

Aplicaciones de los Rayos X al estudio de la estructura de los materiales:

Difracción de Rayos X por Monocristales y Reflectometría en Películas delgadas

CARRERA: Ingeniería Nuclear con Orientación en Aplicaciones

Alumna: María Soledad Garraza
Tutor: Dr. Daniel Vega
Mes y año: Julio 2018

A mis hijas Lucía y Pilar,
y a mis padres.

Resumen

La idea directriz de este trabajo ha sido adquirir experiencia en algunas técnicas de Rayos X que puedan ser de potencial interés y eventual proyección para las futuras actividades a desarrollarse en el LAHN (Laboratorio de haces de neutrones), en particular (a) la caracterización de películas delgadas por reflectometría (buscando obtener información sobre el espesor, rugosidad y densidad de las mismas) y (b) la determinación de estructuras cristalinas y moleculares, como forma de indagar en la estructura íntima de la materia. Ambas técnicas son de total pertinencia en la difracción de neutrones, por lo que la adquisición de “know how” en las mismas a partir de infraestructuras más sencillas y económicas (como los equipos de difracción de Rayos X) es sumamente ventajosa.

En la primera parte de este trabajo se estudió la reflectividad de rayos X por películas delgadas de depósitos metálicos, semiconductores y óxidos sobre monocristales para establecer condiciones experimentales adecuadas. Se utilizó un difractómetro de rayos X marca PANalytical modelo Empyrean, con un espejo parabólico en el haz incidente para obtener un haz paralelo, con una ranura de incidencia de $1/32^\circ$ para alta resolución y un colimador de haz paralelo con una ranura de recepción de $0,18^\circ$. Las muestras fueron alineadas manualmente y por medio de una cuna de Euler. Se lograron establecer procedimientos de alineación adecuados para cada caso.

Se obtuvieron las curvas de intensidad reflejada en función del ángulo de incidencia y reflexión (2θ). A partir de estos experimentos fue posible determinar los valores de los ángulos críticos y de los espesores de las películas de forma directa, estudiando la dependencia de la posición de los mínimos o máximos de interferencia en función del ángulo de incidencia. Esta dependencia se ajustó por cuadrados mínimos y los valores obtenidos resultaron concordantes con los esperados por los fabricantes de las películas.

Las curvas experimentales de reflectividad pudieron ser ajustadas utilizando los programas GenX y X'Pert Reflectivity. A partir de estos ajustes fue posible acceder a valores refinados para los espesores, densidades y rugosidades de las películas y también del sustrato.

En la segunda parte del trabajo se estudió la difracción de rayos X por monocristales de tres activos farmacéuticos cuyas estructuras cristalinas no se encuentran descritas, y que son de interés por su gran impacto en la solubilidad, y sus consecuencias en la adecuada dosificación para conseguir los efectos terapéuticos deseados. El equipo utilizado en la resolución estructural por difracción de rayos X de monocristal fue un difractómetro Bruker modelo D8 QUEST ECO, con tubo de rayos X de Mo ($\lambda=0.71073\text{\AA}$), un detector PHOTON 50™ CMOS y un dispositivo de baja temperatura de nitrógeno líquido marca Oxford Cryosystem, modelo 500 Plus.

Se resolvió y refinó la estructura cristalina por difracción de rayos X de monocristales de Brinzolamida, Cloxazolam y Hats.

Se encontró que la estructura de la Brinzolamida es monoclinica $P2_1$, y con un empaquetamiento que por interacciones puentes de hidrógeno entre moléculas genera una capa bidimensional doble. Cloxazolam cristalizó en el sistema triclinico, grupo espacial P-1, que posee un centro de inversión. Se encontraron cuatro moléculas en la unidad asimétrica, un total de ocho moléculas en la celda unitaria, que constituye un caso interesante porque pertenece a un grupo de estructuras cristalinas poco habituales, dado que sólo el 0,5% de las estructuras cristalinas orgánicas reportadas tienen cuatro moléculas en su unidad asimétrica. La distribución espacial del Cloxazolam encontrada es una cadena de eslabones de ocho moléculas cada uno.

Se resolvió y refinó la estructura cristalina de Hats, obteniendo que la molécula posee su anillo de 5 átomos plano. Las moléculas se cohesionan entre sí por puentes de hidrógeno que determinan una estructura espacial tridimensional. Se encontraron diferencias en el empaquetamiento entre este polimorfo estudiado (ortorrómbico $Pna2_1$) y el polimorfo de Hats previamente publicado (monoclinico $P2_1/n$).

Índice

Resumen.....	3
Capítulo 1.....	6
1.1. Introducción	6
1.2. Marco teórico	7
1.2.1. Generación de rayos x:	7
1.2.2. Reflectometría de rayos x:	8
1.2.3. Difracción de Rayos X por Monocristales.....	12
Capítulo 2.....	19
Reflectometría en Películas delgadas	19
2.2. Introducción	19
2.3. Objetivos	19
2.4. Materiales y métodos	19
2.5. Desarrollo experimental	20
2.6. Resultados y discusión.....	23
Capítulo 3:.....	29
Difracción de rayos X por monocristales	29
3.1. Introducción	29
3.2. Objetivos	29
3.3. Materiales y métodos	29
3.3.1. Selección y montaje de cristales	29
3.3.2. Difractómetro	32
3.3.3. Procedimiento de medición de los haces difractados	32
3.4. Desarrollo experimental	34
3.4.1. Brinzolamida	34
3.4.2. Cloxazolam	37
3.4.3. Hats	40
3.5. Resultados y discusión.....	43
3.5.1. Brinzolamida	43
3.5.2. Cloxazolam	44
3.5.3. Hats	48
Capítulo 4:.....	52
Conclusiones.....	52
Reflectometría en Películas delgadas.....	52
Difracción de Rayos X por Monocristales.....	52
Bibliografía	53
Anexo 1: Instrucción de ensayo: Procedimiento de medición por reflectometría con Cuna de Euler.....	54

Anexo 2: Difracción de rayos X con incidencia rasante	57
Anexo 3: Brinzolamida: Tablas de longitud de los enlaces, ángulos de enlace, ángulos torsionales y puentes de hidrógeno calculados.	58
Anexo 4: Cloxazolam: Tablas de longitud de los enlaces, ángulos de enlace, ángulos torsionales y puentes de hidrógeno calculados.	61
Anexo 5: Hats: Tablas de longitud de los enlaces, ángulos de enlace, ángulos torsionales y puentes de hidrógeno calculados.	68

Capítulo 1

1.1. Introducción

Dentro de las sondas que permiten abordar el estudio estructural de los materiales, en particular materiales cristalinos, se encuentran principalmente los electrones, fotones (en general Rayos X) y neutrones, que pueden poseer longitudes de onda adecuadas para dicho estudio.

El uso de electrones, de fuerte interacción con la materia debido a su carga, permite abordar estos estudios a través de la microscopía electrónica, que reconstruye la imagen gracias a la posibilidad de usar lentes electromagnéticas que permiten interactuar con los electrones dispersados. Sin embargo, el conjunto de muestras que pueden ser sometidas a un estudio de microscopía electrónica de transmisión es sumamente limitado. Por otra parte, el estudio estructural utilizando Rayos X ó neutrones posee un claro paralelismo entre ellos y se diferencia fuertemente de los electrones. Aunque los Rayos X interactúan con la carga electrónica y los neutrones con los núcleos, no es posible fabricar una lente para reconstruir una imagen. Ambas sondas producen solamente la difracción como resultado. Abordar estudios estructurales por estas técnicas presenta muchas similitudes y la mayor diferencia reside básicamente en los valores de los factores de dispersión atómica de los rayos X y las secciones eficaces de dispersión de los neutrones. Aunque la metodología de estudio para Rayos X y neutrones resulta similar, la diferencia mencionada previamente no es menor, pues constituye la base de las grandes diferencias técnicas existentes entre los instrumentos utilizados para la detección de la difracción de Rayos X y la de neutrones.

En este contexto, caracterizar películas delgadas por reflectometría de Rayos X para poder obtener información sobre la reflectividad, en particular obtener el espesor, rugosidad y densidad media de la superficie, también será de interés para el LAHN (Laboratorio de haces de neutrones), pues las guías de haces de neutrones utilizará la reflectividad como método para conducir neutrones con pocas pérdidas y será necesario abordar la caracterización de las mismas en un reflectómetro de neutrones.

Adicionalmente el Laboratorio de Rayos X incorporó e instaló en febrero del corriente año un moderno difractómetro de Rayos X para monocristales. Con este equipo se puede realizar el estudio estructural de monocristales de compuestos novedosos, y utilizando métodos directos y cálculos de la densidad electrónica por transformada de Fourier se puede arribar el modelo estructural más adecuado. Adquirir estos conocimientos resulta de interés para el LAHN, pues uno de los instrumentos propuestos es un difractómetro de neutrones para monocristales y ciertamente la información obtenida por difracción de Rayos X y de neutrones son complementarias, pues mientras una provee información sobre la distribución de los electrones, la otra lo hace sobre los núcleos.

1.2. Marco teórico

1.2.1. Generación de rayos x:

Para generar rayos X se utilizan tubos sellados, los cuales se componen de un tubo de vidrio al vacío en el cual se encuentran dos electrodos en sus extremos. El cátodo es un filamento, calentado por medio de una corriente eléctrica, que provoca que una porción de los electrones que circulan por el filamento se desprendan. Estos electrones son acelerados por una diferencia de potencial (ΔV) y chocan contra un blanco metálico (el ánodo).

Al colisionar contra el ánodo los electrones del haz ceden su energía al material, resultando en la emisión de rayos X y generando un espectro de rayos x como el de la figura 1. Teniendo en cuenta que sólo un pequeño porcentaje de la potencia eléctrica empleada se convierte en radiación de rayos X y el resto es disipado en forma de calor, se debe refrigerar.

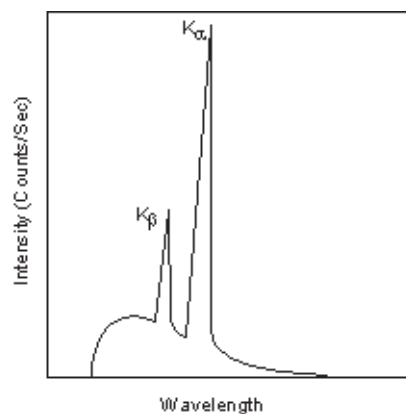


Figura 1: Ejemplo de espectro de rayos x

En la figura 1 se observa un espectro continuo de rayos x, el cual está superpuesto al espectro característico de rayos x:

El espectro continuo de rayos x es el producido por radiación de frenado (o bremsstrahlung) dada por la aceleración de una partícula cargada (electrón en este caso). Estos rayos x tienen una energía máxima (o longitud de onda mínima), dada por la diferencia de potencial (ΔV):

$$E_{Máx} = e\Delta V = h\nu_{Máx} = \frac{hc}{\lambda_{min}}$$
$$\lambda_{min} = \frac{hc}{e\Delta V}$$

El espectro característico de rayos x es característico del material blanco. Se producen cuando un electrón del haz desprende un electrón de las capas más profundas del átomo, dejando una vacante. Alguno de los electrones de capas más energéticas se mueve para llenar este vacío emitiendo fotones con energía igual a la diferencia de energía de estos dos niveles. Para átomos de un blanco pesado, los fotones de mayor energía corresponden a Rayos X. (Ver figura 2).

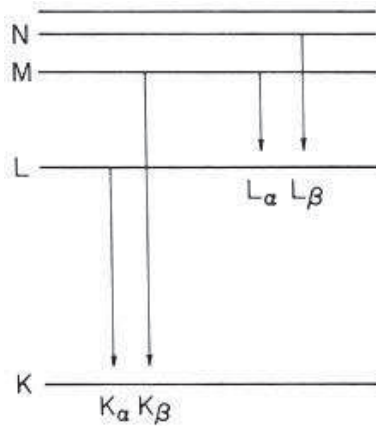


Figura 2: Ejemplo de diagrama de niveles atómicos de energía que muestra las transiciones de las que surgen los rayos x característicos.

1.2.2. Reflectometría de rayos x:

Para poder explicar la reflectometría de rayos X primero se hará un breve repaso de conceptos básicos de óptica geométrica y óptica física.

1.2.2.1. Reflexión y refracción:

Cuando un haz de luz incide en una superficie plana parte de esta luz se reflejará y parte se refractará, siguiendo las siguientes leyes:

$$\text{Ley de reflexión: } \theta_1 = \theta_1'$$

$$\text{Ley de Snell (refracción): } n_1 \sin \theta_1 = n_2 \sin \theta_2$$

Siendo:

θ_1 , θ_1' y θ_2 ángulos de incidencia, de reflexión y de refracción respectivamente, medidos desde la normal.

n_1 y n_2 son los índices de refracción de los medios 1 y 2. El índice de refracción se define como el cociente entre la velocidad de la luz en el vacío y la velocidad de la luz en el medio (v):

$$n = \frac{c}{v}$$

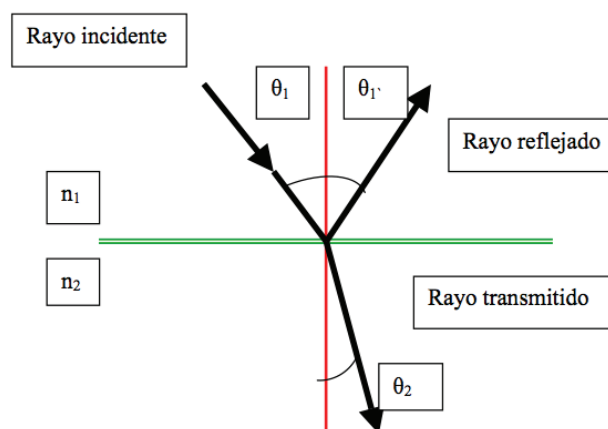


Figura 3: Esquema de reflexión y refracción de la luz.

1.2.2.2. Reflexión total:

Si $n_1 > n_2$ entonces $\theta_1 < \theta_2$ y por lo tanto existe un ángulo crítico $\theta_c = \theta_1$, tal que $\theta_2 = 90^\circ$:

$$n_1 \sin \theta_c = n_2 \sin 90^\circ$$

$$n_1 \sin \theta_c = n_2$$

Para ángulos $\theta_1 > \theta_c$, no existe rayo refractado y por lo tanto la reflexión es total.

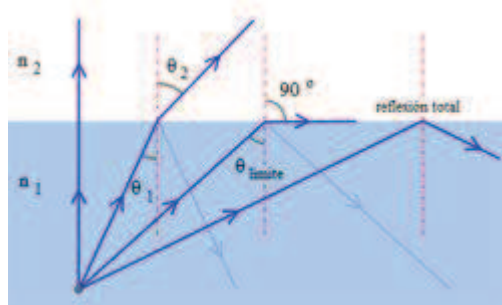


Figura 4: Esquema que muestra como a partir de cierto ángulo de incidencia (ángulo crítico) deja de haber rayo refractado y toda la luz es reflejada.

1.2.2.3. Interferencia:

A partir de dos fuentes puntuales (o rendijas) de ondas coherentes (es decir la relación de fases entre las ondas no cambia con el tiempo), sobre una pantalla a una distancia D (D mucho mayor a la distancia entre fuentes d) se obtiene, una serie de franjas, en las que se observan máximos y mínimos (figura 5). Esto se conoce con el nombre de diagrama de interferencia. Este diagrama tiene su origen en la naturaleza ondulatoria de la luz. Los rayos provenientes de cada rendija no siguen el mismo camino hasta llegar a la pantalla.

Cuando la diferencia de camino (δ) contiene un número entero (m) de longitudes de onda, la interferencia es constructiva dando un máximo.

$$d \sin \theta = m\lambda$$

Cuando la diferencia de camino contiene un número semientero de longitudes de onda, la interferencia es destructiva dando un mínimo.

$$d \sin \theta = (m + 1/2)\lambda$$

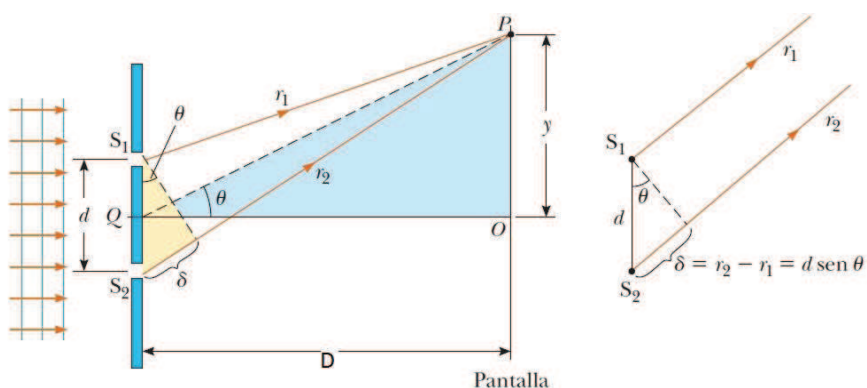


Figura 5: Esquema que muestra la experiencia de interferencia de Young.

1.2.2.4. Interferencia en películas delgadas:

Si se considera una incidencia con ángulos pequeños respecto a la normal en una película delgada de agua parte de la luz se refleja en la superficie superior de la película delgada y existe un cambio de fase de 180° en esta reflexión (el índice de refracción de la película es mayor que el índice de refracción del medio desde donde incide el rayo), la otra parte de la luz entra en la película y es parcialmente reflejada por la superficie interior. La diferencia de caminos entre estos dos rayos es de $2d$, siendo d el espesor de la película. Esto se cumple cuando el índice de refracción de la película es mayor o menor que los índices de los medios a cada lado de la película.

Se produce interferencia destructiva (mínimo) cuando la diferencia de caminos es cero o un número entero de longitudes de onda λ_n (longitud de onda en la película con índice de refracción n):

$$\lambda_n = \frac{\lambda}{n}$$
$$2d = m\lambda_n$$

Se produce interferencia constructiva (máximo) si la diferencia de caminos es un número semientero de longitudes de onda:

$$2d = (m + 1/2)\lambda_n$$

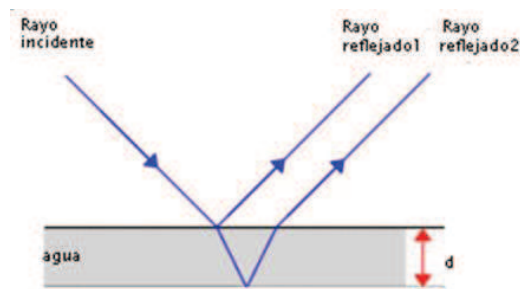


Figura 6: Esquema que muestra la Interferencia en películas delgadas.

1.2.2.5. Reflectometría de rayos x:

Cuando un haz de rayos X incide en una superficie plana parte de este haz se refleja siguiendo la ley de Snell:

$$n_1 \sin \theta_1 = n_2 \sin \theta_2$$

Siendo:

θ_1 , θ_1' y θ_2 ángulos de incidencia, de reflexión y de refracción respectivamente, medidos desde la normal.

En el caso de una película delgada sobre un sustrato con incidencia de rayos x desde el aire, se puede observar el fenómeno de reflexión total, ya que el índice de refracción de la película para rayos x es menor que 1 (ver figura 7). Para ángulos (θ) superiores al de reflexión total, se observa la interferencia entre el haz reflejado en la superficie y el reflejado en la interfaz (figura 8).

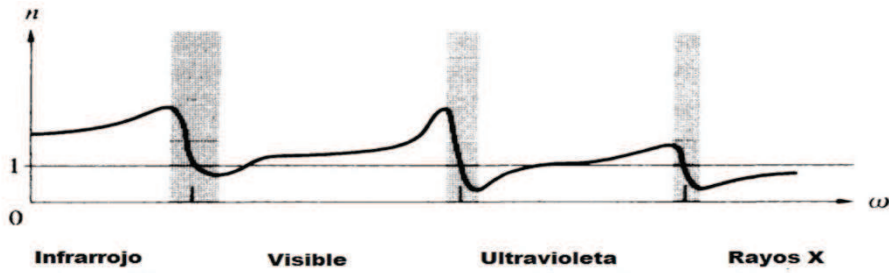


Figura 7: Gráfico que muestra que el índice de refracción en presencia de rayos X es menor a 1.

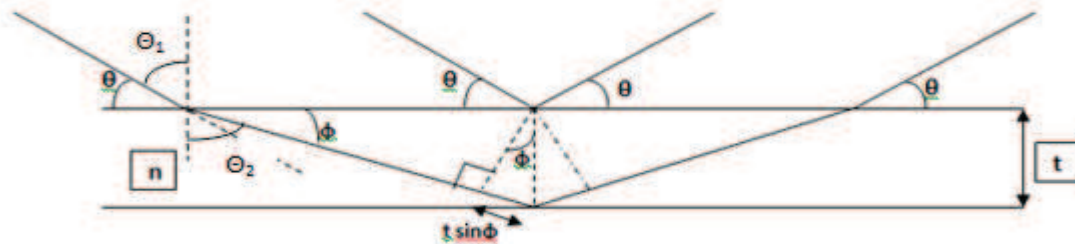


Figura 8: Esquema que muestra los principios de la reflectometría de rayos x

Considerando que el haz de rayos x incide desde el aire:

$$\begin{aligned} n_1 &= 1 \\ n_2 &= n < 1 \end{aligned}$$

Se puede plantear la condición de interferencia constructiva:

$$n2t \sin \phi_{max} = m\lambda \quad 1$$

Utilizando Rayos X para el experimento, típicamente se obtiene una curva que se presenta en la figura 9.

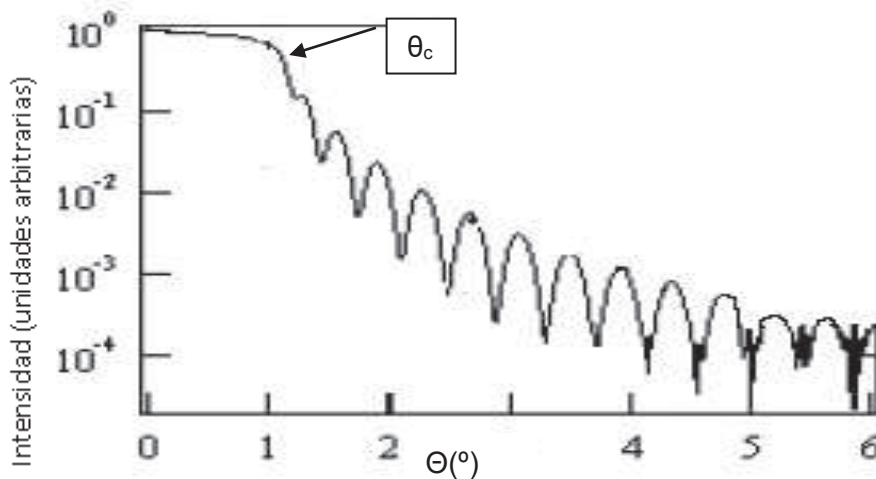


Figura 9: Patrón de interferencia de rayos x sobre una película delgada.

De este grafico se obtiene el ángulo crítico (θ_c), ángulo para el cual la intensidad es la mitad de la intensidad máxima.

Sabiendo que:

$$\sin \phi = \sqrt{1 - (\cos \phi)^2} \quad 2$$

Y expresando la Ley de Snell para los ángulos θ y ϕ :

$$1 \sin \theta_1 = n \sin \theta_2$$

$$\cos \theta = n \cos \phi \quad 3$$

Si $\theta = \theta_c$, entonces $\phi = 0$

$$\cos \theta_c = n \quad 4$$

Combinando (1), (2), (3) y (4):

$$\begin{aligned} 2t \sqrt{(\cos \theta_c)^2 - (\cos \theta_{max})^2} &= m\lambda \\ 2t \sqrt{1 - (\sin \theta_c)^2 - 1 + (\sin \theta_{max})^2} &= m\lambda \\ (\sin \theta_{max})^2 - (\sin \theta_c)^2 &= \frac{m^2 \lambda^2}{4t^2} \end{aligned}$$

Por aproximación de ángulos pequeños: $\sin \theta_c \sim \theta_c$ se obtiene la Ecuación de Bragg Modificada [1]:

$$(\sin \theta_{max})^2 = \frac{m^2 \lambda^2}{4t^2} + \theta_c^2 \quad 5$$

Si se grafica $(\sin \theta_{max})^2$ vs. m^2 se puede obtener el espesor de la película (t) a partir de la pendiente y el ángulo crítico (θ_c) a partir de la ordenada al origen.

Sabiendo que el índice de refracción de los materiales en presencia de rayos x es menor a 1:

$$n = 1 - \delta + i\beta$$

Asumiendo β tendiendo a 0:

$$n = 1 - \delta \quad 6$$

Reemplazo (4) en (6): $\cos \theta_c = 1 - \delta$

Aproximando por desarrollo en serie de Taylor: $\cos \theta_c \sim 1 - \frac{\theta^2}{2} = 1 - \delta$

$$\theta_c = \sqrt{2\delta} \quad 7$$

Siendo: $\delta = \frac{n_a r_e \lambda^2 f(\lambda)}{2\pi}$, r_e : radio del electrón, es posible obtener la densidad atómica promedio de la película (n_a) a partir del ángulo crítico obtenido experimentalmente.

1.2.3. Difracción de Rayos X por Monocristales

Un cristal se caracteriza por tener un conjunto de átomos que constituye la celda unitaria y que se repite traslacionalmente en tres dimensiones para formar todo el cristal. La forma de hallar esta simetría traslacional en tres dimensiones se basa en identificar puntos abstractos equivalentes denominados nodos que forman una red. Estos nodos son puntos que presentan un entorno equivalente e indistinguible unos de otros. Tres vectores base (\vec{a} , \vec{b} , \vec{c}) que permitan generar todos los nodos de la red por combinación lineal de ellos se denominan parámetros de red, o genéricamente de celda, porque determinan el volumen de la celda unitaria. Las posiciones de un átomo dentro de la celda unitaria pueden ser especificadas de manera absoluta (X,Y,Z) ó más convenientemente de manera relativa (x,y,z) mediante el uso de coordenadas fraccionarias $x=X/a$, $y=Y/b$, $z=Z/c$.

Se denominan planos cristalinos a la familia de planos que está compuesta por un conjunto de planos paralelos y equiespaciados que contienen a todos los nodos de la red cristalina. Los índices de Miller de un plano cristalino están definidos como los recíprocos de las intersecciones que el plano determina con los ejes \vec{a} , \vec{b} , \vec{c} . Los índices de una familia de planos se indican genéricamente con las letras (h, k, l).

El modelo más sencillo para la difracción de Rayos X fue introducido por Bragg hace 100 años. En el mismo se supone que al incidir rayos X en un plano cristalino con un ángulo $\theta_{h,k,l}$, estos son dispersados.

Se produce interferencia constructiva cuando los haces de rayos x dispersados por planos adyacentes están en fase, siendo la diferencia de camino recorrido por haces de rayos x igual a un número entero de longitudes de onda. Esta relación es la Ley de Bragg, que utiliza el espaciado

interplanar $d_{h,k,l}$ para definir la condición de interferencia constructiva:

$$2d_{h,k,l} \sin \theta_{h,k,l} = n\lambda \quad 8$$

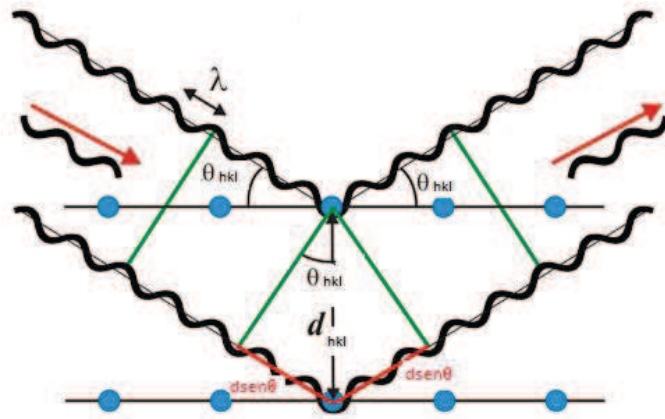


Figura 10: Esquema de la difracción de rayos X en una red cristalina.

