

**REAL ACADEMIA DE CIENCIAS EXACTAS, FÍSICAS,  
QUÍMICAS Y NATURALES DE ZARAGOZA**

**QUÍMICA Y CRISTALOGRAFÍA: DOS ETERNAS ALIADAS**

*DISCURSO DE INGRESO LEÍDO POR EL ACADÉMICO ELECTO*

**Ilmo. Sr. D. FERNANDO J. LAHOZ DÍAZ**

*EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN SOLEMNE  
CELEBRADO EL DÍA 3 DE MAYO DEL AÑO 2017*

*Y*

*DISCURSO DE CONTESTACIÓN POR EL*

**Ilmo. Sr. D. LUIS A. ORO GIRAL**

*ACADÉMICO NUMERARIO*



ZARAGOZA

2017



**REAL ACADEMIA DE CIENCIAS EXACTAS, FÍSICAS,  
QUÍMICAS Y NATURALES DE ZARAGOZA**

**QUÍMICA Y CRISTALOGRAFÍA: DOS ETERNAS ALIADAS**

*DISCURSO DE INGRESO LEÍDO POR EL ACADÉMICO ELECTO*

**Ilmo. Sr. D. FERNANDO J. LAHOZ DÍAZ**

*EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN SOLEMNE  
CELEBRADO EL DÍA 3 DE MAYO DEL AÑO 2017*

*Y*

*DISCURSO DE CONTESTACIÓN POR EL*

**Ilmo. Sr. D. LUIS A. ORO GIRAL**

*ACADÉMICO NUMERARIO*



ZARAGOZA

2017

Depósito legal: Z 703-2017

*Imprime:*

Talleres Gráficos Edelvives

**QUÍMICA Y CRISTALOGRAFÍA: DOS ETERNAS ALIADAS**

**POR EL**

**Ilmo. Sr. D. FERNANDO J. LAHOZ DÍAZ**



Excelentísimo Señor Presidente,

Excelentísimos e Ilustrísimos Señores miembros de la Academia,

Señoras y Señores,

Es para mí un extraordinario honor el recibir la invitación de esta Real Academia de Ciencias de Zaragoza, ahora ya centenaria, para ocupar una de sus plazas como miembro de número de tan ilustre institución. Resulta para mí un reto el recibir una de las medallas de dicha institución por la que han pasados auténticos maestros, científicos distinguidos en nuestro país y también, con un reconocimiento más que destacado allende de nuestras fronteras. Como botón de muestra cabría mencionar la asociación con esta Real Academia de científicos tan ilustres como Jean Perrin, Richard Zsigmondy o Paul Sabatier, académicos correspondientes de nuestra Academia y, como ustedes bien conocen, receptores del premio Nobel de la Academia Sueca. Asumo esta invitación lleno de ilusión y con un firme compromiso por servir a la Academia de la mejor manera que sea capaz.

Conocida mi asignación a la medalla número 2 de la Academia y consultando los anales de nuestra institución, he sido sorprendido al conocer los nombres de los excelentes científicos que ostentaron dicha medalla, y aún más, por su intensa implicación con la Academia y con la Universidad de Zaragoza. Permítaseme recordar, por un instante, los nombres de Gonzalo Calamita, fundador y Presidente de la Academia, y Decano y Rector de la Universidad de Zaragoza allá por los años 30; Julián Bernal, vicepresidente y tesorero de nuestra institución y secretario de la Academia durante más de 11 años, responsable, entre otras muchas actividades, de realizar la revisión histórica de la Academia con ocasión de su primer cincuentenario.

Creo muy pertinente nombrar y reconocer la valía académica y científica de mi predecesor en la Academia, el Profesor Enrique Meléndez, quien fue un dinámico impulsor de la Academia durante más de 30 años, entre 1982 y 2012, siendo su Presidente durante 7 años (1990-1996). Formado en la Universidad de la Sorbona, el profesor Meléndez fue responsable de una profunda reestructuración de la investigación realizada en el Departamento de Química Orgánica de nuestra Universidad en los años 80, abriendo tres líneas nuevas de investigación de las que derivan los seis grupos que dan reconocimiento internacional a la Química Orgánica realizada actualmente en Zaragoza. Recuerdo como si fuera hoy, cuando, como recién licenciado, escuché por primera vez al profesor Meléndez hablar de ‘cristales líquidos’ en su discurso de ingreso en la Academia en febrero de 1982. Quiero remarcar, en este momento, la destacada implicación del profesor Meléndez en las negociaciones entre la Universidad de Zaragoza y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) para la creación de una aventura científica muy provechosa cual fue la creación del Instituto de Ciencia de Materiales de Aragón (ICMA) en 1985, instituto del

que ha emanado el ISQCH en 2011, ambos con una gran relevancia en el desarrollo de la investigación en nuestra universidad.

Acepto el reto de contribuir a la Academia,– espero,– en medida semejante a la de mis predecesores, aunque ciertamente reconozco la excelencia de quienes me han precedido portando sobre su pecho, orgullosos, la medalla número 2 de la Real Academia de las Ciencias de Zaragoza.

### ***Qværo Verum Mente et Labore* (La búsqueda de la verdad a través de la mente y el trabajo)**

Deseo abordar en mi discurso la relación entre dos parcelas de la Ciencia que han trabajado de la mano en los últimos cien años y que, quizás, han fundamentado juntas, uno de los paradigmas que han permitido el despegue que las ciencias modernas han experimentado en el último siglo. Me estoy refiriendo al paradigma establecido entre el mundo macroscópico, a partir de la observación de las propiedades y de la reactividad química de las sustancias, y el mundo microscópico, caracterizado por la estructura interna, esa estructura fundamentada en el conjunto de átomos, enlaces e interacciones que configuran la estructura molecular de toda sustancia. El establecimiento de ese paradigma, expresado de modo genérico por el binomio ‘estructura/propiedad’,– en el marco de la química como ‘estructura/reactividad’,– surgió en primera instancia del mundo de la Química, a partir de los estudios cristalográficos, para después extenderse a la Ciencia de Materiales, a la Física, a la Geología y alcanzando en los últimos años los confines más profundos de la Biología y, por obvia razón, con una proyección inmediata al mundo de la Medicina.

Mi discurso intentará, en su primera parte, viajar por una lista selecta de aquellas aportaciones más destacadas que han fundamentado esta relación entre Química y Cristalografía para, en una segunda parte, comentar cómo se incorporó la Cristalografía Estructural en nuestro entorno, en nuestra Facultad y en nuestro Instituto, y destacar algunas de las aportaciones más relevantes que nuestro grupo ha realizado, aprovechando esta fructífera sinergia establecida entre Química y Cristalografía.

Me gustaría constatar, antes de entrar en detalle en mi discurso, que en muchos de los apartados presentados he sacrificado cierta profundidad en los planteamientos recogidos en aras de una comprensión razonable y de la amena divulgación de conceptos. Los interesados en cualquiera de los temas que a continuación discutiré podrán encontrar explicaciones en profundidad en la bibliografía que acompaña la versión impresa de este discurso.

Hace poco más de 100 años, en 1912, Max von Laue realizaba las primeras experiencias de interacción ‘rayos X–cristales’, fenómeno que posteriormente fue adecuadamente

descrito como difracción de rayos X, utilizando, en esa primera experiencia, un cristal de sulfato de cobre. Este simple experimento resultó crucial en su momento por cuanto permitió establecer dos hitos en la historia de la Ciencia moderna. Por una parte, los experimentos de Laue demostraron la naturaleza ondulatoria de los llamados rayos X, a la vez que los resultados observados permitían avalar la naturaleza microscópica ordenada de los cristales, circunstancia, esta última, que había sido propuesta, más de 200 años antes, por el abad francés René Just Haüy [1], pero nunca hasta esa fecha confirmada en un experimento.

Este ensayo realizado por Max von Laue en Munich, sugerido en gran medida por su colega Peter Paul Ewald, abrió las puertas al inicio de la Cristalografía Estructural [2]. La comunidad científica inmediatamente reconoció la relevancia de estos hallazgos y otorgó el premio Nobel de Física a Max von Laue en 1914. Aunque de una manera vaga, este experimento establecía una conexión directa, no sin una compleja y necesaria interpretación matemática, entre el mundo microscópico de los cristales,— hoy en día diríamos a escala nanométrica,— y su espectro de difracción.



Figura 1: De izquierda a derecha: William Lawrence Bragg (1890-1971), Max von Laue (1879-1960) y el cristalógrafo americano Isidor Fankuchen (1904-1964), en fecha desconocida. Archivo visual Emilio Segrè, Instituto Americano de Física.

Tan sólo un año después, en 1913, W. Lawrence Bragg, estudiante de doctorado en Cambridge, realizó este tipo de experimentos de difracción sobre cristales de varios halogenuros metálicos binarios, en concreto NaCl, KCl, KBr y KI [3]. Estas observaciones le permitieron visualizar la forma de relacionar los espectros de difracción de estas sustancias con sus estructuras cristalinas a nivel atómico, a través de lo que hoy todos conocemos como la Ley de Bragg [4]. El modelo de Bragg, extraordinariamente simple, propone que

las direcciones de los rayos difractados pudieran fácilmente entenderse como rayos reflejados en planos virtuales de densidad electrónica,— o como los Bragg lo definieron: “. . . *en aquellos planos internos del cristal que sean ricos en átomos*”,— separados entre sí con una determinada distancia interplanar. Dichos planos generarán rayos difractados sólo en aquellas direcciones en las que exista interacción constructiva entre los rayos reflejados por las distintas familias de planos, o dicho en otras palabras, cuando las trayectorias de los rayos reflejados difieran un número entero de longitudes de onda [5].

Poco después, estos mismos experimentos fueron corroborados en lo que entonces se dio en llamar: ‘espectrómetro de rayos X’, dispositivo experimental mucho más preciso desarrollado por su padre, W. Henry Bragg, en la Universidad de Leeds [6]. En los años siguientes, padre e hijo, mantuvieron su colaboración, por ejemplo realizando la determinación de la estructura del diamante [7], si bien pronto iniciarían líneas de investigación próximas, pero con una llamativa independencia, no siempre bien entendida por la comunidad científica. Así, W. Henry Bragg tras el intervalo de la primera guerra mundial, ya en el University College of London, se focalizó en el estudio de sustancias orgánicas, mientras que W. Lawrence Bragg, trasladado a la Universidad de Manchester, se concentró en el estudio de compuestos inorgánicos, en general, y de los silicatos en particular.

Los primeros trabajos de los Bragg [8], de excepcional relevancia en tanto en cuanto permitían una entrada experimental precisa al conocimiento de la estructura de la materia a nivel atómico, recibieron un inmediato reconocimiento internacional con la obtención del premio Nobel de Física en 1915. Para quienes estén interesados en este apasionante período de la historia de la Ciencia, así como en la controvertida relación científica entre W. Henry Bragg, padre, y W. Lawrence Bragg, hijo, merece una especial mención la publicación de dos biografías relativamente recientes que dan luz en los detalles a este arranque de la Cristalografía de rayos X [9].

Por incentivar más aún su interés por esta apasionante etapa de la Cristalografía, resulta motivante mencionar que, simultáneamente y de manera independiente a los trabajos de los Bragg, un científico teórico ruso, Yuri Victorovich Wulff y otro experimental japonés Torahiko Terada derivaron también en 1913 una expresión equivalente a la ley de Bragg, e interpretaron, sobre la base de esa expresión, las manchas de difracción de cristales de halita y otros minerales cristalinos [10]. Terada, con la ayuda de Shoji Nishikawa, trabajando en la universidad de Tokio, determinó en 1915 la estructura cristalina de la espinela, del granate y de otros nitratos inorgánicos utilizando fotografías de Laue a partir de monocristales. Desafortunadamente estos estudios tuvieron una limitada difusión por cuanto fueron únicamente descritos en la revista *Proceedings of Mathematical and Physical Society of Japan*, revista editada en aquel entonces únicamente en japonés.

Aunque los primeros experimentos de difracción de rayos X sobre muestras cristalinas, como venimos contando, se realizaron sobre monocristales de distintas sustancias, tan sólo tres años después de las primeras publicaciones de los Bragg, en 1916, Peter Debye y su estudiante Paul Scherrer, trabajando en la Universidad de Göttingen, mostraron como también es posible la obtención de diagramas de difracción a partir de muestras cristalinas en polvo y el uso de estos diagramas para el estudio de las estructuras cristalinas de dichas sustancias [11]. Uno de los primeros investigadores de la época que obtuvo información estructural a partir de los diagramas de difracción en polvo fue Albert Wallace Hull, en los laboratorios de General Electric, quien simultáneamente a las observaciones de Debye y Scherrer trataba de estudiar la estructura del hierro para entender su magnetismo. Usando limaduras de hierro, puesto que le fue imposible obtener un monocristal de hierro, y girando esas limaduras a la vez que las irradiaba con rayos X, obtuvo, en 1917, la estructura cristalina de una de las fases del hierro metálico. Curiosamente, sus resultados que se publicaron en *Physical Reviews*, no hacían mención a la estructura del hierro sino que fueron descritos con el título “*A New Method of X-Ray Crystal Analysis*” [12]. Como muchos de ustedes conocen, habría que esperar cincuenta años hasta que el cristalógrafo holandés Hugo M. Rietveld, estableciera un método sistemático para la obtención de parámetros estructurales cuantitativos a partir de los experimentos de difracción de rayos X sobre muestras policristalinas [13].

Pero volvamos a los estudios sobre muestras monocristalinas y a su uso potencial en la determinación de las estructuras cristalinas y moleculares. Los primeros experimentos realizados por los Bragg habían demostrado la conexión entre difracción y estructura interna; habían aportado una valiosísima información a los químicos de la época, permitiéndoles comenzar a considerar las primeras aproximaciones a una teoría de enlace, ahora con información mínimamente tangible a nivel atómico. Sin embargo, la comprensión completa del proceso de la difracción, que hipotéticamente permitiría el progreso hacia el estudio estructural de sustancias más complejas, no estaba perfectamente acotada y quedó en manos de los cristalógrafos.

Independiente a la aproximación de Bragg, que interpretaba la interacción de los rayos X con los cristales, como la simple reflexión de los rayos X en determinados planos ‘ricos en átomos’, en este momento de la historia, y gracias a las aportaciones de Paul Peter Ewald, se conocía ya cómo predecir el diagrama de difracción a partir de un hipotético modelo estructural de un determinado compuesto. Ewald, tan sólo unas pocas semanas después del descubrimiento de Laue, concluyó la construcción de un completo modelo matemático que daba cuenta de la interacción entre los rayos X y los cristales [14]. Para estructuras cristalinas muy sencillas, la asunción de la posición espacial, tridimensional, de los átomos que forman la celdilla cristalina, permitía, a través del modelo matemático

de Ewald, calcular las amplitudes y las fases de los rayos X de las ondas difractadas. Este modelo matemático de Ewald resultó fundamental en la determinación, a través de un mecanismo de ‘prueba y error’, de las estructuras cristalinas de nuevas sustancias en los años veinte.

Como hitos relevantes de este período, que visualizan perfectamente la sinergia del trabajo conjunto entre químicos y cristalógrafos, podemos mencionar la determinación de la estructura del grafito [15] por J. Desmond Bernal en Oxford en 1924 y, asociada a ésta, la estructura molecular del benceno determinada por Kathleen Lonsdale en 1929 a través del análisis estructural por difracción de dos de sus derivados, el hexametil benceno [16] y el hexaclorobenceno [17]. Estas determinaciones estructurales, realizadas a través de la teoría desarrollada por Ewald, utilizando ese tedioso y difícil mecanismo de ‘prueba y error’, tuvieron un impacto decisivo en el desarrollo de la Química Orgánica, por cuanto dieron firme soporte,— ahora con una sólida base experimental,— a conceptos básicos como la tetravalencia del carbono, confirmaron asimismo propuestas de hondo calado en la teoría de enlace químico como la deslocalización de enlaces propuesta por Friedrich August Kekulé y aportaron una interpretación razonable al fenómeno de la isomería.

