



La Santiago
transforma
tu mundo



**ANÁLISIS ESTRUCTURAL Y SUPRAMOLECULAR DEL COMPUESTO (E)-
3',6'-DIHIDROXI-2-((PYRIDINA-2-YL METILENO) AMINO) SPIRO[ISOLIDOLINA-
1,9'-XANTENO]-3-ONA**

CAMILA CARDONA RESTREPO

Directores:

Profesor, PhD. Richard Fernando D'Vries
Profesor, MSc. Oscar Eduardo Rojas Álvarez

**Universidad Santiago de Cali
Facultad de Ciencias Básicas,
Programa de Química
Cali, Colombia
2019**



La Santiago
transforma
tu mundo



**ANÁLISIS ESTRUCTURAL Y SUPRAMOLECULAR DEL COMPUESTO (E)-
3',6'-DIHIDROXI-2-((PYRIDINA-2-YL METILENO) AMINO) SPIRO[ISOLIDOLINA-
1,9'-XANTENO]-3-ONA**

CAMILA CARDONA RESTREPO

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:
Químico, profesional.

Directores:

Profesor, PhD. Richard Fernando D'Vries
Profesor, MSc. Oscar Eduardo Rojas Álvarez

Línea de Investigación:
Química molecular y supramolecular
Grupo de Investigación:
QUIBIO

**Universidad Santiago de Cali
Facultad de Ciencias Básicas,
Programa de Química
Cali, Colombia
2019**



La Santiago
transforma
tu mundo



DEDICATORIA

A Dios, por darme la oportunidad de llegar hasta este punto y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante esta etapa.

A mi familia, por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en mi educación, tanto académica, como de la vida, por su incondicional apoyo, amor y sacrificio perfectamente mantenido a través del tiempo.

A mis maestros, en especial al profesor Richard D’Vries, quienes compartieron su conocimiento y dieron todo su esfuerzo para contribuir con mi desarrollo a nivel profesional, además de su gran apoyo y motivación para la culminación de este proyecto.

A mis amigos, que me brindaron apoyo durante todo este camino.



La Santiago
transforma
tu mundo



AGRADECIMIENTOS

Al Profesor, PhD. Richard Fernando D’Vries, por la oportunidad brindada, el conocimiento compartido y por hacer posible la realización de este proyecto.

Al Profesor, MSc. Oscar Eduardo Rojas Álvarez, por el apoyo durante el proceso de realización de mi tesis de grado.

Al PhD. Manuel Chaur Valencia y al MSc. Juan David Villada, autores intelectuales y materiales del compuesto con el cual realicé este trabajo.

A la Universidad Santiago de Cali, por su calidad en los procesos de formación, y por haberme permitido culminar mi carrera como química profesional. También por el apoyo por parte de la dirección general de investigaciones con el proyecto 939-621118-37

Al Instituto de Física de la Universidad de São Paulo, por brindarme la oportunidad de realizar una pasantía en el área de cristalografía.



IMPACTOS

Relacione el (los) impacto(s) que presentó el Trabajo de Grado

IMPACTO	PRODUCTO	BENEFICIARIO(S)
Científico	Análisis molecular y supramolecular de un nuevo compuesto, trabajo de grado programa de química. Ponencias en eventos científicos	Comunidad científica
Tecnológico	Descripción estructural y supramolecular de un nuevo compuesto con potenciales usos en nuevos materiales	Desarrollo e innovación

Este trabajo fue presentado bajo la modalidad de póster (avance) en la semana de la química del año 2018, Universidad Santiago de Cali, con el título “análisis estructural y supramolecular del compuesto (e)-3',6'-dihidroxi-2-((pyridina-2-yl metileno) amino) spiro[isoidolina-1,9'-xanteno]-3-ona”.

También fue presentado en modalidad oral, en el XVI encuentro de investigación formativa, de la facultad de ciencias básicas Universidad Santiago de Cali.



La Santiago
transforma
tu mundo



Contenido

	<u>Pág.</u>
Resumen.....	9
Lista de figuras.....	7
Lista de tablas y gráficas.....	8
Contenido.....	11
Bibliografía.....	48
Anexos.....	53



Lista de figuras

	<u>Pág.</u>
Figura 1: Estructura del compuesto en estudio.....	13
Figura 2: Modelo de un material cristalino.....	13
Figura 3: Las 14 redes de Bravais.....	14
Figura 4: Interacciones intermoleculares de un compuesto organometalico.....	18
Figura 5: Índice de forma para un derivado de 2-piridinihidroxialdehido.....	19
Figura 6: Superficie de Hirshfeld d_{norm} para ácido 2-cloro-4-nitrobenzoico	20
Figura 7: Gráfico de huellas dactilares para sales de isiozanida.....	21
Figura 8: Superficie de Hirshfeld para la Aspirina.....	22
Figura 9: Procesamiento de datos con ShelXS.....	25
Figura 10: Modelos de refinamiento.....	27
Figura 11: Desorden posicional.....	28
Figura 12: Ortep de la estructura resuelta.....	32
Figura 13: Celda Unidad.....	33
Figura 14: Dímero de la unidad asimetrica.....	33
Figura 15: Diferencia estructural del par de moléculas.....	34
Figura 16: Superposición de los tres confórmero encontrados	35
Figura 17: Propagación de la molécula a través de [100].....	36
Figura 18: Propagación de la molécula a través de [001].....	36
Figura 19: Propagación de la molécula a través de eje [010].....	37
Figura 20: Diagrama de huellas dactilares para los confórmeros.....	38
Figura 21: Diagrama d_{norm} del dímero.....	39
Figura 22: Índice de forma para el compuesto en estudio.....	40
Figura 23: Estructura de los compuestos en comparación.....	41
Figura 24: Diagrama de huellas dactilares de EPAX, QAVVM, FEYMED.....	43
Figura 25: Diagrama de huellas dactilares de FLSCACD, GIROG.....	44



Lista de tablas y gráficas

	<u>Pág.</u>
Tabla 1: Tipos de sistemas cristalinos.....	15
Tabla 2: Datos cristalográficos y de refinamiento de la estructura resuelta.....	32
Tabla 3: Interacciones de hidrógeno encontradas a partir de d_{norm}	31
Tabla 4: Datos cristalográficos de los compuestos en comparación.....	42
Gráfica 1: Química supramolecular en los países latinoamericanos.....	17
Gráfica 2: Química supramolecular en diferentes disciplinas	17
Gráfica 3: Perfil de energía conformacional del confórmero II.....	34
Gráfica 4: Interacciones expresadas en porcentaje para los confórmeros.....	37
Gráfica 5: Interacciones en porcentaje para los compuestos comparados.....	41



Resumen

En este trabajo fue resuelta la estructura cristalina del compuesto (E)-3',6'-dihidroxi-2-((pyridina-2-yl metileno) amino) spiro[isoidolina-1,9'-xanteno]-3-ona, utilizando datos de difracción de rayos X de monocristal. Se encontró que la molécula cristaliza en el grupo espacial triclinico P-1 y dentro de su celda unidad hay dos moléculas por unidad asimétrica, las cuales corresponden a confórmeros moleculares. Se encontró un desorden posicional en el confórmero II y se llevó a cabo su modelamiento para determinar un perfil de energía conformacional con el fin de explicar el motivo del desorden observado. Además, se realizó el análisis supramolecular para determinar las interacciones intermoleculares que estabilizan el empaquetamiento cristalino. Se observó que el empaquetamiento cristalino es dado principalmente por interacciones de hidrógeno, tipo O-H...N, y C-H...O. Por último, para el dímero se cuantificaron las interacciones supramoleculares usando diagramas de huellas dactilares, obteniendo valores de 41.4%,12.9%,11.1% y 10.4% para interacciones tipo H...H, C...H, O...H, H...C respectivamente. Dichos diagramas se compararon con los obtenidos para moléculas estructuralmente similares, donde sus formas confirmaron las diferencias a nivel supramolecular de los compuestos analizados. Con este trabajo, se pudo determinar las características estructurales y supramoleculares del compuesto. Además, se adquirió formación relacionada con los conceptos básicos de cristalografía y química supramolecular, tanto a nivel teórico como experimental.

Palabras clave: Estructura cristalina, difracción de rayos X, análisis supramolecular, interacciones moleculares, diagramas de huellas dactilares.



Abstract

The crystalline structure of the compound (E) -3',6'-dihydroxy-2-((pyridine-2-ylmethyl)amino) spiro [iso-idoline-1,9'-xanthene] -3-one was solved and refined, using single crystal X-ray diffraction data. It was found that the compound crystallized in the triclinic P-1 space group. Its unit cell presents two molecules per asymmetric unit, which correspond to molecular conformers. Moreover, an analysis to determine the intermolecular interactions from the crystalline system was performed. It was observed that the crystal packing is formed mainly by hydrogen interactions of type O-H...N, and C-H...O. Finally, the supramolecular interactions of the dimer were quantified using fingerprint plots, obtaining values of 41.4%, 12.9%, 11.1% and 10.4% for interactions of type H...H, C...H, O...H, H...C respectively. The aforementioned diagrams were compared with those obtained for structurally similar molecules; their forms confirmed the differences at the supramolecular level of the compounds analyzed. With this project, it was possible to determine the structural and supramolecular characteristics of the compound. In addition, the basic concepts related to crystallography and supramolecular chemistry, both at a theoretical and experimental level, were acquired.

Keywords: Crystal structure, X-ray diffraction, supramolecular analysis, molecular interactions, fingerprint plots.



Planteamiento de la pregunta o problema de investigación

¿Cómo determinar las características estructurales y supramoleculares del compuesto (E)-3',6'-dihidroxi-2-((pyridina-2-yl metileno) amino) spiro[isoidolina-1,9'-xanteno]-3-ona que le brindan la particularidad de ser cristalino? ¿Cómo aporta este procedimiento al desarrollo científico de un Químico profesional?

La caracterización de este compuesto fue realizada por medio de técnicas como difracción de rayos X y análisis de las superficies de Hirshfeld; la primera proporciona un esquema detallado de los entornos de los átomos de la molécula en el sistema cristalino, por medio de la interacción de un haz de rayos X con el cristal, permitiendo determinar la estructura interna de los cristales, es decir, la organización de las moléculas a través de la red cristalina (1). La segunda consiste en un análisis computacional que se realiza al compuesto para la comprensión de las interacciones intermoleculares en el contexto del empaquetamiento del cristal. Este trabajo se orientó al entendimiento de la naturaleza y las implicaciones estructurales de las fuerzas intermoleculares de la red cristalina, pues la estructura observada de cualquier cristal molecular representa un equilibrio notable y delicado entre muchas fuerzas intermoleculares diferentes, algunas de las cuales son débiles y no direccionales, mientras que otras son relativamente fuertes y se dirigen de maneras bastante específicas. Por lo tanto, cada estructura cristalina contiene información importante sobre la forma en que las fuerzas intermoleculares compiten, colaboran y, finalmente, crean un sistema energéticamente equilibrado (2). La organización de la estructura cristalina de los diferentes compuestos y las interacciones no covalentes, como los enlaces de hidrógeno, ion-ion, ion-dipolo, dipolo-dipolo, entre otros, son determinantes para entender las propiedades físicas y químicas de los diferentes materiales existentes. Actualmente han recibido una inmensa atención debido a su importante papel en procesos químicos (3), diseño de fármacos (4); catalíticos (5), fotoquímicos (6), procesos supramoleculares (7) y creación de nuevos materiales (8). Dado a lo anterior, en este proyecto se realizó la resolución de la estructura cristalina del compuesto (E)-3',6'-dihidroxi-2-((pyridina-2-yl metileno) amino) spiro[isoidolina-1,9'-xanteno]-3-ona y su caracterización a nivel supramolecular.



Justificación en términos de necesidades y pertinencia

Uno de los campos de investigación más innovadores y que ofrece muchas posibilidades de aplicación, es la química supramolecular. Esta área de la química estudia la unión de las moléculas por medio de enlaces intermoleculares del tipo Van der Waals, como fuerzas dipolo-dipolo, ion-ion, ion-dipolo, enlaces de hidrogeno, entre otras (9). Por otro lado, la difracción de rayos X permite resolver la estructura interna de los cristales, los cuales están conformados por un conglomerado de bloques que se organizan geométricamente, donde cada forma de organización otorga unas propiedades físicas y químicas propias al material en cuestión (10). El estudio de compuestos en el contexto de las ramas de la química anteriormente descritas, permiten el conocimiento de las interacciones intermoleculares relacionadas con el empaquetamiento cristalino y se utiliza para el diseño de nuevos materiales solidos con características químicas y físicas deseadas o para la investigación de las propiedades de nuevas sustancias (11). Por ejemplo, mediante el análisis supramolecular de afinidad y selectividad, se han diseñado sensores colorimétricos específicos para la detección del ion fluoruro y pirofosfato, lo cual es de gran utilidad para analizar la contaminación del agua a causa del uso de pastas dentales (12). En nanotecnología se ha utilizado para diseñar nano partículas que han demostrado potenciales usos en medicina para la administración selectiva de fármacos (13). En este estudio se caracterizó molecular y supramolecularmente este nuevo material derivado de la fluoresceína, el cual podría tener aplicabilidad como marcador fluorescente para procedimientos médicos (14), creación de sondas capaces de brindar información en tiempo real de la condición redox de las células y sondas que pueden detectar iones como el Cu^{2+} en sistemas biológicos (15). Por otro lado, los químicos profesionales de Colombia tienen conocimientos muy escasos o casi nulos sobre cristalografía y química supramolecular, por tanto, una de las finalidades de este proyecto fue generar el interés y consecuentemente iniciar la formación de los estudiantes en estas áreas, ya que son de gran importancia para el desarrollo de la química en la actualidad, contribuyendo a que el grupo QUIBIO de la universidad Santiago de Cali continúe su camino para ser líder en investigación a nivel de cristalografía y química supramolecular.



Marco teórico y estado del arte

El compuesto (E)-3',6'-dihidroxi-2-((piridina-2-yl metileno) amino) spiro[isoidolina-1,9'-xanteno]-3-ona, corresponde a una sustancia cristalina sintetizada a partir de la fluoresceína. Como se observa en la figura 1, su estructura está compuesta por un grupo xanteno, un grupo piridina, y un derivado del compuesto etilbenzaldehido. Dentro de las aplicaciones reportadas por los autores intelectuales y materiales, se encuentra su uso como un puerto lógico molecular. El compuesto tiene diversos sitios de unión con los que puede quelar fácilmente diferentes cationes metálicos, estas uniones generan una variabilidad de los espectros de fluorescencia y UV-vis, que se pueden traducir a un código binario para crear circuitos lógicos complejos (computadoras moleculares) (16).

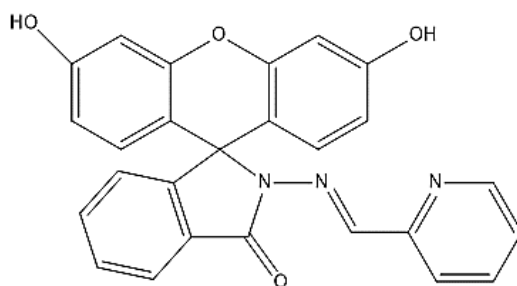


Figura 1. Compuesto en estudio: (E)-3',6'-dihidroxi-2-((piridina-2-yl metileno) amino) spiro[isoidolina-1,9'-xanteno]-3-ona.

Los cristales son sólidos cuyos constituyentes, átomos, moléculas o iones, se empaquetan de un modo regular y periódico (figura 2), formando una estructura microscópica ordenada. Estos constituyentes están unidos entre sí mediante diferentes tipos de fuerzas interatómicas, tales como el enlace metálico, el enlace iónico, el covalente, las fuerzas de van der Waals, entre otros (17).

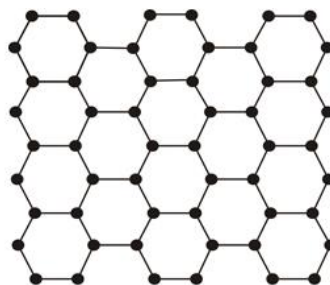


Figura 2. Modelo atómico de un material cristalino (18).



La determinación de la estructura de un cristal implica la descripción de la disposición en el espacio de todas las entidades químicas existentes en la muestra, la cual puede ser determinada por medio de la interacción radiación-materia. La metodología utilizada para elucidar la disposición de los átomos dentro del cristal, se llama análisis de difracción de rayos X (17). Esta técnica se basa en el hecho de que cada sustancia cristalina actúa como una red de difracción al interactuar con radiación de rayos X, mostrando como resultado un diagrama de difracción único para cada material (19). Durante la última mitad del siglo XX, el método de la difracción de rayos X se convirtió en uno de los más apropiados y diseminados para la identificación y cuantificación de minerales en materiales policristalinos naturales e industriales (20).

Los rayos X son un tipo de radiación electromagnética con longitudes de onda que van de 0.1 a 5 ángstrom (equivalente a un rango energético entre 125 y 2.5 KeV) y se localiza en el espectro electromagnético entre los rayos gamma y los rayos ultravioleta (21). Esta radiación puede difractar en los cristales porque estos actúan como redes de difracción, ya que las distancias interatómicas observadas en los materiales orgánicos e inorgánicos son del mismo orden de magnitud que la longitud de onda de los rayos X. Los cristales están formados por un arreglo periódico de átomos o moléculas en tres dimensiones, por lo tanto, si la distribución de los átomos de la celda unitaria es conocida, la estructura de todo el cristal puede ser construida por propagación de la celda a lo largo de las tres dimensiones (19). De esta forma la celda unitaria es la parte más pequeña que conforma un sólido, y las características de esta, están determinados por los módulos de los vectores a , b , c , así como ángulos α , β , γ . En función de los parámetros de la celda unitaria se distinguen 7 sistemas cristalinos (tabla 1) y 14 tipos de redes de Bravais, que especifican la organización de los átomos o moléculas en las unidades básicas y su repetición periódica a lo largo del cristal (figura 3) (22).

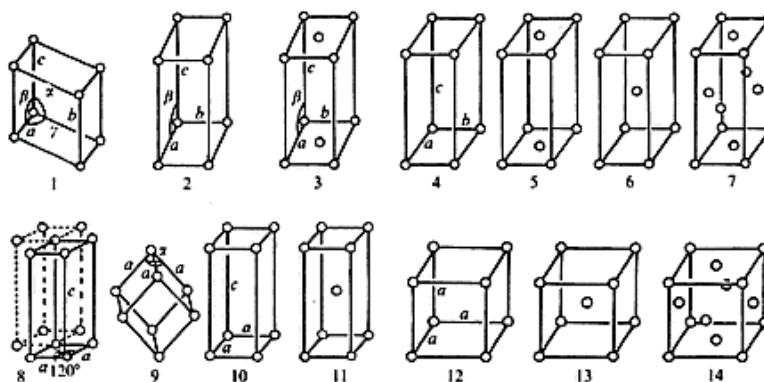


Figura 3. Redes de Bravais existentes (22).



Tabla 1. Sistemas cristalinos, de arriba hacia abajo aumenta su simetría (22).

Sistema Cristalino	Características de la celda
Triclínico	$a \neq b \neq c$ $\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$
Monoclínico	$a \neq b \neq c$ $\alpha = \gamma = 90^\circ \neq \beta$
Ortorrómbico	$a \neq b \neq c$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Tetragonal	$a = b \neq c$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Trigonal	$a = b = c$ $\alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$
Hexagonal	$a = b \neq c$ $\alpha = \beta = 90^\circ \gamma = 120^\circ$
Cúbico	$a = b = c$ $\alpha = \beta = \gamma = 90$

La simetría cristalina surge como consecuencia de la disposición espacial de los nodos o retículos y de las fuerzas intermoleculares presentes en la estructura interna del sistema cristalino; y se define como un movimiento que, al ser aplicado a un objeto, éste conservará sus dimensiones, dejándolo indistinguible de su posición original (19). Se han identificado 5 elementos de simetría que se describen a continuación:

Plano de simetría o reflexión: Es un plano imaginario que divide el cristal en dos mitades simétricas especulares, asemejándose al reflejo dado por un espejo, dentro de la celda (19).

Centro de simetría: Es un punto especial ubicado dentro del cristal, y tiene como propiedad fundamental hacer que para cualquier otro punto del cristal haya otro igual, equivalente y equidistante del centro de simetría sobre la recta que los une (19).

Ejes rotacionales: Son elementos que permiten mediante giros en determinado ángulo, que las partes idénticas de un cristal se sustituyan mutuamente dejándolo indistinguible en el espacio (19).

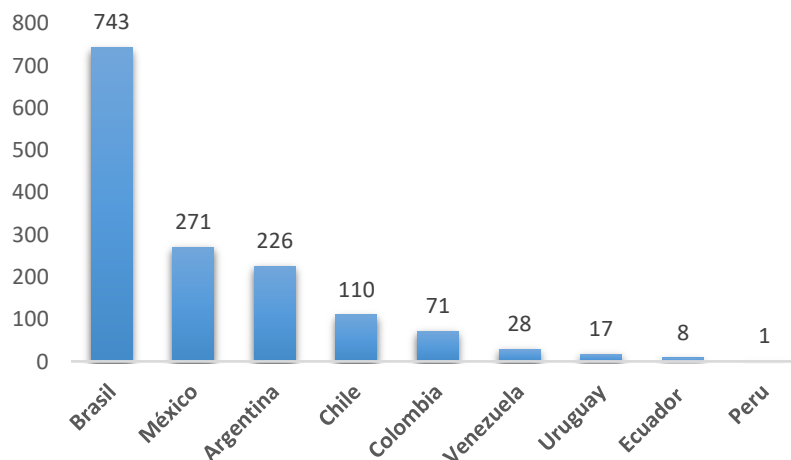
Centro de inversión: Son el resultado de la combinación simultánea de un punto equivalente de un cristal en un ángulo $\alpha = 360^\circ/n$ alrededor de una línea recta dada, con reflexiones en un punto central (19).



Traslaciones: Se desarrollan por el desplazamiento simple o combinado a lo largo de los ejes de un paralelepípedo en distancias iguales a múltiplos enteros de las dimensiones de este, dejando al paralelepípedo en general o a cualquiera de sus puntos en particular que se tomen como referencia, en una situación indistinguible de la configuración original (19).

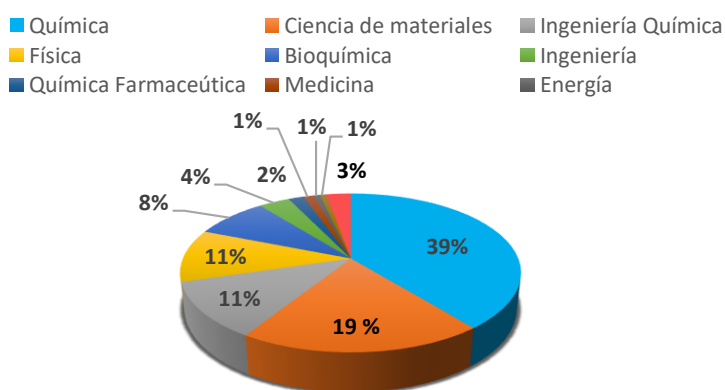
El conjunto de elementos de simetría de un objeto finito, que pasan por un punto, define la simetría total del objeto y se denominan grupo puntual de simetría. Para el caso de los cristales, estos grupos deben ser compatibles con la periodicidad (repetitividad por traslación) que los describe internamente. En los cristales se cuenta con 32 grupos puntuales posibles, que se denominan clases cristalinas. Al ser combinados los grupos puntuales de los cristales con las 14 redes de Bravais conocidas, se encuentran con 230 posibilidades de repetir un objeto finito en un espacio tridimensional y se les denomina grupos espaciales. Estos son recompilados y descritos en las tablas internacionales de cristalografía, en donde se encuentran clasificados según los grupos espaciales y el tipo de sistema cristalino (19).