La amplitud dispersada por estas ondas que interfieren constructivamente se denomina factor de estructura, $F(hkl)$, y es la resultante de las ondas dispersadas en la dirección de la reflexión hkl por los n átomos que están contenidos en la celda, que se expresa como:

$$F(h, k, l) = \sum_{j=1}^n f_j e^{2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)} \quad 9$$

Cada uno de los términos de esta suma tiene una amplitud proporcional al factor de dispersión atómico, f_i , que es el factor de dispersión atómico para rayos X. El factor de dispersión atómico se mide en unidades de electrones y el valor de $f(0)$ corresponde al número atómico

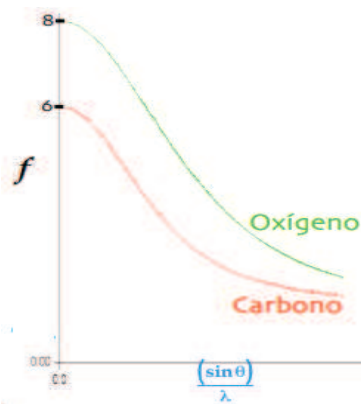


Figura 11: Gráfico de factores de dispersión atómica de rayos X para diferentes átomos.

Siendo la resultante de una suma de números complejos, el factor de estructura es en sí mismo un número complejo, con lo que la intensidad de cada uno de los haces difractados termina siendo proporcional al cuadrado del módulo del factor de estructura $I(hkl) \sim |F(hkl)|^2$.

Como consecuencia de esta relación también es posible deducir la igualdad entre las intensidades $I(h,k,l)$ y $I(-h,-k,-l)$:

Considerando que:

$$I(h, k, l) \sim |F(h, k, l)|^2 \quad \text{y} \quad I(-h, -k, -l) \sim |F(-h, -k, -l)|^2$$

Y teniendo en cuenta la expresión de cada factor de estructura,

$$|F(h, k, l)|^2 = \left| \sum_{j=1}^n f_j e^{2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)} \right|^2 \quad |F(-h, -k, -l)|^2 = \left| \sum_{j=1}^n f_j e^{2\pi i(-hx_j - ky_j - lz_j)} \right|^2$$

Se puede observar que cada término de estas sumatorias se descompone como:

$$e^{2\pi i(hx_j+ky_j+lz_j)} = \cos(2\pi(hx_j+ky_j+lz_j)) + i \sin(2\pi(hx_j+ky_j+lz_j))$$

$$e^{2\pi i(-hx_j-ky_j-lz_j)} = \cos(2\pi(-hx_j-ky_j-lz_j)) + i \sin(2\pi(-hx_j-ky_j-lz_j))$$

Por propiedades de las funciones trigonométricas, estos últimos términos se pueden expresar como:

$$e^{2\pi i(-hx_j-ky_j-lz_j)} = \cos(2\pi(hx_j+ky_j+lz_j)) - i \sin(2\pi(hx_j+ky_j+lz_j))$$

Por lo tanto, los factores de estructura $F(h, k, l)$ y $F(-h, -k, -l)$ solo difieren en el signo de la parte imaginaria y por lo tanto tendrán igual módulo. En consecuencia:

$$|F(h, k, l)|^2 = |F(-h, -k, -l)|^2 \rightarrow I(h, k, l) = I(-h, -k, -l)$$

Esto es lo que se conoce como Ley de Friedel.

1.2.3.1. Red directa y red recíproca

La red de nodos tridimensional mencionada anteriormente constituye lo que se denomina red directa. Para una mejor interpretación de la difracción de rayos X en estos cristales resulta de utilidad definir otra red, la red recíproca.

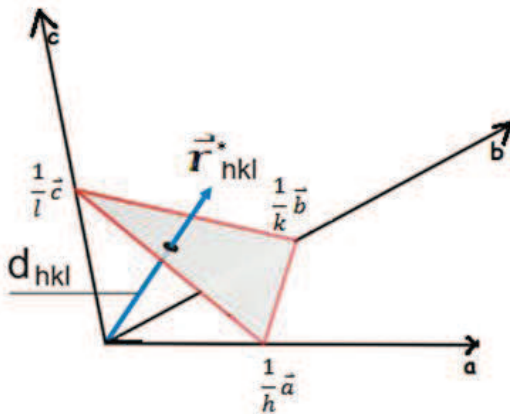
Si los vectores de la red directa son \vec{a} , \vec{b} , \vec{c} se definen como vectores de la red recíproca \vec{a}^* , \vec{b}^* , \vec{c}^* según las siguientes condiciones:

$$\begin{aligned} \vec{a}^* \cdot \vec{a} &= 1; & \vec{a}^* \cdot \vec{b} &= 0, & \vec{a}^* \cdot \vec{c} &= 0 \\ \vec{b}^* \cdot \vec{a} &= 0; & \vec{b}^* \cdot \vec{b} &= 1, & \vec{b}^* \cdot \vec{c} &= 0 \\ \vec{c}^* \cdot \vec{a} &= 0; & \vec{c}^* \cdot \vec{b} &= 0, & \vec{c}^* \cdot \vec{c} &= 1 \end{aligned}$$

Con esta definición se cumple que el vector \vec{a}^* es perpendicular al plano formado por los vectores \vec{b} y \vec{c} ; el vector \vec{b}^* es perpendicular al plano generado por los vectores \vec{a} y \vec{c} ; y el vector \vec{c}^* es perpendicular al plano generado por \vec{a} y \vec{b} .

Los vectores que forman el espacio recíproco $\vec{r}_{h,k,l}^*$ se pueden expresar como una combinación lineal de los tres vectores recíprocos de base \vec{a}^* , \vec{b}^* , \vec{c}^* :

$$\vec{r}_{h,k,l}^* = h\vec{a}^* + k\vec{b}^* + l\vec{c}^*$$



$$\begin{aligned} \vec{AB} &= \frac{1}{k}\vec{b} - \frac{1}{h}\vec{a} \\ \vec{BC} &= \frac{1}{l}\vec{c} - \frac{1}{k}\vec{b} \\ \vec{CA} &= \frac{1}{h}\vec{a} - \frac{1}{l}\vec{c} \end{aligned}$$

Figura 12: En el gráfico se muestra un plano de Bragg y sus intersecciones con los ejes a , b y c en $1/h$, $1/k$ y $1/l$ respectivamente. También se muestra en azul el vector $\vec{r}_{h,k,l}^*$ perpendicular al plano.

Se puede demostrar que los vectores del espacio recíproco $\vec{r}_{h,k,l}^*$ son perpendiculares a los planos de Bragg (con índices h, k, l), haciendo producto escalar entre el vector $\vec{r}_{h,k,l}^*$ y los vectores \vec{AB} , \vec{BC} y \vec{CA} :

$$\vec{r}_{h,k,l}^* \cdot \vec{AB} = (h\vec{a}^* + k\vec{b}^* + l\vec{c}^*) \cdot \left(\frac{1}{k}\vec{b} - \frac{1}{h}\vec{a}\right) = 0$$

$$\begin{aligned}\overrightarrow{r^*_{h,k,l}} \cdot \overrightarrow{BC} &= (h\overrightarrow{a^*} + k\overrightarrow{b^*} + l\overrightarrow{c^*}) \cdot \left(\frac{1}{l}\overrightarrow{c} - \frac{1}{k}\overrightarrow{b}\right) = 0 \\ \overrightarrow{r^*_{h,k,l}} \cdot \overrightarrow{CA} &= (h\overrightarrow{a^*} + k\overrightarrow{b^*} + l\overrightarrow{c^*}) \cdot \left(\frac{1}{h}\overrightarrow{a} - \frac{1}{l}\overrightarrow{c}\right) = 0\end{aligned}$$

También se puede demostrar que el módulo del vector $\overrightarrow{r^*_{h,k,l}}$ es igual a la inversa del espacio interplanar $d_{h,k,l}$ (Ver figura nº3). Esto se puede obtener proyectando cualquier punto del plano en la dirección del vector $\overrightarrow{r^*_{h,k,l}}$, por ejemplo haciendo producto escalar entre el punto de intersección del plano con alguno de los ejes y el versor $\frac{\overrightarrow{r^*_{h,k,l}}}{|\overrightarrow{r^*_{h,k,l}}|}$:

$$\begin{aligned}\frac{\overrightarrow{r^*_{h,k,l}}}{|\overrightarrow{r^*_{h,k,l}}|} \cdot \frac{1}{h}\overrightarrow{a} &= d_{h,k,l} \\ \frac{(h\overrightarrow{a^*} + k\overrightarrow{b^*} + l\overrightarrow{c^*})}{|\overrightarrow{r^*_{h,k,l}}|} \cdot \frac{1}{h}\overrightarrow{a} &= d_{h,k,l} \\ \frac{1}{|\overrightarrow{r^*_{h,k,l}}|} &= d_{h,k,l} \\ |\overrightarrow{r^*_{h,k,l}}| &= \frac{1}{d_{h,k,l}}\end{aligned}$$

Un modelo geométrico, que interpreta el fenómeno de la difracción en los cristales fue introducido por Ewald y se basa en imaginar una esfera de radio $1/\lambda$ (esfera de Ewald), tangente al origen de la red recíproca, y con el cristal ubicado en el centro de la esfera.

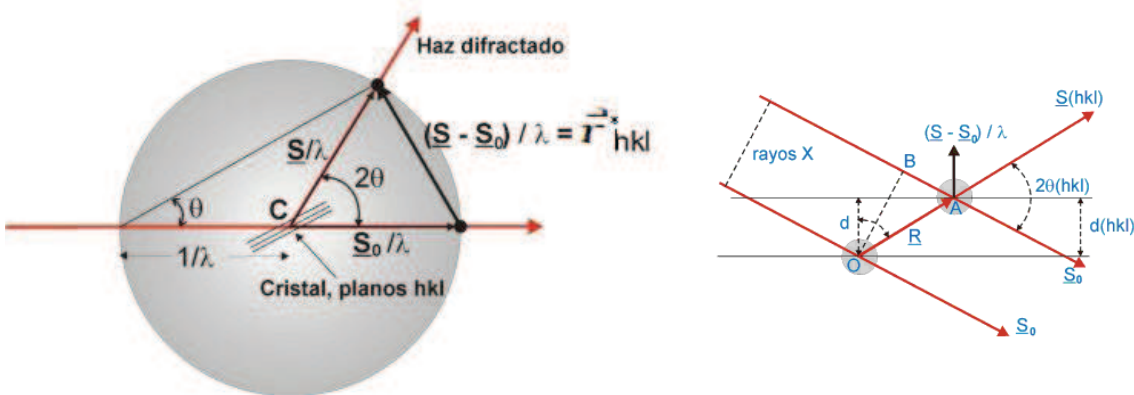


Figura 13: En el gráfico de la izquierda se muestra la esfera de Ewald y la condición de difracción. A la derecha se esquematiza la difracción de rayos X.

Si un nodo de la red recíproca $\overrightarrow{r^*_{h,k,l}}$ interseca la esfera de Ewald (ver Fig. 13) entonces se cumplen las condiciones de difracción y aparece un haz difractado en la dirección que va desde el cristal (centro de la esfera), hasta el nodo en cuestión representando al plano de Bragg h,k,l .

Es posible comprobar que se cumple la condición de difracción, planteando la condición de intersección:

$$\begin{aligned}\left| \frac{\widehat{S_0}}{\lambda} - \frac{\widehat{S_{h,k,l}}}{\lambda} \right| &= |\overrightarrow{r^*_{h,k,l}}| \\ \frac{2 \sin \theta_{h,k,l}}{\lambda} &= \frac{1}{d_{h,k,l}}\end{aligned}$$

Que conduce a la Ley de Bragg:

$$2 d_{h,k,l} \sin \theta_{h,k,l} = \lambda$$

De esta manera, es posible imaginar que cada uno de los haces difractados por los planos (h,k,l) son generados por la intersección de los nodos de la red recíproca (h,k,l) con la esfera de Ewald y asignándole que cada uno de ellos un peso igual a la intensidad I(h,k,l), podemos generar una imagen tridimensional de la difracción de rayos X en el espacio recíproco.

1.2.3.2. El experimento de difracción de rayos X en monocristal

El objetivo de este experimento es obtener la información necesaria para poder determinar la posición de los átomos en el material. El resultado directo del experimento es un conjunto de intensidades correspondiente a cada uno de los haces difractados por las familias de planos (h,k,l): $I_{h,k,l}$.

La función de densidad electrónica tiene un valor determinado en cada punto (x,y,z), dentro de la celda, pudiendo de esta manera obtenerse la localización de los átomos que la componen al hallar los valores máximos de esta función:

$$\rho(x, y, z) = \frac{1}{V} \sum_{hkl}^{+\infty} |F(hkl)| \cdot e^{-2\pi i[hx+ky+lz-\phi(hkl)]} \quad 10$$

Para poder calcular la densidad electrónica es posible medir las intensidades I(hkl), que son directamente proporcionales con los módulos de los factores de estructura $|F(hkl)|$, (ver expresión 9). Sin embargo no es posible medir las fases $\Phi(hkl)$.

Existen diferentes métodos de abordar el problema de las fases. Uno de ellos es el Método directo, se basa en el establecimiento de sistemas de ecuaciones que relacionan la fase de una reflexión (h,k,l) con las de otras reflexiones (h',k',l' y h-h',k-k',l-l').

A partir de las intensidades medidas se normalizan los módulos de los factores de estructura al dividir el cuadrado del módulo del factor de estructura por la densidad atómica promedio. Siendo E_{hkl} el factor de estructura normalizado a la dispersión promedio total esperada:

$$|E_{hkl}|^2 = N \frac{|F_{hkl}|^2}{\sum_{i=1}^N f_i}$$

Se pueden deducir las siguientes relaciones entre fases:

- Regla de los tripletes: $\phi_{h,k,l} + \phi_{h',k',l'} + \phi_{-h-h',-k-k',-l-l'} = 0$ ó más generalmente la
- Fórmula de la tangente: $\tan \phi_{h,k,l} = \frac{\sum_{h',k',l'} |E_{h',k',l'} \cdot E_{-h-h',k-k',l-l'}| \cdot \sin(\phi_{h',k',l'} + \phi_{-h-h',k-k',l-l'})}{\sum_{h',k',l'} |E_{h',k',l'} \cdot E_{-h-h',k-k',l-l'}| \cdot \cos(\phi_{h',k',l'} + \phi_{-h-h',k-k',l-l'})}$

Se selecciona entonces un grupo pequeño de reflexiones con altos valores de $E_{h,k,l}$ para que sean dominantes en estas relaciones. Luego se asignan valores aleatorios a las fases a este conjunto y utilizando estas relaciones de fases, y refinando hasta autoconsistencia, se infieren las fases de las restantes.

De esta forma se obtiene un primer modelo para la función densidad $\rho(x, y, z)$. Se determinan posiciones atómicas iniciales y se refina la estructura utilizando este modelo para determinar nuevas fases, calcular una nueva función densidad y hallar un nuevo modelo mejorado o más completo. Durante el refinamiento, se modifica reiterativamente el modelo hasta que converja.

1.2.3.3. Elementos de simetría

Es posible mostrar que pueden existir elementos de simetría en el cristal, siempre y cuando sean compatibles con la traslación. Estos pueden representarse con un conjunto de transformaciones

geométricas que mantienen inalterada una distribución periódica en el espacio.

Por ejemplo, un plano especular perpendicular a “x” y que pasa por los nodos de la red se representa por la operación de simetría que invierte sólo una de las tres coordenadas:

$$\begin{pmatrix} -x \\ y \\ z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix}$$

De esta manera, un átomo genérico en (x, y, z) tendrá un átomo simétrico equivalente en (-x, y, z).

Por otro lado, un centro de inversión en el origen de coordenadas o nodos de la red, invierte las tres coordenadas:

$$\begin{pmatrix} -x \\ -y \\ -z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -1 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & -1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix}$$

Los centros de inversión y los planos especulares cambian la estereoquímica de las moléculas (moléculas R pasan a S y viceversa).

También es posible encontrar ejes de rotación de orden “n”, cuya operación de simetría está caracterizada por rotaciones de $2\pi/n$ alrededor de dicho eje. En este caso, solamente las rotaciones de orden 2, 3, 4 y 6 resultan compatibles con la traslación. Por ejemplo, un eje de orden 2 a lo largo de “y” que pasa por un nodo implica una rotación en $2\pi/2$:

$$\begin{pmatrix} -x \\ y \\ -z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & -1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix}$$

Considerando las simetrías mencionadas se pueden definir siete sistemas cristalinos según los ejes de rotación presentes:

Sistemas cristalinos	Simetrías	Restricciones métricas*
Triclínico	1	$a \neq b \neq c, \alpha \neq \beta \neq \gamma$
Monoclínico	2	$a \neq b \neq c, \alpha = \beta = 90^\circ, \gamma \neq 90^\circ$
Ortorrómbico	222	$a \neq b \neq c, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Tetragonal	4	$a = b \neq c, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Trigonal	3	$a = b = c, \alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$
Hexagonal	6	$a = b \neq c, \alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$
Cúbico	Cuatro 3	$a = b = c, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$

*NOTA: Las restricciones métricas son consecuencias de las simetrías y no al revés.

La aparición de estos elementos de simetría en el cristal, también se observa en la difracción. Por ejemplo, se puede mostrar que (a primer orden) la existencia de un eje de orden 2 a lo largo del eje “y” provoca que las intensidades de los planos (h,k,l) y (-h,k,-l) sean iguales porque ambas tendrán el mismo factor de estructura.

Por la existencia del eje de orden 2, cada átomo en la posición (x_j, y_j, z_j) tiene un equivalente por simetría en (-x_j, y_j, -z_j), por lo tanto el factor de estructura $F(h,k,l)$ se puede calcular separando la sumatoria en la mitad de los átomos y luego la otra mitad generada por simetría de la primera

$$F(h, k, l) = \sum_{j=1}^{n/2} f_j e^{2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)} + \sum_{j=1}^{n/2} f_j e^{2\pi i(-hx_j + ky_j - lz_j)}$$

Este factor de estructura es igual al $F(-h, k, -l)$:

$$F(-h, k, -l) = \sum_{j=1}^{n/2} f_j e^{2\pi i(-hx_j + ky_j - lz_j)} + \sum_{j=1}^{n/2} f_j e^{2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)}$$

Adicionalmente, es posible encontrar simetrías compatibles con la traslación que combinen planos especulares o ejes de rotación con traslaciones de fracciones de celda en una dirección. Por ejemplo, un eje de rototraslación (eje "tornillo") 2_1 , paralelo al eje "y" que pasa por un nodo, se obtiene rotando $2\pi/2$ y deslizando $b/2$ a lo largo de dicho eje:

$$\begin{pmatrix} -x \\ y + 1/2 \\ -z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & -1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ 1/2 \\ 0 \end{pmatrix}$$

Este tipo de elementos de simetría resultarán fundamentales porque tendrán un impacto en las intensidades observadas por difracción de rayos X. Las simetrías en el espacio recíproco forman una huella, permitiendo inferir la existencia de estos elementos de simetría cristalinos al observar las intensidades producidas.

Capítulo 2

Reflectometría en Películas delgadas

2.2. Introducción

La reflexión total es utilizada en una amplia variedad de aplicaciones tecnológicas. A pesar de que los neutrones y rayos X son radiaciones altamente penetrantes, estos pueden ser reflejados totalmente por una superficie cuando el ángulo de incidencia es menor al ángulo crítico. Este efecto es utilizado para fabricar guías de neutrones, diseñar monocromadores, polarizadores y componentes típicos en instalaciones con haces de neutrones. Por estas razones, estudios de reflectividad resultarían de interés para el proyecto LAHN. Estudiar la reflectividad utilizando rayos X y neutrones posee una interesante complementariedad, pues mientras que los rayos X interactúan con la carga electrónica, los neutrones lo hacen con los núcleos.

2.3. Objetivos

El objetivo de este trabajo es el estudio de la técnica de reflectividad, y en particular, los detalles técnicos y las condiciones óptimas para la realización de estos ensayos.

2.4. Materiales y métodos

Se utilizó un difractómetro de rayos X marca PANalytical modelo Emyrean, con la siguiente configuración en la óptica del haz incidente:
Un espejo parabólico para obtener de un haz paralelo, con una ranura de incidencia de $1/32^\circ$ para alta resolución, un atenuador de Cu de 0,1mm para proteger al detector del haz directo de rayos X y ranuras Soller.
En la óptica de reflejado se utilizaron los siguientes dispositivos:
Un colimador de haz paralelo con una ranura de recepción de $0,18^\circ$, ranuras Soller y un detector de Xe.

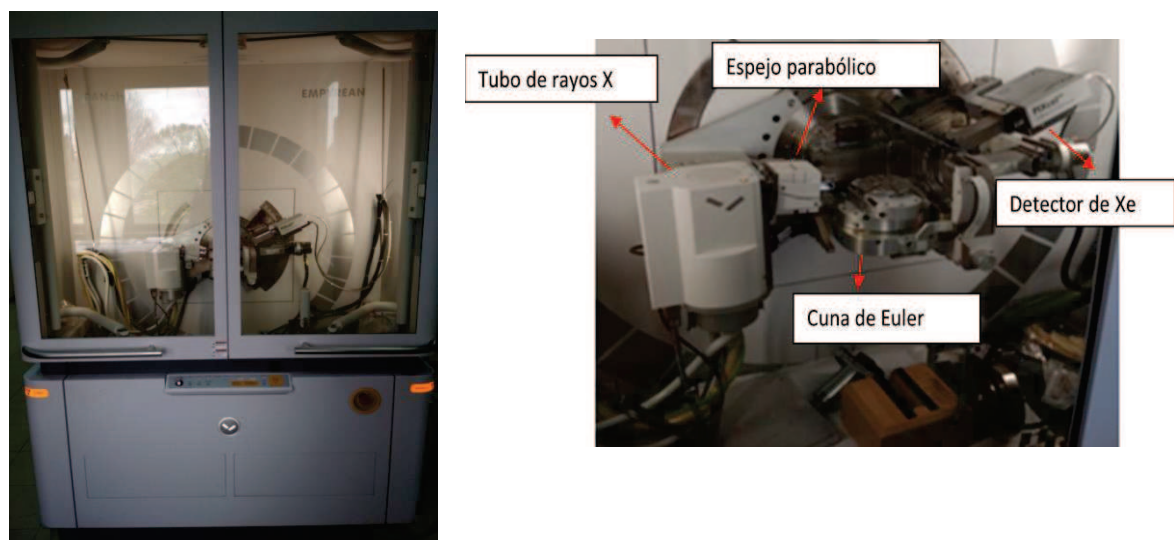


Figura 14: A la izquierda imagen del Difractómetro PANalytical modelo Emyrean utilizado. A la derecha imagen con la configuración utilizada en las ópticas de entrada y salida y la Cuna de Euler.

Se utilizaron dos software para el análisis de los datos:

✓ X'Pert Reflectivity: Software de PANalytical para modelar y ajustar datos de reflectometría de rayos X. Con este Software se pueden calcular valores de espesor de capa, densidad y la rugosidad de las capas y del sustrato.

✓ GenX: Software de distribución libre, que utiliza un algoritmo para ajustar, principalmente, datos de reflectividad de rayos X y neutrones. Con este software se pueden obtener valores de densidad, espesor y rugosidades de la superficie y de la interfaz película/sustrato.

Se utilizó una base de datos comercial de estructuras cristalinas inorgánicas: ICSD.

Se estudió la reflexión total en cuatro muestras:

- Muestra 1: película de oro de 13nm. sobre sustrato de silicio.
- Muestra 2: película de NGa de 3nm., película de NAlGa de 25nm. y película de NAl de 1nm. sobre sustrato de NGa.
- Muestra 3: película de oro de 33nm. sobre sustrato de silicio.
- Muestra 4: película de BiFeO3 de 68nm. sobre sustrato de SrTiO3.

2.5. Desarrollo experimental

Para medir las muestras por reflectometría se ensayaron dos maneras diferentes de alineación:

i. Alineación manual: Se colocó la muestra sobre un portamuestra de vidrio, cuidando la alineación, para garantizar que la superficie de la muestra quede horizontal asegurando que ω sea cero cuando 2θ es cero. Una medición de reflectividad se realiza moviendo el detector (ángulo 2θ), cuidando que la superficie de la muestra forme siempre un ángulo $\frac{2\theta}{2}$ (ángulo ω) con el haz incidente. De esta manera la muestra funciona como un “espejo” y se observan las franjas de interferencia producidas por la película delgada a medida que el detector es movido. Un resultado típico se observa en la figura 9.

Con el objetivo de realizar el mejor ensayo posible, se maximizaron las condiciones de reflexión de la muestra. Realizando un ensayo preliminar, se posiciona la muestra en condición de máxima reflexión y se optimiza la reflectividad variando el ángulo ω (con el detector fijo 2θ) hasta obtener la máxima intensidad de reflexión en el detector. En esta condición se determina el corrimiento necesario en ω para realizar la medición óptima.



Figura 15: Esquema de las condiciones experimentales, donde se observa, los movimientos en ω y 2θ

ii. Alineación mecánica: Se buscaron las condiciones que optimizan la realización de estos ensayos, utilizando una alineación mecánica con una Cuna de Euler, que permite posicionar adecuadamente la muestra variando además el ángulo χ y la altura de la muestra Z.



Figura 16: Imagen de la cuna de Euler.

En una primera etapa se determina la posición correcta del detector (2θ), observando el máximo del haz incidiendo directamente (figura 18a). En la segunda etapa se determina la altura (Z) correcta, moviendo verticalmente la muestra hasta que interrumpa el haz incidente (cuando la intensidad observada es la mitad de la intensidad incidente) (figura 18b).

Finalmente, en la tercer etapa se determina la correcta inclinación de la muestra (ω), variando dicho ángulo hasta obtener máxima intensidad en el detector (figura 19a).

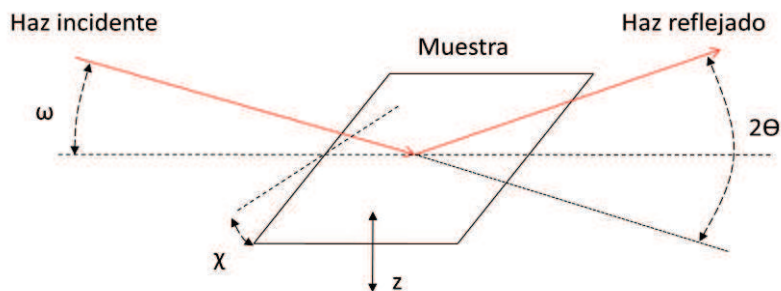
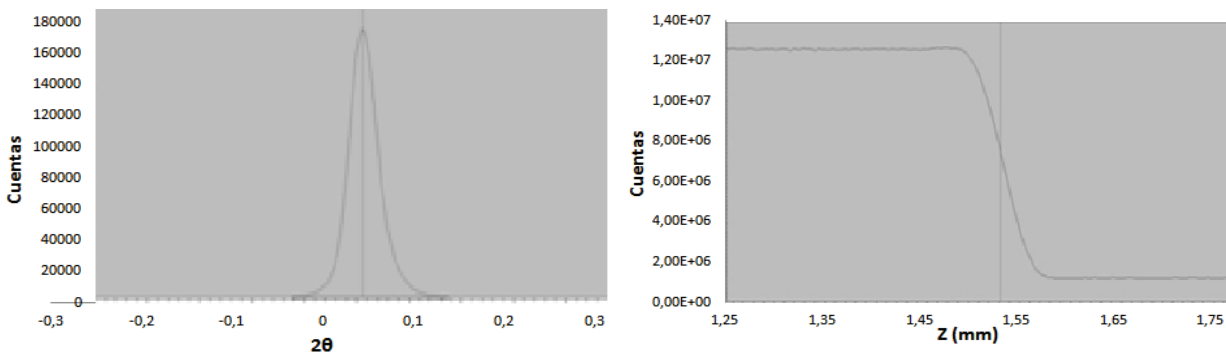
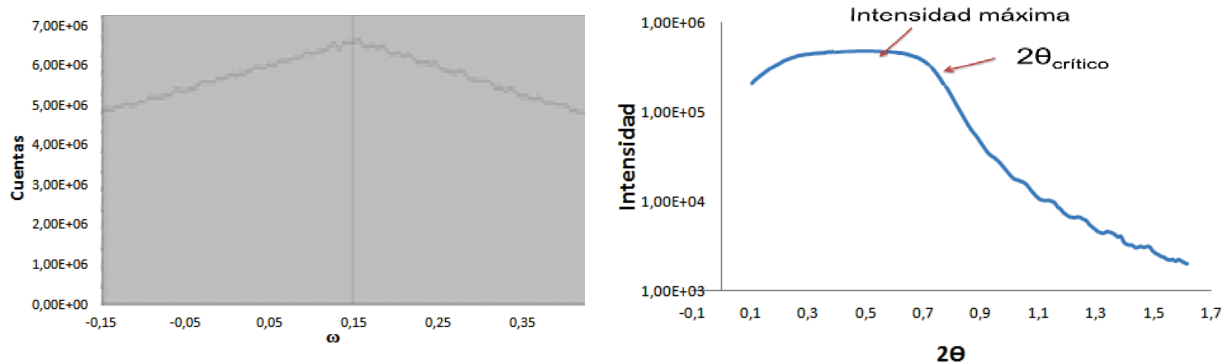


Figura 17: Movimientos de la muestra con la cuna de Euler.

