno muy fuertes (Tabla 5.1), formando columnas paralelas a la dirección **b**. Cada molécula de ácido fosfórico establece tres puentes de hidrógeno con fosfatos situados en dos columnas contiguas en la dirección **c**, uniendo así las columnas. Los ácidos fosfóricos se disponen en forma de columnas interpuestas entre las columnas de fosfatos, aunque sin que haya contactos intermoleculares entre elementos sucesivos de la columna en este caso (Figura 5.1(b)). Los aniones y las moléculas de solvente forman por tanto láminas paralelas a **b** y **c** entre las cuales se sitúan los cationes histidina, que forman a su vez láminas paralelas a las de $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$. Cada histidina se une a una de las láminas mediante un puente de hidrógeno fuerte entre un fosfato y el grupo carboxilato ($-\text{COO}^-$) y a la lámina opuesta mediante tres contactos $\text{N} \cdots \text{O}$ más débiles en los que intervienen los grupos amonio ($-\text{NH}_3^+$) e imidazolilo ($-\text{C}_3\text{N}_2\text{H}_5^+$). Los grupos amonio e imidazolilo establecen también sendos contactos con el carboxilato uniendo las histidinas dentro de la misma lámina.

En la estructura del LHP aparece un total de 12 puentes de hidrógeno que forman una compleja red de interacciones que unen las diferentes moléculas del cristal. Las distancias entre aceptor y donador varían en el rango 2,468–3,325 Å, destacando la presencia de cinco interacciones con distancias $\text{O} \cdots \text{O}$ menores a 2,6 Å y $\text{H} \cdots \text{O}$ menores a 1,6 Å que pueden ser consideradas como puentes de hidrógeno fuertes (Jeffrey, 1995). Este tipo de interacción aparece habitualmente en compuestos iónicos, uniendo un donador situado en el catión con



(a)



(b)

Figura 5.1: (a) Empaquetamiento cristalino del LHP a lo largo de la dirección **b**. (b) Vista de una de las láminas de $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ paralelas a las direcciones **b** y **c**, mostrando los puentes de hidrógeno.

	X...O (Å)	X-H (Å)	H...O (Å)	\widehat{XHO} (°)
O13-H13...O12(1-X,-1/2+Y,2-Z)	2.468(2)	1.056(1)	1.420(1)	170.74(6)
O14-H14...O2(2-X,1/2+Y,3-Z)	2.561(1)	1.035(1)	1.530(1)	172.76(8)
O22-H22...O11	2.546(1)	1.025(1)	1.522(1)	175.85(7)
O23-H23...O12(X,Y,-1+Z)	2.569(1)	1.014(1)	1.558(1)	174.19(8)
O24-H24...O11(1-X,1/2+Y,1-Z)	2.583(1)	1.035(1)	1.597(1)	168.34(9)
N1-H1A...O13	2.939(1)	1.023(1)	2.038(1)	145.45(5)
N1-H1B...O21(1-X,-1/2+Y,2-Z)	2.759(1)	1.047(1)	1.725(1)	168.89(6)
N1-H1C...O2(2-X,1/2+Y,3-Z)	2.837(1)	1.034(1)	1.848(1)	158.72(3)
N5-H5...O1(2-X,-1/2+Y,3-Z)	2.653(1)	1.051(1)	1.676(1)	152.42(4)
N7-H7...O21(1-X,-1/2+Y,1-Z)	2.718(1)	1.048(1)	1.679(1)	170.47(5)
C6-H6...O22(X,Y+1,Z)	3.210(1)	1.082(1)	2.135(1)	172.20(5)
C8-H8...O14	3.325(2)	1.071(1)	2.381(1)	146.28(4)

Tabla 5.1: Puentes de hidrógeno según el afinamiento XCnb.

un aceptor en el anión, ya que en este caso las cargas de las moléculas refuerzan la interacción (Jeffrey y Saenger, 1991). En el caso del LHP sin embargo ninguna de estas cinco interacciones son de este tipo ya que la histidina sólo participa en una de ellas y como aceptor.

Las distancias de enlace X-H son, excepto para las tres interacciones más débiles, más largas que la distancia media por difracción de neutrones (Tabla 4.7). Este aumento de la distancia X-H es habitual en los puentes de hidrógeno y tiende a ser más importante contra más corta es la distancia X...O (Joswig *et al.*, 1982). En términos de densidad electrónica puede interpretarse que este alargamiento es debido a la transferencia de electrones desde el hidrógeno al oxígeno aceptor, que hace más fuerte la atracción electrostática entre ambos átomos al tiempo que aumenta la repulsión entre los núcleos del donador y el hidrógeno al haber menos electrones involucrados en el enlace covalente.

Especial atención merece el átomo H13, que participa en el puente de hidrógeno más fuerte. La distancia O...O en este caso es similar a la observada en enlaces O...H...O simétricos. Por ejemplo es sólo ligeramente superior a la observada en enlaces simétricos en sales de metilamonio (Flensburg *et al.*, 1995; Madsen *et al.*, 1998), con distancias O...O en el rango 2,41-2,44 Å, y coincide dentro de la desviación estándar con la distancia O...O en el puente de hidrógeno fuerte presente en el fosfato de amonio (ADP) (Tenzer *et al.*, 1958).

Un enlace simétrico puede presentar un único mínimo de potencial para el hidrógeno entre los dos oxígenos o tener dos posiciones de equilibrio separadas por una barrera de potencial. En este segundo caso lo que se observa por difracción es una situación de desorden, con los hidrógenos distribuidos entre las dos posiciones de equilibrio según la celda. El caso de las sales de metilamonio parece corresponder a un único mínimo de potencial, mientras que un análisis detallado del ADP (Pérès *et al.*, 1997) sugiere la presencia de dos posiciones de equilibrio ocupadas al 50 %. En el caso del LHP no se observa evidencia de doble mínimo, sino que el hidrógeno parece claramente unido por un enlace covalente a uno de los oxígenos, el O13, siendo además las distancias a ambos oxígenos claramente diferentes.

El efecto de los puentes de hidrógeno fuertes puede apreciarse en las distancias de enlace P-O. Si se comparan las geometrías del ácido fosfórico en el cristal y en el vacío, obtenida esta última mediante cálculos *ab initio* (Moss *et al.*, 1995) se puede apreciar que los enlaces dobles son más largos y los simples más cortos que en la geometría de la molécula cuando no hay

interacciones intermoleculares. Así, la distancia P=O varía entre 1,493 y 1,521 Å en el cristal mientras que en el vacío es 1,457 Å. En el caso de las distancias P–O(H), sus valores en el cristal están en el rango 1,546–1,563 Å mientras que en el vacío es 1,573 Å. Esto se debe a la polarización de la densidad electrónica, que pasa del enlace a los pares libres para O11, O12 y O21 debido a la interacción con el hidrógeno, mientras que en el caso de O13, O14, O22, O23 y O24 el alargamiento de la distancia O–H implica una disminución de la cantidad de electrones en este enlace. La redistribución de los electrones en el oxígeno aumenta la fuerza del enlace P–O con la consiguiente reducción de la distancia.

Un efecto similar se observa en el grupo carboxilato de la histidina, donde la distancia C1–O2 (1,266(1) Å) es significativamente más larga que C1–O1 (1,241(1) Å) debido a que O2 interviene en un puente de hidrógeno fuerte O···O mientras que O1 sólo está involucrado en puentes de hidrógeno O···N más débiles.

Debido a las fuertes interacciones entre fosfato y ácido fosfórico se forma lo que se denomina un polianión $(\text{H}_2\text{PO}_4^-)_n$ (Masse y Zyss, 1991) al cual se unen los cationes. El interés de este tipo de estructura radica en que el polianión puede adaptarse fácilmente a la forma del catión, por lo que es habitual que, en el caso de un catión quiral, la estructura sea no centrosimétrica, como sucede en el LHP. Además, el fosfato presenta un momento dipolar que interacciona con el de los cationes, lo que puede evitar que los cationes formen dímeros con momentos dipolares opuestos.

Gracias a estas propiedades es posible construir cristales a partir de compuestos con momento dipolar grande cuyo empaquetamiento favorezca la presencia de propiedades ópticas no lineales (Eimerl *et al.*, 1989). En el caso del LHP sin embargo, tal como puede apreciarse en el diagrama del empaquetamiento, los momentos dipolares de las histidinas tienden a cancelarse entre ellos, lo que en principio no favorece la eficiencia no lineal del cristal.

5.2. La densidad estática del LHP

La densidad de deformación estática para los átomos no hidrógenos (Figura 5.2) es prácticamente idéntica para los afinamientos XCna y XCnb, observándose sólo diferencias significativas alrededor de los hidrógenos. Se observan acumulaciones de densidad electrónica entre los átomos originadas por los enlaces covalentes, apareciendo en el caso de los enlaces P–O(H) y P=O picos cercanos a los oxígenos de unos $0,5 \text{ e}\text{Å}^{-3}$ de altura, similares a los observados en la densidad por difracción de rayos X de otros cristales como el KTiOPO_4 (Hansen *et al.*, 1991) o el ácido fosfórico (Souhassou *et al.*, 1995) o en modelos de pseudoátomos ajustados a factores de estructura calculados a partir de la densidad electrónica *ab initio* también en el ácido fosfórico (Moss *et al.*, 1995). No se observa una correlación clara entre la distancia de enlace o el tipo de enlace con la altura del pico.

También aparecen picos en los enlaces C–N próximos a la posición del nitrógeno similares a los observados por ejemplo en la urea (Swaminathan *et al.*, 1984), mientras que en los enlaces C–O el pico tiende a aparecer centrado o más próximo a la posición del carbono, resultado también observado en otros cristales (Dittrich *et al.*, 2002).

La densidad de deformación alrededor de los oxígenos en el fosfato y el ácido fosfórico presenta características que pueden ser relacionadas con los orbitales de estos átomos. Así, en el caso del átomo O13, ilustrado en la Figura 5.3, se observa alrededor de este átomo una acumulación de carga en la parte externa del ángulo P1–O13–H13 que parece relacionada

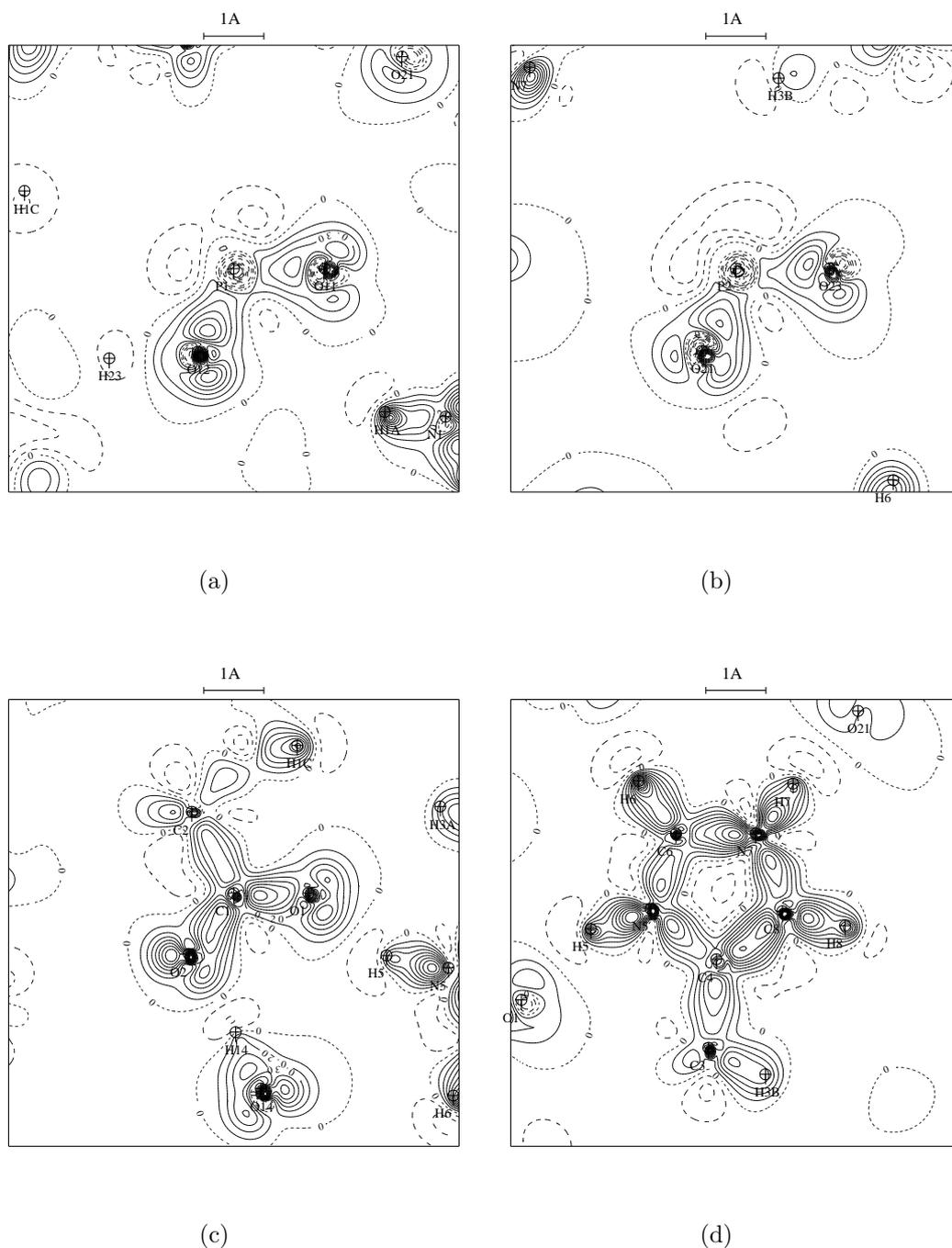


Figura 5.2: Densidad de deformación estática en el cristal para los planos definidos por (a) O11–P1–O12 (b) O21–P2–O23 (c) O1–C1–O2 y (d) el grupo imidazolilo. Los contornos están representados a intervalos de $0,1 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$, correspondiendo las líneas continuas a valores positivos y las discontinuas a valores negativos de la densidad. La línea punteada corresponde al valor cero.

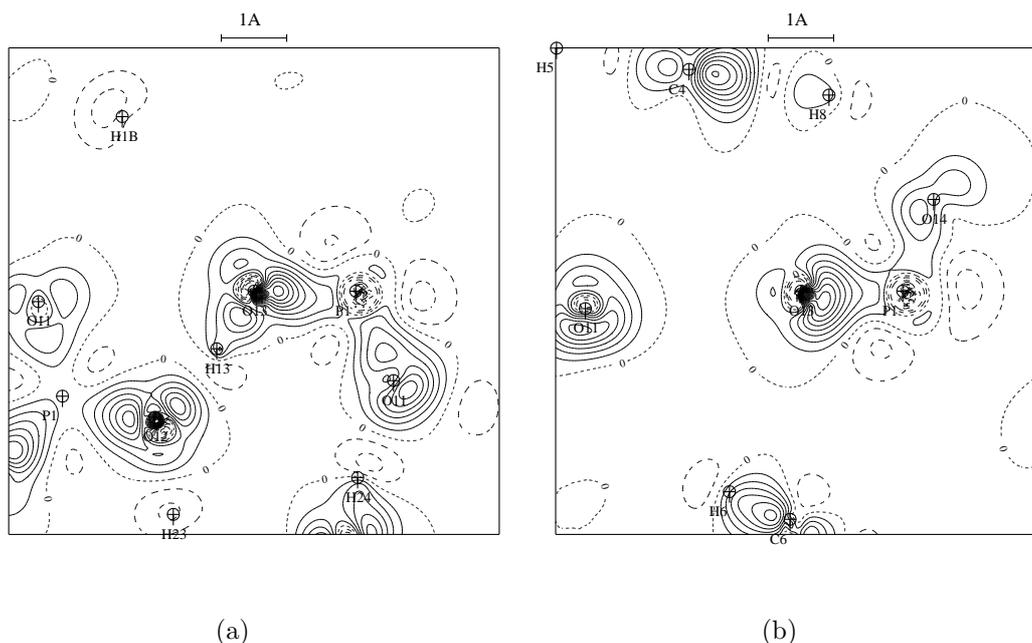


Figura 5.3: Densidad de deformación estática en el cristal para (a) el plano P1–O13–H13 y (b) el plano perpendicular a este último que contiene el enlace P1–O13. Los contornos están definidos como en la Figura 5.2.

con la densidad de los pares libres. El acortamiento de la distancia P1–O13 causada por el rol de donador de este oxígeno se puede expresar también como una resonancia entre las configuraciones P=O y P–O(H). El carácter de doble enlace de la interacción P1–O13 parece entonces sugerido por la forma de la densidad en el plano perpendicular a P1–O13–H13, donde se observa una concentración de carga que parece relacionada con la población de los orbitales p del oxígeno y polarizada hacia el fósforo.

Este tipo de consideración debe realizarse con cuidado ya que la densidad de deformación no es un observable físico y depende de la definición del modelo de átomos independientes. En el caso del LHP la densidad de deformación indica la buena calidad del modelo de pseudoátomos, ya que sus características coinciden cualitativa y cuantitativamente con otros estudios anteriores, pero cualquier conclusión que se extraiga sobre la densidad de deformación debería confirmarse con un análisis más detallado a partir de la densidad electrónica total, que sí es un observable físico.

5.3. Los hidrógenos en la densidad por rayos X del LHP

Las únicas diferencias significativas entre los resultados de los dos afinamientos X–(X+N) se encuentran alrededor de los átomos de hidrógeno, ya que el procedimiento seguido en ambos casos es idéntico excepto en el tratamiento de estos átomos. Las diferencias son, sin embargo, pequeñas y ambos modelos de la densidad electrónica son cualitativamente similares. Si se representa la densidad estática de deformación en los enlaces de hidrógeno (Figura 5.4) se observa en ambos casos un mínimo cerca del hidrógeno causado por la polarización de la

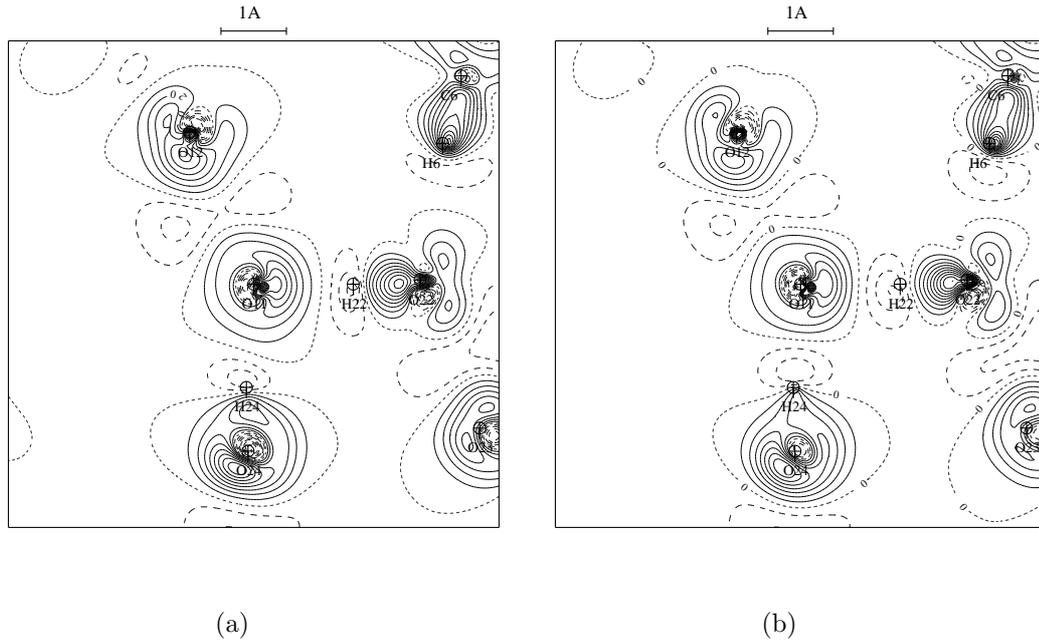


Figura 5.4: Densidad de deformación estática en el cristal para el plano definido por O11, H22 y H24 ($1-X, -1/2+Y, 1-Z$) según los afinamientos (a) XCNa y (b) XCnb. Los contornos están definidos como en la Figura 5.2.

densidad del único electrón de este átomo hacia el enlace. La profundidad del mínimo es similar en ambos casos, aunque la región de densidad negativa a su alrededor es más redondeada y está más extendida a lo largo de la dirección del enlace en el modelo XCnb. La densidad del modelo XCna es menos simétrica debido a la presencia del término cuadrupolar en el desarrollo multipolar de los hidrógenos.