Adicionalmente al procedimiento para el cálculo del diagrama de difracción a partir de un modelo estructural, otra aportación monumental al desarrollo de la Cristalografía Estructural, que realizó pocos años después Ewald, en torno a 1921, fue la introducción del concepto de ‘Red Recíproca’ para la interpretación de la geometría de la difracción. En la red recíproca,— simple transformada de Fourier de la red real,— las familias de planos son representadas por vectores, cuya longitud es el valor inverso de la separación interplanar  $d$  en la red real. Las manchas de difracción de un determinado cristal se pueden asociar de manera biunívoca con los puntos del espacio recíproco; bajo esta interpretación, el diagrama de difracción no es otra cosa que una imagen deformada de esa red recíproca.

Con las ayudas conceptuales de Bragg y de Ewald, la Cristalografía Estructural fue realizando aportaciones a la Química con claras restricciones en la complejidad de las estructuras que se podían abordar. La necesidad de establecer un modelo estructural prácticamente al azar, y comparar posteriormente su diagrama de difracción calculado con el observado, introducía una incertidumbre en el estudio de las estructuras que hacía inabordable en muchas ocasiones esta aproximación de ‘prueba y error’.

Sin embargo, la matemática que interpretaba este proceso de la difracción ya había puesto de manifiesto el problema fundamental que impedía el desarrollo inmediato de esta nueva ciencia. Si bien se conocía perfectamente cómo obtener un diagrama de difracción a partir de un modelo de estructura definido, el paso inverso, obtener del diagrama de difracción (del experimento) la estructura cristalina o molecular requería el conocimiento

completo y preciso de todos los rayos (ondas) difractados, esto es, requería la medida experimental, tanto de la intensidad, como de la fase, de todos y cada uno de los rayos difractados. Desafortunadamente, no había,– y no existe hoy,– un mecanismo para la medida experimental de la fase de los rayos X. Esta circunstancia genera la limitación básica para el acceso a la estructura molecular a partir de los experimentos de difracción, es el conocido *problema de la fase* que ha ralentizado el desarrollo de la Cristalografía a lo largo de todo el siglo pasado.

La primera solución, al menos parcial, al intrincado *problema de la fase* vino de la mano de Arthur Lindo Patterson, casi 20 años más tarde de los experimentos originales de Laue. Patterson, neozelandés de origen, se interesó por la difracción de rayos X en el tiempo que trabajó en el laboratorio de W. Lawrence Bragg, enfocando el problema de la fase desde su dilatada experiencia en el desarrollo de aplicaciones a partir de la teoría de Fourier. En su estancia en el Instituto Tecnológico de Massachusetts en 1933, diseñó una función, de cierta analogía a la expresión de la densidad electrónica, que tan sólo requería para su cálculo las intensidades observadas de los haces difractados, pero que aportaba información directa e inmediata sobre la disposición relativa de cada par de átomos de la estructura, aunque no su localización absoluta en el interior de la celdilla elemental [18]. Esta función de Patterson, con la ayuda de una serie de simplificaciones derivadas de la simetría existente en la celdilla elemental desarrolladas por David Harker, técnico de laboratorio de Linus Pauling en California, permitía la localización espacial de alguno o algunos de los átomos más pesados de una molécula y, utilizando estos átomos como modelo simplificado de la estructura, obtener un valor aproximado del conjunto de fases [19].

De manera destacada, la propuesta de Patterson y Harker, marcó un hito extraordinario en el camino de sinergia entre Cristalografía y Química, por cuanto abrió la posibilidad al estudio estructural de compuestos moleculares de mayor complicación, con la única limitación de la existencia de algún átomo más pesado que el resto de átomos de la molécula a estudiar.

Son muchas las áreas de la Química que a partir de 1935 utilizan la difracción de rayos X como método para la identificación de la estructura molecular; la metodología de Patterson y Harker permitió el acceso a la estructura de un gran número de compuestos orgánicos e inorgánicos, de sustancias metálicas, minerales o muestras de naturaleza biológica. En ocasiones, la información estructural sirvió para el establecimiento de teorías de enlace, o bien sencillamente para tener acceso preciso a la estructura molecular cuando las técnicas espectroscópicas no eran capaces de determinar la molécula sin ambigüedad.

Como muestra de las estructuras más significadas determinadas en los años cuarenta,

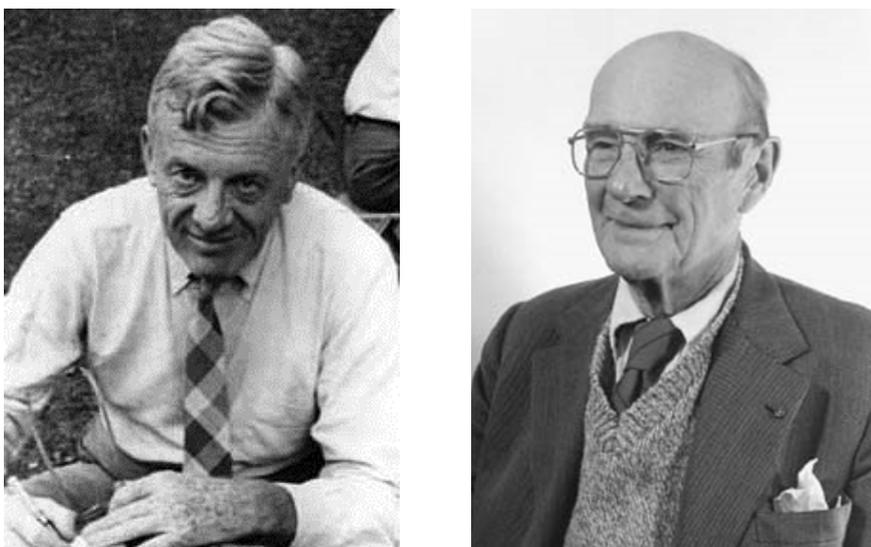


Figura 2: Arthur Lindo Patterson (izda.) y David Harker (dcha.) abren la puerta a la determinación de estructuras cristalinas al introducir e interpretar el método del átomo pesado o de la función de Patterson.

en el campo de la Química Orgánica, podríamos destacar los trabajos de Dorothy Crowfoot Hodgkin en la determinación de compuestos de una cierta complejidad estructural, con propiedades destacadas en el ámbito biológico. Así, en esta época Hodgkin fue capaz de determinar las estructuras de la molécula de colesterol [20], de la penicilina [21], de la cefalosporina [22], o de la vitamina B<sub>12</sub> [23]. Estos resultados llevaron en 1964 a la Academia de Ciencias sueca a conceder el premio Nobel en Química a la Dra. Hodgkin “*por sus determinaciones a través de técnicas de difracción de rayos X de sustancias de importancia bioquímica*”.

Trabajando sobre las ideas originales de David Harker que proponían la inclusión deliberada de átomos pesados en las estructuras de sustancias orgánicas para facilitar la resolución del problema de la fase, Max F. Perutz y John C. Kendrew desarrollaron el método llamado de ‘*reemplazamiento isomorfo*’ que les permitió abordar el estudio estructural de las primeras proteínas. Básicamente, este método trata de lograr la inclusión de elementos de alto peso atómico en los cristales previamente formados de una determinada proteína sin una modificación sustancial de la estructura cristalina. Discípulos ambos de W. Lawrence Bragg, inicialmente en el laboratorio Cavendish de Cambridge, trabajaron bajo la influencia de un excepcional cristalógrafo, John Desmond Bernal, quien les animó a focalizarse en el estudio estructural de proteínas.

Perutz comenzó estudiando el pigmento sanguíneo responsable del transporte del oxígeno, la hemoglobina, en 1937; diez años más tarde se incorporó al laboratorio Kendrew que trabajaría sobre un pigmento muscular relacionado, la mioglobina. Ambas proteínas son ricas en alfa-hélices, lo que les facilitó el discernir las características fundamentales

de ambas estructuras, por primera vez trabajando a una relativa baja resolución. Max F. Perutz determinó la estructura de la hemoglobina [24], tanto en su versión oxidada como reducida y también la hemoglobina de caballo, y John C. Kendrew la de la mioglobina [25], estableciendo conjuntamente la metodología del reemplazamiento isomórfico [26] como mecanismo muy potente para obviar el problema de la fase en macromoléculas biológicas. La relevancia de este método es tal que todavía hoy es comúnmente empleado en la resolución de este tipo de moléculas biológicas. Kendrew y Perutz recibirían, así mismo, el premio Nobel en Química en 1962 por sus “*estudios estructurales de proteínas globulares*”.

Sin duda la aportación estructural realizada por difracción de rayos X más relevante en el ámbito de la química biológica fue la determinación de la estructura en doble hélice del ADN, reconocida por la Academia de Ciencias sueca con el premio Nobel de Fisiología y Medicina de 1962 a James Dewey Watson, Francis Crick y Maurice Wilkins [27]. Sin embargo, estos resultados estaban basados en el trabajo experimental de una excepcional cristalógrafa, la londinense Rosalind Franklin, a la que los galardonados robaron sus extraordinarias fotografías de difracción de fibras de ADN. Si bien la muerte prematura de Franklin en 1958 (con tan sólo 38 años) impedía su inclusión entre los premiados, los galardonados no tuvieron la dignidad de mencionar, cuando menos, el trabajo realizado por Rosalind Franklin, en lo que a entender de muchos, representa una de las injusticias más flagrantes en la historia de la Ciencia moderna [28].

A pesar de las formidables aportaciones a la Química realizadas por la Cristalografía Estructural durante los 50-60 años posteriores a los experimentos de Laue, basadas fundamentalmente en la teoría desarrollada por Ewald y en el método del átomo pesado descrito por Patterson, no hay que olvidar que la entrada a una determinación sistemática a partir del experimento de difracción, para abordar cualquier tipo de sustancia, requería resolver el llamado ‘*problema de la fase*’ (ver pág. 13).

La solución, o al menos el comienzo a una solución sistemática, al problema de la fase vino de la mano de dos investigadores neoyorquinos que coincidieron en sus investigaciones en el laboratorio de investigación naval (NRL) de Washington. Herbert A. Hauptman y Jerome Karle, ambos con una sólida formación matemática, si bien con conocimientos profundos de Física, Química y Biología, estimulados por la relevancia de las aportaciones de la Cristalografía a estas áreas, abordaron el problema de la fase a partir de su experiencia en los métodos probabilísticos [29].

Basándose en dos principios básicos de la materia, el concepto de atomicidad y el de positividad de la densidad electrónica, Hauptman y Karle fueron capaces de establecer una serie de ecuaciones que relacionan las fases de distintas reflexiones (conocidas como



Figura 3: A la izquierda, Jerome Karle (1918-2013), a la derecha, Herbert A. Hauptman (1917-2011). Ambos compartieron el premio Nobel de Química en 1985 por “*sus extraordinarios hallazgos en el desarrollo de los métodos directos para la determinación de estructuras cristalinas*”.

invariantes estructurales) [30] a partir tan sólo de las intensidades medidas. Este mecanismo de acceso ‘directo’ a las fases, a partir únicamente de la información obtenida en el experimento de difracción, conocido desde entonces como ‘métodos directos’, supuso la puerta de entrada a la resolución estructural de un modo sistemático, superando en cierta medida el limitante del *problema de la fase*. Por sus investigaciones en este campo, que sin duda reforzaron la Cristalografía estructural, Hauptman y Karle recibieron el premio Nobel de Química en 1985<sup>1</sup>.

Y es precisamente en 1985, cuando en nuestro laboratorio de Química Inorgánica en Zaragoza, trabajando con cierta focalización en la Química de la coordinación, vemos la necesidad de aproximarnos a los potentes métodos de caracterización de la Cristalografía estructural.

### **La Cristalografía Estructural en el desarrollo de la Química Inorgánica en Zaragoza**

Obviamente, en este apartado, no pretendemos realizar una revisión detallada de todos los hitos emanados de los estudios cristalográficos y que han dado soporte estructural al desarrollo de la Química Inorgánica de todos los grupos de investigación de Zaragoza. Tan sólo comentaremos aquellas contribuciones que consideramos más destacadas, en las que hemos sido partícipes y en las que la información estructural ha resultado de

---

<sup>1</sup>Sirva este ejemplo, de las aportaciones de Hauptman y Karle, para mostrar y demostrar cómo la investigación básica es necesaria para potenciar el progreso en Ciencia y en Tecnología. Dos matemáticos, trabajando en un laboratorio naval, han dado un soporte básico a la Cristalografía moderna que, a su vez ha potenciado el desarrollo del siglo pasado de la Química y de gran parte de la Biología Molecular y de la Medicina actual.

vital importancia para el progreso en determinadas líneas de trabajo, tanto en procesos preparativos, como en el estudio de determinados procesos catalíticos.

Corría el comienzo de los años 80 cuando el grupo que lideraba el profesor Luis A. Oro, interesado de manera general por la Química de coordinación y organometálica de los metales del grupo del platino y por sus aplicaciones en el campo de la catálisis homogénea, investigaba la preparación y las propiedades de varias familias de compuestos mononucleares catiónicos de rodio conteniendo ligandos nitrógeno, fósforo u oxígeno dadores [31]. Las aceptables propiedades de algunos de estos complejos en procesos catalíticos de hidrogenación, de transferencia de hidrógeno o de hidroformilación, hicieron razonable la evolución de estas investigaciones hacia la preparación de especies de mayor nuclearidad, empleando ligandos bidentados que, actuando a modo de puente, permitieran estabilizar, cuando menos, especies dinucleares.

El aumento progresivo en la complejidad estructural de estos compuestos metálicos y la necesidad de obtener información estructural que facilitara la comprensión de los procesos reactivos,— me refiero a la información de distancias y ángulos de enlace, la coordinación de los ligandos polidentados, la presencia o ausencia de vacantes coordinativas, o las estimaciones de los requerimientos espaciales de determinados sustituyentes,— hacían aconsejable, si no estrictamente necesario, el análisis estructural por difracción de rayos X. La falta de experiencia y equipamiento adecuado en nuestros laboratorios hizo necesaria la colaboración con alguno de los pocos cristalógrafos españoles existentes en esa época, o con expertos de ámbito internacional.

Así, colaborando con Félix H. Cano y Concepción Foces-Foces del Instituto Rocasolano del CSIC en Madrid, determinamos la estructura de un complejo novedoso con un átomo metálico de rodio emparedado entre una molécula  $\eta^6$ -coordinada de tolueno y una molécula de duroquinona  $\eta^4$ -coordinada. Adicionalmente a la peculiar conformación bote de la duroquinona, la determinación estructural reveló una disposición eclipsada de ambos anillos completamente inusual [32]. Otra línea de investigación abordada con estos mismos autores, fue la caracterización estructural de derivados dinucleares conteniendo unidades ‘Rh(C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>)’ o ‘Ir(C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>)’ en las que los parámetros estructurales de los ligandos puente y las distancias intermetálicas determinadas resultaban ser datos relevantes para comprender su reactividad química [33]. A modo de ejemplo, en el compuesto dinuclear  $[\{\text{Rh}(\text{C}_5\text{Me}_5)\}_2(\mu\text{-Cl})_2(\mu\text{-pydz})][\text{ClO}_4]_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , sólo la separación observada en el análisis estructural, 3.397(1) Å, permitió excluir cualquier tipo de interacción entre los centros metálicos [34].

En la comprensión de las propiedades de los compuestos dinucleares, debemos comentar la fructífera colaboración establecida con Antonio Tiripicchio y Marisa Tiripicchio-

Camellini de la Universidad de Parma. Así, el análisis cristalográfico del compuesto  $[(\text{Ph}_3\text{P})(\text{CO})\text{ClRh}(\mu\text{-HgCl})(\mu\text{-pz})_2\text{Rh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)]$  permitió comprender la diferente y llamativa reactividad observada para ambos átomos de rodio a partir de la determinación de los parámetros de enlace de la unidad de puente  $\text{HgCl}$ . De hecho, las distancias  $\text{Rh-Hg}$  marcadamente diferentes de 2.586(2) y 2.804(3) Å, pusieron de manifiesto una coordinación anómala, de tipo puente asimétrico, del átomo de mercurio, que implicaba la existencia de un extraño fragmento  $\text{Rh}^{\text{III}}-\text{Hg}\leftarrow\text{Rh}^{\text{I}}$  [35].

