

# **Euskal Herriko Unibertsitatea/Universidad del País Vasco**

## **Kimika Fakultatea**

### ***Kimikako Gradua***

GRADU AMAIERAKO LANA

Diamina kiralak organokatalisian: Maleimidaren Michael erreakzioaren  
ikerketa konputazionala

**Egilea:** Haritz Perez Furundarena

**Zuzendaria:** Enrique Gomez Bengoa

Donostia, 2019ko ekaina.



## *Eskerrak*

*Lan hau bukatzeko pertsona askok lagundu du prozesuan zehar. Lehenik eta behin lan honen zuzendaria den Enrique Gomez Bengoari eskerrak eman nahi dizkiot, ikerketan zehar nigan izan duen ardura eta pazientziarengatik eta lan honen oinarria den artikulua argitaratzeagatik. Lia Sotorriosi kimika konputazionalaren munduan gidatzeagatik. UPV/EHUko IZO/SGI SGIker zerbitzu konputazionalari beraien laguntzarengatik. Alicanteko R. Chinchilla eta bere taldeari erreakzioaren ikerketa konputazional bat eskatzean gudan izan duten konfiantzagatik. Azkenik eskerrak eman nahiko nizkieke Josu aita, Arantxa ama, Oihan anaia eta Edurneri lan honen prozesuan eta graduan zehar emandako laguntza pertsonalarengatik.*

98540111 14 240401 2020



Universidad del País Vasco Euskal Herriko Unibertsitatea

---

KIMIKA FAKULTATEA  
FACULTAD DE QUÍMICAS



## Laburpena.

Lan honetan laborategian egin diren diamina kiralez organokatalizatutako enamina eta maleimida molekulen arteko Michael adizio erreakzioaren enantioselektibotasuna ikerketa konputazionalen bidez azaldu da. Azterketan katalizatazaileak erreakzioan duen mekanismoan sakondu da, diamina organokatalizatazailearen talde desberdinen eta disolbatzailearen efektua azalduz purutasun enantiomerikoan.

## Abstract.

In this work, Michael addition of enamine and maleimide organocatalyzed by diamine reactions have been explained by a computational study. In the research, the mechanism of the catalyst has been studied in depth, explaining the effect of different groups of the diamine organocatalyst and the solvent.

97801 15 24041 2020



Universidad del País Vasco Euskal Herriko Unibertsitatea

---

KIMIKA FAKULTATEA  
FACULTAD DE QUÍMICAS

# Aurkibidea

1. Sarrera.....	1
1.1 Kimika Organikoaren hastapenak.....	1
1.2 Kiralitatea molekula organikoetan.....	3
1.3 Sintesi asimetrikoa.....	6
1.3.1 Sintesi asimetriko motak.....	7
1.3.2 Metodo katalitikoaren oinarria.....	8
1.3.3 Katalizatzaile motak.....	9
1.4 Enamina bidezko organokatalisi asimetrikoa.....	11
1.4.1 Organokatalisi asimetrikoaren oinarria.....	12
1.4.2 Organokatalisi motak.....	14
1.5 Maleimida bidezko Michael adizio erreakzioa.....	16
1.5.1 Michael adizio erreakzioa.....	18
1.6 Kimika konputazionala.....	21
1.6.1 Kimika konputazionalaren oinarria.....	22
1.6.2 Dentsitatearen funtzioaren teoria.....	24
1.6.3 Kalkulu motak.....	25
2. Aurrekariak.....	28
3. Helburua.....	30
4. Zati esperimentalak.....	31
4.1 Erabilitako metodoak.....	31
4.2 Jarraitutako pausoak.....	41
5. Emaitzak eta eztabaida.....	47
5.1 Erreakzioaren mekanismo orokorra.....	47
5.1.1 Kondentsazio eta hidrolisi erreakzioen mekanismoak.....	48
5.1.2 Michael erreakzioaren mekanismoa.....	57
5.2 Purutasun enantiomerikoa.....	59
5.2.1 Katalizatzailearen R taldearen efektua.....	60
5.2.2 Disolbatzailearen efektua.....	63
5.3 Albo erreakzioak.....	66
6. Ondorioak.....	67
Eranskina.....	I - XLII

97801 15 24041 2020



Universidad del País Vasco Euskal Herriko Unibertsitatea

---

KIMIKA FAKULTATEA  
FACULTAD DE QUÍMICAS

# 1. Sarrera.

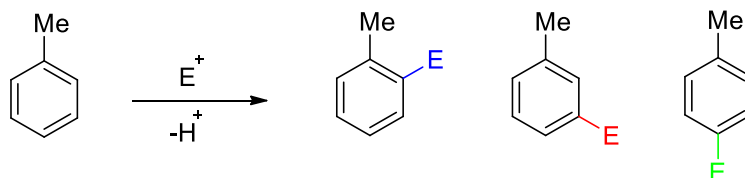
## 1.1 Kimika organikoaren hastapenak.

Gaur egungo kimika organikoaren definizioa karbonozko konposatuen kimika da baina ez du beti esanahi hau izan. Iraganean konposatuak bi taldetan sailkatuta zeuden, izaki bizidunek sortzen zituzten konposatuak organikoak ziren eta lurretik edo harrietatik lortutakoak ez organikoak. Konposatu organikoak sortzeko bizi-indar bat behar zela eta laborategian lortu ezin zirela uste zen arren, 1828. urtean Friedrich Wöhler kimikari alemaniarrek 1.1-1. eskeman azaltzen den urearen sintesia burutu zuen amonio zianatetik eta hipotesi hau faltsutu zuen, hau da, erreaktibo ez organiko batetik produktu organiko bat lortu zuen. Aurkikuntza honen ondorioz kimika organiko sintetikoaren ikerketa bultzatu zen.<sup>1</sup>



**1.1-1. Eskema.** Friedrich Wöhlerrek 1828. urtean egindako sintesiaren deskribapena.

Molekula organikoen sintesirako erreakzioetan kimioselektibitatea eta erregioselektibitatea ikertzen ziren. Adibidez toluenoaren ordezkapen elektrozale aromatikoa orto, meta edo para posizioan emango den ikertzea 1.1-2. eskeman ikusten den bezala. Horretarako molekula bi dimentsioetan marraztearekin nahikoa zen eta molekulen hiru dimentsioetako geometria espaziala ez zen kontuan hartzen, lotura berdinak zituzten atomoak berdinak kontsideratzen ziren.



**1.1-2. Eskema.** Toluenoaren ordezkapen elektrozale aromatikoan hiru aukera daude: Eraztun aromatikoak orto posiziotik (urdinez), meta posiziotik (gorriz) edo para posiziotik (berdez) erasotzea. Selektibitate honi erregioselektibitatea deitzen zaio.

<sup>1</sup>Química orgánica; Wade, L. G., Pedrero, Á. M. M., García, C. B., Pearson Educación: Madrid, 2004.

1848. Urtean Louis Pasteur kimikariak azido tartarikoaren kristalizazioan bi kristal desberdin aurkitu zituen, kristalak gainjarri ezin ziren bi ispilu irudi ziren. Gainera kristal bakoitzaren aktibitate optikoaren absolutua berdina zela baina balioek aurkako zeinua zutela ikusi zuen.<sup>2,3,4</sup> Hau ezin zen bi dimentsioetan marraztutako molekula batekin azaldu. Bi hamarkada ondoren van't Hof,<sup>5</sup> eta LeBel<sup>6</sup> kimikariek bananduta lan eginda bi molekulen aktibitate optikoa karbonoaren egitura tetraedrikoarekin erlazionatu zuten. Molekula kimikoak aipatzean formula molekularra eta atomoen loturak kontuan hartzeaz gainera egitura espazialaren garrantzia nabarmendu zuten.

Hasieran, molekula enantiomeroak desberdinak kontsideratzen ziren arren gorputzean efektu berdinak zituztela uste zen. Ezjakintasun honegatik historian zehar hainbat ezbehar gertatu dira medikamentuak disoluzio errazemiko bat bezala saldu direlako enantiomeroen efektu desberdinak ezagutu gabe.

Adibidez berrogeita hamargarren hamarkadan Grünenthal GmbH enpresa farmazeutikoak efektu lasaigarria zuen botika merkatuan jarri zuen baina bere enantiomeroak efektu teratogenikoa zuen, hau da, enbrioian malformazioak eragiten zituen.<sup>7</sup> Botika nahaste errazemiko bezala saltzen zenez Europa eta Afrikan ume asko malformazioekin jaio ziren. 1.1-1. Irudian ikusi daiteke botika honen printzipio aktiboaren egitura. Gaur egun jakina da gorputzak enantiomero bat bestean bilakatzen duela, beraz botika enantiopurua izateak ez luke ezer konponduko.<sup>8</sup>

Molekula enantiomeroek duten efektu desberdina ez da bakarrik talidomidan gertatzen, adibidez S-limoneno molekulak laranja usaina duen bitartean R-limoneno molekulak pinu edo limoi usaina du.<sup>9</sup> 1.1-1. Irudian ezaugarri desberdinak dituzten molekulak ikusi daitezke.

---

<sup>2</sup> Pasteur, Vallery-Radot, M., Librairie Académique Perrin: Paris, **1994**

<sup>3</sup> Pasteur, L. *Ann. Chim. Phys.*, **1848**, *24*, 442-459.

<sup>4</sup> Flack, H. D. *Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography*, **2009**, *65*, 371-389.

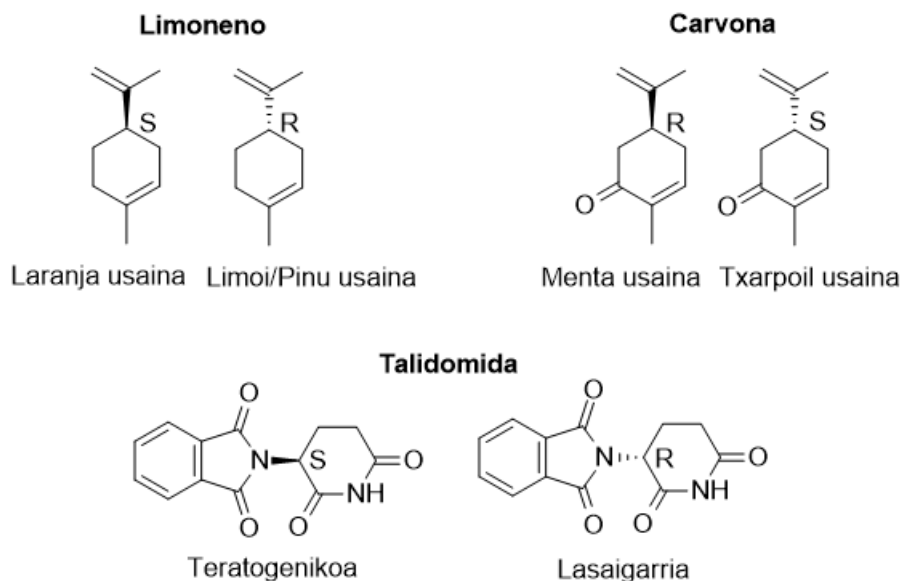
<sup>5</sup> Van't Hoff, J. H. *Arch Neerland Sci Exact Natur*, **1874**, *9*, 445-454.

<sup>6</sup> Le Bel, J. A. *Bull. Soc. Chim*, **1874**, *22*, 337-347.

<sup>7</sup> McBride, W. G. *Lancet*, **1961**, *2*, 291-293.

<sup>8</sup> Teo, S. K.; Colburn, W. A.; Tracewell, W. G.; Kook, K. A.; Stirling, D. I.; Jaworsky, M. S.; Scheffler, M. A.; Thomas, S. D.; Laskin, O. L. *Clinical pharmacokinetics*, **2004**, *43*, 311-327.

<sup>9</sup> Danon, B.; Van Der Gryp, P.; Schwarz, C. E.; Görgens, J. F. *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, **2015**, *112*, 1-13.



**1.1-1. Irudia.** Pertsonengan enantiomeroek eduki ditzaketen ezaugarri desberdin batzuen adibidea, biomolekula kiralen aurrean aktibitate desberdinak dituztelako.

Enantiomeroen jokaera desberdin hau dela-eta sintesi organikoaren helburua ez da bakarrik lotura kimikoak erregioselektiboki sortu edo puskatzea, baita erreazioan produktuaren geometria menperatzea ere. Estereokimika molekulen ezaugarri garrantzitsua da, horregatik da gaur egun sintesi asimetrikoa hain garrantzitsua.

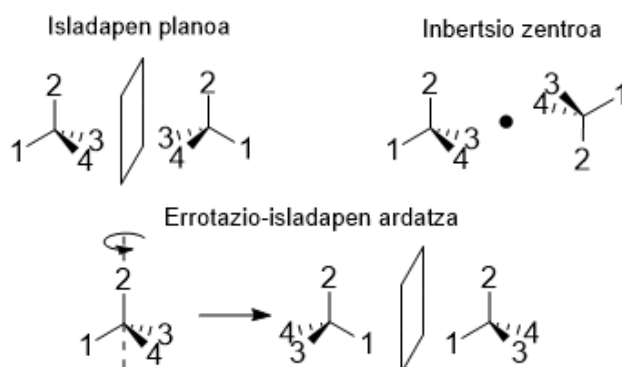
## 1.2 Kiralitatea molekula organikoetan.

Sintesi asimetrikoa zer den jakiteko molekula kirala zer den eta hauen kiraltate elementuak ezagutzen ondo ikasi behar da. Aurreko atalean aipatu bezala van't Hoff eta LeBel kimikariek molekula kiralen oinarria karbono tetraedrikoan zegoela aipatu zuten. Karbono asimetrikoak, hots, lau ordezkatzaila desberdin dituen karbonoa kiraltatearen jatorri kontsideratu zuten baina ondoren ikusi da hau ez dela zuzena. IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) erakundeak molekula kirala bat honela deskribatzen du:<sup>10</sup>

*"The geometric property of a rigid object (or spatial arrangement of points or atoms) of being nonsuperposable on its mirror image; such an object has no symmetry elements of the second kind (a mirror plane,  $\sigma=S_1$ , a centre of inversion,  $i=S_2$ , a rotation-reflection axis,  $S_{2n}$ ). If the object is superposable on its mirror image the object is described as being achiral."*

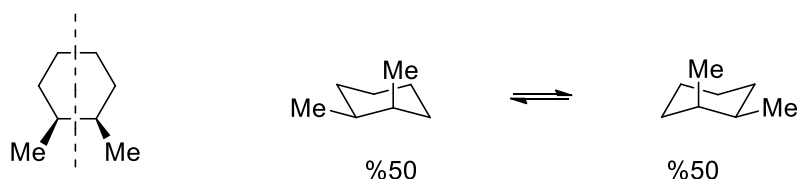
<sup>10</sup> Moss, G. P. *Pure & App. Chem.*, **1996**, 68, 2193-2222.

Molekula batek simetria eragiketa bat duela esaten denean eragiketa hori burutu eta molekula berbera lortzen da. IUPARek dio molekula kiralek ez dutela isladapen planorik, inbertsio zentrorik edo errotazio-isladapen ardatzik, beraz eragiketa hauek burututa molekula desberdina lortzen bada molekula kirala dela esaten da. Simetria eragiketa hauek aplikatzeko modua 1.2-1. irudian adierazten da molekula bat kirala den edo ez determinatzeko.



**1.2-1. Irudia.** Molekula kirala batek izan ezin dituen simetria eragiketak. R/S nomenklaturaren arabera lehentasun handiena 1 ordezkatzailerak duela kontsideratzen badugu hasierako molekula S da eta eragiketak egin ondoren R. Beraz hasierako molekula kirala da.

Batzuetan eragiketa hauek burutzeko molekulak oso handiak eta konplexuak izan daitezkeenez, molekulak simetria plano bat duten ikusten da molekula kirala den jakiteko. Horrela simetria planorik ez duten molekulak kiralak dira 1.2-2. irudian azaltzen den antzera. Ezkerreko irudiak bi dimentsioetan marraztuz simetria plano duen arren hiru dimentsioetan duen konformazioa aztertuz ez du simetria planorik. Hala ere giro tenperaturan bi aulki konformazioak orekan daude beraien artean eta enantiomeroak direnez energia bera dute eta bakoitza %50eko proportzioan egongo da argi polarizatuaren desbideratze edo desplazamendu angelua ezeztatuz. Normalean bi konformazioak orekan dauden arren kasu batzuetan bi konformazioak elkar-trukatzeak aktibazio energia handiegia izan daiteke eta bi konformazioak kontuan eduki beharko dira estereokimika aztertzean.<sup>11</sup>



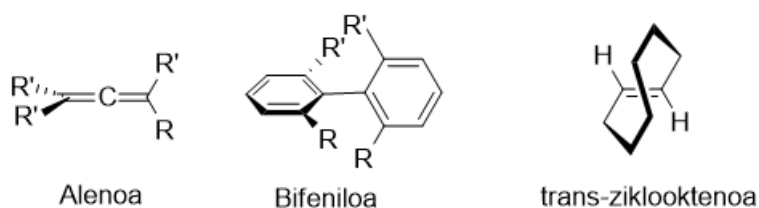
**1.2-2. Irudia.** 1,2-dimetilziklohexanoa bi dimentsioetan eta hiru dimentsioetan.

<sup>11</sup> *Organic chemistry: structure, mechanism, and synthesis*. Ouellette, R. J.; Rawn, J. D. Elsevier, 2014.



Orain arte aipatutako molekula kiral guztiak karbono asimetrikoak dituzte eta oso ohikoa da jendeak kiralitatea karbono asimetrikoarekin argudiatzea baina ez da argudio zuzena.

Karbono asimetrikoa edukitzeak ez du zertan molekula kirala dela esan nahi. Karbono asimetrikoa duen molekula akiralari "meso" forma deitzen zaio akirala izan arren karbono asimetrikoak dituelako. Bestalde molekula kiraleko karbono asimetrikoak kiralitate zentroak dira ere. Termino hauek beraien artean desberdinak dira eta ez dira zentro estereogenikoekin (zentro baten ordezkatzailen elkar trukaketa egitean lortutako produktua isomeroa denean) nahastu behar, batzuetan kointziditzen duten arren.<sup>12</sup> Aipatutako molekula kiralen asimetria elementua kiralitate zentroa den arren ez dituzte zertan kiralitate zentroak eduki behar molekula kiralak izateko. Hau gertatzen da adibidez aleno, espirano edo beste molekula batzuekin, beste asimetria elementuak daude, 1.2-3. irudian ikusi daitekeen bezala.