Se repiten los procedimientos de la segunda y tercer etapa de manera iterativa hasta que no haya variaciones significativas en los valores de Z y ω . En estas condiciones se realiza una medición preliminar para hallar el ángulo crítico gráficamente (ángulo $2\theta_c$ para el cual la intensidad es igual a la mitad de la intensidad máxima), como se muestra en el gráfico 19b.



Figuras 18a y 18b: A la izquierda (figura 18a) barrido para determinar la correcta posición 2θ del detector. A la derecha (figura 18b) barrido en z para determinar la correcta posición de la muestra (posición que deje pasar la mitad de la intensidad del haz de rayos x).



Figuras 19a y 19b: A la izquierda (figura 19a) barrido en ω para determinar el máximo de intensidad. A la derecha (figura 19b) medición preliminar de reflectividad, con el difractómetro posicionado en z , ω y ϑ encontrados.

La alineación final se realizó posicionando el detector en un ángulo 2θ menor al $2\theta_c$, donde la muestra está en condición de reflexión total. Se realizaron barridos en z , ω y χ , para encontrar condiciones óptimas de reflectividad, tal como muestra la figura 20. Se repitieron estos barridos sucesivamente, hasta que no se observaron cambios en los valores máximos.

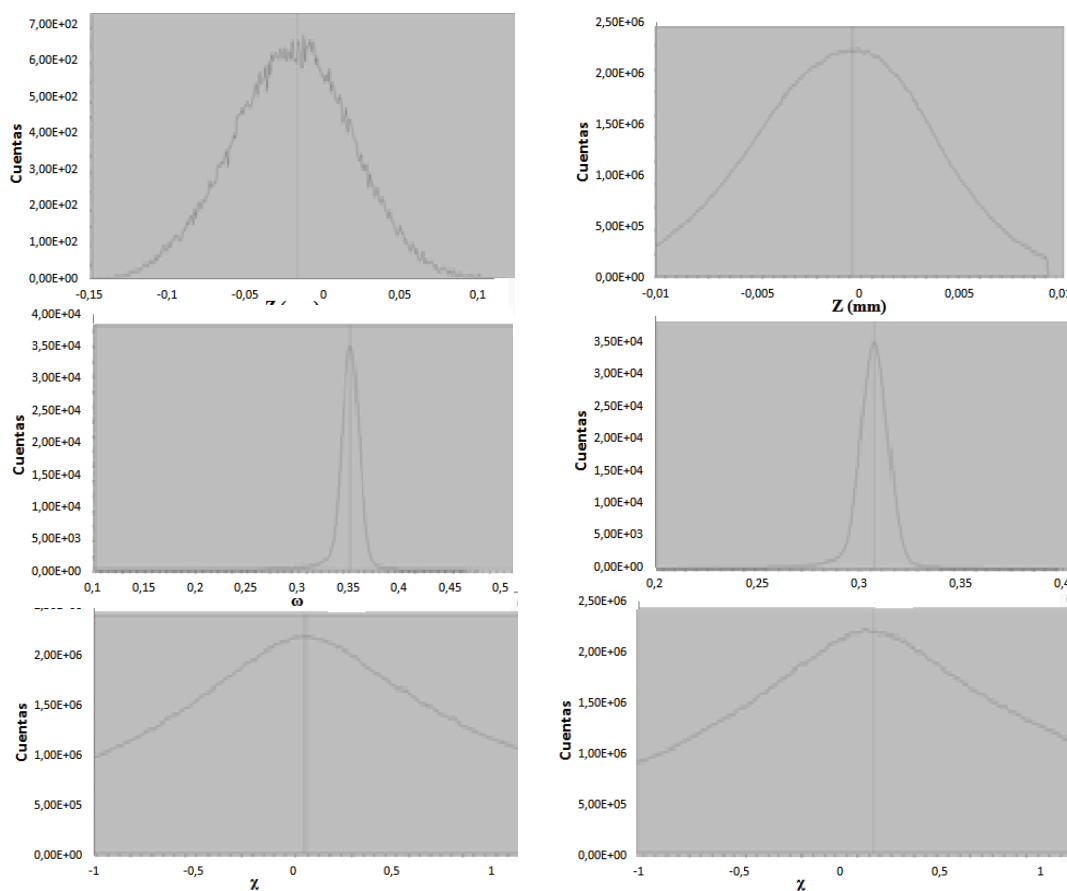


Figura 20: A la izquierda, de arriba a abajo, barridos en z , ω y χ respectivamente para encontrar máximos de intensidad. A la derecha, segundos barridos en z , ω y χ para determinar posicionamiento óptimo de la muestra.

2.6. Resultados y discusión

A continuación se muestran las curvas de reflectividad obtenidas (intensidad en función de 2θ) de las cuatro muestras estudiadas, alineadas manualmente (figura 21) y con la alineación mecánica (figura 22).

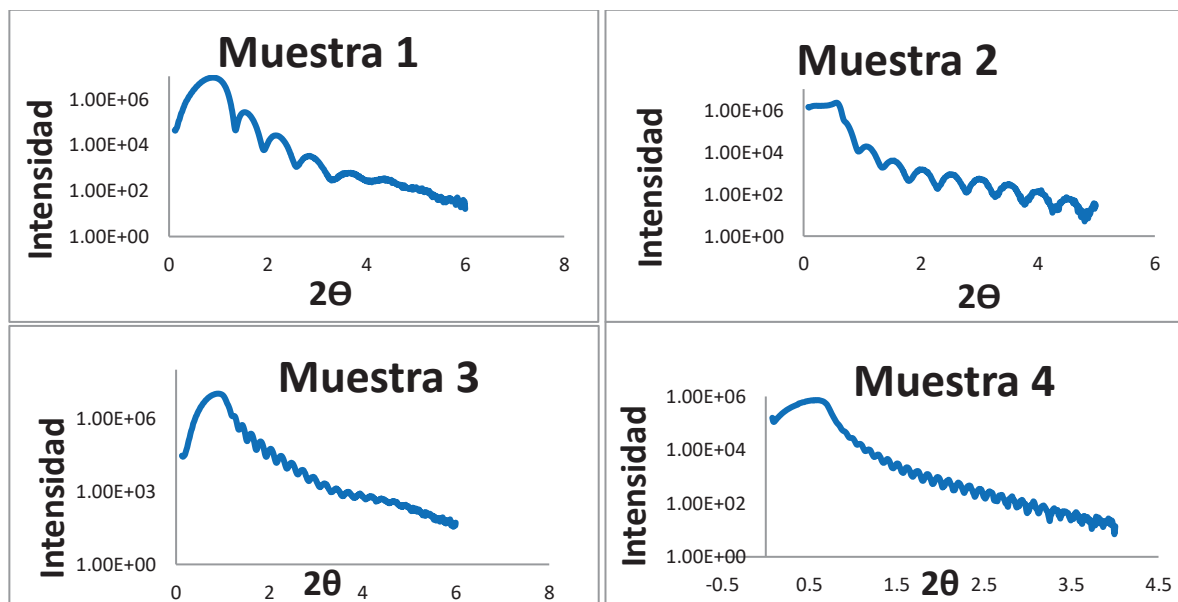


Figura 21: Curvas de reflectividad alineadas manualmente.

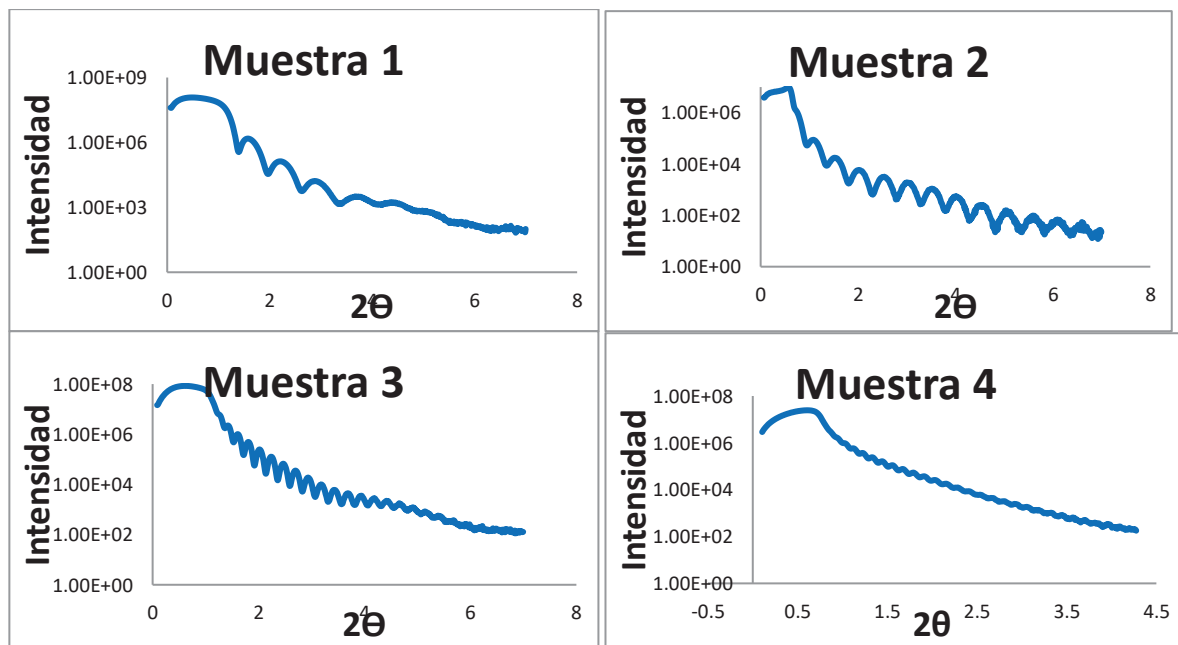


Figura 22: Curvas de reflectividad alineadas mecánicamente.

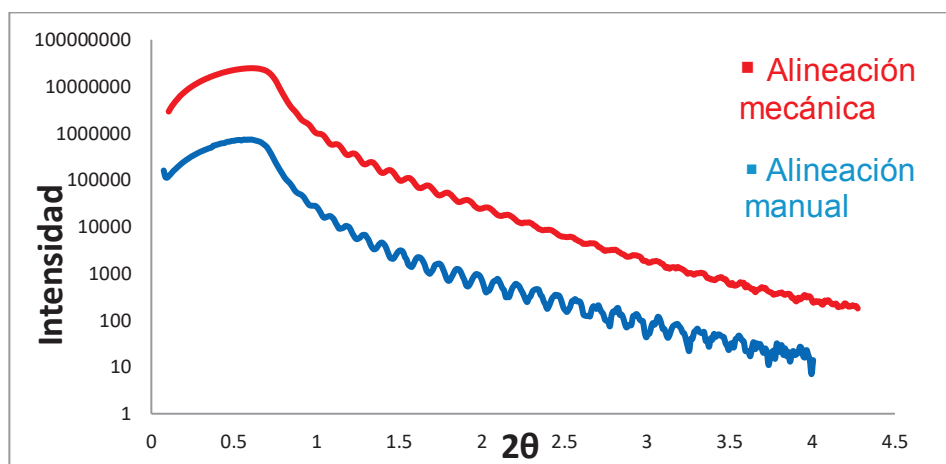


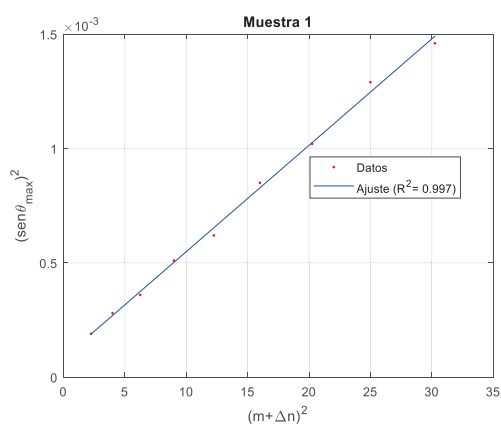
Figura 23: Comparación entre las curvas de reflectometría obtenidas con el procedimiento de alineación manual y mecánica para la muestra número 4.

La adecuada alineación de la muestra resulta fundamental en este tipo de estudios. El procedimiento sugerido de alineación mecánica, en el cual se encuentra la posición más adecuada de la muestra para que la reflectividad sea máxima en el detector, resultó adecuado porque incrementa dos órdenes de magnitud la señal detectada. Efectivamente, utilizar la propia reflectividad para hallar valores óptimos de z , ω y χ resulta adecuado porque la sensibilidad mejora notablemente en esta condición, como se puede observar en la figura 23.

Se obtuvieron los parámetros físicos de la película por dos caminos diferentes:

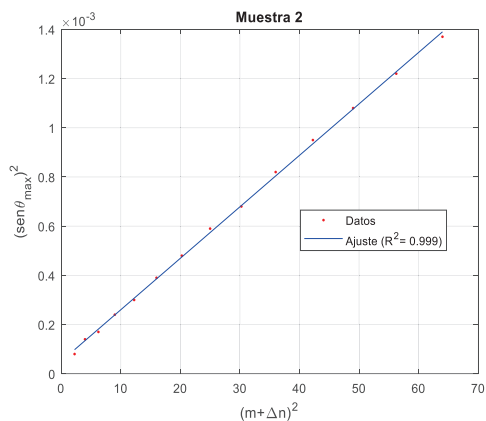
Estudiando solamente las posiciones de los máximos y mínimos, y refinando las curvas de reflectividad.

1. Estudio de las posiciones de los máximos y mínimos: A partir de las curvas de reflectividad se determinó los valores de los ángulos críticos y de los espesores de las películas, estudiando la dependencia de la posición de los máximos y mínimos de interferencia en función del ángulo de incidencia. En la figura 24 se observa el gráfico de $(\sin \theta_{\max})^2$ vs. $(m + \Delta n)^2$. Ajustando por cuadrados mínimos se obtuvo el espesor de la película (t) de la pendiente y el ángulo crítico (θ_c) de la ordenada al origen (según expresión (5)). Con el valor del ángulo crítico y la expresión (6) se calculó δ , y usando este valor se calculó la densidad de la película utilizando el software de la página del Centro de óptica de rayos X del Lawrence Berkeley National Laboratory's (<http://www.cxro.lbl.gov>).



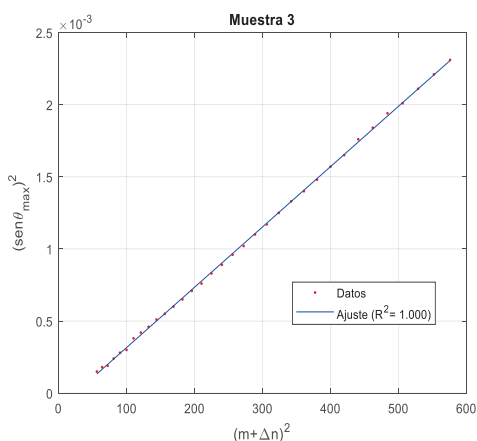
Espesor: $(11,29 \pm 0,28)$ nm.
 Ángulo crítico: $(0,52 \pm 0,12)^\circ$
 Densidad de la película de oro: 16,8 g/ml.

Figura 24: Ajuste por cuadrados mínimos de la muestra número 1.



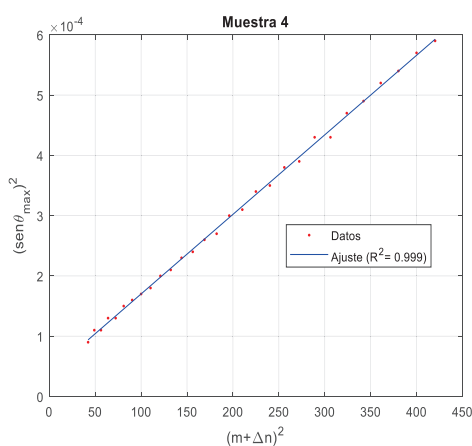
Espesor: $(16,84 \pm 0,15)$ nm.

Figura 25: Ajuste por cuadrados mínimos de la muestra número 2. En este caso, al tratarse de una multicapa (3nm de NGa, 25nm de NAIGa y 1nm de NAl) sólo se pudo calcular el espesor de la capa de NAIGa por tener el mayor espesor y producir las oscilaciones de mayor frecuencia..



Espesor: $(37,66 \pm 0,11)$ nm.
 Ángulo crítico: $(0,41 \pm 0,05)^\circ$
 Densidad de la película de oro: 16,0 g/ml.

Figura 26: Ajuste por cuadrados mínimos de la muestra número 3.



Espesor: $(67,04 \pm 0,46)$ nm.
 Ángulo crítico: $(0,35 \pm 0,02)^\circ$
 Densidad de la película de oro: 7,5 g/ml.

Figura 27: Ajuste por cuadrados mínimos de la muestra número 4.

Al usar la Ecuación de Bragg Modificada fue posible obtener el espesor de la película en monocapas. En el caso de multicapa (muestra 2) se obtuvo el espesor de la capa más gruesa.

2. Refinamiento de las curvas utilizando software:

Con el software GenX se ajustó el cálculo teórico de la reflectividad (a partir de un modelo para la película) al resultado experimental, permitiendo que el modelo cambie para que el ajuste mejore. Con el software XPert Reflectivity se obtuvo el espesor de la película mediante la transformada de Fourier calculada con el programa (ver figuras 28 y 29).

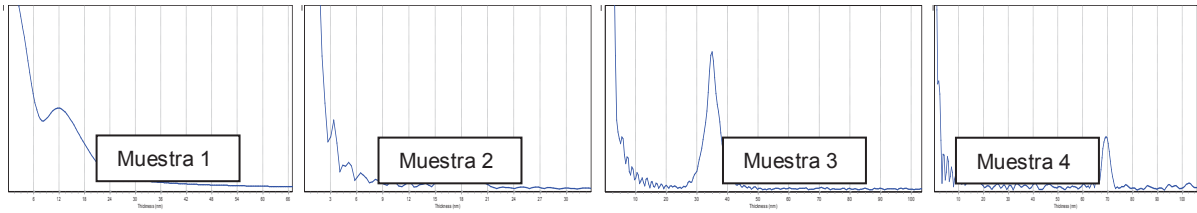


Figura 28: Transformada de Fourier calculada con el software XPert Reflectivity para las muestras alineadas manualmente. Espesores obtenidos: muestra 1: 12nm., muestra 2: 17nm., muestra 3: 35nm. y muestra 4: 69nm.

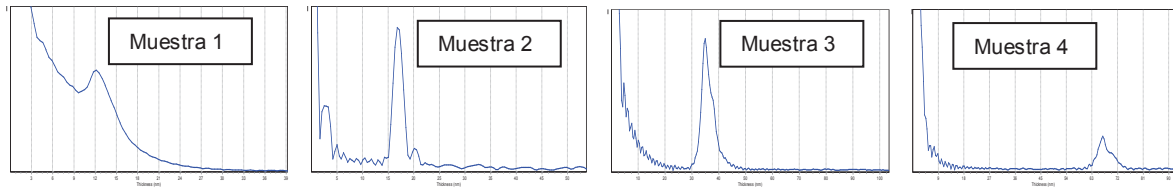
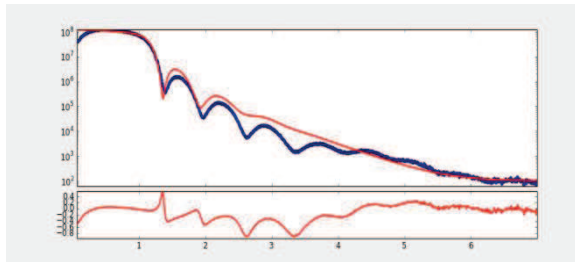


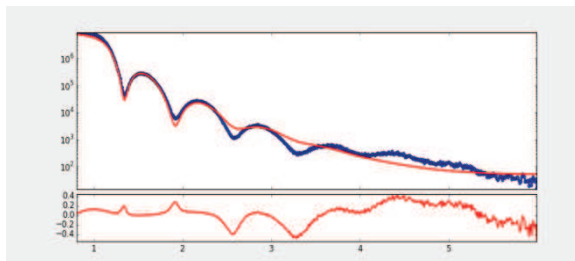
Figura 29: Transformada de Fourier calculada con el software XPert Reflectivity para las muestras alineadas mecánicamente. Espesores obtenidos: muestra 1: 12nm., muestra 2: 17nm., muestra 3: 35nm. y muestra 4: 67nm.

En las figuras 30, 31, 32 y 34 se presenta el ajuste de los datos experimentales utilizando el programa GenX. De esta forma fue posible acceder a valores refinados para el espesor, la densidad y rugosidad de la película y rugosidad del sustrato.

Para ajustar las curvas con Gen X se debe partir de un modelo suficientemente bueno, cargando valores de espesor de las películas, densidad y rugosidad de las películas y el sustrato también. A partir de este modelo el programa ajusta y refina estos valores. Para cargar las densidades se utilizó Base de datos comercial de estructuras cristalinas inorgánicas ICSD.

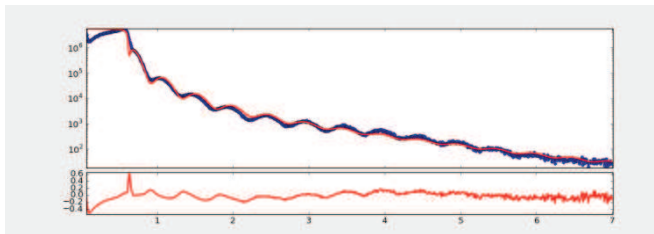


Espesor de la película: 11nm.
Rugosidad: 1,20 nm.
Densidad: 18,27 g/ml.
Rugosidad del sustrato: 0,55 nm.

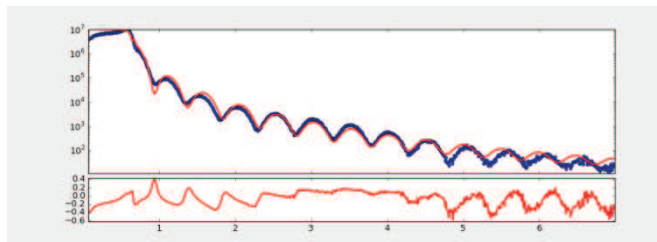


Espesor de la película: 11nm.
Rugosidad: 1,34 nm.
Densidad: 19,30 g/ml.
Rugosidad del sustrato: 0,54 nm.

Figura 30: Ajuste con GenX de las curvas de reflectometría de la muestra 1 con alineación manual (figura de arriba) y con alineación mecánica (figura de abajo).

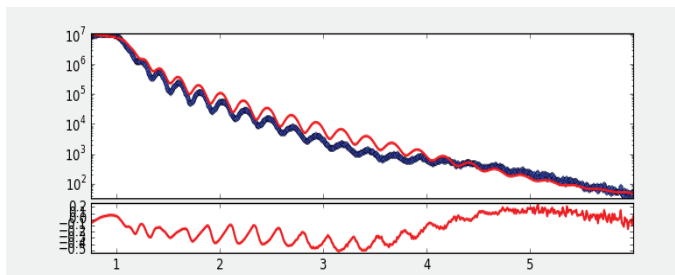


Espesor de la película de NGa: 1,01nm.
 Rugosidad: 0 nm. Densidad: 6,11 g/ml.
 Espesor de la película de NAlGa: 16,8nm.
 Rugosidad: 0,7 nm. Densidad: 3,50 g/ml.
 Espesor de la película de NAl: 0,6nm.
 Rugosidad: 0 nm. Densidad: 4,46 g/ml.
 Rugosidad del sustrato: 0,7 nm.

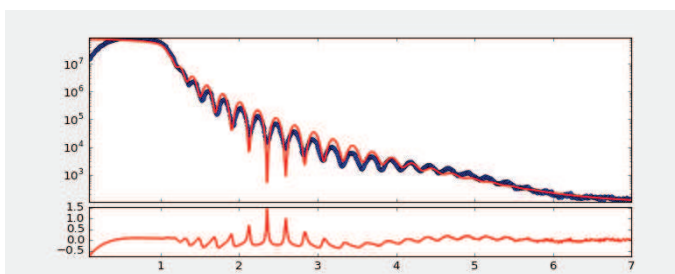


Espesor de la película de NGa: 0,70nm.
 Rugosidad: 0 nm. Densidad: 6,11 g/ml.
 Espesor de la película de NAlGa: 17,1nm.
 Rugosidad: 0,5 nm. Densidad: 3,50 g/ml.
 Espesor de la película de NAl: 0,6nm.
 Rugosidad: 0 nm. Densidad: 4,46 g/ml.
 Rugosidad del sustrato: 0,1 nm.

Figura 31: Ajuste con GenX de las curvas de reflectometría de la muestra 2 con alineación manual (figura de arriba) y con alineación mecánica (figura de abajo).

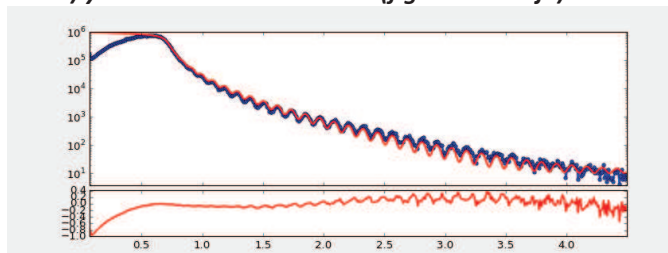


Espesor de la película: 34nm.
 Rugosidad: 0,47 nm.
 Densidad: 19,26 g/ml.
 Rugosidad del sustrato: 0,75 nm.

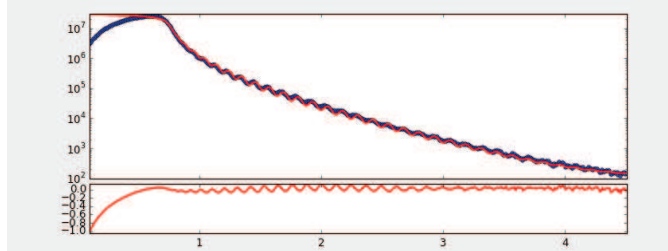


Espesor de la película: 33nm.
 Rugosidad: 0,88 nm.
 Densidad: 16,12g/ml.
 Rugosidad del sustrato: 0,41 nm.

Figura 32: Ajuste con GenX de las curvas de reflectometría de la muestra 3 con alineación manual (figura de arriba) y con alineación mecánica (figura de abajo).



Espesor de la película: 69nm.
 Rugosidad: 0,60 nm.
 Densidad: 8,34g/ml.
 Rugosidad del sustrato: 0,20 nm.



Espesor de la película: 67nm.
 Rugosidad: 0,59 nm.
 Densidad: 8,33g/ml.
 Rugosidad del sustrato: 0,88 nm.

Figura 33: Ajuste con GenX de las curvas de reflectometría de la muestra 4 con alineación manual (figura de arriba) y con alineación mecánica (figura de abajo).

Al hacer el ajuste de las curvas, este no permitió obtener ajustes razonables para las monocapas 1 y 3. Adicionalmente se encontraron picos que no pertenecen al oro al hacer difracción de rayos X con incidencia rasante (Ver anexo 1). Esto indicaría que además de la película de oro puede haber también otra película muy delgada de algún material que podría estar modulando la curva de reflectividad. Por lo tanto nuestro modelo inicial para el ajuste está incompleto. En cambio, si se obtuvieron ajustes razonables para la monocapa 4 y para la multicapa (muestra 2), al partir de los modelos correctos. Obteniendo por este método valores refinados de espesores, rugosidades y densidades de cada una de las capas del modelo.