Al aumentar el número de parámetros describiendo la densidad electrónica alrededor de los hidrógenos se reduce por tanto el tamaño de la región de densidad de deformación negativa alrededor de estos átomos. Este comportamiento puede relacionarse con el comportamiento del parámetro P_v de los pseudoátomos, directamente relacionado con la población de la capa de valencia de los átomos. En el modelo XCna este parámetro es más grande para los hidrógenos y menor para los átomos a los que éstos se encuentran enlazados, lo que indica una mayor transferencia de electrones del hidrógeno al átomo enlazado en el caso XCnb. Como resultado de la mayor cantidad de electrones alrededor del hidrógeno, la densidad en el punto crítico del enlace de hidrógeno es más grande en el modelo XCna (Figura 5.5).

Los parámetros estadísticos y los mapas residuales son prácticamente idénticos para ambos afinamientos, lo que indica que el acuerdo entre el modelo y los factores de estructura de rayos X es igualmente bueno en ambos casos. Estos indicadores por lo tanto no permiten elucidar cuál de los dos modelos, el XCna o el XCnb, es el más correcto, si bien XCnb es en principio preferible por conseguir el mismo acuerdo con el experimento utilizando menos parámetros. La prueba del enlace rígido tampoco permite escoger uno de los dos modelos, ya que no es aplicable a los enlaces con hidrógeno.

Para seleccionar uno de los dos afinamientos, se analizaron las propiedades de los puntos críticos de enlace para los enlaces de hidrógeno y su comportamiento se comparó con las

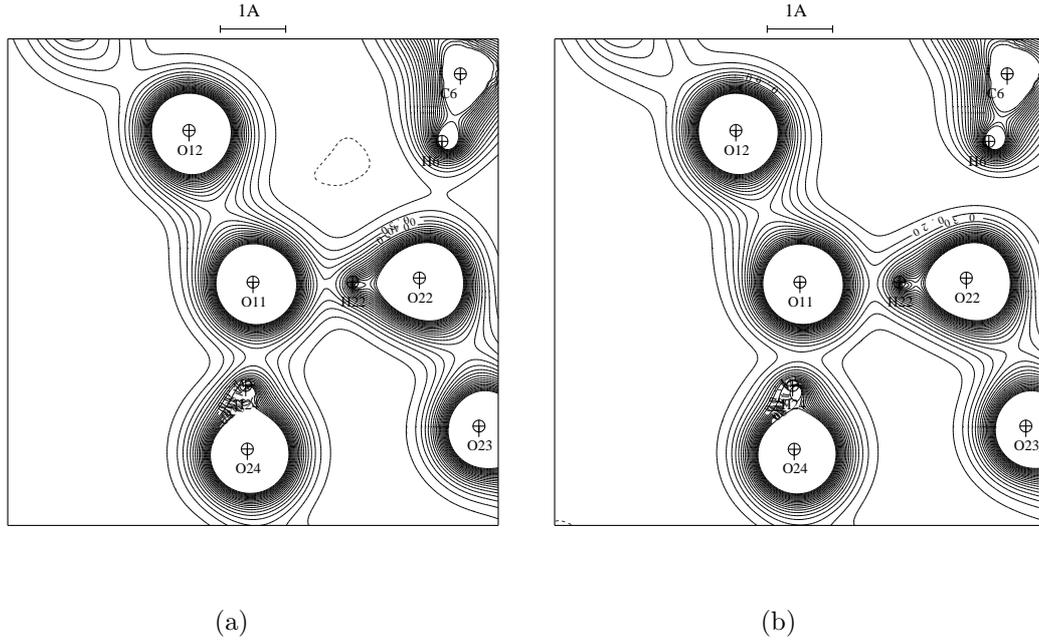


Figura 5.5: Densidad estática en el plano definido por O11, H22 y H24 ($1-X$, $-1/2+Y$, $1-Z$) para los afinamientos (a) XCna y (b) XCnb. Los contornos están definidos como en la Figura 5.2.

relaciones empíricas observadas en un conjunto grande de enlaces de hidrógeno (Espinosa *et al.*, 1999). Para realizar este análisis se calcularon las propiedades topológicas de los 12 enlaces de hidrógeno presentes en el LHP utilizando los programas NewProp (Souhassou y Blessing, 1999; Souhassou, 1999) y Valokius. Además, se calculó la energía cinética aplicando el funcional de Abramov (Abramov, 1997) que, en un punto crítico, toma la forma de la fórmula (3.3), y los resultados se compararon con la ley empírica observada en los enlaces de hidrógeno (Espinosa *et al.*, 1998).

Representando ρ_c , $\nabla^2\rho_c$, λ_3 y G_c en función de la distancia de enlace para las interacciones del LHP conjuntamente con las curvas empíricas (Figura 5.6) se observan comportamientos sensiblemente diferentes para ambos afinamientos. La diferencia más notable se aprecia en $\nabla^2\rho_c$, donde el resultado del afinamiento XCna no se ajusta a la curva empírica. Los valores de ρ_c según este mismo afinamiento también se desvían del resultado esperado, presentando densidades en el punto crítico sistemáticamente superiores a la curva empírica. En ambos casos se observa claramente que XCnb se adapta mejor al comportamiento empírico que XCna, a pesar de que en las interacciones más cortas el laplaciano según el modelo XCnb es menor al esperado. Esta desviación podría deberse a que, al tratarse de enlaces de hidrógeno fuertes, el enlace presenta un carácter de capas compartidas importante, lo que tiene como primera consecuencia visible una laplaciana más baja que la que se observaría en una interacción de capas cerradas puras, tal como se ha observado en el estudio *ab initio* de sistemas $X-H\cdots F-Y$ (Espinosa *et al.*, 2002).

En el caso de G_c ninguno de los dos modelos se ajusta bien a la ley empírica, quedando prácticamente todos los valores de G_c por debajo del resultado esperado. Aun así la densidad de energía es sistemáticamente mayor para XCnb y por tanto más próxima al valor empírico.

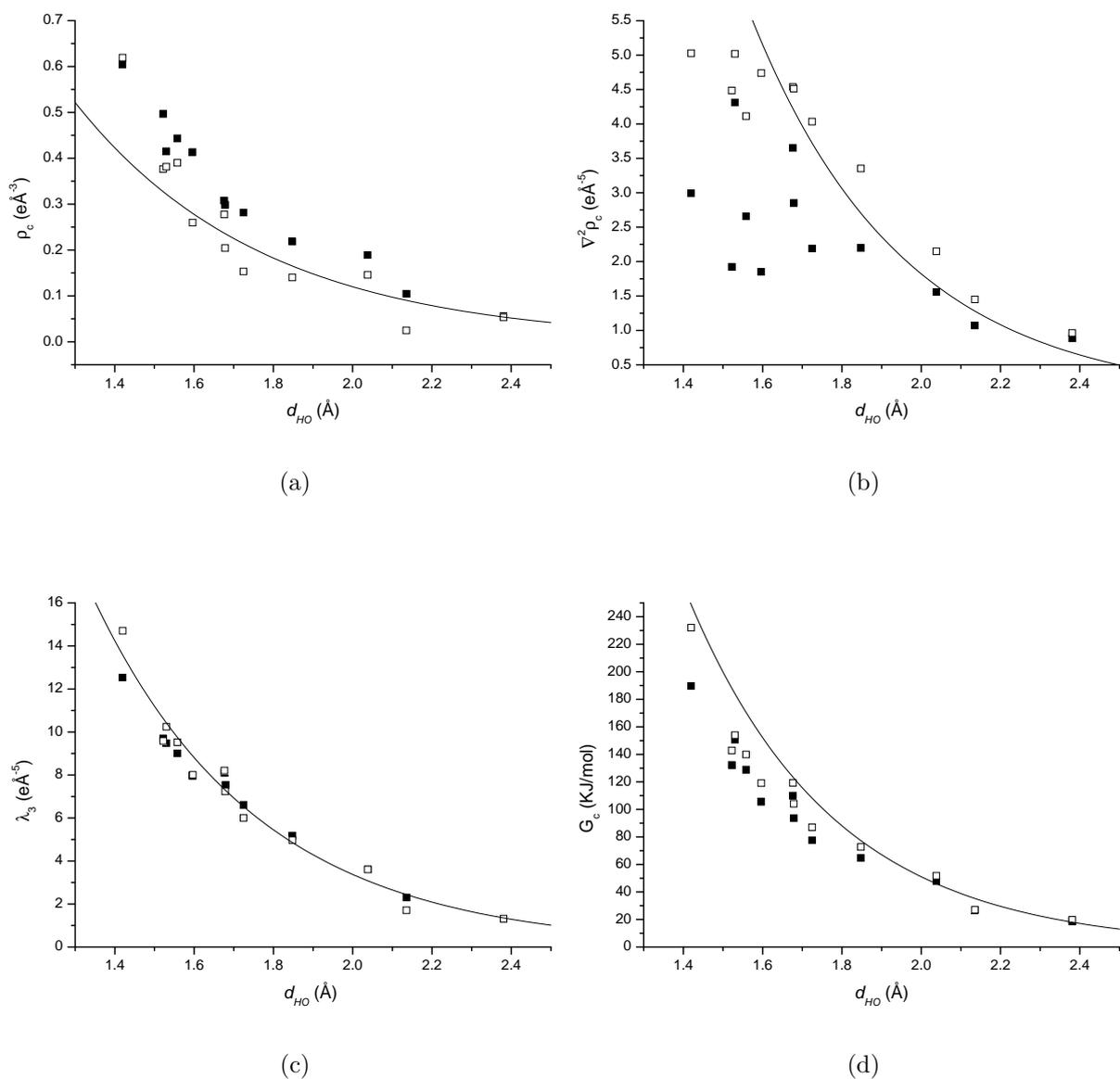


Figura 5.6: Propiedades topológicas de los puntos críticos en función de la distancia H...O para los enlaces de hidrógeno del LHP. (■) corresponde a XCNa y (□) a XCnb. La línea continua es la curva empírica.

Hay que notar cómo para XCna la laplaciana demasiado pequeña se compensa con la densidad demasiado grande para dar una G_c bastante próxima a la correcta al utilizar (3.3).

En el caso de λ_3 los dos afinamientos presentan un acuerdo muy bueno con la curva empírica. El aumento de densidad en el camino de enlace producido por el término cuadrupolar del hidrógeno no afecta por tanto a la curvatura paralela al enlace. El perfil de la densidad en la línea que une ambos átomos presenta, en el entorno del punto crítico, aproximadamente la misma forma a pesar del diferente valor de la densidad. Las diferencias entre XCna y XCnb se encuentran en las curvaturas perpendiculares, que en valor absoluto son más grandes en XCna indicando un decaimiento más rápido de la densidad en la dirección perpendicular al enlace. Este comportamiento se aprecia claramente sobre la densidad electrónica total representada en la Figura 5.5.

Teniendo en cuenta que el modelo XCnb se ajusta mejor a las curvas empíricas, este modelo fue utilizado en el análisis posterior de la densidad electrónica del LHP. El número de parámetros en este afinamiento parece ser el adecuado para conseguir un buen ajuste a los datos experimentales, mientras que en el modelo XCna parece haber un número excesivo de parámetros, por lo que posiblemente los parámetros que definen la densidad alrededor de los hidrógenos no están bien determinados debido a las correlaciones.

5.4. El laplaciano de la densidad electrónica

La comparación entre el laplaciano de la densidad electrónica según el modelo de pseudoátomos o los diferentes cálculos *ab initio* muestra en general un buen acuerdo entre los diferentes modelos. Los tres laplacianos *ab initio* son muy similares entre ellos, mientras que aparecen algunas diferencias significativas al comparar éstos con el laplaciano de pseudoátomos. Tanto el caso *ab initio* como el de pseudoátomos, representados en la Figura 5.7 para el grupo imidazolilo, muestran alrededor de los núcleos una estructura de anillos que refleja la estructura de capas de la corteza electrónica de los átomos. El anillo de radio menor alrededor de las posiciones de carbonos y nitrógenos delimita una región de laplaciano negativo que rodea el núcleo y que corresponde a los dos electrones de la capa más interna. En el exterior de este anillo se extiende una región de laplaciano positivo donde predomina la energía cinética y los electrones no están localizados. El segundo anillo indica el principio de la capa de valencia, donde aparecen mínimos asociados a los pares de electrones involucrados en los enlaces.

Las diferencias entre ambos laplacianos aparecen principalmente en las regiones entre los enlaces y están relacionadas con el tamaño y forma de los mínimos de la capa de valencia. La profundidad de los mínimos de laplaciano es similar en ambos casos, si bien los valores *ab initio* tienden a ser más negativos. En cuanto a la forma, el laplaciano de pseudoátomos presenta un aspecto más esférico, con mínimos más contraídos hacia los núcleos y más largos en la dirección tangencial que en los resultados *ab initio*, donde los mínimos son más alargados en la dirección radial y más estrechos en la tangencial. Debido a este comportamiento, el laplaciano *ab initio* presenta un aspecto más estrellado y menos esférico que en el caso de pseudoátomos.

El laplaciano *ab initio* presenta valores más negativos en los enlaces ya que en este caso los mínimos de los pares electrónicos se extienden a distancias mayores de las posiciones nucleares, por lo que la superposición entre los mínimos de los dos átomos enlazados es mayor. El laplaciano *ab initio* es por tanto claramente negativo en las regiones de enlace mientras que en el caso de pseudoátomos aparecen valores muy próximos a cero en algunas interacciones.

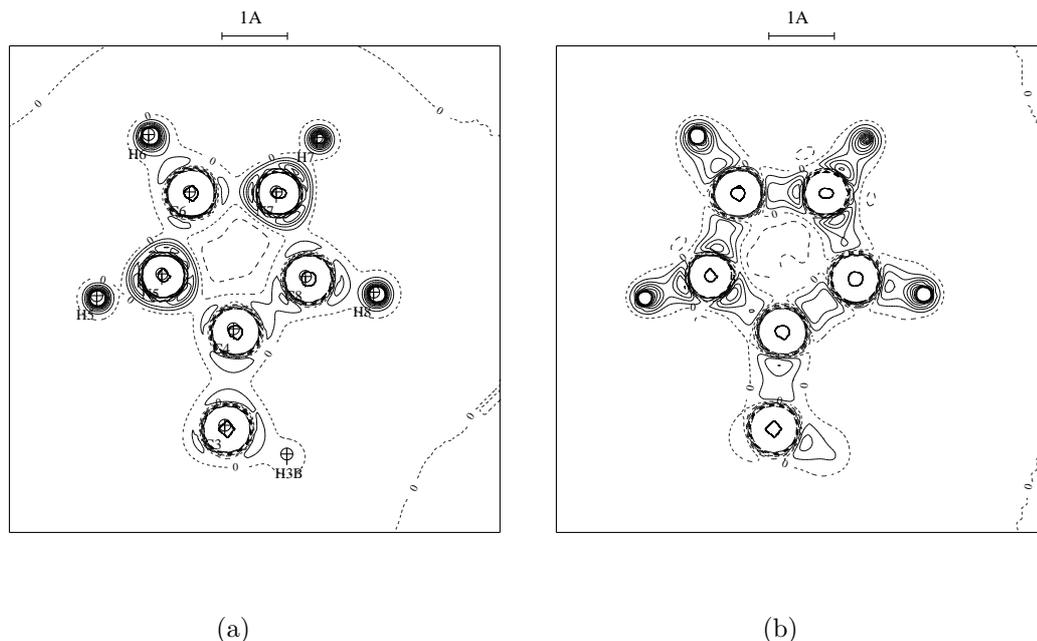


Figura 5.7: Laplaciano en el plano del imidazolilo en la molécula de histidina a partir de la densidad electrónica según los modelos (a) XCnb y (b) AB1. Los contornos están dibujados a intervalos de $10\text{e}\text{\AA}^{-5}$ entre -100 y $100\text{e}\text{\AA}^{-5}$. A diferencia de los mapas de densidad, en este caso las líneas continuas representan valores negativos y las discontinuas positivos. El cero está representado por un contorno punteado.

Las diferencias más notables se producen en los enlaces C–H y N–H donde la superposición de las capas de valencia de ambos átomos es mayor debido a la menor distancia de enlace.

Como los mínimos son más anchos en la dirección tangencial en el laplaciano de pseudoátomos, los átomos C y N están rodeados por una corona de valores negativos en este caso, generando así una única superficie de laplaciano cero que rodea todo el grupo imidazolilo. En el laplaciano *ab initio* esta superficie única no existe ya que los mínimos de los carbonos están separados por regiones de laplaciano positivo.

Las diferencias son más acentuadas en los enlaces C–O, como se puede observar en el laplaciano del grupo carboxilato, representado en la Figura 5.8. La capa de valencia de los oxígenos forma una esfera alrededor del núcleo que, en el laplaciano de pseudoátomos, no presenta mínimos bien definidos para los pares de electrones. En el laplaciano *ab initio* los mínimos son visibles, si bien están muy contraídos hacia los núcleos y son muy anchos en la dirección tangencial.