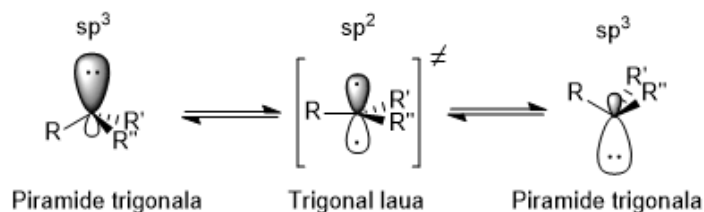


**1.2-3. Irudia.** Zentro asimetrikorik ez duten molekula kiral batzuk.

Kimika organikoan kontuan eduki behar da karbonoaz gainera kiralitatearen jatorri izan daitezkeen beste elementu batzuk egon daitezkeela. Dagoeneko aipatu da karbono asimetrikoek molekularen geometrian eragin dezaketen konplexutasuna baina lau lotura desberdin elementu gehiagok eduki ditzakete, adibidez silizioak. Elektroio pare ez lotzaileek ere molekularen geometrian garrantzia izan dezakete. Hau da adibidez sufre edo fosforoan gertatzen dena. Nitrogenoa ere zentro asimetrikoa izan liteke  $sp^3$  hibridazioan, elektroio ez lotzaileak dituelako, baina giro tenperaturan 1.2-4. irudian ikusten den oreka gertatzen denez, hots, nitrogenoa inbertitu egiten denez, aurkako konfiguraziora pasatzen da. Horregatik nitrogenoa ez da zentro asimetriko bezala kontsideratzen.<sup>13</sup>

<sup>12</sup> Moss, G. P. *Pure and applied chemistry*, **1996**, 68, 2193-2222.

<sup>13</sup> *Chemistry: an introduction to organic, inorganic and physical chemistry*. Housecroft, C. E.; Constable, E. C. Pearson education, **2010**.



**1.2-4. Irudia.** Nitrogenoaren inbertsioa konfigurazio batetik kontrako konfiguraziora,  $sp^2$  hibridaziotik pasatuz (Walden-en konfigurazio inbertsioa).

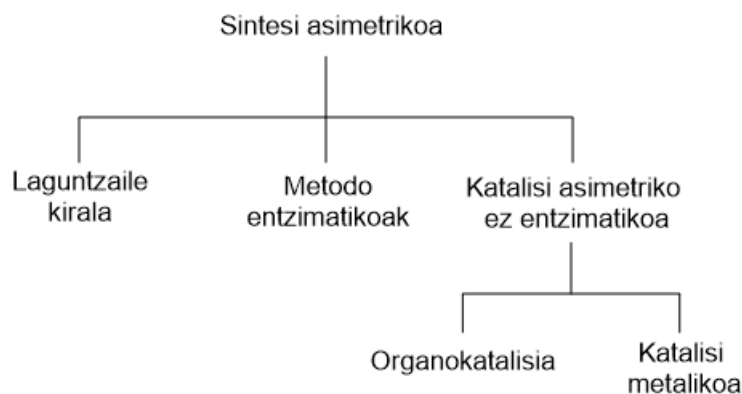
Enantiomeroen propietate gehienak berdinak diren arren aktibitate optiko desberdinak dituzte. Enantiomeroetako batek argi polarizatua eskuinera desplazatzen du (dextrogiroa) eta besteak ezkerrera (lebogiroa). Lehen aipatu den bezala Louis Pasteur kimikariak azido tartarikoaren kristalen aktibitate optikoan neurtu zituen eta enantiomero bakoitzaren desplazamendu graduaren balio absolutua berdina zela frogatu zuen. Ondorioz nahaste errazemiko baten desplazamendua 0 gradukoa da. Desbideratze angelu hau polarimetroaren bidez neurtzen da laborategian.

Aurreko adibideetan adierazi den bezala enantiomeroen izaera oso desberdina izan daiteke eta kiralitatearen kontzeptua oso konplexua izan daiteke kasu batzuetan. Horregatik erreakzio asimetrikoetan ikusmen espaziala ondo menperatu behar den gauza da, erreakzio enantioespezifikoak ikertzerakoan katalizatzaile kiral eta substratu akiral baten arteko interakzio egokiena zein den aztertzeko.

### 1.3 Sintesi asimetrikoa.

Sintesi asimetrikoa konposatu akiraletatik abiatuz konposatu kiralen lorpen estereoselektibo bezala definitu daiteke.<sup>14</sup> Konposatu organikoak karbono-karbono loturaz osatutako eskeleto batez osatuta daude, zentro estereogenikoak egoteko aukerak handituz. Horregatik erreakzio batean karbono hauen konformazioaren kontrolak garrantzia handia du. Estereoselektibotasun hau lortzeko behar den informazioa laguntzaile kiral batetik, entzima batetik edo katalizatzaile kiral ez entzimatik batetik lortu daiteke, 1.3-1 Irudia.

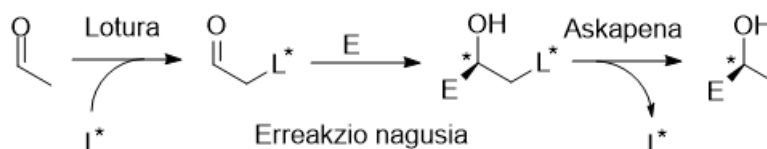
<sup>14</sup> *Stereoselective synthesis: a practical approach*. Nógrádi, M. Wiley-VCH: Weinheim, **1994**.



**1.3-1.Irudia.** Sintesi asimetrikorako dauden estrategia desberdinen laburpena.

**1.3.1 Sintesi asimetrikorako motak.**

Laguntzaile kirala bat substratoarekin kobalentekei lotzen den eta enantiomerikoki purua den molekula bat da, erreakzioan substratuaren elementu estereogenikoen estereokimika bideratzen duena.<sup>15,16</sup> Mota honetako sintesiek etapa desberdinak dituzte, non laguntzaile kirala substratuarekin lotzen den eta ondoren laguntzaile kirala askatzen den, pausoak 1.3-1 eskeman adierazten dira. Etapa hauetako bakoitza erreakzio independente bat izaten da eta zatika egin behar da. Gainera substratuaren eta laguntzaile kiralaren arteko proportzioa 1:1 izan behar da. Ondorioz prozesuaren errentagarritasuna txikitzen da.



**1.3-1.Eskema.** Laguntzaile kirala baten mekanismoaren eskema. L, laguntzaile kirala; E, erreaktiboa. Kasu honetan laguntzaile kiralak aldehido batetik alkohola lortzean sortzen den zentro estereogenikoaren estereoselektibotasuna bermatzen du. Gezi bakoitza erreakzio banandu bat da, beraz 1:1 izan behar da substratuaren eta laguntzaile kiralaren mol proportzioa.

Metodo entzimatiokoa edo biokatalisia erabilitako lehen metodoa izan zen.<sup>17</sup> Luis Pasteur kimikariak 1949.urtean *Penicillium glauca* mikroorganismoak amonio tartratoaren

<sup>15</sup> Seyden-Penne, J.; Wiley, J.; *App. Organomet. Chem.*, **1997**, *11*, 457-458.

<sup>16</sup> *Asymmetric Synthesis with Chemical and Biological Methods*. Helmchen, G. John Wiley & Sons, 2007.

<sup>17</sup> *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*. Gais, H. J.; Theil, F.; Drauz, K.; Waldmann, H. Wiley-VCH: Weinheim, **2002**.

enantiomeroetako bat deskarboxilatzen zuela ikusi zuen.<sup>18</sup> Biokatalisian sustantzia kiral enantio-aberastuak lortzen dira zelula edo mikroorganismoen kultiboen bidez lortutako entzimak erabiliz. Metodo honen bidez erreakzio baldintza leun edo atseginak, aktibitate katalitiko handia eta erregioselektibitate eta estereoselektibitate onak lortzen dira. Hala ere entzimen egonkortasun delikatu dela eta katalizatzaile sintetiko egonkorragoak erabiltzearen aukera erakargarriagoa da kimikarientzako.

Metodo katalitiko ez entzimatikoa erreakzio kimiko baten abiadura katalizatzaile baten bidez bizkortzen da. Katalizatzailearen mol kantitatea substratuaren mol kantitatearekin konparatuz askoz txikiagoa denez laguntzaile kiral bat erabiltzea baino errentagarriagoa izan daiteke. Gainera ez dira biokatalisian erabiltzen diren entzimak bezain sentikorrak eta ondorioz erreakzio baldintza gehiagotan erabili daitezke.

### 1.3.2 Metodo katalitikoaren oinarria.

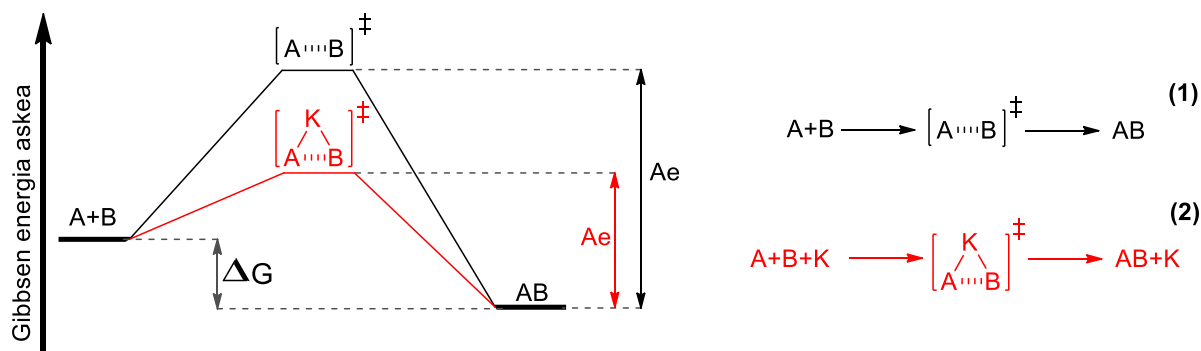
Katalizatzaileak erreakzio baten aktibazio energia txikitzen du, substratuaren eta produktuaren Gibbsen energiak aldatu gabe, hau da, erreakzioaren batezbesteko energia aldatu gabe. Erreakzio kimikoa moteltzen duenean, hots, kontrako funtzioa duenean inhibitzaile deitzen zaio.<sup>19</sup> Kasu batzuetan erreakzioaren katalisia erreakzioko produktu batek eragiten du. Honi autokatalisia deitzen zaio eta molekula errektiboko talde batek eragindako katalisari molekula barneko katalisia deritzo. Batzuetan erreakzio baten aktibatzaileari katalizatzailea deitzen zaion arren ez da erabilera zuzena.<sup>19</sup>

Erreakzioan katalizatzailea errektibo eta produktu bezala kontsideratzen da 1.3-2. eskeman (2) adierazten den bezala, beraz ez da kontsumitzen. Erreakzio abiadura azkartzeko katalizatzaileak errektiboarekin katalizatzaile gabe egongo litzatekeen tartekaria baino egonkorragoa den tartekari bat osatzen du. Aktibazio energia tartekari honen energiaren menpekora denez erreakzioaren aktibazio energia txikitzen da eta erreakzioa azkartzeko da.

---

<sup>18</sup> *Comprehensive asymmetric catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. Springer-Verlag: Berlin, **1999**.

<sup>19</sup> Laidler, K. J. *Pure & App. Chem.*, **1996**, 68, 149-192.



**1.3-2.Eskema.** Gibbsen energia askearen konparaketa A eta B substratuen erreakzioan AB produktura, K katalizatzailea erabilita eta erabili gabe. (1) Erreakzioa katalizatu gabe, beltzez, aktibazio energia ( $A_e$ ) handiagoa da. (2) Erreakzioa katalizatuta, gorriz, erreakzioaren aktibazio energia ( $A_e$ ) txikiagoa da, katalizatzaileak energia baxuagoko konplexu bat osatzen duelako. Katalizatzailea ez da erreakzioan kontsumitzen erreakzioan parte hartzen duen arren.  $\Delta G$  Erreakzioaren Gibbsen energia askearen aldaketa.

Svante Arrheniusek 1889an proposatutako ekuazioaren arabera aktibazio energia abiadurarekin esponentzialki erlazionatuta dago, 1.3-3. eskeman ikusi daitekeen bezala. Ondorioz katalizatzaileak erreakzio bateko aktibazio energia jaisten duen neurrian abiadura esponentzialki jaitsiko da, hots aktibazio energiaren diferentzia txiki batek desberdintasun handiak emango ditu abiaduran.<sup>20</sup>

$$K = A e^{-\frac{A_e}{RT}}$$

**1.3-3.Eskema.** Kimika fisikoan erabiltzen den Arrheniusek ekuazioa.  $K$ , konstante zinetikoa;  $A$ , faktore aurre-esponentziala;  $A_e$ , aktibazio energia;  $R$ , gasen konstante unibertsala;  $T$ , temperatura.

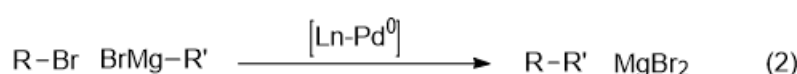
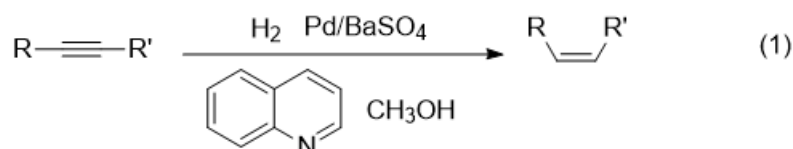
Metodo katalitikoaren bitartez bi erreakzioen abiadura diferentziaz baliatu gaitzke sintesi asimetrikoan erreakzio estereoespezifiko bat burutzeko.

### 1.3.3 Katalizatzaile motak.

Erreakzioaren egoera fisikoaren arabera katalizatzaileak bi taldetan sailka daitezke, katalizatzaile homogeneoak, non erreakzioa fase batean ematen den, eta katalizatzaile heterogeneoak, non erreakzioa bi fase edo gehiagotan ematen den. Adibidez 1.3-3. eskeman ikusi daiteke Lindlar katalizatzailea katalizatzaile heterogeneoa dela, disoluzio likido bat katalizatzeke solido egoeran dagoen paladio pozoitua erabiltzen baita.

<sup>20</sup> Laidler, K. J. *Journal of Chemical Education*, **1984**, 61, 494.

Erreakzioa solidoaren gainazalean ematen da, bi faseen artean.<sup>21,22</sup> Bestalde akoplamendu erreakzio batean Kumada-Corriu erreakzioan katalizatzailea disoluzioan disolbatzen da eta beraz kasu honetan katalisi homogeneo bat dela esaten da.<sup>23,24</sup>



**1.3-3.Eskema. (1)** Alkinoen Lindlar katalizatzailearen bidezko hidrogenazio estereoselektiboa alkenora. Lindlar katalizatzailea erabiliz hidrogenazioa sin motakoa da, pi lotura baten aurpegia katalizatzaileara hurbiltzen da eta hidrogenazioa ia aldi berean ematen da aurpegiaren alde berean. (2) Kumada-Corriu akoplamendu erreakzio bat Pd<sup>0</sup> metalez eta Ln ligandoz (normalean n=2) osatutako konplexu batekin katalizatuz.

Katalizatzailean metalaren presentziaren arabera katalisi organometalikoa<sup>25</sup> edo organokatalitiko<sup>26, 27</sup> bereizten dira. Adibidez 1.3-3. eskeman katalizatzaile metalikoak erabili dira erreakzioetan eta bi erreakzioetan erreakzio mekanismoa aztertzean katalizatzailearen eta substratu organikoaren arteko paladio-karbono lotura bat osatzen denez katalizatzaile organometalikoak direla kontsidera daiteke.<sup>28</sup> Kimika organokatalitikoan katalizatzaile organikoez katalizatutako erreakzioak ikertzen dira.

<sup>21</sup> *Organic chemistry: structure, mechanism, and synthesis*. Ouellette, R. J., & Rawn, J. D. Elsevier, **2014**.

<sup>22</sup> García-Mota, M.; Gómez-Díaz, J.; Novell-Leruth, G.; Vargas-Fuentes, C.; Bellarosa, L.; Bridier, B.; Pérez-Ramírez, J.; López, N. *Theo. Chem. Acc.*, **2011**, *128*, 663-673.

<sup>23</sup> Organ, M. G.; Abdel-Hadi, M.; Avola, S.; Hadei, N.; Nasielski, J.; O'Brien, C. J.; Valente, C. *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 150-157.

<sup>24</sup> Yang, L. M.; Huang, L. F.; Luh, T. Y. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 1461-1463.

<sup>25</sup> Ma, J. A.; Cahard, D. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 4566-4583.

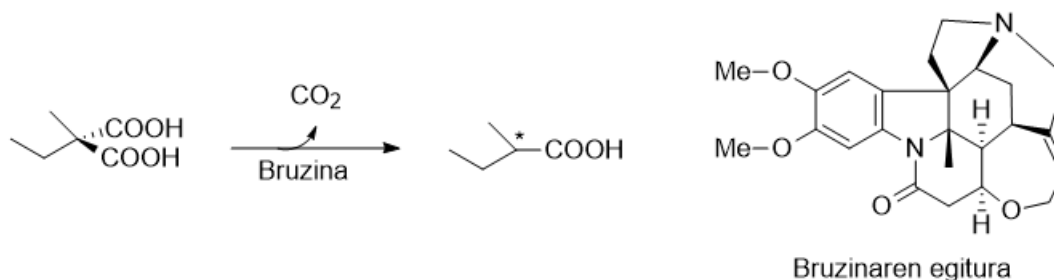
<sup>26</sup> MacMillan, D. W. *Nature*, **2008**, *455*, 304.

<sup>27</sup> Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 2178-2189.

<sup>28</sup> Moss, G. P.; Smith, P. A. S.; Tavernier, D. *Pure & App. Chem.*, **1995**, *67*, 1307-1375.

## 1.4 Enamina bidezko organokatalisi asimetrikoa.

Lehen organokatalisi erreakzioa burutu zuen pertsona Willy Marckwald izan zen 1904ean, azido malonikoaren deribatu baten deskarboxilazioa burutu zuen azido 2-metilbutirikoa lortuz, bruzina katalizatzaile baten bidez, 1.4-1. eskeman ikusi daitekeen bezala.<sup>29</sup>



**1.4-1.Eskema.** Ezkerrean Willy Marckwald kimikari alemaniarrek burututako erreakzioa eta eskuinean erabilitako organokatalizatzaile hirialaren egitura.