Capítulo 3:

Difracción de rayos X por monocristales

3.1. Introducción

En la industria farmacéutica resulta de importancia conocer la solubilidad de los activos farmacéuticos para dosificar adecuadamente la administración de los mismos. La dosis que se debe administrar para conseguir los efectos terapéuticos deseados está directamente relacionada con la solubilidad en medio acuoso.

La solubilidad de un dado activo depende de su estructura cristalina. El mismo activo en diferentes estructuras cristalinas presentará solubilidades diferentes. Por esta razón, elucidar las estructuras cristalinas permite conocer las interacciones existentes entre las moléculas en el sólido. Estas interacciones intermoleculares son las que determinan la solubilidad del mismo.

3.2. Objetivos

El objetivo de este trabajo es resolver las estructuras cristalinas por difracción de rayos X de monocristales de tres activos farmacéuticos cuyas estructuras no se encuentran descritas hasta ahora.

3.3. Materiales y métodos

3.3.1. Selección y montaje de cristales

Se abordó la resolución estructural por difracción de rayos X de monocristales de tres compuestos de interés farmacológico. Los monocristales de estos compuestos ya se encontraban disponibles en el lugar de trabajo.

El primer compuesto, Brinzolamida (ver fig. 34), es un activo farmacéutico que se utiliza en oftalmología en forma de colirio para tratar el glaucoma de ángulo abierto y la hipertensión ocular.[2][3].

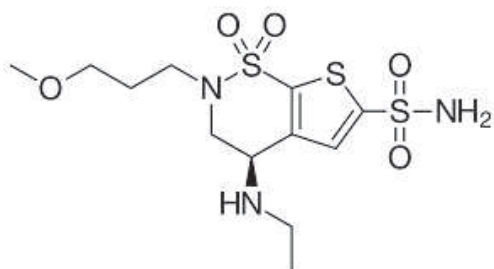


Figura 34:Esquema de la molécula Brinzolamida.

Se seleccionó un monocristal de tamaño adecuado (aproximadamente de 0,2mm a 0,6mm por lado) bajo lupa estereoscópica. Se examinó la calidad cristalina en un microscopio con luz polarizada confirmando la existencia de birrefringencia y la extinción a la luz, dejando en evidencia su carácter monocristalino aunque se pudo observar la presencia de una fibra de papel adherida al mismo. Posteriormente, se montó el monocristal en un lazo tal como muestra la figura 35. De esta forma, la muestra quedó en condiciones de ser medida en el difractómetro de rayos X para monocristales.

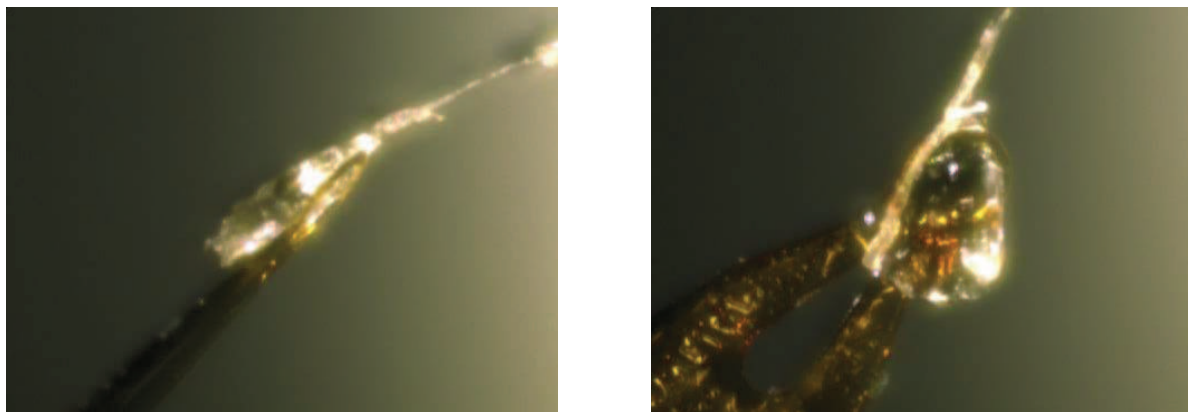


Figura 35: Fotografías del monocrystal de Brinzolamida montado en el difractor.

El segundo compuesto, Cloxazolam (ver Fig. 36), es una benzodiazepina con efectos ansiolíticos, sedantes / hipnóticos, relajante muscular y antiepilépticos. Se comercializa principalmente para combatir la ansiedad. Aunque se menciona con menos frecuencia, también se ha informado que es clínicamente eficaz en el tratamiento de la depresión, la esquizofrenia y la neurosis. [4][5]

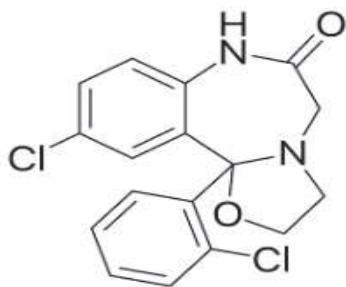


Figura 36: Esquema de la molécula Cloxazolam

Como en el caso anterior, se selecciono un monocrystal de tamaño adecuado bajo lupa estereoscópica y se confirmó su calidad cristalina en un microscopio con luz polarizada. Algunos cristales del compuesto son mostrados en la figura 37.

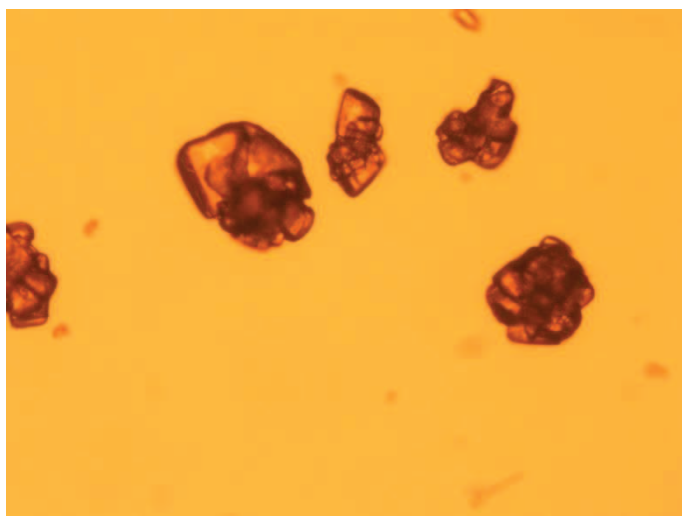


Figura 37: Fotografías de los cristales de Cloxazolam en el microscopio.

El monocrystal seleccionado se montó en un lazo tal como muestra la figura 38, quedando listo para ser medido en el difractor de rayos X para monocristales

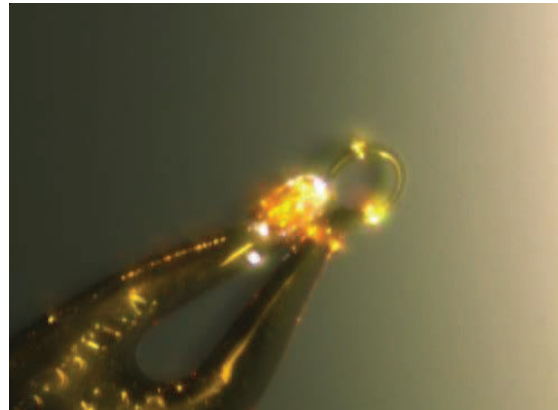
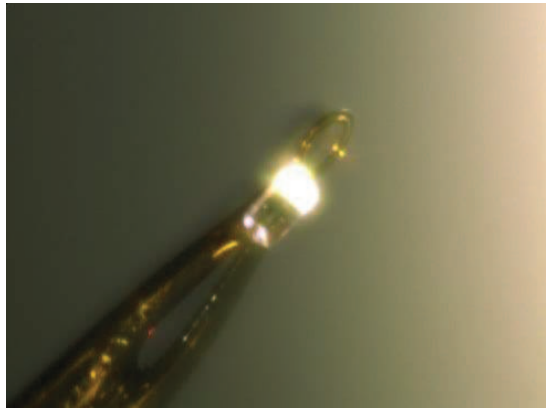


Figura 38: Fotografías del monocristal de Cloxazolam montado en el difractómetro.

El último compuesto estudiado, 5-Amino-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide (genéricamente Hats, ver fig 39), es un inhibidor efectivo de la enzima carbónica anhidrasa, se comercializa principalmente como diurético, medicamento para trastornos del sistema urinario. También hay estudios que demuestran sus efectos antiepilépticos y anticonvulsivos. [6][7]

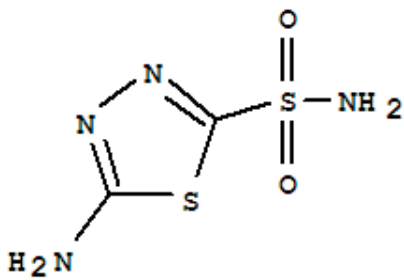


Figura 39: Esquema de la molécula Hats.

Al igual que en los casos anteriores, se selecciono y montó un monocristal adecuado, tal como muestra la figura 40, quedando listo para ser medido en el difractómetro de rayos X para monocristales

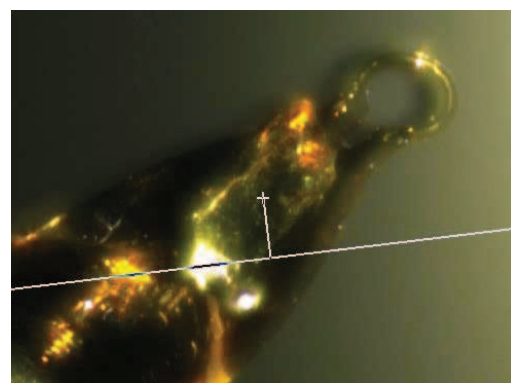
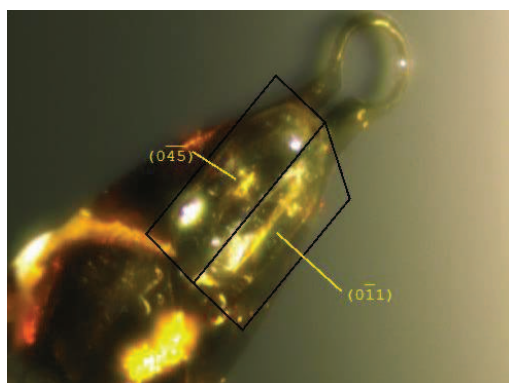


Figura 40: Fotografías del monocristal de Hats montado en el difractómetro.

3.3.2. Difractómetro

La resolución estructural fue abordada por difracción de rayos X de monocristal en un difractómetro Bruker modelo D8 QUEST ECO, con tubo de rayos x de Mo ($\lambda=0.71073\text{\AA}$), un detector PHOTON 50™ CMOS y un dispositivo de baja temperatura de nitrógeno líquido marca Oxford Cryosystem, modelo 500 Plus (ver fig. 41). La adquisición de datos se realizó con el software APEX3.



Figura 41: Fotografía del difractómetro utilizado.

3.3.3. Procedimiento de medición de los haces difractados

Para comenzar la medición, el cristal debe centrarse en el centro de rotación del goniómetro, lugar donde pasa el haz de rayos X. Para lograr esto, se va observando el cristal con la cámara de video que muestra al cristal en una pantalla. Se lo ubica en el centro de rotación haciendo uso de una grilla circular que se observa en la pantalla y que indica la posición del centro de rotación. El cristal queda adecuadamente centrado cuando no se mueve mientras el goniómetro gira en pasos de 90° . Con el software APEX3 se determina la celda. Con esta información se puede determinar la estrategia de colección de datos. Una vez decidida la estrategia correcta se inicia la colección de datos. La estrategia de medición consiste en mover el cristal en los ángulos ω y φ (figura 42). Este procedimiento provee un conjunto de imágenes, dentro de las cuales se encuentra la información de las posiciones e intensidades de todos los haces difractados. Estas imágenes son procesadas para generar finalmente un archivo con los valores de los índices de Miller de cada haz difractado que se observó en el experimento, junto con su intensidad y dispersión. Con el archivo mencionado previamente, junto con la información sobre la celda unitaria determinada, es posible avanzar en la resolución y el refinamiento y análisis de las estructuras cristalinas en el entorno WinGX con los programas ShelX, Ortep3, Platón y Mercury.

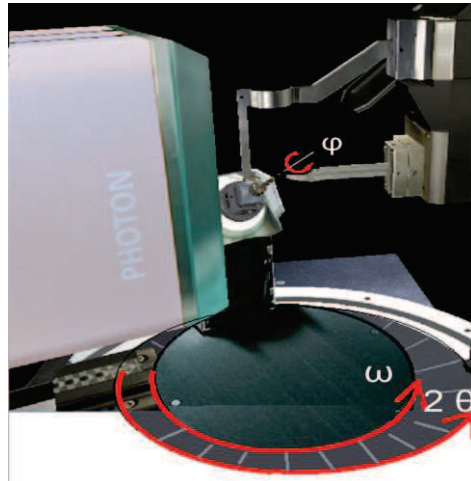


Figura 42: Imagen del difractómetro, donde 2θ es el ángulo en que se mueve el detector, y el cristal se mueve en los ángulos ω y φ .

3.4. Desarrollo experimental

3.4.1. Brinzolamida

Se midió el cristal de Brinzolamida de la figura 35, a una temperatura de 150K. Se resolvió la estructura por Métodos Directos y se refinó el modelo obtenido por el método de cuadrados mínimos, hasta convergencia (factor R1=0,0315). Se obtuvieron los resultados de la tabla 1.

Fórmula molecular	C12 H21 N3 O5 S3	
Masa molar relativa (M_r)	383.50	
Temperatura	150 K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P 2 ₁	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 9.5343(4) Å	α = 90°.
	b = 8.7625(4) Å	β = 91.524(2)°
	c = 10.1141(4) Å	γ = 90°.
Volumen	844.68(6) Å ³	
Z	2	
Densidad (calculada)	1.508 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	0.466 mm ⁻¹	
F(000)	404	
Tamaño del cristal	0,116x0,174x0,221 mm ³	
Rango theta	2.014 to 25.711°.	
Rango de índices	-11<=h<=11, -10<=k<=10, -12<=l<=12	
Reflexiones colectadas	11285	
Reflexiones independientes	3222 [R(int) = 0.0367]	
Complejidad de theta = 25.242°	99.9 %	
Corrección de absorción	Semi-empírica de equivalentes	
Máxima y mínima transmisión	0.7453 and 0.6362	
Método de refinamiento	Cuadrados mínimos sobre matriz completa de F ²	
Datos / restricciones / parámetros	3222 / 1 / 208	
Bondad del ajuste en F²	1.108	
Índice final R [I>2σ(I)]	R1 = 0.0315, wR2 = 0.0725	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0371, wR2 = 0.0748	
Parámetro de estructura absoluto	0.02(3)	
Mayor diferencia en picos y huecos	0.501 y -0.313 e.Å ⁻³	

Tabla 1: Resultados obtenidos de la medición de Brinzolamida.

Una manera visual de observar parte de los resultados de este experimento de difracción de rayos x de monocristal es la generación de imágenes de precesión. Estas imágenes, antiguamente tomadas por una cámara que utilizaba película radiográfica, permiten observar el espacio recíproco sin distorsión. Para este compuesto, se presentan a continuación las imágenes de precesión que muestran los planos recíprocos que contienen b* y c*(0kl), a* y c*(h0l) y a* y b*(hk0), mostradas en las figuras 43, 44 y 45 respectivamente.

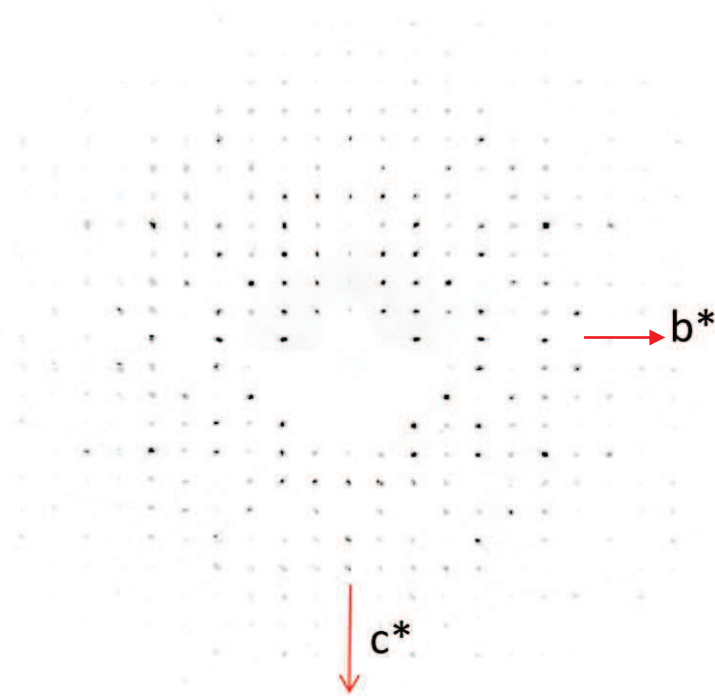


Figura 43: Imagen de precesión $0kl$ de Brinzolamida, se puede observar que en el eje $c^*=0$ no están presentes las reflexiones correspondientes a $b^*=-7, b^*=-5, b^*=-3, b^*=-1, b^*=1, b^*=3, b^*=5$ y $b^*=7$.

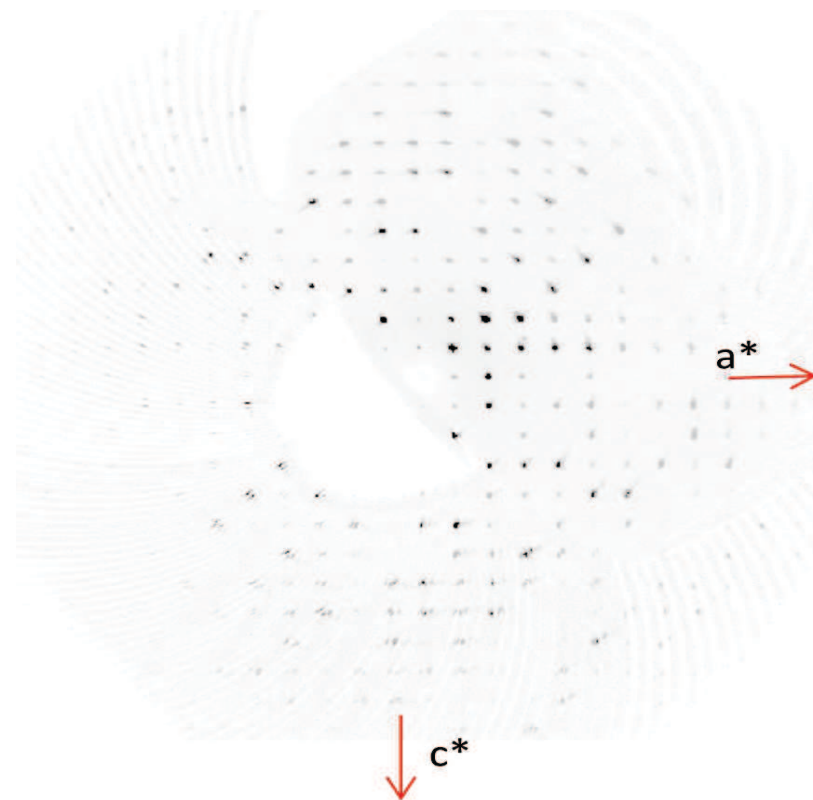


Figura 44: Imagen de precesión $h0l$ de Brinzolamida.

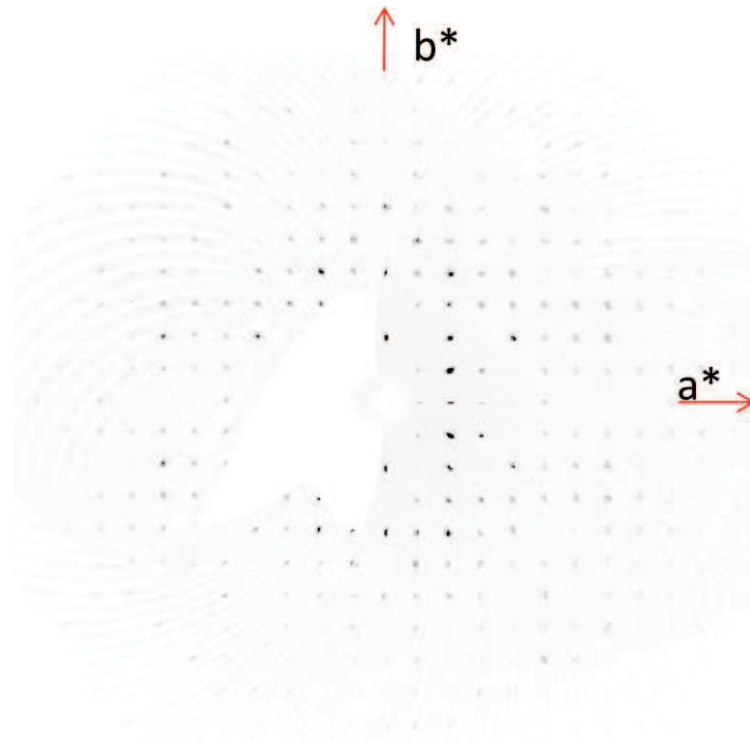


Figura 45: Imagen de precesión hk0 de Brinzolamida. se puede observar que en el eje $a^*=0$ no se no están presentes las reflexiones correspondientes a $b^*=-7, b^*=-5, b^*=-3, b^*=-1, b^*=1, b^*=3, b^*=5$ y $b^*=7$.

De los ejes a^* , b^* y c^* obtenidos de la red recíproca, y las intensidades observadas, se puede detectar ausencias sistemáticas. Todas las reflexiones con índices $(0,k,0)$, para k impar, tienen intensidad nula (ver figuras 43 y 45).

Recordando la sección 1.3, y en particular la ecuación 9, la intensidad de cada uno de los haces difractados es proporcional al cuadrado del módulo del factor de estructura $I(hkl) \sim |F(hkl)|^2$. Por lo tanto se puede reconocer la presencia de elementos de simetría como un eje 2_1 que pasa por el origen a lo largo de b :

$$\begin{aligned}
 & (x_i, y_i, z_i) \rightarrow (-x_i, y_i + 1/2, -z_i) \\
 F_{hkl} &= \sum_{i=1}^{N/2} f_i e^{(2\pi i(hx_i + ky_i + lz_i))} + \sum_{i=1}^{N/2} f_i e^{(2\pi i(-hx_i + k(y_i + 1/2) - lz_i))} \\
 F_{hkl} &= \sum_{i=1}^{N/2} f_i e^{(2\pi i(hx_i + ky_i + lz_i))} + \sum_{i=1}^{N/2} f_i e^{(2\pi i(-hx_i + ky_i - lz_i))} \cdot e^{(2\pi i k 1/2)} \\
 F_{0k0} &= \sum_{i=1}^{N/2} f_i e^{(2\pi i k y_i)} + \sum_{i=1}^{N/2} f_i e^{(2\pi i k y_i)} \cdot e^{(2\pi i k 1/2)}
 \end{aligned}$$

Si $k = 2n + 1$

$$\begin{aligned}
 e^{(2\pi i k 1/2)} &= e^{(2\pi i (2n+1) 1/2)} = e^{(\pi i (2n+1))} = \cos((2n+1)\pi) = -1 \\
 F_{0k0} &= \sum_{i=1}^{N/2} f_i e^{(2\pi i k y_i)} + \sum_{i=1}^{N/2} f_i e^{(2\pi i k y_i)} \cdot -1 = 0
 \end{aligned}$$

Por lo tanto, la ausencia sistemática de reflexiones $(0,k,0)$ es indicio de la presencia de un elemento de simetría, eje de rototraslación 2_1 a lo largo del eje b .

3.4.2. Cloxazolam

Se midió un cristal de Cloxazolam en las siguientes temperaturas: 150K, 293K, 400K y 450K, en todas estas temperaturas no se observó un cambio estructural. En la tabla 2 se muestran los resultados obtenidos para la temperatura de 150K, alcanzando la convergencia por métodos de cuadrados mínimos hasta un factor $R_1=0,0508$.

Fórmula molecular	C17 H14 Cl2 N2 O2	
Masa molar relativa (M_r)	349.20	
Temperatura	150 K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	P -1	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 12.627(6) Å	$\alpha = 81.84^\circ$.
	b = 15.054(6) Å	$\beta = 80.31^\circ$.
	c = 17.005(6) Å	$\gamma = 74.15^\circ$.
Volumen	3049.4(14) Å ³	
Z	8	
Densidad (calculada)	1.521 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	0.437 mm ⁻¹	
F(000)	1440	
Tamaño del cristal	0,136x0,413x0,546 mm ³	
Rango de theta	2.054 to 24.770°.	
Rango de índices	-14<=h<=14, -17<=k<=17, -20<=l<=20	
Reflexiones colectadas	76001	
Reflexiones independientes	10421 [R(int) = 0.1024]	
Completitud de theta = 25.242°	99.8 %	
Corrección de absorción	Semi-empírica de equivalentes	
Máxima y mínima transmisión	0.7451 and 0.7037	
Método de refinamiento	Cuadrados mínimos sobre matriz completa de F ²	
Datos / restricciones / parámetros	10421 / 0 / 829	
Bondad del ajuste en F²	1.036	
Índice final R [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0508, wR2 = 0.1052	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0943, wR2 = 0.1226	
Mayor diferencia en picos y huecos	0.738 y -0.285 e.Å ⁻³	

Tabla 2: Resultados obtenidos de la medición de Cloxazolam.

Estos resultados fueron obtenidos por experimentos de difracción de rayos x de monocristal que se representan en las siguientes imágenes de precesión obtenidas:

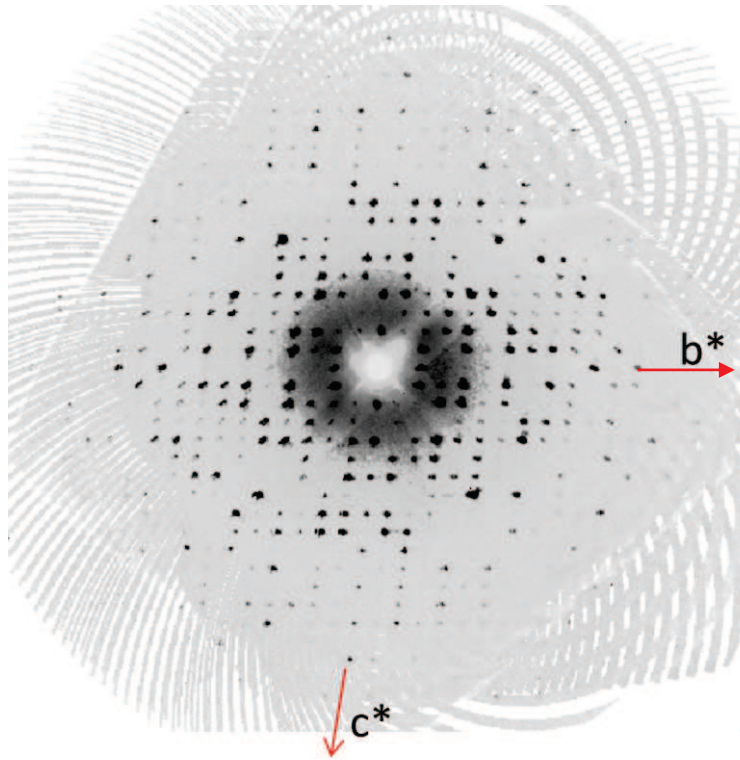


Figura 46: Imagen de precesión 0kl de Cloxazolam, donde se muestran los ejes b^* y c^* .