Debido a la forma esférica de la capa de valencia de los oxígenos, el comportamiento en los enlaces C–O viene dado por las características del mínimo para el par electrónico del carbono. En el laplaciano *ab initio* los mínimos del carbono están separados y entran en contacto con la capa de valencia del oxígeno, por lo que aparece una superficie de laplaciano nulo para cada uno de los enlaces C–O que encierra el oxígeno y la región del enlace. En el laplaciano de pseudoátomos los mínimos del carbono, más contraídos hacia los núcleos que en el caso *ab initio*, no están en contacto con la capa de valencia del oxígeno por lo que aparece una región de laplaciano positivo entre ambos átomos. Como en el modelo de pseudoátomos los mínimos

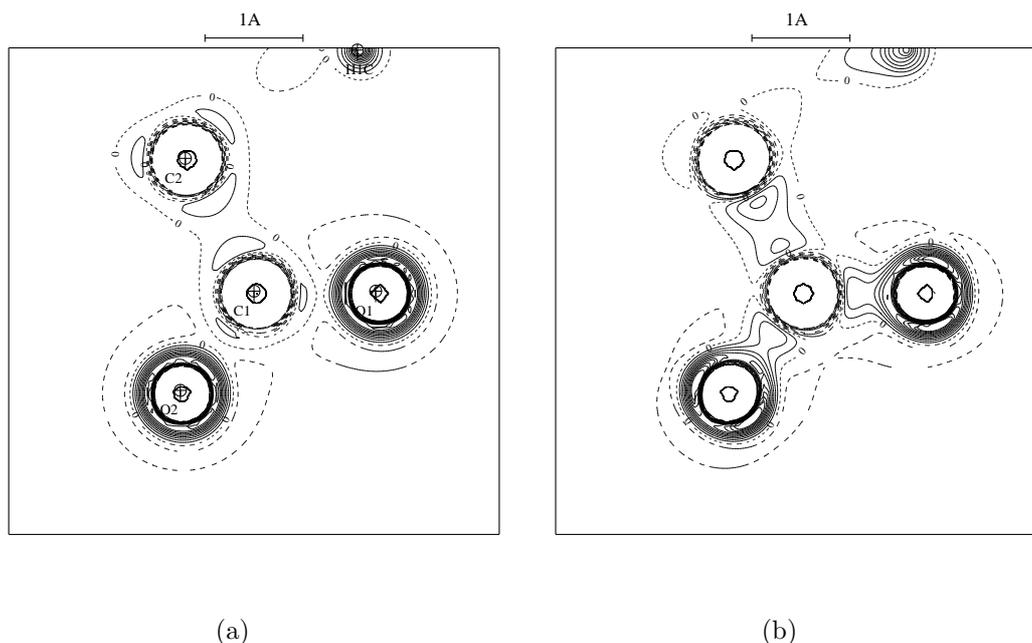


Figura 5.8: Laplaciano en el plano del carboxilato en la molécula de histidina a partir de la densidad electrónica según los modelos (a) XCnb y (b) AB1. Los contornos representados son los mismos que en la Figura 5.7.

del carbono están unidos, aparece en este caso una superficie de laplaciano cero para cada oxígeno y otra para el carbono.

Las diferencias, aunque pequeñas en valor absoluto, son también significativas en los enlaces P–O del fosfato y el ácido fosfórico (Figura 5.9). Alrededor de los núcleos de fósforo aparecen, en el laplaciano *ab initio*, dos regiones de valores negativos correspondientes a las dos capas interiores del átomo. La capa más interior incluye la posición atómica y corresponde al anillo más pequeño mientras que la segunda capa está delimitada por el segundo y tercer anillos. El modelo de pseudoátomos, que en general no ofrece una buena descripción de la densidad electrónica en distancias muy próximas a la posición atómica, no consigue en este caso reproducir adecuadamente la estructura de capas alrededor del fósforo por lo que no se aprecia la capa más interior y el laplaciano es positivo alrededor del núcleo.

Después de la segunda capa en el laplaciano *ab initio* y de la primera en el de pseudoátomos se extiende una zona de valores positivos que marca la separación entre las capas interiores y la capa de valencia. En el caso *ab initio* la capa de valencia está representada por mínimos muy tenues para los pares electrónicos que se unen a la capa de valencia de los oxígenos. De manera análoga a lo que sucede en el carboxilato, aparece una superficie de laplaciana cero para cada uno de los enlaces, aunque el laplaciano en la región de enlace es muy pequeño y los mínimos de los pares electrónicos del fósforo no están diferenciados de la capa de valencia de los oxígenos. Según el laplaciano, la interacción P–O es un enlace covalente muy polarizado, casi iónico o, lo que es lo mismo, una interacción de capas cerradas con un ligero carácter de capas compartidas.

En el modelo de pseudoátomos sin embargo no se observa ninguna traza de los mínimos de pares electrónicos o de la capa de valencia para el fósforo. Alrededor de este átomo el valor

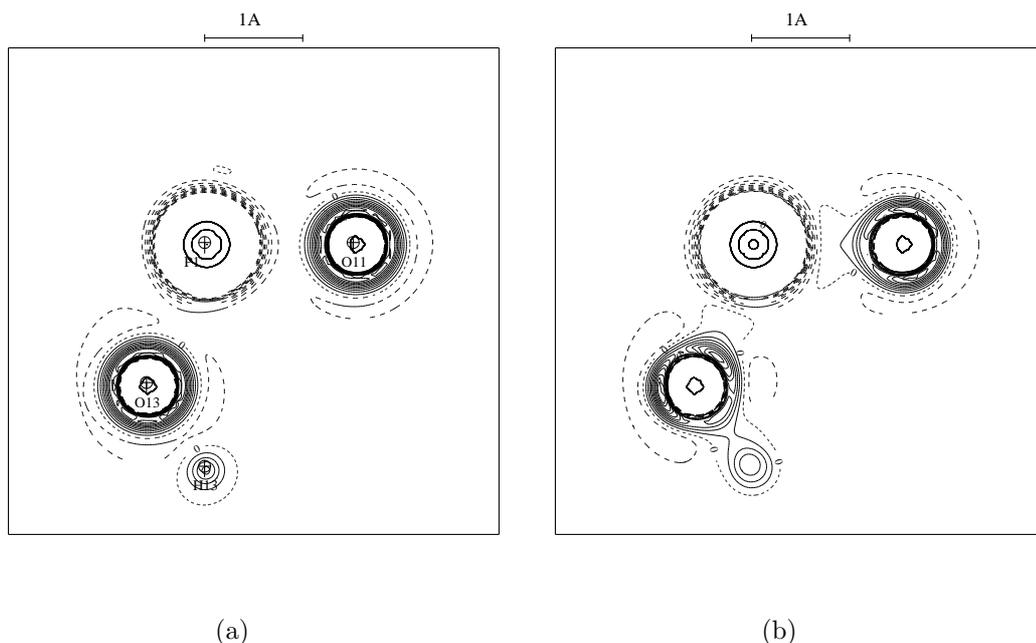


Figura 5.9: Laplaciano en el plano O11–P1–O12 del fosfato a partir de la densidad electrónica según los modelos (a) XCnb y (b) AB1. Los contornos están definidos como en la Figura 5.7.

del laplaciano es siempre positivo más allá de las capas interiores, como si los electrones de la capa de valencia hubieran sido transferidos completamente a los oxígenos. La capa de valencia de los oxígenos es, al igual que en el carboxilato, esférica y sin mínimos de laplaciano visibles, por lo que el laplaciano es principalmente positivo entre los átomos enlazados. Al igual que en el caso *ab initio* hay una superficie de laplaciana cero para cada oxígeno, pero ésta es prácticamente esférica y deja fuera de su volumen la mayor parte de la región de enlace. Según este resultado, la interacción P–O es un enlace iónico puro.

La discrepancia entre el laplaciano *ab initio* y de pseudoátomos parece originada principalmente por el tratamiento de los datos de rayos X, ya que en la densidad electrónica por difracción de rayos X del fosfato de L-arginina hidratado (Espinosa *et al.*, 1996) se observa un comportamiento similar al de los cálculos *ab initio* en el LHP.

5.5. Topología de la densidad en el LHP

5.5.1. Propiedades de los puntos críticos de enlace en el LHP

Para comparar la densidad electrónica del modelo XCnb con las obtenidas mediante métodos *ab initio* se calcularon, en ambos casos, las propiedades topológicas en los puntos críticos de enlace asociados a las interacciones interatómicas en las tres moléculas del LHP. Los puntos críticos en la densidad *ab initio* fueron localizados con el conjunto de programas AIMPAC (Biegler-König *et al.*, 1982; Cheeseman *et al.*, 1992) mientras que para la densidad de pseudoátomos se utilizaron los mismos programas que en el apartado anterior.

La primera diferencia notable que se observa entre las densidades de pseudoátomos y

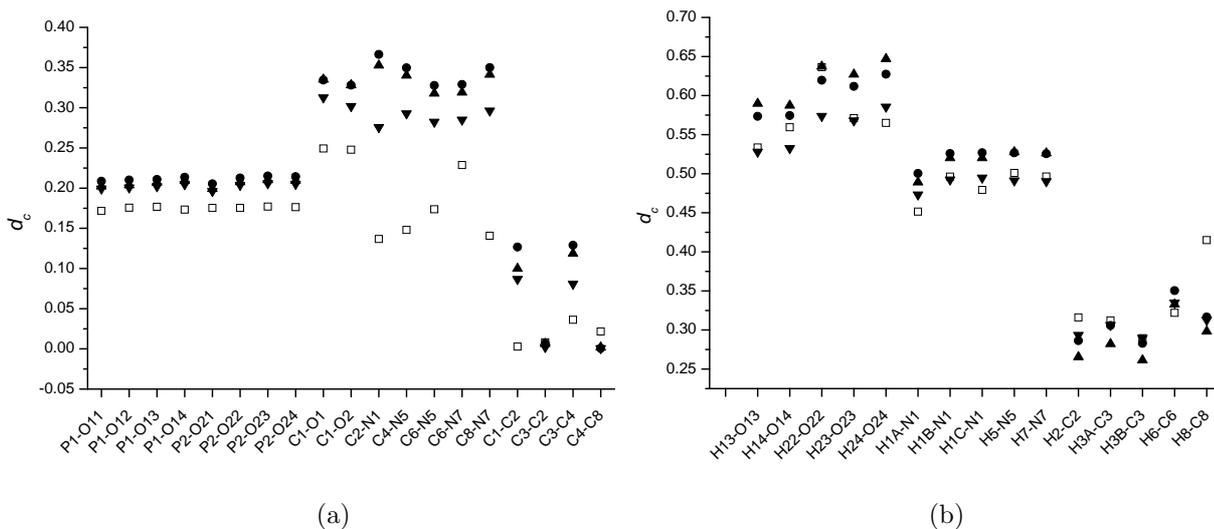


Figura 5.10: d_c para los enlaces intramoleculares en el LHP. En el eje horizontal de las gráficas el primer átomo es X y el segundo Y. Los puntos corresponden al afinamiento XCnb (□) y a los cálculos *ab initio* según AB1 (●), AB2 (▲) y AB3 (▼).

ab initio está en la posición del punto crítico. Para facilitar la comparación se representa la posición relativa del punto crítico respecto a los átomos enlazados mediante el índice d_c , definido para el enlace entre los átomos X e Y como:

$$d_c = \frac{d_X - d_Y}{d_X + d_Y} \quad (5.1)$$

donde d_X y d_Y son las distancias del punto crítico a los átomos enlazados. El punto crítico aparece en general desplazado del centro del enlace hacia el átomo menos electronegativo, por lo que se tomó el átomo más electronegativo como X ya que en este caso $d_X > d_Y$ y d_c es positivo. El índice d_c mide según esta definición el desplazamiento de la posición del punto crítico de enlace desde el centro del enlace hacia el átomo menos electronegativo, pudiendo variar entre cero, cuando el punto crítico se encuentra en el centro del enlace, y la unidad cuando está sobre la posición del núcleo Y. La posición relativa del punto crítico en el enlace viene dada por $0,5(d_c + 1)$. La mitad de la diferencia entre dos valores de d_c para una misma interacción indica la fracción de la distancia de enlace entre ambas posiciones del punto crítico. En los enlaces entre carbonos X e Y se seleccionaron para que d_c fuese positivo. Los índices d_c para todas las interacciones intramoleculares presentes en el LHP están representados en la Figura 5.10.

En las gráficas se aprecia cómo el punto crítico está más cerca del centro del enlace en el caso de pseudoátomos, con discrepancias que pueden llegar, en el caso de las interacciones C–N, a $\Delta d_c = 0,23$, lo que representa un 12% de la distancia de enlace. Este comportamiento ya ha sido observado en otras comparaciones similares entre densidades *ab initio* y de pseudoátomos (Flaig *et al.*, 1998) para las interacciones C–O, C–N y C–C.

En el caso del LHP se observa un comportamiento similar para los enlaces P–O, aunque para este tipo de interacciones hay que notar la poca dispersión de los valores d_c . Las tres

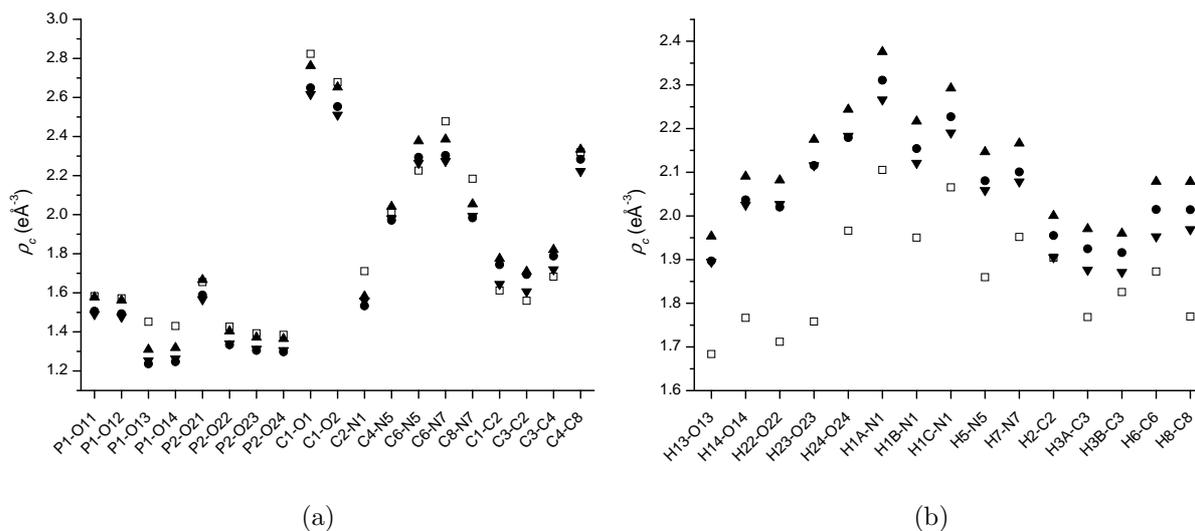


Figura 5.11: Densidad en el punto crítico para las interacciones intramoleculares del LHP. La definición de los símbolos es la misma que en la Figura 5.10.

densidades *ab initio* coinciden en situar el punto crítico desplazado un 10% de la distancia de enlace desde el centro del enlace hacia el fósforo para todas las interacciones de este tipo. En la densidad de pseudoátomos el punto crítico está un 1–2% de la distancia de enlace más cerca del centro que en el caso *ab initio*.

En los enlaces covalentes X–H el punto crítico para el modelo de pseudoátomos se encuentra en el mismo rango de posiciones que en las densidades *ab initio*, observándose un acuerdo sensiblemente mejor entre la densidad de pseudoátomos y la correspondiente al cálculo AB3.

En la densidad de pseudoátomos se observa mejor la relación entre posición del punto crítico y polaridad del enlace. Así, el desplazamiento de la posición del punto crítico hacia el carbono es mayor para los enlaces C–O que para los C–N, mientras que el punto crítico se encuentra prácticamente en el centro del enlace para las interacciones C–C. En la densidad *ab initio* los enlaces C–O y C–N no muestran un comportamiento diferenciado. Además, la posición del punto crítico en algunos enlaces C–C se separa significativamente del centro del enlace. En lo que respecta a los hidrógenos, los enlaces O–H, N–H y C–H muestran un comportamiento claramente diferenciado debido a la diferente polaridad del enlace tanto en el modelo de pseudoátomos como en la densidad *ab initio*.

La densidad para el punto crítico está representada en la Figura 5.11. Para las interacciones entre átomos no hidrógenos el acuerdo entre densidad de pseudoátomos y *ab initio* es excelente para la mayoría de los casos, observándose las mayores diferencias, de alrededor de $0,1 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$, en dos enlaces C–N y en los dos enlaces P–O(H) del fosfato. Los valores de ρ_c para XCnb y AB2 coinciden para todas las interacciones P–O excepto para estas dos. La densidad en los enlaces P–O es más baja que en los enlaces C–X (X=C,N,O), claramente covalentes, lo que es indicativo de un fuerte carácter iónico para este tipo de enlace.

En las interacciones donde interviene el hidrógeno las discrepancias entre el modelo de pseudoátomos y los resultados *ab initio* son mayores. ρ_c es sistemáticamente más pequeña para XCnb, apareciendo los cambios más importantes en los enlaces O–H del fosfato y el ácido

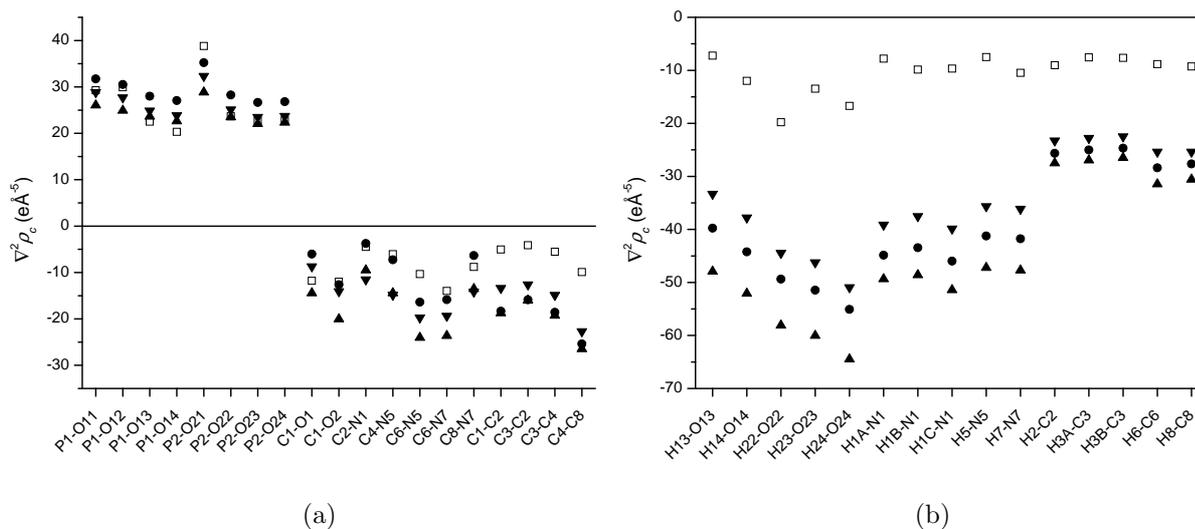


Figura 5.12: Laplaciano en el punto crítico para las interacciones intramoleculares del LHP. La definición de los símbolos es la misma que en la Figura 5.10.

fosfórico, con diferencias que en algunos casos superan los $0,3\text{e}\text{\AA}^{-3}$, lo que representa hasta un 15% de la densidad en el punto crítico. La misma discrepancia se ha observado al comparar la densidad electrónica de la L-alanina a partir de un afinamiento X–X y de cálculos *ab initio* (Gatti *et al.*, 1992), aunque en este caso se observa también un desplazamiento significativo en la posición del punto crítico que no existe en el LHP.

El acuerdo entre ambos tipos de densidad electrónica para los laplacianos en el punto crítico depende del tipo de interacción (Figura 5.12). Así, en el caso de las interacciones P–O los valores de $\nabla^2\rho_c$ obtenidos en XCNb y *ab initio* prácticamente coinciden. En estos casos, la discrepancia entre pseudoátomos y *ab initio* es del mismo orden que la existente entre diferentes métodos *ab initio*. La situación es similar en los enlaces polares C–O y C–N, pero en los enlaces C–C el laplaciano según XCNb es significativamente menor en valor absoluto que los obtenidos en los tres cálculos *ab initio*, con diferencias que pueden ser mayores que el valor del laplaciano según XCNb.

El desacuerdo en el laplaciano de los puntos críticos de enlace para las interacciones C–C está relacionado con las diferencias entre laplaciano *ab initio* y de pseudoátomos reveladas por las Figuras 5.7 y 5.8 ya que en este caso el punto crítico se sitúa aproximadamente en el centro del enlace, donde el desacuerdo entre ambos laplacianos es más fuerte. En las interacciones C–N y C–O por el contrario la posición del punto crítico está desplazada hacia los mínimos de los pares electrónicos del carbono, que tienen aproximadamente la misma profundidad en el caso *ab initio* y de pseudoátomos.