Hala ere etekin baxua zenez eta erreakzio mota gutxietan erabili zitekeela uste zenez organokatalisiaren garapena katalisi organometalikoarekin konparatuz berandu izan zen, katalisi organometalikoa erreakzio mota gehiagorekin erabili zitekeelako. Katalisi organikoarekin lotutako artikuluak noizbehinkakoak ziren eta ez zitzairen arreta handirik eskaini 1990ko hamarkadaren bukaera arte. Katalisi organikoaren hasiera urte hauetan izan zela esan daiteke, beraren abantailak zeintzuk ziren argitaratzen hasi baitziren.<sup>30</sup> Aipagarria da 1998 eta 2008 bitartean 1500 eskuidatzi argitaratu zirela, 130 erreakzio mota baino gehiagotan erabili zitezkeenak.

Hogeigarren mendean zehar katalisi organikoak etorkizun gutxi zuela pentsatzen zen arren 1990an Yian Shi,<sup>31</sup> Scott Denmark,<sup>32</sup> Dan Yang,<sup>33</sup> eta lankideek zetona enantiopuruak erabili zitezkeela frogatu zuten alkeno sinpleen epoxidazio enantioselektibo bat katalizatzeke. Ondoren Eric Jacobsen,<sup>34</sup> Elias J. Corey<sup>35</sup> eta beraien lankideek hidrogeno loturen bidezko katalisiaren lehen adibideak deskribatu zituzten eta

<sup>29</sup> *Asymmetric Synthesis in Organophosphorus Chemistry: Synthetic Methods, Catalysis, and Applications*; Kolodiazny, O. I., Wiley-VCH, **2016**.

<sup>30</sup> *Asymmetric organocatalysis: from biomimetic concepts to applications in asymmetric synthesis*. Berkessel, A., Gröger, H. John Wiley & Sons, **2006**.

<sup>31</sup> Tu, Y.; Wang, Z. X.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 9806-9807.

<sup>32</sup> Denmark, S. E.; Wu, Z.; Crudden, C.; Matsuhashi, H. *The Journal of organic chemistry*, **1997**, *62*, 8288-8289.

<sup>33</sup> Yang, D.; Yip, Y. C.; Tang, M. W.; Wong, M. K.; Zheng, JH.; Cheung, K. K., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 491-492.

<sup>34</sup> Sigman, M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901-4902

<sup>35</sup> Corey, E. J.; Grogan, M. *J. Org. Lett.* **1999**, *1*, 157-160.

Scott Miller<sup>36</sup> eta beraren lankideek peptido minimoen kontzeptua barneratu zuten sintesi enantioselektiboan. Horrek sintesi kimikoan katalizatzaile organiko txikiak erabili zitezkeela frogatu zuen, entzima konplexuak erabili orde. Azkenik 2000 urtean enamina<sup>37</sup> eta iminio ioiaren<sup>38</sup> bitarteko katalisia bultzatu zen.

Organokatalisiaren alorra modu osagarrian hasi zen lan egiten organometalikoarekin, katalizatzaile konplexu haukin konparatuz abantaila batzuk baitzituzten. Organometalikoekin konparatuz material biologikoetatik (proteinen aminoazido kiraletatik adibidez) lortu zitezkeen katalizatzaileak ziren, errazak manipulatzeko, merkeak, bi enantiomeroak eskuragarriak ziren, ez toxikoak eta airearekin eta urarekin egonkorrak, hots, erreakzio asko baldintza aerobikoetan eta uraren presentzian eman daitezke. Gainera orokorrean katalizatzaile organikoen berreskurapena errazagoa da.

Gaur egun jakina da organokatalisiaren garrantzia sintesi enantioselektiboan. Industrian erabiltzen diren katalizatzaile asimetriko gehienak konplexu organometalikoak diren arren organokatalisiaren garrantzia geroz eta handiagoa da, metodo organometaliko eta biologikoen aurrean hainbat abantaila dituztelako. Aipagarria da farmako batzuen sintesi enantioselektiboan ere katalizatzaile organikoak erabiltzen hasi direla.<sup>39</sup>

#### 1.4.1 Organokatalisi asimetrikoaren oinarria.

Erreakzio kimikoetan katalizatzaileek bi helburu nagusi dituzte. Alde batetik prozesua azkartzeko erabili daitezke, hau da adibidez autoetan ihes-hodietan jartzen diren Pd, Pt eta Rh metalezko katalizatzaileen helburua. Termodinamikoki ez-egonkorak diren molekula toxiko eta kaltegarrien (CO, NO<sub>x</sub>, HC hidrokarburoak) erreakzioa ahalbidetzen du molekula inerte bilakatuz (H<sub>2</sub>O, N<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>).<sup>40</sup> Bestalde katalizatzaileak selektiboki erabili daitezke, erreaktibo baten produktu posible guztien artean nahi dena katalizatuz, 1.3.-3. eskeman (1) gertatzen den bezala. Z edo E alkenoaren selektibotasunaz gainera zentro prokiral baten S edo R produktuetako baten formakuntza katalizatu dezakegu, 1.4.1-1. irudian ikusi daitekeen bezala. Hau da katalisi asimetrikoaren oinarria.

<sup>36</sup> Miller, S. J.; Copeland, G. T.; Papaioannou, N.; Horstmann, T. E.; Ruel, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1629–1630.

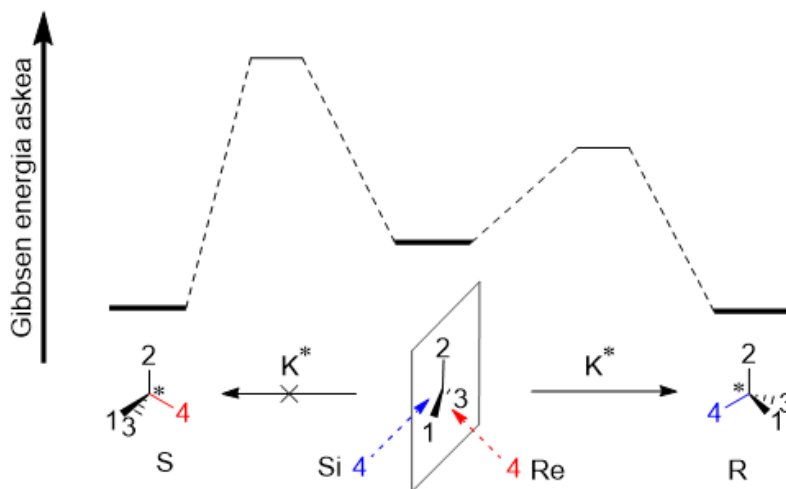
<sup>37</sup> List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. III. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.

<sup>38</sup> Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.

<sup>39</sup> King, H. D.; Meng, Z.; Denhart, D.; Mattson, R.; Kimura, R.; Wu, D.; Gao, Q.; Macor, J. E. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 3437–3440.

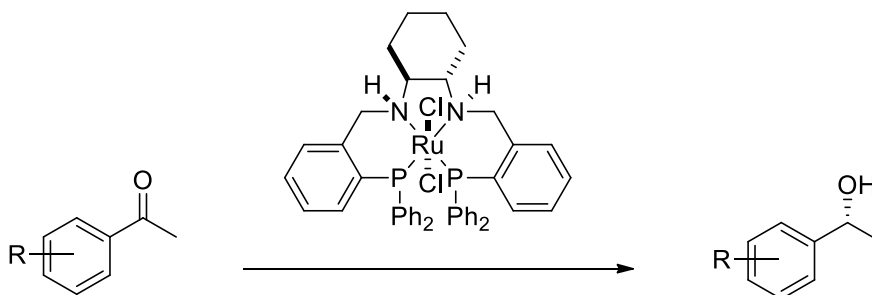
<sup>40</sup> Twigg, M. V. *Catalysis Today*, **2011**, *163*, 33–41.





**1.4.1-1.Irudia.** Aurpegi prokiral baten adizio katalitikoaren mekanismo sinplea. R/S nomenklaturaren arabera lehentasun handiena 1 ordezkatzailleak duela kontsideratzen badugu, erreakzioan katalizatzaile kiral bat erabiliz R produktua lortzeko aktibazio energia txikiagoa izango da eta ondorioz hasierako molekulan adizioa  $sp^2$  karbonoaren Si aldetik emango da (Re/Si nomenklatura sistemaren arabera).

Molekula prokiral baten adizioan katalizatzailea akirala bada ez ditu bi aurpegiak bereiztuko. Horretarako organokatalisi asimetricoan katalizatzaile kiralak erabiltzen dira. Adibidez 1.4.1-eskeman adierazi den zetonen Noyori hidrogenazio katalitikoan katalizatzailea gai da karboniloaren aurpegi enantiotopikoak bereizteko. Horrela lortu nahi den enantiomeroaren arabera konplexu kiral bat edo beste erabiltzen da, konplexuak beraien artean enantiomeroak izanik.<sup>41,42</sup>



**1.4.1-1.Eskema.** Ruteniozko konplexu kiral baten bidez katalizatutako erreakzio asimetricoa.

Erreakzio asimetrico batean enantiomeroak diren bi produktu posibleen artean selekzio bat egiten bada erreakzioa enantioselektiboa da. Hala ere gerta daiteke errektiboa kirala izatea eta beraz bi produktuak beraien artean diastereoisomeroak izatea. Kasu honetan erreakzio diastereoselektiboa dela esaten da.

<sup>41</sup> Noyori, R., & Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.*, **1997**, 30, 97-102.

<sup>42</sup> Gao, J. X., Ikariya, T., & Noyori, R. *Organometallics*, **1996**, 15, 1087-1089.

## 1.4.2 Organokatalisi motak.

Organokatalizatzaileak sailkatzeko erreakzioa aktibatzen moduaren arabera sailkatzea da. Esan daiteke organokatalisian nagusiki bost aktibazio mota erabiltzen direla: enamina bidezko katalisia, hidrogeno lotura bidezko katalisia, iminio ioi bidezkoa, SOMO katalisia eta kontraioi bidezko katalisia. Hauek bi taldetan sailka daitezke: lotura kobalentez aktibatzen duten katalizatzaileak (adibidez enamina bidezko katalisia) eta lotura ez kobalentez aktibatzen dutenak (adibidez hidrogeno lotura bidezko katalisia). Katalizatzaileak aktibazioa 4 kcal/mol-ko lotura baino txikiagoz aktibatzen badu ez kobalente kontsideratzen da eta 15 kcal/mol-ko energiako lotura baino handiagoa bada kobalentea deritzo.<sup>43</sup>

Aipagarria da ez dela beti sailkapen hau erabiltzen, Listek proposatuta, katalizatzailea azido/base errektibotasunaren arabera ere sailka daiteke, baina kasu honetan jorratu nahi den gaiarako komenigarriagoa da aurreko sailkapena.<sup>44</sup> Jarraian enamina bidezko katalisi kobalentea eta hidrogeno bidezko katalisi ez kobalentea azalduko dira.

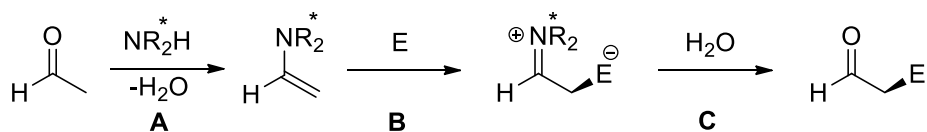
Erreakzio organokatalitiko askoren oinarria katalizatzailea eta substratua lotzen dituen lotura kobalente baten sorkuntza da. Lotura hau katalizatzaile-substratu konplexua eratzeko eta mantentzeko nahiko egonkorra izan behar da baina erreakzioa bukatzean askatzeko nahiko ahula izan behar da. Horretarako nitrogenoa (primario edo sekundarioa gehienbat) duten katalizatzaileak, aminokatalizatzaileak, erabiltzen dira. Hauek substratuko karbonilo taldeekin (aldehido edo zetona) erreakzionatzean enamina<sup>45</sup> edo iminio<sup>46</sup> ioiak lortzen dira. Horrela aldehido eta zetonen  $\alpha$ ,  $\beta$  eta  $\gamma$  posizioetan erreakzio katalizatuak lortu daitezke (adibidez karbonilo  $\alpha$ ,  $\beta$ -asegabeen katalisian). Katalisia bi zatitan ematen dela kontsidera daiteke, lehenik lotura kobalentea ematen baita eta ondoren katalizatzailea beste errektibo batekin lotzen delako hidrogeno lotura edo aldarapen esterikoen bidez produktuaren estereokimika determinatuz. Jarraian 1.4.2-1 Irudian ikusi daiteke enamina bidezko katalisiaren adibide bat non amina sekundario kiral bat erabiltzen den adizio asimetrico bat burutzeko.

<sup>43</sup> D. W. C. MacMillan, *Nature*, **2008**, 455, 304-308.

<sup>44</sup> J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719-724.

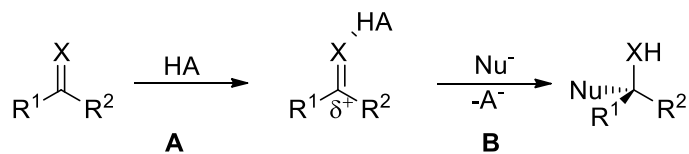
<sup>45</sup> B. List, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5573-5590

<sup>46</sup> G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta* **2006**, 39, 79-87.



**1.4.2-1.Eskema.** Enamina bidezko aktibazioaren eskema. A enamina eratu. B enamina eraso enantioselektiboa, E elektrozalea izanik. C karboniloa berreskuratuz.

Bestalde katalisi ez kobalentean katalizatzaileak elektrozalea edo nukleozalea interakzio ahulekin aktibatzen du. Talde honen barruan fase transferentzia bidezko katalisia (PTC),<sup>47</sup> Bronsted base kiralen bidezko katalisia<sup>48</sup> edo hidrogeno loturen bidezko aktibazioan oinarritzen den katalisia bereizi daitezke.<sup>49</sup> Hidrogeno loturen kasuan katalizatzailearen eta substratuaren artean hidrogeno lotura bat edo gehiago eratu daitezke, horrela substratuaren elektroizentzitatea txikitzen da eta elektrozaletasuna handitzen da. Egiten den hidrogeno lotura kopuruaren arabera katalizatzailea monodentatua, bidentatua edo handiagoa izan daiteke. Mota honetako katalizatzaileen mekanismoa 1.4.2-2.eskeman ikusi daiteke.



**1.4.2-2.Eskema.** Hidrogeno loturez aktibatutako erreakzio baten mekanismoa. A hidrogeno loturak sp<sup>2</sup> karbonoaren elektrozaletasuna handitzen du. B nukleozaleak elektrozale aktibatua erasotzen du.

Idazlan hau enamina bidezko organokatalisian eta hidrogeno loturen bidezko organokatalisian zentratuko da.

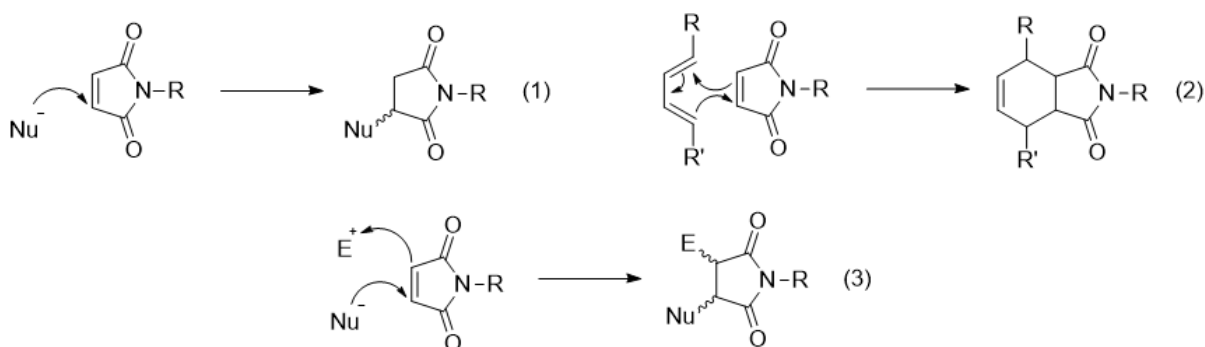
<sup>47</sup> T. Hashimoto, K. Maruoka, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5656-5682.

<sup>48</sup> C. Palomo, M. Oiarbide, R. López, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 632-653.

<sup>49</sup> M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520-1543.

## 1.5. Maleimiden bidezko Michael adizio erreakzioa.

Azken urteetan molekula txikien bidezko erreakzio estereoselektibo katalitikoek erabiltzeko erraztasunarengatik, toxizitate baxuarengatik, eraginkortasunagatik eta selektibotasunarengatik jakin-min handia piztu dute. Organokatalisian egon diren aurrerapen berriek erreakzio asimetriko askoren garapena sustatu dute, hauen artean zikloadizo asimetrikoa edo Michael erreakzio asimetrikoa. Erreakzioetan maleimidak dienozale bezala erabili dira zikloadizio asimetrikoetan, Michael hartzaile bezala kimika organiko estereoselektiboan eta trantsizio metalen bidezko katalisian ere. Honetaz aparte maleimidak ur-jauzi erreakzioetan (*cascade reactions*) erabili izan dira bi estereozentro lortzeko, 1.5-1. eskeman adierazten den bezala.<sup>50</sup> Erreakzio hauek sukzinimida konposatuak lortzeko modu erraz eta interesgarriak dira, sukzinimida kiralak produktu naturaletan eta botika batzuetan agertzen diren molekulak direnez hauen sintesiak interes handia du.



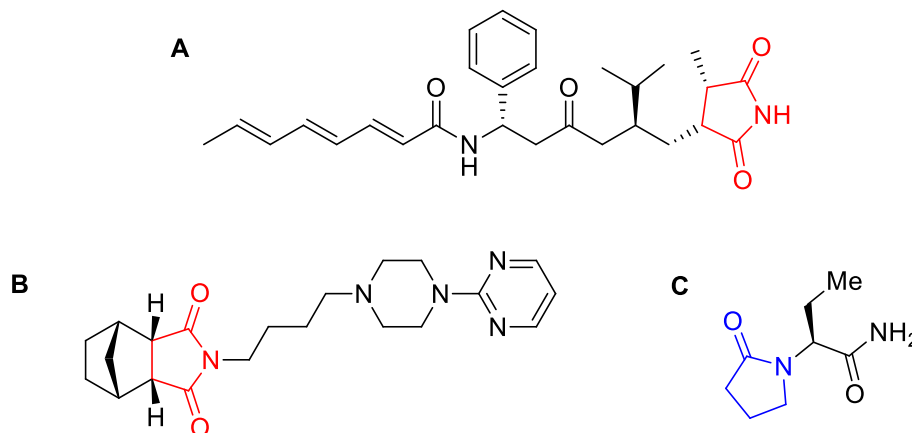
**1.5-1. Eskema.** Maleimidak erreakzio asimetriko desberdinetan sukzinimida kiralak lortuz. (1) Michael adizio erreakzioa. (2) Diels-Alder zikloadizio erreakzioa. (3) Bi estereozentro osatzen dituen adizio erreakzioa.