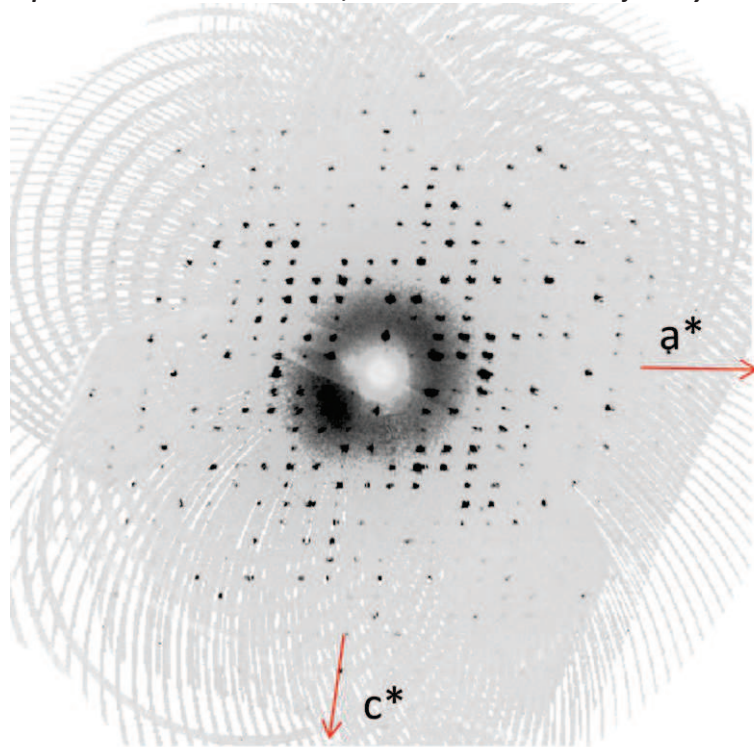


Figura 47: Imagen de precesión h0l de Cloxazolam, donde se muestran los ejes a^* y c^* .

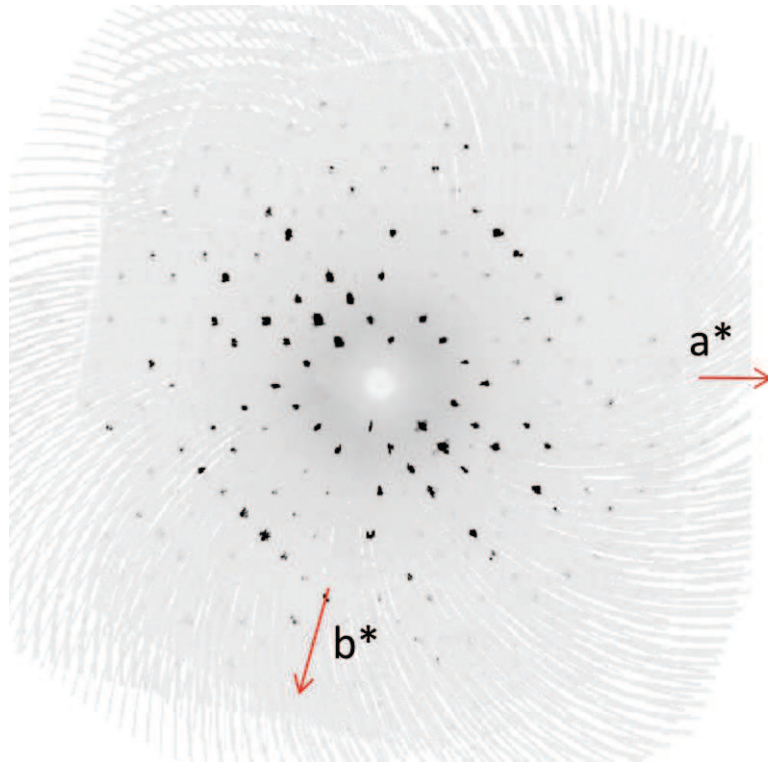


Figura 48: Imagen de precesión $hk0$ de Cloxazolam, donde se muestran los ejes a^* y b^* .

En este caso, a diferencia de los que pasaba con Brinzolamida, no se esperan ausencias sistemáticas por pertenecer al sistema cristalino triclinico.

3.4.3. Hats

Se midió un cristal de Hats temperaturas de 150K y a 293K. En la tabla 3 se muestran los resultados obtenidos a temperatura ambiente, alcanzando la convergencia por métodos de cuadrados mínimos hasta un factor $R1=0,0249$.

Fórmula molecular	C2 H4 N4 O2 S2	
Masa molar relativa (M_r)	180.21	
Temperatura	293 K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Ortorrómbico	
Grupo espacial	Pna 2 ₁	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 12.0633(8) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 7.9091(5) Å	$\beta = 90^\circ$
	c = 6.9528(5) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	663.37(8) Å ³	
Z	4	
Densidad (calculada)	1.804 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	0.743 mm ⁻¹	
F(000)	368	
Tamaño del cristal	0,208x0,357x0,596 mm ³	
Rango de theta	3.080 a 25.731°.	
Rango de índices	-14<=h<=12, -9<=k<=9, -8<=l<=8	
Reflexiones colectadas	4952	
Reflexiones independientes	1230 [R(int) = 0.0164]	
Compleitud de theta = 25.242°	99.4 %	
Método de refinamiento	Cuadrados mínimos sobre matriz completa de F ²	
Datos / restricciones / parámetros	1230 / 1 / 91	
Bondad del ajuste en F²	1.102	
Índice final R [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0249, wR2 = 0.0618	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0270, wR2 = 0.0633	
Mayor diferencia en picos y huecos	0.185 y -0.265 e.Å ⁻³	

Tabla 3: Resultados obtenidos de la medición de Hats.

Para este compuesto, se presentan a continuación las imágenes de precesión que muestran los planos recíprocos 0kl y 1kl, en la figura 49, h0l y h1l, en la figura 50, y hk0 y hk1, mostradas en la figura 51.

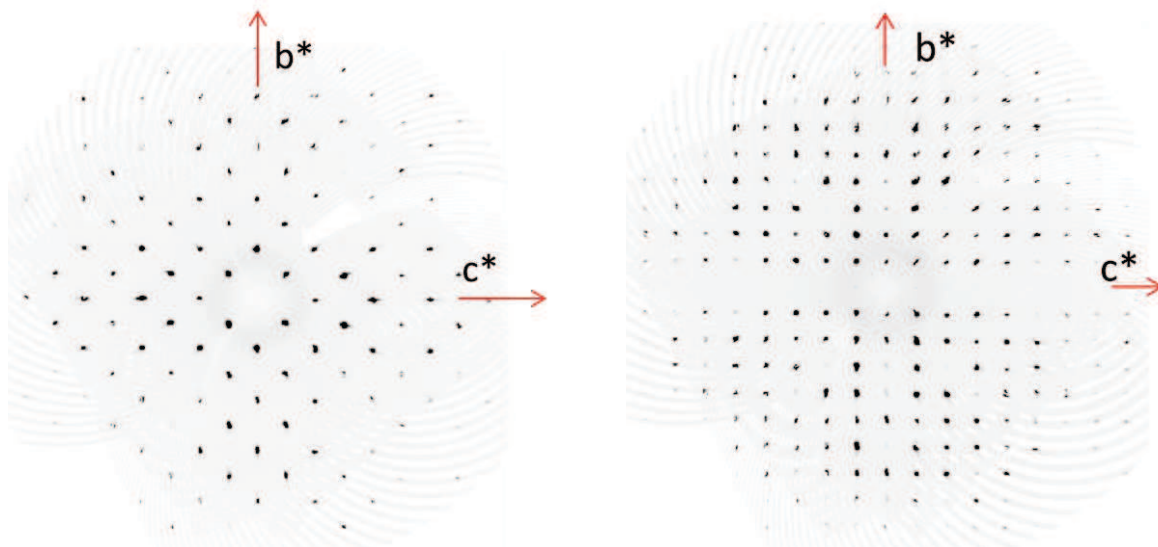


Figura 49: Imágenes de precesión de Hats. En la imagen de la izquierda, $0kl$, no se observan las reflexiones con índices $k+l$ igual a un número impar. En la imagen de la derecha, $1kl$, están ausentes las reflexiones con índice $k=0$.

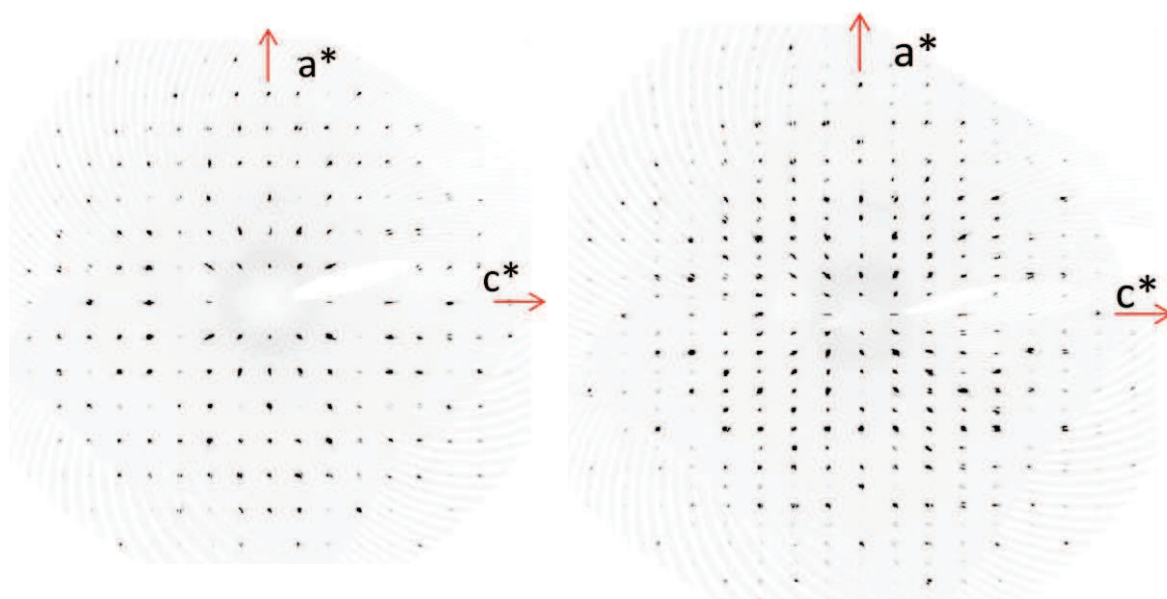


Figura 50: Imágenes de precesión de Hats, a la izquierda $h0l$, y a la derecha $h1l$. Al comparar estas imágenes se encuentran ausencias sistemáticas en las reflexiones con índices $h0l$, con h impar.

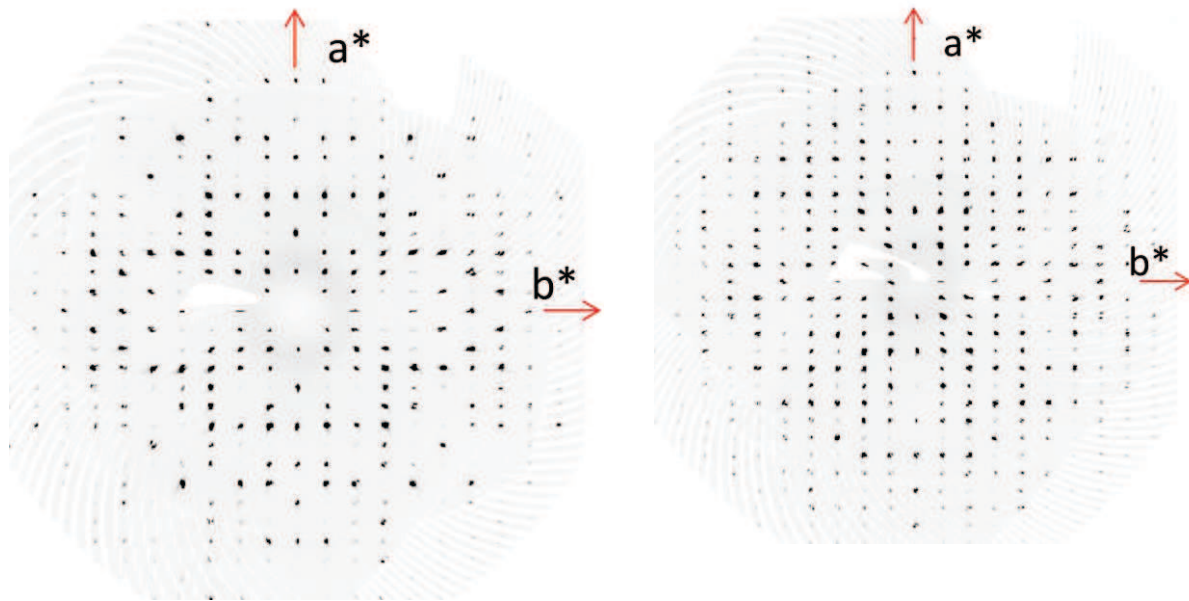


Figura 51: Imágenes de precesión de Hats, a la izquierda $hk0$ y a la derecha $hk1$. En la imagen $hk0$, están ausentes las reflexiones con índices $h=0$ y k impar y las reflexiones con $k=0$ y h impar. En la imagen $hk1$, están ausentes las reflexiones con $h=0$ y k par y las reflexiones con $k=0$ y h impar.

Al analizar las imágenes de precesión de Hats, se encuentran las ausencias sistemáticas que confirman el grupo espacial encontrado en la tabla 3 ($Pna2_1$). En particular, no se observa intensidad en las reflexiones con índices $(0,0,l)$, l impar, indicando un eje 2_1 a lo largo de "c"; tampoco se observa intensidad en las reflexiones $(0,k,l)$, con índices $k+l$ impar, que indica la presencia de un plano especular perpendicular a "a" y que desliza en la diagonal entre "b" y "c"; y tampoco se observa intensidad en las reflexiones $(h,0,l)$, con índices h impar, que indica la presencia de un plano especular perpendicular a "b" y que desliza en lo largo de "a".

3.5. Resultados y discusión

3.5.1. Brinzolamida

Se pudo resolver y refinar la estructura cristalina, obteniendo la molécula de la figura 52.

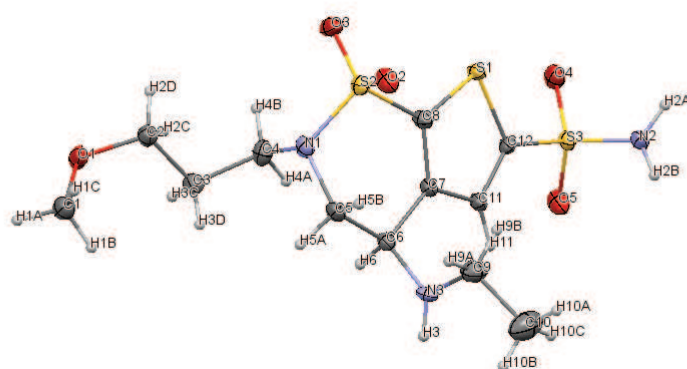


Figura 52: Diagrama que muestra la molécula de Brinzolamida resuelta.

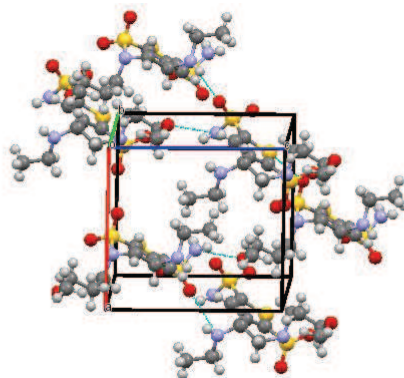


Figura 53: Diagrama que muestra empaquetamiento de Brinzolamida a lo largo del eje b.

Cada molécula está unida a otra por el puente de hidrógeno N2-H2A---N3 (transformación de simetría: x, y+1, z) generando una cadena que corre a lo largo de "b". Estas cadenas están unidas a cadenas vecinas por la interacción N2-H2B---O1 (transformación de simetría: x, y+1, z-1) que genera un plano de moléculas interactuantes. (Ver figura 54).

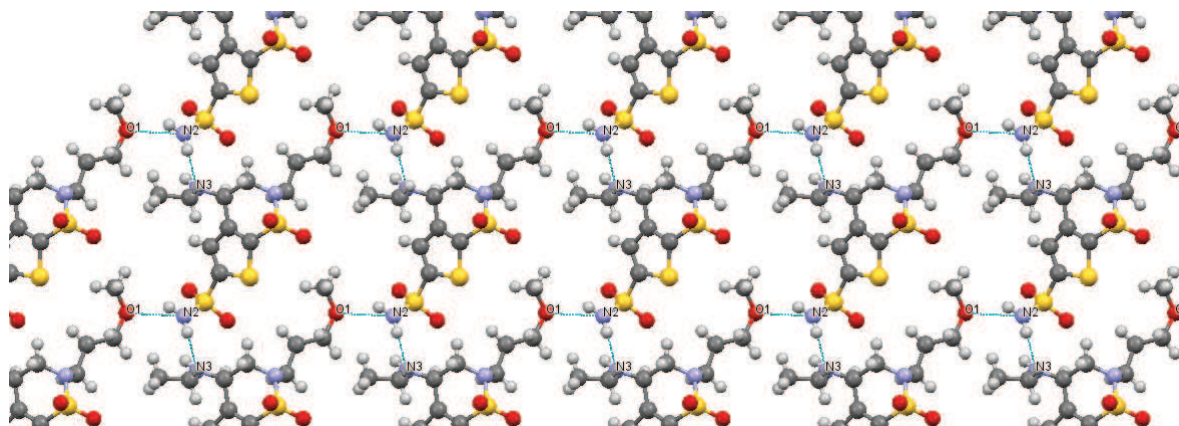


Figura 54: Diagrama que muestra como las uniones puentes de hidrógeno N2-H2A---N3 y N2-H2B---O1, generan un plano.

Estos planos, se encuentran unidos a los planos generados por el eje 2_1 a través de la unión N3-H3---O5 (transformación de simetría: $-x, y+1, z+1$). El empaquetamiento se completa por interacciones de Van der Waals entre capas dobles adyacentes, generando una capa bidimensional doble a lo largo de "b" y "c". (Ver figuras 55 y 56).

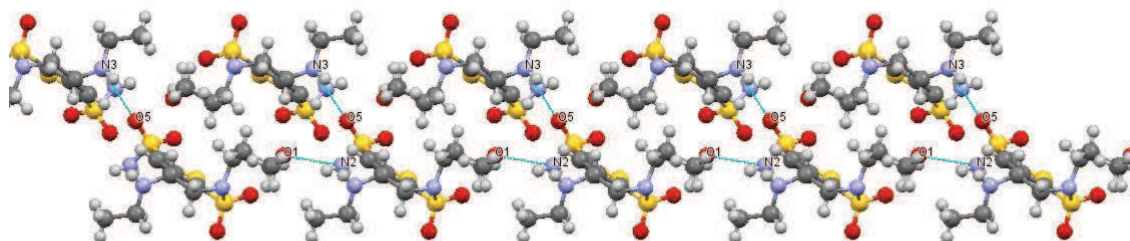


Figura 55: Diagrama que muestra las uniones puentes de hidrógeno N3-H3---O5 y N2-H2B---O1.

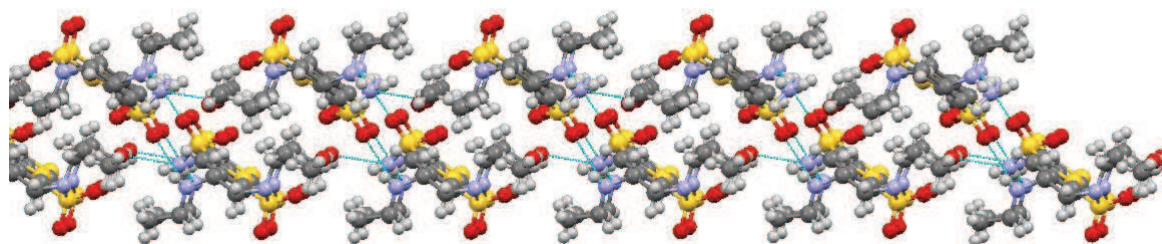


Figura 56: Diagrama que muestra la capa bidimensional doble que forman las moléculas de Brinzolamida al unirse por puentes de hidrógeno.

3.5.2. Cloxazolam

Se pudo resolver y refinar la estructura cristalina del Cloxazolam, obteniendo cuatro moléculas independientes por celda unitaria ($Z'=4$).

Estas moléculas son quiral, es decir contienen un carbono (C9) que está unido a cuatro sustituyentes diferentes, y dependiendo la distribución espacial de ellos forman una molécula o su imagen especular. En la estructura cristalina se encuentran tanto enantiómeros R (cuando la prioridad de sustituyentes aumenta en sentido horario), siendo el caso de las moléculas A y C (ver figuras 57 y 59), cómo enantiómeros S (cuando la prioridad de los sustituyentes crece en sentido antihorario), siendo el caso de las moléculas B y D (ver figuras 58 y 60).

Es de particular relevancia este resultado, por ser muy poco frecuentes las estructuras cristalinas con $Z'=4$. Una búsqueda realizada en la base de datos de Cambridge (CSD) arrojó que sólo el 0,5% de todas las estructuras publicadas tienen $Z'=4$, y 0,1% para $Z' > 4$.

Molécula A

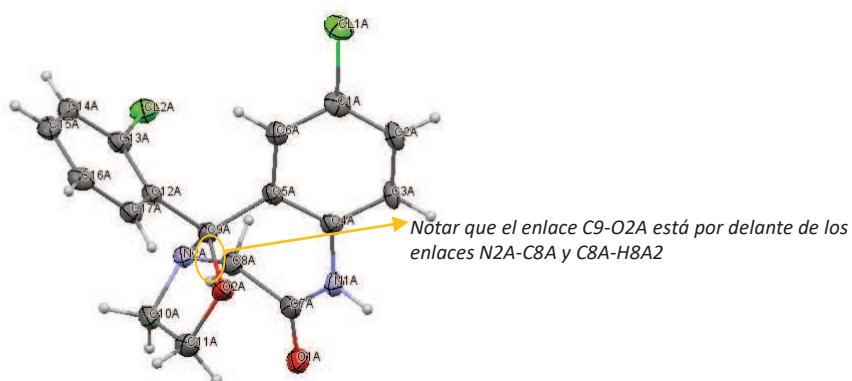


Figura 57: Diagrama de la molécula A del Cloxazolam (enantiómero R).

Molécula B

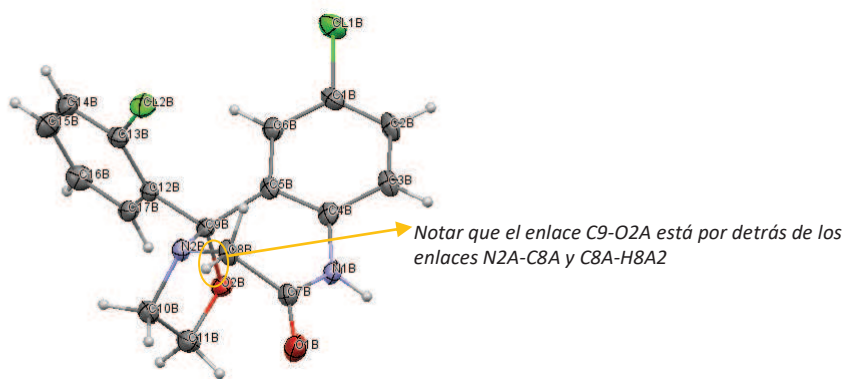


Figura 58: Diagrama de la molécula B del Cloxazolam (enantiómero S).

Molécula C

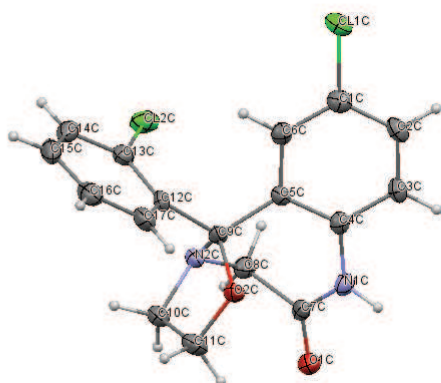


Figura 59: Diagrama de la molécula C del Cloxazolam (enantiómero R).

Molécula D

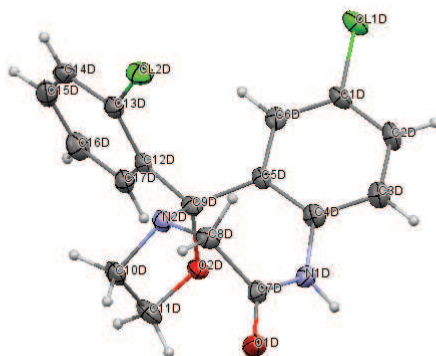


Figura 60: Diagrama de la molécula D del Cloxazolam (enantiómero S).

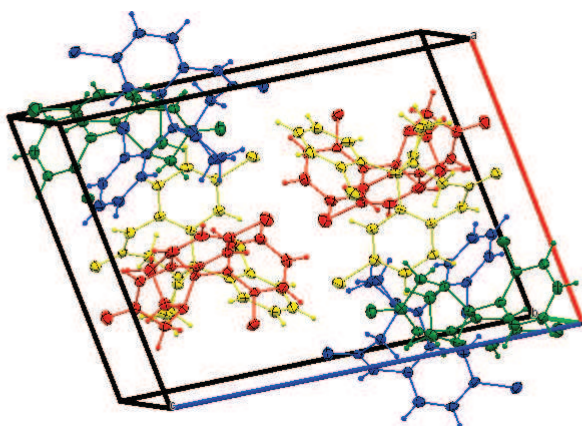


Figura 61: Diagrama del empaquetamiento de las moléculas Cloxazolam, se representaron en verde las dos moléculas A, en rojo las dos moléculas B, en amarillo las dos moléculas C y en azul las dos moléculas D.

Las cuatro moléculas de Cloxazolam están unidas entre sí determinando un eslabón. La molécula A se une a una molécula B por la unión C10A-H10G---Cl1B (transformación de simetría: $x, y-1, z$), esta molécula B se une a una molécula C por la unión C10B-H10E---O2C (transformación de simetría: $x, y-2, z$), la molécula C se une a una molécula D por la unión C3C-H3C---Cl2D (transformación de simetría: $x-1, y-1, z$), y por último la molécula A también está unida a esta molécula D, a través de la unión C10A-H10H---O2D (transformación de simetría: $x-1, y-1, z$). Ver figura 62.

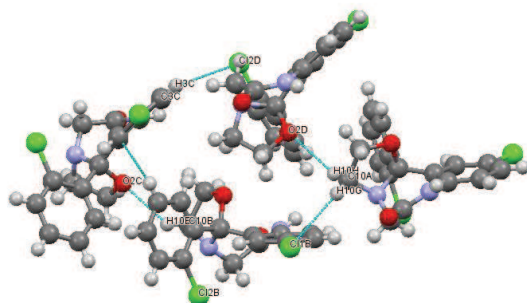


Figura 62: Diagrama que muestra las uniones entre las cuatro moléculas de Cloxazolam A, B, C y D.

Estos eslabones de cuatro moléculas a su vez se unen a eslabones vecinos a través de la unión C8D-H8D2---Cl2B (transformación de simetría: $x-1, y-1, z$).

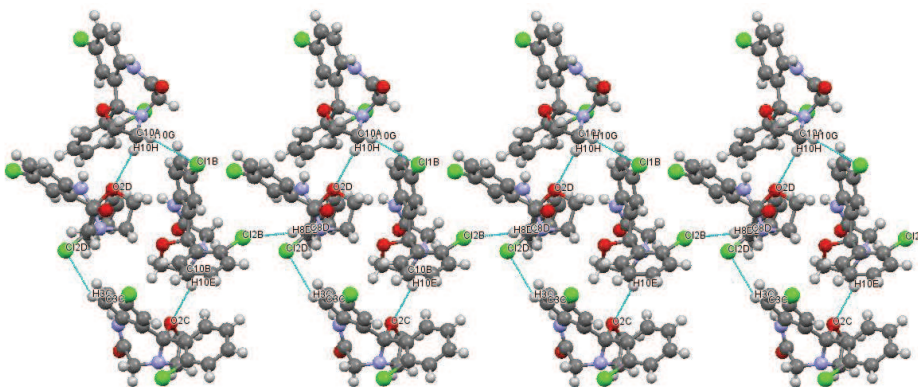


Figura 63: Diagrama que muestra como los eslabones de cuatro moléculas se unen a eslabones contiguos a través de la unión C8D- H8D2---Cl2B.

Cada una de las moléculas A, además de las uniones anteriormente descritas, está unida por dos puentes de hidrógeno a una molécula D: N(1A)-H(1A)---O(1D) (transformación de simetría: $-x+1,-y+1,-z+1$) y N(1D)-H(1D)---O(1A) (transformación de simetría: $-x+1,-y+1,-z+1$). Ver figura 64.

También cada molécula B, está unida por dos puentes de hidrógeno a una molécula C: N(1B)-H(1B)---O(1C) (transformación de simetría: $-x+1,-y+2,-z$) y N(1C)-H(1C)---O(1B) (transformación de simetría: $-x+1,-y+2,-z$). Ver figura 65.