Otros resultados destacados que la Cristalografía Estructural evidenció en el análisis de especies polinucleares fue la influencia de los parámetros electrónicos de determinadas diolefinas en la nuclearidad de los complejos formados en reacciones idénticas o la gran versatilidad de coordinación de determinados ligandos polidentados empleados en la preparación de estos complejos polinucleares [36]. Así el análisis estructural de dos complejos análogos, fruto de una misma reacción del dímero  $[\{\text{MCl}(\text{diolefina})\}_2]$  ( $\text{M} = \text{Rh}$  o  $\text{Ir}$ ) con  $N,N'$ -difenilbenzamidina, mostraron que, en el caso de emplear ciclooctadieno, el complejo en estado sólido resultaba ser mononuclear, mientras que cuando se emplea tetrafluorobenzobarreleno el compuesto obtenido presenta una molécula dinuclear, con una separación  $\text{Rh}\cdots\text{Rh}$ , 2.982(3) Å, que muestra una débil pero detectable interacción intermetálica [37].

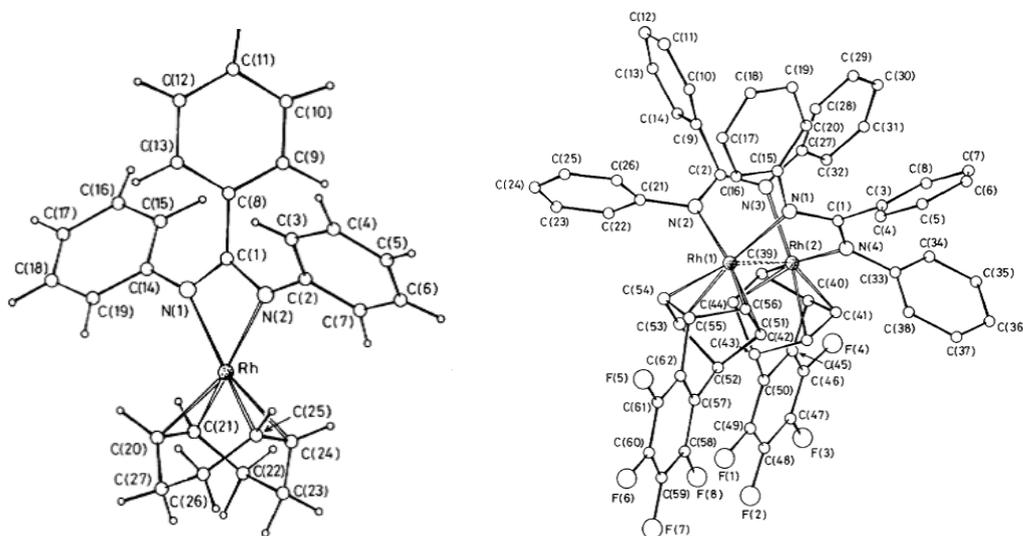


Figura 4: Estructura molecular de los complejos  $[\text{Rh}(N,N'\text{-dfba})(\text{diolefina})]_n$ , ( $\text{dfba} = N,N'$ -difenilbenzamidina) especie mononuclear cuando la diolefina es 1,5-ciclooctadieno ( $n = 1$ ), mientras que es dinuclear ( $n = 2$ ) cuando la diolefina es tetrafluorobenzobarreleno.

La primera evidencia experimental detectada en nuestro laboratorio del efecto que un segundo metal puede ejercer sobre la capacidad catalítica de un primer centro activo fue descrita para el compuesto heterodinuclear  $[\text{H}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2\text{Ru}(\mu\text{-bim})\text{Rh}(\text{cod})]$ . Este compuesto mostró una actividad catalítica en procesos de transferencia de hidrógeno de

isopropanol a cyclohexanona o estireno, así como en la hidrogenación de ciclohexeno, notariamente superiores a la de los complejos mononucleares empleados en su preparación. La racionalización de estos resultados vino de la mano de los parámetros estructurales determinados por difracción de rayos X, que mostraban la existencia de una comunicación electrónica intermetálica que, en esta ocasión no se verifica a través de una interacción directa metal-metal,– la separación  $\text{Rh}\cdots\text{Ru}$  era de  $5.579(2)$  Å,– sino mediante una transmisión electrónica intermetálica a través del ligando puente [38].

Tratando de controlar la separación intermetálica que, como hemos comentado en muchos casos vincula la actividad catalítica, se ensayó el uso de un buen número de ligandos puente en un intento de vincular la distancia  $\text{M}-\text{M}$  con la presencia de determinados ligandos. Esta investigación requirió un seguimiento estructural continuo, por cuanto la difracción de rayos X es la única metodología que, de manera precisa, nos daba entrada a esta información. Lamentablemente muchos de los ligandos empleados mostraron una gran flexibilidad en su coordinación a los centros metálicos, lo que mostró, esta propuesta de control de la separación intermetálica a través del ligando puente, de difícil implementación. A modo de ejemplo, el ligando pirazol, uno de los ligandos más versátil en términos sintéticos, se mostró flexible para estabilizar separaciones típicas de enlace metal-metal en el entorno de  $2.6$  Å, pero también se observó adecuado en separaciones superiores a  $3.8$  Å.

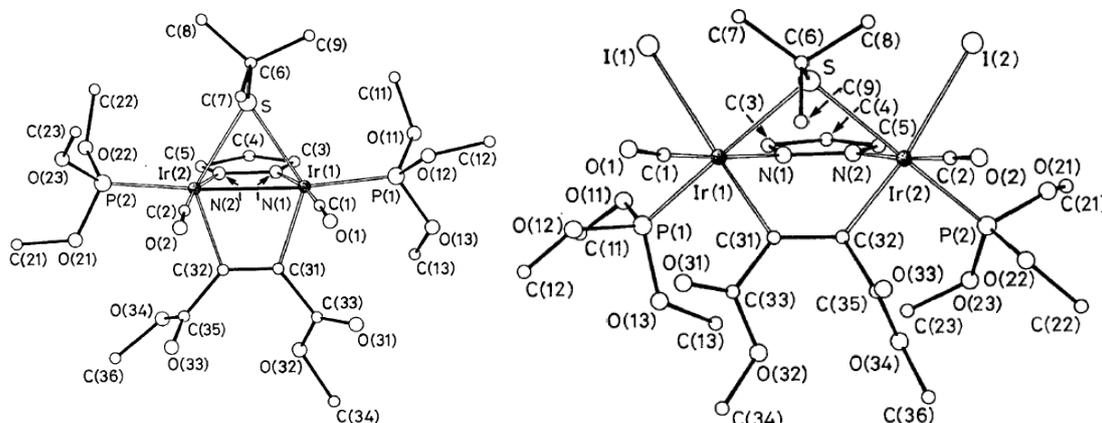


Figura 5: Estructura molecular de  $[\text{Ir}_2(\mu\text{-pz})(\mu\text{-SBu}^t)(\mu\text{-MeO}_2\text{CC}=\text{CCO}_2\text{Me})(\text{CO})_2\{\text{P}(\text{OMe})_3\}_2]$  y del producto de adición oxidativa de  $\text{I}_2$ ; la distancia intermetálica varía de  $2.614(2)$  a  $3.626(2)$  Å.

Así, las estructuras de  $[\text{Ir}_2(\mu\text{-pz})(\mu\text{-SBu}^t)(\mu\text{-MeO}_2\text{CC}=\text{CCO}_2\text{Me})(\text{CO})_2\{\text{P}(\text{OMe})_3\}_2]$  y de su derivado análogo tras la oxidación de una molécula de yodo (ver Figura 5) presentan moléculas dinucleares semejantes en ambos casos, con un sistema puente triple formado por un grupo pirazol, un ligando tertbutiltiolato y un ligando alquino cis-metalado coordinado a través de los dos carbonos olefínicos [39]. Destaca la extraordinaria flexibilidad de este sistema de triple puente, dado que las distancias intermetálicas observadas varían

de una situación de enlace Ir–Ir de 2.614(2) Å en el compuesto de partida, hasta una distancia de 3.626(2) Å tras la adición oxidativa.

Esta situación de flexibilidad de los ligandos pirazol puente, asociada con variaciones muy notorias en las separaciones metálicas, puede darse incluso en procesos dinámicos para un mismo compuesto, generando equilibrios entre dos complejos isómeros entre sí. Un caso especialmente llamativo lo constituye el complejo  $[\eta^6-p\text{-cymene})\text{ClRu}(\mu\text{-pz})_2\text{Ir}(\text{CO})_2]$  que isomeriza en disolución al complejo  $[\eta^6-p\text{-cymene})\text{Ru}(\mu\text{-pz})_2\text{IrCl}(\text{CO})_2]$  con migración de un átomo de cloro y formación de un enlace metal-metal (Fig. 6); la separación intermetálica varía entre 3.6636(4) y 2.6962(6) Å [40].

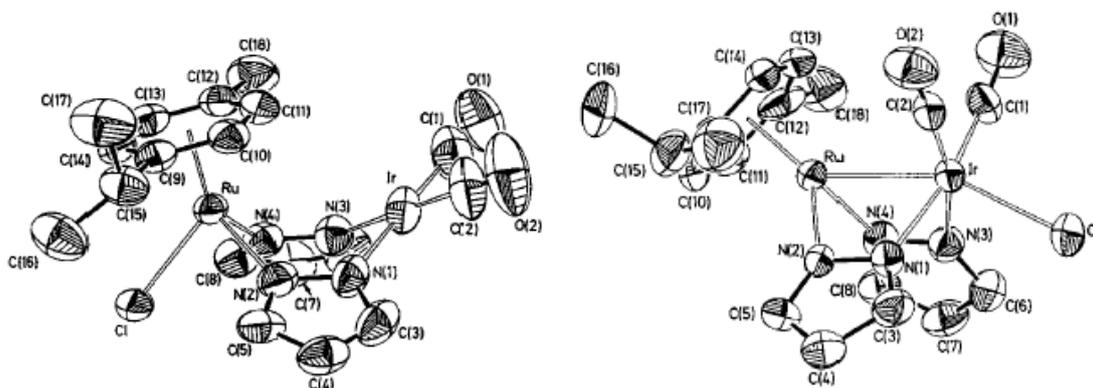
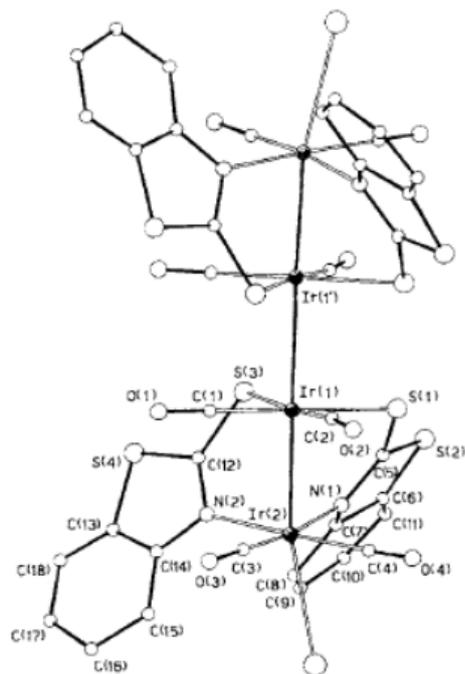


Figura 6: Estructuras moleculares de dos complejos heterodinucleares, isómeros estructurales, con analogía estructural, pero con distancias intermetálicas notoriamente distintas (3.6636(4) y 2.6962(6) Å).

El proceso de comprensión de la reactividad de estos complejos dinucleares, en particular las reacciones de adición oxidativa fueron objeto de estudio reiterado, por cuanto este tipo de reacciones mostraban mecanismos sustancialmente diferentes a las de sus análogos mononucleares. En particular el proceso de adición oxidativa transanular descubierto por Schmidbaur [41], resultaba de particular interés al final de los años ochenta. La unión de una observación minuciosa durante los procesos reactivos, junto con la búsqueda paciente de las condiciones adecuadas de cristalización nos llevó a cazar, –como comúnmente expresamos,– un curioso intermedio de reacción que pudo ser estudiado por difracción de rayos X. Investigando la oxidación con iodo molecular sobre el complejo dinuclear de iridio  $[\{\text{Ir}(\mu\text{-C}_7\text{H}_4\text{NS}_2)(\text{CO})_2\}_2]$  ( $\text{C}_7\text{H}_4\text{NS}_2 = \text{benzotiazol-2-thiolate}$ ) tuvimos la oportunidad de observar la formación paulatina de dos complejos de colores ligeramente distintos; si la reacción se realizaba en diclorometano, bajo la radiación solar, se observaba la formación del complejo dinuclear esperado de la oxidación transanular de un color naranja,  $[\{\text{Ir}(\mu\text{-C}_7\text{H}_4\text{NS}_2)\text{I}(\text{CO})_2\}_2]$ , sin embargo, cuando la reacción se realizaba en tolueno, se observó la formación de una sustancia cristalina dicroica de color marrón, sustancialmente más oscura. El análisis cristalográfico de este compuesto dicroico permitió identificar un complejo tetranuclear claramente intermedio entre el compuesto

dinuclear inicial y el complejo dinuclear fruto de la adición oxidativa de iodo. Curiosamente el complejo tetranuclear presenta una estructura lineal de los átomos metálicos con los dos metales de los extremos unidos a través de dos puentes benzotiazol-tiolato en una configuración *head-to-head* y con una separación típica de un enlace Ir–Ir 2.731(2) Å ligeramente elongado. Nuestra sorpresa la constituyó la situación relativa de los dos átomos metálicos internos que, sin ligando puente alguno, se encuentran enlazados a una distancia extraordinariamente larga de 2.828(2) Å [42].



La similitud de los parámetros estructurales y electrónicos de este compuesto,— una distribución lineal de átomos metálicos, centros metálicos en estados de oxidación distintos, y existencia de un enlace intermetálico no soportado,— con los compuestos conocidos como azules de platino,— especies estas con propiedades antitumorales bien conocidas [43], hizo que se explorara la posible preparación de especies análogas con distintos ligandos bidentados. Así, utilizando aniones pirazolato como ligandos puente y tert-butilisocianuro como ligandos terminales, se pudieron preparar otras especies de características estructurales y electrónicas análogas, catiónicas y neutras, que denominamos azules de rodio e iridio [44]. La Cristalografía de rayos X resultó de vital importancia para entender los complejos obtenidos; la existencia de posibles isomerías en la coordinación de los ligandos

puente y la necesidad de conocer las distancias intermetálicas para comprender y controlar los procesos preparativos, hicieron que el progreso de esta línea de trabajo corriera de manera paralela a la obtención de monocristales y a su caracterización por difracción. También el empleo de 2-piridonatos permitió la preparación de especies tetranucleares ( $\{[\text{Ir}_2(\mu\text{-OPy})_2(\text{I})(\text{CO})_4]_2\}$ ), azules de iridio, con la particularidad que se pudo controlar la disposición relativa, *head-to-head* o *head-to-face*, de los ligandos puente [45] y, bajo el control estricto de las condiciones de oxidación, se llegó incluso a preparar y caracterizar en estado sólido el primer complejo hexanuclear de valencia mixta de iridio [46].

Aunque la necesidad de introducir los estudios estructurales en la caracterización de los nuevos complejos preparados en nuestro grupo se hizo evidente en el estudio de especies dinucleares y aquellas con mayor nuclearidad metálica, como hemos visto hasta ahora, también en el estudio de especies mononucleares la Cristalografía ha proporcionado información de extraordinaria relevancia en la comprensión de su reactividad y en

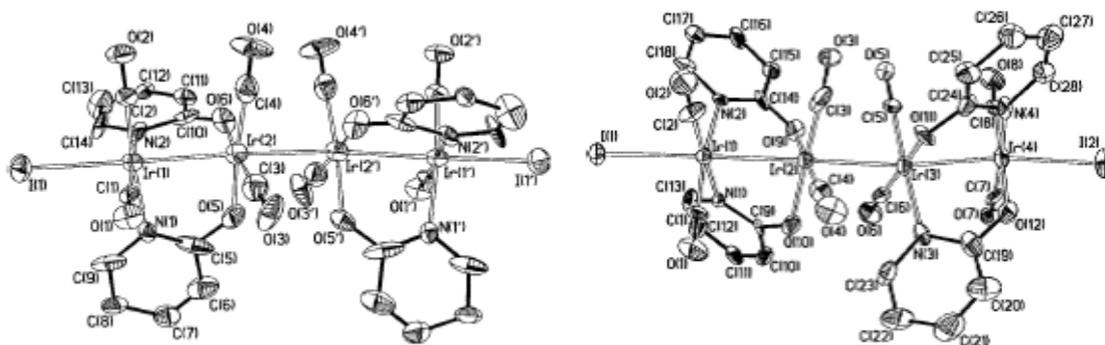


Figura 7: Azules de iridio de fórmula general  $(\{Ir_2(\mu-OPy)_2(I)(CO)_4\}_2)$ ; isómero HH, HH a la izquierda y el isómero HH, HT a la derecha.