Por otro lado, la química supramolecular, “la química más allá de la molécula”, fue el tema galardonado con el Premio Nobel de Química en 1987 al químico francés Jean-Marie Pierre Lehn. Trata del desarrollo de sistemas químicos de gran complejidad creados a partir de moléculas más o menos sencillas que interactúan entre sí mediante fuerzas intermoleculares no covalentes, tales como los enlaces de hidrógeno, la coordinación de metales, las interacciones hidrofóbicas, las fuerzas de Van der Waals, las interacciones π - π y los efectos electrostáticos, es decir, esta rama estudia las interacciones entre moléculas (9). Constituye la base de más del 30% de las publicaciones anuales de revistas de química multidisciplinar (23). Así mismo, a lo largo de la geografía mundial, existen grupos y centros de investigación que en sus identificativos acuñan el término en inglés “Supramolecular Chemistry”. En contraste, es claro que la química supramolecular no disfruta del mismo reconocimiento, visibilidad y alcance en los planes de enseñanza de la química en Latinoamérica. Esto se puede evidenciar en la gráfica 1, donde se observa la contribución, en número de artículos publicados, por algunos países latinoamericanos, teniendo como referencia un total de 39746 publicaciones realizadas a nivel mundial, en últimos 10 años (24).



Gráfica 1. Publicaciones relacionadas con química supramolecular de los países latinoamericanos, periodo 2009-2019 (24).

Durante los últimos 25 años, la ciencia y la tecnología están utilizando los principios de la química supramolecular, sobre todo en el campo de la nanociencia y la nanotecnología. Como se observa en la gráfica 2 (24), la química supramolecular se trata de un campo multidisciplinar, que involucra a la química (25), la física (26), la bioquímica (27), la biología (28), la nanociencia (29), la medicina (30) y, en general, el desarrollo e innovación de nuevos materiales moleculares, como por ejemplo sensores, tecnologías para liberación controlada de fármacos y nuevas tecnologías energéticas, por lo tanto, la química supramolecular es un claro exponente de cómo las interacciones débiles pueden desencadenar efectos enormemente significativos (9).



Gráfica 2. Publicaciones en química supramolecular de diferentes disciplinas, 2000-2019 (24)



Los sistemas supramoleculares se basan en el reconocimiento molecular, el autoensamblaje, la autoorganización y la evolución frente a determinados factores. Así, si las moléculas poseen una funcionalización química apropiada, estas son capaces de reconocerse y auto-ensamblarse por medio de interacciones no covalentes, para en ocasiones, posteriormente auto-organizarse en un sistema supramolecular complejo con una morfología y estructura estable. Estos sistemas pueden ser capaces de adaptarse y evolucionar (reorganización) frente a factores externos como pueden ser la temperatura, el pH, campos eléctricos externos, otras moléculas o entornos químicos. Todo esto es posible gracias a la labilidad de las interacciones no covalentes, pero que, al combinarse un gran número de ellas, permite un sistema estable que se encuentra siempre en equilibrio dinámico (29). Este comportamiento se puede observar en la figura 4, donde la reacción de una cadena de ligandos Tris-bpy con FeCl_2 , conduce al auto ensamblaje del catión, generando un compuesto formado por cinco ligando alrededor del ion Fe(II) en forma de doble hélice y cerrados entorno al cloruro, que corresponde al ion central, siendo esta una estructura análoga a la hélice circular del ADN. Los compuestos similares al anteriormente descrito tienen gran aplicabilidad en bioquímica, ya que permiten la compresión de los sistemas helicoidales más comunes de la naturaleza. (31).

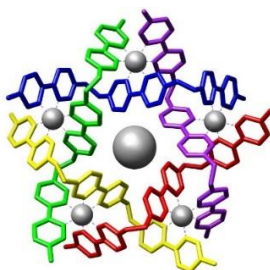


Figura 4. Ejemplo de interacciones intermoleculares, las esferas grises corresponden a átomos de hierro y cloro que interactúan con el ligando tris-bpy(19)

Para estudiar las interacciones dentro de una red cristalina, se recurre a analizar las superficies Hirshfeld, la cual es una técnica poderosa para visualizar, explorar, analizar y cuantificar diversas interacciones intermoleculares dentro de una estructura cristalina. El concepto de superficie de Hirshfeld surgió a partir de un intento de definir el espacio ocupado por una molécula dentro de un cristal, con el propósito de dividir la densidad electrónica del sistema cristalino en fragmentos moleculares. Se basa en el esquema de partición propuesto por F.L Hirshfeld para definir átomos en moléculas (32). Hirshfeld estableció una función de peso para cada átomo en la molécula. La superficie se construye considerando la densidad electrónica (ρ) de la molécula en interrelación con las moléculas vecinas en el empaquetamiento periódico del cristal. A la suma de las densidades electrónicas esféricas de los átomos que forman la molécula se les da el nombre de promolécula (*ppromolécula*) y la densidad electrónica de los átomos en el cristal es llamada



procrystal ($\rho_{procrystal}$). La función ponderada $w(r)$ para una determinada molécula (ec. 1) describe la contribución de la densidad molecular a la densidad total del cristal en el punto r (32).

$$W_r = \frac{\rho_{promolecula}(r)}{\rho_{procrystal}(r)} \quad (ec. 1)$$

La $\rho_A(r)$ es una densidad electrónica atómica esféricamente promediada, centrada en el núcleo A. La densidad de la promolécula y el procrystal se suman sobre los átomos que pertenecen a la molécula y al cristal, respectivamente (Ecuación 2) (32)

$$W_r = \frac{\sum_{A \in molécula} \rho_A(r)}{\sum_{A \in cristal} \rho_A(r)} \quad (ec. 2)$$

El volumen dentro del cual la promolécula domina la densidad electrónica del procrystal es la región donde $w(r) \geq 0,5$ y la superficie de Hirshfeld está definida por $w(r) = 0,5$. El valor de corte supone la máxima cercanía de los volúmenes moleculares contiguos, minimizando el espaciado entre moléculas adyacentes. La región que excede la contribución de la promolécula a la densidad electrónica del procrystal permite analizar las proximidades del empaquetamiento cristalino (interacciones intermoleculares) (30). Por ejemplo, la figura 5 muestra el índice de forma en la superficie de Hirshfeld para un derivado del compuesto 2-piridinocarboxialdehído, esta se utiliza para identificar regiones complementarias cuando dos superficies de Hirshfeld se tocan entre sí, siendo la curvatura roja cóncava para grupos aceptores de H y la curvatura convexa azul para grupos donadores de H. Como se observa, la curvatura roja cóncava se coloca alrededor de los átomos de N y O con pares de electrones libres, mientras que la curvatura azul convexa se encontró principalmente en las regiones N-H y C-H (33).

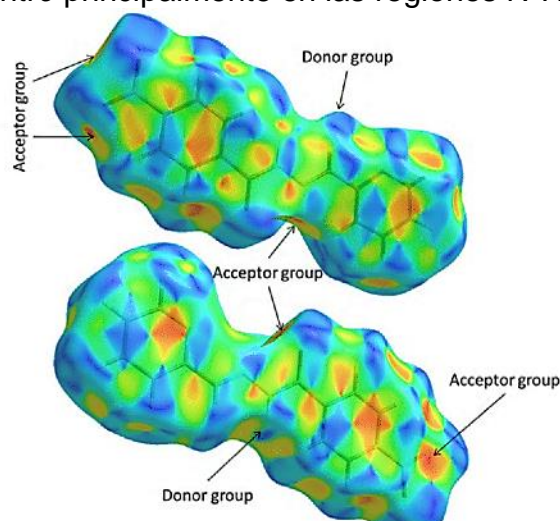


Figura 5. Superficie de Hirshfeld de un derivado de 2-piridinohidroxialdehído.



Para cada punto de la superficie de Hirshfeld se definen dos distancias: (d_e): distancia desde un punto de la superficie hasta el núcleo más cercano fuera de la superficie y (d_i): distancia desde un punto en la superficie hasta el núcleo más cercano dentro de la superficie de Hirshfeld. La distancia de contacto normalizada (d_{norm}) relaciona el radio d_e , d_i , y el radio de van der Waals (vdw) en forma de gráfico de huellas dactilares y permite identificar regiones de particular importancia para las interacciones intermoleculares, las cuales se encuentran codificadas por colores, donde los contactos con distancias iguales a la suma de los radios de Van der Waals se indican en color blanco y los contactos con distancias más cortas y más largas que los radios de Van der Waals se representan en rojo y azul respectivamente, por ejemplo, la figura 6 corresponde a la superficie d_{norm} para el ácido 2-cloro-4-nitrobenzoico, la zonas rojas representan interacciones de hidrógeno cuyas distancias de los átomos involucrados ese encuentran entre 1,65 Å y 2,46 Å (32).

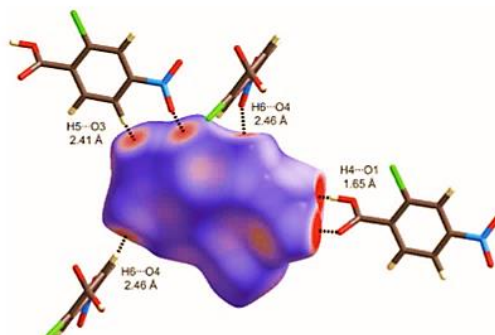


Figura 6. Superficie de Hirshfeld d_{norm} para ácido 2-cloro-4-nitrobenzoico (32).

La figura 7 corresponde a los diagramas de huellas dactilares de 4 sales de isoniazida. Como se observa, cada gráfico es único para cada sal. En este estudio se evidenció una particular característica del diagrama del hidrobromuro de isoniazida, ya que se nota la presencia de tres picos a diferencia de los demás gráficos donde sólo se observan dos. Los contactos a distancias de 2.4 Å son característicos de interacciones $N1-H1 \cdots Br$ y representan el 16% de toda la superficie, los dos picos restantes están asociados a interacciones $O \cdots / H \cdots O$ y $N \cdots H / H \cdots N$ contribuyendo en un 15.7% y 8.2%, respectivamente. Los contactos $O \cdots H / H \cdots O$ son bastante fuertes y esto se reflejó en el gráfico de huellas dactilares, ya que son notablemente más largos que los correspondientes a los contactos $N \cdots H / H \cdots N$ (34).

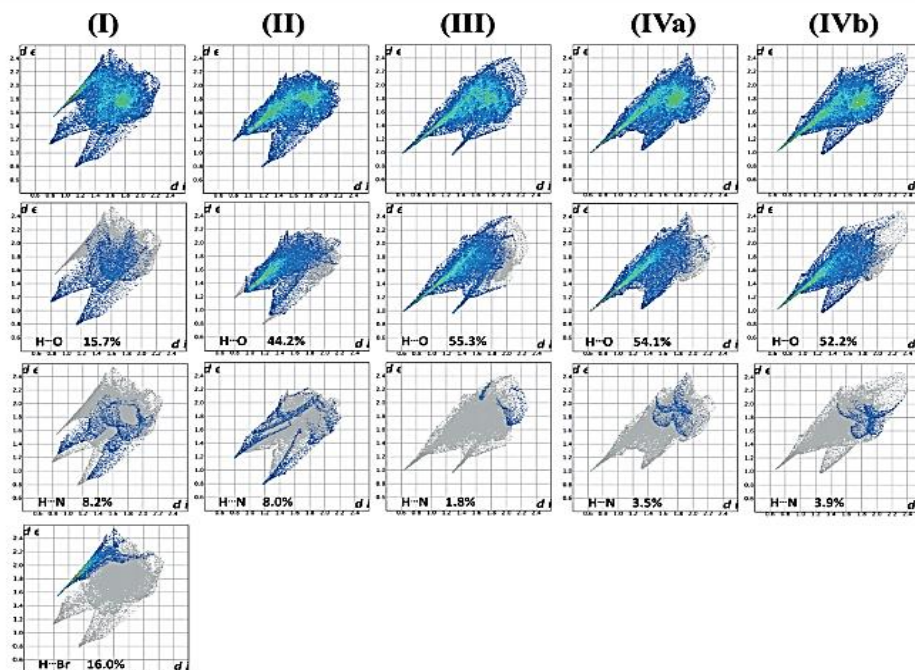


Figura 7. Gráficos de huellas dactilares de hidrobromuro (I), nitrato (II), sulfato (III) y sulfato hemihidratado (IV) isionazida sales (34).

En la actualidad se han realizados diferentes estudios enfocados en las ramas de la química y las técnicas anteriormente descritas, por ejemplo *S. Soudani, et al, 2016*, analizaron la superficie de Hirshfeld y la estructura cristalina del complejo zwitteriónico: 1- (2-hidroxietil) piperazinitriclorozincate (II), encontrando que el nivel estructural se puede describir como construido por capas de entidades $ZnCl_3N$ paralelas. Entre estas capas, las entidades se insertan a través de enlaces de hidrogeno $N-H \cdots Cl$, $C-H \cdots Cl$, $O-H \cdots Cl$ y $N-H \cdots O$. La investigación de las interacciones intermoleculares y el empaquetamiento de los cristales a través del análisis de superficie de Hirshfeld reveló que los contactos cercanos se deben principalmente a enlaces de hidrógeno (35).

Además, estas técnicas, han demostrado ser de importante uso en la industria farmacéutica, en el área de preformulación, pues se utilizan para caracterizar los polimorfos de los diferentes principios activos presentes en el medicamento, ya que, por medio de estas es posible notar las diferencias a nivel molecular entre las diversas formas organizacionales de la molécula con actividad farmacéutica (36). La técnica de difracción de rayos x de monocristal, es el principal método utilizado para determinar la estructura cristalina de los principios activos de medicamentos. El conocimiento de las estructuras moleculares exactas es un requisito previo para diseño de fármacos y estudios funcionales basados en estructuras que permiten el desarrollo de agentes terapéuticos efectivos y medicamentos (37). Por ejemplo, el



análisis de la superficie de Hirshfeld de dos formas de la molécula de aspirina (figura 8) muestra las diferencias en la región del sustituyente acetil, especialmente alrededor del grupo metilo. La coloración de la superficie denota la “curvatura” en cada punto: el verde corresponde a las áreas relativamente planas de la superficie, mientras que el azul indica “bordes” donde hay una gran curvatura, las caras 2 y 3 corresponde a contactos del tipo C-H...O y C-H... π con una molécula vecina de la misma capa, la cara 1 resalta la diferencia entre estas dos estructuras, pues, en la forma I, la curvatura muestra como el grupo metilo forma un par dimérico C-H...O con su vecino C=O, mientras que en el polimorfo II, la forma de la cara 1 evidencia una cadena formada por interacciones C-H...O que se ejecuta a lo largo del eje helicoidal, 2_1 , creado por el grupo metilo, que se encuentra con su grupo vecino C=O (36).

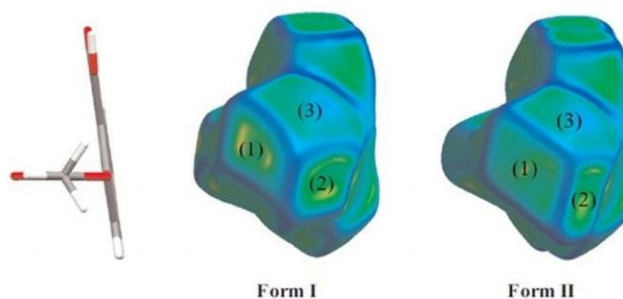


Figura 8. Análisis de la superficie de Hirshfeld para dos poliformos de la aspirina (36).



Metodología

Análisis mediante difracción de rayos X de monocristal

Se procesaron los datos de difracción de rayos X de monocristal obtenidos con un difractómetro Rigaku Oxford Diffraction SuperNova, usando radiación MoK α (0.71073) a 298 K. Los parámetros y características de la celda se determinaron por medio de CrysAlisPro (38).

Resolución y refinamiento

La estructura fue resuelta mediante el software ShelXS (39). Posteriormente se realizó el refinamiento de la estructura utilizando Shel XL-2014 (40), dentro de los programas WingX (41) y Olex2 (42). Se refinaron los diferentes átomos utilizando el método de los mínimos cuadrados, refinando inicialmente de manera isotrópica y luego, se tuvieron en cuenta los parámetros térmicos de las moléculas en el cristal (refinamiento anisotrópico).

Utilizando el software Platón (43), con la opción Twin Rot Mat, se evidenció una macla (twin) en el cristal analizado. Se aplicó una matriz con ley de twin (100, 010, 000) con el fin de mejorar el refinamiento de la estructura.

A través de la interface Squeeze, del software anteriormente nombrado, se realizó un análisis de los datos para identificar la presencia de posibles reflexiones generadas por solventes dentro del cristal.

Se detectó un desorden posicional dentro de una de las moléculas que componen la unidad asimétrica. Para la modelación de dicho desorden se utilizó ShelXL (39), (40) llevando a cabo el siguiente procedimiento: primero se identificaron las coordenadas de los dos sitios ocupados por cada uno de los átomos, luego se refinaron libremente sus ocupancias. Posteriormente se asignó una segunda variable libre, la cual permite que la ocupación parcial de cada componente tenga cualquier proporción, siendo la suma de dichas proporciones igual a 1. Por último, se aplicó una restricción EADP, que se utilizó para igualar los parámetros anisotrópicos de las dos partes correspondientes a cada átomo.

Validación y análisis estructural

Después de resolver la molécula, se hizo la validación de la estructura mediante el programa Platón (<http://checkcif.iucr.org/>.) (43).



Posteriormente con usando Mercury 3.6 (44), se realizó el análisis comparativo de las dos moléculas presentes en la celdilla unidad; también se determinó el tipo de interacciones entre ellas y sus interacciones supramoleculares.

Calculo de las superficies de Hirshfeld

Mediante el uso del software Cristal Explorer (45), se realizó un análisis de superficie de Hirshfeld del compuesto y se determinó el “fingerprint plot”, el cual se contrastó con los resultados obtenidos en el análisis de interacciones realizado en el programa Mercury. Se comparó el diagrama de huellas dactilares con compuestos estructuralmente similares.

Cálculos teóricos

Por medio de GaussView5.0 (46) como interfaz gráfica y Gaussian (47) para la realización de los cálculos teóricos, se determinó un perfil de energía para las diferentes conformaciones de la molécula que presentó el desorden posicional. Se utilizó el método teórico Hartree Fock con 6-311G (d, p) como función de base.



Resultados

Resolución de la estructura.

El procesamiento de los datos inicialmente se realizó por medio de la interface gráfica Olex 2 (42), esta es una plataforma que cuenta con los programas necesarios para la solución y el refinamiento de sistemas cristalinos de moléculas pequeñas. Para la solución de la estructura se utilizó el programa ShelXS (39) mediante métodos directos, el cual aplica la transformada de Fourier y convierte los datos correspondientes a los índices de Miller y las intensidades obtenidas en el experimento de difracción, en densidades electrónicas ubicadas en el espacio tridimensional. Una vez aplicada la transformada de Fourier se genera un mapa de densidad electrónica, en donde a cada posición en el espacio se relaciona con una densidad electrónica asociada a un átomo que conforma la molécula. Por ejemplo, en la figura 9, la intensidad del pico Q1 (la de mayor magnitud del conjunto de datos obtenido) corresponde a la densidad electrónica de un átomo de oxígeno en la estructura del compuesto resuelto.

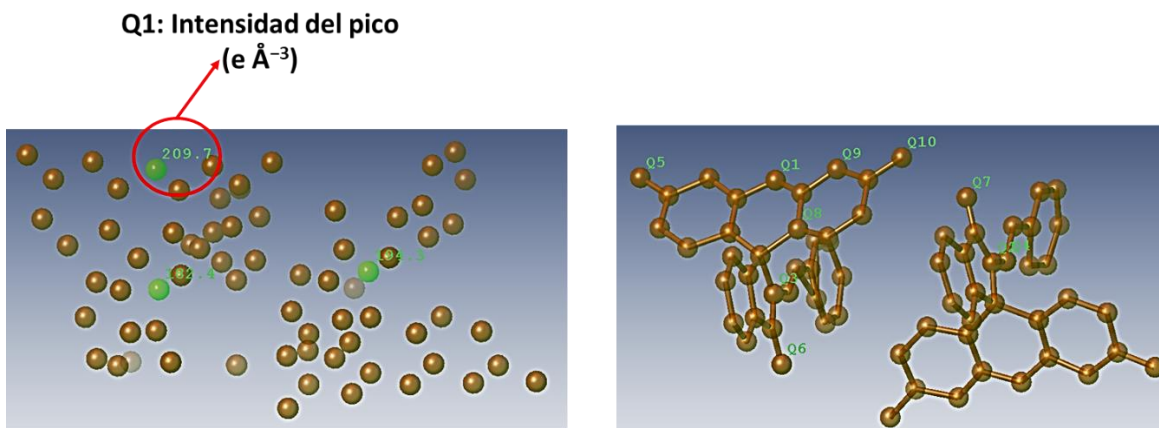


Figura 9. Observación gráfica del procesamiento de los datos de difracción de rayos X de no monocristal por medio de ShelXS

Posteriormente, la estructura se refinó por medio de ShelXL (38). Al finalizar el proceso, el programa generó un archivo final de datos estructurales denominado CIF (Crystallographic Information File) (48).



Refinamiento estructural

Para el refinamiento fue utilizado el programa ShelXL, el cual utiliza el método de los mínimos cuadrados, que se basa en un ajuste (ec 3) de los datos cuando su distribución es aproximadamente normal o gaussiana. Este tiene la función de reducir los errores aleatorios por medio de una curva de ajuste donde la suma de los errores al cuadrado es mínima (49). Dicha curva se representa mediante la ecuación 1, donde F_0 corresponde a la intensidad de un punto de difracción observado desde un plano reticular del cristal, F_c es el valor calculado a partir del modelo estructural de la misma reflexión y w es un peso asignado que representan una estimación de la precisión de la reflexión medida. Al final la suma se toma sobre todas las reflexiones realizadas (49). Dicho refinamiento permite encontrar los valores de parámetros de celda ajustables en el modelo que proporcionaron una mejor correlación entre las intensidades de difracción pronosticadas y las observadas en el experimento, con el fin de extraer información precisa sobre distancias interatómicas y ángulos de enlace, movimiento térmico, ocupación de sitios, distribución de electrones, etc. (Ver anexos) (50).

$$Y: \sum w(F_0 - F_c)^2 \quad ec. 3$$

Para cada átomo en el modelo hay tres coordenadas atómicas y parámetros de desplazamiento térmico. Por tanto, existen dos modelos de refinamiento de la estructura. El primero se denomina refinamiento isotrópico cuyo modelo se encuentra representado por tres variables posicionales y una térmica, que corresponden a las coordenadas en el espacio tridimensional y al estado de vibración térmica del átomo alrededor de su posición de equilibrio respectivamente. El otro modelo corresponde al refinamiento anisotrópico, el cual asigna un tensor (seis variables) a cada posición atómica, que tiene la función de diferenciar cada una de las direcciones de vibración en forma de elipsoide. De este modo, el modelo cristalográfico anisotrópico requiere nueve variables por cada átomo (3 posicionales + 6 vibracionales) (49). En la figura 10 se observan los modelos de refinamiento de una molécula de fluoresceína, en donde se evidencia que el modelo isotrópico es fundamental para determinar una estructura tridimensional con sentido químico y es el paso preliminar para la obtención de un modelo más exacto, el cual es generado a partir del refinamiento anisotrópico de la estructura resuelta.