El comportamiento de los enlaces C–O, C–N y C–C contrasta con el observado en otros péptidos al comparar densidades electrónicas obtenidas mediante difracción de rayos X y cálculos *ab initio* (Flaig *et al.*, 2002), donde se observa un buen acuerdo para los enlaces no polares mientras que el laplaciano de pseudoátomos es más grande en valor absoluto en los enlaces polares. Como se aprecia en una comparación entre ambos tipos de laplaciano para el grupo carboxilato de la alanina (Gatti *et al.*, 1992) en estos casos los mínimos para los pares

electrónicos son más profundos en el laplaciano de pseudoátomos, produciéndose el mejor acuerdo entre ambos laplacianos en el centro del enlace.

El excelente acuerdo entre el modelo XCnb y los cálculos *ab initio* para $\nabla^2\rho_c$ en los enlaces P–O es un resultado importante, ya que la densidad por rayos X alrededor de los átomos de la segunda fila de la tabla periódica es muy sensible a las condiciones del afinamiento, por lo que se puede obtener, a partir de un mismo conjunto de factores de estructura, valores muy diferentes de $\nabla^2\rho_c$ para estos enlaces dependiendo de las condiciones del afinamiento (Pérès *et al.*, 1999). El valor positivo del laplaciano coincide además con el observado para las interacciones P–O en otros estudios experimentales de la densidad electrónica (Espinosa *et al.*, 1996; Puig-Molina *et al.*, 1998; Slouf *et al.*, 2002). Este valor positivo de $\nabla^2\rho_c$ en los enlaces P–O, añadido al bajo valor de ρ_c , son propios de una interacción de capas cerradas, lo que indica que, según las propiedades del punto crítico, el carácter iónico prevalece sobre el carácter covalente en este tipo de interacción.

Si bien el punto crítico en los enlaces P–O no está tan alejado del centro del enlace como en otras interacciones, éste se encuentra en el límite de la zona de laplaciano negativo que rodea las capas interiores del fósforo. El punto crítico se encuentra por tanto fuera de la zona central del enlace, donde el laplaciano es positivo según el modelo de pseudoátomos y negativo según la densidad *ab initio*.

El origen de las discrepancias en el laplaciano para los enlaces sin hidrógeno está relacionado con el comportamiento de las curvaturas negativas, que están representadas en la Figura 5.13. En esta Figura se observa, para los enlaces sin hidrógeno, un buen acuerdo para las curvaturas λ_1 y λ_2 entre el modelo XCnb y las densidades *ab initio* para todas las interacciones. Es remarcable el acuerdo entre XCnb y la densidad según AB1 para los enlaces C–O ya que para estas interacciones las diferencias entre los tres modelos *ab initio* son importantes. También es notable el buen acuerdo entre estas dos densidades electrónicas para los enlace P–O.

Las discrepancias en el laplaciano tienen por tanto su origen en el comportamiento de λ_3 que puede ser hasta un 100 % más grande en el caso de pseudoátomos, lo que se debe a la forma más plana de la densidad *ab initio* en la dirección de enlace, tal como puede apreciarse para el enlace C4–C8 en la Figura 5.14(a). En un enlace covalente donde $\nabla^2\rho_c < 0$, un valor de λ_3 más pequeño implica un laplaciano negativo más grande en valor absoluto. La misma discrepancia, aunque en menor medida, se observa para las interacciones C–N mientras que el acuerdo es, en general, excelente, para los enlaces C–O y P–O. Las diferencias entre los valores de λ_3 obtenidos mediante cálculos *ab initio* y difracción de rayos X podrían deberse a que las funciones radiales utilizadas en el desarrollo multipolar son inadecuadas (Volkov *et al.*, 2000). La solución a este problema pasaría entonces por utilizar funciones radiales más complejas, lo que dificulta todavía más la obtención del modelo de pseudoátomos (Volkov y Coppens, 2001). El comportamiento particular del LHP, que muestra discrepancias diferentes a las de otras comparaciones entre densidad electrónica a partir de rayos X y de cálculos *ab initio* podría deberse al tratamiento de los parámetros κ y κ' ya que, a diferencia de la estrategia seguida habitualmente, los parámetros κ' no fueron afinados para el LHP.

En los enlaces donde participan los hidrógenos la diferencia entre los valores $\nabla^2\rho_c$ a partir de pseudoátomos y *ab initio* se debe también a la curvatura a lo largo de la dirección de enlace, que llega a ser hasta dos veces mayor que la curvatura *ab initio* en el modelo XCnb. Debido a este valor alto de λ_3 la laplaciana en los enlaces X–H es más próxima a cero en XCnb. El origen de esta diferencia en la curvatura parece encontrarse en la función radial del hidrógeno ya que, tal como puede apreciarse en la Figura 5.14(b) para el caso N1–H1A, el pico

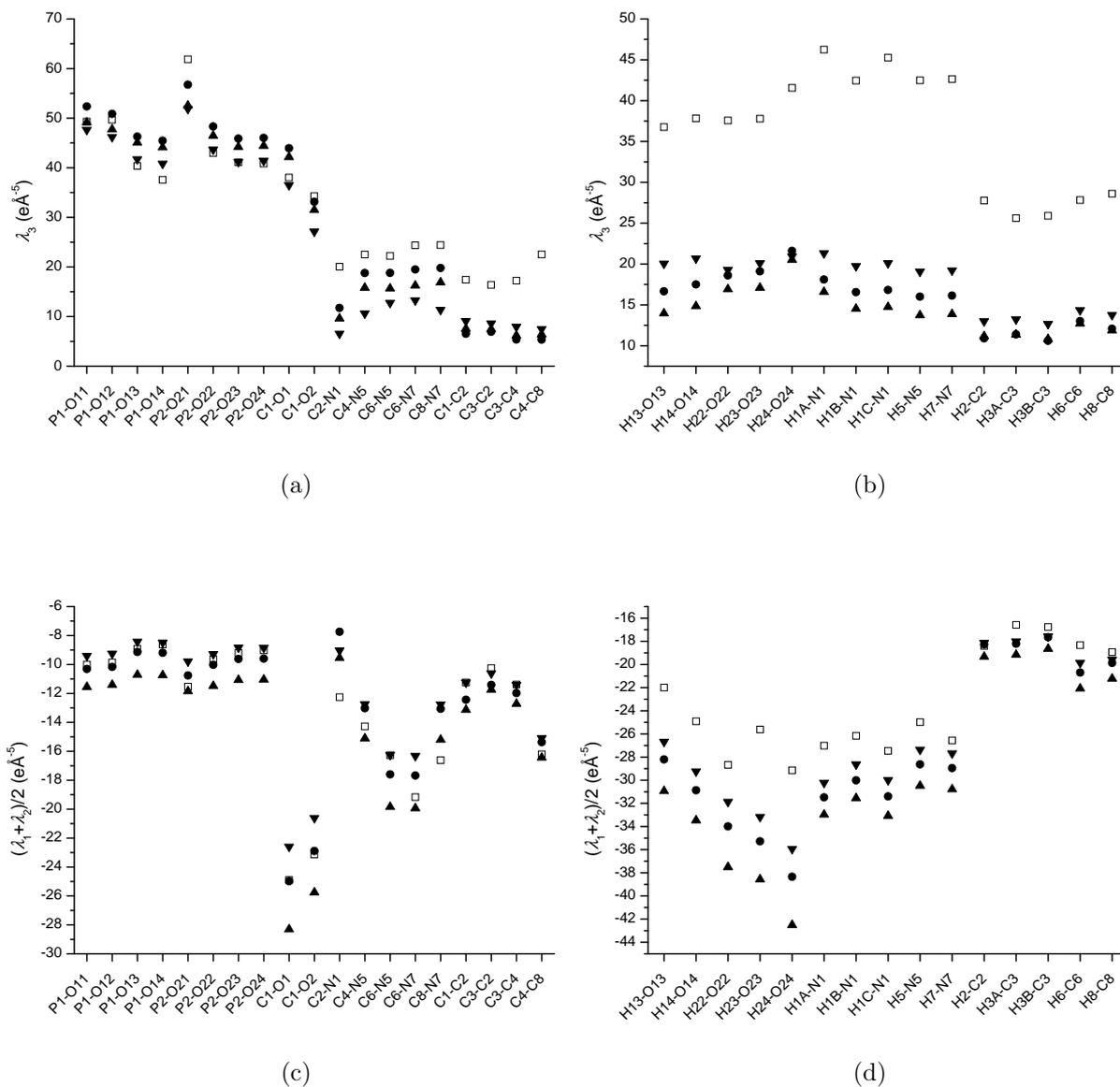


Figura 5.13: Curvaturas en los puntos críticos de enlace para las interacciones intramoleculares del LHP. (a) y (b) corresponden a la curvatura paralela al enlace y (c) y (d) a las dos curvaturas perpendiculares al mismo. La definición de los símbolos es la misma que en la Figura 5.10.

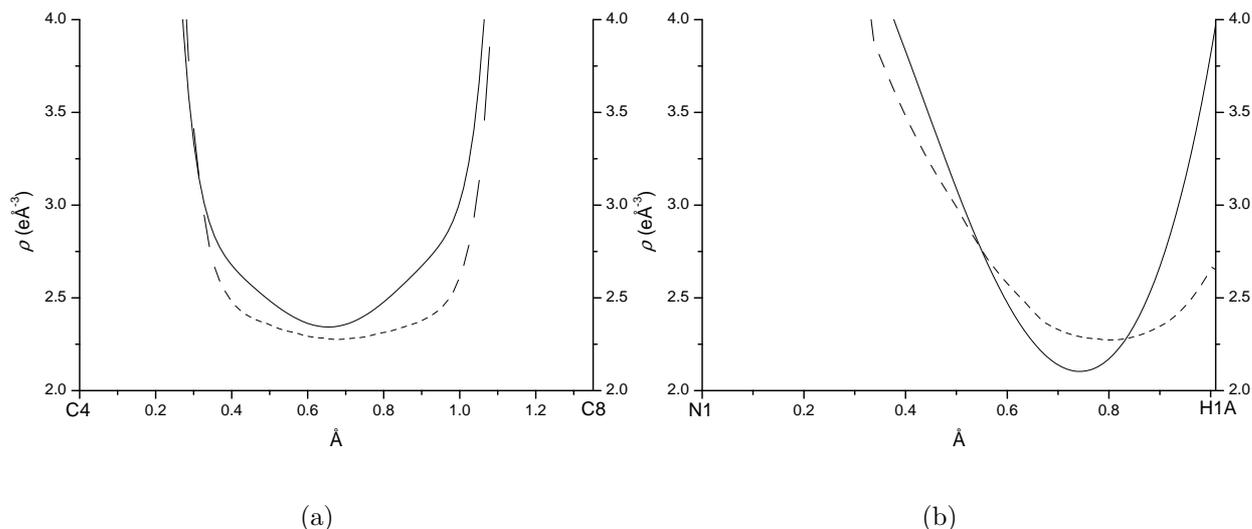


Figura 5.14: Densidad electrónica a lo largo de la línea que une (a) C4–C8 y (b) N1–H1A. La línea continua corresponde a la densidad según el modelo XCnb y la discontinua a la densidad según AB1.

de densidad electrónica en la posición del hidrógeno es más alto en el modelo XCnb que en la densidad *ab initio*.

Las propiedades de los puntos críticos en los enlaces de hidrógeno, obtenidos a partir de la densidad *ab initio* de conjuntos de moléculas mediante el método HF/6-311G**, muestran un excelente acuerdo con el modelo XCnb (Tabla 5.2). Este resultado, también observado en los enlaces de hidrógeno de la L-alanina (Gatti *et al.*, 1992), confirma que la densidad de pseudoátomos ofrece una buena descripción de la densidad electrónica para este tipo de interacción.

Este acuerdo es debido a la similitud de los laplacianos *ab initio* y de pseudoátomos alrededor del oxígeno y el hidrógeno, que en ambos casos presentan una estructura esférica para la capa de valencia. Los picos de los pares electrónicos que están en el origen de las discrepancias entre ambos laplacianos o no aparecen o están contraídos hacia el núcleo por lo que la posición en el punto crítico queda fuera de su zona de influencia.

5.5.2. Comparación con la histidina neutra

En la histidina neutra el hidrógeno H5, enlazado al nitrógeno N5 en el anillo imidazolilo, no está presente. Para analizar el efecto de la protonación de la histidina en este grupo funcional, la topología de los enlaces en el anillo del catión histidina fue comparada con la topología de la densidad electrónica en el mismo anillo para la histidina neutra, obtenida esta última por difracción de rayos X y por cálculos *ab initio* en Coppens *et al.* (1999). La densidad y el laplaciano en el punto crítico así como la elipticidad para los enlaces en este grupo están representados en la Tabla 5.3 para las histidinas protonada y neutra.

La comparación entre las densidades de pseudoátomos de las dos moléculas es complicada, ya que a la protonación se superponen otros efectos que inducen diferencias entre ambas

	d_O	d_H	ρ_c	$\nabla^2\rho_c$	λ_1	λ_2	λ_3
O11...H22	1,060	0,462	0,38	4,49	-2,63	-2,46	9,58
	<i>1,078</i>	<i>0,445</i>	<i>0,42</i>	<i>4,53</i>	<i>-3,13</i>	<i>-3,04</i>	<i>10,51</i>
O11...H24	1,094	0,518	0,26	4,74	-1,80	-1,47	8,01
	<i>1,111</i>	<i>0,486</i>	<i>0,34</i>	<i>4,19</i>	<i>-2,27</i>	<i>-2,22</i>	<i>8,68</i>
O12...H13	0,993	0,399	0,62	5,03	-4,93	-4,75	14,71
	<i>1,021</i>	<i>0,399</i>	<i>0,54</i>	<i>5,25</i>	<i>-4,53</i>	<i>-4,41</i>	<i>14,19</i>
O12...H23	1,077	0,485	0,39	4,12	-2,75	-2,66	9,52
	<i>1,092</i>	<i>0,466</i>	<i>0,40</i>	<i>4,34</i>	<i>-2,75</i>	<i>-2,65</i>	<i>9,86</i>
O21...H7	1,135	0,546	0,20	4,51	-1,43	-1,29	7,23
	<i>1,140</i>	<i>0,540</i>	<i>0,29</i>	<i>3,87</i>	<i>-1,76</i>	<i>-1,71</i>	<i>7,34</i>
O21...H1B	1,167	0,580	0,15	4,03	-1,02	-0,94	6,01
	<i>1,160</i>	<i>0,566</i>	<i>0,26</i>	<i>3,52</i>	<i>-1,54</i>	<i>-1,48</i>	<i>6,55</i>
O1...H5	1,106	0,571	0,28	4,54	-1,88	-1,79	8,21
	<i>1,133</i>	<i>0,543</i>	<i>0,28</i>	<i>3,85</i>	<i>-1,72</i>	<i>-1,71</i>	<i>7,28</i>
O2...H14	1,050	0,481	0,38	5,02	-2,62	-2,60	10,24
	<i>1,075</i>	<i>0,455</i>	<i>0,43</i>	<i>4,69</i>	<i>-3,15</i>	<i>-3,07</i>	<i>10,91</i>
O2...H1C	1,207	0,650	0,14	3,35	-0,81	-0,81	4,97
	<i>1,216</i>	<i>0,632</i>	<i>0,19</i>	<i>2,81</i>	<i>-1,01</i>	<i>-0,99</i>	<i>4,81</i>

Tabla 5.2: Propiedades topológicas de los enlaces de hidrógeno del LHP según AB1 y según el modelo XCnb (en *itálica*). d_O y d_H son las distancias del punto crítico al oxígeno aceptor y al hidrógeno respectivamente.

densidades electrónicas. Además de factores experimentales, como los posibles efectos de extinción y absorción no completamente corregidos, hay que tener en cuenta las diferencias en el procedimiento utilizado en ambos casos. Por ejemplo, para obtener la densidad electrónica de la histidina neutra se ha utilizado el método X-X ya que no se disponía de datos de neutrones, lo que afectará a la densidad en los enlaces C-H y N-H y posiblemente al resto de enlaces en el anillo. Los cálculos *ab initio* ayudan a determinar el efecto de la protonación ya que en este caso el procedimiento seguido para obtener la densidad electrónica es el mismo para ambas moléculas.

Tanto en la histidina protonada como en la neutra el grupo imidazolilo es plano por lo que la hibridación de los átomos es la misma en ambos casos, es decir, en ambos anillos las capas de valencia de los átomos presentan los mismos pares electrónicos. Aparte de la formación del enlace N5-H5, la protonación no puede producir por tanto cambios cualitativos importantes en el grupo imidazolilo que se reflejen en cambios en las propiedades topológicas de los enlaces.

Comparando ambos tipos de densidades para ambas moléculas se aprecia que el efecto de la protonación se concentra en los enlaces N5-C4 y N5-C6, donde se observa una disminución en ρ_c como resultado de la formación del enlace N5-H5. Se observa por tanto cómo parte de los electrones involucrados en los enlaces N5-C4 y N5-C6 se desplazan hacia el nuevo enlace, siendo el cambio algo mayor para N5-C6. Esta transferencia de electrones va acompañada de una reducción en $\nabla^2\rho_c$ y, en los cálculos *ab initio*, por una disminución en la elipticidad de estos enlaces. Este efecto parece indicar una reducción en el orden de enlace para estas dos interacciones, que perderían parte de su carácter de enlace conjugado para aproximarse a enlaces covalentes simples. Las elipticidades según las densidades de pseudoátomos no confirman

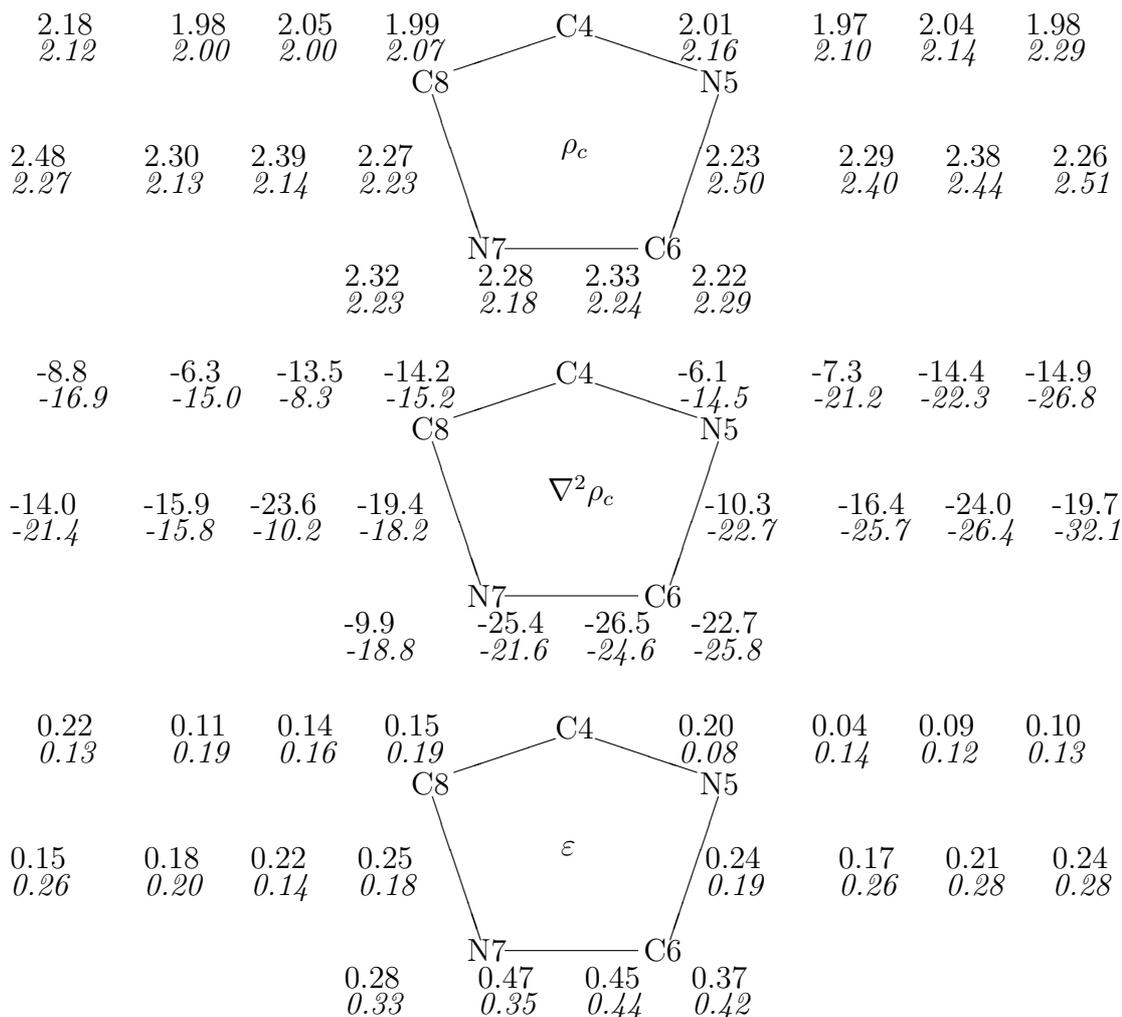


Tabla 5.3: ρ_c , $\nabla^2 \rho_c$ y ϵ de los enlaces covalentes en el anillo de histidina protonada y neutra (en cursiva). La primera cifra corresponde a la densidad obtenida por difracción de rayos X y los otros tres a la densidad *ab initio* mediante los métodos AB1, AB2 y AB3.

sin embargo este comportamiento.