Sukzinimidak bioaktibitate handiko produktu mota berri bat bezala agertu ziren 1987an. Bertan andrimid izeneko molekula (1.5-1. irudian (A) ) isolatu zen eta aktibitate antibakterianoa zuela ikusi zuten orduraino hiltzea lortu ez ziren bakterioengan, adibidez *Staphylococcus aureus*.<sup>51</sup> Gainera *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra bakterioaren

<sup>50</sup> Chauhan, P.; Kaur, J.; Chimni, S. S. *Chemistry—An Asian Journal*, **2013**, 8, 328-346.

<sup>51</sup> Fredenhagen, A.; Tamura, S. Y.; Kenny, P. T.; Komura, H.; Naya, Y.; Nakanishi, K.; Nishiyama, K.; Sugiura, M.; Kita, H. *Journal of the American Chemical Society*, **1987**, 109, 4409-4411.

hazkuntza eragotzen du.<sup>52</sup> Tandospirona izeneko antsiolitiko eta antidepresiboan ere aurki daiteke sukzinimidaren egitura, 1.5-1. irudian (B) ikusi daitekeen bezala.<sup>53</sup>



**1.5-1. Irudia.** (A) Eta (B) sukzinimida (gorriz) kirala duten molekula naturalak eta (C)  $\gamma$ -laktama (urdinez) duen farmakoa. (A) Andrimida, *Staphylococcus aureus* bakterioaren aurkako. (B) Tandospirona, antsiolitiko eta antidepresiboa. (C) Levetiracetam, epilepsiaren aurkako.

Sukzinimidak ere  $\gamma$ -laktamak lortzeko erabili daitezke 1.5-2. eskeman ikusten den antzera.<sup>54</sup> Horregaitik laktamen ikerketan ere garrantzitsuak dira maleimidak eta sukzinimidak. Laktametan oinarritutako farmakoak epilepsia<sup>55</sup>, HIESa<sup>56</sup>, gaixotasun neurodegeneratiboak eta depresioa<sup>57,58</sup> tratatzeko garrantzitsuak izan dira. Adibidez 1-1. irudian (C) epilepsiaren aurka erabiltzen den levetiracetam molekularen egituran  $\gamma$ -laktama bat dagoela ikusi daiteke.<sup>59</sup>

<sup>52</sup> Isaka, M.; Rugseree, N.; Maithip, P.; Kongsaree, P.; Prabpai, S.; Thebtaranonth, Y. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 5577-5583.

<sup>53</sup> Curtin, M. L.; Garland, R. B.; Heyman, H. R.; Frey, R. R.; Michael, R. M.; Li, J.; Pease, L. J.; Glaser, K. B.; Marcotte, P. A.; Davidsen, S. K. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **2002**, *12*, 2919-2923.

<sup>54</sup> Nöth, J.; Frankowski, K. J.; Neuenswander, B.; Aubé, J.; Reiser, O. *J. Combin. Chem.*, **2008**, *10*, 456-459.

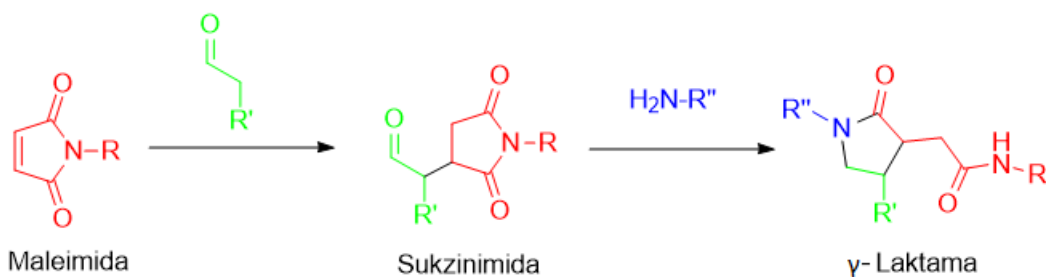
<sup>55</sup> Das Sarma, K.; Zhang, J.; Huang, Y.; Davidson, J. G. *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, *2006*, 3730-3737.

<sup>56</sup> Kazmierski, W. M.; Andrews, W.; Furfine, E.; Spaltenstein, A.; Wright, L. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 5689-5692.

<sup>57</sup> Barnes, D. M.; Ji, J.; Fickes, M. G.; Fitzgerald, M. A.; King, S. A.; Morton, H. E.; Plagge, F. A.; Preskill, M.; Wagaw, S. H.; Wittenberger, S. J.; Zhang, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 13097-13105.

<sup>58</sup> Tang, K.; Zhang, J. T. *Neurological research*, **2002**, *24*, 473-478.

<sup>59</sup> Krauss, G. L.; Betts, T.; Abou-Khalil, B.; Bergey, G.; Yarrow, H.; Miller, A. *Seizure*, **2003**, *12*, 617-620.

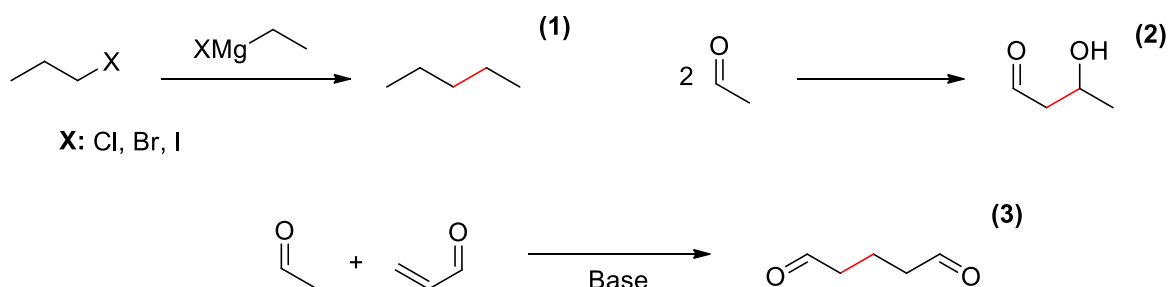


**1.5-2. Eskema.**  $\gamma$ -Laktamen sintesiaren eskema sukzinimidetatik abiatuz eta hau bere baitan maleimida batetik abiatuz.

Organokatalizatzaile kiralekin lotutako abantailengatik eta sukzinimida kiralen deribatuen aplikazio farmazeutikoengatik aurrerakuntza handiak lortu dira erreakzio organokatalitiko asimetrikoan maleimidak sustatro bezala erabiliz.

### 1.5.1 Michael adizio erreakzioa.

Kimika organikoan karbono lotura bakunak eratzeko erreakzioak oso garrantzitsuak dira, molekulen bizkarrezurra eratzeko erabiltzen direlako. Sintesian zehar lotura hauek eratzea beharrezkoa da molekula handiak sintetizatu nahi badira eta horretarako Grignard (1) bezalako erreaktiboak erabili daitezke (ikusi 1.5.1-1 eskema) baina laborategian arazoak eman ditzaketen erreakzioak dira, talde funtzional batzuekin bateragarriak ez direlako edo aireko hezetasunarekin erreakziona dezaketelako beraien burua hidrolizatuz.<sup>60</sup> Horregatik laborategia beste mota bateko erreakzioak erabiltzen saiatzen da, adibidez erreakzio aldolikoa (2) edo Michael adizio erreakzioa (3).<sup>61</sup> Michael erreaktiboek ez dituzte aurreko arazoak eta laborategian errazago burutu daiteke.

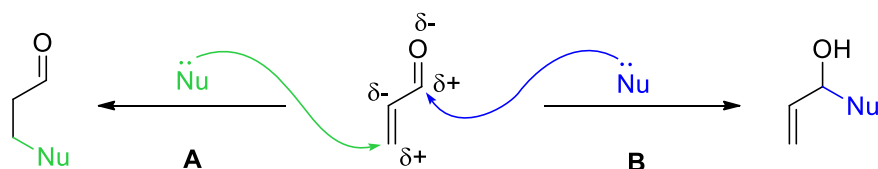


**1.5.1-1. Eskema.** Karbono lotura berriak sortzeko erabili daitezkeen erreakzio batzuk: (1) Grignard erreaktiboaren eta halogenuro baten arteko erreakzioa, (2) erreakzio aldolikoa, (3) Michael adizio erreakzioa.

<sup>60</sup> *Handbook of Grignard reagents*. Silverman, G. S.; Rakita, P. E. CRC Press, **1996**.

<sup>61</sup> Sibi, M. P.; Manyem, S. *Tetrahedron*, **2000**, *41*, 8033-8061.

Michael erreakzioa Arthur Michael (1853, New York) aurkitu eta ikertu zuen 1887an.<sup>62</sup> Erreakzioa 1,4-adizio bezala edo  $\alpha$ ,  $\beta$  -karboniloetako adizio konjokatu bezala ezagutzen da (1.5.1-2 irudia **A**). Argi dago Michael erreakzioak 1,2-adizio moduko erreakzio konpetitibo bat duela. Hau da adibidez Grignard erreaktiboek karboniloekin erreakzionatzean gertatzen dena (1.5.1-2 irudia **B**).



**1.5.1-2. Eskema.** Nukleozale batek karbonilo  $\alpha,\beta$ -asegabe batean erreakziona ditzakeen lekuak. A 1,4-adizioa nukleozale ahulekin ematen da eta B 1,2-adizioa nukleozale gogorrekin.

Erregioselektibitate hau kualitatiboki erraz azaltzeko azido-baseen gogor-ahul teoria (*hard-soft acid-base or HSAB theory*) erabili izan da. Teoria honen arabera espezie kimikoak gogorrak edo ahulak eta azidoak edo baseak dira. Espezie txikiei eta oxidazio egoera edo karga partzial altuak dituztenei gogorrak deitzen zaie eta ez dira oso polarizagarriak. Bestalde espezie kimiko handiak direnak eta oxidazio maila edo karga partzial txikia dutenak ahulak dira eta polarizagarriak dira. Espezie kimikoak definitu ondoren Lewis azido-base erreakzio bat gertatzen dela kontsideratzen da eta espezie kimiko ahulak ahulekin eta gogorrak gogorrekin erreakzionatzen dute. Horrela Michael erreakzioan 1,4 adizioa espezie ahulekin emango da,  $\beta$  karbonoa ahula delako eta 1,2 adizioa espezie gogorrekin.<sup>63</sup>

Kuantitatiboki Fukuiren funtzioa erabiliz kalkula eta aurre esan daiteke molekula bateko zein lekutan emango den mota honetako erreakzioa. Fukuiren funtzioaren balioa handiagoa denean espezie ahulagoa da eta alderantziz. Funtzio honek molekularen inguruko "r" puntu bateko dentsitate elektronikoa neurtzen du eta honen arabera erreakzioaren erregiokimika determina daiteke, 1.5.1-1 ekuazioan adierazten da funtzioa.<sup>64</sup>

$$f^+(r) = \rho_{N+1}(r) - \rho_N(r)$$

**1.5.1-1. Ekuazioa.** Fukuiren dentsitate elektronikoen kalkulua non  $\rho_N$  dentsitate elektronikoa den molekula inguruko r espazioan. N elektroien zenbakia da, beraz N+1 denean anioi bat da molekula neutroaren LUMO orbitalean elektroien bat duela.

<sup>62</sup> Poon, T.; Mundy, B. P.; Shattuck, T. W. *Journal of Chemical Education*, **2002**, 79, 264.

<sup>63</sup> Ho, T. L. *Chem. Rev.*, **1975**, 75, 1-20.

<sup>64</sup> Poon, T.; Mundy, B. P.; Shattuck, T. W. *Journal of chemical education*, **2002**, 79, 264.

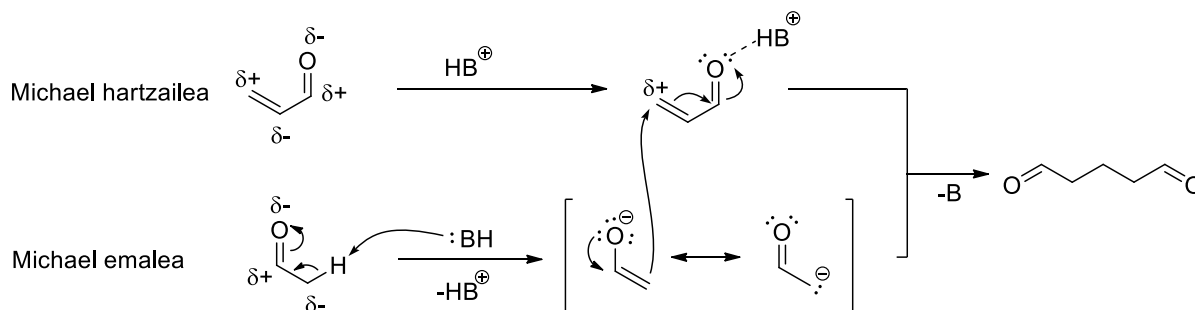
Funtzio honek molekularen inguruko dentsitate elektronikoa erabiltzen duenez ez da guztiz egokia karga partzialen kalkulurako eta beraz beste ekuazio hau erabiltzen da  $r$  nukleoan kokatzeko eta horrela atomoaren karga partziala zein den jakiteko. Horretarako Mullikenen populazioaren analisitik lortzen den 1.5.1-2 ekuazioa erabiltzen da.<sup>65</sup>

$$f_{Ak}^+ = q_{Ak}(N_A + 1) - q_{Ak}(N_A)$$

**1.5.1-2. Ekuazioa.** Mulliken populazioaren analisia, non  $q_{Ak}(N_A)$  Mulliken karga den  $K$  atomoan  $N_A$ -ren elektroi guztientzako.

Ekuazio hauek Michael adizioaren erregiokimika azaldu eta aurreratu dute eta horregatik azaldu dira baina arlo honek duen konplexutasuna dela-eta zer ez da gai honi buruz sakonago hitz egingo.<sup>66</sup> Honen ordez Michael erreakzioaren beste propietate batzuk azaltzen jarraituko da.

Michael erreakzioan bi espezie nagusi daudela esan daiteke. Alde batetik nukleozalea edo Michael emalea eta bestetik elektrozalea edo Michael hartzailea. Michael emaleak karbono azido bat izan ohi du eta base baten bidez desprotonatu eta erresonantziaz negatiboki kargatuta dagoen karbanioi bat lortzen da. Michael hartzailea bestalde konposatu  $\alpha$ ,  $\beta$ -asegabe bat izaten da talde erakarle bat duena. Talde erakarle honen bitartez lotura bikoitzeko elektroi dentsitatea desplazatzen da  $\alpha$  eta karbonoa partzialki positiboagoa bihurtuz. Michael hartzailea errektiboago bilakatu daiteke Lewis edo Bronsted azido baten bitartez. Ondoren Michael emaleko karbono negatiboak Michael hartzaileko karbono positiboan erasotzen du, 1.5.1-3 eskeman ikusten den bezala, kasu honetan Bronsted azido baten bitartez aktibatzen da karbonilo  $\alpha$ ,  $\beta$ -asegabea.



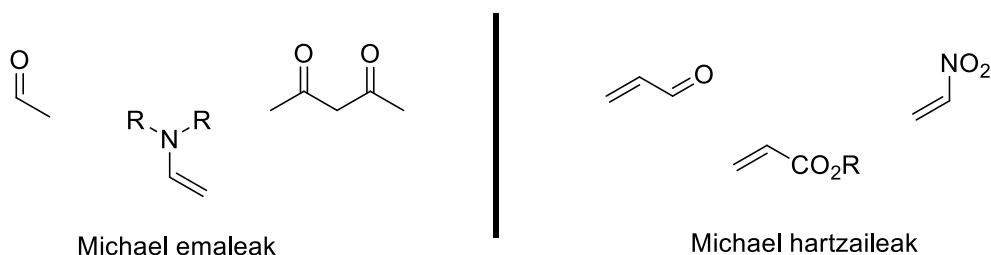
**1.5.1-3. Eskema.** Michael erreakzioaren eskema orokorra.

<sup>65</sup> Mulliken, R. S. *J. Chem. Phys.*, **1955**, 23, 1833-1840.

<sup>66</sup> HSAB teoriari buruzko informazio gehiago: a) Liburua: *Hard and soft acids and bases principle in organic chemistry*. Ho, T. L. Elsevier, **2012**.: b) Argitalpenak: Pearson, R. G. *Inorganica Chimica Acta*, **1995**, 240, 93-98.: Ho, T. L. *Tetrahedron*, **1985**, 41, 3-86.: Ho, T. L. *Chem. Rev.*, **1975**, 75, 1-20.



Molekula hauek ez dute zertan karbonilo asetua eta karbonilo  $\alpha$ ,  $\beta$ -asegabea izan behar. Michael emale bezala enol anioiak erabili ordeztu enamina neutroak erabili daitezke, molekula neutroak direnez beste propietate batzuk dituzte eta kasuaren arabera bata edo bestea erabili daiteke. Bestalde Michael hartzaile bezala aldehidoa, zetona, ester, amida edo nitro taldea erabili daiteke. Jarraian 1.5.1-1 irudian ikusi daitezke Michael hartzaile eta emaleen adibideak.<sup>67</sup>



**1.5.1-1.Irudia.** Ezkerrean Michael emaleak (nukleozaleak). Eskubian Michael hartzaileak (elektrozaleak).

Kontuan eduki behar da aurreko irudian (1.5.1-1.irudia) basea behar dela karboniloen  $\alpha$  posizioko karbonoa desprotonatzeko eta horrela enol bat eratzeko baina iminaren kasuan hau enolaren parekoa den ez dela baserik behar. Michael hartzaileak talde elektroerakarle bat edo EWG (*electron withdrawing group*) eduki behar dute  $\beta$  karbonoaren izaera elektrofiloa aktibatzen.