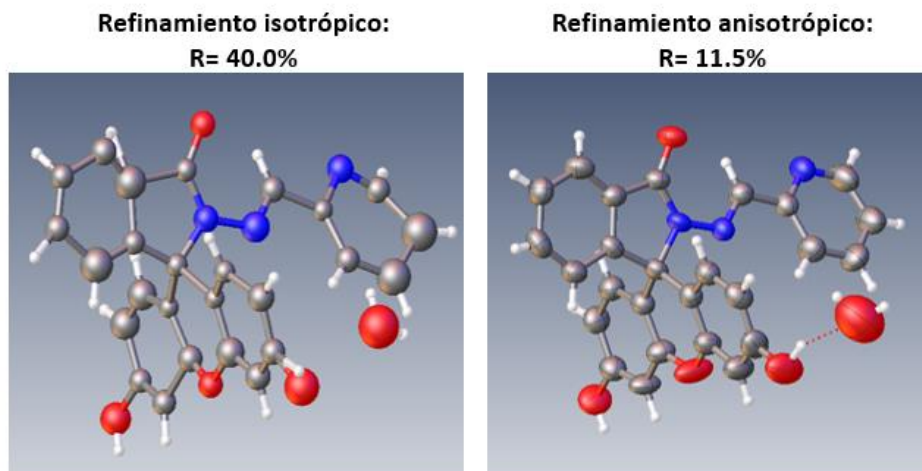


Figura 10. Modelos de refinamiento.

Al final del refinamiento se obtuvieron valores de los índices de correlación R_1 y wR_2 de 0.1152 y 0.3691 respectivamente (tabla 2). Estos parámetros miden la concordancia entre los factores de estructura calculados y los observados experimentalmente, proporcionando una indicación inicial de la precisión de los modelos elucidados (51), es decir, determinan la correlación entre las amplitudes de estructura calculados a partir de un modelo cristalográfico y los datos de difracción de rayos X originales. Como se observa en la ecuación 4, R cuantifica la diferencia como porcentaje de error entre el F calculado y el F observado. El factor R ponderado, wR , corresponde a la medida del refinamiento en función de los factores de estructura al cuadrado, los cuales se encuentran multiplicados por un factor de peso que corresponde a la desviación estándar de los datos, la cual evidencia la confianza que tiene cada reflexión en el análisis (49).

$$R = \frac{\sum |F_o - F_c|}{\sum |F_o|} \quad ec. 4$$

$$wR = \left(\frac{\sum w(F_o - F_c)^2}{\sum w|F_o|^2} \right)^{1/2} \quad ec. 5$$

Los valores teóricos de R varían desde cero (concordancia perfecta de intensidades calculadas y observadas) hasta aproximadamente 0.6 para un conjunto de intensidades medidas en comparación con un conjunto de intensidades aleatorias. Los factores R superiores a 0.5 indican una concordancia muy pobre entre las intensidades observadas y calculadas. Sin embargo, el factor R siempre debe tratarse con precaución, como un indicador de exactitud, pues se han informado estructuras parcialmente incorrectas con valores de R inferiores a 0.1 y se han reportado muchas estructuras imprecisas, pero esencialmente correctas con



valores de R más altos (52). Para el caso de la molécula resuelta se observan valores de factor de concordancia relativamente altos, debido a que los cristales no fueron de buena calidad y el cristal medido se presenta como una macla, lo cual genera imprecisión de la medida. Además, el anillo formado por los carbonos C48, C49, C50, C51 y C52 (Figura 11), presenta un alto grado de libertad provocando un desorden posicional en la molécula que afecta la correlación entre los datos experimentales y la estructura resuelta.

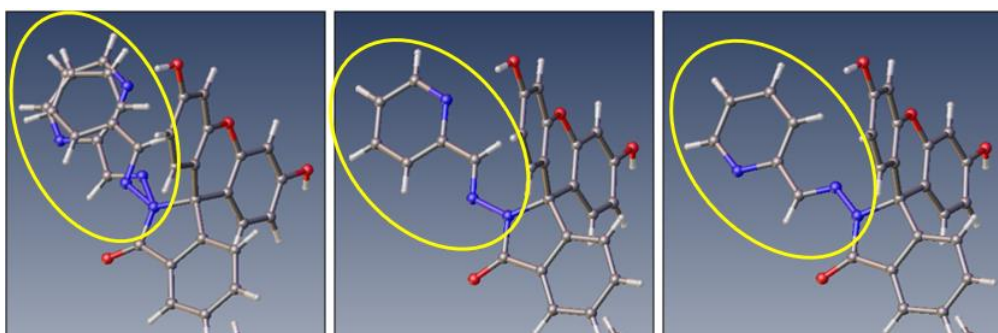


Figura 11. Desorden posicional presente en el confórmero II.

Como se dijo anteriormente el confórmero II presenta un desorden posicional (figura 11), por tanto, la molécula resuelta corresponde a un promedio de las diferentes conformaciones que puede tener dentro de la estructura cristalina. Un desorden posicional se da cuando un átomo ocupa más de un solo sitio, esto puede suceder en una sola celda unitaria (desorden dinámico), o se puede distribuir entre diferentes celdas (desorden estático), para este caso se tiene un desorden tipo dinámico, es decir, la molécula puede poseer dos conformaciones energéticamente similares y bien definidas, las cuales, al resolver la estructura generan densidades electrónicas residuales más altas de las deseadas y movimientos térmicos grandes (49). Para el modelamiento del desorden, primero se refinó isotrópicamente la molécula y se identificaron las coordenadas para las dos posiciones de cada uno de los átomos involucrados. En este paso no se realizó refinamiento anisotrópico ya que los parámetros de desplazamiento tienden a compensar el desorden, originando dificultades para evidenciar las dos posiciones de interés. Posteriormente, se tuvieron en cuenta la relación de las dos partes, por lo tanto, se permitió que la ocupación de ambos componentes fuera libre. Para esto, se refinó utilizando una variable libre, que indica que la suma de los factores de ocupación del sitio de todos los átomos que contribuyen a un solo sitio atómico en el área desordenada es igual a uno (49), en este caso las ocupaciones de cada átomo tomaron valores de 0,5 tanto en la posición 1 como en la 2. Luego, para los átomos que ocuparon el mismo sitio, se asignaron parámetros de desplazamiento anisotrópico similares (EADP). Finalmente, se refinó teniendo en cuenta los



parámetros térmicos y vibracionales de la molécula. Para una resolución más exacta, es recomendable realizar la medida a temperaturas más bajas ya que los átomos y las moléculas nunca son fijos y su vibración aumenta con el incremento de la temperatura (49).

Por otra parte, se realizó un análisis para determinar la presencia de solventes residuales dentro de la celdilla unidad por medio de la opción Squeeze en Platón. Este cálculo se basa en el concepto de que la densidad total que se muestra en un mapa de Fourier correctamente sincronizado se puede dividir, en una parte que se describe y se refina con parámetros discretos del modelo (posición y desplazamiento) y otra parte (más pequeña) correspondiente a moléculas de solvente desordenado y no homogéneamente distribuido en el cristal. Por lo tanto, para disminuir la contribución del solvente a los factores de estructura calculados, el software aplica la transformada de Fourier inversa de toda la densidad encontrada en el área del disolvente (53). Al finalizar el análisis no se obtuvo un resultado positivo de contribución de solventes al desorden de la molécula, lo cual es coherente, si se compara el volumen de la celdilla unidad con el espacio ocupado por las moléculas presentes en esta, el volumen restante en el que podría instalarse una molécula diferente al compuesto en estudio, es mínimo ya que son voluminosas. Sin embargo, se debe resaltar que el conformero I, tiene una interacción electrostática con una molécula de agua a través del H1.

Como se dijo anteriormente, por medio del análisis Twin Rot Mat de Platón se encontró que el cristal sobre el que se realizó el experimento de difracción estaba maclado. Un cristal maclado o “cristal gemelo”, corresponde al intercrecimiento de dos o más cristales de modo que uno de ellos se puede hacer coincidir con el otro por medio de una reflexión sobre un plano o por una rotación alrededor de un eje, en donde ambos cristales quedan con elementos paralelos, pero otros son convergentes y simétricos. En una macla no hay crecimiento completo del cristal ya que este se modifica para permitir la asociación simétrica de las partes (54). Este fenómeno solo se observa si las interacciones intermoleculares con el cristal gemelo son energéticamente competitivas en relación con las que se habrían formado en un cristal único; es decir, las maclas son agregados en los que se unen diferentes dominios de acuerdo con una operación de simetría específica. Por lo tanto, el patrón de difracción medido durante la recopilación de datos es una superposición de todas las reflexiones o ciertas zonas de reflexión de diferentes dominios, lo cual genera problemas de refinamiento deficiente y picos de densidad (alta) inexplicables (54). Para el (E)-3',6'-dihidroxi-2-((pyridina-2-yl metileno) amino) spiro[isoidolina-1,9'-xanteno]-3-ona se identificó la presencia de un “twin”



meroedrico. El análisis se basa en el hecho de que el cristal gemelo no identificado genera un número significativo de reflexiones con intensidades observadas mucho mayores que las calculadas. Dichas reflexiones (relativamente débiles) se superponen con reflexiones fuertes con aproximadamente el mismo valor de theta. Esto conduce al software a determinar un eje de rotación que viene asociado a una matriz tentativa, $[1\ 0\ 0, 0\ 1\ 0, 0\ 0\ 0]$ para este caso. Los ejes de rotación que se observan con mayor frecuencia se prueban para determinar la capacidad de explicar todas las diferencias de intensidad observadas. Posteriormente se enumeran con un factor de cristal gemelo (BASF) y se calcula el efecto aproximado sobre el valor R. El algoritmo busca una red recíproca de dos ejes de hermanamiento, y posteriormente, esos ejes se prueban para determinar su capacidad para disminuir el valor R, realizando de esta forma una corrección de los datos y una optimización de la correlación entre la estructura resuelta y el patrón de difracción experimental (43).



Análisis estructural

Tabla 2. Datos cristalográficos y de refinamiento para la estructura resuelta.

Parámetro	Compuesto
Fórmula Empírica	2(C ₂₆ H ₁₇ N ₃ O ₄). H ₂ O
Peso formula(g/mol)	888.87
Temperatura/K	298
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo Espacial	P-1
a/Å	9.9987 (18)
b/Å	14.262(2)
c/Å	15.699(2)
α (°)	97.420(12)
β (°)	97.333(16)
γ (°)	108.183(16)
Volumen/ Å³	2075.3(6)
Z	2
ρ_{calc} g/cm³	1.423
μ/mm⁻¹	0.099
F (000)	924
2θ Rango de la recolección de datos /°	5.496 a 54.202
Reflexiones recolectadas	9145
Reflexiones independientes	9145
Datos / Restricciones / Parámetros	9145/0/648
Bondad de ajuste F²	1.027
Índice de correlación Final [I>2sigma(I)]	0.1152
Pico de mayor y menor densidad/ e.Å⁻³	0.57/-0.54
wR	0.3691



En la figura 12 se presenta el diagrama de ORTEP para el compuesto (E)-3',6'-dihidroxi-2-((pyridina-2-yl metileno) amino) spiro[isoidolina-1,9'-xanteno]-3-ona.

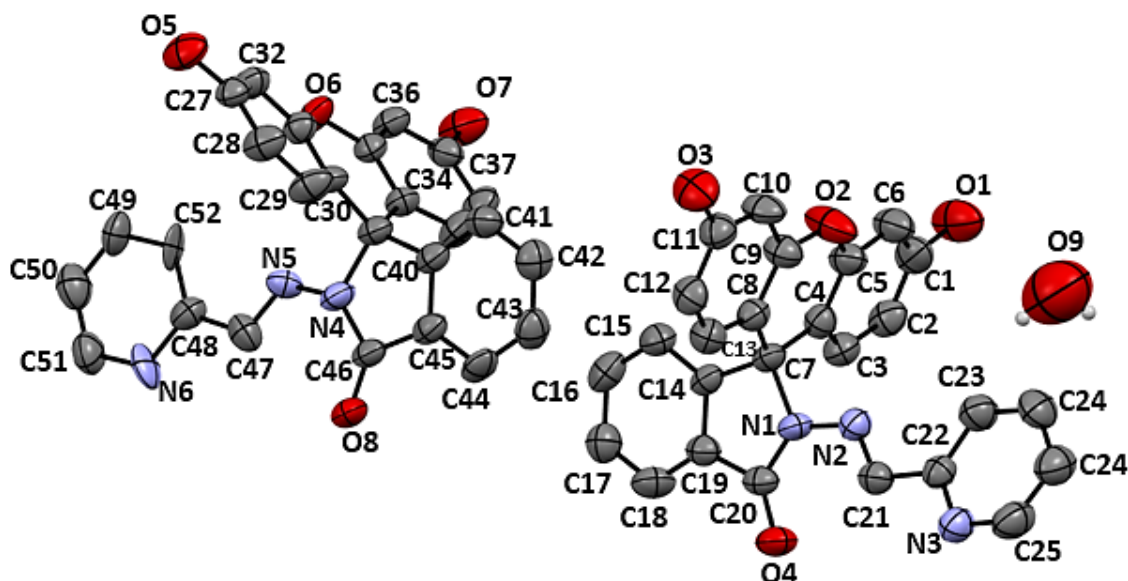


Figura 12. ORTEP del compuesto (E)-3',6'-dihidroxi-2-((pyridina-2-yl metileno) amino) spiro[isoidolina-1,9'-xanteno]-3-ona.

Como se observa en la tabla 2, el compuesto cristaliza en el sistema cristalino triclinico (figura 13), que es la forma menos simétrica en la cual una sustancia puede cristalizar, pues todos sus ángulos y tamaños de aristas son diferentes (ver tabla 1). En este caso los parámetros de celda encontrados son 9.9987 (18) Å 14.262 (2) Å 15.699 (2) Å para a, b y c respectivamente; y de 97.420 (12) ° 97.333(16) ° 108.183(16) ° para sus ángulos α , β , y γ . Además, su celda de Bravais es de tipo primitiva, donde los puntos reticulares se encuentran en los vértices del paralelepípedo (55).

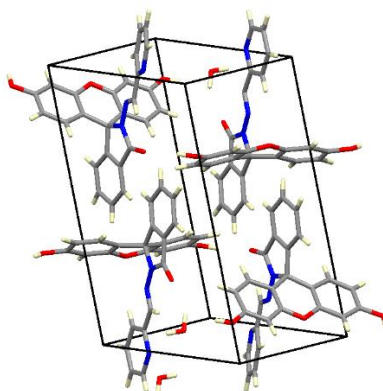


Figura 13. Celda unidad, sistema de cristalización triclinico.

Como resultado de la resolución y el refinamiento estructural se encontró que en la celda unidad hay dos pares de moléculas, los cuales se relacionan por medio de un centro de inversión (Figura 13) (55). Cada par de moléculas corresponde a un dímero que se forma por medio de un enlace de hidrógeno entre el H7...O4 (confórmero I) y el O7 (confórmero II), con una distancia de 2.772 (1) Å y un ángulo de 176.03 (4) ° (figura 14).

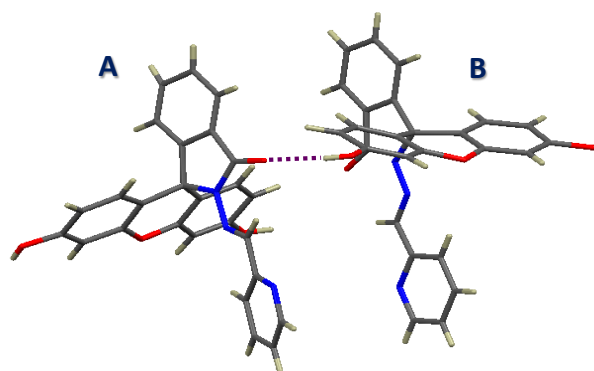


Figura 14. Dímero formado a partir de un enlace de hidrógeno. A) confórmero I, B) confórmero II.

Cada par de moléculas tiene la característica de ser confórmeros, ya que el ángulo formado por los planos que pasan por el anillo A y B, que se representa en la figura 15, es diferente para cada una de ellas, siendo de 5.43° y 13.29°, para el confórmero I y II respectivamente.

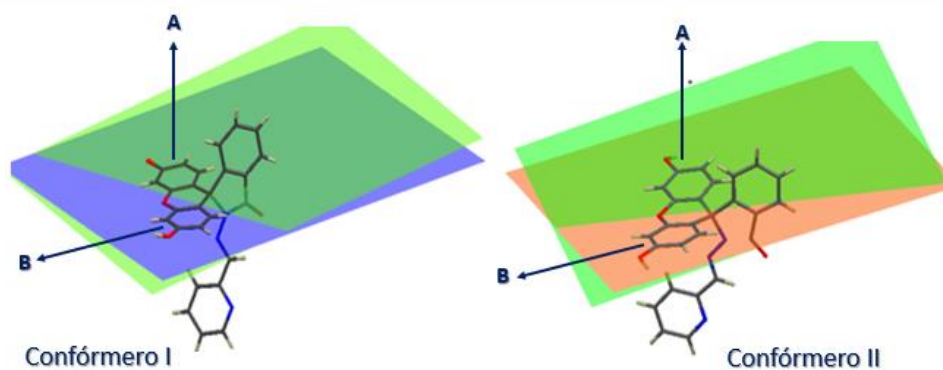
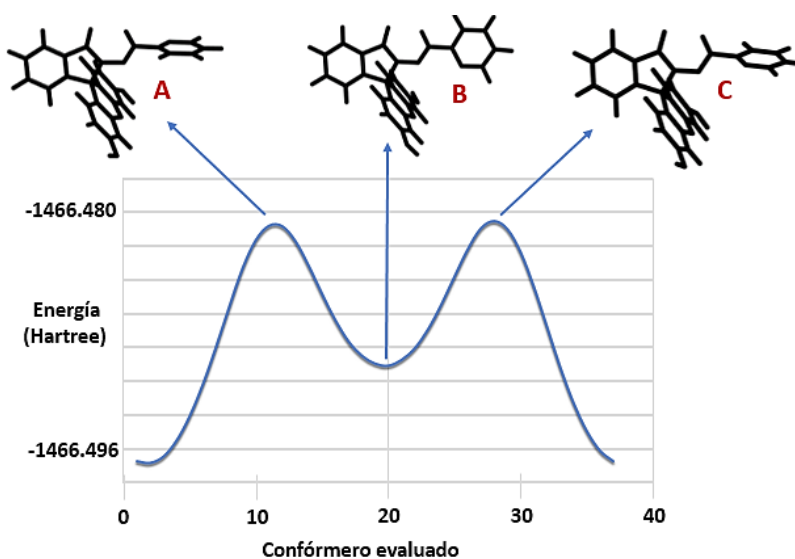


Figura 15. Diferencia estructural de las moléculas de la unidad asimétrica.

Cálculos teóricos

Con el fin de determinar el motivo por el cual se da el desorden posicional y son observados dos conformaciones en el confórmero II, se determinó el perfil de energía potencial relacionado con los diferentes isómeros conformacionales que se generan cuando se rota alrededor de un eje, usando el programa Gaussian. La rotación del anillo piridinico se da a través de los átomos N5, N6, C47 y C48. Como resultado de este modelamiento teórico se encontraron dos máximos de energía potencial que corresponden a la molécula en su estado más inestable (gráfica 3), y un estado de mínima energía, cuya estructura coincide con la determinada a partir del refinamiento de los datos de difracción de rayos X de monocristal.



Gráfica 3. Perfil de energía conformacional de la molécula II.



Al superponer los conformeros, figura 16, se observó que la posición del anillo en las moléculas A y C se encuentra de manera perpendicular con respecto a la posición del anillo en la molécula B. Dichas posiciones generan que los parámetros de torsión, propiedades electrostáticas e interacciones de Van der Waals, sean más energéticos para el conformero A y C confiriéndole mayor inestabilidad a dichas conformaciones moleculares (56).

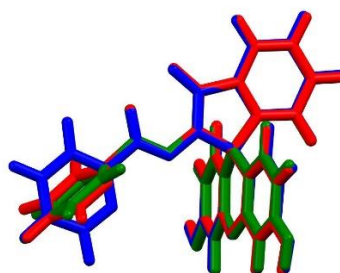


Figura 16. Superposición de los tres conformero encontrados

Validación de la estructura

Al validar (ver anexo 1) los datos obtenidos para la estructura resuelta se observó que los parámetros determinados coinciden con los reportados en la base de datos, sin embargo, se obtuvo una alerta tipo A causada por una interacción corta entre los átomos H9A...H47A, H9B...H47A y el H1...H9B, dichas interacciones no permitidas se pueden explicar a partir del desorden encontrado en la molécula, que corresponde al movimiento de una parte de la estructura, generando que en ciertos momentos la distancia entre dichos átomos sea muy corta.

Análisis supramolecular

Se realizó un análisis de las interacciones que permiten la formación del cristal por medio del software Mercury (43). Se encontró que en la dirección [100] el crecimiento se da por medio de una interacción entre el O3-H3...N3 con una distancia de 2.923 (3) Å y un ángulo de 172.67(2) ° (figura 17).

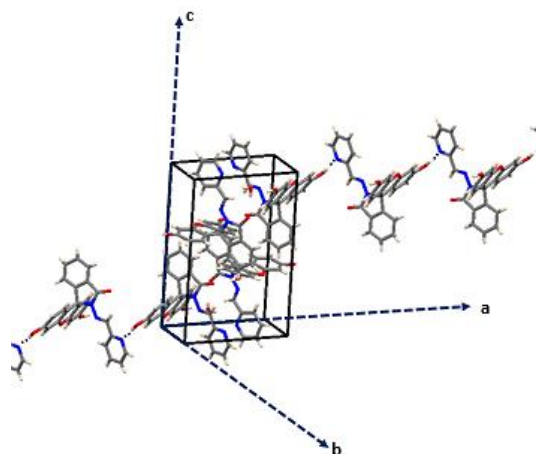


Figura 17. Crecimiento de la molécula en la dirección [100].

En la dirección [001], el cristal crece por medio de una interacción C24-H24...C37 con una distancia de 2.896 (4) Å (figura 18).

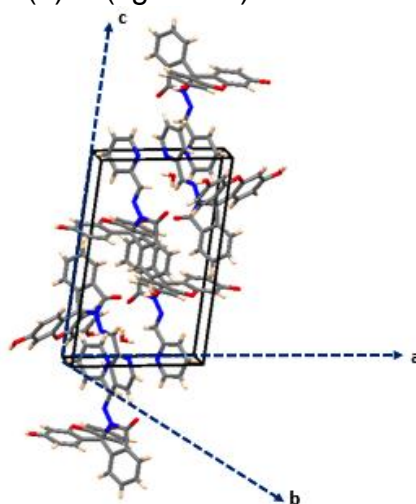


Figura 18. Crecimiento de la molécula en la dirección [001].

Por último, para el eje [010], figura 19, el crecimiento cristalino se da a partir de una interacción tipo C15-H15...O7 de 3.412 (1) Å, con un ángulo de 171.11 (3) °.