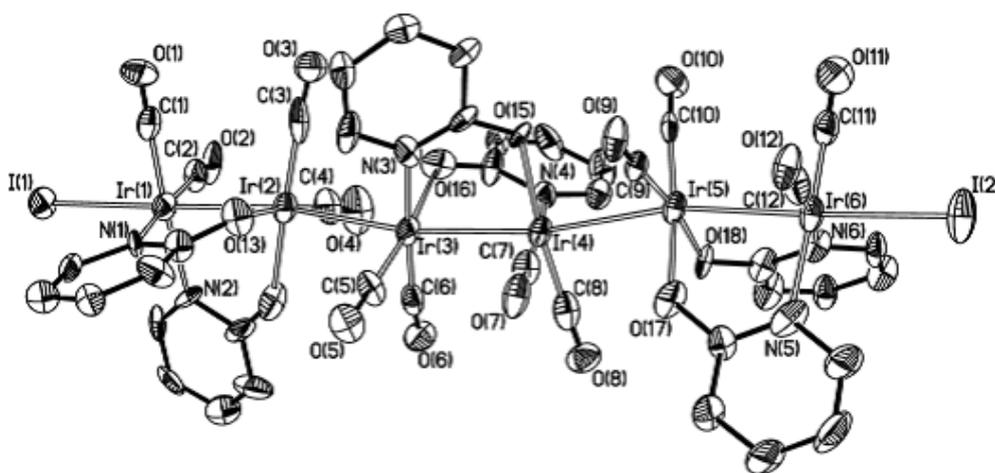


Figura 8: Complejo hexanuclear de valencia mixta de iridio HH, HT, HH –  $[Ir_6(\mu-OPy)_6(I)_2(CO)_{12}]$  con una disposición lineal de los centros metálicos.

la interpretación de determinadas situaciones particulares de enlace observadas en estos complejos.

Un excelente caso, que ejemplifica esta circunstancia, fue el estudio que abordamos en el final de los años noventa y que pretendía explorar la capacidad coordinativa de ligandos pentahaloarilo, fundamentalmente  $C_6F_5^-$  y  $C_6Cl_5^-$ , en la química de rodio e iridio. De hecho, la preparación de los primeros complejos conteniendo pentafluorofenilo, concretamente de  $[Rh(C_6F_5)_5]^{2-}$ , puso de manifiesto una reactividad ciertamente anómala, siendo esta especie sorprendentemente estable frente a su sustitución por fosfinas, piridinas u otros ligandos comunes en la química de rodio III, y únicamente reactiva frente a monóxido de carbono. Esta particular anomalía pudo ser interpretada a partir de la estructura molecular determinada por difracción de rayos X, cuando comprobamos que estos ligandos ejercen un control estérico excepcional en los procesos de sustitución a través de los halógenos en posiciones *orto* que bloquean la entrada de grupos voluminosos [47].

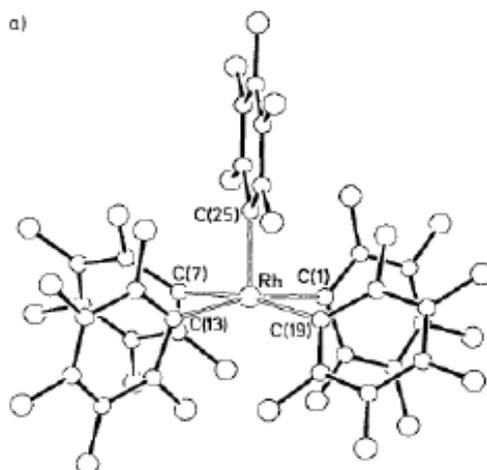


Figura 9: Estructura molecular del primer complejo homoléptico de rodio conteniendo ligandos pentafluorofenilo,  $[\text{Rh}(\text{C}_6\text{F}_5)_5]^{2-}$ ; el diagrama muestra el efecto de bloqueo que los átomos de fluor en posición *orto* ejercen sobre la sexta posición de coordinación del átomo metálico.

Cuando articulamos un proceso preparativo distinto, fue posible la obtención de compuestos neutros conteniendo pentafluorofenilos coordinados, como es el caso del compuesto  $[\text{Rh}(\text{C}_6\text{F}_5)_3(\text{PEt}_3)_2]$ , si bien, de nuevo, el análisis estructural mostraba la presencia de contactos relativamente cortos  $\text{Rh}\cdots o\text{-F}$ , 2.862(9) y 2.914(8) Å, distorsiones en la coordinación de los anillos fenílicos, así como marcadas distorsiones en la geometría de coordinación entorno al centro metálico, intermedias entre pirámide tetragonal y bipirámide trigonal, que apuntaban a una interacción metal-*orto*-fluor, de naturaleza enlazante, con una cierta influencia en el control de reactividad de estas especies [48].

Estas indicaciones estructurales acerca del control reactivo originado por las interacciones de no enlace  $\text{Rh}\cdots\text{F}$ , nos llevaron a explorar la posible preparación y caracterización estructural de derivados conteniendo  $\text{C}_6\text{Cl}_5^-$ , donde las interacciones metal-halógeno podrían ser más intensas. De manera fácil e inmediata fuimos capaces de preparar especies de Ir(II) extraordinariamente novedosas, en las que, bien se verificaban interacciones evidentes  $\text{Ir}\cdots\text{Cl}$  (tal es el caso del compuesto  $[\text{Ir}^{\text{II}}(\text{C}_6\text{Cl}_5)_2(\text{cod})]$ , con una separación  $\text{Ir}\cdots\text{Cl}$  de 3.077(1) Å), o bien situaciones en las que, sin interacciones  $\text{M}\cdots\text{X}$ , el impedimento estérico de los halógenos en posición orto de los anillos fenilo permitía estabilizar, por primera vez, complejos homolépticos paramagnéticos de Ir(II), este fue el caso del complejo  $[\text{Ir}(\text{C}_6\text{Cl}_5)_4]^{2-}$  [49].

La preparación de un buen número de este tipo de complejos conteniendo ligandos perhalofenilo, y sus estudios estructurales realizados en los casos más representativos, o en ocasiones enigmáticos, nos permitió recoger de la bibliografía y acuñar el concepto de ‘*enlace secundario*’, para caracterizar aquellas interacciones con implicaciones relevantes y manifiestas en la reactividad, interacciones siempre de naturaleza enlazante, que venían

identificadas en los estudios estructurales por distancias superiores a las distancias de enlaces covalentes convencionales y eran notoriamente más cortas que la suma de los radios de van der Waals de los átomos implicados. Un último caso destacado, en esta parcela de la Química Estructural, lo constituye el complejo  $[\text{Rh}(\text{C}_6\text{Cl}_5)_4]^-$ , en el que las distancias  $\text{Rh}\cdots\text{o}-\text{Cl}$ , 2.6277 y 2.7521(11) Å, y la asimetría de coordinación de los grupos  $\text{C}_6\text{Cl}_5$ , ángulos  $\text{Rh}-\text{C}_{\text{ipso}}-\text{C}_{\text{para}}$  de 19.0(2) y 17.9(1)°, pusieron de manifiesto la presencia de claros enlaces secundarios  $\text{Rh}-\text{Cl}$  y permitieron la descripción, novedosa en su momento, como ligandos quelato de estos grupos  $\text{C}_6\text{Cl}_5$  [50].

Otra de las líneas de investigación desarrolladas en nuestro grupo, en las que la información estructural resultó crucial para su desarrollo, ha sido la dedicada al estudio de los hidruros de metales de transición. Estos complejos resultan ser especies particularmente activas en numerosos procesos catalíticos de isomerización, hidroformilación o hidrogenación de olefinas en fase homogénea [51].

En el comienzo de los años noventa, conjuntamente a los por entonces ya conocidos hidruro-complejos denominados *clásicos*, en los que existe un enlace directo  $\text{M}-\text{H}$  bien definido, se comenzaban a describir otro tipo de especies polihidruro en los que se proponían interacciones de enlace simultáneas, de intensidad variable, entre el metal y dos o más átomos de hidrógeno; a estas especies genéricamente se les denominó como hidruros '*no-clásicos*'. La primera de las aportaciones de especial significación en este área fue la síntesis y caracterización estructural por difracción de neutrones realizada por Gregory J. Kubas del complejo  $[\text{W}(\text{CO})_3(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2(\text{H}_2)]$ , en el que el análisis estructural demostró una coordinación simétrica,  $\eta^{2-}$ , de la molécula de hidrógeno al centro metálico, manteniendo el enlace entre los átomos de hidrogeno. La distancia observada  $\text{W}-\text{H}$  era de 1.75 Å, siendo la separación  $\text{H}-\text{H}$  de 0.84 Å, ligeramente más larga que la observada en la molécula de hidrógeno libre, 0.74 Å [52].

Estos complejos, que contienen la molécula de hidrógeno coordinada como ligando  $\eta^{2-}$ , denominados dihidrógeno complejos, constituyeron la puerta de entrada a toda una vasta familia de hidruros no-clásicos con distintas situaciones de enlace metal-hidruro, con distancias  $\text{M}-\text{H}$  y  $\text{H}-\text{H}$  completamente variables, de naturaleza simétrica o asimétrica, con coexistencia o no de hidruros clásicos en la molécula. Estos estudios preparativos, de reactividad y estructurales sobre hidruros no-clásicos, contribuyeron de una manera destacada a la comprensión de los mecanismos de adición oxidante de hidrógeno en diferentes procesos catalíticos y permitieron establecer un nuevo tipo de enlace químico, el formado por cesión de la densidad electrónica propia de enlaces sigma a centros metálicos ( *$\sigma$ -bond ligands and  $\sigma$ -bond complexes*) [53].

En este contexto temporal, se conocía ciertamente que el uso de determinadas técnicas

espectroscópicas (fundamentalmente la RMN) permitía determinar la presencia/ausencia de uno o ambos tipos de ligandos, pero generalmente esta información espectroscópica resultaba parcial y, en muchos casos, no era concluyente en la determinación de la estructura molecular de estos hidruro-complejos [54].

Si bien la caracterización estructural definitiva, y con ella la determinación concluyente de la naturaleza de enlace, *clásica* o *no-clásica*, de los hidruros podría realizarse por medio de la difracción de neutrones, los requerimientos en términos del tamaño de muestra necesaria, junto a la alta inestabilidad de estos compuestos, hacían inviable su estudio por difracción de neutrones. Fue en este contexto en el que nuestro grupo de análisis estructural abordó el reto de estudiar las condiciones experimentales necesarias para que los estudios realizados por difracción de rayos X pudieran evaluar las tendencias fundamentales en los modos de coordinación de estos nuevos ligandos, obteniendo, siempre que fuera posible, parámetros geométricos suficientemente precisos para definir sin ambigüedad el modo de enlace de los ligandos hidruro.

El análisis estructural realizado a lo largo prácticamente de una década, determinando la estructura molecular de más de una cuarentena de nuevos hidruro-complejos, – fruto tanto del trabajo sintético realizado en Zaragoza, como por el grupo de investigación liderado por el Prof. Bruno Chaudret en Toulouse, – nos permitió acuñar la metodología experimental para obtener información estructural relevante. Junto con el, por aquel entonces, joven doctor José Antonio López, desarrollamos una serie de estrategias experimentales dirigidas a ganar la máxima precisión posible en las determinaciones estructurales dado el reto que constituía y constituye, la localización de la reducida densidad electrónica de un átomo de hidrógeno, máxime cuando se encuentra en proximidad a un centro metálico con un número de electrones muy elevado. Nuestra experiencia nos indicó la necesidad de trabajar inexcusablemente a baja temperatura, con varios conjuntos de datos de modo que se mejore la estadística experimental, la necesidad de cotejar diferentes aproximaciones para las correcciones de absorción, así como realizar un análisis exhaustivo de los mapas de densidad electrónica con datos a distintas resoluciones, de manera que se verifique una correcta asignación espacial de los átomos de hidrógeno para su posterior refinado [55].

Mostraremos, tan sólo, dos ejemplos en los que el análisis estructural ha permitido la completa caracterización de hidruro-complejos, aportando adicionalmente parámetros estructurales que posibilitaron una descripción precisa de la naturaleza de enlace. Así en el complejo dihidruro  $[\text{OsCl}_2(\text{H})_2(\text{Hpz})(\text{PiPr}_3)_2]$ , el análisis detallado de la densidad electrónica residual ( $\sin \theta / \lambda < 0,4 \text{ \AA}^{-1}$ ) permitió la asignación definitiva de un modo de coordinación no clásico  $\eta^{2-}$  para los dos ligandos hidruro presentes en la molécula, caracterizando esta especie como un dihidrógeno complejo [56]. Las separaciones interatómicas observadas tras el proceso de refinado, tanto la Os–H, 1.54(6) y 1.67(8) Å, como la separación

H–H, 1.30(9) Å, se mostraron acordes tanto con determinaciones estructurales realizadas empleando neutrones en complejos análogos, como con las medidas experimentales por RMN de los tiempos de relajación de espín.

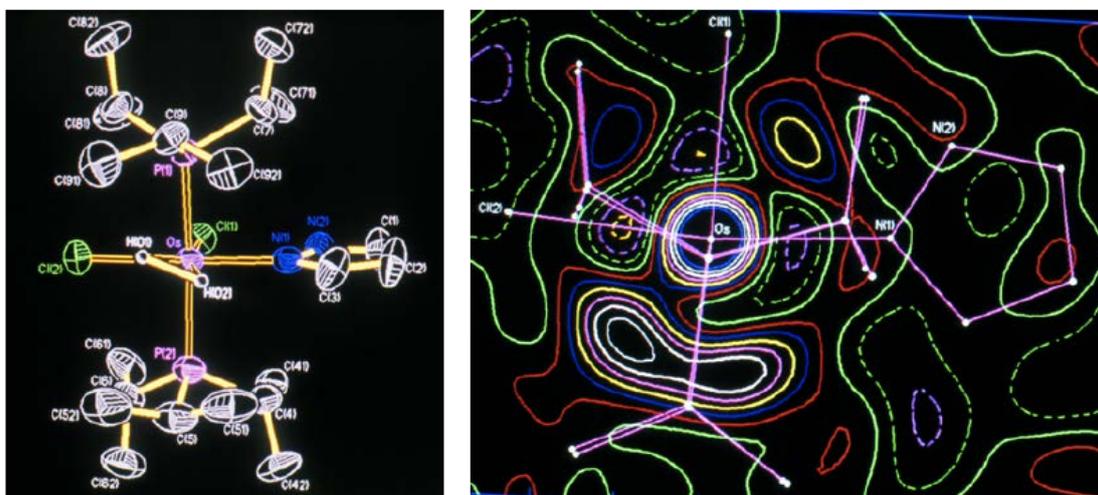


Figura 10: Estructura molecular del dihidruro complejo  $[\text{OsCl}_2(\text{H})_2(\text{Hpz})(\text{PiPr}_3)_2]$  (izda). A la derecha representación del mapa de densidad electrónica en el plano definido por los átomos de Os, Cl(1) y Cl(2), mostrando la densidad electrónica en forma de ‘ocho’ del ligando no clásico  $\eta^2$ -dihidrógeno.