Sí además de las uniones intermoleculares entre carbono y cloro, se tienen en cuenta estas uniones recién mencionadas entre nitrógenos y oxígenos, los eslabones que quedan formados son de 8 moléculas.

Finalmente se puede describir la distribución espacial del Cloxazolam como una cadena de eslabones de ocho moléculas cada uno, como se observa en la figura 66.

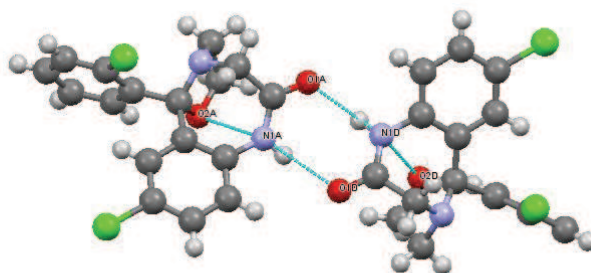


Figura 64: Diagrama que muestra los puentes de hidrógeno N(1A)-H(1A)---O(1D) y N(1D)-H(1D)---O(1A), que une las moléculas A y D.

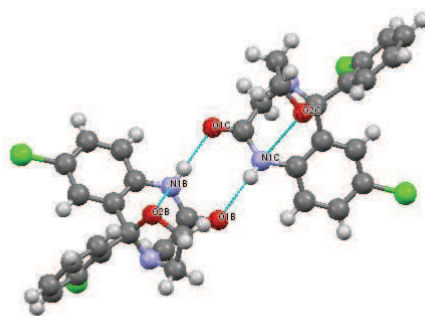


Figura 65: Diagrama que muestra los puentes de hidrógeno $N(1B)-H(1B)\cdots O(1C)$ y $N(1C)-H(1C)\cdots O(1B)$, que une las moléculas B y C.

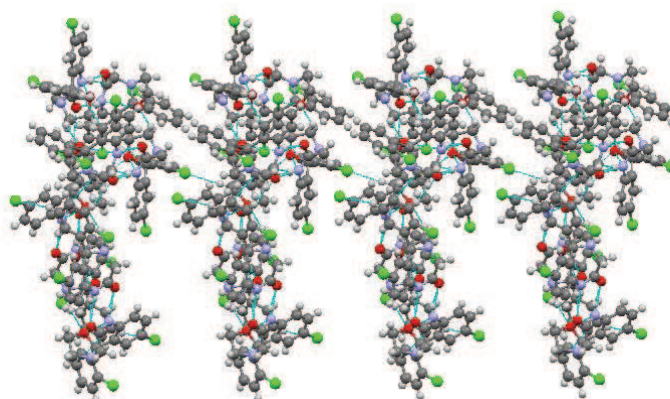


Figura 66: Diagrama que muestra la cadena de eslabones de ocho moléculas de Cloxazolam.

3.5.3. Hats

Se pudo resolver y refinar la estructura cristalina de Hats, obteniendo una molécula con un ciclo plano de 5 átomos. Con una desviación del plano para el átomo de azufre S1 de -0.004 \AA , para los átomos de nitrógeno N1 de -0.006 \AA y N2 de 0.001 \AA , y para los átomos de carbono C1 y C2 de 0.006 \AA y 0.002 \AA . (ver figura 67). Adicionalmente, los átomos N3, H1A, H1B, S2 y O2 también son coplanares al anillo, siendo N3 el de mayor desviación del plano medio, a una distancia de $0.025(3) \text{ \AA}$. Por lo tanto, solo O2, N4, H4A y H4B pueden considerarse fuera del mismo.

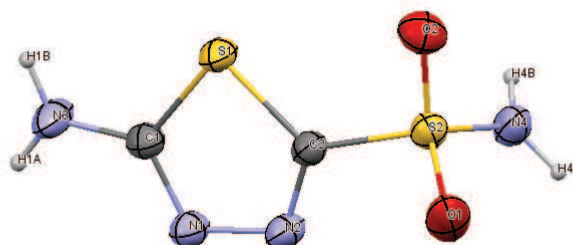


Figura 67: Diagrama que muestra la molécula Hats resuelta.

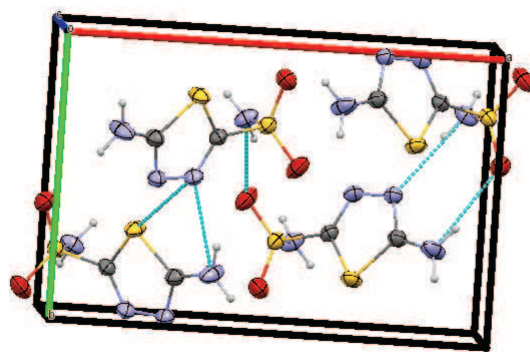


Figura 68: Diagrama que muestra el empaquetamiento de la molécula Hats.

Cada molécula Hats se une a seis moléculas a través de las siguientes uniones de puente de hidrógeno (ver figura 69):

N4-H4A--- O1 (transformación de simetría: $-x-1, -y+1, z+1/2$);

N4-H4B---N1 (transformación de simetría: $-x-3/2, y-1/2, z+1/2$);

N3-H1A---O2 (transformación de simetría: $-x-3/2, y+1/2, z-1/2$);

N3-H1B---N2 (transformación de simetría: $-x-3/2, y-1/2, z-1/2$).

Cada una de estas seis moléculas está unida a otras seis formando un arreglo tridimensional como el mostrado en la figura 70.

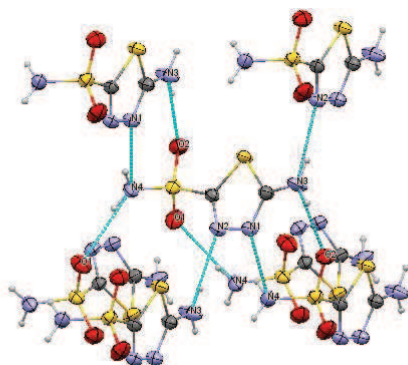


Figura 69: Diagrama que muestra las uniones puente de hidrógeno entre moléculas Hats.

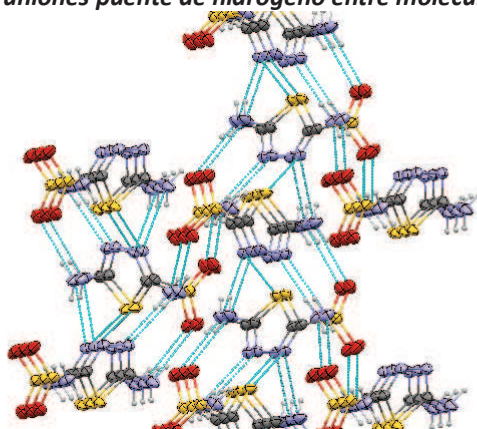


Figura 70: Diagrama que muestra el arreglo tridimensional de moléculas Hats.

Existe un polimorfo diferente de la misma estructura previamente publicado. [8] El polimorfo publicado, medido a temperatura ambiente, presenta un sistema cristalino monoclinico, con grupo espacial $P2_1/n$ y parámetros de celda: $a= 7,5169 \text{ \AA}$, $b=10,536 \text{ \AA}$, $c=8,342 \text{ \AA}$ y $\beta=95,69^\circ$ y un volumen de $657,4 \text{ \AA}^3$.

Se compararon los dos polimorfos. No se encontraron diferencias significativas en las longitudes y ángulos de enlace. También se compararon los puentes de hidrógenos y se encontró que ambos polimorfos tienen similares puentes de hidrógeno (anexo 4), involucrando los mismos átomos. Al analizar los ángulos torsionales se observó que en ambas estructuras se encuentran presentes moléculas con dos conformaciones diferentes. Con respecto al ángulo torsional O1-S2-C2-S1, hay moléculas con conformación +anti-clinal (+ac) (O1-S2-C2-S1 alrededor de 130°) y hay moléculas con conformación -anti-clinal (-ac) (O1-S2-C2-S1 alrededor de -130°). (ver Figuras 72 y 73).

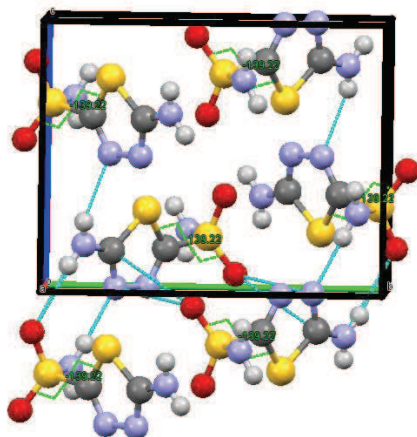


Figura 71: Empaquetamiento del polimorfo Hats monoclinico.

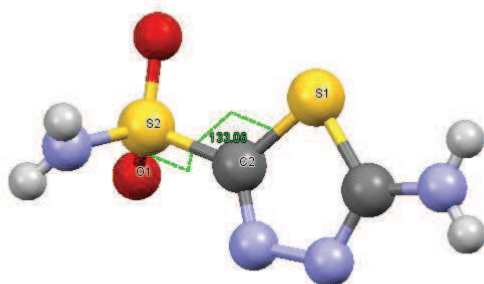


Figura 72: Molécula con conformación anti-clinal (+ac) respecto al ángulo torsional O1 S2 C2 S1.

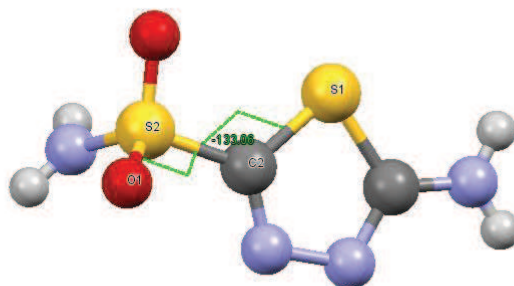


Figura 73: Molécula con conformación -anti-clinal (-ac) respecto al ángulo torsional O1 S2 C2 S1.

Estas dos moléculas con conformaciones diferentes se encuentran empaquetadas en ambos polimorfos de manera diferente. Observando las estructuras cristalinas a lo largo del eje más corto, eje "c" en esta nueva estructura ortorrómbica y eje "a" en la estructura monoclinica conocida previamente (figura 74), se observan diferencia en el empaquetamiento.

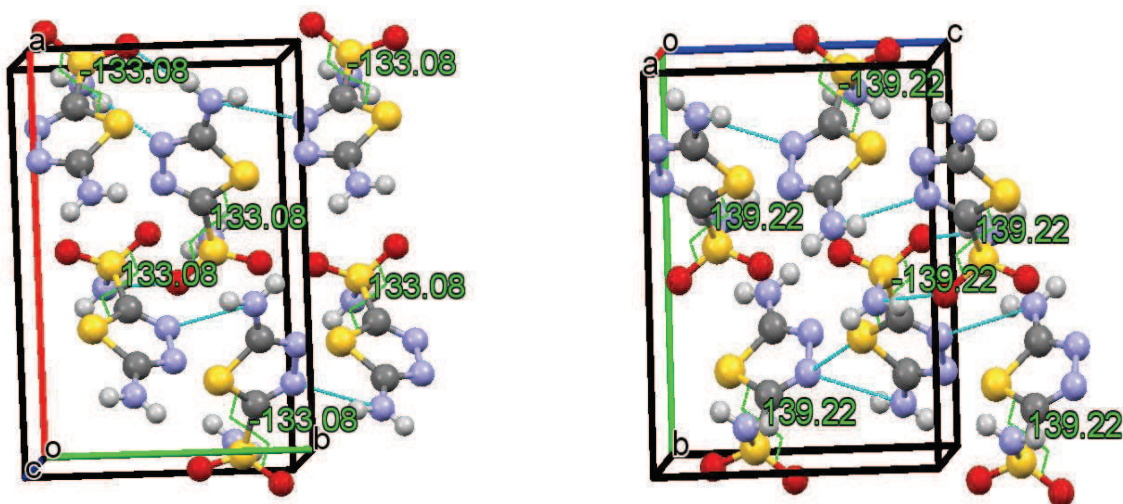


Figura 74: Esquema que compara los empaquetamientos. A la izquierda el polimorfo de Hats ortorrómbico medido en este trabajo, y a la derecha, el polimorfo de Hats monoclinico publicado.

Los conformeros de las moléculas de Hats se ordenan de manera alternada en esta nueva estructura cristalina ortorrómbica, mientras que se ordenan en línea en la estructura cristalina monoclinica conocida previamente (ver figura 75).

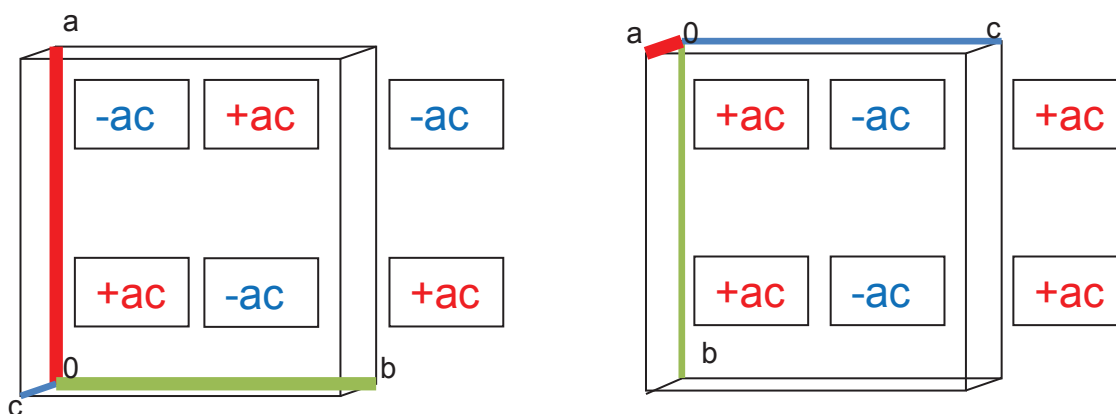


Figura 75: Esquema que compara los empaquetamientos. A la izquierda el polimorfo de Hats ortorrómbico medido en este trabajo, y a la derecha, el polimorfo de Hats monoclinico publicado. Las moléculas están representadas como +ac y -ac, según sean moléculas con un ángulo torsional O1 S2 C2 S1 +anticlinal o -anticlinal respectivamente.

Capítulo 4:

Conclusiones

Reflectometría en Películas delgadas

La adecuada alineación de la muestra resulta fundamental en este tipo de estudios. El procedimiento sugerido, en el cual se encuentra la posición óptima de la muestra para que la reflectividad sea máxima en el detector, resultó adecuado. Efectivamente, utilizar la propia reflectividad para hallar valores óptimos de z , ω y χ resulta adecuado porque la sensibilidad mejora notablemente en esta condición.

El espesor de una película delgada se puede obtener de forma directa, estudiando la dependencia de la posición de los máximos de interferencia en función del ángulo de incidencia y ajustando por cuadrados mínimos. Cuando la muestra tiene múltiples películas delgadas, este método presenta serias dificultades y se torna inadecuado.

Valores de densidad, espesor y rugosidades de la superficie y de la interfaz película/sustrato se obtienen con precisión si se ajusta la curva experimental con programas adecuados como GenX o X'Pert Reflectivity, siempre y cuando se proponga un adecuado modelo de partida.

Difracción de Rayos X por Monocristales

Se logró refinar y resolver las estructuras cristalinas de los tres fármacos medidos por difracción de rayos X de monocristal.

En el caso de Brinzolamida se obtuvo una estructura cristalina monoclinica en un grupo espacial $P2_1$, con cuatro moléculas dentro de la celda unitaria. Debido a las uniones puente de hidrógeno presentes entre las moléculas, se genera una capa bidimensional doble a lo largo de los ejes "b" y "c". Se confirmó el grupo espacial encontrado analizando las simetrías y las ausencias sistemáticas en el espacio recíproco en las imágenes de precesión de los planos $(0,k,l)$, $(h,0,l)$ y $(h,k,0)$.

En el compuesto Cloxazolam, la estructura cristalina resultó triclinica, con un centro de inversión, grupo espacial P-1. Se obtuvieron ocho moléculas en la celda, cuatro isómeros R y cuatro isómeros S. Finalmente se describió la distribución espacial del Cloxazolam como una cadena de eslabones de ocho moléculas cada uno.

En el caso de Hats, se obtuvo una molécula con un ciclo 5 átomos planar. Estas moléculas están unidas a otras similares por medio de uniones puentes hidrógeno formando un arreglo tridimensional.

Se comparó el polimorfo de Hats obtenido (ortorrómbico $Pna2_1$) con el polimorfo de Hats publicado previamente (monoclinico $P2_1/n$), y se encontró que en ambos polimorfos no hay diferencias significativas en las longitudes y ángulos de enlace, ni en los puentes de hidrógenos. Ambos polimorfos presentan moléculas con dos conformaciones diferentes respecto al ángulo torsional O1-S2-C2-S1 (+anti-clinal y -anti-clinal). La diferencia entre ambos polimorfos radica en la distribución de las cuatro moléculas en el espacio. Mientras que en esta nueva estructura cristalina los confórmeros se ubican de manera alternada, en la monoclinica previamente conocida se ubican en línea.

Bibliografía

- [1]Thin-film thickness and density determination from X-ray reflectivity data using a conventional power diffractometer. T. C. Huang*, R. Giles and G. Will. *Thin Solid Films*, 230 (1993)99-101.
- [2] Ermis S, Ozturk F, Inan U : Comparing the effects of travoprost and brinzolamide on intraocular pressure after phacoemulsification. *Eye*, volumen 19, páginas 03–7 , 2005
- [3] Iester M, Altieri M, Michelson G, Vittone P, Traverso C, Calabria G : Retinal peripapillary blood flow before and after topical brinzolamide. *Ophthalmologica*, volumen 218 , páginas 390–6, 2004
- [4]Ansseau M, von Frenckell R: Controlled comparison of two anxiolytic benzodiazepines, cloxazolam and bromazepam. *Neuropsychobiology*. 1990-1991;24(1):25-9. [PubMed:1983433]
- [5] Boucsein W, Wendt-Suhl G: [Psychological and physiological effects of cloxazolam and diazepam under anxiety-evoking and control conditions on healthy subjects (author's transl)]. *Pharmacopsychiatria*. 1982 Mar;15(2):48-56. [PubMed:6123123]
- [6] Synthesis of novel 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide containing acridine sulfonamide/carboxamide compounds and investigation of their inhibition effects on human carbonic anhydrase I, II, IV and VII. Aday B, Ulus R, Tanç M, Kaya M, Supuran CT. *Bioorganic Chemistry Volume 77*, April 2018, Pages 101-105
- [7] Díaz, Jorge & Camí, Gerardo & Liu-González, Malvaliu & C. Pedregosa, José & Vega, Dess. (2011). Two Novel Potential Anticonvulsant Salts of 5Amino2Sulfonamide1,3,4-Thiadiazole. *Journal of Chemical Crystallography - J CHEM CRYSTALLOGRAPHY*. 41. 1114-1119. 10.1007/s10870-011-0054-2.
- [8]Structure of 5-Amino-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide, an Inhibitor of Enzyme Carbonic Anhydrase. J.C.Pedrgoza, G. Alzuet y J. Borrás. *Acta Cryst.* (1993). C49, 630-633.
- [9] High-Resolution X-Ray Scattering from Thin Films and Multilayers. Václav Holyr Ullrich Pietsch Tilo Baumbach. *Springer Tracts in Modern Physics Volume 149*. Managing Editor: G. Höhler, Karlsruhe. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1999.
- [10] *Modern X-Ray Analysis on Single Crystals*. Peter Luger. Walter de Gruyter. Berlin. New York 1980.
- [11] WinGX, L.J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.*, 1999, 32, 837-838.
- [12] Mercury, C.F. Macrae, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G.P.Shields, R. Taylor, Towler and van der Streek, *J. Appl. Crystallogr.*, 2006, 39, 453-457
- [13]Ortep3, J.L. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.*, 1997,30, 565.
- [14]Platón, A. L. Spek, *J. Appl. Crystallogr.*, 2003, 36,7 -13.
- [15]ShelX, G.M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A:Found. Crystallogr.*, 2008, 64, 112-122.
- [16] GenX, M.Bjorck and G Andersson *J. Appl. Cryst.*40, 1174 (2007).

Anexo 1: Instrucción de ensayo: Procedimiento de medición por reflectometría con Cuna de Euler

	GERENCIA DE ÁREA : Investigación y Aplicaciones No Nucleares. GERENCIA: Investigación y Aplicaciones DEPARTAMENTO : Física de la Materia Condensada SECTOR: LABORATORIO DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X			IT-13FC-11 Rev.:		
	INSTRUCCIÓN DE ENSAYO			Página: 1 de 3		
TÍTULO: Procedimiento de medición por reflectometría con Cuna de Euler.						
OBJETIVO Establecer las condiciones para la realización del ensayo de reflectometría con Cuna de Euler.						
ALCANCE Esta instrucción se aplica al Laboratorio de Rayos X perteneciente al Departamento de Física de la Materia Condensada, Gerencia Investigación y Aplicaciones, Gerencia de Área Investigación y Aplicaciones No Nucleares sobre muestras con una o más películas delgadas sobre un sustrato.						
Preparó		Revisó			Intervino calidad	Aprobó
M. Soledad Garraza		Lic. Griselda Polla				Dr. Daniel Vega
REVISIONES						
Rev.	Fecha	Modificaciones				
FECHA DE VIGENCIA:						
DISTRIBUCIÓN			ESTADO DEL DOCUMENTO			
Copia N°: Distribuyó			Fecha: 23/08/04 Firma:			
NOTA: Este documento es propiedad de CNEA y se reserva todos los derechos legales sobre él. No esta permitida la explotación, transferencia o liberación de ninguna información en el contenido, ni hacer reproducciones y entregarlas a terceros sin un acuerdo previo y escrito de CNEA.						

CNEA	INSTRUCCIÓN DE ENSAYO Procedimiento de medición por reflectometría con Cuna de Euler.	IT-13FC-11 Rev: Página : 2 de 3
-------------	---	---------------------------------------

ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

PC: Computadora personal

RX: Rayos X

PCLDRX: Plan de la calidad del Laboratorio de difracción de rayos X

REFERENCIAS

Todos los documentos que se encuentran mencionados en el PCLDRX.

RESPONSABILIDADES

El analista es responsable de llevar a cabo esta instrucción de trabajo.

El responsable técnico verifica su cumplimiento.

DESARROLLO

✓ EQUIPAMIENTO Y MATERIALES

El equipamiento utilizado para este ensayo lo constituye un Difractómetro de rayos x PANalytical modelo Empyrean, con la siguiente configuración:

Óptica del haz incidente: Espejo parabólico, ranura de incidencia de $1/32^\circ$, atenuador de Cu de 0,1mm y ranuras Soller.

Óptica del haz reflejado: Colimador de haz paralelo, ranura de recepción de $0,18^\circ$, ranuras Soller y detector de Xe.

Un generador de Rayos X de ánodo de Cu.

El instrumental está controlado por una PC a través del software de PANalytical.

Los curvas de reflectometría obtenidas serán procesados con los software GenX y X'Pert Reflectivity, que permiten modelar y ajustar valores de espesor de capa, densidad y la rugosidad de las capas y del sustrato.

✓ TRAZABILIDAD

No aplicable

✓ CONDICIONES AMBIENTALES

Las condiciones ambientales no afectan los resultados de este ensayo.

El equipamiento está protegido por un blindaje de seguridad provisto por el fabricante, con dos puertas de vidrio especial para radiación ionizante.

✓ DESCRIPCIÓN DEL ENSAYO

En presencia de rayos X, los materiales presentan el fenómeno de reflexión total (coeficiente de refracción menor que 1). Para ángulos superiores al de reflexión total, se observa la interferencia entre el haz reflejado en la superficie y el reflejado en la interfaz. Este patrón de interferencia permite obtener el espesor de la película y las densidad y rugosidad de la superficie y del sustrato.

Primero hay que montar dispositivos de las ópticas de haz incidente y reflejado.

En la óptica de entrada: Un espejo parabólico para obtener de un haz paralelo, con una ranura de incidencia de $1/32^\circ$ para alta resolución, un atenuador de Cu de 0,1mm para proteger al detector del haz directo de rayos X y ranuras Soller.

En la óptica de haz reflejado: Un colimador de haz paralelo con una ranura de recepción de $0,18^\circ$, ranuras Soller y un detector de Xe.

CNEA	INSTRUCCIÓN DE ENSAYO Procedimiento de medición por reflectometría con Cuna de Euler.	IT-13FC-11 Rev: Página : 3 de 3
-------------	---	---------------------------------------

Se coloca la muestra sobre la Cuna de Euler, posicionando el detector en $2\theta=0$ y la muestra en $Z=0$ (altura) y los ángulos ω (inclinación de los rayos X incidentes) y χ (inclinación de la muestra) igual a 0.

Se debe verificar la correcta ubicación de la muestra utilizándola como un espejo para reflejar un laser.

Se debe determinar la posición óptima del detector, barriendo en el ángulo 2θ y hallar el ángulo para el cual la intensidad es máxima. Se debe barrer la muestra en Z hasta que la intensidad del haz corresponda a la mitad de la intensidad máxima, para encontrar la altura correcta de la muestra. Se hace un barrido en ω , determinando la posición del tubo de rayos x en la cual las cuentas detectadas son mayores.

Se repiten los barridos en z y ω para mejorar posicionamiento hasta que los cambios dejen de ser significativos.

Colocar la posición hallada como nuevos ceros del difractómetro

Se realiza una medición preliminar en la posición hallada, para hallar el ángulo crítico gráficamente (ángulo 2θ para el cual la intensidad es igual a la mitad de la intensidad máxima).

Se posiciona la muestra en un ángulo 2θ menor al crítico, correspondiente a condición de reflexión total.

Se realizan barridos en z , ω y χ , para encontrar condiciones óptimas de reflectividad (posición para las cuales la intensidad detectada es máxima). Se repiten estos barridos sucesivamente, hasta que no haya cambios significativos en los valores máximos de intensidad.

Colocar el ángulo 2θ nuevamente en cero. Se colocan los valores finalmente hallados para z , ω y χ como nuevos ceros del difractómetro.

Se realiza la medición definitiva con la muestra posicionada en la condición de reflexión máxima.

✓ CRITERIOS DE ACEPTACIÓN O RECHAZO

No aplicable

✓ INCERTIDUMBRE DE LAS MEDICIONES

No aplicable

REGISTROS

La distribución del presente documento se realiza de acuerdo al procedimiento "Control de documentos".

Anexo 2: Difracción de rayos X con incidencia rasante

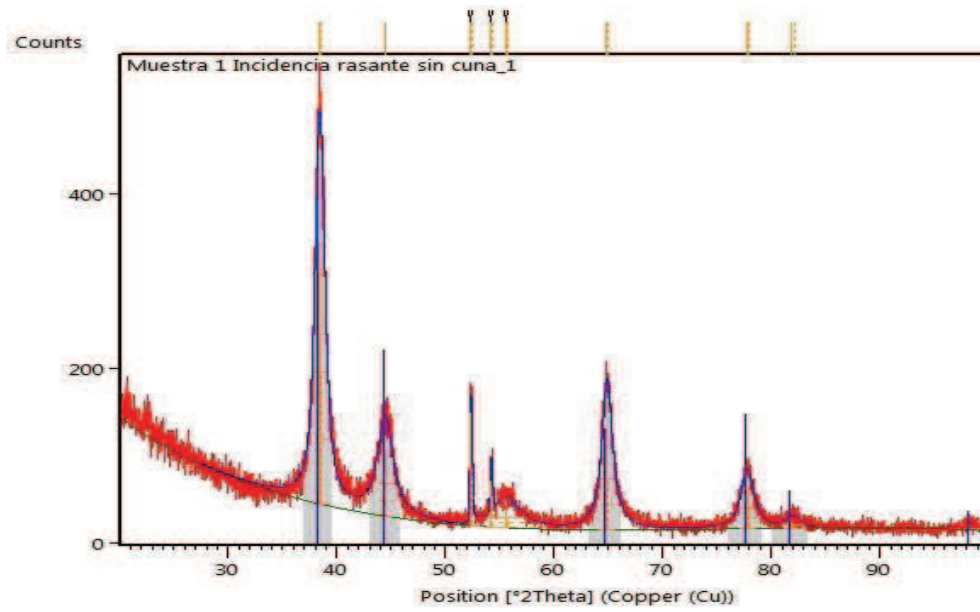


Figura 76: Difracción de rayos X con incidencia rasante de la muestra 1.