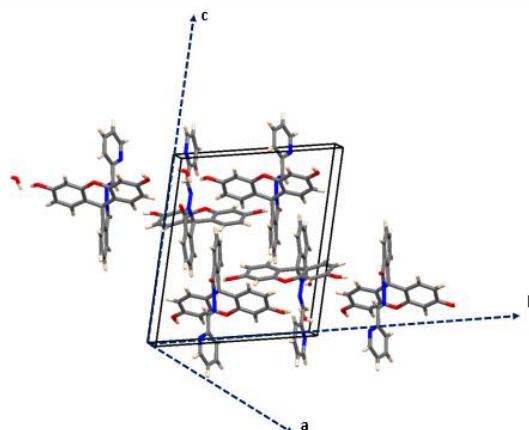
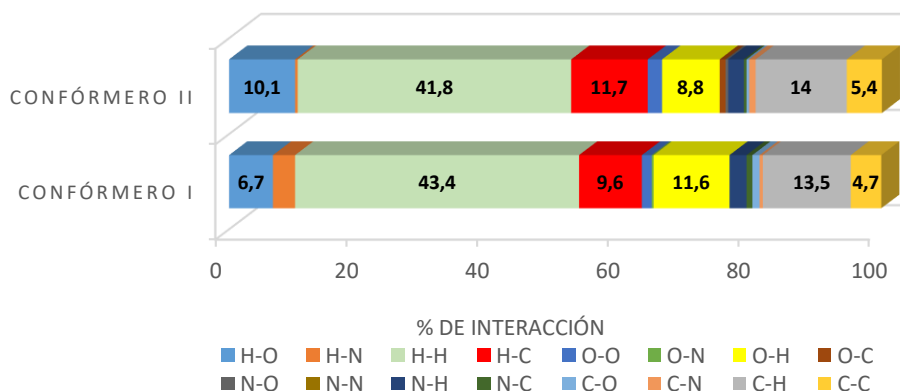


Figura 19. Crecimiento de la molécula en la dirección [010].

Análisis Supramolecular: determinación de las superficies de Hirshfeld

Utilizando el software Crystal Explorer se cuantificaron las interacciones que dan lugar a la formación del empaquetamiento cristalino. Al comparar los resultados obtenidos para cada conformero se encontró (gráfica 4) que los tipos de contactos intra e intermolecular de cada uno son similares (figura 20), pues prevalecen las interacciones tipo H...H que contribuyen a un 43.4% en el conformero I y 41.8% en el conformero II del total de la superficie. A estas interacciones le siguen en orden decreciente de proporción los contactos de tipo C...H, H...C y O...H con valores de 13.5% y 14.0%, 9.6% y 11.7% y, 11.6% y 8.8% para el conformero I y II respectivamente, evidenciando su diferencia a nivel estructural.



Gráfica 4. Interacciones, expresadas como porcentaje, encontradas para los conformeros.



Al contrastar la forma de los diagramas de huella dactilar obtenidos se observan diferencias entre estos, por ejemplo, en las gráficas que representan los contactos O...H, para el confórmero I se nota un pico agudo a valores bajos de d_i , mientras que en el confórmero II el pico es más denso y se encuentra a valores más altos, indicando que las interacciones O...H son más fuertes en el confórmero I que en el confórmero II ya que la distancia entre los átomos involucrados en el contacto es menor. Por lo tanto, los diagramas de huellas dactilares evidencian que cada molécula tiene un comportamiento supramolecular propio, es decir, las moléculas a nivel estructural son diferentes (57).

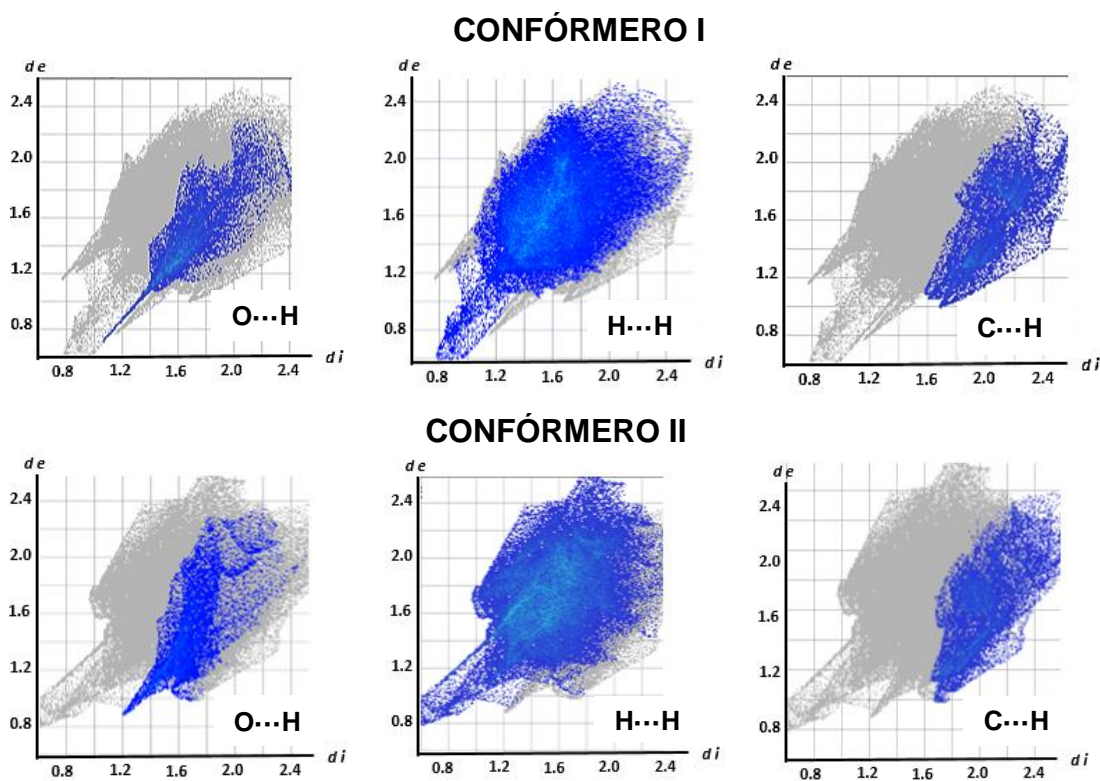


Figura 20. Diagrama de huellas dactilares para el confórmero I (Fila superior) y II (fila inferior).

En la figura 21 se observa el diagrama d_{norm} para la estructura resuelta. Se evidencian 5 puntos principales de contactos cortos que corresponden a



interacciones de hidrógeno. Los detalles de dichas interacciones se reportan en la tabla 3. La fortaleza de los enlaces de hidrógeno está determinada por los tipos de átomos involucrados en la interacción, la distancia H ...aceptor y el ángulo Donor-H ...Aceptor, donde los contactos cuya distancia se encuentra entre 1.5-2.2 Å con un ángulo en el rango 130-180° corresponden a interacciones de fuerza moderada. Las interacciones cuyas distancias y ángulos están en los rangos 2.2-3.2 Å y 90-150° respectivamente son de carácter débil (4). Por lo tanto, las interacciones que se representan en los puntos 1.1, 2 y 4 de la tabla 3, corresponden a contactos de hidrógeno de energía moderada mientras que los puntos 1.2, 3 y 5, son enlaces de hidrógeno de baja energía.

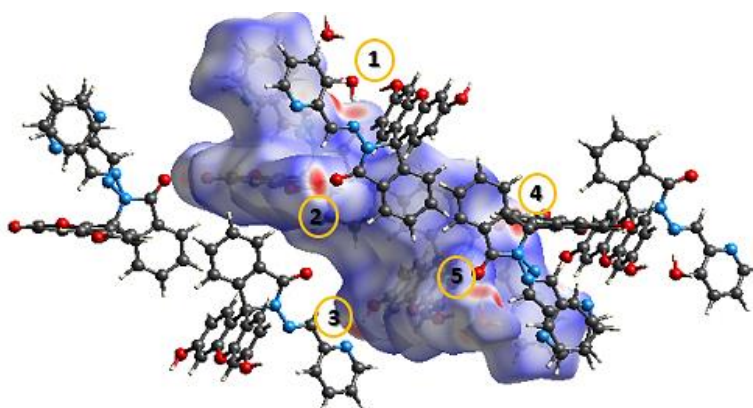


Figura 21. Diagrama dnorm para la estructura resuelta.

Tabla 3. Interacciones de hidrógeno determinadas a partir de d_{norm} .

Punto en la figura 19	Donor-H ...Aceptor	H ...Aceptor Distancia (Å)	Donor-H ...Aceptor Ángulo (°)
1.1	C47A-H47A ...O9	1.949 (0)*	141.79 (3)
1.2	O9-H9A ...O8	2.800 (0)	85.31(1)
2	O7-H7 ...O4	1.953 (0)	176.03 (4)
3	O3-H3 ...3	2.108 (0)	172.67 (2)
4	O7-H7 ...O4	1.953 (0)	176.03(4)
5	O9-H9B ...O9	2.607 (1)	105.12 (1)

*Los valores de 0 para desviaciones estándar se debe a que los hidrógenos son posicionados a distancias fijas.

Por otro lado, la superficie mapeada sobre el índice de forma, se utiliza para identificar grupos aceptores de H (curvatura cóncava roja) y grupos donores de H (curvatura azul) donde dos superficies de Hirshfeld se tocan entre sí (56). Tanto para el dímero del compuesto (E)-3',6'-dihidroxi-2-((pyridina-2-yl metileno) amino) spiro[isoidolina-1,9'-xanteno]-3-ona como para cada uno de sus monómeros, las curvaturas rojas se encuentran alrededor de átomos de nitrógeno, oxígeno y



sistemas aromáticos cuya alta densidad de electrones les brinda propiedades para interactuar como átomos aceptores de hidrógenos; mientras que las curvas de color azul están principalmente rodeando carbonos en ambientes aromáticos proporcionándoles características de donador (figura 22).

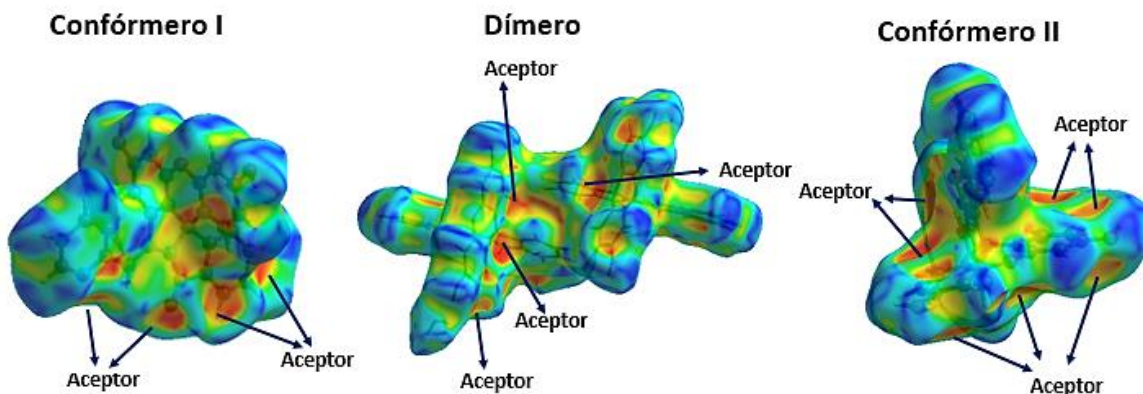
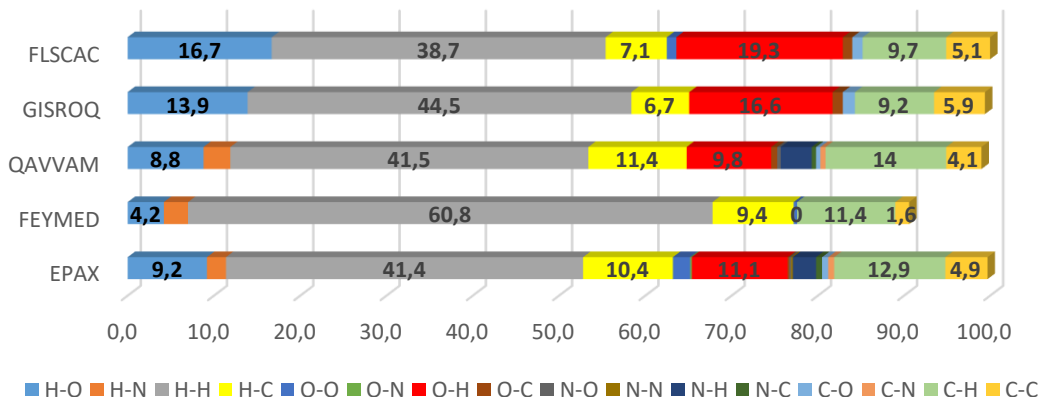


Figura 22. Índice de forma para el compuesto (E)-3',6'-dihidroxi-2-((piridina-2-yl metileno) amino) spiro[isoidolina-1,9'-xanteno]-3-ona y sus monómeros.

Se comparó el diagrama de huella dactilares del compuesto (E)-3',6'-dihidroxi-2-((piridina-2-yl metileno) amino) spiro[isoidolina-1,9'-xanteno]-3-ona (codificado como EPAX para este análisis) con cuatro moléculas estructuralmente similares encontradas al realizar una búsqueda en la base de datos CCDC (57). Los datos cristalográficos de cada molécula se reportan en la tabla 4 y sus estructuras en la figura 23. Como se observa en la gráfica 5, al comparar el dímero del EPAX con las demás estructuras, se observa que, en todas ellas, las principales contribuciones al total de la superficie supramolecular se dan por interacciones tipo H...H las cuales representan aproximadamente un 50 % de la superficie. También son observados contactos tipo O...H, H...O y C...H con valores aproximados de 15 %, 12 % y 11 % respectivamente.



Gráfica 5. Interacciones, expresadas como porcentaje, encontradas para el compuesto de estudio y sistemas cristalinos semejantes.

El perfil de interacciones del compuesto se asemeja más al de la molécula QAVVAM, lo cual es coherente con la gran similitud a nivel estructural de dichos compuestos. QAVVAM es un polimorfo del compuesto de fluoresceína que cristaliza en el grupo espacial monoclinico $P2_1/c$, en su unidad asimétrica tiene dos moléculas de fluoresceína acilhidrazona y una molécula de metanol (58).

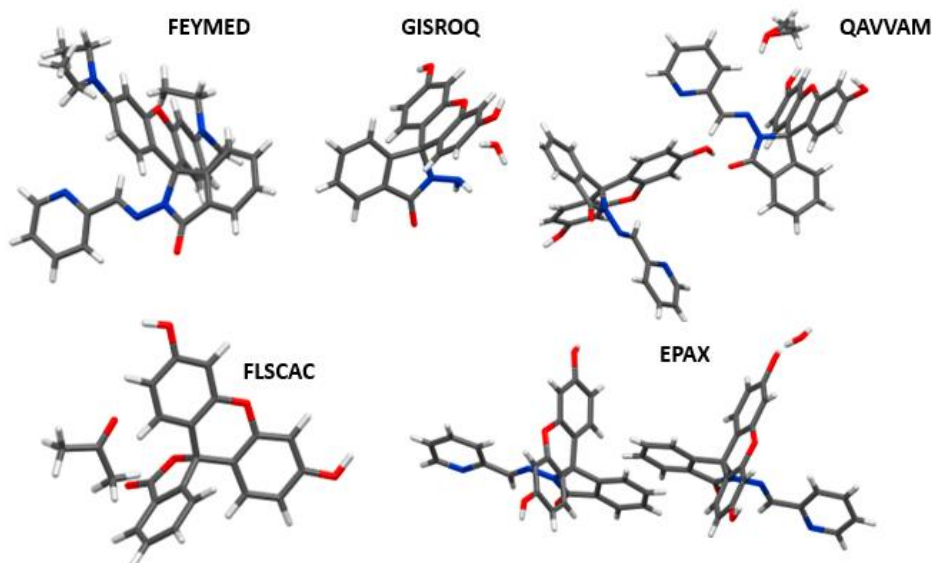


Figura 23. Estructuras de los compuestos reportados en la base de datos CCDC y el compuesto EPAX.



Tabla 4. Datos cristalográficos para las estructuras involucradas en el análisis comparativo.

Parámetro	FEYMED (59)	QAVVAM (60)	GISROQ (61)	FLSCACD (62)
Fórmula Empírica	C ₃₄ H ₃₅ N ₅ O ₂	C ₂₆ H ₁₇ N ₃ O ₄ 0.5(C ₁ H ₄ O ₁)	C ₂₀ H ₁₄ N ₂ O ₄ ,H ₂ O ₁	C ₃₄ H ₃₅ N ₅ O ₂
Temperatura/K	293	293	293	293
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Triclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	P21/c	P21/c	P-1	P21/c
a/Å	9.457 (4)	9.795 (0)	7.852 (0)	9.457 (4)
b/Å	26.104 (14)	26.813 (2)	10.708 (1)	26.104 (14)
c/Å	12.077 (6)	16.815 (1)	11.214 (1)	12.077 (6)
α (°)	90.00	90.00	103.86 (0)	90.00
β (°)	103.45 (1)	100.69 (0)	110.43 (0)	103.45 (1)
γ (°)	90.00	90.00	99.70 (0)	90.00
ρ_{calc} g/cm³	1.250	1.382	1.468	1.250
Índice de correlación	6.83	6.86	5.00	6.83
Final [I>2sigma(I)]				

En la figura 24 se muestran los diagramas de huellas dactilares para las interacciones más significativas del QAVVM, EPAX y FEYMED. Al contrastar la forma de los diagramas obtenidos para el compuesto EPAX con los diagramas de las moléculas reportadas en la tabla 4, se determinó que: la principal diferencia entre el EPAX y el FEYMED se evidencia en las interacciones tipo H...O, pues para el primero se observa un pico agudo alrededor de 0.8 indicando interacciones de hidrógeno fuertes, mientras que, para el segundo, el pico, un poco más denso se encuentra en valores cercano a 1.0, evidenciando interacciones más débiles.

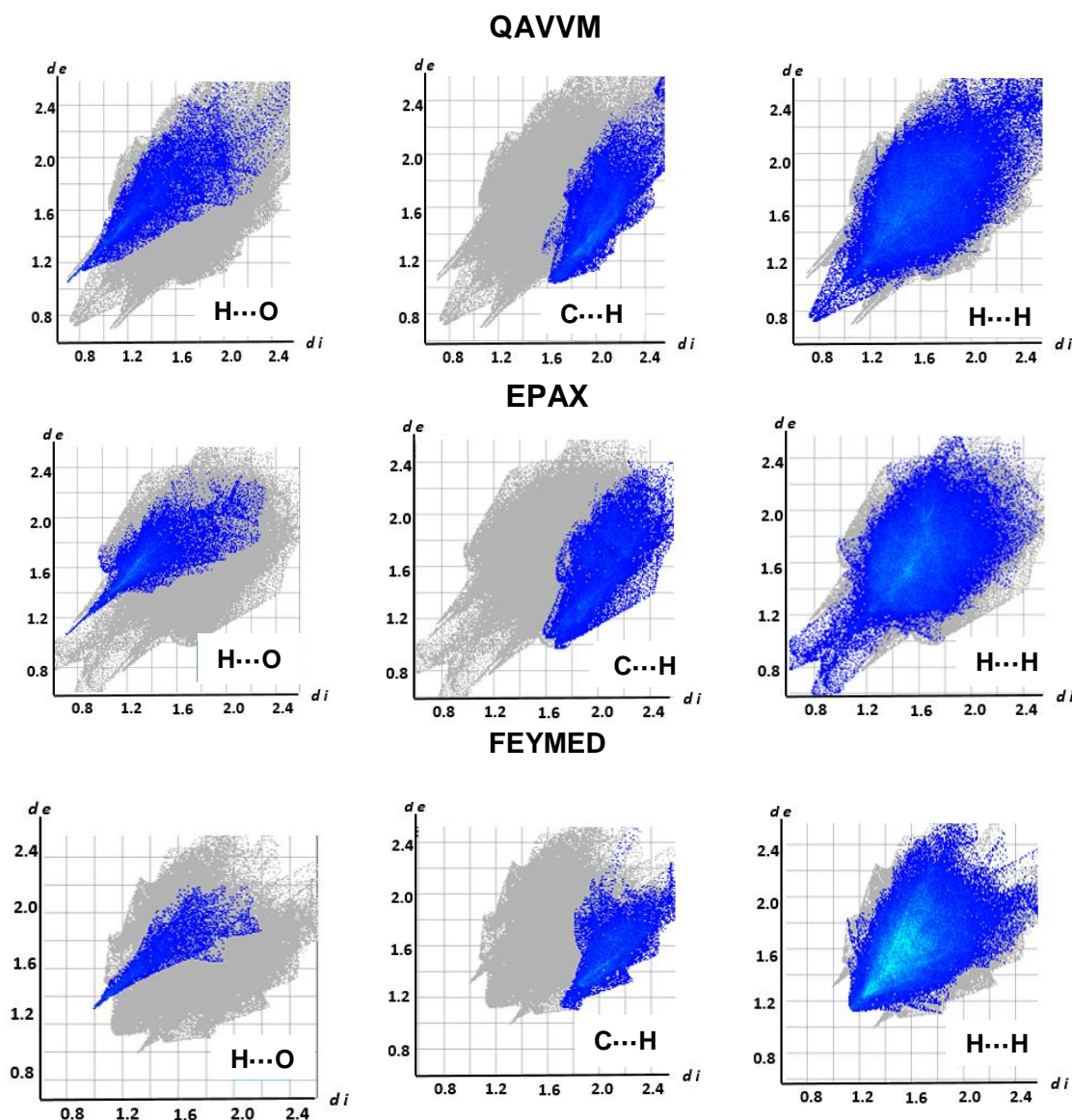


Figura 24. Diagrama de huellas dactilares para las moléculas comparadas: fila 1 QAVVM, fila 2 EPAX, fila 3 FEYMED.

Por otro lado, la forma de huellas dactilares para los compuestos EPAX y QAVVM son las que más se asemejan (figura 23), pues, como se dijo anteriormente, dichas moléculas son polimorfos. Su diferencia supramolecular se evidencia en los diagramas para las interacciones tipo H...O, cuya forma se representa por un pico más agudo en el EPAX, además, los contactos H...H en dicha molécula se



encuentran en una distancia cercana a 0.6 mientras que en QAVVAM se encuentran alrededor de 0.8, es decir, son más fuertes en la primera que en la segunda. Se debe mencionar que el diagrama de las interacciones tipo H...H para el QAVVAM tiene forma puntiaguda mientras que para el EPAX corresponde a dos curvaturas densas en las zonas de d_i y d_e .

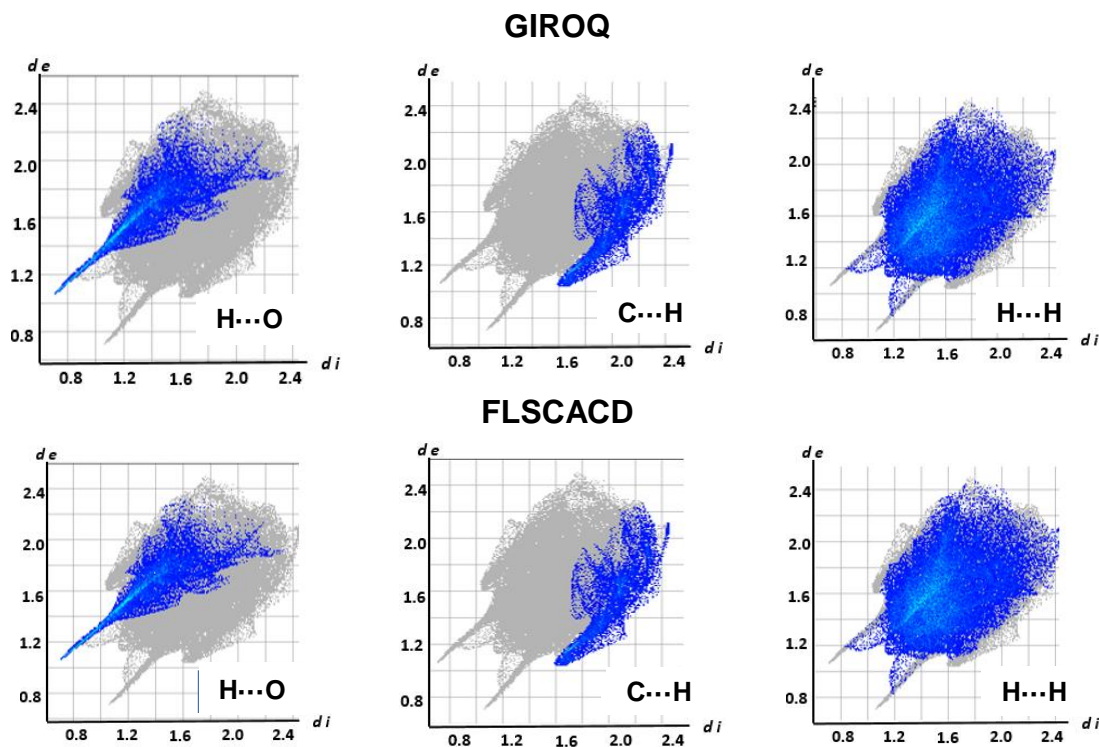


Figura 25. Diagrama de huellas dactilares para las moléculas comparadas: fila 1 GIROQ, fila 2 FLSCACD.