El segundo ejemplo seleccionado corresponde a un complejo de rutenio trihidruro,  $[\text{Ru}(\text{H})_3\text{I}(\text{PCy}_3)_2]$ . Por una parte, el hecho que, hasta la preparación de esta especie, todos los complejos descritos conteniendo ligandos dihidrógeno resultaban ser especies saturadas de 18 electrones y, por otra, que la caracterización espectroscópica no resultaba definitiva, sin descartar la posibilidad de la presencia de un ligando trihidruro aniónico  $\text{H}_3^-$  propuesto en la bibliografía [57], dejaban la coordinación de estos hidruros con cierta ambigüedad. El análisis por difracción de rayos X permitió la localización precisa de los ligandos hidruro, mostrando la presencia simultánea de un ligando hidruro terminal clásico, junto a una molécula de hidrógeno coordinada de modo  $\eta^2$  [58]. De nuevo, el mapa de densidad electrónica, fue clave en la identificación de las posiciones de los hidruros y, por tanto en la descripción de los modos de coordinación observados para los ligandos hidruro. En el mapa de la Figura 11 se reconoce perfectamente la presencia de tres picos de densidad electrónica a una distancia de enlace del centro metálico: dos de ellos separados por tan sólo 1.03(7) Å, con la típica forma de ocho de los ligandos dihidrógeno, mientras que el tercero se encuentra alejado a una distancia, 1.66(6) Å, que excluye la interacción de enlace con los otros átomos de hidrógeno.

Sin lugar a dudas, a pesar del reto metodológico y experimental que supuso –que supone– abordar la caracterización de un átomo tan ligero como el hidrógeno, el estudio cristalográfico de estos complejos, visto con perspectiva, aportó un soporte crucial en el desarrollo de esta línea de investigación sobre hidruros no-clásicos de metales de transición,

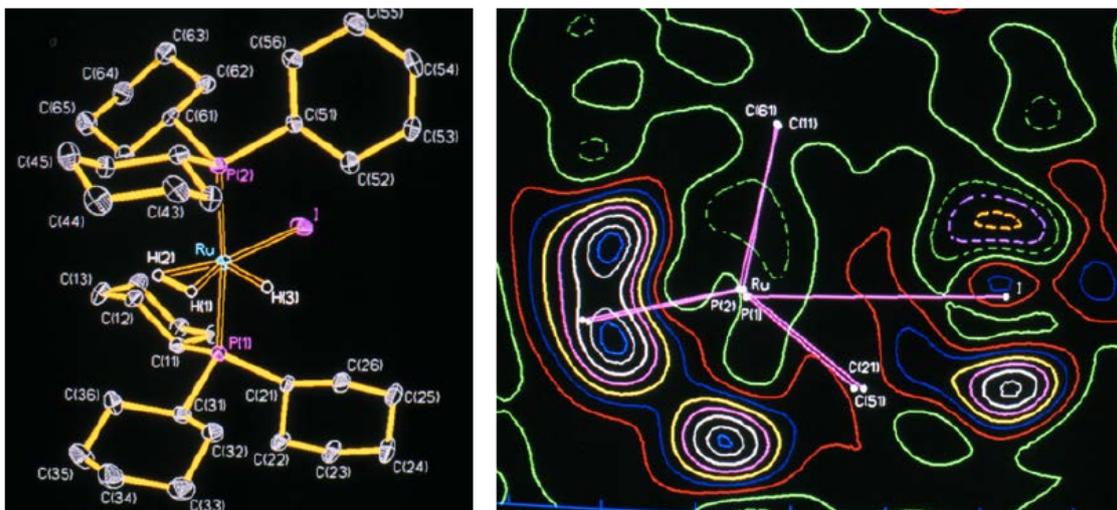


Figura 11: Estructura molecular del trihidruro complejo  $[\text{Ru}(\text{H})_3\text{I}(\text{PCy}_3)_2]$  (izda). A la derecha representación del mapa de densidad electrónica en el plano perpendicular al vector P(1)-P(2), mostrando la naturaleza mixta hidruro clásico (H(3)) y dihidrógeno complejo (densidad electrónica en forma de ‘ocho’ del ligando no clásico  $\eta^2$ -dihidrógeno).

que posicionó nuestro modesto grupo en la comunidad cristalográfica internacional [55].

Como hemos comentado al principio de este apartado, una de las motivaciones más marcadas para el estudio de los compuestos de coordinación de metales de transición es su potencial aplicación en reacciones catalíticas en fase homogénea. La información estructural emanada de los estudios cristalográficos resulta también de excepcional interés en la comprensión de los mecanismos de estos procesos catalíticos.

Esta sinergia establecida entre Cristalografía y Química, entre estructura molecular y resultados catalíticos, tiene un ejemplo excepcional en el estudio de complejos metálicos con aplicaciones en procesos catalíticos estereoselectivos, en los que la estructura tridimensional de precursores e intermedios catalíticos resulta de vital importancia para la comprensión de los procesos, pensando en una posterior modificación para su optimización.

Desde 1990 nuestro grupo viene participando en el estudio estructural de una familia muy extensa de complejos ópticamente activos de estructura pseudo-octaédrica de rodio, iridio, rutenio y osmio, tratando de dar luz en la interpretación y mejora de sus propiedades catalíticas en una serie de transformaciones catalíticas enantioselectivas tales como la transferencia de hidrógeno, los procesos Diels-Alder u otras reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de extraordinaria relevancia industrial. Se trata de especies del tipo  $[\text{M}(\eta\text{-arene})\text{X}(\text{A}-\text{B}^*)]^{n+}$ , en las que el centro metálico se une a un anillo que ocupa formalmente tres posiciones de coordinación, a un ligando quelato bidentado conteniendo al menos un elemento estereogénico en su esqueleto o en alguno de sus átomos, y un ligando

X fácilmente desplazable que se utilizará para generar una vacante coordinativa en el proceso catalítico. La característica intrínseca más relevante de estos complejos es que el centro metálico, así configurado, representa un centro de naturaleza quiral. Precisamente este carácter estereogénico del metal es extraordinariamente importante en esta línea de trabajo, por cuanto se espera que en los procesos catalíticos estereoselectivos la transferencia de esta asimetría sea más eficaz al estar situada propiamente en el centro activo sobre el que se produce la catálisis.

Estos estudios arrancan con la preparación de complejos conteniendo aminoácidos como ligandos asimétricos quirales. Se prepararon compuestos neutros o catiónicos, tales como  $[(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{M}(\text{aa})\text{Cl}]$  o  $[(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{M}(\text{aa})(\text{MeOH})]^+$  ( $\text{M} = \text{Rh}, \text{Ir}$ ;  $\text{aa} = L\text{-alanina}, L\text{-Prolina}$ ) [59] en los que los metales son centros quirales. La preparación de estas especies puso pronto de manifiesto la complejidad de su caracterización –máxime si se pretende emplearlas como precursores de catalizadores enantioselectivos– por cuanto, de manera general, se producían como una mezcla de diastereoisómeros, que adicionalmente se epimerizaban fácilmente en la configuración en el metal, sin que se pudiera determinar de forma inmediata la configuración absoluta, *R* o *S*, del centro metálico de cada diastereómero. Siempre que la cristalización resulta selectiva a un único diastereómero, las determinaciones estructurales por difracción de rayos X, dieron cumplida cuenta de las configuraciones absolutas en los centros metálicos a partir de las diferencias en determinadas reflexiones originadas por la dispersión anómala intrínseca a los centros metálicos. Es importante recordar, en este momento, que la Cristalografía estructural es el único procedimiento experimental directo para la determinación de la configuración absoluta de una sustancia.

La extensión a complejos análogos incluyendo otros ligandos quelatos se realizó paulatinamente, incluyendo en los primeros estadios difosfinas [60, 61] o iminas asimétricas [62]. Las primeras experiencias en reacciones catalíticas utilizando estos complejos quirales en el metal, se realizaron en reacciones Diels-Alder con precursores tales como  $[(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Rh}(\text{R-Prophos})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  [60], en las que progresivamente se fue ganando información acerca de los parámetros estructurales que controlan la estabilidad de los diferentes diastereómeros, de los mecanismos de epimerización [61], así como las diferencias observadas entre los diastereómeros presentes en disolución y en estado sólido [62].

La determinación estructural del complejo  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Ru}(\text{PN})(\text{metacroleína})](\text{SbF}_6)_2$  ( $\text{PN} = (3a\text{S}, 8a\text{R})\text{-2-(2-difenilfosfinofenil)-3a, 8a-dihidroindano[1,2-d]oxazol}$ ), razonable intermedio en el proceso catalítico Diels-Alder entre la metacroleína y el ciclo-pentadieno, supuso un hito en el establecimiento de una propuesta de camino de reacción plausible para el proceso catalítico [63].

Un paso más avanzado en la comprensión de los procesos de epimerización en di-

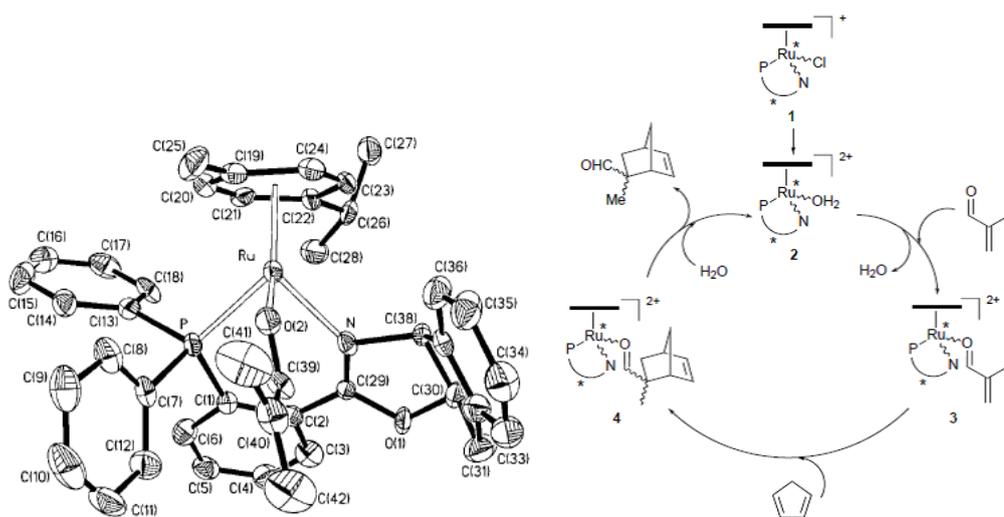


Figura 12: Estructura molecular del complejo  $[(\eta^6-p\text{-cimeno})\text{Ru}(\text{PN})(\text{metacroleína})]^{2+}$  (izda), especie intermedia en el mecanismo catalítico del proceso Diels-Alder (dcha).

solución entre los distintos diastereómeros con quiralidades distintas en el metal vino también de un estudio estructural en estado sólido, no de los parámetros moleculares convencionales, sino de un análisis supramolecular detallado basado en las interacciones intermoleculares presentes en cada diastereoisómero. Así, en el caso del complejo trímero  $\{[(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Ir}(\text{Ala})]_3\}^{3+}$  (Ala = alaninato), cuya obtención se verifica con auto-reconocimiento quiral en los centros metálicos y, por tanto, con formación tan sólo de dos isómeros de idéntica configuración en los tres metales,  $R_{\text{Ir}}R_{\text{Ir}}R_{\text{Ir}}$  (isómero  $\rho$ ) o  $S_{\text{Ir}}S_{\text{Ir}}S_{\text{Ir}}$  (isómero  $\sigma$ ), se observó una marcada dependencia de estabilidad de cada isómero,  $\rho$  o  $\sigma$ , en función del disolvente empleado. La identificación de las contribuciones más significativas a las energías de empaquetamiento del isómero  $\rho$ , puso de manifiesto que el empaquetamiento, en su conjunto, estaba fundamentalmente controlado por un elevado número de interacciones hidrofóbicas entre los átomos localizados en la superficie de este complejo. La coordinación tridentada del ligando amino carboxilato, junto con la reducida libertad conformacional de estos trímeros, fuerza a los oxígenos de los grupos carboxilatos, – potencialmente excelentes aceptores en enlaces de hidrógeno, – a permanecer en la parte interior de la molécula; únicamente los hidrógenos de los grupos amino, que se encuentran en una zona muy restringida de la superficie molecular, son capaces de establecer interacciones polares intensas.

Por su parte, en el caso del isómero  $\sigma$ , el cambio en la configuración de los metales viene asociado con una modificación en la localización de los hidrógenos amínicos, produciéndose su dispersión en la superficie molecular que, a su vez, posibilita un mayor acceso a las interacciones de las moléculas de disolvente con estos grupos polares. Esta mayor accesibilidad de los grupos polares en el isómero  $\sigma$ , en comparación con la observada en

el isómero  $\rho$ , se interpretó como responsable de la mayor estabilidad del isómero  $\sigma$  en disolución cuando la polaridad del disolvente aumenta [64].

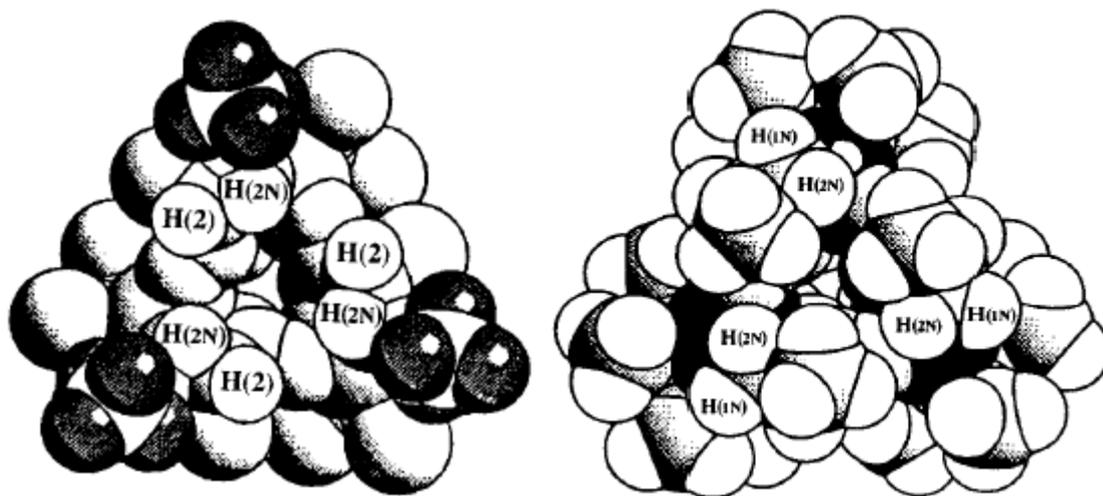
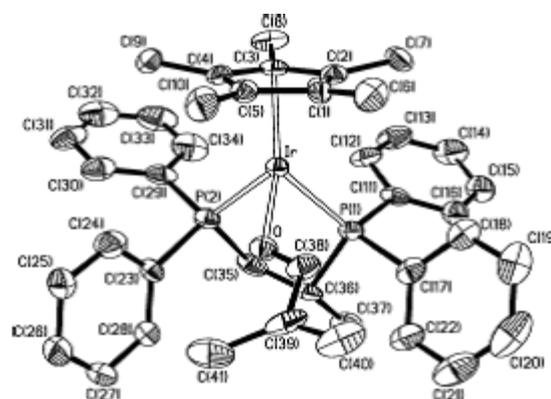
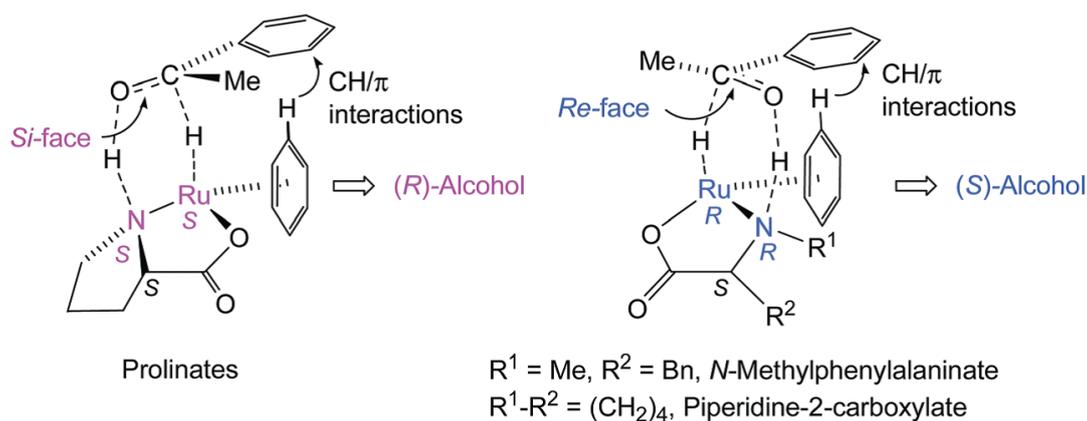


Figura 13: Representación de un modelo ‘space-filling’ del isómero  $\rho$  mostrando la localización restringida de los hidrógenos amínicos (izda). En la derecha se representa un modelo análogo para el isómero  $\sigma$  mostrando una mayor accesibilidad de los grupos polares.