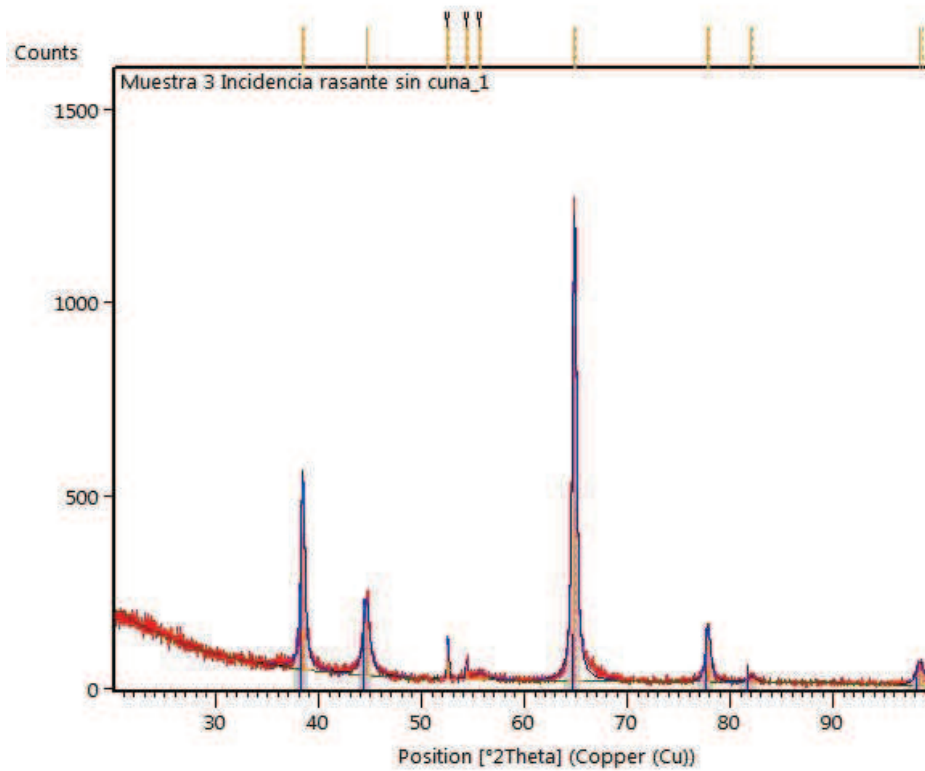


Figura 77: Difracción de rayos X con incidencia rasante de la muestra 3.

Anexo 3: Brinzolamida: Tablas de longitud de los enlaces, ángulos de enlace, ángulos torsionales y puentes de hidrógeno calculados.

Longitud de enlace [Å]		Longitud de enlace [Å]	
S(1)-C(12)	1.718(3)	C(6)-C(5)	1.542(5)
S(1)-C(8)	1.728(4)	C(6)-H(6)	0.9800
S(2)-O(2)	1.425(3)	C(5)-N(1)	1.491(5)
S(2)-O(3)	1.427(3)	C(5)-H(5A)	0.9700
S(2)-N(1)	1.631(3)	C(5)-H(5B)	0.9700
S(2)-C(8)	1.754(4)	C(3)-C(2)	1.513(5)
S(3)-O(4)	1.433(3)	C(3)-C(4)	1.522(5)
S(3)-O(5)	1.434(3)	C(3)-H(3C)	0.9700
S(3)-N(2)	1.581(3)	C(3)-H(3D)	0.9700
S(3)-C(12)	1.763(4)	C(11)-C(12)	1.354(5)
O(1)-C(1)	1.427(5)	C(11)-H(11)	0.9300
O(1)-C(2)	1.434(5)	C(2)-H(2C)	0.9700
N(2)-H(2A)	0.8600	C(2)-H(2D)	0.9700
N(2)-H(2B)	0.8600	C(4)-N(1)	1.493(5)
N(3)-C(6)	1.465(5)	C(4)-H(4A)	0.9700
N(3)-C(9)	1.469(5)	C(4)-H(4B)	0.9700
N(3)-H(3)	0.8600	C(9)-C(10)	1.512(6)
C(7)-C(8)	1.363(5)	C(9)-H(9A)	0.9700
C(7)-C(11)	1.422(5)	C(9)-H(9B)	0.9700
C(7)-C(6)	1.515(5)	C(10)-H(10A)	0.9600
C(1)-H(1A)	0.9600	C(10)-H(10B)	0.9600
C(1)-H(1B)	0.9600	C(10)-H(10C)	0.9600
C(1)-H(1C)	0.9600		

Ángulos (°)		Ángulos (°)	
C(12)-S(1)-C(8)	89.52(17)	C(2)-C(3)-H(3C)	109.1
O(2)-S(2)-O(3)	118.96(18)	C(4)-C(3)-H(3C)	109.1
O(2)-S(2)-N(1)	108.06(17)	C(2)-C(3)-H(3D)	109.1
O(3)-S(2)-N(1)	109.52(17)	C(4)-C(3)-H(3D)	109.1
O(2)-S(2)-C(8)	108.41(17)	H(3C)-C(3)-H(3D)	107.8
O(3)-S(2)-C(8)	109.79(17)	C(12)-C(11)-C(7)	112.2(3)
N(1)-S(2)-C(8)	100.51(17)	C(12)-C(11)-H(11)	123.9
O(4)-S(3)-O(5)	119.87(18)	C(7)-C(11)-H(11)	123.9
O(4)-S(3)-N(2)	109.57(17)	O(1)-C(2)-C(3)	112.8(3)
O(5)-S(3)-N(2)	109.00(17)	O(1)-C(2)-H(2C)	109.0
O(4)-S(3)-C(12)	105.21(16)	C(3)-C(2)-H(2C)	109.0
O(5)-S(3)-C(12)	105.00(17)	O(1)-C(2)-H(2D)	109.0
N(2)-S(3)-C(12)	107.40(17)	C(3)-C(2)-H(2D)	109.0
C(1)-O(1)-C(2)	114.4(3)	H(2C)-C(2)-H(2D)	107.8
S(3)-N(2)-H(2A)	120.0	N(1)-C(4)-C(3)	111.9(3)
S(3)-N(2)-H(2B)	120.0	N(1)-C(4)-H(4A)	109.2
H(2A)-N(2)-H(2B)	120.0	C(3)-C(4)-H(4A)	109.2
C(6)-N(3)-C(9)	116.6(3)	N(1)-C(4)-H(4B)	109.2
C(6)-N(3)-H(3)	121.7	C(3)-C(4)-H(4B)	109.2
C(9)-N(3)-H(3)	121.7	H(4A)-C(4)-H(4B)	107.9
C(8)-C(7)-C(11)	111.1(3)	C(5)-N(1)-C(4)	114.5(3)
C(8)-C(7)-C(6)	125.3(3)	C(5)-N(1)-S(2)	111.1(3)
C(11)-C(7)-C(6)	123.5(3)	C(4)-N(1)-S(2)	116.4(2)
O(1)-C(1)-H(1A)	109.5	C(7)-C(8)-S(1)	113.5(3)
O(1)-C(1)-H(1B)	109.5	C(7)-C(8)-S(2)	121.8(3)
H(1A)-C(1)-H(1B)	109.5	S(1)-C(8)-S(2)	124.4(2)
O(1)-C(1)-H(1C)	109.5	C(11)-C(12)-S(1)	113.6(3)
H(1A)-C(1)-H(1C)	109.5	C(11)-C(12)-S(3)	126.5(3)
H(1B)-C(1)-H(1C)	109.5	S(1)-C(12)-S(3)	119.8(2)
N(3)-C(6)-C(7)	113.3(3)	N(3)-C(9)-C(10)	109.8(3)
N(3)-C(6)-C(5)	109.3(3)	N(3)-C(9)-H(9A)	109.7
C(7)-C(6)-C(5)	112.6(3)	C(10)-C(9)-H(9A)	109.7
N(3)-C(6)-H(6)	107.1	N(3)-C(9)-H(9B)	109.7
C(7)-C(6)-H(6)	107.1	C(10)-C(9)-H(9B)	109.7
C(5)-C(6)-H(6)	107.1	H(9A)-C(9)-H(9B)	108.2
N(1)-C(5)-C(6)	113.1(3)	C(9)-C(10)-H(10A)	109.5
N(1)-C(5)-H(5A)	109.0	C(9)-C(10)-H(10B)	109.5
C(6)-C(5)-H(5A)	109.0	H(10A)-C(10)-H(10B)	109.5
N(1)-C(5)-H(5B)	109.0	C(9)-C(10)-H(10C)	109.5
C(6)-C(5)-H(5B)	109.0	H(10A)-C(10)-H(10C)	109.5
H(5A)-C(5)-H(5B)	107.8	H(10B)-C(10)-H(10C)	109.5
C(2)-C(3)-C(4)	112.5(3)		

Ángulos torsionales (°)		Ángulos torsionales (°)	
C(9)-N(3)-C(6)-C(7)	59.0(5)	C(11)-C(7)-C(8)-S(1)	-0.2(4)
C(9)-N(3)-C(6)-C(5)	-67.5(4)	C(6)-C(7)-C(8)-S(1)	-177.4(3)
C(8)-C(7)-C(6)-N(3)	-126.9(4)	C(11)-C(7)-C(8)-S(2)	174.2(3)
C(11)-C(7)-C(6)-N(3)	56.2(5)	C(6)-C(7)-C(8)-S(2)	-3.1(5)
C(8)-C(7)-C(6)-C(5)	-2.2(5)	C(12)-S(1)-C(8)-C(7)	0.3(3)
C(11)-C(7)-C(6)-C(5)	-179.1(3)	C(12)-S(1)-C(8)-S(2)	-173.9(3)
N(3)-C(6)-C(5)-N(1)	165.2(3)	O(2)-S(2)-C(8)-C(7)	90.2(3)
C(7)-C(6)-C(5)-N(1)	38.3(5)	O(3)-S(2)-C(8)-C(7)	-138.3(3)
C(8)-C(7)-C(11)-C(12)	-0.1(5)	N(1)-S(2)-C(8)-C(7)	-23.0(4)
C(6)-C(7)-C(11)-C(12)	177.2(3)	O(2)-S(2)-C(8)-S(1)	-96.0(3)
C(1)-O(1)-C(2)-C(3)	80.3(4)	O(3)-S(2)-C(8)-S(1)	35.4(3)
C(4)-C(3)-C(2)-O(1)	167.0(3)	N(1)-S(2)-C(8)-S(1)	150.8(3)
C(2)-C(3)-C(4)-N(1)	72.1(4)	C(7)-C(11)-C(12)-S(1)	0.4(4)
C(6)-C(5)-N(1)-C(4)	63.8(4)	C(7)-C(11)-C(12)-S(3)	-175.7(3)
C(6)-C(5)-N(1)-S(2)	-70.5(4)	C(8)-S(1)-C(12)-C(11)	-0.4(3)
C(3)-C(4)-N(1)-C(5)	76.9(4)	C(8)-S(1)-C(12)-S(3)	176.0(2)
C(3)-C(4)-N(1)-S(2)	-151.3(3)	O(4)-S(3)-C(12)-C(11)	149.2(3)
O(2)-S(2)-N(1)-C(5)	-56.4(3)	O(5)-S(3)-C(12)-C(11)	21.8(4)
O(3)-S(2)-N(1)-C(5)	172.6(2)	N(2)-S(3)-C(12)-C(11)	-94.1(4)
C(8)-S(2)-N(1)-C(5)	57.1(3)	O(4)-S(3)-C(12)-S(1)	-26.7(3)
O(2)-S(2)-N(1)-C(4)	170.2(3)	O(5)-S(3)-C(12)-S(1)	-154.1(2)
O(3)-S(2)-N(1)-C(4)	39.2(3)	N(2)-S(3)-C(12)-S(1)	90.0(2)
C(8)-S(2)-N(1)-C(4)	-76.3(3)	C(6)-N(3)-C(9)-C(10)	-163.0(4)

Puentes de hidrógeno (Å)					
D-H	d(D-H)	d(H..A)	<DHA	d(D..A)	A
N2-H2A	0.860	2.004	176.35	2.863	N3 [x, y+1, z]
N2-H2B	0.860	2.201	127.81	2.812	O1 [x, y+1, z-1]
N3-H3	0.860	2.214	132.09	2.863	N2 [x, y-1, z]
N3-H3	0.860	2.485	119.95	3.008	O5 [-x, y-1/2, -z+1]
C1-H1B	0.960	2.885	146.67	3.725	S1 [x, y-1, z]
C6-H6	0.980	2.603	126.71	3.284	O4 [x, y-1, z]
C11-H11	0.930	2.616	146.97	3.433	O5 [-x, y-1/2, -z+1]
C2-H2C	0.970	2.594	145.00	3.434	O2 [-x+1, y-1/2, -z+2]
C4-H4B	0.970	2.424	110.78	2.913	O3

Anexo 4: Cloxazolam: Tablas de longitud de los enlaces, ángulos de enlace, ángulos torsionales y puentes de hidrógeno calculados.

Longitud de enlace [Å]	Longitud de enlace [Å]	Longitud de enlace [Å]	Longitud de enlace [Å]
Cl(1D)-C(1D)	1.749(3)	Cl(1C)-C(1C)	1.749(4)
Cl(2D)-C(13D)	1.745(4)	Cl(2C)-C(13C)	1.742(4)
O(1D)-C(7D)	1.222(4)	O(1C)-C(7C)	1.219(4)
O(2D)-C(11D)	1.427(4)	O(2C)-C(11C)	1.433(4)
O(2D)-C(9D)	1.453(4)	O(2C)-C(9C)	1.458(4)
N(1D)-C(7D)	1.356(4)	N(1C)-C(7C)	1.362(4)
N(1D)-C(4D)	1.411(4)	N(1C)-C(4C)	1.414(4)
N(1D)-H(1D)	0.8600	N(1C)-H(1C)	0.8600
N(2D)-C(9D)	1.458(4)	N(2C)-C(9C)	1.456(4)
N(2D)-C(8D)	1.463(4)	N(2C)-C(8C)	1.462(4)
N(2D)-C(10D)	1.470(4)	N(2C)-C(10C)	1.469(4)
C(1D)-C(2D)	1.372(5)	C(1C)-C(2C)	1.375(5)
C(1D)-C(6D)	1.383(5)	C(1C)-C(6C)	1.378(5)
C(2D)-C(3D)	1.380(5)	C(2C)-C(3C)	1.379(5)
C(2D)-H(2D)	0.9300	C(2C)-H(2C)	0.9300
C(3D)-C(4D)	1.397(5)	C(3C)-C(4C)	1.398(5)
C(3D)-H(3D)	0.9300	C(3C)-H(3C)	0.9300
C(4D)-C(5D)	1.407(5)	C(4C)-C(5C)	1.403(5)
C(5D)-C(6D)	1.390(5)	C(5C)-C(6C)	1.396(5)
C(5D)-C(9D)	1.523(5)	C(5C)-C(9C)	1.523(5)
C(6D)-H(6D)	0.9300	C(6C)-H(6C)	0.9300
C(7D)-C(8D)	1.513(5)	C(7C)-C(8C)	1.516(5)
C(8D)-H(8D1)	0.9700	C(8C)-H(8C1)	0.9700
C(8D)-H(8D2)	0.9700	C(8C)-H(8C2)	0.9700
C(9D)-C(12D)	1.530(5)	C(9C)-C(12C)	1.534(5)
C(10D)-C(11D)	1.535(5)	C(10C)-C(11C)	1.534(5)
C(10D)-H(10C)	0.9700	C(10C)-H(10C)	0.9700
C(10D)-H(10D)	0.9700	C(10C)-H(10D)	0.9700
C(11D)-H(11A)	0.9700	C(11C)-H(11A)	0.9700
C(11D)-H(11B)	0.9700	C(11C)-H(11B)	0.9700
C(12D)-C(13D)	1.393(5)	C(12C)-C(17C)	1.391(5)
C(12D)-C(17D)	1.394(5)	C(12C)-C(13C)	1.392(5)
C(13D)-C(14D)	1.389(5)	C(13C)-C(14C)	1.379(5)
C(14D)-C(15D)	1.381(5)	C(14C)-C(15C)	1.378(6)
C(14D)-H(14D)	0.9300	C(14C)-H(14C)	0.9300
C(15D)-C(16D)	1.371(5)	C(15C)-C(16C)	1.374(6)
C(15D)-H(15D)	0.9300	C(15C)-H(15C)	0.9300
C(16D)-C(17D)	1.380(5)	C(16C)-C(17C)	1.387(5)
C(16D)-H(16D)	0.9300	C(16C)-H(16C)	0.9300
C(17D)-H(17D)	0.9300	C(17C)-H(17C)	0.9300

Ángulos (°)		Ángulos (°)		Ángulos (°)	
C(11D)-O(2D)-C(9D)	108.5(3)	O(2D)-C(11D)-C(10D)	104.9(3)	C(1C)-C(6C)-C(5C)	120.6(3)
C(7D)-N(1D)-C(4D)	126.4(3)	O(2D)-C(11D)-H(11A)	110.8	C(1C)-C(6C)-H(6C)	119.7
C(7D)-N(1D)-H(1D)	116.8	C(10D)-C(11D)-H(11A)	110.8	C(5C)-C(6C)-H(6C)	119.7
C(4D)-N(1D)-H(1D)	116.8	O(2D)-C(11D)-H(11B)	110.8	O(1C)-C(7C)-N(1C)	121.1(3)
C(9D)-N(2D)-C(8D)	115.6(3)	C(10D)-C(11D)-H(11B)	110.8	O(1C)-C(7C)-C(8C)	122.2(3)
C(9D)-N(2D)-C(10D)	102.7(3)	H(11A)-C(11D)-H(11B)	108.8	N(1C)-C(7C)-C(8C)	116.6(3)
C(8D)-N(2D)-C(10D)	114.2(3)	C(13D)-C(12D)-C(17D)	116.6(3)	N(2C)-C(8C)-C(7C)	116.7(3)
C(2D)-C(1D)-C(6D)	121.3(3)	C(13D)-C(12D)-C(9D)	123.0(3)	N(2C)-C(8C)-H(8C1)	108.1
C(2D)-C(1D)-Cl(1D)	119.9(3)	C(17D)-C(12D)-C(9D)	120.4(3)	C(7C)-C(8C)-H(8C1)	108.1
C(6D)-C(1D)-Cl(1D)	118.7(3)	C(14D)-C(13D)-C(12D)	122.1(3)	N(2C)-C(8C)-H(8C2)	108.1
C(1D)-C(2D)-C(3D)	119.3(3)	C(14D)-C(13D)-Cl(2D)	116.3(3)	C(7C)-C(8C)-H(8C2)	108.1
C(1D)-C(2D)-H(2D)	120.3	C(12D)-C(13D)-Cl(2D)	121.6(3)	H(8C1)-C(8C)-H(8C2)	107.3
C(3D)-C(2D)-H(2D)	120.3	C(15D)-C(14D)-C(13D)	119.1(3)	N(2C)-C(9C)-O(2C)	105.4(3)
C(2D)-C(3D)-C(4D)	120.1(3)	C(15D)-C(14D)-H(14D)	120.5	N(2C)-C(9C)-C(5C)	116.5(3)
C(2D)-C(3D)-H(3D)	120.0	C(13D)-C(14D)-H(14D)	120.5	O(2C)-C(9C)-C(5C)	104.7(2)
C(4D)-C(3D)-H(3D)	120.0	C(16D)-C(15D)-C(14D)	120.2(3)	N(2C)-C(9C)-C(12C)	106.9(3)
C(3D)-C(4D)-C(5D)	120.7(3)	C(16D)-C(15D)-H(15D)	119.9	O(2C)-C(9C)-C(12C)	108.1(3)
C(3D)-C(4D)-N(1D)	116.3(3)	C(14D)-C(15D)-H(15D)	119.9	C(5C)-C(9C)-C(12C)	114.6(3)
C(5D)-C(4D)-N(1D)	123.0(3)	C(15D)-C(16D)-C(17D)	120.1(4)	N(2C)-C(10C)-C(11C)	104.7(3)
C(6D)-C(5D)-C(4D)	117.7(3)	C(15D)-C(16D)-H(16D)	120.0	N(2C)-C(10C)-H(10C)	110.8
C(6D)-C(5D)-C(9D)	120.2(3)	C(17D)-C(16D)-H(16D)	120.0	C(11C)-C(10C)-H(10C)	110.8
C(4D)-C(5D)-C(9D)	121.6(3)	C(16D)-C(17D)-C(12D)	121.8(3)	N(2C)-C(10C)-H(10D)	110.8
C(1D)-C(6D)-C(5D)	120.8(3)	C(16D)-C(17D)-H(17D)	119.1	C(11C)-C(10C)-H(10D)	110.8
C(1D)-C(6D)-H(6D)	119.6	C(12D)-C(17D)-H(17D)	119.1	H(10C)-C(10C)-H(10D)	108.9
C(5D)-C(6D)-H(6D)	119.6	C(11C)-O(2C)-C(9C)	108.0(2)	O(2C)-C(11C)-C(10C)	105.2(3)
O(1D)-C(7D)-N(1D)	121.9(3)	C(7C)-N(1C)-C(4C)	125.6(3)	O(2C)-C(11C)-H(11A)	110.7
O(1D)-C(7D)-C(8D)	122.2(3)	C(7C)-N(1C)-H(1C)	117.2	C(10C)-C(11C)-H(11A)	110.7
N(1D)-C(7D)-C(8D)	115.8(3)	C(4C)-N(1C)-H(1C)	117.2	O(2C)-C(11C)-H(11B)	110.7
N(2D)-C(8D)-C(7D)	117.2(3)	C(9C)-N(2C)-C(8C)	115.0(3)	C(10C)-C(11C)-H(11B)	110.7
N(2D)-C(8D)-H(8D1)	108.0	C(9C)-N(2C)-C(10C)	103.1(3)	H(11A)-C(11C)-H(11B)	108.8
C(7D)-C(8D)-H(8D1)	108.0	C(8C)-N(2C)-C(10C)	114.7(3)	C(17C)-C(12C)-C(13C)	117.1(3)
N(2D)-C(8D)-H(8D2)	108.0	C(2C)-C(1C)-C(6C)	121.3(3)	C(17C)-C(12C)-C(9C)	119.9(3)
C(7D)-C(8D)-H(8D2)	108.0	C(2C)-C(1C)-Cl(1C)	119.7(3)	C(13C)-C(12C)-C(9C)	122.9(3)
H(8D1)-C(8D)-H(8D2)	107.2	C(6C)-C(1C)-Cl(1C)	118.9(3)	C(14C)-C(13C)-C(12C)	121.4(4)
O(2D)-C(9D)-N(2D)	105.3(3)	C(1C)-C(2C)-C(3C)	119.3(3)	C(14C)-C(13C)-Cl(2C)	116.9(3)
O(2D)-C(9D)-C(5D)	104.9(3)	C(1C)-C(2C)-H(2C)	120.4	C(12C)-C(13C)-Cl(2C)	121.7(3)
N(2D)-C(9D)-C(5D)	115.7(3)	C(3C)-C(2C)-H(2C)	120.4	C(15C)-C(14C)-C(13C)	119.9(4)
O(2D)-C(9D)-C(12D)	108.2(3)	C(2C)-C(3C)-C(4C)	120.1(3)	C(15C)-C(14C)-H(14C)	120.0
N(2D)-C(9D)-C(12D)	107.6(3)	C(2C)-C(3C)-H(3C)	119.9	C(13C)-C(14C)-H(14C)	120.0
C(5D)-C(9D)-C(12D)	114.5(3)	C(4C)-C(3C)-H(3C)	119.9	C(16C)-C(15C)-C(14C)	120.2(4)
N(2D)-C(10D)-C(11D)	104.5(3)	C(3C)-C(4C)-C(5C)	120.6(3)	C(16C)-C(15C)-H(15C)	119.9
N(2D)-C(10D)-H(10C)	110.9	C(3C)-C(4C)-N(1C)	116.1(3)	C(14C)-C(15C)-H(15C)	119.9
C(11D)-C(10D)-H(10C)	110.9	C(5C)-C(4C)-N(1C)	123.3(3)	C(15C)-C(16C)-C(17C)	119.2(4)
N(2D)-C(10D)-H(10D)	110.9	C(6C)-C(5C)-C(4C)	117.8(3)	C(15C)-C(16C)-H(16C)	120.4
C(11D)-C(10D)-H(10D)	110.9	C(6C)-C(5C)-C(9C)	119.9(3)	C(17C)-C(16C)-H(16C)	120.4