Finalmente, al comparar EPAX con GISROQ y FLSCACD, figura 24 y 25 respectivamente se nota una diferencia principal en las interacciones tipo H...H, pues para las dos últimas se observan picos puntiagudos alrededor de 1.0 y 0.8, mientras que para EPAX se observan dos curvaturas en valores cercanos a 0.6.



Conclusiones

Este proyecto permitió la adquisición de conocimientos básicos en cristalografía y química supramolecular. Además, se obtuvo formación relacionada con el procedimiento experimental de la técnica de difracción de rayos X de monocristal y sus métodos para la resolución y el refinamiento de estructuras cristalinas.

El compuesto cristaliza en el sistema triclinico con parámetros de celda de 9.9987 (18) Å 14.262 (2) Å 15.699 (2) Å para a, b y c respectivamente; y de 97.420(12) ° 97.333(16) ° 108.183(16) ° para sus ángulos α , β , y γ . Su grupo espacial corresponde al P-1.

Se encontró que el crecimiento del cristal en la dirección [100] se da por medio de una interacción de hidrógeno O3-H3...N3, mientras que, en las direcciones [001] y [010], el cristal crece por medio de interacciones más débiles como C24-H24...C37 y C15-H15...O7 respectivamente.

En la celda unidad hay dos pares de moléculas, cada una corresponde a un dímero formado por un enlace de hidrógeno entre el H7...O4 (confórmero I) y el O7 (confórmero II), con una distancia de 2.772 (1) Å y un ángulo de 176.03 (4) °, correspondiente con la unidad asimétrica.

El ángulo formado entre los planos que pasan por los anillos característicos del grupo Xanteno en el compuesto (E)-3',6'-dihidroxi-2-((piridina-2-yl metileno) amino) spiro[isoidolina-1,9'-xanteno]-3-ona, evidenció que las moléculas que forman cada unidad asimétrica son confórmeros, esto se refleja en la diferencia en el ángulo de torsión de la parte heterocíclica del compuesto.

La validación de los datos obtenidos a partir de la estructura resuelta, demostró la correcta descripción que se realizó al sistema cristalino del compuesto evaluado. Además, detectó una alerta tipo A causada por interacciones no permitidas que se deben al desorden presente en el confórmero II del compuesto.

Las gráficas que representan los contactos O...H en las superficies de Hirshfeld para los confórmeros presentes en la unidad asimétrica, evidencian sus diferencias a nivel estructural, pues, para el confórmero I se observó un pico agudo a valores bajos de d_i , mientras que en el confórmero II el pico es más denso y se encuentra a valores más altos, indicando que las interacciones O...H más fuertes para el primero.



Las principales interacciones que se estabilizan la red cristalina del compuesto (E)-3',6'-dihidroxi-2-((pyridina-2-yl metileno) amino) spiro[isoidolina-1,9'-xanteno]-3-ona corresponden a H...H, C...H, O...H, H...C, H...O y C...C con valores de 41.4%, 12.9%, 11.1%, 10.4% y 9.2% respectivamente.

El perfil de energía potencial relacionado con los diferentes isómeros conformacionales del confórmero II, demostró que la estructura molecular resuelta es la más estable y por tanto la más acertada debido a su baja energía en comparación con los demás isómeros estructurales.

Al comparar el (E)-3',6'-dihidroxi-2-((pyridina-2-yl metileno) amino) spiro[isoidolina-1,9'-xanteno]-3-ona con las moléculas encontradas en la base de datos CCDC, se encontró que las formas de los diagramas de huellas dactilares difieren entre sí, particularmente los correspondientes a interacciones tipo H...H y H...O, demostrando que, pese a la gran similitud a nivel estructural, los compuestos a escala supramolecular se comportan de manera diferente.



Bibliografía

1. Cortes HF., Matinez PY., Valencia H. Difracción de rayos X. En: Elizcom, editor. Fundamentos de Cristalografía. Única edición. Armenia: Elizcom S.A.S; **2009**. p. 79-83
2. McKinnon J.J., Spackman MA., Mitchell AS. Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals. *Acta Crystallogr B*. **2004**;60(Pt 6):627-68.
3. Gumus, I., Solmaz, U., Binzet, G., Keskin E, Arslan B, Arslan H. Hirshfeld surface analyses and crystal structures of supramolecular self-assembly thiourea derivatives directed by non-covalent interactions. *J. Mol. Struct.* **2018**; 1157:78-88.
4. Zhuang W-R., Wang Y., Cui P-F., Xing L., Lee J., Kim D., et al. Applications of π - π stacking interactions in the design of drug-delivery systems. *J Controlled Release*. **2019**; 294:311-26.
5. Mahmudov KT., Gurbanov AV., Guseinov FI., Silva MF. Noncovalent interactions in metal complex catalysis. *Coord Chem Rev*. **2019**; 387:32-46.
6. Boraste DR., Chakraborty G., Ray AK., Shankarling GS., Pal H. Supramolecular host-guest interaction of antibiotic drug ciprofloxacin with cucurbituril macrocycle: Modulations in photophysical properties and enhanced photostability. *J Photochem Photobiol Chem*. **2018**; 358:26-37.
7. Gangemi CMA., Puglisi R., Pappalardo A., Sfrassetto GT. Supramolecular complexes for nanomedicine. *Bioorg Med Chem Lett*. **2018**; 28(20):3290-301.
8. Yu H., Liu L., Li X., Zhou R., Yan S., Li C., et al. Fabrication of polylysine based antibacterial coating for catheters by facile electrostatic interaction. *Chem Eng J*. **2019**; 360:1030-41.
9. Steed JW., Atwood JL. Concepts. En: Jean-Francois, editor. *Supramolecular Chemistry*. Second edition. United Kindom: John Wiley & Sons Ltd; **2013**. p. 2-9.
10. Palmer RA., Ladd MF. *Crystal Geometry*. En: Plenum, editor. *Structure Determination by X-ray Crystallography*. Second Edition. New York: Plenum Press; **1985**. p.1-49.
11. Maginn SJ. Crystal engineering: the design of organic solids by G. R. Desiraju. *J Appl Crystallogr*. **1991**;24(3):265-265.
12. Palacios MA., Nishiyabu R., Marquezl M., Pavel A. Supramolecular Chemistry Approach to the Design of a High-Resolution Sensor Array for Multianion Detection in Water. *J Am Chem*. **2007**; 129:7538-7544.
13. Zhang L., Gu FX., Chan JM., Wang AZ., Langer RS., Farokhzad OC. Nanoparticles in Medicine: Therapeutic Applications and Developments. *J Clin Pharmacol Ther*. **2008**;83(5):761-9.



14. Łukarska M., Jankowska A., Gapiński J., Valable S., Anfray C., Ménard B., et al. Encapsulation of fluorescein into nanozeolites L and Y. *J Microporous Mesoporous Mater.* **2018**; 260:70-75.
15. Sivaraman G., Iniya M., Anand T., Kotla NG., Sunnapu O., Singaravadivel S., et al. Chemically diverse small molecule fluorescent chemosensors for copper ion. *J Coord Chem Rev.* **2018**;357:50-104.
16. Villada JD., D'Vries RF., Macías M., Zuluaga F., Chaur MN. Structural characterization of a fluorescein hydrazone molecular switch with application towards logic gates. *New J Chem.* **2018**;42(22):18050-8
17. Tilley RJ. *Crystal Structure. Crystals and Crystal Structures.* First edition. Inglaterra: John Wiley & Sons; **2006.** p. 1-14.
18. Martínez M. *Cristalografía* [Internet]. España: Dept. de Cristalografía y Biol. Estructural; 18 de febrero de **2019** [consultado el 22 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www.xtal.iqfr.csic.es/Cristalografía/>.
19. Smart L.E., Moore EA. *Physical Methods for Characterising Solids* En: Taylor and Francis Group, editor. *Solid state chemistry: An introduction.* Fourth edition. London: CRC Press; **2012.** p. 75-79.
20. Lavina B., Dera P., Downs RT. *Modern X-ray Diffraction Methods in Mineralogy and Geosciences.* *Rev Mineral Geochem.* **2014**;78(1):1-31.
21. Cullity BD. *Propiedades de X-Ray.* En: Morrys Cohen, editor. *Elements of X-ray diffraction.* Second edition. California: Addison-wesley publishing company; **2008.** p.3-19.
22. A. Kelly., G. W. Groves., P. Kidd. *Lattice Geometry.* En: John Wiley & sons, editor. *Crystallography and crystal defects.* Revised edition. United Kindom: Wiley; **2000.** p. 3-39.
23. Escario M. *Organizaciones supramoleculares de compuestos con estructura «tipo banana»: preparación y caracterización* [Tesis Doctoral]. Zaragoza: Universidad de zaragoza; **2013.** p.373.
24. Tomado de Scopus - Analizar resultados de búsqueda [Internet]. [citado 20 de marzo de **2019**].
25. Song B., Kandapal S., Gu J., Zhang K., Reese A., Ying Y., et al. Self-assembly of polycyclic supramolecules using linear metal-organic ligands. *Nat. Commun.* **2018**;9(1):4575.
26. Hermann J., Alfè D., Tkatchenko A. Nanoscale π - π stacked molecules are bound by collective charge fluctuations. *Nat. Commun* **2017**;8:14052.



27. List J., Falgenhauer E., Kopperger E., Pardatscher G., Simmel FC. Long-range movement of large mechanically interlocked DNA nanostructures. *Nat Commun.* **2016**; 7:12414.
28. Davis JT. G-Quartets 40 Years Later: From 5'-GMP to Molecular Biology and Supramolecular Chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**; 43(6):668-98.
29. Cheng F., Wu X-J., Hu Z., Lu X., Ding Z., Shao Y., et al. Two-dimensional tessellation by molecular tiles constructed from halogen-halogen and halogen-metal networks. *Nat. Commun.* **2018**; 9(1):4871.
30. Haag R. Supramolecular Drug-Delivery Systems Based on Polymeric Core-Shell Architectures. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**; 43(3):278-82.
31. Hasenknopf B., Lehn J-M., Kneisel BO., Baum G., Fenske D. Self-Assembly of a Circular Double Helicate. *Angewandte Chemie International Edition in English.* **1996**; 35(16):1838-40.
32. Spackman M., Jayatilaka D. Hirshfeld surface analysis. *CrystEngComm.* **2009**; 11(1):19-32.
33. Gordillo MA., Soto-Monsalve M., Gutiérrez G., D'vries RF., Chaur MN. Theoretical and experimental comparative study of a derivative from 2-pyridinecarboxaldehyde which exhibits configurational dynamics. *J Mol Struct.* **2016**; 1119:286-95.
34. Melo., Carvalho P., Diniz LF., D'Vries RF., Ayala AP., Ellena J. Supramolecular synthesis and thermochemical investigations of pharmaceutical inorganic isoniazid salts. *CrystEngComm.* **2016**; 18(34):6378-88.
35. Soudani S., Jeanneau E., Jelsch C., Lefebvre F., Ben Nasr C. A Hirshfeld surface analysis, crystal structure and physicochemical studies of zwitterionic complex: 1-(2-hydroxyethyl) piperaziniumtrichlorozincate (II). *Inorganic Chemistry Communications.* **2016**; 70:65-70.
36. Bond AD., Boese R., Desiraju GR. What Is a Polymorph? Aspirin as a Case Study. *Advanced Drug Delivery.* **2007**; 166:24-30.
37. Song B., Kandapal S., Gu J., Zhang K., Reese A., Ying Y., et al. Self-assembly of polycyclic supramolecules using linear metal-organic ligands. *Nat Commun.* **2018**; 9(1):4575.
38. Agilent, CrysAlis PRO., Agilent Technologies Ltd., Yarnton., Oxfordshire., England, **2014**.
39. Sheldrick G. *Acta Crystallogr. Sect. A: Found. Crystallogr.*, **2008**; 64:112-122.
40. Sheldrick G. *Acta Crystallogr.* **2015**; 71:3-8.
41. Farrugia., *J. Appl. Crystallogr.* **2012**; 45:849-854.



42. Dolomanov V., Bourhis J., Gildea R., Howard J., Puschmann J. *Appl. Crystallogr.* **2009**;42: 339–341.
43. Spek L., *Acta Crystallogr. Sect. D: Biol. Crystallogr.* **2009**;65: 148–155.
44. Macrae C., Bruno I., Chisholm J., Edgington P., McCabe P., Pidcock E., L. Rodriguez L., Taylor R., Streek J., Wood P. Mercury CSD 2.0 - New Features for the Visualization and Investigation of Crystal Structures. *J. Appl. Cryst.* **2008**; 41:466-470.
45. Turner M., McKinnon J., Wolff S., Grimwood D., Spackman P., Jayatilaka D., Spackman A. *CrystalExplorer17*. University of Western Australia. **2017**
46. Roy, K., Todd M., John. *Gauss View, Version 5*, Semichem, Inc., Shawnee Mission, KS, USA. **2009**.
47. M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, et al., *Gaussian 09, Revision D.01*, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, USA, **2010**.
48. Olex2 O., Dolomanov V., Bourhis L., Gildea J., Howard J., Puschmann H. *Olex2: A complete structure solution, refinement and analysis program.* *J. Appl. Cryst.* **2009**; 42:339-341.
49. Herbst-Irmer R., Spek A., Schneider T., Sawaya M. *Crystal structure refinement.* En: Peter Müller, editor. *Crystal Structure Refinement: A Crystallographer's Guide to SHELXL*. Edición ilustrada y reimpressa. New York: OUP Oxford; **2006**. p. 8-21.
50. Prince E., Boggs P. *International Tables for Crystallography Vol. C*, ch. 8.1; **2006**. p. 678-688.
51. Fugel M., Malte D., et al. Probing the accuracy and precision of Hirshfeld atom refinement with HART interfaced with Olex2. *IUCrJ.* **2018**; 5.1: 32-44
52. Levine IN., Rodríguez AR., Pascual AB., Román JZ. *Química Cuántica*. Quinta edición. Madrid: Pearson education; **2005**. p. 648-650.
53. Mullin JW. *The crystalline state.* En: Elsevier. *Crystallization*. Fourth edition. United Kingdom: Butterworth Heinemann; **2001**. p. 6-26.
54. Parsons S. "Introduction to twinning." *Acta Crystallographic Section D* **2003**; 59.11: 1995-2003.
55. Werner M. *Crystal Structure determination*. Segunda edición. Alemania: Springer-varlag Berlín Heidelberg; **2004**. p.8.
56. Brünger AT., *Free R value: a novel statistical quantity for assessing the accuracy of crystal structures.* *Nature.* **1992**;355(6359):472.



57. Gao, Y.; Wang J., Zhang C., Xu X., Zhang M., Kong L. Experimental Crystal Structure Determination; Cambridge Crystallographic Data Centre CCDC 940012. **2004**.
58. Tan SL., Jotani MM., Tiekink ERT. Utilizing Hirshfeld surface calculations, non-covalent inter-action (NCI) plots and the calculation of inter-action energies in the analysis of mol-ecular packing. Acta Crystallogr Sect E Crystallogr Commun. **2019**;75(3):308-18.
59. Leite A., Silva AMG., Cunha-Silva L., Castro B de., Gameiro P., Rangel M. Discrimination of fluorescence light-up effects induced by pH and metal ion chelation on a spirocyclic derivative of rhodamine B. Dalton Trans. **2013**;42(17):6110-8.
60. Huo F-J., Yin C-X., Yang Y-T., Su J., Chao J-B., Liu D-S. Ultraviolet-Visible Light (UV-Vis) Reversible but Fluorescence-Irreversible Chemosensor for Copper in Water and Its Application in Living Cells. Anal Chem. **2012**;84(5):2219-23.
61. Dong-Xiang W., Gen-Hua W. Acta Crystallogr.Sect.E:Struct.Rep. **2008**; 64:397.
62. Arhangelskis M., Eddleston MD., Reid DG., Day GM., Bučar D-K., Morris AJ., et al. Rationalization of the Color Properties of Fluorescein in the Solid State: A Combined Computational and Experimental Study. Chem – Eur J. **2016**;22(29):10065-73.



ANEXO 1

Resultados Validación de estructura

checkCIF/PLATON report

Structure factors have been supplied for datablock(s) Camila

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF A REVIEW PROCEDURE FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERTISE OF AN EXPERIENCED CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found. CIF dictionary Interpreting this report

Datablock: Camila

Bond precision: C-C = 0.0091 Å Wavelength=0.71073

Cell: a=9.9987 (18) b=14.262 (2) c=15.699 (2)
 alpha=97.420 (12) beta=97.333 (16) gamma=108.183 (16)
 Temperature: 298 K

	Calculated	Reported
Volume	2075.3 (6)	2075.3 (6)
Space group	P -1	P -1
Hall group	-P 1	-P 1
Moiety formula	C26 H17 N3 O4, C20 H12 N2 O4, C3 H3 N, C3 H, H2 O, H	2 (C26 H17 N3 O4), H2 O
Sum formula	C52 H36 N6 O9	C52 H36 N6 O9
Mr	888.87	888.87
Dx, g cm ⁻³	1.423	1.422
Z	2	2
Mu (mm ⁻¹)	0.099	0.099
F000	924.0	924.0
F000'	924.44	
h, k, lmax	12, 18, 20	12, 18, 20
Nref	9160	9145
Tmin, Tmax	0.992, 0.998	0.551, 1.341
Tmin'	0.990	

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.551 Tmax=1.341
 AbsCorr = MULTI-SCAN

Data completeness= 0.998 Theta (max)= 27.101

R(reflections)= 0.1151(4058) wR2(reflections)= 0.3686(9145)

S = 1.022 Npar= 648



The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format
test-name ALERT_alert-type_alert-level.
Click on the hyperlinks for more details of the test.

Alert level A

PLAT415_ALERT_2_A Short Inter D-H..H-X	H0AA ..H9A .	1.83 Ang.
	2-x,1-y,1-z =	2_766 Check
PLAT415_ALERT_2_A Short Inter D-H..H-X	H9A ..H47A .	1.55 Ang.
	2-x,1-y,1-z =	2_766 Check
PLAT415_ALERT_2_A Short Inter D-H..H-X	H9B ..H47A .	1.68 Ang.
	2-x,1-y,1-z =	2_766 Check
PLAT417_ALERT_2_A Short Inter D-H..H-D	H1 ..H9B .	1.78 Ang.
	x,y,z =	1_555 Check

Alert level B

PLAT084_ALERT_3_B High wr2 Value (i.e. > 0.25)	0.37 Report
PLAT245_ALERT_2_B U(iso) H1	Smaller than U(eq) O1	by 0.054 Ang**2
PLAT420_ALERT_2_B D-H Without Acceptor	O5 --H5 .	Please Check

Alert level C

PLAT026_ALERT_3_C Ratio Observed / Unique Reflections (too) Low ..		44% Check
PLAT082_ALERT_2_C High R1 Value	0.12 Report
PLAT214_ALERT_2_C Atom C52A	(Anion/Solvent) ADP max/min Ratio	4.3 oblate
PLAT241_ALERT_2_C High 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of		O2 Check
PLAT245_ALERT_2_C U(iso) H17	Smaller than U(eq) C17	by 0.014 Ang**2
PLAT245_ALERT_2_C U(iso) H38	Smaller than U(eq) C38	by 0.018 Ang**2
PLAT340_ALERT_3_C Low Bond Precision on C-C Bonds	0.00906 Ang.
PLAT350_ALERT_3_C Short C-H (X0.96,N1.08A) C16	- H16 .	0.78 Ang.
PLAT906_ALERT_3_C Large K Value in the Analysis of Variance	30.803 Check
PLAT906_ALERT_3_C Large K Value in the Analysis of Variance	2.028 Check
PLAT906_ALERT_3_C Large K Value in the Analysis of Variance	5.176 Check
PLAT906_ALERT_3_C Large K Value in the Analysis of Variance	2.759 Check
PLAT910_ALERT_3_C Missing # of FCF Reflection(s) Below Theta (Min)	..	10 Note

Alert level G

PLAT007_ALERT_5_G Number of Unrefined Donor-H Atoms	5 Report
PLAT042_ALERT_1_G Calc. and Reported MoietyFormula Strings Differ		Please Check
PLAT072_ALERT_2_G SHELXL First Parameter in WGHT Unusually Large		0.17 Report
PLAT171_ALERT_4_G The CIF-Embedded .res File Contains EADP Records		6 Report
PLAT300_ALERT_4_G Atom Site Occupancy of N5A	Constrained at	0.5 Check
PLAT300_ALERT_4_G Atom Site Occupancy of N5B	Constrained at	0.5 Check
PLAT300_ALERT_4_G Atom Site Occupancy of N6A	Constrained at	0.5 Check
PLAT300_ALERT_4_G Atom Site Occupancy of C49A	Constrained at	0.5 Check
PLAT300_ALERT_4_G Atom Site Occupancy of C50A	Constrained at	0.5 Check
PLAT300_ALERT_4_G Atom Site Occupancy of C51A	Constrained at	0.5 Check
PLAT300_ALERT_4_G Atom Site Occupancy of H49A	Constrained at	0.5 Check
PLAT300_ALERT_4_G Atom Site Occupancy of H50A	Constrained at	0.5 Check
PLAT300_ALERT_4_G Atom Site Occupancy of H51A	Constrained at	0.5 Check
PLAT300_ALERT_4_G Atom Site Occupancy of N6B	Constrained at	0.5 Check
PLAT300_ALERT_4_G Atom Site Occupancy of C49B	Constrained at	0.5 Check
PLAT300_ALERT_4_G Atom Site Occupancy of C50B	Constrained at	0.5 Check
PLAT300_ALERT_4_G Atom Site Occupancy of C51B	Constrained at	0.5 Check
PLAT300_ALERT_4_G Atom Site Occupancy of H49B	Constrained at	0.5 Check
PLAT300_ALERT_4_G Atom Site Occupancy of H50B	Constrained at	0.5 Check
PLAT300_ALERT_4_G Atom Site Occupancy of H51B	Constrained at	0.5 Check
PLAT300_ALERT_4_G Atom Site Occupancy of H47A	Constrained at	0.5 Check
PLAT300_ALERT_4_G Atom Site Occupancy of H47B	Constrained at	0.5 Check



```

PLAT302_ALERT_4_G Anion/Solvent/Minor-Residue Disorder (Resd 2 )      4% Note
PLAT302_ALERT_4_G Anion/Solvent/Minor-Residue Disorder (Resd 3 )     100% Note
PLAT302_ALERT_4_G Anion/Solvent/Minor-Residue Disorder (Resd 4 )     100% Note
PLAT302_ALERT_4_G Anion/Solvent/Minor-Residue Disorder (Resd 5 )     100% Note
PLAT302_ALERT_4_G Anion/Solvent/Minor-Residue Disorder (Resd 6 )     100% Note
PLAT304_ALERT_4_G Non-Integer Number of Atoms in ..... Resd 3       3.50 Check
PLAT304_ALERT_4_G Non-Integer Number of Atoms in ..... Resd 4       3.50 Check
PLAT304_ALERT_4_G Non-Integer Number of Atoms in ..... Resd 5       2.02 Check
PLAT304_ALERT_4_G Non-Integer Number of Atoms in ..... Resd 6       1.98 Check
PLAT304_ALERT_4_G Non-Integer Number of Atoms in ..... Resd 8       0.50 Check
PLAT304_ALERT_4_G Non-Integer Number of Atoms in ..... Resd 9       0.50 Check
PLAT432_ALERT_2_G Short Inter X...Y Contact O8 ..C47A                2.99 Ang.
                                     x,y,z = 1_555 Check
PLAT432_ALERT_2_G Short Inter X...Y Contact O9 ..C47A                2.76 Ang.
                                     2-x,1-y,1-z = 2_766 Check
PLAT432_ALERT_2_G Short Inter X...Y Contact N4 ..C47A                2.26 Ang.
                                     x,y,z = 1_555 Check
PLAT432_ALERT_2_G Short Inter X...Y Contact N4 ..C47B                2.36 Ang.
                                     x,y,z = 1_555 Check
PLAT432_ALERT_2_G Short Inter X...Y Contact C33 ..C47B                3.08 Ang.
                                     x,y,z = 1_555 Check
PLAT432_ALERT_2_G Short Inter X...Y Contact C46 ..C47A                2.97 Ang.
                                     x,y,z = 1_555 Check
PLAT720_ALERT_4_G Number of Unusual/Non-Standard Labels .....        2 Note
PLAT790_ALERT_4_G Centre of Gravity not Within Unit Cell: Resd. #     7 Note
                                     H2 O
PLAT870_ALERT_4_G ALERTS Related to Twinning Effects Suppressed ..    ! Info
PLAT912_ALERT_4_G Missing # of FCF Reflections Above STh/L= 0.600     4 Note
PLAT931_ALERT_5_G CIFcalcFCF Twin Law ( 1 3-1) Est.d BASF            0.19 Check

```

```

4 ALERT level A = Most likely a serious problem - resolve or explain
3 ALERT level B = A potentially serious problem, consider carefully
13 ALERT level C = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
44 ALERT level G = General information/check it is not something unexpected

```

```

1 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
18 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
9 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
34 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
2 ALERT type 5 Informative message, check

```



ANEXO 2

Material suplementario: información de resolución y refinamiento generado por el programa Platon

shelxs_2_sx_tw P -1 R = 0.12: 24 de agosto de 2018

CONTENIDO

Tabla 1 - Coordenadas finales y parámetros de desplazamiento anisotrópicos.