Este ejemplo pone una vez más de manifiesto que, aunque los datos que aporta la Cristalografía de rayos X provienen del estado sólido, esta información utilizada con criterio resulta también, en determinadas ocasiones, de relevancia en la comprensión de los procesos reactivos verificados en disolución.

Estos complejos metálicos, conteniendo grupos aminocarboxilato como ligandos quelato generadores de la asimetría molecular y de la quiralidad en el metal, han sido ampliamente estudiados a lo largo de la primera década de este siglo, tanto en sus aspectos reactivos, como en su comportamiento como precursores de catalizadores en procesos de transferencia enantioselectiva de hidrógeno





Esquema 1: Situaciones favorecidas en la formación del metalacido dependiendo del ligando aminoácido con indicación de las interacciones CH/ $\pi$  que contribuyen a la estabilización de los intermedios catalíticos.

en el que se requiere la formación de un metalacido intermedio de seis miembros, y sobre la base de los estudios estructurales, hemos conseguido racionalizar nuestros resultados catalíticos en función de las restricciones estructurales de los distintos aminoácidos y de las interacciones intramoleculares que estabilizan o dificultan la formación del referido metalacido [67–69].

En la comprensión de los procesos catalíticos Diels-Alder y de cicloadición 1,3-dipolar, también la información estructural ha sido relevante para comprender el origen de la enantioselectividad obtenida. Si bien la determinación estructural de los intermedios catalíticos, como es el caso del complejo  $[(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Ir}(R\text{-Prophos})(\text{metacroleína})]^{2+}$ , han permitido reconocer las variaciones en la fortaleza de los enlaces de la metacroleína tras su coordinación al centro metálico, su disposición plana con una conformación *s-trans* y con una configuración *E* alrededor del enlace doble carbonílico, el análisis detallado de las interacciones no-covalentes intramoleculares ha permitido identificar interacciones débiles que han resultado ser importantes para interpretar los resultados de enantioselectividad [70].

Así, una característica estructural destacada en el complejo  $[(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Ir}(R\text{-Prophos})(\text{metacroleína})]^{2+}$  es la presencia de una clara interacción CH/ $\pi$  de carácter atractivo entre el protón unido al carbono cetónico (C(38) en la figura) y el anillo fenilo *pro-S* unido al átomo de fósforo del ligando *R-Prophos*. Este tipo de interacciones no covalentes, a pesar de su relativa debilidad, son de vital importancia en la configuración de la estereoespecificidad del proceso reactivo al evitar la rotación del sustrato coordinado,– en este caso la metacroleína,– y establecer una diferenciación entre las dos caras de dicho ligando para sus pasos posteriores en el proceso catalítico. Esta peculiar interacción nos ha permitido interpretar de modo razonable la

enantioselectividad observada en muchos de nuestros procesos catalíticos [71, 72].

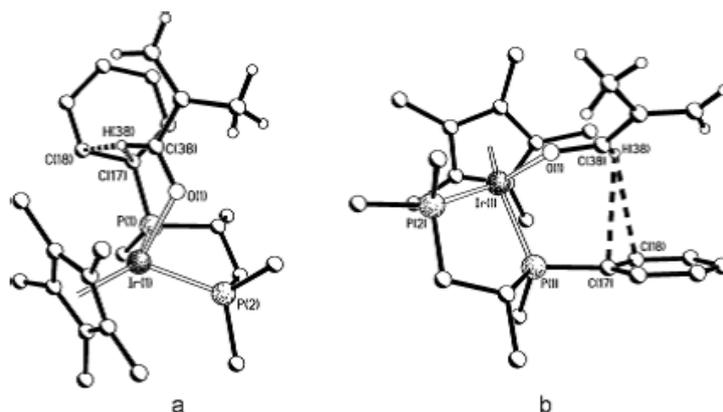


Figura 14: Representaciones esquemáticas de la interacción CH/ $\pi$  observada en el complejo  $[(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Ir}(\text{R-Prophos})(\text{metacroleína})]^{2+}$ ; (a) en una vista perpendicular al anillo fenilo y (b) en una proyección paralela al anillo fenilo.

Como últimos resultados científicos de este discurso, me gustaría compartir con ustedes aquellos obtenidos muy recientemente en el arranque de una línea de investigación nueva y ambiciosa, que con la ayuda de la Dra. Pilar García Orduña, estamos intentando iniciar en nuestro grupo [73]. Se trata de introducir la determinación experimental de la densidad electrónica, realizada a partir de medidas de difracción de rayos X de alta resolución, para aplicarla al estudio de los precursores de catalizador comunes en nuestro departamento y que, como característica particular, muchos de ellos contienen metales de la segunda serie de transición.

En general, y todos los casos comentados hasta este punto son ejemplos de ello, las relaciones estructura/propiedad se pueden establecer de modo razonable utilizando los procesos de difracción convencionales que asumen una distribución de densidad electrónica a partir de una aproximación basada en unidades atómicas independientes. La realidad, bien todos sabemos, que no es así, por cuanto los átomos forman enlaces e interacciones, de diferentes tipos e intensidades, que hacen que esta aproximación no sea correcta.

La difracción de rayos X sobre muestras monocristalinas realizada con mayor precisión, en circunstancias experimentales más demandantes, – a muy baja temperatura, con resoluciones en la medida sustancialmente más elevadas y correcciones experimentales más complejas, – y, adicionalmente, utilizando modelos atómicos de refinamiento más sofisticados, pueden permitir la obtención de mapas de densidad de carga de los que se puede inferir caracterizaciones cuantitativas precisas, tanto de enlaces covalentes convencionales, como de interacciones fuertes o débiles de cualquier naturaleza [74].

Esta metodología está basada en los trabajos pioneros realizados por Philip Coppens hace casi 40 años [75, 76]. Los desarrollos tecnológicos logrados en los últimos años que

posibilitan la medida de datos redundantes, de alta calidad, de una manera rápida y más precisa [77–80], unido al desarrollo y mejora de los programas disponibles (XD [81] o MOPRO [82]), han hecho más asequible este tipo de estudios para la caracterización precisa de enlaces e interacciones [83].

La implementación de los estudios de densidad de carga y su subsiguiente análisis topológico [84], se aplicaron en su origen a moléculas con átomos ligeros, fundamentalmente moléculas orgánicas como aminocarboxilatos [85] o antibióticos específicos [86,87]. El complicado salto al estudio de la densidad de carga en compuestos de coordinación viene intrínsecamente asociado con las dificultades inherentes al tratamiento de metales de transición para los que el diagrama de difracción viene dominado fundamentalmente por las contribuciones de los electrones internos, básicamente de distribución esférica, e inefectivos en la formación de enlaces o interacciones [78,83].

Esta circunstancia hace que hoy en día sean relativamente numerosos los estudios de compuestos con metales de transición de la primera serie de transición [78,88,89], pero muy reducidos los casos en los que se ha abordado especies conteniendo metales de la segunda serie de transición [90,91], metales estos, por otra parte de clara implicación en procesos catalíticos. Este es el reto asumido en nuestro grupo, tratar de ganar experiencia en la determinación y análisis de densidades de carga de precursores catalíticos conteniendo metales de transición de la segunda serie, tales como rutenio, rodio o niobio.

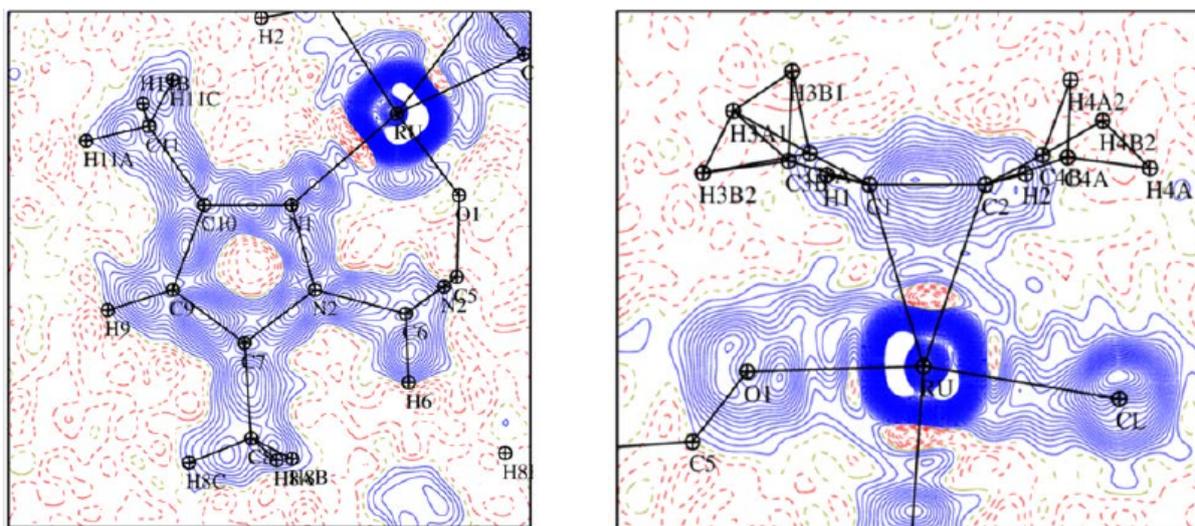


Figura 15: Mapas de deformación de densidad electrónica al final del refinado del modelo IAM para el compuesto  $[\text{RuCl}(k^3-N,N,O\text{-bdmpza})(\eta^4\text{-cod})]$  (bdmpza = bis(3,5-dimetilpirazolil)acetato; cod = 1,5-ciclooctadieno). a) En el plano del anillo de pirazol. b) En el plano definido por el átomo metálico y los átomos de carbono de la olefina (C1 y C2). [líneas de isocontorno  $0.05 \text{ eA}^{-3}$ ].

A modo de ejemplo recogemos en la Figura 15, la densidad de carga de deformación que para el compuesto  $[\text{RuCl}(k^3-N,N,O\text{-bdmpza})(\eta^4\text{-cod})]$  (bdmpza = bis(3,5-

dimetilpirazolil) acetato; cod = 1,5-ciclooctadieno) se observa una vez finalizado un refinado convencional con átomos independientes (*Independent Atom Model*, IAM). En esta figura se puede apreciar claramente como la densidad electrónica residual se localiza en las zonas interatómicas entre átomos enlazados y en la proximidad del centro metálico de rutenio, donde resulta evidente una distribución no esférica de la densidad electrónica.

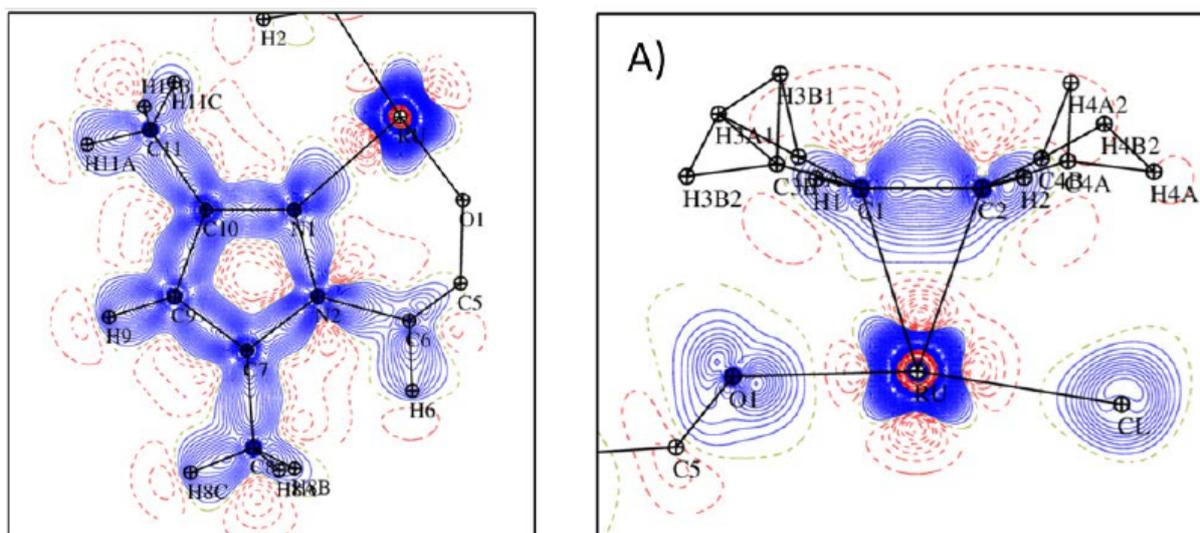


Figura 16: Mapas de deformación de densidad estática. a) En el plano del anillo de pirazol. b) En el plano definido por el átomo de rutenio y los átomos de carbono de la olefina (C1 y C2). [líneas de isocontorno  $0.05 \text{ eA}^{-3}$ ].

Introducido el modelo esférico multipolar para los átomos propuesto por Hansen y Coppens [76], base conceptual de este tipo de estudios, los mapas de densidad estática de deformación revelan las desviaciones de la densidad electrónica del modelo esférico de átomos independientes, o lo que es lo mismo, las modificaciones de la densidad electrónica debidas a la formación de enlaces o interacciones interatómicas, tanto intra como intermoleculares.

El posterior análisis topológico de la densidad de carga determinada con este modelo atómico multipolar a través de la ‘Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas’ propuesta por Richard Bader (*Quantum Theory of Atoms in Molecules*, QTAIM) [84], utilizando parámetros bien establecidos como son los puntos críticos de enlace, las curvaturas de la densidad electrónica en estos puntos, el análisis de la función Laplaciana de la densidad, o los parámetros de densidad de energía asociados, proporciona una caracterización cuantitativa precisa, a partir de datos experimentales, de enlaces e interacciones que pueden relacionarse directamente con las propiedades reactivas de dichas sustancias.

Quiero finalizar este discurso, mencionando y agradeciendo a las personas que me han transmitido lo que conozco de la Química y de la Cristalografía, así como agradeciendo a todas aquellas con las que he podido disfrutar el reto de establecer esas relaciones entre

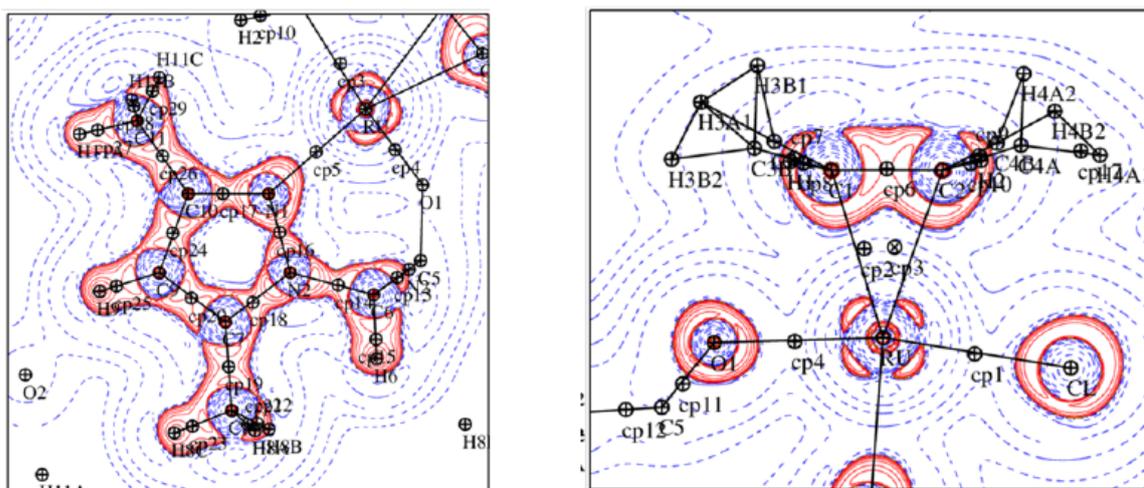


Figura 17: Mapas de la función Laplaciana negativa de la densidad electrónica experimental, con los puntos críticos de enlace representados; a) En el plano del anillo de pirazol. b) En el plano definido por el átomo de rutenio y los átomos de carbono de la olefina (C1 y C2). [Los valores positivos se representan como líneas rojas continuas, los valores negativos].

estructura y propiedades, sobre las que ha versado este discurso.