## 1.6 Kimika Konputazionala.

Ordenagailuak eta kimika lotzen dituen kimikaren alorrari kimika konputazionala deitzen zaio. Bertan kimikarekin lotutako ainbat ikerketen irtenbidea aurkitu daitezke simulazio konputazionalak erabiliz. Ordenagailu hauek fisika klasikoan, fisika kuantikoan eta mekanika estatistikoan oinarritutako kimika teorikoko kontzeptuak erabiltzen dituzte eskala molekularra ikertzeko. Honek laborategian ikertu ezin diren erreakzioen ikerketa ahalbidetzen du, erreakzioak egoera gaseosoan, disoluzioan edo solido egoeran ikertu baitaitezke. Laborategian isola ezin diren molekula ez-egonkorren edo trantsizio egoeren kimikaren ikerkuntza ere ahalbidetzen du. Ekonomikoki ere abantailak ditu, laborategian egiten diren esperimenduak erreaktibo garestien beharra eta kimikariak esperimendua egiteko denbora aurrezten da eta ordenagailuaren bidezko simulazioekin ordezkatzeko da. Normalean kimika konputazionala laborategian egin diren esperimenduak sakonago

<sup>67</sup> *Topics in Stereochemistry*, Oare, D. A.; Heathcock, C. H., John Wiley & Sons: New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, **1991**.

aztertzeko erabiltzen den arren zenbait kasutan gertakari kimikoak auresateko ere erabili izan da.<sup>68,69</sup>

### 1.6.1 Kimika konputazionalaren oinarria.

Kimika konputazionalaren historia mekanika kuantikoaren historiarekin oso lotuta dago. XIX. mendean kimika klasikoren bidez azaltzen ziren naturako fenomeno gehienak, baina eskala molekularrean edo atomikoan azalpena ez zen hain ona. Adibidez argiaren uhin-partikula dualtasuna edo elektroiak nukleo inguruan egiten zuen orbita zirkularraren azalpena ezin zen fisika klasikoaren bidez azaldu. Ondorioz XX. mendearen hasieran kontzeptu berriak zabaltzen hasi ziren eta fisika kuantikoaren oinarriak finkatu ziren. Mende honetako hogeigarren hamarkadan zehar mekanika kuantikoaren postulatuak definitu ziren, hauen artean Schrödingerren ekuazioak aurrerakuntza handia izan zen. Schrödingerrek partikula baten mugimendua uhin baten mugimendua kontsideratzen zuen. Horrela newtonen dinamikaren legeekin konparatuz ikuspuntu oso desberdin baten bidez partikula mikroskopikoen mugimendua matematikoki azaltzen hasi ziren. Ekuazio hau 1.6.1-1 ekuazioan ikusi daiteke.<sup>70</sup>

$$\hat{H}\Psi(q, t) = i\hbar \frac{\partial}{\partial t} \Psi(q, t)$$

**1.6.1-1.Ekuazioa.** Schrödingerren ekuazioak uhin-funtzioak denborarekin jasaten duen aldaketa azaltzen du.  $\hat{H}$  operadore hamiltondarra, uhin funtzioa ( $q$  posizio eta  $t$  denboraren menpekoa)  $\partial/\partial t$  denborarekiko deribatu partziala, Plancken konstante laburtua edo Dirac-en konstantea eta  $i$  unitate irudikaria.

Hala ere honek ez du egoera egonkor bat errepresentatzen. Horretarako  $\hat{H}$  eta hamiltondarra denboraz independentea izatea behar da. Horrela egoera estazionario baten funtzio espaziala hamiltondarraren funtzio propioa da,  $E$  konstante balore propioarekin. Aipatutako  $E$  hau sistemaren egoeraren energia da eta horrela sistema baten energia kalkulatu dezakegu eta uhin funtzioa energiarekin erlazionatu, 1.6.1-2. ekuazioan agertzen den bezala.

$$\hat{H}\Psi(q) = E\Psi(q)$$

**1.6.1-2.Ekuazioa.** Denborarekiko independentea den Schrödingerren ekuazioa. Sistema baten energia kalkulatu daiteke.  $\hat{H}$  operadore hamiltondarra, uhin funtzioa ( $q$  posizioaren menpekoa),  $E$  uhin funtzioarekin erlazionatutako energia.

<sup>68</sup> Smith, S. J.; Sutcliffe B. T., *Reviews in Computational Chemistry* **1997**, 70, 271 - 316.

<sup>69</sup> *Computational organic chemistry*. Bachrach, S. M. John Wiley & Sons, **2014**.

<sup>70</sup> *Neither physics nor chemistry: A history of quantum chemistry* Gavroglu, K.; Simoes, A. MIT Press, 2011.

Ekuazio hau molekula batera zabaldu daiteke non nukleo bakoitzeko eta elektroio bakoitzeko uhin funtzio bat egongo den. Honek *Schrödingerren* ekuazioaren konplexutasuna handitzen du 1.6.1-3.ekuazioan ikusi daitekeen bezala. Gainera nukleo edo elektroien posizio bakoitzak hiru koordenatu espazial edukiko ditu.

$$\hat{H}\Psi(R_1, R_2, \dots, R_N, r_1, r_2, \dots, r_n) = E\Psi(R_1, R_2, \dots, R_N, r_1, r_2, \dots, r_n)$$

**1.6.1-3.Ekuazioa.** Molekula baten *Schrödingerren* ekuazioaren errepresentazioa.  $H$  hamiltondarra,  $\Psi$  uhin funtzioa,  $R$  nukleoaren posizioa,  $r$  elektroien posizioa,  $N$  nukleo kopurua,  $n$  elektroio kopurua.

Uhin funtzio hauetaz gainera hamiltondar molekularrean kontuan eduki behar diren indarrak direla eta konplexutasuna handitu egiten da. Elektroio-elektroio, protoio-protoio eta elektroio-protoio arteko interakzioak kontuan hartzeak matematikoki ekuazioaren soluzioa aurkitzea ezinezkoa egiten du, ikusi 1.5.1-4 ekuazioa.

$$\hat{H} = \hat{T}_N(R_N) + \hat{T}_e(r_n) + \hat{V}_{Ne}(R_N, r_n) + \hat{V}_{ee}(r_n) + \hat{V}_{NN}(R_N)$$

**1.6.1-4.Ekuazioa.** Hamiltondar molekularrearen espresioa.  $T_N$  nukleoaren energia zinetikoaren operadorea ( $N$  nukleoaren menpekhoa),  $T_e$  elektroioaren energia zinetikoaren operadorea ( $n$  elektroioaren menpekhoa),  $V_{Ne}$  nukleoaren eta elektroioaren arteko erakarpenaren energia potentzialaren operadorea,  $V_{ee}$  elektroioaren arteko errepulzioaren energia potentzialaren operadorea.  $V_{NN}$  nukleoaren arteko errepulzioaren energia potentzialaren operadorea.

Aurreko hamiltondarra duen *Schrödingerren* ekuazio molekularrearen soluzioa aurkitzeko Born-Oppenheimer hurbilketa bidez elektroio eta nukleoaren mugimenduak desakoplatuta daudela suposatzen da eta honek *Schrödingerren* ekuazioa ekuazio elektronikoa eta nuklearrean banatzea ahalbidetzen du, 1.6.1-5 ekuazioan eta 1.6.1-6 ekuazioan ikusi daitekeen bezala.

$$\{\hat{T}_e(r_n) + \hat{V}_{Ne}(R_N, r_n) + \hat{V}_{ee}(r_n)\}\phi_{el.}(R_N, r_n) = E_{el.}(R_N)\phi_{el.}(R_N, r_n)$$

**1.6.1-5.Ekuazioa.** Ekuazio elektronikoa errepresentazioa. Matematikoki soluzioa aurkitu daiteke  $E_{el.}$  edo energia elektronikoa kalkulatzeko.  $\phi_{el.}$  Uhin funtzio elektronikoa.

$$\{\hat{T}_N(R_N) + E_{el.}(R_N) + \hat{V}_{NN}(R_N)\}\phi_{Nukl.}(R_N) = E\phi_{Nukl.}(R_N)$$

**1.6.1-6.Ekuazioa.** Ekuazio nuklearrearen errepresentazioa. Aurreko ekuazioan energia elektronikoa kalkulatu ondoren  $E$  kalkulatu daiteke, hau da, molekularren energia totala.  $\phi_{Nukl.}$  Uhin funtzio nuklearra.

Ekuazio hauen bitartez molekula baten egoera baten energia kalkulatu daiteke. Molekulako nukleoaren posizio optimoena zein den kalkulatzeko nukleoaren potentzial gainazala kalkulatu da. Funtzio honek nukleoaren posizioa egonkorra den ala ez adierazten du. Ekuazio honen errepresentazioa 1.5.1-7 ekuazioan ikusi daiteke.

$$U(R_N) = E_{el.} + \hat{V}_{NN}$$

**1.6.1-7. Ekuazioa.** Nukleoaren potentzial gainazala ( $U$ ). Nukleoak sentitzen duen energia potentziala adierazten du. Energia elektronikoa totala ere deitzen zaio. Nukleoaren posizio bakoitzarekin ( $R_N$ ) aldatzen den balioa da.

Funtzio honen minimoak molekularen egoera egonkor bat adierazten du. Kalkulu hauetan oinarritzen da Hartree-Fock teoria eta honen bitartez uhin funtzio multielektronikoan oinarrituz sistema sinpleak deskribatu daitezke. Hala ere nabarmena da kalkulu hauek oso konplexuak direla eta molekula handien energiak kalkulatzeko denbora asko behar dela. Horregatik lan honetan Dentsitatearen funtzionalaren teoria edo DFT (*Density Functional Theory*) erabili da zehaztasun handi eta kalkulu abiadura azkarrarengatik.<sup>71</sup>

## 1.6.2 Dentsitatearen Funtzionalaren Teoria.

Aurreko puntuan azaldu da nola kalkulatu den molekula baten energia elektronikoa (ikusi 1.6.1-5 ekuazioa). Energia elektronikoa uhin-funtzioa elektroien bakoitzaren hiru aldagaien menpekoa da, hau da,  $x$ ,  $y$  eta  $z$  koordenatuen menpekoa. Honek kalkulu matematikoa asko zailtzen du, uhin funtzioak  $3n$  aldagai dituelako, ( $n$  elektroien kantidadea izanik). Hau konpondu daiteke uhin funtzioa erabili ordez elektroien dentsitatea erabiltzen bada kalkulua burutzeko. Elektroien dentsitatea  $3$  aldagaien menpekoa da, beraz asko errazten da kalkulu matematikoa.<sup>72</sup>

Dentsitatearen funtzionalaren teoriaren oinarriak Hohenberg eta Kohn-en teoremek finkatu zituzten.<sup>73</sup> Hauen arabera sistema multielektroniko baten oinarritzko egoera dentsitate elektronikorekin erlazionatuta dago eta oinarritzko egoeraren dentsitate elektronikoa sistema elektronikoa osoaren informazioa du. Honetaz aparte dentsitate elektronikoa teoria bariatzionala betetzen duela demostratu zuten eta ondorioz kalkulatuak dentsitate elektronikoa benetakoaren berdina edo handiagoa izango da.

<sup>71</sup> *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*. C.J. Cramer. Wiley: Chichester, **2004**.

<sup>72</sup> *A Primer in Density Functional Theory*, C. Fiolhais, F. Nogueira, M. Marques, Springer, **2003**

<sup>73</sup> Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys Rev Phys Rev*, **1964**, *140*, A1133.

Hohenberg eta Kohn ikertzaileek proposatutako teoriak arazo bat zuten, dentsitate elektronikoa sistemaren oinarritzko egoerarekin erlazionatzean energia zinetikoa duen funtzional unibertsalaren balioa jakin behar zen, eta honen balioa ezezaguna da. Hau konpontzeko Kohn eta Sham ikertzaileek aldarapen elektronikoa arbuia zuten eta elektroiei bakoitzak osatzen zuten orbitalez osatutako Slaterren determinantearen bidez energia zinetikoa partikula bakoitzaren energia zinetikoen batura bezala espresatzeko gai izan ziren.<sup>74</sup> Elektroien arteko elkarrekintza kontuan ez hartzean hurbilketa bat egin behar da eta elektroien errepulsiorako eta trukaketa elkarrekintzarako funtzional desberdinak erabiltzen dira.<sup>75</sup>

Hurbilketa hauek egin diren arren ez da guztiz korrelazio elektronikoaren energiaren eta trukaketa energiaren balioa ezagutzen. Hauek elektroien elkarrekintza kuantikoari dagozkie, lehenengo kasua errepulsio kulombikoari eta bigarrena Pauliren spin bereko elektroien arteko eskusio printzipioari. Hau konpontzeko B3LYP (*Becke, 3-parameter, Lee-Yang-Parr*) motako metodo hibridoak erabiltzen dira.<sup>76</sup>

Hurbilketak egin diren arren dentsitatearen funtzionalaren teoriak zailtasunak ditu elkarrekintza molekularrak ondo deskribatzeko. Dispersio indarrak ez ditu oso ondo definitzen, ondorioz DFTaren prezisioa txikia da dispersio indarrez menderatutako sistemetan. Kasu hauetan BLYP-D3 funtzionala erabiltzen da. Funtzional honek dispersioarekin erlazionatutako zuzenketak ditu eta emaitza onak lortzen dira hidrogeno loturez osatutako sistemetan.<sup>77</sup>

### 1.6.3 Kalkulu motak.

Aurreko teorian oinarrituz hainbat kalkulu mota egin daitezke baina horretarako erreakzio batean energiaren aldaketa nola gertatzen den azaldu behar da. Azalpena 1935ean proposatu zen: trantsizio egoeraren teoria.<sup>78,79</sup> Teoria honen aurretik Arrheniusen ekuazio enpirikoa (ikus 1.3-3. eskema) erabiltzen zen erreakzioen abiadura azaltzeko, mekanismoa azaldu gabe. Horregatik Arrheniusen ekuazioko zenbait aldagai aurrerago azaldu ziren, adibidez  $A_e$  (aktibazio energia) edo  $A$  (talka frekuentzia eta partikulen arteko

<sup>74</sup> Sham, L.J.; Kohn, W.; *Phys. Rev. B*, **1966**, *145*, 561.

<sup>75</sup> Perdew, J. P.; Ruzsinszky, A.; Tao, J.; Staroverov, V. N.; Scuseria, G. E.; Csonka, G. I. *J. Chem. Phys.* **2005**, *123*, 062201

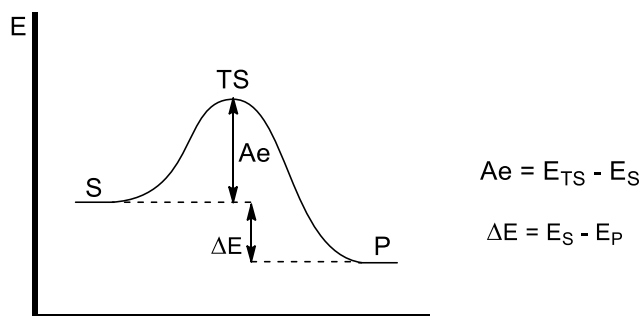
<sup>76</sup> Becke, A. D. *Phys. Rev. A*, **1988**, *38*, 3098.

<sup>77</sup> W. Hujo, S. Grimme, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *13*, 13942-13950

<sup>78</sup> Laidler, K.; King, C, *J. Phys. Chem.*, **1983**, *87*, 2657.

<sup>79</sup> Laidler, K.; King, C, *The chemical intelligencer* **1998**, *4*, 39.

orientazioa kontuan hartzen dituen faktore aurre-esponentziala).<sup>80</sup> Teoria honen arabera errektiboek trantsizio egoera (TS) ez-egonkor bat zeharkatu behar dute produktuetan transformatzeko. Trantsizio egoera honen energiaren arabera erreakzioa azkarrago edo polikiago gertatuko da. Erreakzioaren aktibazio energiak ( $A_e$ ) trantsizio egoeraren eta errektiboaren arteko energia diferentzia adierazten du, bi egoeretako energien kenketa da, eskematikoki 1.6.3-1 irudian ikusi daiteke.



**1.6.3-1.Eskema.** Trantsizio egoeraren teoriaren arabera erreakzio mekanismoa. S substratua P produktua, TS trantsizio egoera,  $A_e$  erreakzioaren aktibazio energia, E erreakzioaren energia.

Aipatu den bezala substratu eta produktua egonkorak dira eta energiaren funtzioaren minimoan daude. Bestalde trantsizio egoera energia funtzioaren maximo bat da, ezegonkorra delako. Kalkulu konputazionalak egitean kontuan eduki behar da molekularen izaera energetikoki egonkorra edo ezegonkorra den jakiteko. Ondoren kalkulu mota batzuk azalduko dira:

- Optimizazio kalkulua: Molekularen energia minimoa aurkitzen du, hau da, konformazio egonkorrena aurkitzen saiatzen da. Kontuan eduki behar da ez dela gai minimo total eta minimo lokal bat bereizteko, hots, konformazio egonkorrak aurkitzen dituen arren ez da gai egonkorrena aurkitzeko. Beraz ikerlaria gai izan behar da kalkulu honen emaitzak onak edo txarrak diren interpretatzeko. Adibidez ziklohexanoan ez da gai aulki konformaziotik abiatuz txalupa konformazioa kalkulatzeko, horretarako molekularen geometria konformazionala aldatu behar du ikerlariak.
- ModRedundant kalkulua: Optimizazio kalkulua antzeko kalkulua izan arren ikerlariari loturak, angeluak edo angelu diedroak finko ipintzeko aukera ematen dio. Horrela gai da finkatu den zatia izan ezik molekularen

<sup>80</sup> *Transition State Theory and Related Topics. In Modern Physical Organic Chemistry* University Eric V. Anslyn and Dennis A. Dougherty. Science Books: **2006**

gainerako zatia optimizatzeko. Kalkulu hau TS kalkulua egin baino lehen erabiltzen da, TS-an molekula TS-aren egoerara hurbiltzeko.

- TS kalkulua: Trantsizio egoera bat aurkitu nahi denean energiaren minimoa kalkulatu ordez maximo bat kalkulatu behar da. Horretarako aurretik ModRedundant bidez fijatu den lotura, angelua edo angelu diedroa mantenduz molekularen gainerako zatia optimizatzen da TS-aren kalkulua errazteko.
- IRC kalkulua: Batzuetan TS kalkuluan lortzen den emaitza interpretatzean ez da argi ikusten TS-a zein erreakziori dagokion. Ordenagailuan ikusten den molekularen trantsizio egoerako mugimendua txikia denean gertatzen da. Hau konpontzeko IRC edo *intrinsic reaction coordinate* erabiltzen da energiaren maximoaren inguruan molekularen geometrian gertatzen dena ikusteko. Bi kalkulu mota daude, batak TS-tik produktura doan egoera deskribatzen du eta besteak TS-tik substratura doana.
- SP kalkulua: SinglePoint kalkuluaren bitartez molekularen energia elektronikoaren balore zuzendua kalkulatu da. Aurreko kalkulu guztiek ez dute kontuan hartzen molekularen ingurunea, egoera guztiak hutsunean edo gas fasean daudela suposatuta dira. Disolbatzailearen efektua ekuazioetan sartzeko hurbilketak egiten dira eta permitibitate elektrikoaren bidez energia elektroniko zuzendua kalkulatu da.<sup>81</sup>

Kalkulu hauen bitartez eta trantsizio egoeraren teoria jarraituz erreakzio mekanismo baten izaera sakonago ikertu daiteke. Erreakzio askok trantsizio egoera bat eduki ordez, hau da, erreakzio kontzertatuak izan ordez, trantsizio egoera bat baino gehiago eduki dezakete. Trantsizio egoera bakoitza energiaren funtzioaren maximo bat da, beraz bi trantsizio egoera batetik bestera pasatzeko matematikoki beharrezkoa da gutxienez minimo bat egotea. Mekanismoaren ikerkuntzan kontuan hartu behar dira TS posibleak zeintzuk izan daitezkeen.