Tabla 2 - Posiciones de los átomos de hidrogeno y desplazamientos isotrópicos.

Tabla 3 - Parámetros de desplazamiento anisotrópico.

Tabla 4 - Distancia de enlace (Å).

Tabla 5 - Ángulos de enlace (Grados).

Tabla 6 - Ángulos de torsión (Grados).

Tabla 7 - Distancia de contactos (Å).

Tabla 8. Enlaces de hidrógeno (Å, grados)



Tabla 1 - Coordenadas finales y parámetros de desplazamiento anisotrópicos.

Átomo	x	y	z	U(eq) [Ang ²]
O1	-0.1543 (6)	-0.8119 (4)	0.1168 (4)	0.098 (3)
O2	0.1091 (5)	-0.4774 (3)	0.1183 (4)	0.088 (2)
O3	0.4397 (5)	-0.1595 (3)	0.1175 (4)	0.0800 (19)
O4	-0.3148 (4)	-0.3241 (3)	0.3192 (3)	0.0595 (16)
N1	-0.1546 (4)	-0.3666 (3)	0.2405 (3)	0.0468 (16)
N2	-0.2150 (5)	-0.3784 (3)	0.1539 (3)	0.0477 (17)
N3	-0.4528 (5)	-0.3002 (4)	0.0188 (3)	0.0589 (19)
C1	-0.1266 (7)	-0.7125 (5)	0.1479 (5)	0.070 (3)
C2	-0.1965 (6)	-0.6828 (4)	0.2123 (4)	0.057 (2)
C3	-0.1615 (6)	-0.5829 (5)	0.2450 (4)	0.056 (2)
C4	-0.0602 (6)	-0.5080 (4)	0.2158 (4)	0.0466 (19)
C5	0.0052 (6)	-0.5410 (4)	0.1521 (4)	0.057 (2)
O5	-0.2718 (4)	-0.0547 (3)	0.3151 (3)	0.0694 (18)
O6	0.0936 (4)	0.2429 (3)	0.2998 (3)	0.0554 (14)
C6	-0.0260 (7)	-0.6429 (5)	0.1190 (5)	0.069 (3)
O7	0.4030 (5)	0.5721 (3)	0.3265 (4)	0.078 (2)
C7	-0.0241 (5)	-0.3980 (4)	0.2537 (4)	0.0449 (19)
O8	0.5596 (4)	0.0595 (3)	0.2647 (3)	0.0583 (16)
C8	0.0929 (6)	-0.3345 (4)	0.2128 (4)	0.047 (2)
C9	0.1546 (7)	-0.3765 (5)	0.1503 (4)	0.057 (2)
C10	0.2710 (6)	-0.3192 (5)	0.1186 (4)	0.062 (3)
C11	0.3222 (6)	-0.2180 (5)	0.1449 (4)	0.059 (2)
C12	0.2581 (6)	-0.1731 (4)	0.2028 (4)	0.055 (2)
C13	0.1459 (6)	-0.2308 (4)	0.2358 (4)	0.056 (2)
C14	0.0070 (5)	-0.3785 (4)	0.3523 (4)	0.0434 (19)
C15	0.1199 (6)	-0.3894 (4)	0.4076 (4)	0.055 (2)
C16	0.1216 (7)	-0.3724 (5)	0.4963 (6)	0.063 (3)
C17	0.0143 (7)	-0.3448 (5)	0.5313 (5)	0.061 (2)
C18	-0.0973 (7)	-0.3334 (5)	0.4748 (5)	0.062 (3)
C19	-0.0980 (6)	-0.3498 (4)	0.3867 (4)	0.0467 (19)
C20	-0.2037 (6)	-0.3438 (4)	0.3151 (4)	0.0464 (19)
C21	-0.3094 (6)	-0.3378 (4)	0.1334 (4)	0.0509 (19)
C22	-0.3668 (6)	-0.3518 (4)	0.0405 (4)	0.0457 (19)
C23	-0.3311 (7)	-0.4136 (5)	-0.0222 (4)	0.062 (3)
C24	-0.3872 (7)	-0.4236 (5)	-0.1091 (4)	0.069 (3)
C25	-0.4776 (7)	-0.3705 (6)	-0.1304 (5)	0.076 (3)
C26	-0.5054 (7)	-0.3106 (6)	-0.0657 (5)	0.075 (3)
N4	0.3750 (4)	0.1214 (4)	0.2863 (3)	0.0499 (16)
*N5A	0.3319 (15)	0.1007 (14)	0.1921 (15)	0.040 (6)
*N5B	0.304 (2)	0.1264 (13)	0.2101 (15)	0.044 (5)
C27	-0.1305 (6)	0.0020 (4)	0.3294 (4)	0.050 (2)
C28	-0.0291 (6)	-0.0374 (4)	0.3665 (5)	0.060 (2)
C29	0.1137 (6)	0.0163 (5)	0.3786 (5)	0.062 (3)
C30	0.1626 (5)	0.1121 (4)	0.3563 (4)	0.047 (2)
C31	0.0604 (6)	0.1495 (4)	0.3224 (4)	0.0448 (19)
C32	-0.0871 (6)	0.0953 (4)	0.3095 (4)	0.051 (2)
C33	0.3189 (5)	0.1674 (4)	0.3599 (4)	0.0461 (19)
C34	0.3431 (5)	0.2766 (4)	0.3567 (4)	0.0455 (19)
C35	0.2327 (5)	0.3079 (4)	0.3247 (4)	0.0430 (17)
C36	0.2526 (6)	0.4063 (4)	0.3158 (4)	0.0500 (19)
C37	0.3875 (6)	0.4764 (4)	0.3391 (4)	0.0511 (19)
C38	0.5006 (6)	0.4489 (5)	0.3741 (4)	0.060 (2)



Tabla 1 - Coordenadas finales y parámetros de desplazamiento anisotrópicos

Átomo	x	y	z	U (eq) [Ang ²]
----	---	---	---	-----
C39	0.4771 (6)	0.3499 (5)	0.3823 (5)	0.063 (2)
C40	0.4167 (5)	0.1555 (4)	0.4371 (4)	0.0466 (19)
C41	0.4177 (6)	0.1819 (5)	0.5247 (4)	0.057 (2)
C42	0.5266 (7)	0.1706 (4)	0.5825 (4)	0.057 (2)
C43	0.6283 (7)	0.1361 (5)	0.5548 (4)	0.059 (2)
C44	0.6273 (6)	0.1067 (4)	0.4678 (4)	0.056 (2)
C45	0.5193 (5)	0.1173 (4)	0.4091 (4)	0.0467 (19)
C46	0.4920 (5)	0.0947 (4)	0.3131 (4)	0.0450 (19)
*N6A	0.2810 (15)	0.0605 (12)	-0.0174 (7)	0.062 (4)
*C49A	0.0561 (19)	0.1362 (18)	-0.0202 (8)	0.066 (5)
*C50A	0.090 (3)	0.100 (3)	-0.0981 (5)	0.070 (3)
*C51A	0.202 (3)	0.062 (2)	-0.0967 (5)	0.066 (3)
*N6B	0.0736 (9)	0.1481 (7)	0.0391 (6)	0.049 (3)
*C1AA	0.0292 (19)	0.1378 (17)	-0.0502 (6)	0.066 (5)
*C50B	0.096 (3)	0.095 (3)	-0.1088 (4)	0.070 (3)
*C51B	0.208 (3)	0.063 (2)	-0.0780 (6)	0.066 (3)
*C47B	0.2276 (14)	0.1306 (9)	0.1603 (8)	0.046 (4)
*C48B	0.1851 (11)	0.1157 (9)	0.0699 (4)	0.050 (4)
*C49B	0.2522 (16)	0.0730 (14)	0.0113 (7)	0.062 (4)
O9	0.5716 (11)	0.0659 (8)	0.0844 (10)	0.195 (6)
*C47A	0.3328 (18)	0.0904 (12)	0.1388 (12)	0.058 (5)
*C48A	0.2472 (10)	0.0971 (8)	0.0605 (5)	0.050 (4)
*C52A	0.1347 (10)	0.1350 (8)	0.0590 (6)	0.049 (3)



Tabla 2. Posiciones de los átomos de hidrogeno y desplazamientos isotrópicos.

Átomo	x	y	z	U(eq) [Ang ²]
H1	-0.242 (6)	-0.844 (4)	0.123 (4)	0.044 (16)
H2	-0.26601	-0.73038	0.23271	0.0680
H3	0.47150	-0.19531	0.08672	0.1200
H3A	-0.20742	-0.56399	0.28876	0.0670
H6	0.02253	-0.66250	0.07710	0.0830
H10	0.31369	-0.34992	0.07958	0.0740
H12	0.29095	-0.10374	0.21964	0.0660
H13	0.10401	-0.19920	0.27483	0.0670
H15	0.19187	-0.40758	0.38525	0.0660
H16	0.174 (9)	-0.373 (7)	0.537 (6)	0.11 (3)
H17	0.026 (6)	-0.327 (4)	0.591 (4)	0.049 (16)
H18	-0.161 (6)	-0.308 (4)	0.493 (4)	0.058 (18)
H21	-0.33993	-0.30121	0.17552	0.0610
H23	-0.26975	-0.44796	-0.00562	0.0750
H24	-0.36498	-0.46470	-0.15203	0.0830
H25	-0.51866	-0.37590	-0.18816	0.0910
H26	-0.56474	-0.27439	-0.08118	0.0890
H5	-0.27977	-0.11418	0.31071	0.1040
H7	0.48608	0.60088	0.32213	0.1160
H28	-0.05895	-0.10007	0.38275	0.0720
H29	0.17998	-0.01107	0.40214	0.0740
H32	-0.15389	0.12315	0.28750	0.0600
H36	0.17543	0.42486	0.29416	0.0600
H38	0.604 (6)	0.500 (4)	0.389 (3)	0.041 (13)
H39	0.553 (6)	0.326 (4)	0.408 (4)	0.054 (16)
H41	0.34871	0.20609	0.54424	0.0670
H42	0.52978	0.18733	0.64215	0.0690
H43	0.70110	0.13214	0.59599	0.0710
H44	0.69559	0.08106	0.44923	0.0670
*H49A	-0.01909	0.16160	-0.02121	0.0790
*H50A	0.03739	0.10045	-0.15114	0.0840
*H51A	0.22506	0.03722	-0.14874	0.0790
*H1AA	-0.04544	0.15954	-0.07079	0.0790
*H50B	0.06651	0.08835	-0.16851	0.0840
*H51B	0.25264	0.03426	-0.11717	0.0790
*H49B	0.32682	0.05134	0.03189	0.0740
*H52A	0.11209	0.15950	0.11113	0.0600
H9A	0.48514	0.06071	0.08679	0.2920
H9B	0.57061	0.00570	0.07418	0.2920
*H47A	0.40435	0.06164	0.13753	0.0690
*H47B	0.18234	0.16141	0.19752	0.0550



Tabla 3 - Parámetros de desplazamiento anisotrópico

Átomo	$U(1,1)$ or U	$U(2,2)$	$U(3,3)$	$U(2,3)$	$U(1,3)$	$U(1,2)$
O1	0.079 (4)	0.051 (3)	0.156 (6)	-0.003 (3)	0.037 (4)	0.012
O2	0.092 (4)	0.051 (3)	0.120 (4)	-0.001 (3)	0.068 (3)	0.011
O3	0.069 (3)	0.069 (3)	0.094 (4)	0.016 (3)	0.036 (3)	0.003
O4	0.051 (2)	0.070 (3)	0.069 (3)	0.012 (2)	0.020 (2)	0.033
N1	0.034 (2)	0.054 (3)	0.057 (3)	0.006 (2)	0.010 (2)	0.022
N2	0.043 (3)	0.059 (3)	0.043 (3)	0.008 (2)	0.006 (2)	0.021
N3	0.051 (3)	0.079 (4)	0.050 (3)	0.010 (3)	0.006 (2)	0.028
C1	0.062 (4)	0.046 (4)	0.094 (6)	-0.006 (3)	0.004 (4)	0.020
C2	0.048 (3)	0.047 (4)	0.075 (5)	0.016 (3)	0.012 (3)	0.011
C3	0.045 (3)	0.063 (4)	0.059 (4)	0.007 (3)	0.010 (3)	0.017
C4	0.045 (3)	0.045 (3)	0.049 (4)	0.009 (3)	0.005 (3)	0.015
C5	0.050 (3)	0.050 (4)	0.072 (5)	0.004 (3)	0.017 (3)	0.019
O5	0.042 (2)	0.061 (3)	0.102 (4)	0.020 (3)	0.019 (2)	0.008
O6	0.036 (2)	0.054 (2)	0.075 (3)	0.018 (2)	-0.0033 (18)	0.0161
C6	0.060 (4)	0.057 (4)	0.087 (5)	-0.002 (3)	0.026 (4)	0.017
O7	0.054 (3)	0.046 (3)	0.136 (5)	0.022 (3)	0.025 (3)	0.015
C7	0.037 (3)	0.053 (3)	0.050 (4)	0.009 (3)	0.007 (2)	0.023
O8	0.038 (2)	0.080 (3)	0.061 (3)	0.004 (2)	0.0057 (18)	0.030
C8	0.041 (3)	0.053 (4)	0.048 (4)	0.011 (3)	0.008 (2)	0.016
C9	0.060 (4)	0.056 (4)	0.060 (4)	0.010 (3)	0.024 (3)	0.021
C10	0.056 (4)	0.058 (4)	0.077 (5)	0.008 (3)	0.037 (3)	0.019
C11	0.049 (3)	0.066 (4)	0.059 (4)	0.012 (3)	0.014 (3)	0.015
C12	0.054 (4)	0.042 (3)	0.063 (4)	0.009 (3)	0.013 (3)	0.005
C13	0.053 (4)	0.058 (4)	0.055 (4)	0.007 (3)	0.010 (3)	0.019
C14	0.035 (3)	0.040 (3)	0.056 (4)	0.011 (2)	0.005 (2)	0.014
C15	0.043 (3)	0.061 (4)	0.062 (4)	0.006 (3)	0.012 (3)	0.019
C16	0.042 (4)	0.068 (4)	0.074 (6)	0.017 (4)	-0.002 (3)	0.014
C17	0.062 (4)	0.067 (4)	0.052 (4)	0.008 (3)	0.005 (3)	0.022
C18	0.058 (4)	0.069 (4)	0.074 (5)	0.016 (3)	0.020 (3)	0.036
C19	0.043 (3)	0.047 (3)	0.052 (4)	0.008 (3)	0.014 (3)	0.016
C20	0.042 (3)	0.048 (3)	0.054 (4)	0.010 (3)	0.017 (3)	0.018
C21	0.050 (3)	0.053 (3)	0.052 (4)	0.008 (3)	0.012 (3)	0.020
C22	0.041 (3)	0.051 (3)	0.045 (4)	0.013 (3)	0.009 (2)	0.013
C23	0.061 (4)	0.071 (4)	0.061 (5)	0.012 (3)	0.009 (3)	0.031
C24	0.076 (5)	0.087 (5)	0.048 (4)	0.008 (3)	0.018 (3)	0.031
C25	0.065 (4)	0.110 (6)	0.058 (5)	0.018 (4)	0.011 (3)	0.037
C26	0.060 (4)	0.109 (6)	0.067 (5)	0.025 (4)	0.010 (3)	0.042
N4	0.034 (2)	0.067 (3)	0.054 (3)	0.011 (2)	0.006 (2)	0.025
N5A	0.019 (6)	0.047 (10)	0.052 (12)	-0.006 (9)	-0.003 (7)	0.017
N5B	0.049 (9)	0.042 (8)	0.050 (11)	0.011 (7)	0.014 (8)	0.026
C27	0.039 (3)	0.062 (4)	0.051 (4)	0.010 (3)	0.013 (2)	0.018
C28	0.048 (3)	0.045 (3)	0.091 (5)	0.021 (3)	0.018 (3)	0.015
C29	0.048 (4)	0.055 (4)	0.092 (5)	0.029 (3)	0.013 (3)	0.025
C30	0.038 (3)	0.056 (4)	0.056 (4)	0.010 (3)	0.013 (2)	0.025
C31	0.042 (3)	0.040 (3)	0.052 (4)	0.008 (2)	0.007 (2)	0.014
C32	0.043 (3)	0.054 (4)	0.059 (4)	0.011 (3)	0.004 (3)	0.024
C33	0.034 (3)	0.050 (3)	0.058 (4)	0.011 (3)	0.010 (2)	0.018
C34	0.039 (3)	0.050 (3)	0.051 (4)	0.008 (3)	0.006 (2)	0.021
C35	0.034 (3)	0.048 (3)	0.046 (3)	0.007 (2)	0.009 (2)	0.012
C36	0.036 (3)	0.049 (3)	0.069 (4)	0.015 (3)	0.010 (3)	0.018
C37	0.048 (3)	0.045 (3)	0.060 (4)	0.002 (3)	0.020 (3)	0.014
C38	0.037 (3)	0.057 (4)	0.076 (5)	0.010 (3)	0.003 (3)	0.007



Tabla 3 - Parámetros de desplazamiento anisotrópico

Átomo	$U(1,1)$ or U	$U(2,2)$	$U(3,3)$	$U(2,3)$	$U(1,3)$	$U(1,2)$
C39	0.038 (3)	0.055 (4)	0.091 (5)	0.018 (3)	-0.002 (3)	0.014
C40	0.032 (3)	0.044 (3)	0.063 (4)	0.012 (3)	0.005 (2)	0.012
C41	0.055 (4)	0.063 (4)	0.059 (4)	0.008 (3)	0.014 (3)	0.030
C42	0.064 (4)	0.056 (4)	0.053 (4)	0.017 (3)	0.007 (3)	0.021
C43	0.061 (4)	0.059 (4)	0.055 (4)	0.010 (3)	-0.007 (3)	0.023
C44	0.041 (3)	0.052 (4)	0.076 (5)	0.011 (3)	-0.005 (3)	0.025
C45	0.033 (3)	0.039 (3)	0.066 (4)	0.009 (3)	0.004 (3)	0.011
C46	0.030 (3)	0.044 (3)	0.063 (4)	0.010 (3)	0.008 (2)	0.015
N6A	0.085 (7)	0.070 (6)	0.019 (8)	-0.002 (7)	0.010 (5)	0.012
C49A	0.057 (8)	0.081 (6)	0.047 (11)	0.003 (9)	-0.017 (8)	0.018
C50A	0.080 (5)	0.074 (5)	0.044 (5)	0.005 (5)	0.008 (4)	0.014
C51A	0.074 (5)	0.076 (5)	0.040 (6)	0.000 (6)	0.002 (5)	0.020
N6B	0.053 (7)	0.060 (5)	0.020 (5)	0.015 (4)	-0.022 (4)	0.006
C1AA	0.057 (8)	0.081 (6)	0.047 (11)	0.003 (9)	-0.017 (8)	0.018
C50B	0.080 (5)	0.074 (5)	0.044 (5)	0.005 (5)	0.008 (4)	0.014
C51B	0.074 (5)	0.076 (5)	0.040 (6)	0.000 (6)	0.002 (5)	0.020
C47B	0.048 (7)	0.064 (8)	0.025 (7)	0.004 (5)	0.010 (5)	0.018
C48B	0.039 (7)	0.059 (6)	0.055 (6)	0.013 (5)	0.003 (5)	0.020
C49B	0.085 (7)	0.070 (6)	0.019 (8)	-0.002 (7)	0.010 (5)	0.012
O9	0.151 (8)	0.184 (9)	0.262 (13)	0.048 (9)	0.036 (8)	0.072
C47A	0.067 (10)	0.051 (8)	0.049 (10)	-0.001 (8)	0.012 (9)	0.015
C48A	0.039 (7)	0.059 (6)	0.055 (6)	0.013 (5)	0.003 (5)	0.020
C52A	0.053 (7)	0.060 (5)	0.020 (5)	0.015 (4)	-0.022 (4)	0.006



Tabla 4 - Distancia de enlace (Å)