La reducción en el orden de enlace para N5–C4 y N5–C6 debería ir acompañada en principio de un reforzamiento de los enlaces C4–C8 y C6–N7. Este efecto es sin embargo muy pequeño y no se percibe con claridad sobre la topología de los puntos críticos. Así, mientras que para N7–C6 sí que se observa un aumento en la densidad en el punto crítico según el modelo de pseudoátomos y dos de los modelos *ab initio*, tan sólo en las densidades *ab initio* se aprecia un cambio en el laplaciano y en la elipticidad relacionados con un aumento en el orden de enlace. En el enlace C4–C8 las diferentes densidades electrónicas muestran comportamientos dispares.

Según el resultado de esta comparación, el efecto de la protonación es demasiado pequeño para ser apreciado en todas las interacciones del grupo imidazolilo, siendo tan sólo importante alrededor del nitrógeno al que se enlaza el protón. Realizar esta comparación únicamente con las densidades de pseudoátomos o utilizando un único método *ab initio* podría haber condu-

cido a conclusiones erróneas, ya que el comportamiento observado depende fuertemente de la densidad electrónica analizada. Para evitar esto, resulta necesario contrastar las propiedades topológicas a partir de la densidad electrónica obtenida por varios métodos.

5.6. Integración sobre los dominios atómicos

5.6.1. Las cargas atómicas

La división del espacio en dominios atómicos delimitados por superficies de flujo nulo permite definir la carga atómica como el número de electrones contenido en el dominio atómico. Una ventaja de esta definición es que, a diferencia de otros métodos, la integración sobre los dominios atómicos es aplicable tanto a densidades por difracción de rayos X como a los resultados de cálculos *ab initio*, por lo que las cargas así obtenidas son directamente comparables entre ambos tipos de densidad.

Las cargas atómicas fueron calculadas mediante la fórmula (2.49) usando los programas de AIMPAC (Biegler-König *et al.*, 1982; Cheeseman *et al.*, 1992) para las densidades electrónicas *ab initio* y Valokius para la densidad de pseudoátomos. Para apreciar mejor el efecto del entorno cristalino en la carga atómica, la integración se realizó, en el caso de pseudoátomos, para la densidad electrónica de un conjunto de moléculas dispuestas según la geometría del cristal, mientras que en el caso *ab initio* se realizó el cálculo en moléculas individuales. La integración es un cálculo aproximado por lo que es normal observar, tanto en la densidad *ab initio* como multipolar, que la carga obtenida al sumar las cargas atómicas no es exactamente igual a la carga neta del sistema. Al ser mayor el número de electrones involucrados en la suma, esta carga residual es mayor en la densidad multipolar que en la densidad *ab initio* a pesar de que la precisión del cálculo es similar en ambos casos. La carga residual en todo caso es siempre muy pequeña, de como mucho 0,05 e.

El acuerdo entre las cargas obtenidas por los diferentes métodos es excelente, apareciendo tan sólo algunas discrepancias menores (Figura 5.15). Por ejemplo, según los cálculos *ab initio* P1 y P2 tienen aproximadamente la misma carga mientras que en la densidad de pseudoátomos P1 tiene una carga algo menor que P2. También en la densidad *ab initio* los oxígenos en enlaces P–O(H) tienen cargas ligeramente más negativas que los que están en enlaces P=O, diferencia que no se aprecia en el modelo multipolar.

Las dos densidades obtenidas mediante Hartree-Fock presentan prácticamente las mismas cargas para los átomos no hidrógenos, mientras que el cálculo AB3 proporciona cargas ligeramente menos pronunciadas, es decir, los valores de las cargas calculados con este método son más pequeños en valor absoluto. Este último método es el que proporciona un mejor acuerdo con las cargas del modelo XCnb. De los diferentes cálculos *ab initio* realizados, AB3 es también el que produce unas posiciones de punto crítico más próximas a las presentes en el modelo multipolar.

En las densidades calculadas mediante Hartree-Fock la posición del punto crítico está más cerca del átomo menos electronegativo, lo que indica que el volumen de estos átomos es menor para las densidades por Hartree-Fock que para la densidad por un método DFT o para el modelo multipolar. Por otro lado, los átomos más electronegativos tienen un volumen atómico ligeramente más grande en la densidad por Hartree-Fock. Los átomos más electronegativos presentan en general una carga negativa mientras que los menos electronegativos acostumbran a presentar carga neta positiva. Al tener los átomos con carga negativa un volumen más grande

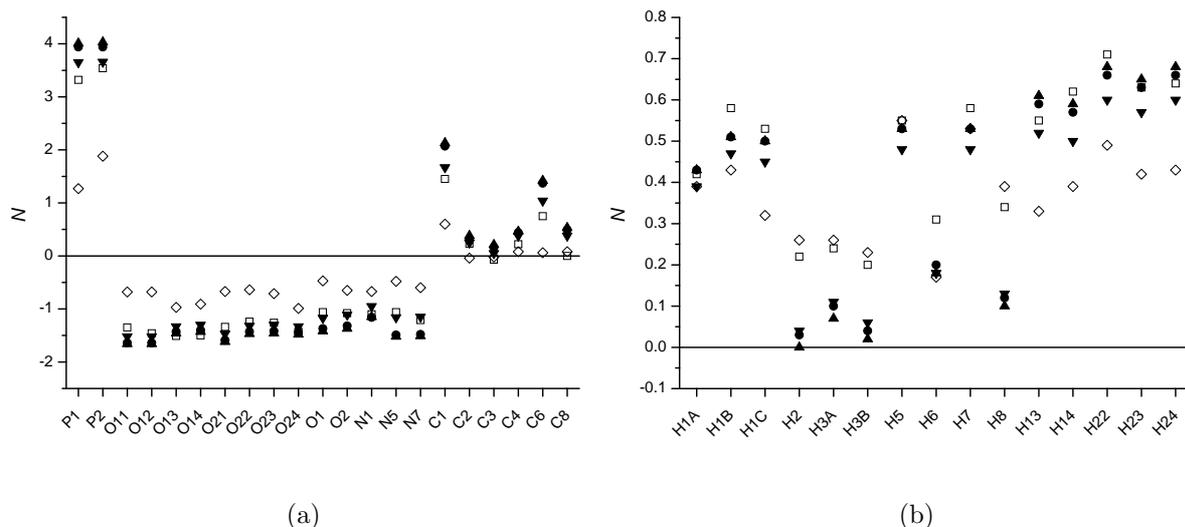


Figura 5.15: Cargas atómicas por integración sobre los volúmenes atómicos a partir de las densidades electrónicas según el modelo XCnb y métodos *ab initio* para los átomos en (a) el fosfato y el ácido fosfórico y (b) la histidina. Los símbolos están definidos según la Figura 5.10 excepto (\diamond), que representa el afinamiento XCh.

en las densidades por Hartree-Fock es de esperar que el número de electrones y por tanto la carga neta negativa sean mayores. En los átomos menos electronegativos un volumen más pequeño implica menos electrones y menos carga negativa que compense la carga del núcleo, por lo que la carga neta de estos átomos es más positiva en el caso Hartree-Fock.

En el caso de los hidrógenos, donde los volúmenes atómicos son similares en las densidades de pseudoátomos y *ab initio*, el acuerdo en las cargas atómicas calculadas a partir de las dos densidades es mejor que en los átomos no hidrógenos. La única diferencia significativa está en las cargas de los hidrógenos en enlaces C–H, que son claramente mayores en la densidad de pseudoátomos a pesar de que no se observan indicios de que existan diferencias significativas en el volumen atómico de estos átomos. Ésto parece relacionado con la mayor concentración de electrones alrededor de los hidrógenos en el modelo de pseudoátomos (Figura 5.14(b)), lo que provoca que en este caso los hidrógenos tengan más carga. El que este efecto no sea apreciable en hidrógenos en enlaces O–H o N–H podría deberse a que, en el LHP, todos estos átomos participan en puentes de hidrógeno, por lo que pierden electrones en favor del oxígeno aceptor.

Las discrepancias observadas entre los modelos Hartree-Fock por un lado y el cálculo DFT por el otro en el caso de los hidrógenos sí que parecen relacionadas con el volumen atómico, ya que se observa una relación entre desplazamiento del punto crítico y cambio en la carga neta similar al que se produce en los no hidrógenos.

Las cargas atómicas según el afinamiento kappa son en general menos pronunciadas que cuando se utiliza la integración sobre los dominios atómicos. El acuerdo sólo es bueno para los carbonos, que son aproximadamente neutros, apareciendo una reducción sistemática de la carga negativa para los átomos N y O. El desacuerdo es especialmente importante para los fósforos, ya que mientras la integración sobre dominios proporciona cargas superiores a +3 e, según el afinamiento kappa la carga no llega a +2 e.

	XCnb	AB1	AB2	AB3	XCK
fosfato	-1,33	-1,00	-1,00	-1,00	-1,31
ácido fosfórico	0,26	0,00	0,00	0,00	0,21
histidina	1,02	1,01	1,01	1,01	1,12
grupo carboxilato	-0,70	-0,62	-0,66	-0,61	-0,52
grupo amonio	0,42	0,28	0,29	0,36	0,47
grupo imidazolilo	0,48	0,71	0,72	0,76	0,48
resto de la histidina	0,82	0,64	0,68	0,51	0,69

Tabla 5.4: Cargas en las moléculas y grupos funcionales del LHP obtenidas a partir de XCnb y XCK para las moléculas en el cristal y por métodos *ab initio* para la molécula aislada.

A pesar de estas diferencias observadas entre densidades *ab initio* y multipolares, existe un buen acuerdo en las cargas moleculares obtenidas a partir de ambos tipos de densidad (Tabla 5.4). Las diferencias observadas pueden además ser interpretadas a partir de las interacciones intermoleculares en el cristal. Así, se observa una importante transferencia de electrones desde el ácido fosfórico hacia el fosfato, lo que puede ser explicado por los roles de donador y aceptor respectivamente de estas moléculas en los enlaces de hidrógeno que las unen.

Cuando se comparan las cargas de los grupos funcionales se observa que para los grupos carboxilato y amonio la carga según XCnb es respectivamente más negativa y más positiva que la carga *ab initio*. Este resultado es coherente con el papel de aceptor y donador de estos dos grupos. Sin embargo, el grupo imidazolilo muestra un comportamiento contrario al esperado, ya que aunque este grupo actúa como donador tiene una carga menos positiva en el modelo XCnb, lo que indica que el anillo contiene más electrones en este caso.

Las cargas moleculares calculadas según el afinamiento XCK son aproximadamente iguales a las obtenidas a partir de la integración sobre los volúmenes atómicos. Esto es debido a que las moléculas están separadas por amplias regiones con densidad electrónica pequeña, por lo que no existen apenas ambigüedades a la hora de asignar una región del espacio a una molécula u otra.

5.6.2. Los momentos dipolares

Los momentos dipolares de átomos y moléculas se obtienen por un procedimiento similar al utilizado para obtener las cargas. El momento dipolar atómico, calculado mediante la integral (2.50) es el momento dipolar respecto a la posición del núcleo. Para calcular el momento dipolar de la molécula hay que sumar los momentos dipolares de los átomos que la forman, todos ellos referidos a un mismo punto de referencia. El momento dipolar atómico respecto a este punto de referencia se calcula aplicando (Reitz *et al.*, 1996):

$$\mathbf{M} = \sum \mathbf{M}_\alpha - Q_\alpha \mathbf{r}_\alpha \quad (5.2)$$

donde \mathbf{M}_α y Q_α son respectivamente el momento dipolar respecto a la posición nuclear y la carga neta del átomo y \mathbf{r}_α es el vector que va de la posición atómica al punto de referencia. Si el sistema es neutro, el momento dipolar total es independiente del punto de referencia, sin embargo en un sistema con carga, como en el caso de los iones del LHP, el momento dipolar depende del punto escogido, que en general se toma como el centro de masas del sistema.

		XCnb	XCnb*	AB1	AB2	AB3
Fosfato	Total	6,30	7,97	4,61	4,09	4,09
	a b	-5,29	-6,14	-3,52	-3,00	-3,12
	⊥ a b	3,43	5,07	2,98	2,78	2,65
Ácido fosfórico	Total	4,03	3,87	2,40	2,80	2,17
	a b	-1,99	-1,04	-0,18	-0,07	-0,12
	⊥ a b	3,51	3,71	2,39	2,80	2,16
Histidina	Total	20,26	17,93	21,13	20,34	18,62
	a b	0,34	0,00	-0,17	-0,10	-0,04
	⊥ a b	20,25	17,93	21,13	20,34	18,62
Celda unidad	Total	-0,955		0,212	1,598	1,388

Tabla 5.5: Momentos dipolares respecto al centro de masas totales y proyectados a lo largo de las direcciones paralela y perpendicular a **b**. El momento fue calculado por integración sobre los dominios atómicos en todos los casos excepto en XCnb*, donde se realizó el cálculo directamente a partir del modelo de pseudoátomos aplicando (5.3).

Además de utilizar la integración sobre volúmenes atómicos, los momentos dipolares para las moléculas en el cristal fueron calculados directamente a partir de los parámetros multipolares utilizando la fórmula (Coppens y Becker, 1992; Coppens, 1993):

$$\mathbf{M} = \frac{4n_1 + 3}{3\zeta} \begin{pmatrix} P_{1+1} \\ P_{1-1} \\ P_{10} \end{pmatrix} \quad (5.3)$$

En esta expresión, n_1 y ζ son los coeficientes de la función radial (2.13) para el término dipolar en el desarrollo multipolar. Este momento dipolar está referido al sistema local del átomo.

Los diferentes momentos dipolares calculados se encuentran representados en la Tabla 5.5 y la Figura 5.16. En general, cuando se comparan momentos dipolares a partir de la densidad electrónica de una molécula en el cristal, obtenida a partir de difracción de rayos X, con el momento dipolar de la molécula en el vacío, calculado a partir de métodos *ab initio*, se obtienen valores diferentes, que corresponden en muchas ocasiones a un aumento del momento dipolar de la molécula en el cristal y que se atribuyen al efecto del campo cristalino sobre la molécula. En el caso del LHP este tipo de comparación indicaría un aumento del momento dipolar para el fosfato y el ácido fosfórico y una disminución para la histidina. Este resultado es similar al observado en el fosfato de 2-a-5-nitropiridina (2A5NPDP) (Puig-Molina *et al.*, 1998), que es un fosfato de características parecidas al LHP, pero opuesto a lo que sucede en la histidina neutra (Coppens *et al.*, 1999), donde se observa que el momento dipolar a partir del modelo multipolar es más grande.

El cálculo de cualquier propiedad a partir de la densidad electrónica implica una partición del espacio, es decir, hay que asignar cada porción de carga a un átomo. Como, en el caso de un cristal formado por moléculas, éstas están separadas por regiones de densidad electrónica baja, se puede suponer que el tipo de partición utilizado para dividir la carga entre las moléculas es poco importante. De hecho esto es lo que sucede con las cargas moleculares, que son prácticamente las mismas según el afinamiento kappa o tras la integración sobre los volúmenes atómicos a pesar de las discrepancias observadas para átomos individuales.

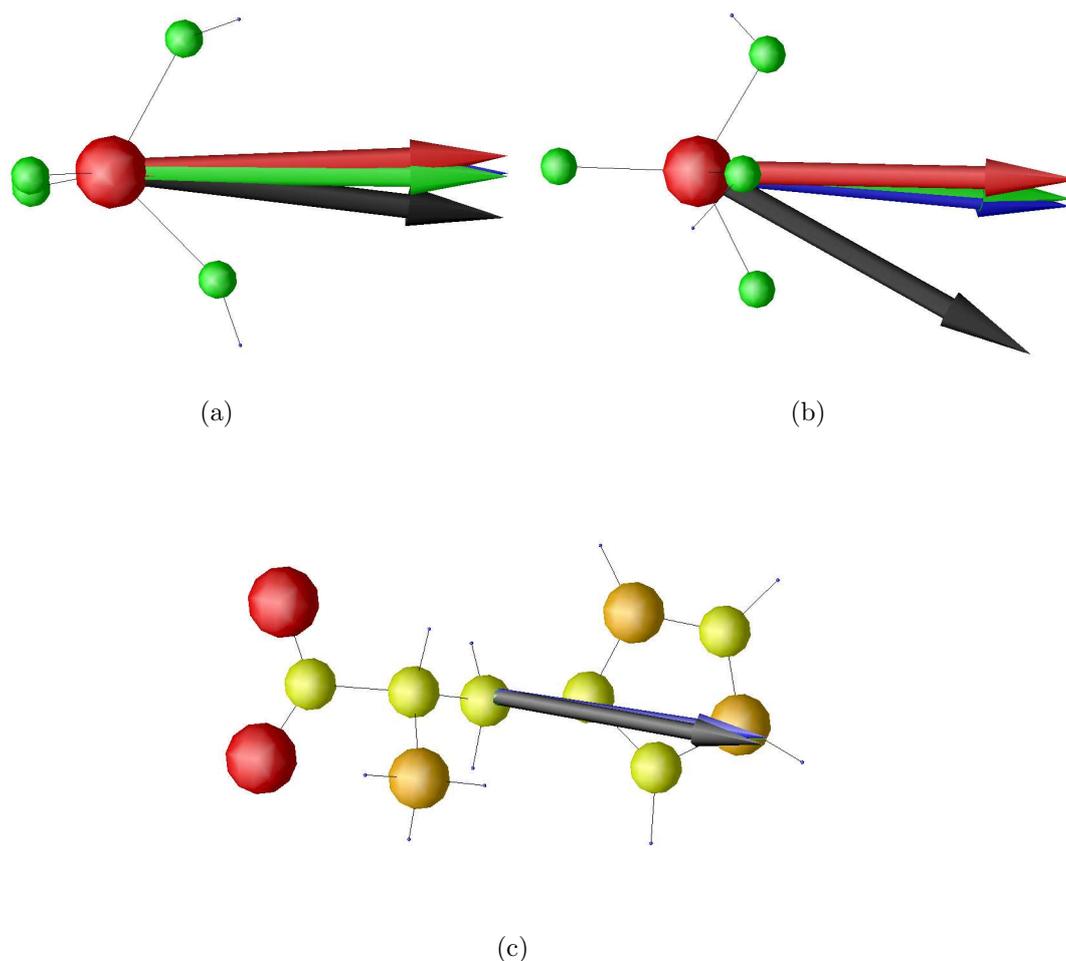


Figura 5.16: Momento dipolar para (a) el fosfato, (b) el ácido fosfórico y (c) la histidina. El vector negro corresponde al momento dipolar calculado a partir de las cargas integradas según el modelo XCnb, el azul a la densidad AB1, el rojo a la AB2 y el verde a la AB3.