---

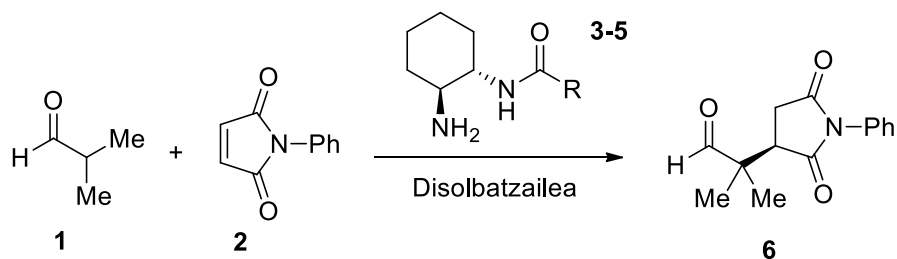
<sup>81</sup> J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 299-3094.

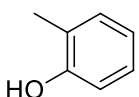
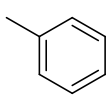
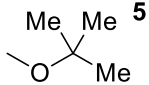
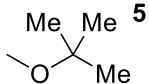
## 2. Aurrekariak.

Ikerketa lan honetan Alicanteko unibertsitateko zientzien fakultateko kimika organikoko departamenduarekin elkarlanean aritu da. Bertako R. Chinchilla<sup>82</sup> katedradunak eta beraren ikerketa taldeak sintesi asimetriko organokatalitikoaren arloan egindako ikerketa baten ondorioz E. Gomez-Bengoa<sup>83</sup> doktorearekin harremanetan jarri dira eta UPV/EHU eta Alicanteko taldeen kolaborazioaren bidez erreakzioaren mekanismoa aztertu da. Honen ondorioz, artikulu bat argitaratu da *Molecules* aldizkarian.<sup>84</sup>

Laborategian R. Chinchillaren taldeak 2-1.taulan ikusten den maleimida (**2**) prokiral batetik abiatuz erreakzio organokatalitiko baten bidez sukzinimida (**4**) kiralak lortu zituzten katalizatzaile bezala amina-salizilamida (**3**) deribatu bat erabiliz.

**2-1.Taula.** Erreakzioen eskema orokorra. Emaitza esperimentalak, Alicanteko unibertsitateko Chinchilla ikerketa taldean lortu dira.



Erreakzio zenbakia	R taldea	Disolbatzailea	Etekin (%)	ee (%)
1	 <b>3</b>	Tolueno	98	94
2	 <b>4</b>	Tolueno	98	87
3	 <b>5</b>	Tolueno	98	67
4	 <b>5</b>	Kloroformo	97	86

<sup>82</sup> chinchilla@ua.es (R.C.)

<sup>83</sup> enrique.gomez@ehu.es (E.G.-B.)

<sup>84</sup> Torregrosa-Chinillach, A., Moragues, A., Pérez-Furundarena, H., Chinchilla, R., Gómez-Bengoa, E., Guillena, G. *Molecules*, **2018**, *23*, 3299.



Erreakzioen etekin altuak zirela-eta katalisiaren mekanismoa aztertzea interesgarria zen etekin altua eta purutasun enantiomerikoa azaltzeko. Laborategian mekanismoa espermentalki ikertzea ez da batere erraza, bitartekariak isolagaitzak eta trantsizio egoerak detektaezinak direlako. Horregatik E. Gomez-Bengoia eta bere taldearekin kontaktuan jarri ziren metodo konputazionalak duten abantaila ikusita.

Alicanteko lankideek laborategian lortutako datuekin bete den 2-1.taula izan da ikerkuntza konputazionalaren oinarria. Lau erreakzioetan etekinak antzekoak diren arren purutasun enantiomerikoan diferentzia handiak daude, **1**, **2** eta **3** erreakzioetan katalizatzailearen R taldearen araberakoa da aldaketa hau **3** eta **4** kasuetan bestalde disolbatzailearen araberakoa da. Kimika konputazionalan R talde desberdinen eta disolbatzailearen efektua ikertu daiteke.

### 3. Helburua.

Ikerketa lan honetan kalkulu konputazionalen bidez eta DFT metodoan oinarritutako software bat erabiliz 2-1.taulan agertzen diren lau Michael erreakzio enantioselektibo aztertuko dira eta jarraian aipatutako helburuak lortzen saiatuko da:

- Erreakzio mekanismoaren deskribapen zehatza egingo da erreakzioan parte hartzen duten errektibo, tartekari eta trantsizio egoeren egitura tridimentsionala eta beraien arteko energiak aztertuz eta baita hidrogeno loturek erreakzioan duten garrantzia ikusiz.
- Erreakzio bakoitzaren enantiomero sobera (ee%) azalduko da Arrheniusen ekuazioan oinarrituz eta erreakzio bakoitzean bi enantiomeroen sorkuntzarako aktibazio energiak konparatuz.
- Katalizatzailearen R taldearen (2-1.taula) aldaketak purutasun enantiomerikoan duen eragina aztertu eta eztabaidatuko da.
- Disolbatzailearen izaerak erreakzioaren purutasun enantiomerikoan duen aztertu eta eztabaidatuko da.

Ikerketa lanaren helburu hauetaz gainera lan idatzian informazio guztia argi azalduko da: sarreran gaia ulertzeko beharrezkoak diren oinarriak argitu, ikerketa lanaren prozeduraren ulermena erraztu eta egilea bukaeran azalduko diren ondorioetara nola iritsi den jakiteko jarraitu diren pausoak azalduko da.

## 4. Zati esperimentalak.

### 4.1 Erabilitako metodoak.

Kalkuluak Gaussian 16 programan<sup>85</sup> burutu dira. Programa hau DFT metodoan oinarritzen da eta molekulen energia elektronikoa kalkula dezake hartree ( $E_h$ ) unitateetan (energiaren unitate atomikoa). Ondoren hartree unitate bat 627,5 Kcal/mol direnez zenbakiak unitatez alda ditzakegu eta balioa Kcal/mol unitateetan kalkulatu. Molekulen egitura tridimentsionala, frekuentzia bibrationalak eta beste hainbat propietate ere kalkula ditzake egoera desberdinetan, adibidez disolbatzaile desberdinen presentzian. Programa hau Leioako UPV/EHUko Ikerkuntzari Zuzendutako Informatikako Zerbitzu Orokorreko (IZO-SGI) Arina klusterra erabili da. Kluster bat beraien artean sare baten bidez lotuta dauden ordenagailu multzoa da horrela indar eta errendimendu handiagoa izateko.

Molekulen optimizazioa lortu nahi izan denez eta ikertutako molekulek metalik ez dutenez B3LYP funtzional hibridoa (Becke Three Parameter Hybrid Functional) erabili da DFT teoriaren barruan. Honekin batera 6-31G\*\* base gaussiarra erabili da kalkuluaren maila simple baterako.

Gaussian 16 erabiltzeko Arina klusterreko programak eta baita editore eta irudikatzaile molekularrak ere. Jarraian bakoitza nola eta zertarako erabili den azalduko da.

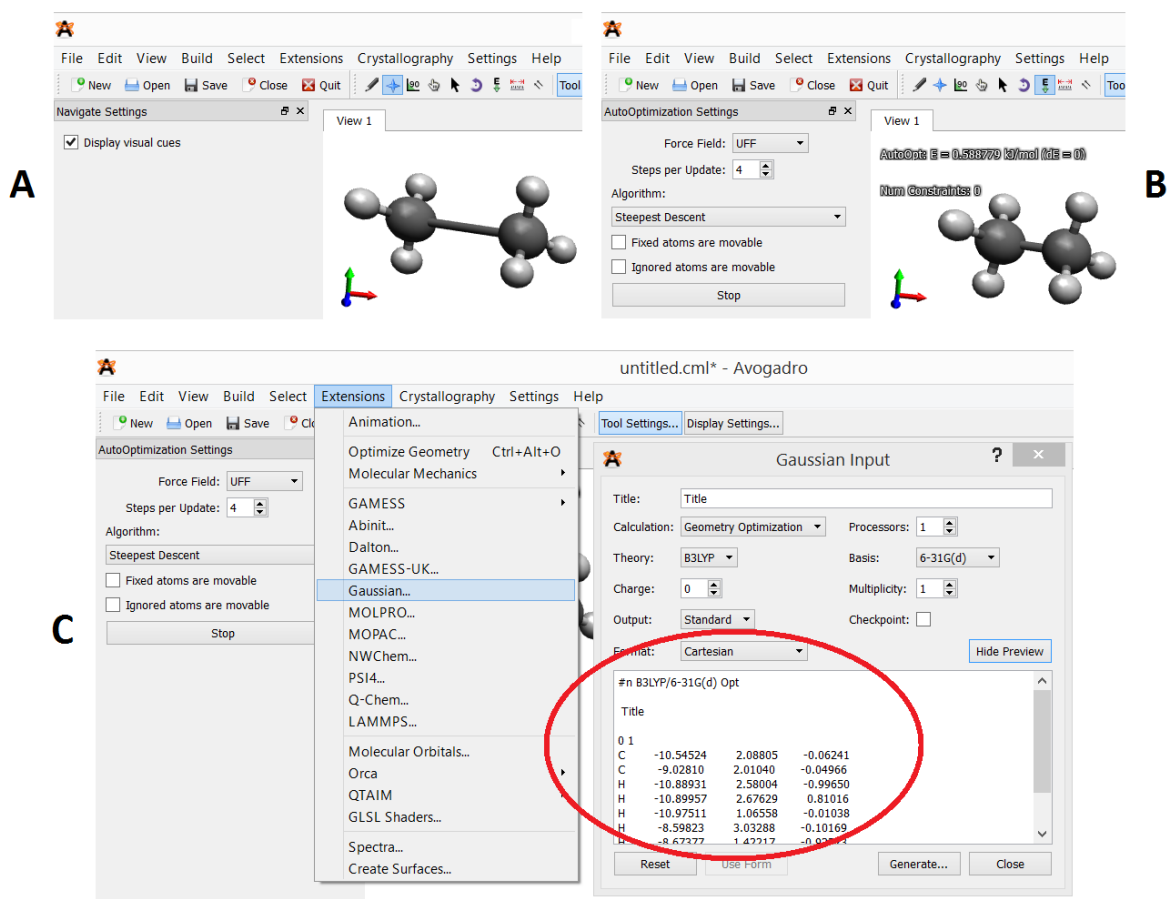
- Avogadro:<sup>86</sup> Editore eta irudikatzaile molekular bat da. Bertan molekularak marraztu daitezke hiru dimentsioetan (ikusi 4.1-1.irudia A). Programa hau gai da molekulen oinarrizko konformazioak kalkulatzeko prezisio handirik gabe (ikusi 4.1-1.irudia B). Optimizazio hau loturen distantziaren eta

---

<sup>85</sup> 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, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox.; *Gaussian 09.*, Revision A.03., Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

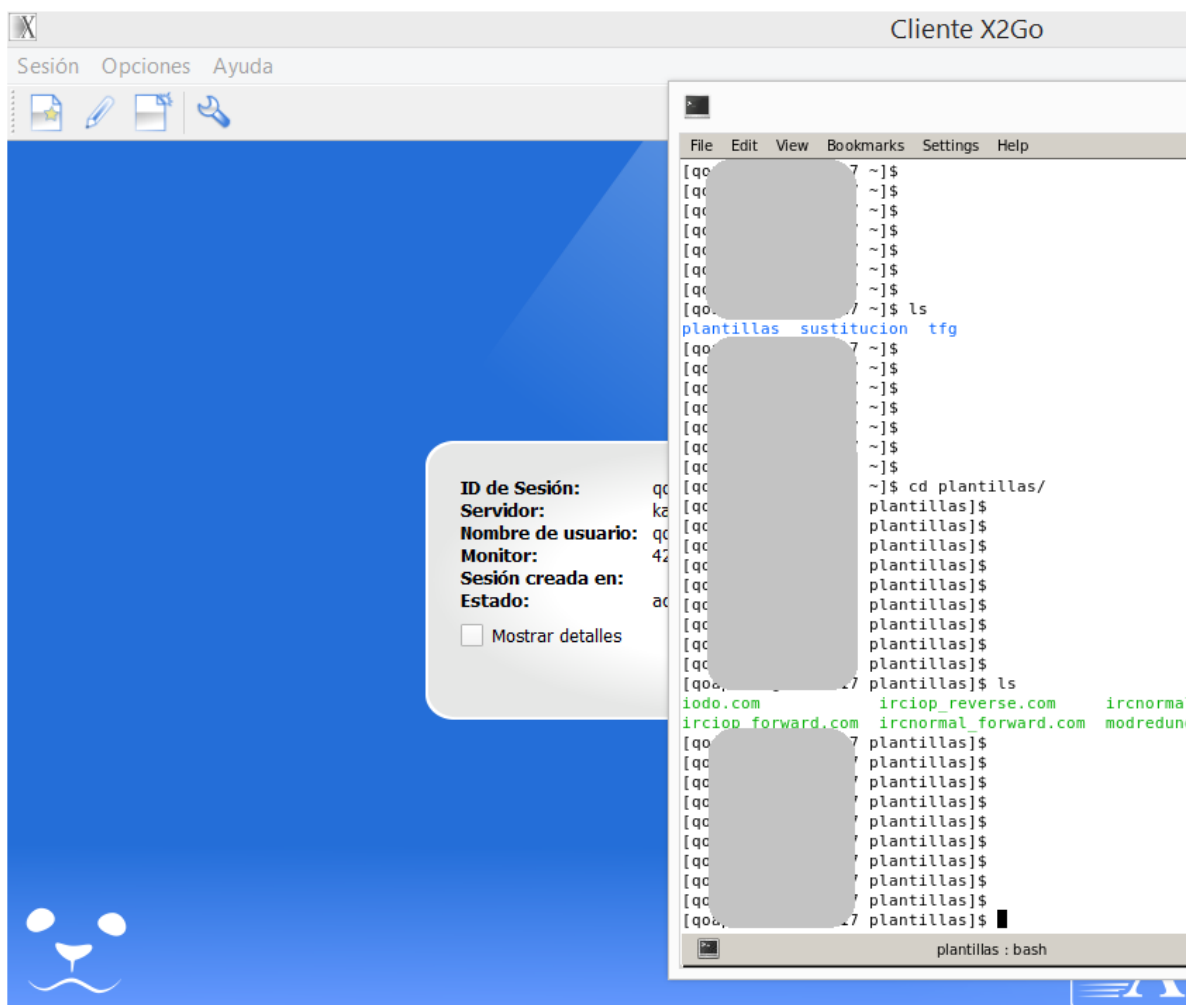
<sup>86</sup> Hanwell, M. D., Curtis, D. E., Lonie, D. C., Vandermeersch, T., Zurek, E., & Hutchison, G. R. *Journal of cheminformatics*, **2012**, 4, 17.

aldarapen esterikoen araberakoa da eta ez ditu hidrogeno loturak edo beste interakzioak kontuan hartzen. Behin molekula bat marraztu ondoren beraren koordinatu kartesiarrak erabiltzen dira aurrerago Gaussian 16 programaren kalkuluak atomoen kokapenaren berri izan dezan (ikusi 4.1-1.irudia C). Garrantzitsua da azpimarratzea optimizazioa egiten denean ez dela konformazio egonkorrena lortzen baizik eta ikerlariak marraztu duen molekularen egitura antzekoa duen konformazio bat. Konformazio egonkorrena eta energiaren minimo totala kalkulatzeko Gaussian 16 erabili da.



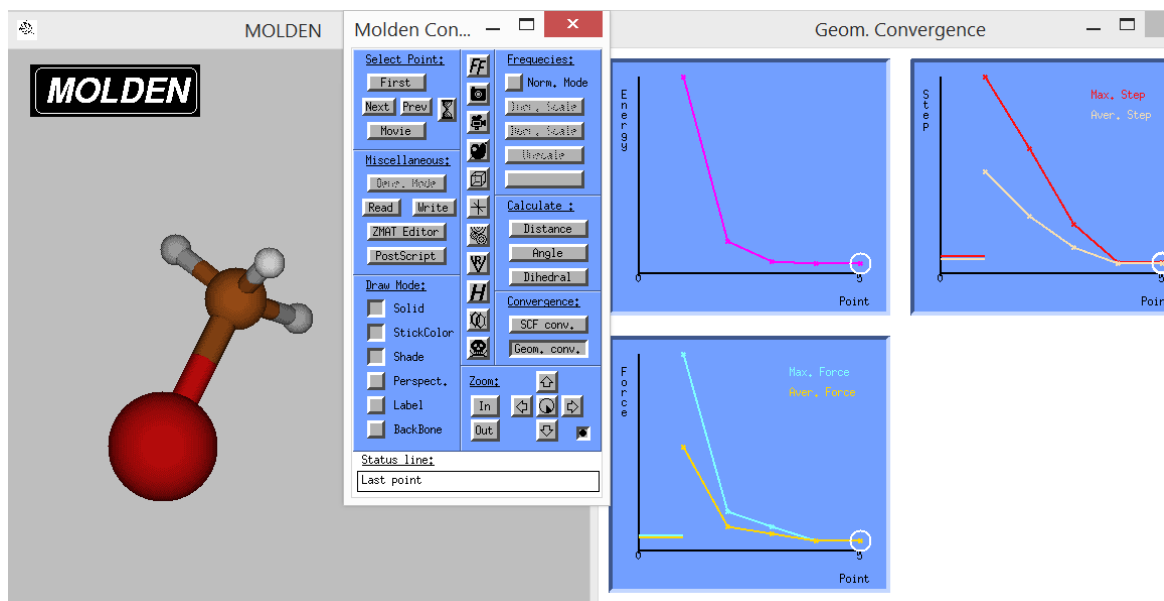
**4.1-1.Irudia.** Avogadro programan eteno molekularen koordinatu kartesiarrak lortzeko pausoak.

- X2Go: Ordenagailu pertsonala Arina klusterrarekin lotzea beharrezkoa da kalkuluak klusterrera bidaltzeko eta ondoren honek kalkuluak burutzeko. Horretarako X2Go programak urrutiko idazmahai edo tabuladore baten bidez aukera ematen du Arina klusterrarekin harremanetan jartzeko komando batzuen bitartez. Hau 4.1-2. Irudian ikusi daiteke, pribatasunagatik erabiltzailearen izena izkutatatu da.