O1	-C1	1.366 (9)	C8	-C9	1.391 (9)
O2	-C5	1.364 (8)	C9	-C10	1.389 (10)
O2	-C9	1.370 (8)	C10	-C11	1.359 (10)
O3	-C11	1.368 (8)	C11	-C12	1.379 (9)
O4	-C20	1.235 (8)	C12	-C13	1.374 (8)
N1	-N2	1.382 (7)	C14	-C19	1.385 (8)
N1	-C7	1.505 (7)	C14	-C15	1.395 (8)
N1	-C20	1.366 (8)	C15	-C16	1.379 (11)
O1	-H1	0.88 (6)	C16	-C17	1.402 (11)
N2	-C21	1.281 (8)	C17	-C18	1.399 (11)
N3	-C26	1.335 (9)	C18	-C19	1.371 (10)
O3	-H3	0.8200	C19	-C20	1.472 (9)
N3	-C22	1.335 (8)	C21	-C22	1.462 (9)
C1	-C6	1.346 (10)	C22	-C23	1.391 (9)
C1	-C2	1.395 (10)	C23	-C24	1.379 (9)
C2	-C3	1.368 (9)	C24	-C25	1.385 (11)
C3	-C4	1.395 (9)	C25	-C26	1.355 (11)
C4	-C5	1.374 (9)	C2	-H2	0.9300
C4	-C7	1.515 (8)	C3	-H3A	0.9300
O5	-C27	1.364 (7)	N4	-C33	1.510 (7)
C5	-C6	1.400 (9)	N4	-N5A	1.45 (2)
O6	-C35	1.382 (7)	N4	-N5B	1.33 (2)
O6	-C31	1.374 (7)	N4	-C46	1.373 (7)
O7	-C37	1.368 (7)	O5	-H5	0.8200
C7	-C14	1.511 (9)	C6	-H6	0.9300
C7	-C8	1.511 (8)	O7	-H7	0.8200
C8	-C13	1.387 (8)	C10	-H10	0.9300
O8	-C46	1.237 (7)	C12	-H12	0.9300
C13	-H13	0.9300	C42	-C43	1.355 (10)
C15	-H15	0.9300	C43	-C44	1.374 (9)
C16	-H16	0.78 (10)	C44	-C45	1.386 (8)
C17	-H17	0.92 (6)	C45	-C46	1.471 (9)
C18	-H18	0.88 (6)	N6A	-C51A	1.39 (2)
C21	-H21	0.9300	C28	-H28	0.9300
C23	-H23	0.9300	C29	-H29	0.9300
C24	-H24	0.9300	C32	-H32	0.9300
C25	-H25	0.9300	C36	-H36	0.9300
C26	-H26	0.9300	C38	-H38	1.04 (6)
C27	-C32	1.356 (8)	C39	-H39	0.99 (6)
C27	-C28	1.404 (9)	C41	-H41	0.9300
C28	-C29	1.368 (9)	C42	-H42	0.9300
C29	-C30	1.407 (9)	C43	-H43	0.9300
C30	-C31	1.374 (8)	C44	-H44	0.9300
C30	-C33	1.505 (8)	C49A	-C50A	1.39 (2)
C31	-C32	1.409 (9)	C50A	-C51A	1.39 (5)
C33	-C40	1.519 (8)	N6B	-C1AA	1.390 (13)
C33	-C34	1.508 (8)	C49A	-H49A	0.9300
C34	-C39	1.389 (9)	C50A	-H50A	0.9300
C34	-C35	1.376 (8)	C51A	-H51A	0.9300
C35	-C36	1.383 (8)	C1AA	-C50B	1.39 (3)
C36	-C37	1.375 (8)	C50B	-C51B	1.39 (4)
C37	-C38	1.382 (9)	C1AA	-H1AA	0.9300
C38	-C39	1.383 (10)	C50B	-H50B	0.9300
C40	-C45	1.395 (8)	C51B	-H51B	0.9300
C40	-C41	1.376 (9)	C47B	-C48B	1.397 (14)



Tabla 5 - Ángulos de enlace (Grados)

C5	-O2	-C9	119.5 (6)	C7	-C8	-C13	121.9 (5)
N2	-N1	-C7	113.9 (4)	C9	-C8	-C13	116.0 (6)
N2	-N1	-C20	130.6 (5)	O2	-C9	-C8	122.6 (6)
C7	-N1	-C20	115.0 (5)	C8	-C9	-C10	122.1 (6)
C1	-O1	-H1	107 (4)	O2	-C9	-C10	115.2 (6)
N1	-N2	-C21	119.7 (5)	C9	-C10	-C11	119.7 (6)
C11	-O3	-H3	109.00	O3	-C11	-C10	121.4 (6)
C22	-N3	-C26	117.7 (6)	O3	-C11	-C12	118.9 (6)
O1	-C1	-C6	119.6 (7)	C10	-C11	-C12	119.7 (6)
O1	-C1	-C2	120.6 (6)	C11	-C12	-C13	120.1 (5)
C2	-C1	-C6	119.8 (6)	C8	-C13	-C12	122.2 (6)
C1	-C2	-C3	119.2 (6)	C15	-C14	-C19	120.2 (6)
C2	-C3	-C4	123.1 (6)	C7	-C14	-C15	128.5 (5)
C5	-C4	-C7	122.9 (5)	C7	-C14	-C19	111.3 (5)
C3	-C4	-C7	121.6 (5)	C14	-C15	-C16	118.0 (6)
C3	-C4	-C5	115.5 (5)	C15	-C16	-C17	121.9 (7)
O2	-C5	-C6	114.7 (6)	C16	-C17	-C18	119.2 (7)
O2	-C5	-C4	122.7 (5)	C17	-C18	-C19	118.7 (7)
C4	-C5	-C6	122.6 (6)	C18	-C19	-C20	128.6 (6)
C31	-O6	-C35	118.5 (5)	C14	-C19	-C20	109.4 (5)
C1	-C6	-C5	119.8 (7)	C14	-C19	-C18	122.0 (6)
N1	-C7	-C4	110.9 (5)	O4	-C20	-N1	126.0 (6)
C4	-C7	-C14	112.0 (5)	O4	-C20	-C19	128.7 (6)
C8	-C7	-C14	114.1 (5)	N1	-C20	-C19	105.2 (5)
N1	-C7	-C14	98.8 (4)	N2	-C21	-C22	116.7 (5)
C4	-C7	-C8	110.1 (5)	C21	-C22	-C23	121.9 (6)
N1	-C7	-C8	110.5 (5)	N3	-C22	-C21	116.4 (5)
C7	-C8	-C9	122.1 (5)	N3	-C22	-C23	121.7 (6)
C22	-C23	-C24	119.6 (6)	C16	-C17	-H17	118 (4)
C23	-C24	-C25	117.9 (6)	C18	-C17	-H17	122 (4)
C24	-C25	-C26	119.0 (7)	C17	-C18	-H18	123 (4)
N3	-C26	-C25	124.1 (7)	C19	-C18	-H18	118 (4)
C3	-C2	-H2	120.00	C22	-C21	-H21	122.00
C1	-C2	-H2	120.00	N2	-C21	-H21	122.00
C4	-C3	-H3A	118.00	C24	-C23	-H23	120.00
C2	-C3	-H3A	118.00	C22	-C23	-H23	120.00
N5B	-N4	-C46	136.1 (10)	C23	-C24	-H24	121.00
N5A	-N4	-N5B	24.0 (11)	C25	-C24	-H24	121.00
N5A	-N4	-C33	133.1 (8)	C26	-C25	-H25	120.00
C33	-N4	-C46	114.1 (5)	C24	-C25	-H25	121.00
N5B	-N4	-C33	109.4 (10)	C25	-C26	-H26	118.00
N5A	-N4	-C46	112.8 (8)	N3	-C26	-H26	118.00
C27	-O5	-H5	110.00	O5	-C27	-C32	121.3 (6)
C1	-C6	-H6	120.00	O5	-C27	-C28	118.8 (5)
C5	-C6	-H6	120.00	C28	-C27	-C32	119.9 (6)
C37	-O7	-H7	109.00	C27	-C28	-C29	120.0 (6)
C9	-C10	-H10	120.00	C28	-C29	-C30	121.5 (6)
C11	-C10	-H10	120.00	C31	-C30	-C33	120.6 (5)
C11	-C12	-H12	120.00	C29	-C30	-C31	116.9 (5)
C13	-C12	-H12	120.00	C29	-C30	-C33	122.2 (5)
C8	-C13	-H13	119.00	O6	-C31	-C30	122.8 (5)
C12	-C13	-H13	119.00	O6	-C31	-C32	114.8 (5)
C16	-C15	-H15	121.00	C30	-C31	-C32	122.4 (5)
C14	-C15	-H15	121.00	C27	-C32	-C31	119.2 (6)



Tabla 5 - Ángulos de enlace (Grados)

C15	-C16	-H16	134 (6)	N4	-C33	-C40	99.4 (4)
C17	-C16	-H16	104 (7)	C30	-C33	-C34	110.3 (4)
C30	-C33	-C40	114.1 (5)	O8	-C46	-C45	128.1 (5)
C34	-C33	-C40	111.2 (5)	C27	-C28	-H28	120.00
N4	-C33	-C30	111.3 (5)	C29	-C28	-H28	120.00
N4	-C33	-C34	110.1 (5)	C28	-C29	-H29	119.00
C35	-C34	-C39	116.5 (5)	C30	-C29	-H29	119.00
C33	-C34	-C35	121.0 (5)	C27	-C32	-H32	120.00
C33	-C34	-C39	122.5 (5)	C31	-C32	-H32	120.00
C34	-C35	-C36	122.6 (5)	C35	-C36	-H36	120.00
O6	-C35	-C34	122.1 (5)	C37	-C36	-H36	120.00
O6	-C35	-C36	115.3 (5)	C37	-C38	-H38	121 (3)
C35	-C36	-C37	119.4 (6)	C39	-C38	-H38	120 (3)
C36	-C37	-C38	119.9 (5)	C34	-C39	-H39	115 (3)
O7	-C37	-C36	117.4 (6)	C38	-C39	-H39	123 (3)
O7	-C37	-C38	122.7 (6)	C40	-C41	-H41	122.00
C37	-C38	-C39	119.2 (6)	C42	-C41	-H41	122.00
C34	-C39	-C38	122.3 (6)	C41	-C42	-H42	119.00
C33	-C40	-C45	110.9 (5)	C43	-C42	-H42	119.00
C41	-C40	-C45	120.7 (6)	C42	-C43	-H43	119.00
C33	-C40	-C41	128.3 (5)	C44	-C43	-H43	119.00
C40	-C41	-C42	116.8 (6)	C43	-C44	-H44	122.00
C41	-C42	-C43	122.2 (6)	C45	-C44	-H44	122.00
C42	-C43	-C44	122.1 (6)	C49A	-C50A	-C51A	119.9 (16)
C43	-C44	-C45	116.6 (6)	N6A	-C51A	-C50A	120.2 (14)
C40	-C45	-C46	109.1 (5)	C50A	-C49A	-H49A	120.00
C44	-C45	-C46	129.3 (5)	C49A	-C50A	-H50A	120.00
C40	-C45	-C44	121.6 (6)	C51A	-C50A	-H50A	120.00
N4	-C46	-C45	106.2 (5)	N6A	-C51A	-H51A	119.00
O8	-C46	-N4	125.8 (6)	C50A	-C51A	-H51A	120.00
N6B	-C1AA	-C50B	120.1 (18)	C50B	-C51B	-H51B	120.00
C1AA	-C50B	-C51B	119.9 (10)	C47B	-C48B	-C49B	122.7 (12)
N6B	-C1AA	-H1AA	120.00	C48B	-C49B	-H49B	120.00
C50B	-C1AA	-H1AA	120.00	C47A	-C48A	-C52A	124.4 (10)
C1AA	-C50B	-H50B	120.00	H9A	-O9	-H9B	104.00
C51B	-C50B	-H50B	120.00	C48A	-C52A	-H52A	120.00



Tabla 6 - Ángulos de torsión (Grados)

C9	-O2	-C5	-C4	2.1 (9)
C9	-O2	-C5	-C6	-175.7 (6)
C5	-O2	-C9	-C8	-4.1 (10)
C5	-O2	-C9	-C10	173.3 (6)
C7	-N1	-N2	-C21	-167.2 (5)
C20	-N1	-N2	-C21	22.3 (8)
N2	-N1	-C7	-C4	-60.5 (6)
N2	-N1	-C7	-C8	61.9 (6)
N2	-N1	-C7	-C14	-178.1 (4)
C20	-N1	-C7	-C4	111.5 (5)
C20	-N1	-C7	-C8	-126.1 (5)
C20	-N1	-C7	-C14	-6.1 (6)
N2	-N1	-C20	-O4	-3.6 (9)
N2	-N1	-C20	-C19	175.5 (5)
C7	-N1	-C20	-O4	-173.9 (5)
C7	-N1	-C20	-C19	5.2 (6)
N1	-N2	-C21	-C22	178.9 (5)
C26	-N3	-C22	-C21	179.2 (6)
C26	-N3	-C22	-C23	0.7 (9)
C22	-N3	-C26	-C25	0.4 (11)
O1	-C1	-C2	-C3	176.9 (6)
C6	-C1	-C2	-C3	0.1 (10)
O1	-C1	-C6	-C5	-178.5 (7)
C2	-C1	-C6	-C5	-1.7 (11)
C1	-C2	-C3	-C4	1.3 (10)
C2	-C3	-C4	-C5	-1.0 (9)
C2	-C3	-C4	-C7	-179.9 (6)
C3	-C4	-C5	-O2	-178.3 (6)
C3	-C4	-C5	-C6	-0.7 (9)
C7	-C4	-C5	-O2	0.6 (10)
C7	-C4	-C5	-C6	178.3 (6)
C3	-C4	-C7	-N1	-59.8 (7)
C3	-C4	-C7	-C8	177.6 (6)
C3	-C4	-C7	-C14	49.5 (7)
C5	-C4	-C7	-N1	121.3 (6)
C5	-C4	-C7	-C8	-1.3 (8)
C5	-C4	-C7	-C14	-129.4 (6)
O2	-C5	-C6	-C1	179.8 (7)
C4	-C5	-C6	-C1	2.0 (11)
C31	-O6	-C35	-C34	12.1 (8)
C35	-O6	-C31	-C30	-10.5 (9)
C35	-O6	-C31	-C32	168.5 (5)
C31	-O6	-C35	-C36	-167.4 (5)
N1	-C7	-C8	-C9	-123.5 (6)
C14	-C7	-C8	-C13	-53.3 (8)
N1	-C7	-C14	-C15	-177.7 (5)
N1	-C7	-C14	-C19	4.8 (6)
C4	-C7	-C14	-C15	65.5 (7)
C4	-C7	-C14	-C19	-112.1 (5)
C8	-C7	-C14	-C15	-60.4 (8)
C8	-C7	-C14	-C19	122.0 (5)
C14	-C7	-C8	-C9	126.3 (6)
N1	-C7	-C8	-C13	57.0 (7)
C4	-C7	-C8	-C9	-0.6 (8)
C4	-C7	-C8	-C13	179.8 (6)



Tabla 6 - Ángulos de torsión (Grados)

C7	-C8	-C9	-C10	-173.9 (6)
C13	-C8	-C9	-O2	-177.1 (6)
C13	-C8	-C9	-C10	5.7 (9)
C7	-C8	-C9	-O2	3.4 (10)
C9	-C8	-C13	-C12	-3.6 (9)
C7	-C8	-C13	-C12	176.0 (6)
O2	-C9	-C10	-C11	178.5 (6)
C8	-C9	-C10	-C11	-4.0 (10)
C9	-C10	-C11	-C12	0.0 (10)
C9	-C10	-C11	-O3	177.7 (6)
C10	-C11	-C12	-C13	2.1 (9)
O3	-C11	-C12	-C13	-175.7 (6)
C11	-C12	-C13	-C8	-0.1 (10)
C15	-C14	-C19	-C18	-1.5 (9)
C15	-C14	-C19	-C20	180.0 (5)
C7	-C14	-C19	-C18	176.3 (6)
C7	-C14	-C15	-C16	-176.4 (6)
C19	-C14	-C15	-C16	1.0 (8)
C7	-C14	-C19	-C20	-2.2 (6)
C14	-C15	-C16	-C17	-0.1 (10)
C15	-C16	-C17	-C18	-0.5 (10)
C16	-C17	-C18	-C19	0.1 (10)
C17	-C18	-C19	-C20	179.2 (6)
C17	-C18	-C19	-C14	0.9 (10)
C14	-C19	-C20	-N1	-1.7 (6)
C18	-C19	-C20	-O4	-1.1 (10)
C18	-C19	-C20	-N1	179.9 (6)
C14	-C19	-C20	-O4	177.3 (6)
N2	-C21	-C22	-N3	-172.7 (5)
N2	-C21	-C22	-C23	5.8 (9)
N3	-C22	-C23	-C24	-1.0 (10)
C21	-C22	-C23	-C24	-179.4 (6)
C22	-C23	-C24	-C25	0.2 (10)
C23	-C24	-C25	-C26	0.8 (11)
C24	-C25	-C26	-N3	-1.2 (12)
N5A	-N4	-C33	-C30	56.0 (13)
N5A	-N4	-C33	-C34	-66.6 (12)
N5A	-N4	-C33	-C40	176.6 (11)
N5B	-N4	-C33	-C30	60.9 (10)
N5B	-N4	-C33	-C34	-61.8 (10)
N5B	-N4	-C33	-C40	-178.5 (9)
C46	-N4	-C33	-C30	-125.1 (5)
C46	-N4	-C33	-C34	112.3 (5)
C46	-N4	-C33	-C40	-4.5 (6)
N5A	-N4	-C46	-O8	2.1 (11)
N5A	-N4	-C46	-C45	-178.3 (9)
N5B	-N4	-C46	-O8	-5.1 (16)
N5B	-N4	-C46	-C45	174.4 (13)
C33	-N4	-C46	-O8	-177.0 (5)
C33	-N4	-C46	-C45	2.5 (6)
O5	-C27	-C28	-C29	177.6 (6)
C32	-C27	-C28	-C29	-3.2 (10)
O5	-C27	-C32	-C31	-177.6 (6)
C28	-C27	-C32	-C31	3.2 (9)



Tabla 6 - Ángulos de torsión (Grados)

C27	-C28	-C29	-C30	1.3 (11)
C28	-C29	-C30	-C31	0.4 (10)
C28	-C29	-C30	-C33	-173.2 (6)
C29	-C30	-C31	-O6	178.5 (6)
C29	-C30	-C31	-C32	-0.4 (9)
C33	-C30	-C31	-O6	-7.8 (9)
C33	-C30	-C31	-C32	173.3 (6)
C29	-C30	-C33	-N4	72.8 (7)
C29	-C30	-C33	-C34	-164.7 (6)
C29	-C30	-C33	-C40	-38.8 (8)
C31	-C30	-C33	-N4	-100.6 (6)
C31	-C30	-C33	-C34	21.9 (8)
C31	-C30	-C33	-C40	147.9 (6)
O6	-C31	-C32	-C27	179.6 (5)
C30	-C31	-C32	-C27	-1.4 (9)
N4	-C33	-C34	-C35	102.8 (6)
N4	-C33	-C34	-C39	-74.7 (7)
C30	-C33	-C34	-C35	-20.4 (8)
C30	-C33	-C34	-C39	162.1 (6)
C40	-C33	-C34	-C35	-148.0 (6)
C40	-C33	-C34	-C39	34.5 (8)
N4	-C33	-C40	-C41	-178.7 (6)
N4	-C33	-C40	-C45	4.9 (6)
C30	-C33	-C40	-C41	-60.2 (8)
C30	-C33	-C40	-C45	123.4 (5)
C34	-C33	-C40	-C41	65.3 (8)
C34	-C33	-C40	-C45	-111.1 (5)
C33	-C34	-C35	-O6	4.6 (9)
C33	-C34	-C35	-C36	-176.0 (6)
C39	-C34	-C35	-O6	-177.8 (6)
C39	-C34	-C35	-C36	1.7 (9)
C33	-C34	-C39	-C38	175.8 (6)
C35	-C34	-C39	-C38	-1.8 (10)
O6	-C35	-C36	-C37	179.9 (5)
C34	-C35	-C36	-C37	0.4 (9)
C35	-C36	-C37	-O7	177.9 (6)
C35	-C36	-C37	-C38	-2.4 (9)
O7	-C37	-C38	-C39	-178.0 (6)
C36	-C37	-C38	-C39	2.3 (9)
C37	-C38	-C39	-C34	-0.2 (10)
C33	-C40	-C41	-C42	-174.8 (6)
C45	-C40	-C41	-C42	1.4 (9)
C33	-C40	-C45	-C44	175.2 (5)
C33	-C40	-C45	-C46	-3.9 (6)
C41	-C40	-C45	-C44	-1.5 (9)
C41	-C40	-C45	-C46	179.4 (5)
C40	-C41	-C42	-C43	0.5 (9)
C41	-C42	-C43	-C44	-2.4 (10)
C42	-C43	-C44	-C45	2.2 (9)
C43	-C44	-C45	-C40	-0.3 (8)
C43	-C44	-C45	-C46	178.6 (6)
C40	-C45	-C46	-O8	-179.6 (6)
C40	-C45	-C46	-N4	0.9 (6)
C44	-C45	-C46	-O8	1.4 (10)
C44	-C45	-C46	-N4	-178.1 (6)



Tabla 7 - Distancia de contactos (Å).

O1	.O9_a	2.691 (13)	O9	.N6A	3.11 (2)
O1	.N6B_b	2.889 (11)	O9	.C47A	2.74 (2)
O1	.C49A_c	3.364 (19)	O9	.C48A	3.390 (16)
O1	.C52A_d	3.407 (12)	O9	.C49B	3.29 (2)
O1	.C51A_e	3.42 (3)	O9	.O8	2.860 (16)
O1	.C51B_f	3.41 (3)	O9	.O3	3.210 (12)
O2	.C7	2.935 (8)	O9	.O1_w	2.691 (13)
O3	.O9	3.210 (12)	O9	.N5A	3.23 (2)
O3	.N3_h	2.924 (7)	N1	.C3	3.074 (8)
O4	.N2	2.992 (7)	N1	.C13	3.041 (7)
O4	.O7_i	2.772 (7)	O1	.H6	2.5200
O4	.C21	2.907 (8)	O1	.H49A_c	2.7400
O4	.C18	3.102 (9)	O1	.H2	2.5900
O5	.O8_t	2.798 (6)	N1	.C19	2.256 (8)
O5	.C42_j	3.303 (8)	O1	.H52A_d	2.8300
O6	.C17_v	3.320 (9)	O2	.H23_g	2.8500
O6	.C47B	3.215 (14)	O2	.H6	2.4800
O6	.C33	2.891 (7)	N2	.O4	2.992 (7)
O6	.C1_u	3.296 (9)	O2	.H10	2.4800
O7	.O4_w	2.772 (7)	N2	.C23	2.775 (8)
O7	.C15_u	3.412 (8)	N2	.C8	2.940 (8)
O8	.O5_y	2.798 (6)	N2	.C4	2.936 (8)
O8	.N5B	3.06 (2)	O3	.H12	2.5400
O8	.O9	2.860 (16)	O3	.H10	2.5600
O8	.C47A	2.991 (19)	N3	.O3_k	2.924 (7)
O8	.C32_y	3.374 (8)	N3	.C10_k	3.302 (8)
O8	.N5A	2.678 (19)	N3	.C24	2.776 (8)
O8	.C44	3.113 (8)	N3	.C49B_l	3.37 (2)
O3	.H9B	2.5400	N5B	.C30	2.84 (2)
N3	.C51B_m	3.43 (3)	N5B	.C31	3.26 (2)
O4	.H38_i	2.80 (5)	N5B	.C49B	3.05 (3)
N4	.C47B	2.355 (14)	N5B	.C35	3.27 (2)
O4	.H18	2.90 (6)	N5B	.O8	3.06 (2)
N4	.C39	3.193 (9)	O6	.H17_v	2.59 (6)
N4	.C29	3.203 (8)	O6	.H32	2.5000
O4	.H41_j	2.6700	O6	.H36	2.4800
O4	.H21	2.3100	O6	.H47B	2.2900
O4	.H7_i	1.9500	N6A	.N6B	2.907 (18)
N4	.C47A	2.260 (19)	N6A	.C47B	3.010 (17)
N4	.C31	3.400 (8)	N6A	.O9	3.11 (2)
N4	.C45	2.275 (7)	N6A	.C48B	1.986 (17)
N4	.C35	3.410 (7)	N6A	.C1AA	3.06 (3)
O5	.H42_j	2.9000	N6A	.N5A	3.21 (3)
O5	.H28	2.5600	N6A	.C49A	2.78 (3)
O5	.H32	2.5600	N6A	.C50B	2.41 (3)
O5	.H44_t	2.7900	N6B	.C50A	2.217 (16)
O5	.H51A_q	2.7400	N6B	.C49B	2.41 (2)
N5A	.C34	3.33 (2)	N6B	.N6A	2.907 (18)
N5A	.C48B	2.34 (2)	N6B	.O1_u	2.889 (11)
N5A	.C49B	2.79 (3)	N6B	.C51B	2.78 (3)
N5A	.N6A	3.21 (3)	N6B	.C47B	2.381 (16)
N5A	.O9	3.23 (2)	N6B	.C51A	2.95 (2)
N5A	.O8	2.678 (19)	O7	.H38	2.67 (6)
N5A	.C30	3.27 (2)	O7	.H15_u	2.4900



Tabla 7 - Distancia de contactos (Å).