Ángulos (°)		Ángulos (°)		Ángulos (°)	
C(16C)-C(17C)-H(17C)	119.1	C(11B)-C(10B)-H(10F)	110.7	C(6A)-C(5A)-C(9A)	120.0(3)
C(12C)-C(17C)-H(17C)	119.1	H(10E)-C(10B)-H(10F)	108.8	C(4A)-C(5A)-C(9A)	121.2(3)
C(11B)-O(2B)-C(9B)	108.9(2)	O(2B)-C(11B)-C(10B)	104.7(3)	C(1A)-C(6A)-C(5A)	121.1(3)
C(7B)-N(1B)-C(4B)	127.2(3)	O(2B)-C(11B)-H(11E)	110.8	C(1A)-C(6A)-H(6A)	119.5
C(7B)-N(1B)-H(1B)	116.4	C(10B)-C(11B)-H(11E)	110.8	C(5A)-C(6A)-H(6A)	119.5
C(4B)-N(1B)-H(1B)	116.4	O(2B)-C(11B)-H(11F)	110.8	O(1A)-C(7A)-N(1A)	121.6(3)
C(9B)-N(2B)-C(8B)	116.9(3)	C(10B)-C(11B)-H(11F)	110.8	O(1A)-C(7A)-C(8A)	121.6(3)
C(9B)-N(2B)-C(10B)	103.2(3)	H(11E)-C(11B)-H(11F)	108.9	N(1A)-C(7A)-C(8A)	116.8(3)
C(8B)-N(2B)-C(10B)	115.6(3)	C(17B)-C(12B)-C(13B)	117.1(3)	N(2A)-C(8A)-C(7A)	116.4(3)
C(2B)-C(1B)-C(6B)	120.6(3)	C(17B)-C(12B)-C(9B)	120.5(3)	N(2A)-C(8A)-H(8A1)	108.2
C(2B)-C(1B)-Cl(1B)	121.3(3)	C(13B)-C(12B)-C(9B)	122.4(3)	C(7A)-C(8A)-H(8A1)	108.2
C(6B)-C(1B)-Cl(1B)	118.1(3)	C(14B)-C(13B)-C(12B)	121.5(3)	N(2A)-C(8A)-H(8A2)	108.2
C(3B)-C(2B)-C(1B)	119.6(3)	C(14B)-C(13B)-Cl(2B)	117.2(3)	C(7A)-C(8A)-H(8A2)	108.2
C(3B)-C(2B)-H(2B)	120.2	C(12B)-C(13B)-Cl(2B)	121.2(3)	H(8A1)-C(8A)-H(8A2)	107.3
C(1B)-C(2B)-H(2B)	120.2	C(15B)-C(14B)-C(13B)	120.1(3)	O(2A)-C(9A)-N(2A)	106.5(3)
C(2B)-C(3B)-C(4B)	120.8(3)	C(15B)-C(14B)-H(14B)	120.0	O(2A)-C(9A)-C(12A)	108.6(3)
C(2B)-C(3B)-H(3B)	119.6	C(13B)-C(14B)-H(14B)	120.0	N(2A)-C(9A)-C(12A)	107.7(3)
C(4B)-C(3B)-H(3B)	119.6	C(14B)-C(15B)-C(16B)	119.6(4)	O(2A)-C(9A)-C(5A)	103.5(3)
C(3B)-C(4B)-N(1B)	116.1(3)	C(14B)-C(15B)-H(15B)	120.2	N(2A)-C(9A)-C(5A)	116.9(3)
C(3B)-C(4B)-C(5B)	120.0(3)	C(16B)-C(15B)-H(15B)	120.2	C(12A)-C(9A)-C(5A)	113.1(3)
N(1B)-C(4B)-C(5B)	123.8(3)	C(15B)-C(16B)-C(17B)	120.2(3)	N(2A)-C(10A)-C(11A)	105.5(3)
C(6B)-C(5B)-C(4B)	117.8(3)	C(15B)-C(16B)-H(16B)	119.9	N(2A)-C(10A)-H(10G)	110.7
C(6B)-C(5B)-C(9B)	119.5(3)	C(17B)-C(16B)-H(16B)	119.9	C(11A)-C(10A)-H(10G)	110.7
C(4B)-C(5B)-C(9B)	121.9(3)	C(16B)-C(17B)-C(12B)	121.5(3)	N(2A)-C(10A)-H(10H)	110.7
C(1B)-C(6B)-C(5B)	120.9(3)	C(16B)-C(17B)-H(17B)	119.3	C(11A)-C(10A)-H(10H)	110.7
C(1B)-C(6B)-H(6B)	119.5	C(12B)-C(17B)-H(17B)	119.3	H(10G)-C(10A)-H(10H)	108.8
C(5B)-C(6B)-H(6B)	119.5	C(11A)-O(2A)-C(9A)	108.6(3)	O(2A)-C(11A)-C(10A)	104.7(3)
O(1B)-C(7B)-N(1B)	121.2(3)	C(7A)-N(1A)-C(4A)	126.9(3)	O(2A)-C(11A)-H(11G)	110.8
O(1B)-C(7B)-C(8B)	122.3(3)	C(7A)-N(1A)-H(1A)	116.5	C(10A)-C(11A)-H(11G)	110.8
N(1B)-C(7B)-C(8B)	116.5(3)	C(4A)-N(1A)-H(1A)	116.5	O(2A)-C(11A)-H(11H)	110.8
N(2B)-C(8B)-C(7B)	115.6(3)	C(8A)-N(2A)-C(9A)	116.1(3)	C(10A)-C(11A)-H(11H)	110.8
N(2B)-C(8B)-H(8B1)	108.4	C(8A)-N(2A)-C(10A)	115.0(3)	H(11G)-C(11A)-H(11H)	108.9
C(7B)-C(8B)-H(8B1)	108.4	C(9A)-N(2A)-C(10A)	103.1(3)	C(17A)-C(12A)-C(13A)	117.0(3)
N(2B)-C(8B)-H(8B2)	108.4	C(2A)-C(1A)-C(6A)	120.6(3)	C(17A)-C(12A)-C(9A)	120.0(3)
C(7B)-C(8B)-H(8B2)	108.4	C(2A)-C(1A)-Cl(1A)	120.6(3)	C(13A)-C(12A)-C(9A)	123.0(3)
H(8B1)-C(8B)-H(8B2)	107.5	C(6A)-C(1A)-Cl(1A)	118.7(3)	C(14A)-C(13A)-C(12A)	122.1(3)
O(2B)-C(9B)-N(2B)	106.5(3)	C(3A)-C(2A)-C(1A)	119.4(3)	C(14A)-C(13A)-Cl(2A)	115.9(3)
O(2B)-C(9B)-C(5B)	103.8(2)	C(3A)-C(2A)-H(2A)	120.3	C(12A)-C(13A)-Cl(2A)	121.9(3)
N(2B)-C(9B)-C(5B)	117.1(3)	C(1A)-C(2A)-H(2A)	120.3	C(13A)-C(14A)-C(15A)	119.5(3)
O(2B)-C(9B)-C(12B)	109.1(3)	C(2A)-C(3A)-C(4A)	120.9(3)	C(13A)-C(14A)-H(14A)	120.2
N(2B)-C(9B)-C(12B)	107.4(3)	C(2A)-C(3A)-H(3A)	119.5	C(15A)-C(14A)-H(14A)	120.2
C(5B)-C(9B)-C(12B)	112.5(3)	C(4A)-C(3A)-H(3A)	119.5	C(16A)-C(15A)-C(14A)	119.6(3)
N(2B)-C(10B)-C(11B)	105.0(3)	C(3A)-C(4A)-N(1A)	116.2(3)	C(16A)-C(15A)-H(15A)	120.2
N(2B)-C(10B)-H(10E)	110.7	C(3A)-C(4A)-C(5A)	119.8(3)	C(14A)-C(15A)-H(15A)	120.2
C(11B)-C(10B)-H(10E)	110.7	N(1A)-C(4A)-C(5A)	124.0(3)	C(15A)-C(16A)-C(17A)	120.5(4)

Ángulos (°)	
C(17A)-C(16A)-H(16A)	119.8
C(16A)-C(17A)-C(12A)	121.2(3)
C(16A)-C(17A)-H(17A)	119.4
C(12A)-C(17A)-H(17A)	119.4
H(10C)-C(10D)-H(10D)	108.9
C(4C)-C(5C)-C(9C)	121.9(3)
C(16C)-C(17C)-C(12C)	121.9(4)
N(2B)-C(10B)-H(10F)	110.7
C(6A)-C(5A)-C(4A)	117.9(3)
C(15A)-C(16A)-H(16A)	119.8

Puentes de hidrógeno (Å)					
D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)	
N(1A)-H(1A)...O(1D)	0.86	2.09	2.885(4)	152.8	(-x+1,-y+1,-z+1)
N(1C)-H(1C)...O(1B)	0.86	2.05	2.845(4)	153.7	(-x+1,-y+2,-z)
N(1B)-H(1B)...O(1C)	0.86	2.03	2.862(4)	162.4	(-x+1,-y+2,-z)
N(1D)-H(1D)...O(1A)	0.86	2.03	2.846(4)	157.5	(-x+1,-y+1,-z+1)
C(14B)-H(14B)...O(1D)	0.93	2.62	3.398(5)	142.0	(-x+2,-y+1,-z+1)
C(14A)-H(14A)...O(1C)	0.93	2.59	3.357(4)	140.1	(-x+1,-y+1,-z)
C(14D)-H(14D)...O(1B)	0.93	2.55	3.429(4)	157.8	(-x+2,-y+1,-z)
C(14C)-H(14C)...O(1A)	0.93	2.48	3.338(5)	153.8	(-x+1,-y+1,-z+1)
C(10A)-H(10G)...Cl(1B)	0.97	2.98	3.729(4)	134.5	(x,y-1,z)
C(10A)-H(10H)...O(2D)	0.97	2.56	3.271(4)	130.6	(x-1,y-1,z)
C(10B)-H(10E)...O(2C)	0.97	2.51	3.254(4)	133.5	(x,y-1,z)
C(3C)-H(3C)...Cl(2D)	0.93	2.97	3.607(4)	127.3	(x-1,y+1,z)
C(8D)-H(8D2)...Cl(2B)	0.97	2.84	3.808(4)	172.9	

Ángulos torsionales (°)		Ángulos torsionales (°)	
C(6D)-C(1D)-C(2D)-C(3D)	-3.1(5)	C(9D)-O(2D)-C(11D)-C(10D)	-4.5(4)
Cl(1D)-C(1D)-C(2D)-C(3D)	179.7(3)	N(2D)-C(10D)-C(11D)-O(2D)	-18.7(4)
C(1D)-C(2D)-C(3D)-C(4D)	1.8(5)	O(2D)-C(9D)-C(12D)-C(13D)	163.9(3)
C(2D)-C(3D)-C(4D)-C(5D)	1.5(5)	N(2D)-C(9D)-C(12D)-C(13D)	50.5(4)
C(2D)-C(3D)-C(4D)-N(1D)	179.6(3)	C(5D)-C(9D)-C(12D)-C(13D)	-79.5(4)
C(7D)-N(1D)-C(4D)-C(3D)	143.5(3)	O(2D)-C(9D)-C(12D)-C(17D)	-13.9(4)
C(7D)-N(1D)-C(4D)-C(5D)	-38.4(5)	N(2D)-C(9D)-C(12D)-C(17D)	-127.3(3)
C(3D)-C(4D)-C(5D)-C(6D)	-3.4(5)	C(5D)-C(9D)-C(12D)-C(17D)	102.7(4)
N(1D)-C(4D)-C(5D)-C(6D)	178.6(3)	C(17D)-C(12D)-C(13D)-C(14D)	4.6(5)
C(3D)-C(4D)-C(5D)-C(9D)	168.2(3)	C(9D)-C(12D)-C(13D)-C(14D)	-173.2(3)
N(1D)-C(4D)-C(5D)-C(9D)	-9.8(5)	C(17D)-C(12D)-C(13D)-Cl(2D)	-172.1(3)
C(2D)-C(1D)-C(6D)-C(5D)	1.1(5)	C(9D)-C(12D)-C(13D)-Cl(2D)	10.0(5)
Cl(1D)-C(1D)-C(6D)-C(5D)	178.4(3)	C(12D)-C(13D)-C(14D)-C(15D)	-3.7(5)
C(4D)-C(5D)-C(6D)-C(1D)	2.1(5)	Cl(2D)-C(13D)-C(14D)-C(15D)	173.2(3)
C(9D)-C(5D)-C(6D)-C(1D)	-169.6(3)	C(13D)-C(14D)-C(15D)-C(16D)	-0.4(5)
C(4D)-N(1D)-C(7D)-O(1D)	-179.0(3)	C(14D)-C(15D)-C(16D)-C(17D)	3.3(5)
C(4D)-N(1D)-C(7D)-C(8D)	-0.3(5)	C(15D)-C(16D)-C(17D)-C(12D)	-2.2(5)
C(9D)-N(2D)-C(8D)-C(7D)	-52.7(4)	C(13D)-C(12D)-C(17D)-C(16D)	-1.7(5)
C(10D)-N(2D)-C(8D)-C(7D)	66.2(4)	C(9D)-C(12D)-C(17D)-C(16D)	176.2(3)
O(1D)-C(7D)-C(8D)-N(2D)	-110.3(4)	C(6C)-C(1C)-C(2C)-C(3C)	3.7(5)
N(1D)-C(7D)-C(8D)-N(2D)	71.1(4)	Cl(1C)-C(1C)-C(2C)-C(3C)	-179.1(3)
C(11D)-O(2D)-C(9D)-N(2D)	26.4(3)	C(1C)-C(2C)-C(3C)-C(4C)	-1.9(5)
C(11D)-O(2D)-C(9D)-C(5D)	149.0(3)	C(2C)-C(3C)-C(4C)-C(5C)	-2.3(5)
C(11D)-O(2D)-C(9D)-C(12D)	-88.4(3)	C(2C)-C(3C)-C(4C)-N(1C)	179.3(3)
C(8D)-N(2D)-C(9D)-O(2D)	87.6(3)	C(7C)-N(1C)-C(4C)-C(3C)	-145.6(3)
C(10D)-N(2D)-C(9D)-O(2D)	-37.5(3)	C(7C)-N(1C)-C(4C)-C(5C)	36.0(5)
C(8D)-N(2D)-C(9D)-C(5D)	-27.8(4)	C(3C)-C(4C)-C(5C)-C(6C)	4.6(5)
C(10D)-N(2D)-C(9D)-C(5D)	-152.8(3)	N(1C)-C(4C)-C(5C)-C(6C)	-177.0(3)
C(8D)-N(2D)-C(9D)-C(12D)	-157.2(3)	C(3C)-C(4C)-C(5C)-C(9C)	-167.9(3)
C(10D)-N(2D)-C(9D)-C(12D)	77.8(3)	N(1C)-C(4C)-C(5C)-C(9C)	10.4(5)
C(6D)-C(5D)-C(9D)-O(2D)	120.0(3)	C(2C)-C(1C)-C(6C)-C(5C)	-1.3(5)
C(4D)-C(5D)-C(9D)-O(2D)	-51.4(4)	Cl(1C)-C(1C)-C(6C)-C(5C)	-178.4(3)
C(6D)-C(5D)-C(9D)-N(2D)	-124.4(3)	C(4C)-C(5C)-C(6C)-C(1C)	-2.9(5)
C(4D)-C(5D)-C(9D)-N(2D)	64.2(4)	C(9C)-C(5C)-C(6C)-C(1C)	169.8(3)
C(6D)-C(5D)-C(9D)-C(12D)	1.6(4)	C(4C)-N(1C)-C(7C)-O(1C)	-179.5(3)
C(4D)-C(5D)-C(9D)-C(12D)	-169.9(3)	C(4C)-N(1C)-C(7C)-C(8C)	2.7(5)
C(9D)-N(2D)-C(10D)-C(11D)	34.2(3)	C(9C)-N(2C)-C(8C)-C(7C)	53.2(4)
C(8D)-N(2D)-C(10D)-C(11D)	-91.8(3)	C(10C)-N(2C)-C(8C)-C(7C)	-66.2(4)

Ángulos torsionales (°)		Ángulos torsionales (°)	
O(1C)-C(7C)-C(8C)-N(2C)	109.7(4)	C(6B)-C(1B)-C(2B)-C(3B)	-3.3(5)
N(1C)-C(7C)-C(8C)-N(2C)	-72.6(4)	Cl(1B)-C(1B)-C(2B)-C(3B)	178.7(3)
C(8C)-N(2C)-C(9C)-O(2C)	-88.5(3)	C(1B)-C(2B)-C(3B)-C(4B)	1.7(5)
C(10C)-N(2C)-C(9C)-O(2C)	37.1(3)	C(2B)-C(3B)-C(4B)-N(1B)	178.8(3)
C(8C)-N(2C)-C(9C)-C(5C)	27.0(4)	C(2B)-C(3B)-C(4B)-C(5B)	2.4(5)
C(10C)-N(2C)-C(9C)-C(5C)	152.7(3)	C(7B)-N(1B)-C(4B)-C(3B)	148.0(3)
C(8C)-N(2C)-C(9C)-C(12C)	156.7(3)	C(7B)-N(1B)-C(4B)-C(5B)	-35.8(5)
C(10C)-N(2C)-C(9C)-C(12C)	-77.7(3)	C(3B)-C(4B)-C(5B)-C(6B)	-4.8(5)
C(11C)-O(2C)-C(9C)-N(2C)	-27.0(3)	N(1B)-C(4B)-C(5B)-C(6B)	179.1(3)
C(11C)-O(2C)-C(9C)-C(5C)	-150.4(3)	C(3B)-C(4B)-C(5B)-C(9B)	165.0(3)
C(11C)-O(2C)-C(9C)-C(12C)	87.0(3)	N(1B)-C(4B)-C(5B)-C(9B)	-11.0(5)
C(6C)-C(5C)-C(9C)-N(2C)	123.3(3)	C(2B)-C(1B)-C(6B)-C(5B)	0.8(5)
C(4C)-C(5C)-C(9C)-N(2C)	-64.3(4)	Cl(1B)-C(1B)-C(6B)-C(5B)	178.8(3)
C(6C)-C(5C)-C(9C)-O(2C)	-120.7(3)	C(4B)-C(5B)-C(6B)-C(1B)	3.2(5)
C(4C)-C(5C)-C(9C)-O(2C)	51.6(4)	C(9B)-C(5B)-C(6B)-C(1B)	-166.8(3)
C(6C)-C(5C)-C(9C)-C(12C)	-2.6(4)	C(4B)-N(1B)-C(7B)-O(1B)	177.6(3)
C(4C)-C(5C)-C(9C)-C(12C)	169.8(3)	C(4B)-N(1B)-C(7B)-C(8B)	-1.1(5)
C(9C)-N(2C)-C(10C)-C(11C)	-33.0(3)	C(9B)-N(2B)-C(8B)-C(7B)	-57.5(4)
C(8C)-N(2C)-C(10C)-C(11C)	92.8(3)	C(10B)-N(2B)-C(8B)-C(7B)	64.4(4)
C(9C)-O(2C)-C(11C)-C(10C)	5.9(4)	O(1B)-C(7B)-C(8B)-N(2B)	-107.7(4)
N(2C)-C(10C)-C(11C)-O(2C)	17.0(4)	N(1B)-C(7B)-C(8B)-N(2B)	71.0(4)
N(2C)-C(9C)-C(12C)-C(17C)	127.1(3)	C(11B)-O(2B)-C(9B)-N(2B)	19.2(3)
O(2C)-C(9C)-C(12C)-C(17C)	14.1(4)	C(11B)-O(2B)-C(9B)-C(5B)	143.4(3)
C(5C)-C(9C)-C(12C)-C(17C)	-102.1(4)	C(11B)-O(2B)-C(9B)-C(12B)	-96.4(3)
N(2C)-C(9C)-C(12C)-C(13C)	-49.4(4)	C(8B)-N(2B)-C(9B)-O(2B)	95.6(3)
O(2C)-C(9C)-C(12C)-C(13C)	-162.4(3)	C(10B)-N(2B)-C(9B)-O(2B)	-32.6(3)
C(5C)-C(9C)-C(12C)-C(13C)	81.4(4)	C(8B)-N(2B)-C(9B)-C(5B)	-20.0(4)
C(17C)-C(12C)-C(13C)-C(14C)	-4.9(5)	C(10B)-N(2B)-C(9B)-C(5B)	-148.1(3)
C(9C)-C(12C)-C(13C)-C(14C)	171.7(3)	C(8B)-N(2B)-C(9B)-C(12B)	-147.6(3)
C(17C)-C(12C)-C(13C)-Cl(2C)	172.8(3)	C(10B)-N(2B)-C(9B)-C(12B)	84.2(3)
C(9C)-C(12C)-C(13C)-Cl(2C)	-10.6(5)	C(6B)-C(5B)-C(9B)-O(2B)	111.7(3)
C(12C)-C(13C)-C(14C)-C(15C)	3.4(5)	C(4B)-C(5B)-C(9B)-O(2B)	-58.0(4)
Cl(2C)-C(13C)-C(14C)-C(15C)	-174.4(3)	C(6B)-C(5B)-C(9B)-N(2B)	-131.2(3)
C(13C)-C(14C)-C(15C)-C(16C)	1.0(6)	C(4B)-C(5B)-C(9B)-N(2B)	59.1(4)
C(14C)-C(15C)-C(16C)-C(17C)	-3.6(6)	C(6B)-C(5B)-C(9B)-C(12B)	-6.1(4)
C(15C)-C(16C)-C(17C)-C(12C)	2.0(6)	C(4B)-C(5B)-C(9B)-C(12B)	-175.7(3)
C(13C)-C(12C)-C(17C)-C(16C)	2.2(5)	C(9B)-N(2B)-C(10B)-C(11B)	33.2(3)
C(9C)-C(12C)-C(17C)-C(16C)	-174.5(3)	C(8B)-N(2B)-C(10B)-C(11B)	-95.8(3)

Ángulos torsionales (°)		Ángulos torsionales (°)	
C(9B)-O(2B)-C(11B)-C(10B)	1.8(4)	O(1A)-C(7A)-C(8A)-N(2A)	110.2(4)
N(2B)-C(10B)-C(11B)-O(2B)	-22.0(4)	N(1A)-C(7A)-C(8A)-N(2A)	-70.4(4)
O(2B)-C(9B)-C(12B)-C(17B)	-8.8(4)	C(11A)-O(2A)-C(9A)-N(2A)	-21.0(3)
N(2B)-C(9B)-C(12B)-C(17B)	-123.9(3)	C(11A)-O(2A)-C(9A)-C(12A)	94.8(3)
C(5B)-C(9B)-C(12B)-C(17B)	105.8(3)	C(11A)-O(2A)-C(9A)-C(5A)	-144.8(3)
O(2B)-C(9B)-C(12B)-C(13B)	172.3(3)	C(8A)-N(2A)-C(9A)-O(2A)	-93.5(3)
N(2B)-C(9B)-C(12B)-C(13B)	57.2(4)	C(10A)-N(2A)-C(9A)-O(2A)	33.2(3)
C(5B)-C(9B)-C(12B)-C(13B)	-73.1(4)	C(8A)-N(2A)-C(9A)-C(12A)	150.2(3)
C(17B)-C(12B)-C(13B)-C(14B)	1.2(5)	C(10A)-N(2A)-C(9A)-C(12A)	-83.2(3)
C(9B)-C(12B)-C(13B)-C(14B)	-179.9(3)	C(8A)-N(2A)-C(9A)-C(5A)	21.6(4)
C(17B)-C(12B)-C(13B)-Cl(2B)	-176.3(2)	C(10A)-N(2A)-C(9A)-C(5A)	148.2(3)
C(9B)-C(12B)-C(13B)-Cl(2B)	2.6(5)	C(6A)-C(5A)-C(9A)-O(2A)	-114.2(3)
C(12B)-C(13B)-C(14B)-C(15B)	-2.5(5)	C(4A)-C(5A)-C(9A)-O(2A)	54.9(4)
Cl(2B)-C(13B)-C(14B)-C(15B)	175.1(3)	C(6A)-C(5A)-C(9A)-N(2A)	129.1(3)
C(13B)-C(14B)-C(15B)-C(16B)	1.6(6)	C(4A)-C(5A)-C(9A)-N(2A)	-61.8(4)
C(14B)-C(15B)-C(16B)-C(17B)	0.5(6)	C(6A)-C(5A)-C(9A)-C(12A)	3.2(4)
C(15B)-C(16B)-C(17B)-C(12B)	-1.9(5)	C(4A)-C(5A)-C(9A)-C(12A)	172.3(3)
C(13B)-C(12B)-C(17B)-C(16B)	1.0(5)	C(8A)-N(2A)-C(10A)-C(11A)	94.7(3)
C(9B)-C(12B)-C(17B)-C(16B)	-177.9(3)	C(9A)-N(2A)-C(10A)-C(11A)	-32.6(3)
C(6A)-C(1A)-C(2A)-C(3A)	4.7(5)	C(9A)-O(2A)-C(11A)-C(10A)	0.3(4)
Cl(1A)-C(1A)-C(2A)-C(3A)	-177.6(3)	N(2A)-C(10A)-C(11A)-O(2A)	20.3(4)
C(1A)-C(2A)-C(3A)-C(4A)	-1.5(5)	O(2A)-C(9A)-C(12A)-C(17A)	9.7(4)
C(2A)-C(3A)-C(4A)-N(1A)	179.2(3)	N(2A)-C(9A)-C(12A)-C(17A)	124.7(3)
C(2A)-C(3A)-C(4A)-C(5A)	-3.8(5)	C(5A)-C(9A)-C(12A)-C(17A)	-104.5(4)
C(7A)-N(1A)-C(4A)-C(3A)	-148.3(3)	O(2A)-C(9A)-C(12A)-C(13A)	-170.9(3)
C(7A)-N(1A)-C(4A)-C(5A)	34.9(5)	N(2A)-C(9A)-C(12A)-C(13A)	-55.9(4)
C(3A)-C(4A)-C(5A)-C(6A)	5.9(5)	C(5A)-C(9A)-C(12A)-C(13A)	74.8(4)
N(1A)-C(4A)-C(5A)-C(6A)	-177.4(3)	C(17A)-C(12A)-C(13A)-C(14A)	-2.3(5)
C(3A)-C(4A)-C(5A)-C(9A)	-163.5(3)	C(9A)-C(12A)-C(13A)-C(14A)	178.3(3)
N(1A)-C(4A)-C(5A)-C(9A)	13.3(5)	C(17A)-C(12A)-C(13A)-Cl(2A)	175.2(3)
C(2A)-C(1A)-C(6A)-C(5A)	-2.5(5)	C(9A)-C(12A)-C(13A)-Cl(2A)	-4.2(5)
Cl(1A)-C(1A)-C(6A)-C(5A)	179.7(3)	C(12A)-C(13A)-C(14A)-C(15A)	2.8(5)
C(4A)-C(5A)-C(6A)-C(1A)	-2.8(5)	Cl(2A)-C(13A)-C(14A)-C(15A)	-174.8(3)
C(9A)-C(5A)-C(6A)-C(1A)	166.7(3)	C(13A)-C(14A)-C(15A)-C(16A)	-1.3(5)
C(4A)-N(1A)-C(7A)-O(1A)	179.6(3)	C(14A)-C(15A)-C(16A)-C(17A)	-0.7(5)
C(4A)-N(1A)-C(7A)-C(8A)	0.2(5)	C(15A)-C(16A)-C(17A)-C(12A)	1.2(5)
C(9A)-N(2A)-C(8A)-C(7A)	56.5(4)	C(13A)-C(12A)-C(17A)-C(16A)	0.3(5)
C(10A)-N(2A)-C(8A)-C(7A)	-63.9(4)	C(9A)-C(12A)-C(17A)-C(16A)	179.7(3)

Anexo 5: Hats: Tablas de longitud de los enlaces, ángulos de enlace, ángulos torsionales y puentes de hidrógeno calculados.

Longitud de enlace [Å]	
S(1)-C(2)	1.721(3)
S(1)-C(1)	1.737(3)
S(2)-O(1)	1.427(2)
S(2)-O(2)	1.423(3)
S(2)-N(4)	1.587(3)
S(2)-C(2)	1.771(4)
N(4)-H(4A)	0.8600
N(4)-H(4B)	0.8600
N(3)-C(1)	1.328(5)
N(3)-H(1A)	0.8600
N(3)-H(1B)	0.8600
N(1)-C(1)	1.318(4)
N(1)-N(2)	1.370(4)
N(2)-C(2)	1.277(4)

Ángulos (°)	
C(2)-S(1)-C(1)	85.60(16)
O(1)-S(2)-O(2)	120.44(16)
O(1)-S(2)-N(4)	108.26(17)
O(2)-S(2)-N(4)	108.02(16)
O(1)-S(2)-C(2)	107.01(16)
O(2)-S(2)-C(2)	104.55(15)
N(4)-S(2)-C(2)	107.98(17)
S(2)-N(4)-H(4A)	120.0
S(2)-N(4)-H(4B)	120.0
H(4A)-N(4)-H(4B)	120.0
C(1)-N(3)-H(1A)	120.0
C(1)-N(3)-H(1B)	120.0
H(1A)-N(3)-H(1B)	120.0
C(1)-N(1)-N(2)	111.2(3)
C(2)-N(2)-N(1)	113.2(3)
N(2)-C(2)-S(1)	115.6(3)
N(2)-C(2)-S(2)	122.4(3)
S(1)-C(2)-S(2)	122.01(18)
N(1)-C(1)-N(3)	123.5(3)
N(1)-C(1)-S(1)	114.4(3)
N(3)-C(1)-S(1)	122.1(3)

Ángulos torsionales (°)	
C(1)-N(1)-N(2)-C(2)	0.7(4)
N(1)-N(2)-C(2)-S(1)	-0.1(4)
N(1)-N(2)-C(2)-S(2)	-179.7(2)
C(1)-S(1)-C(2)-N(2)	-0.5(3)
C(1)-S(1)-C(2)-S(2)	179.2(2)
O(1)-S(2)-C(2)-N(2)	-47.3(4)
O(2)-S(2)-C(2)-N(2)	-176.1(3)
N(4)-S(2)-C(2)-N(2)	69.0(3)
O(1)-S(2)-C(2)-S(1)	133.1(2)
O(2)-S(2)-C(2)-S(1)	4.3(3)
N(4)-S(2)-C(2)-S(1)	-110.6(2)
N(2)-N(1)-C(1)-N(3)	179.2(4)
N(2)-N(1)-C(1)-S(1)	-1.1(4)
C(2)-S(1)-C(1)-N(1)	0.9(3)
C(2)-S(1)-C(1)-N(3)	-179.4(4)

Puentes de hidrógeno (Å)					
D-H	d(D-H)	d(H..A)	<DHA	d(D..A)	A
N4-H4A	0.860	2.162	159.06	2.981	O1 [-x-1, -y+1, z+1/2]
N4-H4B	0.860	2.146	159.66	2.968	N1 [-x-3/2, y-1/2, z+1/2]
N3-H1A	0.860	2.130	168.35	2.977	O2 [-x-3/2, y+1/2, z-1/2]
N3-H1B	0.860	2.181	153.27	2.974	N2 [-x-3/2, y-1/2, z-1/2]

Agradecimientos

A Ricardo Baggio por sus comentarios y sugerencias.

A Pablo Gaztañaga por su ayuda en mis primeras mediciones de difracción de monocristal.

A Cecilia Albornoz por ayudarme con las mediciones en DSC

A Vittorio Luca por permitirme medir en su equipo y poder comparar de esta forma mis resultados de reflectometría.

A mi jefe Horacio Sanchez por permitirme estudiar.

A mi director Daniel Vega por el tiempo, la dedicación, apoyo brindado en este trabajo y por todo lo que aprendí en este año.