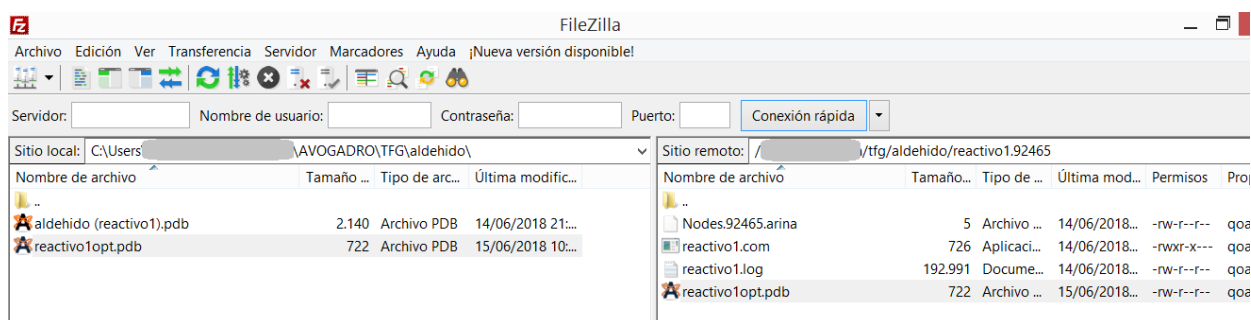
4.1-2. Irudia. X2Go programa eta honi esker lortzen den tabuladorea. (Badaezpada erabiltzailearen izena estali da).

- **Molden:** Molekulen estruktura atomiko eta elektronikoak prozesatzen dituen programa da. Arina klusterrean dago, beraz ez da ordenagailuan deskargatu behar. Gaussian 16 programak egindako kalkuluaren emaitzak koordinatu kartesiar eran bidaltzen dira ordenagailura. Emaitza hauek ondo interpretatzeko Molden programak emaitzetako koordinatuak fisikoki irudikatzen ditu eta ikerlariaren emaitzen ulermena hobetzen du. Kalkulu motaren arabera funtzio desberdinak irudikatu ditzake, adibidez orbitalen dentsitate elektronikoa ikusi daiteke edo trantsizio egoera baten mugimendua nolakoa den ere. Gaussian 16 programak optimizazio kalkulu bat burutzean kalkuluaren prozesu guztia bidaltzen du emaitza bezala, ez du bakarrik molekula optimizatuaren geometriaren informazioa. Beraz Ikerlariak optimizatutako molekularen koordinatuak behar baditu ".pdb" artxibo bat bezala gorde behar du.



**4.1-3.Irudia.** Metil ioduroaren optimizazio kalkulu baten emaitza Molden programan irudikatua.

- FileZilla: Molden programaren bidez gorde den ".pdb" artxiboa Arina klusterrean dago. Avogadro programaren bidez ".pdb" artxiboa irekitzeko klusterretik ordenagailura deskargatu behar da eta horretarako dohainikako softwarea duen FileZilla programa erabili da. Honek klusterreko artxiboak eta ikertzailearen ordenagailukoak harremanetan jartzen ditu 4.1-4.irudian ikusi daitekeen bezala.



**4.1-4.Irudia.** FileZilla progra. Ezkerrean Arinako klusterrean dauden artxiboak. Eskuinean ordenagailukoak. (Erabiltzailearen izena eta ordenagailuko eduki pertsonala izkutatu da).

Lan hau burutzeko aplikazio hauek erabili diren arren ez dira beharrezkoak, beste ikertzaile batzuek metodo desberdinak erabiltzen dituzte, adibidez FileZilla erabili ordez GaussView programa erabili daiteke. Lan idatzian molekula marrazteko beste programa

batzuk ere erabili direla aipatu behar da, adibidez CYLview<sup>87</sup> (molekulak hiru dimentsioetan marrazteko) edo ChemDraw (erreakzioak bi dimentsioetan marrazteko).

Aurretik azaldutako X2Go programa Arina klusterrarekin komunikatzeko input/output edo I/O bidez komunikatzen da, hau da, ordenagailuan input bat idazten da eta X2Go programak Gaussian 16 programa duen Arina klusterrera agindu bat bidaltzen du. Kalkulua bukatzen denean Arina klusterrak ordenagailura kalkuluaren emaitza duen output artxiboa bidaltzen du eta hau Molden bidez interpretatzen da (ikusi 4.1-1.eskema).



4.1-1.Eskema. Input/Output sistemaren azalpen eskematikoa.

Input artxiboak Gaussian 16 programak kalkulua burutzeko behar duen informazio guztia eduki behar du eta ".com" batez bidaltzen dira. Adibidez 4.1-5.irudian ikusi daiteke egin nahi den kalkulu mota, zein funtzional erabili nahi den, base gaussiarra, molekularen karga totala, spinaren multiplizitatea eta Avogadro programan lortu diren eta 4.1-1.irudia azaldu diren molekularen atomo bakoitzaren koordinatu kartesiarrak.

Kalkuluaren tamaina maximoa

Kalkulua egiteko erabiliko diren prozesadore kopuruak

Funtzionala

Base gaussiarra

Molekularen karga

Kalkulu mota (kasu honetan optimizazioa)

Spinaren multiplizitatea

Molekulako atomo bakoitzaren koordinatu kartesiarrak

```

File Edit View Bookmarks Settings Help
$mem=7520mb
$nprocshared=8
#b3lyp(6-31G*)opt freq
Title
0 1
C -5.13800 -0.47400 -0.27500
C -3.73400 -0.35000 0.24700
C -3.13700 0.99400 -0.17900
H -3.10100 1.07700 -1.28700
H -2.10600 1.09900 0.22000
H -3.75200 1.82800 0.22200
C -2.88100 -1.51000 -0.27500
H -3.74500 -0.39300 1.35900
H -1.84700 -1.43400 0.12400
H -2.83800 -1.50000 -1.38500
H -3.31200 -2.47900 0.05800
O -6.07600 -0.59900 0.49600
H -5.32600 -0.45200 -1.34400
  
```

4.1-5.Irudia. Input artxibo baten adibidea.

<sup>87</sup> CYLview, 1.0b; Legault, C. Y., Université de Sherbrooke, 2009 (<http://www.cylview.org>)

Egin nahi izan diren kalkuluaren arabera input plantila desberdinak erabili dira. Egin diren kalkulu garrantzitsuenen inputen ereduak 4.1-6.irudian azaldu dira. Bertan ikusi daiteke kalkuluaren arabera erabili den funtzionala eta base gaussiarra ere aldatu dela. ModRedundant (mr) kalkuluaren kasuan B, A eta D zenbakiek *bond*, *angle* eta *dihedral* esan nahi dute. Bertan finkatu nahi diren atomoak adierazi behar dira.

<pre> <b>opt</b> File Edit View Bookmarks Settings Help %mem=7520mb %nprocshared=8 \$RunGauss #b3lyp/6-31G** opt freq  Title 0 1 ~ ~ </pre>	<pre> <b>mr</b> File Edit View Bookmarks Settings Help %mem=7520mb %nprocshared=8 \$RunGauss #b3lyp/6-31G** opt=modredundant  Title 0 1 ~ B 1 2 F A 1 2 3 F D 1 2 3 4 F ~ </pre>
<pre> <b>ts</b> File Edit View Bookmarks Settings Help %mem=7520mb %nprocshared=8 \$RunGauss #b3lyp/6-31G** opt=(calcFC,TS,NoEigenTest) freq  Title 0 1 ~ ~ </pre>	<pre> <b>sp</b> File Edit View Bookmarks Settings Help %mem=7520mb %nprocshared=8 \$RunGauss #m062x/def2tzvpp scrf(iefpcm,solvent=toluene)  Title 0 1 ~ ~ </pre>

**4.1-6.Irudia.** Optimizazio (opt), ModRedundant (mr), TransitionState (ts) eta SinglePoint (sp) kalkuluaren inputen plantilak.

SinglePoint kalkuluan disolbatzailearen arabera inputa aldatuko da, 4.1-6.irudian adibide bezala toluenoa erabili den arren lan honetan kloroformoa ere erabili da.<sup>88</sup>

Aipatu beharra da ts kalkulua egin ostean IRC kalkulu bat egin behar dela, trantsizio egoera aztertzen ari garen erreakzioari dagokion ikusteko. Sarreran aipatu den bezala IRC kalkuluak 1.6.3-1.eskeman ikusten den ts egoeratik substraturako edo produkturako molekularen egoerak kalkulatzeko ditu. Trantsizio egoera bakoitzarentzat bi IRC kalkulu daude, bata substratura gerturatzen dena eta bestea produktura. Plantila bat *forward* da eta

<sup>88</sup> <http://gaussian.com/scrf/?tabid=7>



bestea reverse eta bakoitzarentzako 4.1-7. irudian adierazten diren bi plantilak erabili daitezke.

#### IRC kalkulua: reverse

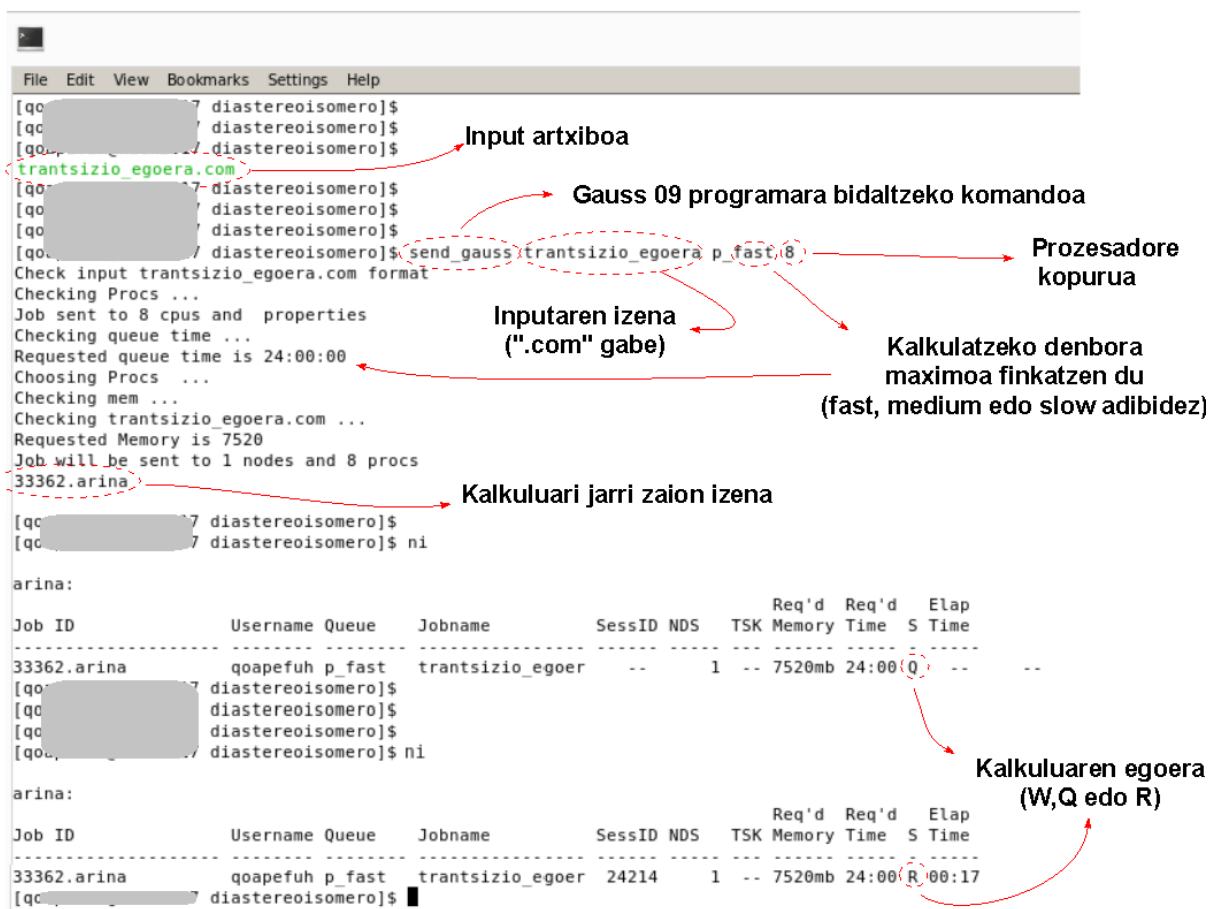
<pre> File Edit View Bookmarks Settings Help %mem=7520mb %nprocshared=8 \$RunGauss #b3lyp/6-31G** irc=(reverse,CalcFC,Maxpoints=150,recalc=10,maxcycle=300,stepsize=10  iop(1/108--1)  Title 0 1 </pre>	<pre> File Edit View Bookmarks Settings Help %mem=7520mb %nprocshared=8 \$RunGauss #b3lyp/6-31G** irc=(reverse,CalcFC,Maxpoints=100)  Title 0 1 </pre>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

#### IRC kalkulua: forward

<pre> File Edit View Bookmarks Settings Help %mem=7520mb %nprocshared=8 \$RunGauss #b3lyp/6-31G** irc=(forward,CalcFC,Maxpoints=150,recalc=10,maxcycle=300,stepsize=10  lop(1/108--1)  Title 0 1 </pre>	<pre> File Edit View Bookmarks Settings Help %mem=7520mb %nprocshared=8 \$RunGauss #b3lyp/6-31G** irc=(forward,CalcFC,Maxpoints=100)  Title 0 1 </pre>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**4.1-7.Irudia.** IRC kalkulua, goran reverse eta beheran forward. Kasu bakoitzean bi plantila mota erabili dira.

Jarraian kalkulua klusterrera bidaltzen da prozesadore kopurua eta kalkulua iraupen maximoa zein izango den azalduz. Hau egin ondoren "ni" komandoa erabiliz kalkulua kalkulatu dagoen edo ez ikusi dezakegu eta baita kalkulatu daraman denbora ere. Hasieran W (waiting) hizkia agertzen da, ondoren Q (queued) eta azkenik R (running). Adibide bezala ikusi 4.1-8.irudia, bertan input bat bidaltzeko metodoa adierazten da.



```

File Edit View Bookmarks Settings Help
[qq...@diastereoisomero]$
[qq...@diastereoisomero]$
[qq...@diastereoisomero]$ trantsizio_egoera.com
[qq...@diastereoisomero]$
[qq...@diastereoisomero]$
[qq...@diastereoisomero]$
[qq...@diastereoisomero]$ send_gauss trantsizio_egoera p_fast,8
Check input trantsizio_egoera.com format
Checking Procs ...
Job sent to 8 cpus and properties
Checking queue time ...
Requested queue time is 24:00:00
Choosing Procs ...
Checking mem ...
Checking trantsizio_egoera.com ...
Requested Memory is 7520
Job will be sent to 1 nodes and 8 procs
33362.arina
[qq...@diastereoisomero]$
[qq...@diastereoisomero]$ ni

arina:
Job ID      Username Queue  Jobname      SessID NDS  TSK  Req'd  Req'd  Elap
          Memory Time  S Time
-----
33362.arina qoapefuh p_fast trantsizio_egoer  --    1  --  7520mb 24:00 Q  --  --
[qq...@diastereoisomero]$
[qq...@diastereoisomero]$
[qq...@diastereoisomero]$
[qq...@diastereoisomero]$ ni

arina:
Job ID      Username Queue  Jobname      SessID NDS  TSK  Req'd  Req'd  Elap
          Memory Time  S Time
-----
33362.arina qoapefuh p_fast trantsizio_egoer 24214  1  --  7520mb 24:00 R 00:17
[qq...@diastereoisomero]$
  
```

**Input artxiboa**  
**Gauss 09 programara bidaltzeko komandoa**  
**Prozesadore kopurua**  
**Inputaren izena ("com" gabe)**  
**Kalkulatzeko denbora maximoa finkatzen du (fast, medium edo slow adibidez)**  
**Kalkulari jarri zaion izena**  
**Kalkuluaren egoera (W,Q edo R)**

**4.1-8.Irudia.** Input bat Arina klusterrera bidaltzeko pausoak.

Kalkulua egin ondoren klusterrak emaitzak ".log" moduan bidaltzen ditu. Output honek kalkuluei buruzko informazio asko du, egin den kalkuluaren arabera. 4.1-9.irudian optimizazio kalkulu baten outputaren edukiaren zati bat erakusten da.

```

File Edit View Bookmarks Settings Help
Entering Gaussian System, Link 0=g16
Input=reactivo1.com
Output=reactivo1.log
Initial command:
(...)

! Optimized Parameters !
! (Angstroms and Degrees) !
-----
! Name Definition Value Derivative Info. !
-----
! R1 R(1,2) 1.5167 -DE/DX = 0.0 !
! R2 R(1,12) 1.2105 -DE/DX = 0.0001 !
! R3 R(1,13) 1.1179 -DE/DX = -0.0002 !
! R4 R(2,3) 1.5394 -DE/DX = 0.0 !
-----
(...)

! Initial Parameters !
! (Angstroms and Degrees) !
-----
! Name Definition Value Derivative Info. !
-----
! R1 R(1,2) 1.5167 calculate D2E/DX2 analytically !
! R2 R(1,12) 1.2105 calculate D2E/DX2 analytically !
! R3 R(1,13) 1.1179 calculate D2E/DX2 analytically !
! R4 R(2,3) 1.5394 calculate D2E/DX2 analytically !
! R5 R(2,7) 1.5394 calculate D2E/DX2 analytically !
! R6 R(2,8) 1.0956 calculate D2E/DX2 analytically !
-----
(...)
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -232.349010
Sum of electronic and thermal Free Energies= -232.386061
(...)
-----
GEORGE SANTAYANA
Job cpu time: < 0 days 0 hours 5 minutes 57.2 seconds
Elapsed time: < 0 days 0 hours 0 minutes 45.1 seconds
File lengths (MBytes): RWF= 24 Int= 0 D2E= 0 Chk= 2 Scr= 1
Normal termination of Gaussian 16 at Thu Jun 14 21:24:31 2018
  
```

**input/output artxiboen izenak**

**Kalkuluaren emaitza**

**inputean bidaltu zaizkion datuak**

**Molekularen entalpia eta energia elektronikoak**

**CPUak kalkulua egiteko behar izan duen denbora**

**Kalkulua bukatun den data**

**Benetan pasa den denbora**

**4.1-9.Irudia.** Output artxibo baten adibidea. (CPU= central processing unit)

Tabuladorearen bidez aurretik adierazi diren input/output pausoak egiteko eta kalkuluak Arinara klusterrera ondo bidaltzeko 4.1-1-taulan adierazten diren komandoak erabili dira.