N5B	.C34	2.83 (2)	O7	.H24_x	2.8800
N5B	.C48B	2.33 (2)	O7	.H36	2.5100
O8	.H12	2.8800	C4	.C1	2.809 (9)
O8	.H9A	2.8000	C4	.C9	2.781 (9)
O8	.H32_y	2.6800	C4	.C15	3.251 (9)
O8	.H47A	2.3800	N4	.H47B	2.4900
O9	.H49B	2.4200	C4	.C19	3.415 (9)
O9	.H47A	1.9500	N4	.H47A	2.4700
O9	.H1_w	1.87 (6)	C4	.C20	3.420 (9)
N1	.H3A	2.9200	C5	.C10	3.590 (9)
C1	.C4	2.809 (9)	C5	.C2	2.736 (8)
C1	.O6_n	3.296 (9)	C5	.C8	2.793 (8)
N1	.H13	2.8500	N5A	.H47B	1.9500
N1	.H21	2.4900	N5A	.H9A	2.5200
C1AA	.C48B_l	3.53 (3)	N5A	.H12	2.9100
C1AA	.C49B	2.78 (3)	N5A	.H49B	2.5100
C1AA	.C48B	2.407 (18)	N5B	.H49B	2.9300
C1AA	.C51A	2.44 (4)	N5B	.H47B	1.4500
C1AA	.N6A	3.06 (3)	N5B	.H47A	1.9400
N2	.H23	2.4900	C6	.C9	3.598 (10)
C2	.C26_o	3.494 (10)	C6	.C3	2.730 (10)
C2	.C5	2.736 (8)	N6A	.H9A	2.4500
C3	.C14	3.019 (9)	N6A	.H51B	1.5300
N3	.H21	2.5800	N6A	.H47A	2.5800
C3	.C6	2.730 (10)	N6B	.H6_u	2.9000
N3	.H3_k	2.1100	N6B	.H50A	2.9300
C3	.N1	3.074 (8)	N6B	.H47B	2.5400
N3	.H10_k	2.5600	C7	.O2	2.935 (8)
C3	.C19	3.580 (9)	C7	.C19	2.391 (9)
C4	.N2	2.936 (8)	C8	.C20	3.524 (9)
C8	.C11	2.803 (9)	C18	.C15	2.814 (10)
C8	.C15	3.252 (9)	C18	.O4	3.102 (9)
C8	.N2	2.940 (8)	C19	.C3	3.580 (9)
C8	.C19	3.517 (9)	C19	.C8	3.517 (9)
C8	.C5	2.793 (8)	C19	.N1	2.256 (8)
C9	.C6	3.598 (10)	C19	.C4	3.415 (9)
C9	.C12	2.731 (9)	C19	.C16	2.740 (10)
C9	.C4	2.781 (9)	C20	.C21	2.935 (9)
C10	.N3_h	3.302 (8)	C20	.C14	2.331 (8)
C10	.C5	3.590 (9)	C20	.C4	3.420 (9)
C10	.C13	2.741 (9)	C20	.C8	3.524 (9)
C11	.C8	2.803 (9)	C21	.C20	2.935 (9)
C12	.C9	2.731 (9)	C21	.C50A_q	3.57 (4)
C13	.C43_p	3.575 (9)	C21	.C50B_m	3.56 (4)
C13	.C10	2.741 (9)	C21	.O4	2.907 (8)
C13	.C14	3.087 (8)	C22	.C25	2.715 (10)
C13	.N1	3.041 (7)	C23	.N2	2.775 (8)
C14	.C17	2.777 (10)	C23	.C26	2.686 (11)
C14	.C20	2.331 (8)	C24	.N3	2.776 (8)
C14	.C3	3.019 (9)	C24	.C37_r	3.591 (9)
C14	.C13	3.087 (8)	C25	.C22	2.715 (10)
C15	.C8	3.252 (9)	C26	.C49B_l	3.46 (2)
C15	.C18	2.814 (10)	C26	.C47A_s	3.495 (19)
C15	.O7_n	3.412 (8)	C26	.C48A_s	3.304 (14)



Tabla 7 - Distancia de contactos (Å).

C15	.C4	3.251 (9)	C26	.C48B_1	3.540 (14)
C16	.C19	2.740 (10)	C26	.C23	2.686 (11)
C17	.O6_j	3.320 (9)	C26	.C2_o	3.494 (10)
C17	.C14	2.777 (10)	C27	.C51A_q	3.571 (10)
C27	.C30	2.806 (8)	C34	.C47B	3.333 (14)
C28	.C31	2.744 (8)	C34	.C45	3.399 (8)
C29	.C32	2.766 (9)	C34	.C46	3.410 (8)
C29	.N4	3.203 (8)	C34	.C41	3.222 (9)
C29	.C41	3.524 (10)	C34	.N5A	3.33 (2)
C29	.C40	3.005 (9)	C34	.C37	2.800 (8)
C30	.C41	3.240 (9)	C35	.C47B	3.355 (14)
C30	.C46	3.522 (8)	C35	.C30	2.786 (8)
C30	.C45	3.532 (8)	C35	.N5B	3.27 (2)
C30	.N5B	2.84 (2)	C35	.N4	3.410 (7)
C30	.C47B	3.252 (14)	C35	.C38	2.743 (9)
C30	.C27	2.806 (8)	C36	.C39	2.743 (9)
C30	.N5A	3.27 (2)	C36	.C31	3.588 (8)
C30	.C35	2.786 (8)	C37	.C24_x	3.591 (9)
C31	.C28	2.744 (8)	C37	.C34	2.800 (8)
C31	.N5B	3.26 (2)	C38	.C35	2.743 (9)
C31	.C34	2.780 (8)	C39	.C41	3.453 (10)
C31	.C36	3.588 (8)	C39	.N4	3.193 (9)
C31	.C47B	3.246 (15)	C39	.C40	2.915 (9)
C31	.N4	3.400 (8)	C39	.C36	2.743 (9)
C32	.O8_t	3.374 (8)	C39	.C45	3.542 (9)
C32	.C29	2.766 (9)	C40	.C43	2.733 (9)
C33	.C45	2.401 (8)	C40	.C39	2.915 (9)
C33	.C47B	3.078 (14)	C40	.C46	2.335 (8)
C33	.O6	2.891 (7)	C40	.C29	3.005 (9)
C33	.C47A	3.537 (19)	C41	.C34	3.222 (9)
C34	.N5B	2.83 (2)	C41	.C44	2.824 (9)
C34	.C31	2.780 (8)	C41	.C29	3.524 (10)
C41	.C30	3.240 (9)	C47A	.N4	2.260 (19)
C41	.C39	3.453 (10)	C47A	.N6B	3.24 (2)
C42	.O5_j	3.303 (8)	C47A	.O9	2.74 (2)
C42	.C45	2.716 (9)	C47B	.N4	2.355 (14)
C43	.C44_p	3.546 (9)	C47B	.O6	3.215 (14)
C43	.C13_z	3.575 (9)	C47B	.N6B	2.381 (16)
C43	.C40	2.733 (9)	C47B	.C49A	3.14 (2)
C44	.O8	3.113 (8)	C47B	.C30	3.252 (14)
C44	.C41	2.824 (9)	C47B	.N6A	3.010 (17)
C44	.C43_p	3.546 (9)	C47B	.C34	3.333 (14)
C45	.C39	3.542 (9)	C47B	.C31	3.246 (15)
C45	.C30	3.532 (8)	C47B	.C35	3.355 (14)
C45	.C34	3.399 (8)	C47B	.C46	3.542 (15)
C45	.N4	2.275 (7)	C47B	.C33	3.078 (14)
C45	.C42	2.716 (9)	C48A	.C50B	2.877 (18)
C46	.C47A	2.968 (19)	C48A	.C49A	2.41 (2)
C46	.C30	3.522 (8)	C48A	.C51A	2.408 (11)
C46	.C47B	3.542 (15)	C48A	.N6B	2.087 (14)
C46	.C34	3.410 (8)	C48A	.N5B	2.30 (2)
C46	.C40	2.335 (8)	C48A	.C50A	2.78 (2)
C47A	.O8	2.991 (19)	C48A	.O9	3.390 (16)
C47A	.C48B	1.87 (2)	C48A	.N5A	2.12 (2)



Tabla 7 - Distancia de contactos (Å).

C47A	.C46	2.968 (19)	C48A	.C1AA_m	3.59 (2)
C47A	.N6A	2.39 (2)	C48A	.C26_x	3.304 (14)
C47A	.C49B	2.01 (2)	C48A	.C1AA	2.86 (2)
C47A	.C51B	3.40 (2)	C48A	.C51B	2.123 (12)
C47A	.C26_x	3.495 (19)	C48B	.N5A	2.34 (2)
C47A	.C33	3.537 (19)	C48B	.C26_x	3.540 (14)
C48B	.C49A	1.90 (2)	C49B	.C50A	2.36 (3)
C48B	.C50A	2.643 (13)	C49B	.N3_x	3.37 (2)
C48B	.N5B	2.33 (2)	C50A	.C21_x	3.57 (4)
C48B	.C49A_q	3.57 (3)	C50B	.C48B_l	3.60 (4)
C48B	.C51A	2.671 (14)	C50B	.C49B	2.41 (3)
C48B	.C1AA	2.407 (18)	C50B	.C48B	2.781 (11)
C48B	.C50B	2.781 (11)	C50B	.N6A	2.41 (3)
C49A	.O1_u	3.364 (19)	C50B	.C21_x	3.56 (4)
C49A	.C48B	1.90 (2)	C51A	.C1AA	2.44 (4)
C49A	.C49B	2.42 (3)	C51A	.N6B	2.95 (2)
C49A	.N6A	2.78 (3)	C51A	.O1_g	3.42 (3)
C49A	.C47B	3.14 (2)	C51A	.C48B	2.671 (14)
C49A	.C51B	2.31 (4)	C51A	.C27_r	3.571 (10)
C49A	.C49B_l	3.59 (3)	C51B	.O1_g	3.41 (3)
C49A	.C48B_l	3.57 (3)	C51B	.N3_x	3.43 (3)
C49B	.O9	3.29 (2)	C51B	.C48B	2.409 (15)
C49B	.C49A	2.42 (3)	C51B	.N6B	2.78 (3)
C49B	.C49A_q	3.59 (3)	C51B	.C49A	2.31 (4)
C49B	.C50B	2.41 (3)	C52A	.O1_u	3.407 (12)
C49B	.N5A	2.79 (3)	C52A	.C49B	1.85 (2)
C49B	.C1AA	2.78 (3)	C52A	.N5A	2.88 (2)
C49B	.C26_x	3.46 (2)	C52A	.C1AA	1.907 (16)
C49B	.N5B	3.05 (3)	C52A	.N5B	2.77 (2)
C52A	.N6A	2.408 (18)	C19	.H3A	3.0300
C52A	.C51A	2.78 (2)	C19	.H38_i	3.09 (6)
C52A	.C50A	2.407 (12)	C20	.H21	2.6700
C52A	.C50B	2.575 (11)	C20	.H18	2.73 (6)
C52A	.C51B	2.55 (2)	C20	.H38_i	2.93 (6)
C52A	.C50A_q	3.58 (4)	C20	.H7_i	2.9700
C1	.H26_o	3.0700	C21	.H23	2.6700
C1AA	.H50A	1.6300	C26	.H10_k	3.0900
C2	.H1	2.41 (6)	C26	.H3_k	2.8000
C2	.H26_o	2.8000	C27	.H51A_q	2.8000
C3	.H25_o	3.0500	C27	.H44_t	3.0600
C4	.H36_n	2.9900	C27	.H50B_m	2.9200
C5	.H36_n	2.8200	C28	.H50B_m	3.0500
C6	.H36_n	3.0400	C28	.H5	2.3900
C6	.H1	3.02 (6)	C30	.H47B	2.6900
C7	.H15	2.8400	C31	.H47B	2.4300
C7	.H3A	2.6700	C32	.H51A_q	2.8500
C7	.H13	2.6800	C32	.H5	3.0100
C10	.H3	2.3800	C33	.H29	2.7000
C12	.H42_p	3.0900	C33	.H39	2.64 (6)
C12	.H43_p	3.0900	C33	.H41	2.8300
C12	.H1AA_m	2.8400	C33	.H47B	2.7100
C12	.H3	3.0400	C34	.H47B	2.7900
C13	.H1AA_m	3.0700	C35	.H47B	2.5700
C13	.H43_p	2.8200	C35	.H18_v	3.04 (6)



Tabla 7 - Distancia de contactos (Å).

C14	.H3A	2.8000	C36	.H7	3.0000
C14	.H13	2.9200	C36	.H15_u	3.0100
C18	.H16	3.01 (10)	C36	.H24_x	3.0500
C37	.H24_x	2.9000	C49B	.H47A	2.3900
C37	.H15_u	3.0300	C49B	.H51B	2.0200
C38	.H25_x	3.0200	C50A	.H1AA	1.8700
C37	.H24_x	2.9000	C49B	.H47A	2.3900
C37	.H15_u	3.0300	C49B	.H51B	2.0200
C38	.H25_x	3.0200	C50A	.H1AA	1.8700
C38	.H7	2.4500	C50A	.H51B	2.1500
C40	.H39	2.52 (6)	C50B	.H49A	2.2100
C40	.H29	2.7100	C50B	.H51A	1.8600
C41	.H39	3.05 (6)	C51A	.H49B	2.2800
C43	.H29_p	3.0700	C51A	.H50B	1.8100
C45	.H39	2.89 (6)	C51B	.H50A	2.1800
C46	.H47A	2.7200	C51B	.H49B	2.0200
C46	.H44	2.8300	C52A	.H49B	2.6100
C46	.H12	2.9700	C52A	.H49A	2.0200
C47A	.H52A	2.6900	C52A	.H47B	2.1200
C47A	.H47B	2.2800	C52A	.H1AA	2.6800
C47A	.H49B	1.6900	H1	.O9_a	1.87 (6)
C47A	.H9A	1.9500	H1	.H2	2.3000
C47B	.H47A	2.3200	H1	.C6	3.02 (6)
C47B	.H49B	2.6400	H1	.H9A_a	2.5900
C48A	.H51B	2.8300	H1	.C2	2.41 (6)
C48A	.H47B	2.4700	H1	.H9B_a	2.3200
C48A	.H47A	2.0900	H1AA	.H50A	1.8500
C48A	.H9A	2.5800	H1AA	.C50A	1.8700
C48B	.H47B	2.0300	H1AA	.H49A	0.7800
C48B	.H49A	2.6400	H1AA	.C12_x	2.8400
C48B	.H47A	2.6800	H1AA	.C13_x	3.0700
C49A	.H50B	2.3600	H1AA	.H50B	2.3200
C49B	.H9A	2.5400	H2	.H1	2.3000
C49B	.H51A	2.4600	H2	.H3A	2.2800
H2	.O1	2.5900	H9A	.H49B	1.6600
H3	.N3_h	2.1100	H9A	.C48A	2.5800
H3	.H10	2.2500	H9A	.H1_w	2.5900
H3	.C12	3.0400	H9B	.O3	2.5400
H3	.C26_h	2.8000	H9B	.H47A	2.3300
H3	.C10	2.3800	H9B	.H1_w	2.3200
H3A	.C14	2.8000	H10	.N3_h	2.5600
H3A	.N1	2.9200	H10	.C26_h	3.0900
H3A	.C7	2.6700	H10	.H3	2.2500
H3A	.H2	2.2800	H10	.O2	2.4800
H3A	.C19	3.0300	H10	.O3	2.5600
H5	.H28	2.2800	H12	.O3	2.5400
H5	.C28	2.3900	H12	.C46	2.9700
H5	.C32	3.0100	H12	.O8	2.8800
H6	.N6B_b	2.9000	H12	.H13	2.2900
H6	.O2	2.4800	H12	.N5A	2.9100
H6	.O1	2.5200	H13	.N1	2.8500
H7	.C36	3.0000	H13	.H12	2.2900
H7	.C38	2.4500	H13	.C14	2.9200
H7	.C20_w	2.9700	H13	.H43_p	2.4800



Tabla 7 - Distancia de contactos (Å).

H7	.O4_w	1.9500	H13	.C7	2.6800
H7	.H38	2.3900	H15	.C37_n	3.0300
H9A	.C49B	2.5400	H15	.H16	2.4100
H9A	.C47A	1.9500	H15	.C36_n	3.0100
H9A	.N6A	2.4500	H15	.O7_n	2.4900
H9A	.O8	2.8000	H15	.C7	2.8400
H9A	.H47A	1.2100	H15	.H36_n	2.5700
H9A	.N5A	2.5200	H16	.H39_p	2.60(11)
H16	.C18	3.01(10)	H26	.C1_o	3.0700
H16	.H15	2.4100	H26	.H25	2.2600
H16	.H17	2.03(11)	H28	.O5	2.5600
H17	.H18	2.37(9)	H28	.H29	2.2900
H17	.O6_j	2.59(6)	H28	.H5	2.2800
H17	.H16	2.03(11)	H29	.C40	2.7100
H18	.C20	2.73(6)	H29	.C43_p	3.0700
H18	.C35_j	3.04(6)	H29	.H28	2.2900
H18	.O4	2.90(6)	H29	.C33	2.7000
H18	.H17	2.37(9)	H29	.H43_p	2.3800
H21	.N3	2.5800	H32	.O8_t	2.6800
H21	.O4	2.3100	H32	.O5	2.5600
H21	.C20	2.6700	H32	.O6	2.5000
H21	.N1	2.4900	H36	.O7	2.5100
H23	.C21	2.6700	H36	.C4_u	2.9900
H23	.N2	2.4900	H36	.O6	2.4800
H23	.O2_g	2.8500	H36	.C5_u	2.8200
H23	.H24	2.3200	H36	.H15_u	2.5700
H24	.C37_r	2.9000	H36	.C6_u	3.0400
H24	.H23	2.3200	H38	.C19_w	3.09(6)
H24	.O7_r	2.8800	H38	.H7	2.3900
H24	.C36_r	3.0500	H38	.C20_w	2.93(6)
H24	.H25	2.3400	H38	.O7	2.67(6)
H25	.C38_r	3.0200	H38	.H39	2.44(8)
H25	.C3_o	3.0500	H38	.O4_w	2.80(5)
H25	.H24	2.3400	H39	.C41	3.05(6)
H25	.H26	2.2600	H39	.H38	2.44(8)
H26	.C2_o	2.8000	H39	.C33	2.64(6)
H39	.C45	2.89(6)	H49B	.O9	2.4200
H39	.H16_z	2.60(11)	H49B	.C51B	2.0200
H39	.C40	2.52(6)	H49B	.N5B	2.9300
H41	.O4_v	2.6700	H49B	.H47A	1.7100
H41	.H42	2.3300	H49B	.N5A	2.5100
H41	.C33	2.8300	H49B	.H51B	2.3200
H42	.C12_z	3.0900	H49B	.C47B	2.6400
H42	.H41	2.3300	H49B	.C51A	2.2800
H42	.H43	2.2600	H50A	.C1AA	1.6300
H42	.O5_j	2.9000	H50A	.H50B	0.4800
H43	.H13_z	2.4800	H50A	.H49A	2.3200
H43	.H44	2.3100	H50A	.N6B	2.9300
H43	.H42	2.2600	H50A	.H51A	2.3200
H43	.H29_p	2.3800	H50A	.C51B	2.1800
H43	.C12_z	3.0900	H50A	.H1AA	1.8500
H43	.C13_z	2.8200	H50B	.H1AA	2.3200
H44	.O5_y	2.7900	H50B	.H51B	2.3200
H44	.H43	2.3100	H50B	.H50A	0.4800



Tabla 7 - Distancia de contactos (Å).

H44	.C27_y	3.0600	H50B	.C27_r	2.9200
H44	.C46	2.8300	H50B	.H51A	1.9500
H47A	.O8	2.3800	H50B	.C49A	2.3600
H47B	.O6	2.2900	H50B	.C51A	1.8100
H49A	.C50B	2.2100	H50B	.C28_r	3.0500
H49A	.O1_u	2.7400	H51A	.C32_r	2.8500
H49A	.H50A	2.3200	H51A	.H50B	1.9500
H49A	.C48B	2.6400	H51A	.H51B	0.5500
H49A	.H1AA	0.7800	H51A	.O5_r	2.7400
H49B	.H9A	1.6600	H51A	.C27_r	2.8000
H51A	.C49B	2.4600	H52A	.C47B	1.5000
H51A	.C50B	1.8600	H52A	.C49A	2.0200
H51A	.H50A	2.3200	H52A	.C49B	2.6600
H51B	.H51A	0.5500	H52A	.C47A	2.6900
H51B	.N6A	1.5300	H52A	.H47B	1.4400
H51B	.C49B	2.0200	H52A	.O1_u	2.8300
H51B	.C50A	2.1500	H52A	.N5A	2.8000
H51B	.H49B	2.3200	H52A	.N5B	2.5100
H51B	.H50B	2.3200	H52A	.C1AA	2.5100
H52A	.H49A	2.3200			



Tabla 8. Enlaces de hidrogeno (Å, grados)

O1	--	H1	..	O9	0.88 (6)	1.87 (6)	2.691 (13)	154 (6)	1_445
O3	--	H3	..	N3	0.8200	2.1100	2.924 (7)	173.00	1_655
O7	--	H7	..	O4	0.8200	1.9500	2.772 (7)	176.00	1_665
O9	--	H9A	..	N5A	0.8500	2.5200	3.23 (2)	141.00	.
O9	--	H9A	..	N6A	0.8500	2.4500	3.11 (2)	135.00	.
O9	--	H9B	..	O3	0.8500	2.5400	3.210 (12)	137.00	.
C10	--	H10	..	N3	0.9300	2.5600	3.302 (8)	137.00	1_655
C15	--	H15	..	O7	0.9300	2.4900	3.412 (8)	171.00	1_545
C17	--	H17	..	O6	0.92 (6)	2.59 (6)	3.320 (9)	137 (5)	2_556
C21	--	H21	..	O4	0.9300	2.3100	2.907 (8)	121.00	.
C49B	--	H49B	..	O9	0.9300	2.4200	3.29 (2)	157.00	.