Quiero agradecer de una forma especial a mi maestro, Luis A. Oro, que arrancó en mí el gusto por la síntesis y la catálisis, me descubrió la meticulosidad en el trabajo científico, y me transmitió su pasión por la Química, y a mis maestros que, por la otra parte, la parte cristalográfica, compartieron su saber y su buen hacer, en particular mucho de lo que sé lo debo a Concha Foces-Foces y a Felix Hernández Cano del viejo Instituto Rocasolano de Madrid, a Antonio Tiripicchio de la Universidad de Parma, quien siempre me trató como su hijo científico, y a mi amigo Paul R. Raithby, actualmente en la Universidad de Bath, con el que sigo discutiendo problemas cristalográficos.

Quiero agradecer también a todos los colegas, muchos de ellos excepcionales científicos, con los que he colaborado en estos más de 35 años de trabajo a caballo entre Química y Cristalografía, en especial en este momento quiero mencionar a Miguel A. Ciriano, Miguel A. Esteruelas, Cristina Tejel, Eduardo Sola, a mi malograda amiga M. Pilar García Clemente, y también a algunos con los que sigo peleándome y tratando de abordar conjuntamente nuevos problemas, Daniel Carmona, Pilar Lamata y Jesús Pérez-Torrente. A todos ellos, muchas gracias por transmitirme mucho de lo que ellos saben y, lo que es más importante, por haber confiado en mí para aportar propuestas estructurales en la resolución de algunos de sus problemas.

No sería justo acabar sin una mención a todas las personas que han aceptado investigar a mi lado, alumnos, doctorandos y colaboradores. Gracias a todos por ayudarme a descubrir esos secretos de las moléculas y por compartir conmigo su interpretación de

muchos problemas del día a día.

Los ingleses dicen ‘last but not least’, lo último y por ello no menos importante, quiero agradecer a mis padres su incondicional apoyo para que me dedicara a algo que ellos no comprendían pero que veían que me ilusionaba poderosamente, y a mi esposa, Pilar, por todos los numerosos fines de semana que le he robado, lejos de ella, junto al difractor o al ordenador tratando de determinar una nueva estructura.

A todos ustedes, muchas gracias por su atención.

## Referencias

- [1] R.J. Haüy. Essai d’une théorie sur la structure des cristaux, appliquée à plusieurs genres de substances cristallisées. Gougué et Née de la Rochelle, Paris, 1784 (<http://bit.ly/15WHBKr>)
- [2] M. von Laue. Eine Quantitative Prüfung der Theorie für die Interferenzerscheinungen bei Röntgenstrahlen. *Sitzungsberichte der Bayerische Akademie der Wissenschaften*, **1912**, 363-373.
- [3] W.L. Bragg. The Structure of Some Crystals as Indicated by their Diffraction of X-rays. *Proc. R. Soc. London, Ser. A*, **1913**, 89, 248-277.
- [4] W.L. Bragg. The Diffraction of Short Electromagnetic Waves by Crystals. *Proc. Camb. Phil. Soc.*, **1913**, 17, 43-57.
- [5] W.H. Bragg, W.L. Bragg. The Reflection of X-Ray by Crystals. *Proc. R. Soc. London, Ser. A*, **1913**, 88, 428-438. W.H. Bragg. The Reflection of X-Ray by Crystals (II). *Proc. R. Soc. London, Ser. A*, **1913**, 89, 246-248.
- [6] W.H. Bragg. The X-ray Spectrometer. *Nature*, **1914**, 94, 199-200.
- [7] W.H. Bragg, W.L. Bragg. The Structure of the Diamond. *Proc. R. Soc. London, Ser. A*, **1913**, 89, 277-291
- [8] W.H. Bragg, W.L. Bragg. X-Rays and Crystal Structure. G. Bell & Sons Ltd., Londres, 1915 (<http://bit.ly/1a8GnZW>).
- [9] G. Hunter. Light is a Messenger: The Life and Science of William Lawrence Bragg. Oxford University, Oxford, 2004. J. Jenkin. William and Lawrence Bragg, Father and Son: The Most Extraordinary Collaboration in Science. Oxford University, Oxford, 2008. J. R. Heliwell. The Centennial of the First X-Ray Crystal Structures. *Cryst. Rev.*, **2012**, 18, 280-297.
- [10] A.V. Shubinov. Fifty Years of X-Ray Diffraction, p. 493. IUCr Press, Utrecht, 1962. J.N. Lalena, *Cryst. Rev.*, **2006**, 12, 125-180.

- [11] P. Debye, P. Scherrer. Interference on Inordinate Orientated Particles in Roentgen Light. *Phys. Z.*, **1916**, *17*, 277-283.
- [12] A.W. Hull. A New Method of X-ray Crystal Analysis. *Phys. Rev.*, **1917**, *10*, 661-696.
- [13] H.M. Rietveld. Crystal Structure of Some Alkaline Earth Metal Uranates of Type  $M_3UO_6$ . *Acta Cryst.*, **1966**, *20*, 508-513.
- [14] P.P. Ewald. Zur Theorie der Interferenzen der Röntgenstrahlen in Kristallen. *Physik. Zeit.*, **1913**, *14*, 465-472 (<http://bit.ly/18JFSHg>). P.P. Ewald. Die Intensität der Interferenzflecke bei Zinkblende und das Gitter der Zinkblende. *Annalen der Physik*, **1914**, *349*, 257-282.
- [15] J.D. Bernal. The Structure of Graphite. *Proc. R. Soc.*, **1924**, *A106*, 749-773.
- [16] K. Lonsdale. The Structure of Benzene Ring in  $C_6(CH_3)_6$ . *Proc. R. Soc.*, **1929**, *A123*, 494-515.
- [17] K. Lonsdale. The X-Ray Analysis of the Structure of Hexachlorobenzene using the Fourier Method. *Proc. R. Soc.*, **1931**, *A133*, 536-553.
- [18] A.L. Patterson. A Fourier Series Method for the Determination of the Components of Interatomic Distances in Crystals. *Physical Review*, **1934**, *46*, 372-376. A.L. Patterson. A Direct Method for the Determination of the Components of Interatomic Distances in Crystals. *Zeitschrift für Kristallographie*, **1935**, *A90*, 517-542.
- [19] D. Harker. The Application of the Three-Dimensional Patterson Method and the Crystal Structures of Proustite,  $Ag_3AsS_3$ , and Pyrargyrite,  $Ag_3SbS_3$ . *J. Chem. Physics*, **1936**, *4*, 381-390.
- [20] C.H. Carlisle, D. Crowfoot. The Crystal Structure of Cholesteryl Iodide. *Proc. R. Soc. A*, **1945**, *184*, 64-83.
- [21] D. Crowfoot, C.W. Bunn, B. W. Rogers-Low, A. Turner Jones. The Chemistry of Penicillin. Princeton University Press, Princeton, 1949.
- [22] D.C. Hodgkin, E.N. Maslen. X-Ray Analysis of Structure of Cephalosporin C. *Biochem. J.*, **1961**, *79*, 393-402.
- [23] D.H. Crowfoot, J. Kamper, M. Mackay, J. Pickworth, K.N. Trueblood, J.G. White. Structure of Vitamin  $B_{12}$ . *Nature*, **1956**, *178*, 64-66.
- [24] H. Muirhead, M.F. Perutz. Structure of Haemoglobin: A Three-Dimensional Fourier Synthesis of Reduced Human Haemoglobin at 5.5 Å Resolution. *Nature*, **1963**, *199*, 633-638.
- [25] J.C. Kendrew, R.E. Dickerson, B.E. Strandberg, R.G. Hart, D.R. Davies, D.C. Phillips, V.C. Shore. Structure of Myoglobin: A Three-Dimensional Fourier Synthesis at 2 Å Resolution. *Nature*, **1960**, *185*, 422-427.

- [26] M.F. Perutz. Isomorphous Replacement and Phase Determination in Non-Centrosymmetric Space Groups. *Acta Cryst.*, **1956**, *9*, 867-873.
- [27] J.D. Watson, F.H.C. Crick. A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature* **1953**, *171*, 737-738. M.H.F. Wilkins, A.R. Stokes, H.R. Wilson. Molecular Structure of Deoxypentose Nucleic Acids. *Nature*, **1953**, *171*, 738-740.
- [28] M. Vicente. La dama ausente: Rosalind Franklin y la doble hélice. <http://bit.ly/HFhjAR>.
- [29] H. Hauptman, J. Karle. Solution of the Phase Problem I. The Centrosymmetric Crystal. ACA Monograph No. 3, Polycrystal Book Service, Pittsburgh, 1953.
- [30] H. Hauptman, J. Karle. Structure Invariants and Seminvariants for Non-centrosymmetric Space Groups. *Acta Cryst.*, **1956**, *9*, 45-55. Ibíd. Seminvariants for Centrosymmetric Space Groups with Conventional Centered Cells. *Acta Cryst.*, **1959**, *12*, 93-97.
- [31] R. Usón, L.A. Oro, M.A. Ciriano, F.J. Lahoz. Cationic Rhodium(I) Complexes with Diolefin and Substituted Pyridine N-Oxides as Ligands. *J. Organomet. Chem.*, **1981**, *217*, 251-257. L.A. Oro, *Síntesis y Actividad catalítica de Organocomplejos Catiónicos de Rodio*. Real Academia de Ciencias de Zaragoza, Zaragoza. 1981.
- [32] M. Valderrama, M. Scotti, R. Ganz, L.A. Oro, F.J. Lahoz, C. Foces-Foces, F.H. Cano. Duroquinonerhodium(I) Complexes. Crystal Structure of  $[\text{Rh}(\text{DQ})(\text{C}_6\text{H}_5\text{Me})]\text{PF}_6$ . *J. Organomet. Chem.*, **1985**, *288*, 97-107.
- [33] F.J. Lahoz, D. Carmona, L.A. Oro, M.P. Lamata, M.P. Puebla, C. Foces-Foces, F.H. Cano. Binuclear Di- $\mu$ -hydroxo-pentamethylcyclopentadienyl and Di- $\mu$ -methoxopentamethylcyclopentadienyl Derivatives of Rhodium and Iridium with Pyridine Type Ligands. *J. Organomet. Chem.*, **1986**, *316*, 221-227.
- [34] L.A. Oro, D. Carmona, F.J. Lahoz, M.P. Puebla, M. Esteban, C. Foces-Foces, F.H. Cano. Pentamethylcyclopentadienylrhodium Complexes with the Pyrazine Ligand – Molecular Structure of  $[(\text{Rh}(\text{C}_5\text{Me}_5))_2(\mu\text{-Cl})_2(\mu\text{-pyrazine})] [\text{ClO}_4]_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . *Dalton Trans.*, **1986**, 2113-2117.
- [35] A. Tiripicchio, F.J. Lahoz, L.A. Oro, M.T. Pinillos. Preparation and X-ray Structure of a Rhodium(III)-Rhodium(I) Pyrazolate Complex with a Mercury Atom Asymmetrically Bridging the Metal Atoms. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1984**, 936-937.
- [36] L.A. Oro, M.A. Ciriano, F. Viguri, A. Tiripicchio, M. Tiripicchio-Camellini, F.J. Lahoz. Two Unusual Binuclear and Trinuclear Complexes of the Pyridine-2-Thiolato Ligand Showing 3 Different Coordination Modes. *New. J. Chem.*, **1986**, *10*, 75-77.
- [37] F.J. Lahoz, A. Tiripicchio, M. Tiripicchio-Camellini, L.A. Oro, M.T. Pinillos. Benzamidinato Rhodium Complexes. X-ray Structures of  $[\text{Rh}\{\text{CPh}(\text{NPh})_2\}(\text{cod})]$  and  $[\text{Rh}_2\{\mu\text{-CPh}(\text{NPh})_2\}_2(\text{tfb})_2]$ . *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1985**, 1487-1493.

- [38] M.P. García, A.M. López, M.A. Esteruelas, F.J. Lahoz, L.A. Oro. Evidence for Enhancement of Catalysis by a Second Metal in Heterobinuclear Complexes: X-Ray Structure of  $[\text{H}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2\text{Ru}(\mu\text{-bim})\text{Rh}(\text{cod})]$ . *J. Chem. Soc. Chem Commun.*, **1988**, 793-795.
- [39] M.T. Pinillos, A. Elduque, L.A. Oro, F. Lahoz, F. Bonati, A. Tiripicchio, M. Tiripicchio-Camellini. A Flexible Framework obtained from Oxidative Additions upon Binuclear Complex  $[\text{Ir}_2(\mu\text{-pz})(\mu\text{-SBU}^t)(\mu\text{-MeO}_2\text{CC}=\text{CCO}_2\text{Me})(\text{CO})_2\{\text{P}(\text{OMe})_3\}_2]$ . *J. Chem Soc. Dalton Trans.*, **1990**, 989-994. *Ibid.* Oxidative Addition Reactions to Novel Heterotrinary Iridium Complexes with Mixed Bridging Ligands. *Inorg. Chem.*, **1994**, *34*, 111-115.
- [40] D. Carmona, J. Ferrer, A. Mendoza, F.J. Lahoz, J. Reyes, L.A. Oro. Reversible Isomerization of the Dinuclear Complex  $[\eta^6\text{-}p\text{-cymene}]\text{ClRu}(\mu\text{-pz})_2\text{Ir}(\text{CO})_2]$  with Formation of a Ruthenium-Iridium. *Bond. Angew. Chem. Int. Ed.*, **1991**, *30*, 1171-1173.
- [41] H. Schmidbaur, R. Franke. Organogold Chemistry. XVII. Synthesis and Reactions of the Gold(I)-dimethylphosphonium-bis-methylid Dimer. *Inorg. Chim. Acta*, **1975**, *13*, 85-89.
- [42] M.A. Ciriano, S. Sebastian, L.A. Oro, A. Tiripicchio, M. Tiripicchio-Camellini, F.J. Lahoz. Tetranuclear Complexes as Intermediates in Transannular Oxidative-Addition Reactions. Structure of the First Tetrairidium Linear Cluster. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, *27*, 402-403.
- [43] J. Matsunami, U. Hiroshi, K. Matsumoto. Antitumor Active Platinum Blue Complexes: Syntheses and Solution Behaviors of 3,3-Dimethylglutarimide- and Glutarimide-Bridged Platinum Blue Complexes and Their Reactions with 5'-Guanosine Monophosphate. *Inorg. Chem.*, **1995**, *34*, 202-208.
- [44] C. Tejel, M.A. Ciriano, J.A. López, F.J. Lahoz, L.A. Oro. Rhodium and Iridium Pyrazolato Blues. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 1542-1545.
- [45] C. Tejel, M.A. Ciriano, B.E. Villarroja, R. Gelpi, J.A. López, F.J. Lahoz, L.A. Oro. Discrete Mixed-Valence Metal Chains: Iridium Pyridonate Blues, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 4084-4086.
- [46] C. Tejel, M.A. Ciriano, B.E. Villarroja, J.A. López, F.J. Lahoz, L.A. Oro. A Hexanuclear Iridium Chain. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 529-532.
- [47] M.P. García, L.A. Oro, F.J. Lahoz. Novel Anionic Aryl Complexes of Rh(III)  $[\text{Rh}(\text{C}_6\text{F}_5)_5]^{2-}$  and  $[\text{Rh}(\text{C}_6\text{F}_5)_4(\text{CO})_2]^-$ . *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1988**, *27*, 1700-1702.
- [48] M.P. García, M.V. Jiménez, F.J. Lahoz, L.A. Oro, A. Tiripicchio, J.A. López. Tris(pentafluorophenyl) Neutral and Anionic 5-Co-ordinate Complexes of Rhodium(III) – Crystal Structures of  $[\text{Rh}(\text{C}_6\text{F}_5)_3(\text{PEt}_3)_2]$  and  $[\text{Rh}(\text{C}_6\text{F}_5)_3(\text{AsPh}_3)_2]$ . *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1990**, 1503-1508.