El caso del momento dipolar es distinto, ya que una región de densidad de carga pequeña puede tener una contribución importante si está lejos del punto respecto al cual está referido el momento dipolar. Así, el uso de diferentes criterios para asignar las cargas a las moléculas de un compuesto orgánico, el N-(4-nitrofenil)-L-prolinol (NPP) mostró discrepancias según el método de partición que resultaron ser mayores que la diferencia entre densidad multipolar y calculada por métodos *ab initio* (Fkyerat *et al.*, 1996).

El efecto de la partición de la densidad electrónica se añade al posible efecto del campo cristalino sobre el momento dipolar. Aunque el efecto de la partición difícilmente puede dar cuenta del aumento espectacular del momento dipolar cristalino observado en algunos casos, como por ejemplo el 2-metil-4-nitroanilina (MNA) (Howard *et al.*, 1992), sí que puede ser importante cuando se trata de aumentos pequeños del momento dipolar, como es el caso de la histidina neutra o el 2A5NPDP.

En el caso de la histidina en el LHP por ejemplo, el momento dipolar a partir de las cargas integradas es más grande que a partir del cálculo directo sobre los parámetros dipolares y

similar al observado en las densidades *ab initio*. El momento dipolar de esta molécula no parece por tanto afectado por el campo cristalino. En las otras moléculas se observa que el momento dipolar es notablemente más grande en el afinamiento XCnb. Teniendo en cuenta la orientación de las moléculas en el cristal, se observa que este aumento tiene lugar principalmente a lo largo de la dirección \mathbf{b} tanto para el ácido fosfórico como para el fosfato. La existencia de una correlación entre los cambios del momento dipolar y la geometría del cristal indica que este aumento se trata de un efecto del entorno cristalino sobre las moléculas. El aumento es proporcionalmente más grande para el ácido fosfórico, cuya componente del momento dipolar a lo largo de \mathbf{b} es debida principalmente al entorno cristalino.

El momento dipolar de la celda se calcula fácilmente refiriendo los momentos dipolares de las seis moléculas contenidas en la celda a un mismo punto de referencia. Se tomó como punto de referencia el centro de la celda, si bien esta selección es arbitraria ya que la celda tiene carga total cero, por lo que su momento dipolar no depende del punto de referencia. Debido a la simetría de los cristales de LHP, la componente del momento dipolar perpendicular a la dirección \mathbf{b} se compensa entre las diferentes moléculas, por lo que el momento dipolar de la celda es paralelo a \mathbf{b} . El momento dipolar así calculado es muy pequeño, lo que parece indicar que los momentos de las diferentes moléculas se compensan entre ellos.

El momento dipolar de la histidina es prácticamente perpendicular a la dirección \mathbf{b} , por lo que los momentos dipolares de las dos histidinas en la celda del LHP se anulan entre ellos. Esta disposición de los momentos dipolares es en principio desfavorable para que el cristal tenga una susceptibilidad óptica no lineal importante. Si el catión hubiera sido una molécula plana, su contribución a las propiedades ópticas no lineales del material habrían sido nulas (Zyss y Oudar, 1982). En el caso de una molécula sin simetría como la histidina, es difícil predecir qué efecto tendrá esta configuración sobre la respuesta óptica no lineal del cristal, pero es de esperar que sea pequeña debido a la disposición de los momentos dipolares de la histidina.

5.6.3. Efecto de la configuración

La optimización de la geometría molecular permite obtener información sobre el efecto del entorno cristalino en la configuración de la molécula, y en cómo los cambios de configuración pueden afectar a la distribución electrónica dentro de la molécula y al momento dipolar de ésta. La comparación entre la densidad electrónica con la geometría del cristal y con la geometría optimizada debe realizarse teniendo en cuenta que la primera no corresponde a un verdadero mínimo de la energía y la segunda sí (Gatti *et al.*, 1992), lo que puede introducir diferencias entre ambos tipos de densidad. En el caso de la histidina, se analizaron únicamente las cargas de los grupos funcionales y la evolución del momento dipolar en la geometría optimizada de las moléculas neutra y protonada.

La geometría de la histidina es muy diferente en el cristal y en el vacío (Figura 5.17), además de observarse importantes cambios a causa de la protonación. En la geometría optimizada, los grupos amonio e imidazolilo de la molécula protonada se encuentran en extremos opuestos de la molécula debido a la repulsión electrostática ya que ambos grupos tienen carga positiva. En la molécula neutra, donde el grupo imidazolilo no tiene carga y esta repulsión no existe, la configuración es muy diferente, con los grupos carboxilato e imidazolilo situados en posiciones prácticamente opuestas. La geometría en el cristal está más próxima a la configuración de la histidina neutra que a la de la histidina ionizada, como puede apreciarse si se comparan los ángulos de torsión C4-C3-C2-C1 y C4-C3-C2-N1, sobre los que se reflejan las diferencias entre

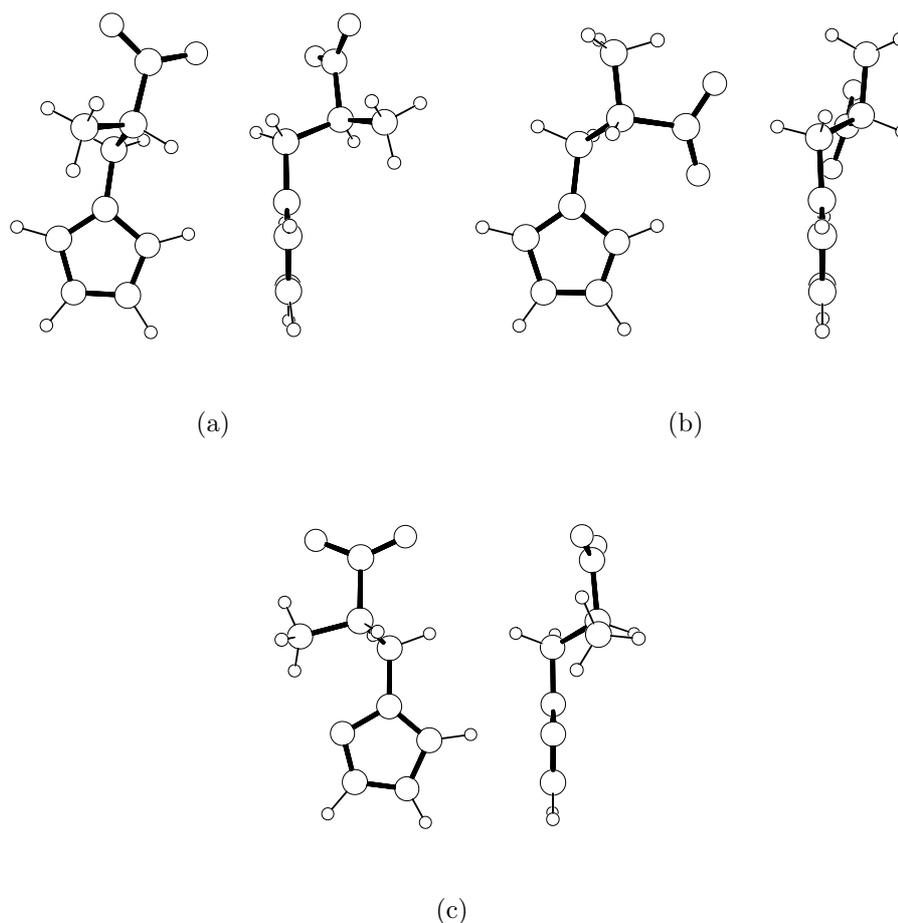


Figura 5.17: Configuración de la histidina (a) en el cristal y protonada, (b) en el vacío y protonada y (c) en el vacío y neutra.

	C4-C3-C2-C1 (°)	C4-C3-C2-N1 (°)
Geometría en el cristal	173.3	-67.6
Geometría optimizada, histidina ionizada	76.8	-165.0
Geometría optimizada, histidina neutra	-177.4	-61.1

Tabla 5.6: Ángulos de torsión C4-C3-C2-C1 y C4-C3-C2-N1 para diferentes configuraciones de la histidina.

las diferentes configuraciones (Tabla 5.6).

La integración sobre los dominios atómicos no muestra variaciones significativas en las cargas de los grupos funcionales debidas a la protonación a excepción, claro está, del grupo imidazolilo (Tabla 5.7). El elevado momento dipolar de la histidina en el cristal (20,34 D según el método HF/6-311G**) es debido a que en cada extremo de la molécula hay un grupo funcional con carga opuesta. Como el grupo imidazolilo no está cargado en la molécula neutra, el momento dipolar en este caso es mucho menor (12,03 D) y presenta una orientación diferente que en la geometría cristalina (Figura 5.18(a)). La histidina protonada en el vacío presenta un momento dipolar todavía más pequeño (9,03 D) ya que hay dos grupos con carga positiva en

	Histidina protonada	Histidina neutra
grupo carboxilato	-0,68	-0,67
grupo amonio	0,42	0,30
grupo imidazolilo	0,81	-0,10
resto de la histidina	0,54	0,49

Tabla 5.7: Carga neta en las diferentes partes de la molécula de histidina con geometría optimizada mediante el método HF/6-311G**.

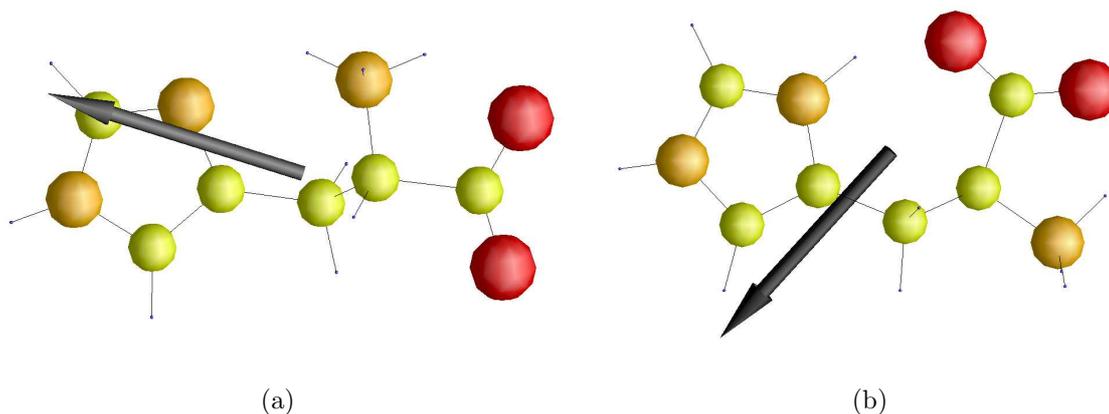


Figura 5.18: Momento dipolar de la molécula de histidina (a) neutra y (b) protonada con geometría optimizada mediante el método HF/6-311G**.

los extremos de la molécula (Figura 5.18(b)).

La posición de los grupos funcionales en el catión histidina parece minimizar el momento dipolar local, al contrario que en la geometría cristalina, donde la configuración parece ser la que maximiza el momento dipolar. El cambio de configuración es por tanto el principal responsable del aumento de momento dipolar de la histidina en el cristal, un comportamiento ya observado en otros cristales orgánicos (Gopalan *et al.*, 2000).

5.7. El potencial electrostático del LHP

Los cálculos de potencial electrostático fueron realizados en moléculas y conjuntos de moléculas en el vacío con la misma configuración que en el cristal. En el cálculo se utilizaron los programas ELECTROS (Ghermani *et al.*, 1992) y Valokius para el potencial electrostático según el modelo de pseudoátomos y GAUSSIAN98 (Frisch *et al.*, 1998) para el potencial a partir de la densidad *ab initio*.

El potencial electrostático fue calculado por separado sobre las tres moléculas que forman el LHP a partir de la densidad de pseudoátomos según el modelo XCnb y de la densidad *ab initio* del cálculo AB1. Los potenciales así calculados no se corresponden con ninguna situación real ya que la molécula no se encuentra en el vacío con la geometría del cristal. Además, según la densidad de pseudoátomos las moléculas individuales pueden contener un número no entero de electrones, lo que no tiene sentido físico. Por último, hay que notar que el potencial en

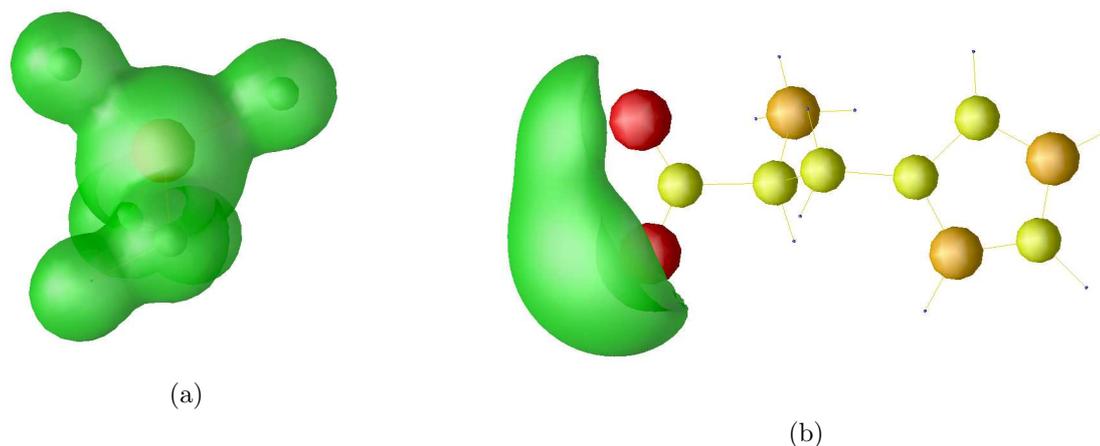


Figura 5.19: Superficie de potencial electrostático nulo para (a) el fosfato, (b) la histidina en el LHP según el modelo XCnb.

el entorno de la molécula, que debe tenerse en cuenta al analizar la interacción entre dos moléculas, es la superposición de los potenciales generados por ambas moléculas. A pesar de estas carencias, este potencial para moléculas pseudoaisladas proporciona una estimación del potencial con el que interaccionan otras moléculas útil cuando no se tiene mayor conocimiento sobre la geometría de la molécula en el medio donde tiene lugar la interacción.

El potencial electrostático para las moléculas pseudoaisladas revela el carácter iónico o polar de las moléculas, lo que se aprecia representando la superficie de potencial cero (Figura 5.19), que separa las regiones con potencial positivo y negativo. El signo del potencial en cada una de las regiones separadas por la superficie de potencial cero puede ser deducido con facilidad a partir del dibujo teniendo en cuenta que los núcleos se encuentran forzosamente en una región de potencial positivo.

En el fosfato, la superficie de potencial cero encierra un volumen que contiene los núcleos, indicando que debido a la carga de esta molécula, el potencial negativo rodea todo el volumen del fosfato. En el catión histidina por el contrario el potencial es positivo en todo el espacio excepto en una pequeña región cercana a los oxígenos del grupo carboxilato. En cuanto al ácido fosfórico, esta molécula es en principio neutra y polar, por lo que se espera que la superficie de potencial cero no sea cerrada como en el caso del fosfato y la histidina, sino que divida el espacio en dos regiones infinitas, una con potencial negativo cerca del oxígeno no protonado y otra con potencial positivo alrededor de los hidrógenos. Sin embargo, el ácido fosfórico en el modelo de pseudoátomos tiene una pequeña carga positiva como resultado de los puentes de hidrógeno con los fosfatos, por lo que el potencial electrostático de esta molécula se comporta como un catión, siendo positivo en todas las direcciones a una distancia lo bastante grande del centro de la molécula. La superficie de potencial cero encierra en este caso un volumen de potencial negativo alrededor del oxígeno no protonado (Figura 5.20(a)). Como la carga positiva es pequeña el volumen con potencial positivo es relativamente grande. El comportamiento de la molécula neutra se observa en el potencial generado por la densidad *ab initio*, donde la superficie de potencial cero no está cerrada (Figura 5.20(b)).

Las tres moléculas presentan regiones nucleófilas reveladas por los mínimos de potencial

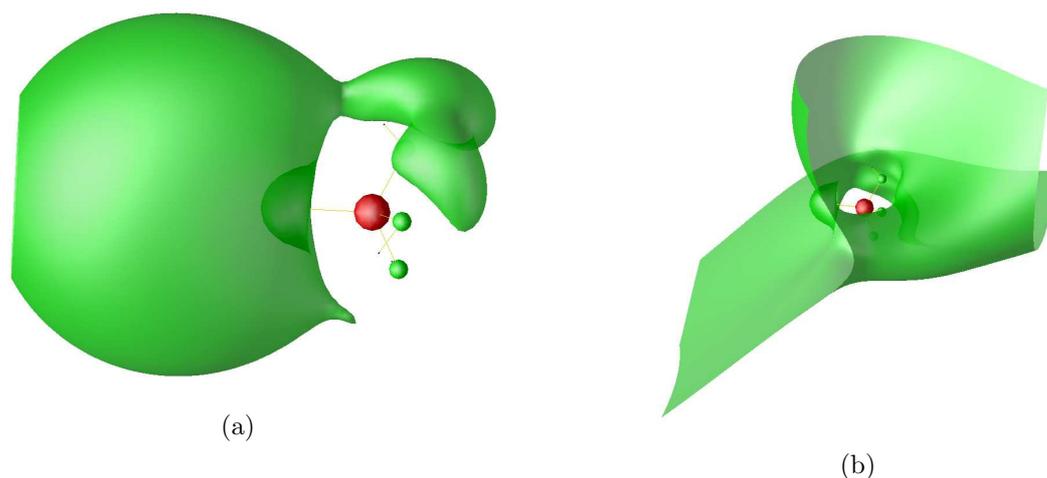


Figura 5.20: Superficie de potencial electrostático nulo para el ácido fosfórico según (a) la densidad del modelo de pseudoátomos XCnb y (b) la densidad *ab initio* AB1.

electrostático. En el fosfato el potencial más negativo se encuentra alrededor de O11 y O12, con un mínimo cerca de O12 de $-0,8 \text{ e}\text{\AA}^{-1}$, valor mucho más grande que los observados para el ácido fosfórico o la histidina debido a la carga negativa de esta molécula. En la histidina la carga positiva hace que el mínimo, cercano a O2, sea de sólo $-0,1 \text{ e}\text{\AA}^{-1}$. En el ácido fosfórico aparece un mínimo cerca de O21 también pequeño, de $-0,2 \text{ e}\text{\AA}^{-1}$. Tanto en la histidina como en el fosfato el mínimo está cerca del oxígeno que presenta un puente de hidrógeno más fuerte, lo que parece relacionado con una mayor acumulación de electrones en este oxígeno a causa de la interacción con el donador.

Las zonas nucleófilas reveladas por los mínimos de potencial también pueden apreciarse representando el potencial sobre una superficie de densidad constante (Figura 5.21). Siguiendo las recomendaciones de Craven y Stewart (1990) se ha representado el potencial sobre una superficie de isodensidad con un valor del orden de $0,01 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$, con lo que la práctica totalidad de los electrones de la molécula están dentro del volumen cerrado por la superficie. Sobre la superficie, las zonas de potencial más bajo, que se encuentran cerca de las regiones nucleófilas de la molécula, indican dónde es más viable un ataque electrófilo. Análogamente, las regiones electrófilas de la molécula corresponden a las zonas de la superficie donde el potencial es más alto y un ataque nucleófilo es posible.

En los tres casos se aprecian claramente las zonas nucleófilas alrededor de los oxígenos, identificadas por valores bajos del potencial, y las zonas electrófilas cerca de los hidrógenos con valores altos del potencial. En el fosfato y el ácido fosfórico existe una fuerte transferencia de carga desde el fósforo central a los oxígenos, donde hay un exceso de electrones. Como el fósforo está en el centro y los oxígenos en el exterior, prácticamente todo el perímetro de la molécula es nucleófilo, especialmente en los oxígenos que no tienen un hidrógeno enlazado. Las únicas zonas electrófilas donde puede producirse un ataque nucleófilo son pequeñas y están concentradas en los hidrógenos. Esto no sucede en la histidina, donde las zonas electrófilas y nucleófilas están separadas por amplias regiones donde el potencial toma valores intermedios. En esta molécula existe una única zona nucleófila grande y bien localizada alrededor del carboxilato, mientras que se detectan varias zonas electrófilas pequeñas repartidas por los

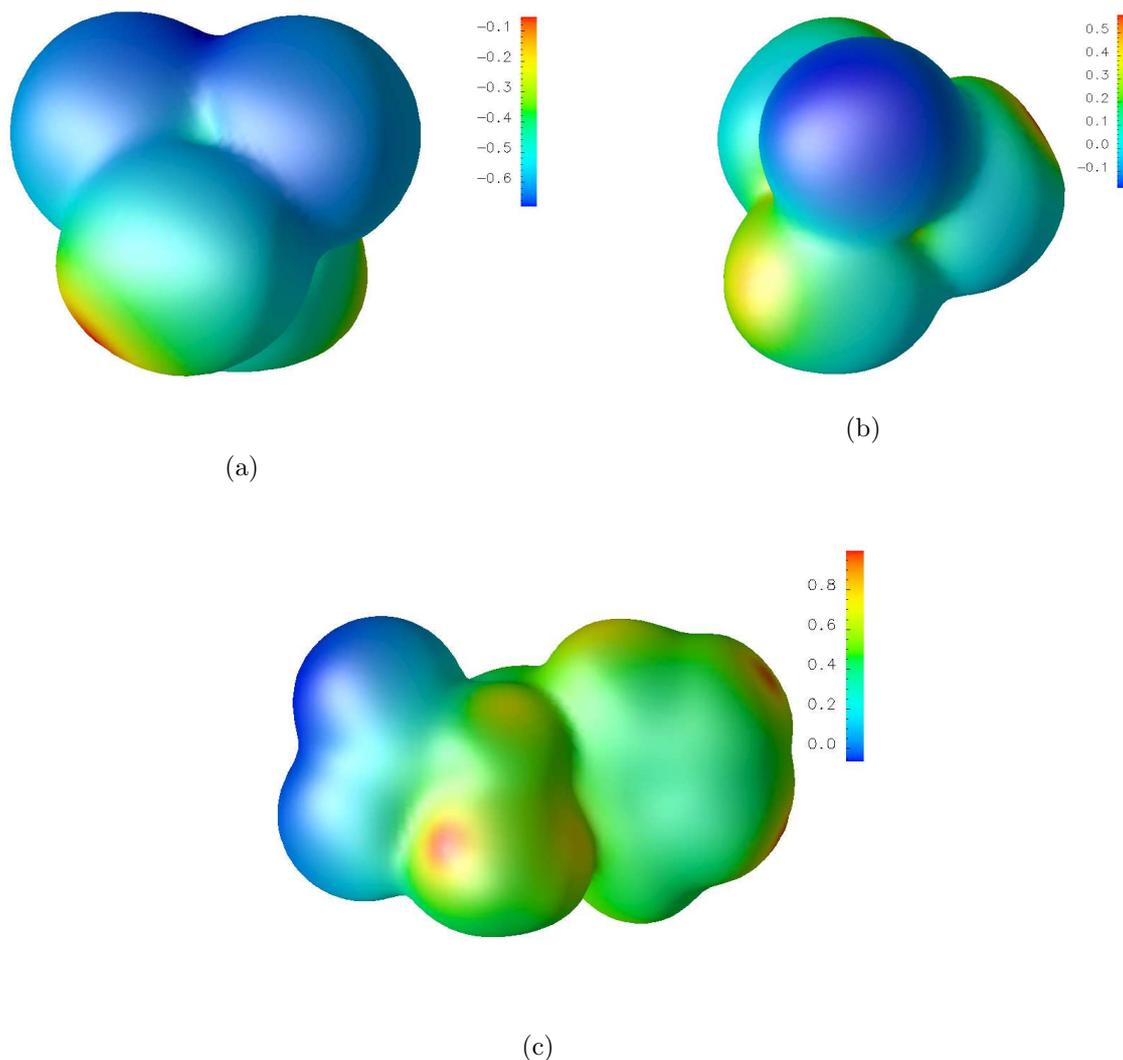


Figura 5.21: Superficie de densidad constante con $\rho(\mathbf{r}) = 0,01 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ sobre la que se ha representado el potencial electrostático para (a) el fosfato, (b) el ácido fosfórico y (c) la histidina según el modelo de pseudoátomos XCnb.

hidrógenos de los grupos amonio y imidazolilo.

El potencial generado a partir de la densidad *ab initio* presenta cualitativamente las mismas características que el potencial a partir de la densidad según el modelo de pseudoátomos. En comparaciones análogas realizadas con otros compuestos (Destro *et al.*, 1989; Flaig *et al.*, 1998) se observa que el potencial a partir del modelo de pseudoátomos es más difuso que el *ab initio*, es decir, que las características del potencial están más acentuadas en el caso *ab initio* mientras en el modelo de pseudoátomos el potencial tiende a tomar valores más pequeños en valor absoluto. En el LHP se observan desviaciones de este esquema que parecen relacionadas con el efecto del entorno cristalino (Figura 5.22).

En el fosfato se observa cómo el potencial es significativamente más negativo alrededor de los oxígenos en el modelo de pseudoátomos, siendo el mínimo en este caso $0,2 \text{ e}\text{\AA}^{-1}$ más grande que en la densidad AB1, donde el mínimo es de sólo $-0,6 \text{ e}\text{\AA}^{-1}$. El que el potencial sea

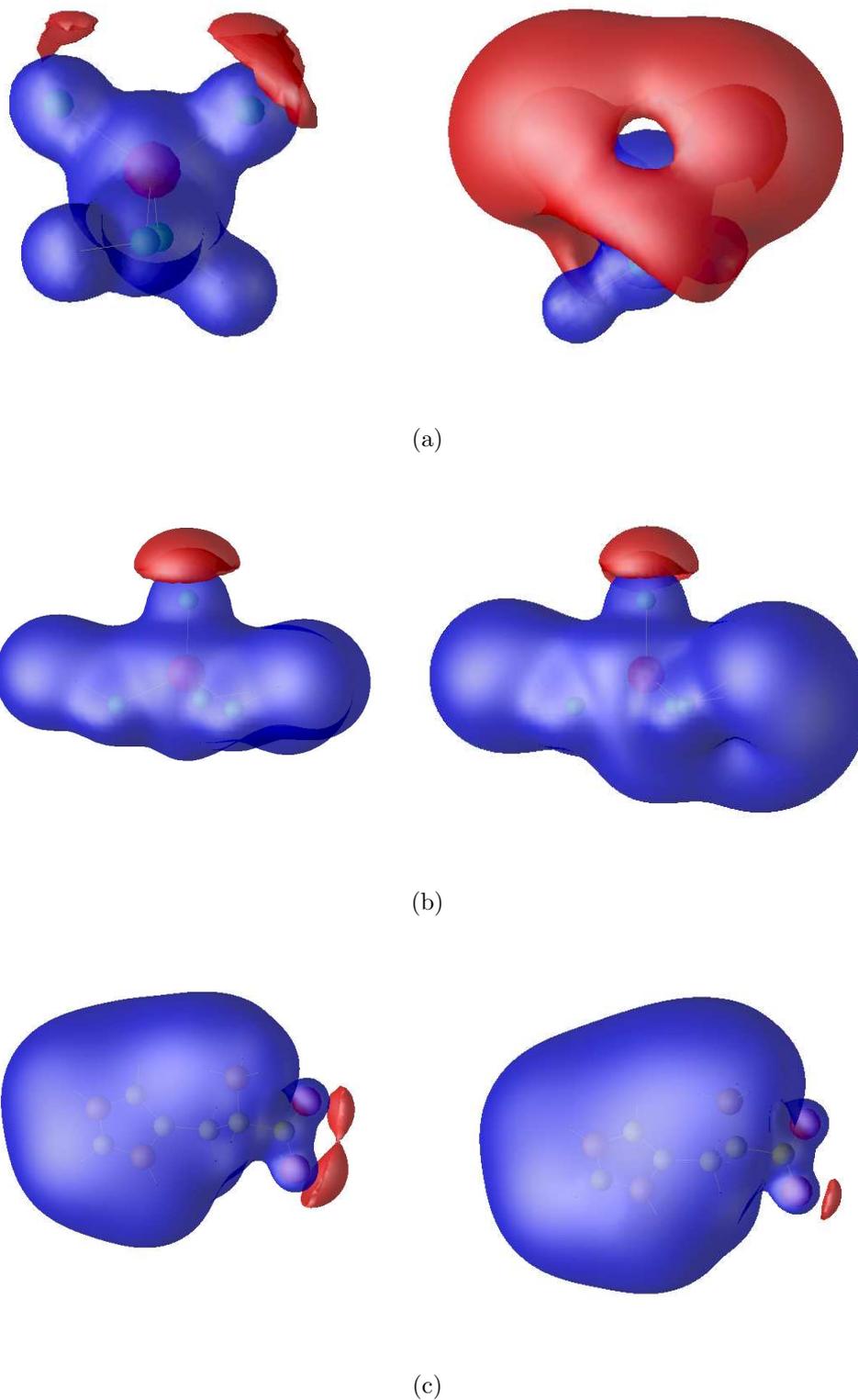


Figura 5.22: Superficies de potencial electrostático constante alrededor de las moléculas de LHP según la densidad (izda.) del cálculo AB1 y (drcha.) del modelo XCnb. Las moléculas representadas son (a) fosfato, (b) ácido fosfórico y (c) histidina. Para cada molécula se ha representado una isosuperficie con potencial negativo en rojo y otra de potencial positivo en azul. Los valores del potencial son: (a) $-0,6$ y $0,1$, (b) $-0,2$ y $0,1$ y (c) $-0,1$ y $0,3 \text{ e}\text{\AA}^{-1}$.

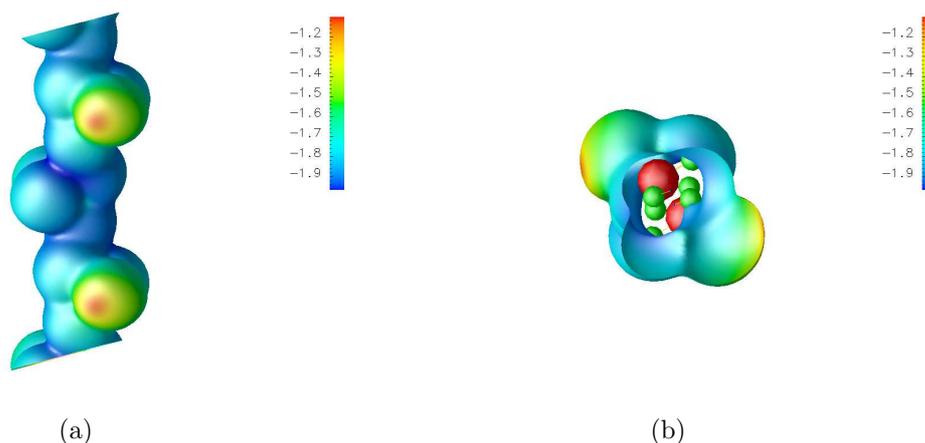


Figura 5.23: Superficie de densidad constante con $\rho(\mathbf{r}) = 0,01 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ sobre la que se ha representado el potencial electrostático para un fragmento de una de las cadenas de fosfatos del LHP formado por 9 fosfatos según una vista (a) paralela a la dirección \mathbf{b} , que corresponde a la vertical en el dibujo, y (b) perpendicular a la dirección \mathbf{b} .

más negativo se debe a que esta molécula tiene más carga negativa en la densidad multipolar debido al papel principalmente aceptor del fosfato en las interacciones intermoleculares dentro del cristal. Esta carga se concentra alrededor de O11 y O12, los dos aceptores principales, por lo que la disminución del potencial es más fuerte alrededor de estos dos átomos.

En las otras dos moléculas el tamaño del mínimo de potencial es similar, si bien se observan diferencias significativas en la forma como el potencial positivo decae con la distancia a la molécula. En ambos casos el potencial decae más lentamente en la densidad de pseudoátomos, por lo que la isosuperficie positiva en la Figura 5.22 aparece más lejos en este caso. En el ácido fosfórico este comportamiento puede relacionarse nuevamente con la pequeña carga positiva que adquiere esta molécula por actuar principalmente de donador en los puentes de hidrógeno dentro del cristal. En la histidina, donde no se produce un cambio significativo en la cantidad de carga de la molécula, el decaimiento más lento del potencial positivo alrededor de los grupos amonio e imidazolilo parece relacionado con el papel de donador de estos grupos, donde existe un déficit de electrones que provoca un potencial positivo más fuerte en la densidad de pseudoátomos.

En los cristales de LHP, los fosfatos se disponen formando columnas unidas por puentes de hidrógeno muy fuertes a las que se unen el resto de moléculas por interacciones de puente de hidrógeno. Representando el potencial en un fragmento de una de estas columnas se observan las zonas electrófilas y nucleófilas con las que interaccionan el ácido fosfórico y la histidina (Figura 5.23). Lejos de los núcleos el potencial varía poco alrededor de la cadena por lo que su valor es muy uniforme sobre la superficie de isodensidad representada. Sobre este potencial uniforme destacan las zonas electrófilas cerca del hidrógeno H14, en rojo sobre la superficie, indicando el punto donde los grupos carboxilato de la histidina se unen a la cadena de fosfatos. La zona nucleófila abarca todo el resto de la cadena, es decir, los entornos de los átomos O11 y O12, a los que se unen las moléculas de ácido fosfórico, y O13, que actúa como aceptor en una interacción con el grupo amonio de la histidina.

Los ácidos fosfóricos se unen a los fosfatos formando láminas con carga negativa a las que

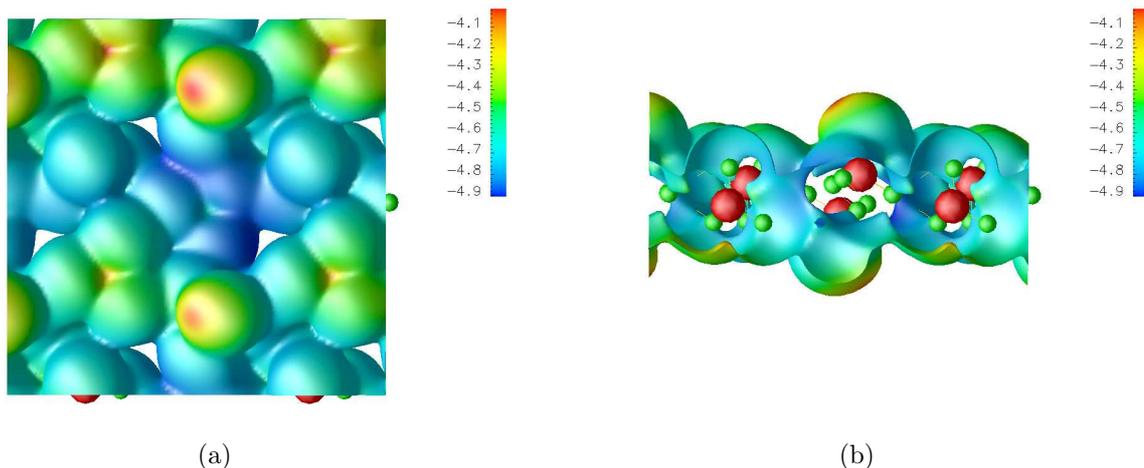


Figura 5.24: Superficie de densidad constante con $\rho(\mathbf{r}) = 0,01 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ sobre la que se ha representado el potencial electrostático para un fragmento de una de las láminas $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ del LHP. El fragmento calculado está formado por 36 fosfatos y 36 moléculas de ácido fosfórico. (a) y (b) corresponden a las mismas orientaciones que en la Figura 5.23.

se unen las histidinas. Representando el potencial generado por una de estas láminas (Figura 5.24) se observa cómo las regiones nucleófilas y electrófilas forman bandas perpendiculares a las columnas de fosfato. En las bandas electrófilas los átomos O14 y H14 sobresalen de la lámina formando puntos susceptibles de ataque nucleófilo donde se produce la interacción con los carboxilatos de las histidinas. Estos puntos favorables a un ataque nucleófilo están separados por zonas donde el potencial toma valores intermedios y que corresponden a las proximidades de los tres oxígenos O(H) del ácido fosfórico. En las bandas nucleófilas sobresalen los átomos O21 del ácido fosfórico, que forman el principal punto favorable a un ataque electrófilo de la lámina. Con este átomo interaccionan los grupos amonio y imidazolilo de la histidina. Entre los átomos O21 se extiende una región claramente nucleófila de difícil acceso ya que está rodeada por los átomos O21 y O14, que sobresalen más hacia el exterior de la lámina. Aun así, los grupos amonio de la histidina interaccionan también con uno de los átomos que están en esta región.

En los cristales de LHP las moléculas de histidina están entre dos láminas de $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$, disponiéndose paralelamente a las bandas de diferente reactividad, que en el cristal son perpendiculares a la dirección **b**. Cada histidina se une a una de las bandas electrófilas de una de las láminas mediante un enlace de hidrógeno $\text{O} \cdots \text{O}$ y a una banda nucleófila de la otra lámina a través de dos enlaces $\text{N} \cdots \text{O}$. Esta estructura de bandas electrófilas y nucleófilas en las láminas de $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ parece por tanto relacionada con la disposición de los momentos dipolares de la histidina, poco favorable para obtener una susceptibilidad óptica no lineal elevada.

5.8. La función de localización electrónica

La función de localización electrónica ($\eta(\mathbf{r})$) es una herramienta utilizada frecuentemente para analizar las interacciones interatómicas ya que muestra comportamientos cualitativa-

te diferentes dependiendo del tipo de interacción. Los cálculos de la función de localización electrónica se realizaron sobre la función de onda *ab initio* obtenida por el método HF/6-311G** y utilizando el conjunto de programas TopMoD (Noury *et al.*, 1997).