- [49] M.P. García, M.V. Jiménez, L.A. Oro, F.J. Lahoz, P.J. Alonso. A Paramagnetic, Mononuclear Organometallic Iridium(II) Complex -  $[\text{Ir}(\text{C}_6\text{Cl}_5)_2(\text{COD})]$ . *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1992**, *31*, 1527-1529. M.P. García, M.V. Jiménez, L.A. Oro, F.J. Lahoz, M.C. Tiripicchio, A. Tiripicchio. A Homoleptic Mononuclear Iridium(II) Organometallic Complex – Synthesis and X-Ray Structure of  $[\text{Ir}(\text{C}_6\text{Cl}_5)_4]^{2-}$ . *Organometallics*, **1993**, *12*, 4660-4663.
- [50] M.P. García, M.V. Jiménez, A. Cuesta, C. Siurana, L.A. Oro, F.J. Lahoz, J.A. López, M.P. Catalán, A. Tiripicchio, M. Lanfranchi. Synthesis and Reactivity of Mononuclear (Pentachlorophenyl) Rhodium(II) Complexes. Structural Relevance of Rhodium-o-Chlorine Secondary Bonding. *Organometallics*, **1997**, *16*, 1026-1036.
- [51] P.A. Chaloner, M.A. Esteruelas, F. Joó, L.A. Oro. Homogeneous Hydrogenation, cap. 2. Kluwer Academic Publishers, Boston. 1994.
- [52] G.J. Kubas, R.R. Ryan, B.I. Swanson, P.J. Vergamini, H.J. Wasserman. Characterization of the First Examples of Isolable Molecular Hydrogen Complexes,  $\text{M}(\text{CO})_3(\text{PR}_3)_2(\text{H}_2)$  (M = Mo, W; R= Cy, *i*-Pr). Evidence for a Side-on Bonded  $\text{H}_2$  Ligand. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 452-454.
- [53] G.J. Kubas. Metal Dihydrogen and  $\sigma$ -Bond Complexes: Structure, Theory and Reactivity. Kluwer, New York, 2001. M.A. Esteruelas, A.M. López, M.Oliván. Polyhydrides of Platinum Group Metals: Nonclassical Interactions and  $\sigma$ -Bond Activation Reactions. *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 8770-8847.
- [54] D.G. Hamilton, R.H. Crabtree. An NMR Method for Distinguishing Classical from Nonclassical Structures in Transition Metal Polyhydrides. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 4126-4133.
- [55] F.J. Lahoz, J.A. López. Análisis estructural de ligandos de tipo hidruro en complejos de metales de transición en Nuevas tendencias en Cristalografía. Ed. Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid. 1995.
- [56] M.A. Esteruelas, F.J. Lahoz, L.A. Oro, E. Oñate, N. Ruiz. Synthesis, Spectroscopic Characterizations, and X-Ray Structures of New  $\text{Os}(\eta^2\text{-H}_2)$  Compounds Containing Azole Ligands. *Inorg. Chem.*, **1994**, *33*, 787-792.
- [57] F. Maseras, M. Duran, A. Lledós, J. Bertrán. Intramolecular Atom Exchange between Molecular Hydrogen and Hydride Ligands in *cis*- $[\text{Fe}(\text{PR}_3)_4\text{H}(\text{H}_2)]^+$  Complexes. An ab Initio Theoretical Study. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 2922-2928.
- [58] B. Chaudret, G. Chung, O. Eisentein, S.A. Jackson, F.J. Lahoz, J.A. López. Preparation, X-Ray Molecular Structure, and Electronic Structure of the First 16-Electron Dihydrogen Complexes  $\text{RuH}(\text{H}_2)\text{X}(\text{PCy}_3)_2$ . *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 2314-2316.
- [59] D. Carmona, A. Mendoza, F.J. Lahoz, L.A. Oro, M.P. Lamata, E. San José. Optically Active Pseudooctahedral Rhodium(III), Iridium(III) and Ruthenium(II) Complexes with  $\alpha$ -Amino

- Acidato Ligands. Crystal Structure of  $R_{Ir}S_C S_N$  and  $S_{Ir}S_C S_N - [(C_5Me_5)Ir(pro)Cl] \cdot 1/2H_2O$  (Hpro = L-Proline). *J. Organomet. Chem.*, **1990**, *396*, C17-C21. D. Carmona, F.J. Lahoz, R. Atencio, L.A. Oro, M.P. Lamata, E. San José. Chiral Iridium(III) alpha-Amino Acidato Complexes  $R_{Ir}S_C S_N$  and  $S_{Ir}S_C S_N - [(\eta^5-C_5Me_5)Ir(L-prolinate)(C\equiv C-CMe_3)]$ . *Tetra. Assym.*, **1993**, *4*, 1425-1428.
- [60] D. Carmona, C. Cativiela, R. García-Correas, F.J. Lahoz, M.P. Lamata, J.A. López, M.P. López-Ram de Viu, L.A. Oro, E. San José and F. Viguri. Chiral Rhodium Complexes as Catalysts in Diels-Alder Reactions. *Chem. Commun.*, **1996**, 1247-1248.
- [61] D. Carmona, F.J. Lahoz, L.A. Oro, M.P. Lamata, F. Viguri, E. San José. Synthesis, Separation and Stereochemical Studies of Chiral-at-metal Rhodium(III) Complexes. Crystal Structure of  $(S_{Rh}, R_C) - [(\eta^5-C_5Me_5)RhCl(R-Prophos)]BF_4$ . *Organometallics*, **1996**, *15*, 2961-2966.
- [62] D. Carmona, F.J. Lahoz, S. Elipe, L.A. Oro, M.P. Lamata, F. Viguri, C. Mir, C. Cativiela, M.P. López-Ram de Viu. Synthesis, Characterization, Properties and Asymmetric Catalytic Diels-Alder Reactions of Chiral-at-metal Imino-Iridium(III) Complexes. *Organometallics*, **1998**, *17*, 2986-2995. D. Carmona, C. Vega, F.J. Lahoz, S. Elipe, L.A. Oro, M.P. Lamata, F. Viguri, R. García-Correas, C. Cativiela, M.P. López-Ram. Imino-Rhodium(III) and Ruthenium(II) Compounds with Stereogenic Metal Centers. *Organometallics*, **1999**, *18*, 3364-3371.
- [63] D. Carmona, C. Cativiela, S. Elipe, F.J. Lahoz, M.P. Lamata, M.P. López-Ram de Viu, L.A. Oro, C. Vega, F. Viguri. Chiral Ruthenium Complexes as Catalysts in Enantioselective Diels-Alder reactions. Crystal Structure of the Lewis Acid-Dienophile Adduct. *Chem. Commun.*, **1997**, 2351-2352.
- [64] D. Carmona, F.J. Lahoz, R. Atencio, L.A. Oro, M.P. Lamata, F. Viguri, E. San José, C. Vega, J. Reyes, F. Joó, A. Kathó. Trimerisation of the Cationic Fragments  $[\eta\text{-ring}M(Aa)]^+$  (Aa =  $\alpha$ -aminoacidate) with Chiral Self-Recognition: Synthesis, Characterisation, Solution Studies and Catalytic Reactions of the Trimers  $\{[(\eta\text{-ring})M(Aa)]_3\}(BF_4)_3$ . *Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, 1544-1564.
- [65] D. Carmona, M.P. Lamata, F. Viguri, I. Dobrinovich, F.J. Lahoz, L.A. Oro. On the Sense of the Enantioselection in Hydrogen Transfer Reactions from 2-Propanol to Ketones. *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, *344*, 499-502.
- [66] M. Yamakawa, H. Ito, R. Noyori. The Metal-Ligand Bifunctional Catalysis: A Theoretical Study on the Ruthenium(II) Catalized Hydrogen Transfer between Alcohols and Carbonyl Compounds. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 1466-1478. R. Noyori, M. Yamakawa, S. Higuchi. Metal-Ligand Bifunctional Catalysis: A Nonclassical Mechanism for Asymmetric Hydrogen Transfer between Alcohols and Carbonyl Compounds. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 7931-7944.

- [67] D. Carmona, M.P. Lamata, F. Viguri, E. San José, A. Mendoza, F.J. Lahoz, P. García-Orduña, R. Atencio, L.A. Oro. Half-Sandwich Organometallic Complexes with Stereogenic Metal Centres: Synthesis and Characterization of Diastereomeric  $[(\eta^n\text{-ring})\text{M}(\text{Aa})\text{X}]$  (Aa =  $\alpha$ -amino carboxylate) Compounds. *J. Organomet. Chem.*, **2012**, 717, 152-163 y referencias.
- [68] D. Carmona, F. Viguri, M.P. Lamata, J. Ferrer, E. Bardaji, F.J. Lahoz, P. García-Orduña, L.A. Oro. Ruthenium Amino Carboxylate Complexes as Asymmetric Hydrogen Transfer Catalysts. *Dalton Trans.*, **2012**, 41, 10298-10308.
- [69] D. Carmona, F.J. Lahoz, P. García-Orduña, L.A. Oro, M.P. Lamata, F. Viguri. Half-Sandwich Complexes of Osmium(II) with L- $\alpha$ -Amino Carboxylate Ligands as Asymmetric Transfer Hydrogenation Catalysts. On the Origin of the Enantioselectivity. *Organometallics*, **2012**, 31, 3333-3345.
- [70] D. Carmona, M.P. Lamata, F. Viguri, R. Rodríguez, L.A. Oro, F.J. Lahoz, A.I. Balana, T. Tejero, P. Merino. Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrones to Methacrolein Catalyzed by  $(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{IM}(\text{R-Prophos})$  containing Complexes (M = Rh, Ir): On the Origin of the Enantioselectivity. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 13386-13398.
- [71] D. Carmona, M.P. Lamata, F. Viguri, C. Barba, F.J. Lahoz, P. García-Orduña, L.A. Oro. Enantioselective Diels-Alder Reactions Catalyzed by Well-Defined Arene-Ruthenium Complexes. Relationship between Catalyst Structure and Enantioselectivity. *Organometallics*, **2011**, 30, 6726-6733.
- [72] D. Carmona, F. Viguri, A. Asenjo, F.J. Lahoz, P. García-Orduña, L.A. Oro. Enantioselective Catalytic Diels-Alder Reactions with Enones as Dienophiles. *Organometallics*, **2012**, 31, 4551-4557.
- [73] M.J. Artigas. Experimental Charge Density Analysis of Organometallic Compounds Containing Second Row Transition Metals. PhD Thesis, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, 2016.
- [74] P. Coppens. X-Ray Charge Densities and Chemical Bonding. Oxford University Press. New York, 1997.
- [75] P. Coppens. Comparative X-ray and Neutron Diffraction Study of Bonding Effects in S-Triazine. *Science*, **1967**, 158, 1577-1579.
- [76] N.K. Hansen, P. Coppens. Testing Aspherical Atom Refinements on Small-Molecule Data Sets. *Acta. Cryst.*, **1978**, A34, 909-921.
- [77] H.O. Sorensen, S. Larsen. Measurement of High-Quality Diffraction Data with a Nonius KappaCCD Diffractometer: Finding the Optimal Experimental Parameters. *J. Appl. Cryst.*, **2003**, 36, 931-939.

- [78] P. Coppens, B. Iversen, F.K. Larsen. The Use of Synchrotron Radiation in X-ray Charge Density Analysis of Coordination Complexes. *Coord. Chem. Rev.*, **2005**, *249*, 179-195.
- [79] E. Wenger, S. Dahaoui, P. Alle, P. Parois, C. Palin, C. Lecomte, D. Schaniel. XPAD X-ray Hybrid Pixel Detector for Charge Density Quality Diffracted Intensities on Laboratory Equipment. *Acta Cryst.*, **2014**, *B70*, 783-791.
- [80] K.N. Jarzemska, R. Kaminsky, L. Dobrzycki, M.K. Cyranski. First Experimental Charge Density Study Using a Bruker CMOS-type PHOTON 100 Detector: The Case of Ammonium Tetraoxalate Dihydrate. *Acta Cryst.*, **2014**, *B70*, 847-855.
- [81] T. Koritsanzky, S. Howard, P.R. Mallison, Z. Su, T. Richter, N.K. Hansen. XD User's Manual, University of Berlin, Berlin, 1995.
- [82] B. Guillot, L. Viry, R. Guillot, C. Lecomte, C. Jelsch. Refinement of Proteins at Subatomic Resolution with *MoPro*. *J. Appl. Cryst.*, **2001**, *34*, 214-223. C. Jelsch, B. Guillot, A. Lagoutte, C. Lecomte. Advances in Protein and Small-molecule Charge Density Refinement Methods Using *MoPro*. *J. Appl. Cryst.*, **2005**, *38*, 38-54.
- [83] C. Gatti, P. Macchi. Modern Charge Density Analysis. Springer, Berlin, 2012.
- [84] R.F.W. Bader. Atoms in Molecules: a Quantum Theory. International Series of Monographs in Chemistry, 22. Clarendon Press, Oxford, 1990.
- [85] F. Benabicha, V. Pichon-Pesme, C. Jelsch, C. Lecomte, A. Khmou. Experimental Charge Density and Electrostatic Potential of Glycyl-*L*-Threonine Dihydrate. *Acta Cryst.*, **2000**, *B56*, 155-165 y referencias.
- [86] A. Wagner, R. Flaig, B. Dittrich, H. Schmidt, T. Koritsanzky, P. Luger. Charge Density and Experimental Electrostatic Potentials of Two Penicillin Derivatives. *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 2977-2982.
- [87] J.J. Holstein, P. Luger, R. Kalinowski, S. Mebs, C. Paulman, B. Dittrich. Validation of Experimental Charge Densities: Refinement of the Macrolide Antibiotic Roxithromycin. *Acta Cryst.*, **2010**, *B66*, 568-577.
- [88] L.J. Farrugia, C. Evans, D. Lentz. M. Roemer. The QTAIM Approach to Chemical Bonding Between Transition Metals (Mn, Cr and Fe) and Carbocyclic Rings: A Combined Experimental and Theoretical Study. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 1251-1268. L.J. Farrugia, H.M. Senn. Metal-Metal and Metal-Ligand Bonding at a QTAIM Catastrophe: A Combined Experimental and Theoretical Charge Density Study on the Alkylidyne Cluster  $\text{Fe}_3(\mu\text{-H})(\mu\text{-COMe})(\text{CO})_{10}$ . *J. Phys. Chem.*, **2010**, *A114*, 13418-13433.
- [89] W. Scherer, G. Eickerling, D. Shorokhov, E. Gullo, G.S. McGrady, P. Sirsch. Valence Shell Charge Concentrations and the Dewar-Chatt-Duncanson Bonding Model. *New. J. Chem.*, **2006**, *30*, 309-312.

- [90] H. Nuss, N. Claiser, S. Pillet, N. Lugan, E. Despagnet-Ayoub, M. Etienne, C. Lecomte. A Comparative Study of the Topology of the Experimental Electron Density within 2 and 4e-Donor Alkyne Complexes. *Dalton Trans.*, **2012**, *41*, 6598-6601.
- [91] E.E. Bendeif, C.F. Matta, M. Stradiotto, P. Fertey, C. Lecomte. Can a Formally Zwitterionic Rhodium(I) Complex Emulate the Charge Density of a Cationic Rhodium(I) Complex? A Combined Synchrotron X-ray and Theoretical Charge Density Study. *Inorg. Chem.*, **2012**, *51*, 3754-3769 y referencias.