5.8.1. Los enlaces P–O

El carácter iónico o covalente de un enlace se identifica, con la función de localización electrónica ($\eta(\mathbf{r})$), por el comportamiento de los dominios de localización (Savin *et al.*, 1997). Un dominio de localización se define como el volumen cerrado por una isosuperficie $\eta(\mathbf{r}) = f$, donde f es una constante que varía entre 0 y 1. Cuando $f \approx 0$ aparece un único dominio de localización que engloba toda la molécula. A medida que f crece este dominio se divide en dominios más pequeños, que a su vez se dividen en otros dominios de localización a valores de f más altos. Un dominio de localización existe por tanto en un rango de valores f_{min} y f_{max} , correspondiendo f_{min} al valor de f en el que el dominio se forma a partir de la división de un dominio mayor, y f_{max} al valor de la constante donde el dominio desaparece al dividirse en dominios más pequeños.

En un enlace, existe, en un cierto rango de valores de f , un único dominio de localización que engloba las capas de valencia de los dos átomos enlazados. Cuando $f = f_{max}$ este dominio se bifurca en dos dominios de localización, cada uno de los cuales rodea el núcleo de uno de los dos átomos. En un enlace iónico ya no se producen más bifurcaciones de los dominios en la región del enlace, mientras que en el caso de un enlace covalente uno de estos dos dominios se bifurca a su vez en dos dominios de localización, uno que rodea el núcleo atómico y otro, no asociado a ningún átomo, situado en la región del enlace.

La posición y forma de este dominio de localización están en principio relacionados con el grado de covalencia de la interacción. En un enlace covalente puro el dominio asociado al enlace se encuentra exactamente entre ambos átomos y su forma es simétrica respecto a un plano perpendicular al enlace. Contra más alto es el f_{min} del dominio de enlace y más se encuentra desplazado éste hacia uno de los átomos más fuerte es el carácter iónico de la interacción.

El caso de los enlaces P–O, representado en la Figura 5.25, muestra el comportamiento propio de los enlaces covalentes aunque el carácter iónico es notable. Tanto para el fósforo como para el ácido fosfórico los dominios de localización con $f = 0,5$ comprenden, además de un dominio aproximadamente esférico para las capas interiores de cada uno de los cinco átomos no hidrógenos, cuatro dominios correspondientes a las capas de valencia de los oxígenos. El comportamiento de estos dominios depende de si el oxígeno tiene un hidrógeno enlazado o no. En este último caso se produce una bifurcación para $f \approx 0,8$, formándose un dominio para los pares libres y otro para el enlace, situado este último entre el oxígeno y el fósforo.

En los enlaces P–O(H) se produce una bifurcación que divide el dominio de la capa de valencia en dos. Uno de los dominios contiene el hidrógeno así como la región del enlace O–H mientras que el otro comprende el resto de pares electrónicos. Este último dominio forma una corona alrededor del hidrógeno principal que recorre la región de los pares libres y del enlace P–O y se divide a su vez para $f \approx 0,85$ en dos dominios análogos a los de los enlaces P=O, es decir, uno para los pares libres y otro para el enlace.

Tanto en los enlaces P=O como P–O(H) aparece un dominio de localización asociado al enlace, lo que indica que la interacción es covalente. Por otro lado el dominio de enlace tiene un f_{min} alto y la región del enlace queda incluida en el dominio de la capa de valencia del oxígeno en los valores intermedios de f , antes de la formación del dominio de enlace, lo que

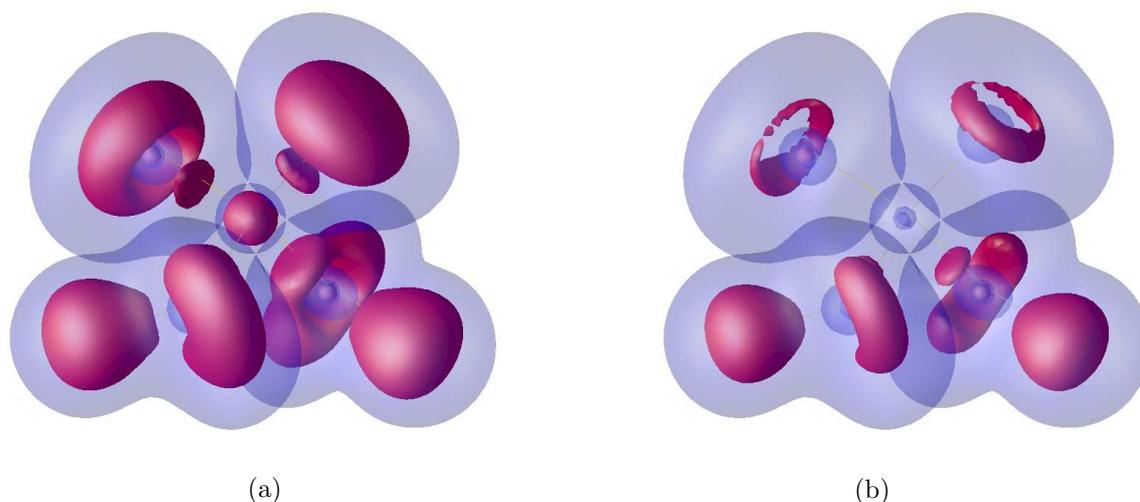


Figura 5.25: Superficies $\eta(\mathbf{r}) = f$ en el fosfato con la geometría del cristal. Para la superficie azul $f = 0,5$ y para la roja (a) $f = 0,825$ y (b) $f = 0,875$.

muestra el carácter iónico de esta interacción.

El carácter de enlace simple o doble se refleja en principio en la forma del dominio de enlace. En el primer caso el dominio de enlace tiene aproximadamente simetría radial respecto al eje que une los dos átomos. En el segundo el dominio es alargado con la dirección más larga incluida en el plano que contiene los orbitales π , bifurcándose a valores de f lo suficientemente altos en dos dominios de localización situados fuera del eje del enlace (Silvi y Savin, 1994). Si $\text{P}=\text{O}$ fuese efectivamente un doble enlace los dominios de localización asociados al enlace en las interacciones P1-O11 , P1-O12 y P2-O21 deberían bifurcarse. Por el contrario estos dominios de enlace muestran exactamente el mismo comportamiento que los de las interacciones P-O(H) , por lo que no existe en principio ninguna diferencia entre ambos tipos de enlace. Este resultado coincide con el comportamiento observado en la molécula de H_3PO (Chesnut, 2000), analizada por cálculos *ab initio*, donde se aprecia también una disposición similar de los pares electrónicos del fósforo.

5.8.2. Los enlaces de hidrógeno

En general, la función de localización electrónica presenta, en un enlace de hidrógeno, dos máximos entre el donador y el aceptor. Cada uno de estos máximos tiene asociado un dominio delimitado por superficies donde $\nabla\eta(\mathbf{r}) = 0$ que no contienen ni el núcleo del donador ni el del aceptor. Uno de estos dominios está en contacto con los dominios nucleares del donador y contiene el hidrógeno, por lo que es disináptico, mientras que el otro está en contacto con el dominio nuclear del aceptor y no contiene ningún núcleo, por lo que es monosináptico.

En los enlaces de hidrógeno más fuertes, como los enlaces simétricos, aparece un tercer máximo entre donador y aceptor (Krokidis *et al.*, 1998). En este caso, en lugar del dominio disináptico aparecen dos dominios monosinápticos, uno en contacto con el dominio nuclear del donador y otro que contiene el núcleo del hidrógeno. Este comportamiento se asimila

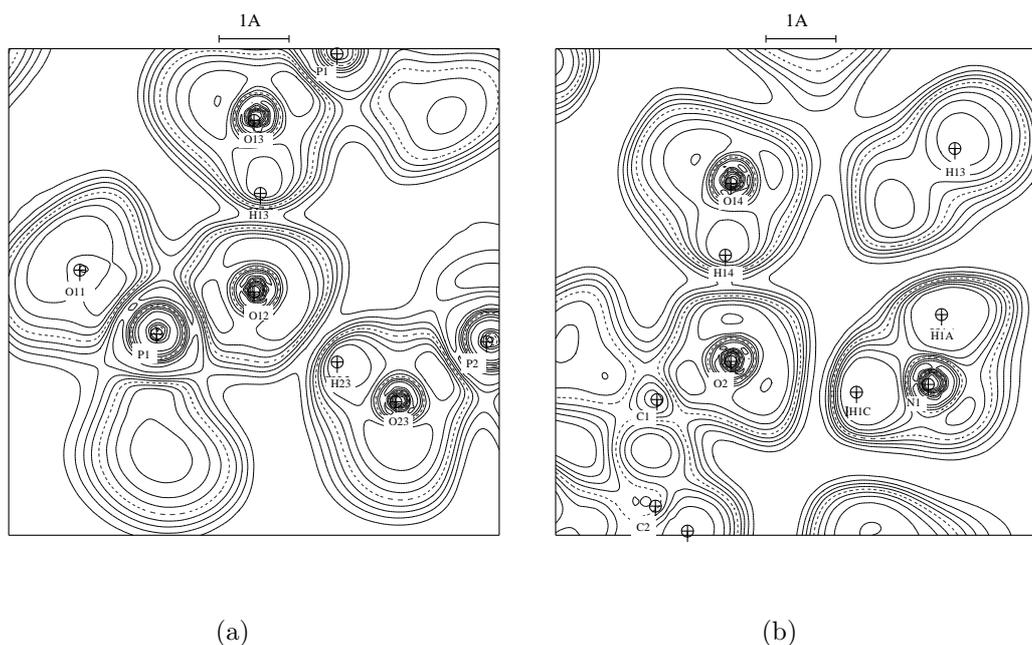


Figura 5.26: Función de localización electrónica en (a) el plano O12, O13 ($1-X, 1/2+Y, 2-Z$) y O23 ($X, Y, 1+Z$) y en (b) el plano O2, O14 ($2-X, -1/2+Y, 3-Z$) y N1 ($2-X, -1/2+Y, 3-Z$). El intervalo de los contornos es 0,1. El contorno punteado corresponde a $\eta(\mathbf{r}) = 0,5$.

a la presencia de una interacción de capas compartidas entre donador y aceptor ya que el dominio que contiene el hidrógeno es similar al que aparece entre dos átomos unidos por un enlace covalente. Por el contrario, la presencia de sólo dos máximos entre donador y aceptor se asimila a una interacción de capas cerradas (Fuster y Silvi, 2000).

En el caso del LHP en ninguno de los enlaces de hidrógeno se aprecia la sustitución del dominio disináptico por dos dominios monosinápticos, por lo que todas las interacciones intermoleculares son, según el análisis de la función $\eta(\mathbf{r})$, de capas cerradas. Esto incluye el contacto O13–H13···O12, donde la distancia O···O es similar a la de los enlaces simétricos donde sí que aparecen tres mínimos (Figura 5.26).

La única evidencia de que, según la función de localización electrónica, O13–H13···O12 es un contacto fuerte está en los valores relativamente altos de $\eta(\mathbf{r})$ en la región del enlace de hidrógeno. La presencia de dos dominios entre ambos átomos conlleva la presencia de dos máximos en las capas de valencia de los átomos y de un punto crítico (3,–1) o punto silla en la frontera de los dominios. Contra más alto es el valor de $\eta(\mathbf{r})$ sobre el punto silla más fuerte es la interacción. El valor observado en la interacción O13···O12, superior a 0,2, es relativamente alto, mientras que en puentes de hidrógeno más débiles, como el N1···O2, $\eta(\mathbf{r})$ no llega a 0,1 sobre el punto silla.

Bibliografía

Abramov, Y. A. (1997) *Acta Cryst.* **A53**, 264–272.

- Biegler-König, F., Bader, R., Tang, T.-H. (1982) *J. Comput. Chem.* **3**, 317–328.
- Cheeseman, J., Keith, T. A., Bader, R. F. W. (1992) *AIMPAC Program Package*. McMaster University: Hamilton, Ontario.
- Chesnut, D. B. (2000) *Heteroatom Chem.* **11**, 341–352.
- Coppens, P. (1993) En U. Shmueli, ed., *International Tables for Crystallography, Volume B*, págs. 10–22. Kluwer Acad. Pub.
- Coppens, P., Abramov, Y., Carducci, M., Korjov, B., Novozhilova, I., Alhambra, C., Presprich, M. R. (1999) *J. Am. Chem. Soc.* **121**, 2585–2593.
- Coppens, P., Becker, P. J. (1992) En A. J. C. Wilson, ed., *International Tables for Crystallography, Volume C*, págs. 627–645. Kluwer Acad. Pub.
- Craven, B. M., Stewart, R. F. (1990) En R. Blessing, ed., *Studies of Electron Distributions in Molecules and Crystals*, tomo 26 de *Trans. Amer. Cryst. Assoc.*, págs. 41–54.
- Destro, R., Bianchi, R., Morosi, G. (1989) *J. Phys. Chem.* **93**, 4447–4457.
- Dittrich, B., Koritsánszky, T., Grosche, M., Scherer, W., Flaig, R., Wagner, W., Krane, H. G., Kessler, H., Riemer, C., Scheurs, A. M. M., Luger, P. (2002) *Acta Cryst.* **B58**, 721–727.
- Eimerl, D., Velsko, S., Davis, L., Wang, F., Loiacono, G., Kennedy, G. (1989) *IEEE J. Quant. Electronics* **25**, 179–193.
- Espinosa, E., Alkorta, I., Elguero, J., Molins, E. (2002) *J. Chem. Phys.* **117**, 5529–5542.
- Espinosa, E., Lecomte, C., Molins, E., Veintemillas, S., Cousson, A., Paulus, W. (1996) *Acta Cryst.* **B52**, 519–534.
- Espinosa, E., Molins, E., Lecomte, C. (1998) *Chem. Phys. Lett.* **285**, 170–173.
- Espinosa, E., Souhassou, M., Lachekar, H., Lecomte, C. (1999) *Acta Cryst.* **B55**, 563–572.
- Fkyerat, A., Guelzim, A., Baert, F., Zyss, J., Périgaud, A. (1996) *Phys. Rev. B* **53**, 16236–16246.
- Flaig, R., Koritsánszky, T., Dittrich, B., Wagner, A., Luger, P. (2002) *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 3407–3417.
- Flaig, R., Koritsánszky, T., Zobel, D., Luger, P. (1998) *J. Am. Chem. Soc.* **120**, 2227–2238.
- Flensburg, C., Larsen, S., Stewart, R. F. (1995) *J. Phys. Chem.* **99**, 10130–10141.
- Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Zakrzewski, V. G., Montgomery, J. A., Stratmann, R. E., Burant, J. C., Dapprich, S., Millam, J. M., Daniels, A. D., Kudin, K. N., Strain, M. C., Farkas, O., Tomasi, J., Barone, V., Cossi, M., Cammi, R., Mennucci, B., Pomelli, C., Adamo, C., Clifford, S., Ochterski, J., Petersson, G. A., Ayala, P. Y., Cui, Q., Morokuma, K., Malick, D. K., Rabuck, A. D., Raghavachari, K., Foresman, J. B., Cioslowski, J., Ortiz, J. V., Stefanov, B. B., Liu, G.,

- Liashenko, A., Pikorz, P., Komaromi, I., Gomperts, R., Martin, R. L., Fox, D. J., Keith, T., Al-Lahman, M. A., Peng, C. Y., Nanayakkara, A., Gonzalez, C., Challacombe, M., Gill, P. M. W., Johnson, B. G., Chen, W., Wong, M. W., Andres, J. L., Head-Gordon, M., Replogle, E. S., Pople, J. A. (1998) *Gaussian98 (Revision A.11)*. Gaussian, Inc., Pittsburgh PA.
- Fuster, F., Silvi, B. (2000) *Theor. Chem. Acc.* **104**, 13–21.
- Gatti, C., Bianchi, R., Destro, R., Merati, F. (1992) *J. Molec. Struct. (Theochem)* **255**, 409–433.
- Ghermani, N., Bouhaida, N., Lecomte, C. (1992) *ELECTROS. Computer Program to Calculate Electrostatic Properties from High Resolution X-ray Diffraction*. CNRS ESA 7036, Université Henri Poincaré, Nancy.
- Gopalan, R. S., Kulkarni, G. U., Rao, C. N. R. (2000) *CHEMPHYSICHEM* **11**, 127–135.
- Hansen, N. K., Protas, J., Marnier, G. (1991) *Acta Cryst.* **B47**, 660–672.
- Howard, S. T., Hursthouse, M. B., Lehmann, C. W., Mallinson, P. R., Frampton, C. S. (1992) *J. Chem. Phys.* **97**, 5616–5630.
- Jeffrey, G. A. (1995) *Cryst. Rev.* **4**, 213–259.
- Jeffrey, G. A., Saenger, W. (1991) *Hydrogen Bonding in Biological Structures*. Springer-Verlag.
- Joswig, W., Fuess, H., Ferraris, G. (1982) *Acta Cryst.* **B38**, 2798–2801.
- Krokidis, X., Goncalves, V., Savin, A., Silvi, B. (1998) *J. Phys. Chem. A* **102**, 5065–5073.
- Madsen, D., Flensburg, C., Larsen, S. (1998) *J. Phys. Chem. A* **102**, 2177–2188.
- Masse, R., Zyss, J. (1991) *Molec. Engineering* **1**, 141–152.
- Moss, G. R., Souhassou, M., Blessing, R. H., Espinosa, E., Lecomte, C. (1995) *Acta Cryst.* **B51**, 650–660.
- Noury, S., Krokidis, X., Fuster, F., Silvi, B. (1997) *TopMoD package*. Université Pierre et Marie Curie.
- Pérès, N., Boukhris, A., Souhassou, M., Gavaille, G., Lecomte, C. (1999) *Acta Cryst.* **A55**, 1038–1048.
- Pérès, N., Souhassou, M., Wyncke, B., Gavaille, G., Cousson, A., Paulus, W. (1997) *J. Phys.: Condens. Matter* **9**, 6555–6562.
- Puig-Molina, A., Alvarez-Larena, A., Piniella, J. F., Howard, S. T., Baert, F. (1998) *Struct. Chem.* **9**, 395–402.
- Reitz, J. R., Milford, F. J., Christy, R. W. (1996) *Fundamentos de la Teoría Electromagnética*. Addison-Wesley Iberoamericana.
- Savin, A., Nesper, R., Wengert, S., Fässler, T. F. (1997) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **36**, 1808–1832.

- Silvi, B., Savin, A. (1994) *Nature* **371**, 683–686.
- Slouf, M., Holy, A., Petricek, V., Cisarova, I. (2002) *Acta Cryst.* **B58**, 519–525.
- Souhassou, M. (1999) *NewProp: Computer Program to Calculate the Topological Properties of Electron Density*. CNRS ESA 7036, Université Henri Poincaré, Nancy.
- Souhassou, M., Blessing, R. H. (1999) *J. Appl. Cryst.* **32**, 210–217.
- Souhassou, M., Espinosa, E., Lecomte, C., Blessing, R. (1995) *Acta Cryst.* **B51**, 661–668.
- Swaminathan, S., Craven, B. M., Spackman, M. A., Stewart, R. F. (1984) *Acta Cryst.* **B40**, 398–404.
- Tenzer, L., Frazer, B. C., Pepinsky, R. (1958) *Acta Cryst.* **11**, 505–509.
- Volkov, A., Abramov, Y., Coppens, P., Gatti, C. (2000) *Acta Cryst.* **A56**, 332–339.
- Volkov, A., Coppens, P. (2001) *Acta Cryst.* **A57**, 395–405.
- Zyss, J., Oudar, J. L. (1982) *Phys. Rev. A* **26**, 2028–2048.