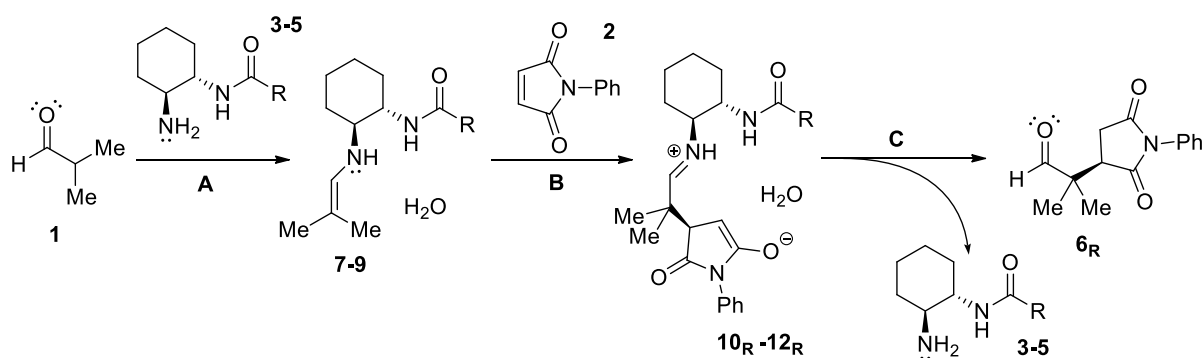
**4.1-1.Taula. Tabuladorean erabili diren zenbait komando eta beraien funtzioa.**

Komandoa	Funtzioa
ls	Karpetan dagoena bistaratu.
cd (izena)	Karpeten artean mugitu ( .. atzeraka joateko).
mkdir	Karpeta berri bat sortu.
cp (izena) (izen berria)	Karpeta edo artxibo bat kopiatzeko .
mv (izena) (izen edo leku barria)	Karpeta edo artxibo bat mugitzeko edo izena aldatzeko.
vi (izena)	Artxibo bat bistartzeko.
:q	Artxiboa bistaratu ondoren bertatik ateratzeko.
:wq	Artxiboa bistaratu ondoren aldaketak gorde eta ateratzeko.
:q!	Artxiboa bistaratu ondoren aldaketak gorde gabe ateratzeko.
“control” F	Artxiboa bistaratu ondoren hurrengo orrialdera joateko.
“control” B	Artxiboa bistaratu ondoren aurreko orrialdera joateko.
:(lerro zenbakia)	Artxiboa bistaratu ondoren ipini den lerroa joateko.
:\$	Artxiboa bistaratu ondoren azken orrialdera joateko.
/(bilatu nahi den hitz edo hizkia)	Artxiboa bistaratu ondoren zerbait bilatzeko bertan.
grep “(bilatu nahi dena)” (non bilatu)	Artxiboa bistaratu gabe bilatu nahi den terminoren lerroa azaltzeko (* artxibo guztietan bilatzeko esan nahi du, */* artxibo guztietan eta bertako karpeten barneko artxiboetan ere).
N	Artxiboa bistaratu ondoren eta aurreko komandoa erabili ondoren bilatutako terminoen artean mugitzeko.
I	Input artxiboa bistaratu ondoren artxiboetan (.com) idatzi ahal izateko
“esc”	Aurreko komandoaren kontrakoa.
(zenbakia)dd	Input artxiboa bistaratu ondoren zenbakiari dagokion lerroa ezabatzeko.
mkdir (.log artxibo baten izena)	Arina klusterretik itzultzen diren kalkuluak Molden bidez irekitzeko.
“contsol” c	Momentuan egiten ari dena bertan behera uzteko..
rm (izena)	Artxibo bat edo gehiago (* erabiliz) borrazteko
rm -rf (izena)	Karpeta eta artxibo bat edo gehiago borrazteko.
send_gauss (izena) p_(denbora) (n)	Input bat Gaussian 16 kalkulura bidaltzeko komandoa. Izena “.com” gabe idatzi behar da, denbora ( <i>fast</i> , <i>medium</i> edo <i>slow</i> adibidez) eta n (prozesadore kopurua).
ni	Kalkuluaren egoera ikusteko.
qstat	Departamendu osoak bidaldu dituen input guztiak ikusteko.
now	Prozesadore guztien egoera ikusteko.
remote_vi (kalkulu zenbakia)	Inputa kalkulatzen dagoen bitartean artxiboa irekitzeko.
remote_molden (kalkulu zenbakia)	Inputa kalkulatzen dagoen bitartean Molden bidez artxiboa ikusteko.
qdel (kalkuluaren izena)	Kalkulatzen dagoen Input bat gaizki bidaldu denean bertatik ezabatzeko.
pwd	Karpeta eta artxiboen koordinatuak ikusteko

## 4.2 Jarraitutako pausoak.

Aurrekarietan azaldu diren lau erreakzioak ikertzean jarraian azalduko den prozedura jarraitu da.

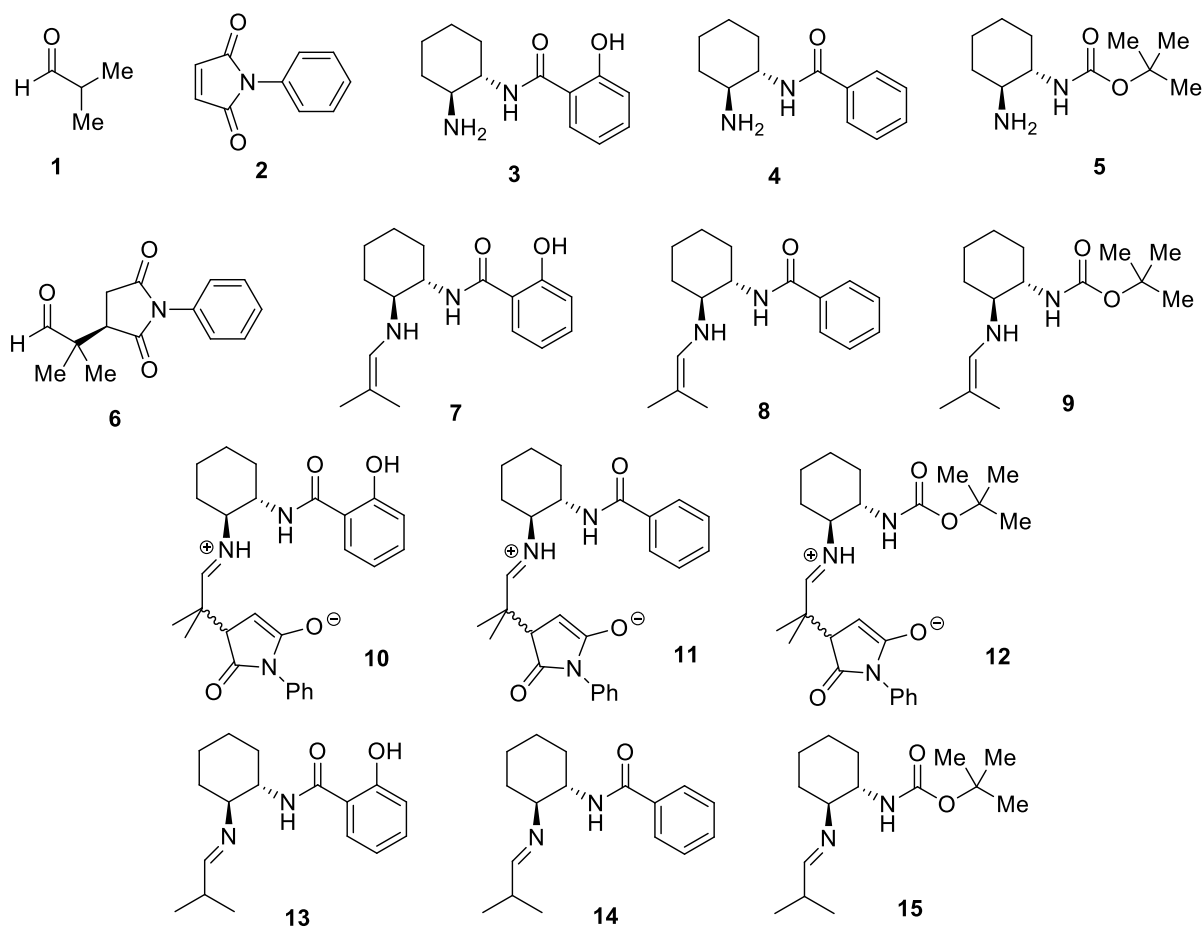
Erreakzioak hiru zatietan bana daitezke, 4.2-1. eskeman ikusi daitekeen bezala A fasean aldehidoaren eta diaminariaren arteko kondentsazio erreakzio baten bidez enamina lortzen da, B fasean enamina eta maleimidaren artean Michael erreakzio diastereoselektibo bat gertatzen da eta azkenik C fasean aldehidoa lortzen da hidrolisi erreakzio baten bitartez. B fasea da guri interesatzen zaiguna, fase honen trantsizio egoera baita produktuaren egitura geometrikoa determinatzen duena.



4.2-1.Eskema. Erreakzio orokorraren A, B eta C faseen eskema

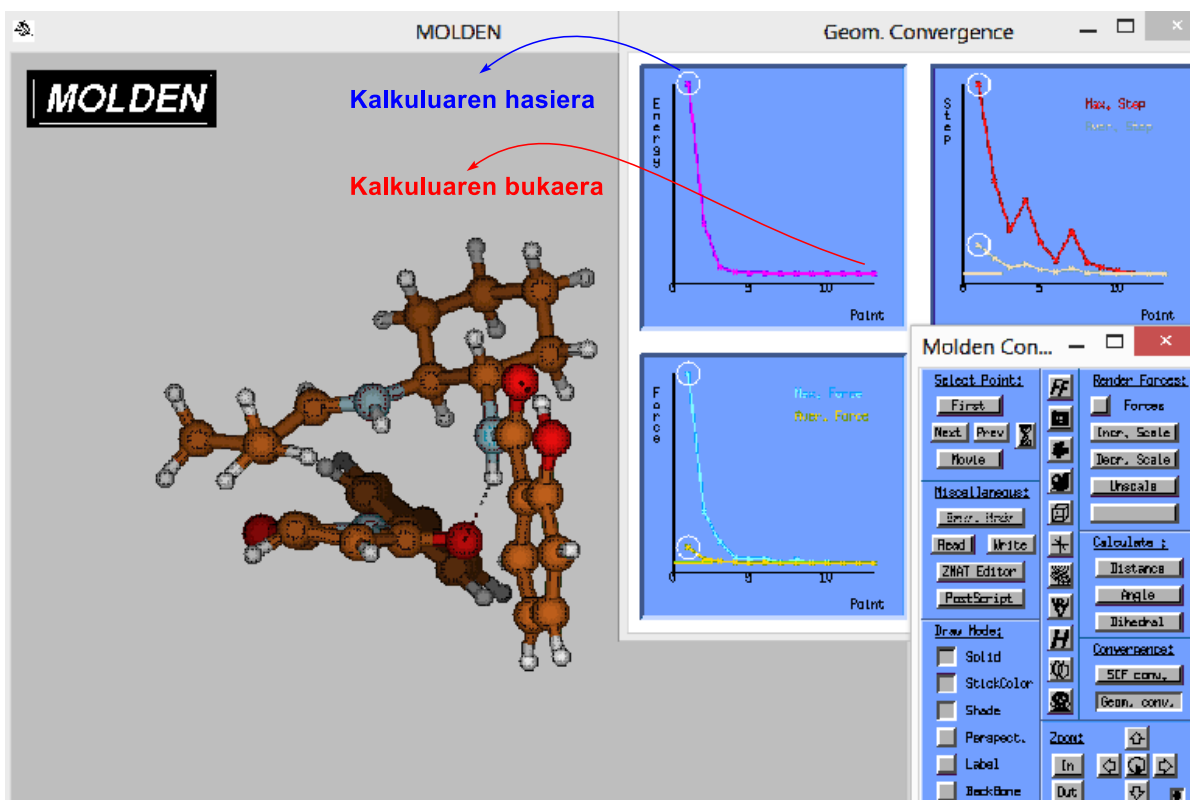
Enantiomero sobera azaltzeko B faseko aktibazio energia kalkulatu da. Horretarako B faseko substratuaren eta trantsizio egoeraren konformazio egonkorrenen Gibbsen energiak kalkulatu dira. Bi isomeroen aktibazio energiak konparatzeko R eta S isomeroen trantsizio egoerak kalkulatu dira.

Substratua, tartekariak eta produktuak kalkulatu dira. Hauek energetikoki minimoak direnez optimizazio kalkularen bidez beraien konformazio egonkorrena kalkulatu da. Horretarako Avogadro programaren bidez (4.1-1.irudia) molekula marraztu eta koordinatu kartesiarrak lortu dira. Jarraian X2Go programaren bidez optimizazio plantila bat erabili da Avogadroko koordinatu kartesiarrak ipintzeko (4.1-6.irudia) eta plantila edo input hau 2-1. taulan agertzen diren komandoen bidez kalkulatzera bidaldu da Gaussian 16 programara. Lortutako output artxihoan molekula optimizatuaren energia elektronikoa lortu da eta hau Kcal/mol unitatera pasa da errazago interpretatzeko. Optimizatu diren molekula zeintzuk izan diren 4.2-1. irudian ikus daiteke.



**4.2-1.Irudia.** Optimizazio kalkulak egin zaizkien molekulak.

Trantsizio egoerak kalkulatzeko beste pausu batzuk jarraitu dira, hauek energetikoki maximoak baitira. Avogadro programaren bidez (4.1-1.irudia) molekulak marraztu eta X2Go programaren bidez Arina klusterreko input batean koordinatu kartesiarrak sartu dira. Kasu honetan input hau optimizazioa kalkulu batena izan ordez ModRedundant kalkulu batena izan da (4.1-6.irudia). Kalkulu honen bitartez Michael adizio erreakzioan sortzen den karbono lotura finkatu da eta gainerako molekula guztiaren konformazioa optimizatu da. Jarraian 2-1. taulan agertzen diren komandoen bidez inputa kalkulatzera bidaldu da Gaussian 16 programara. Lortutako emaitza Molden programaren bidez aztertu eta azken puntua, hots, optimizatutako puntua ".pdb" moduan gorde da, 4.2-2. irudian ikusi daitekeen bezala.



**4.2-2.Irudia.** ModRedundant kalkulu baten output artxiboa Molden bidez irekia. Urdinez kalkuluaren hasierari dagokion energia, gorritz kalkuluaren bukaerari dagokiona eta ".pdb" bezala gordeko dena.

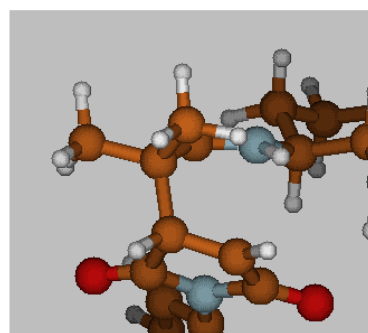
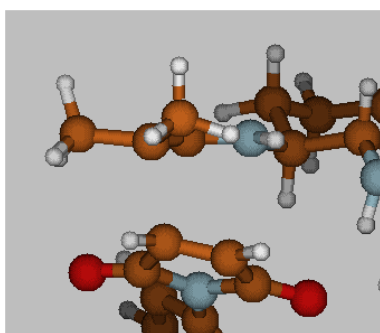
Molekularen egoera honetako energia ez da trantsizio egoerari dagokion energia, ModRedundant kalkulan lotura bat finko ipini denez ez da benetako trantsizio egoera. Hau kalkulatzeko 4.1-6.irudiko ts kalkulu bat burutu da, honek molekularen energiaren maximo bat aurkitzen du. ModRedundant kalkuluaren bidez trantsizio egoeraren egiturara asko urbidu gara eta ts kalkulua erraztu da. ModRedundant emaitza optimizatua koordenatuak ts plantilan ipintzeko FileZila bidez ".pdb" artxiboa Arina klusterretik ordenagailura deskargatu eta Avogadro erabiliz ireki da. Horrela ModRedundant bidez optimizatutako trantsizio egoeraren koordenatu kartesiarrak lortu dira eta berriro Arina klusterrean 4.1-6.irudiko trantsizio egoera (ts) plantila erabili da eta inputa Gaussian 16 programara bidaldu da. Lortutako emaitzak Molden bidez aztertu dira, bertan trantsizio egoeraren frekuentziak agertzen dira.

Trantsizio egoerari dagokion frekuentzia negatiboa da, 4.2-3. irudian adierazten den bezala molekularen frekuentzia hau begiratzuz atomoen mugimendua ikusi da, benetan lortu duguna erreazioaren trantsizio egoera den edo ez jakiteko.

Molden Frequency Select

Nr.	Frequency (cm <sup>-1</sup> )	Int.	Irrep.
1	-273,540	99,12	A
2	18,130	0,36	A
3	19,860	0,16	A
4	35,000	1,67	A
5	37,680	0,53	A
6	48,230	2,48	A
7	55,480	1,10	A
8	66,100	0,27	A
9	68,570	0,82	A
10	74,770	2,32	A
11	106,290	0,44	A
12	116,430	6,75	A
13	124,160	0,92	A

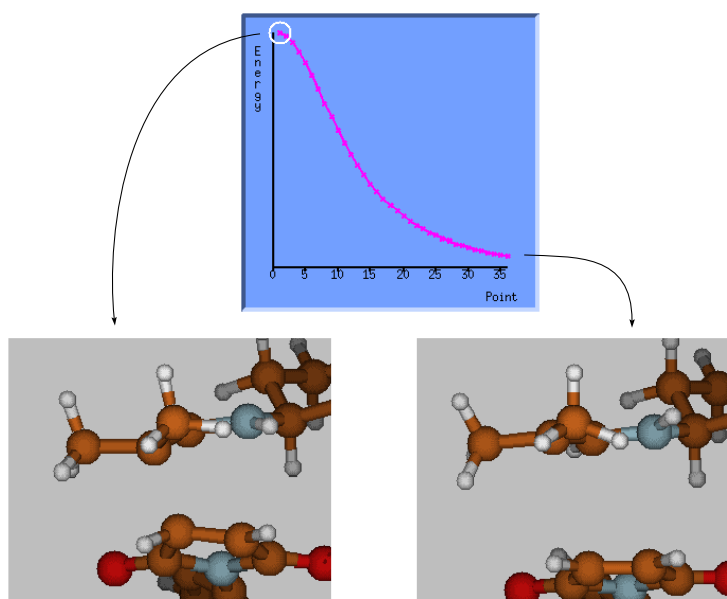
Scale Factor ?



**4.2-3.Irudia.** *Trantsizio egoeraren kalkuluaren emaitza Molden programan irekia. Frekuentzia negatiboa trantsizio egoerari dagokio, azpian ikusi daiteke zein den eratzten den lotura.*

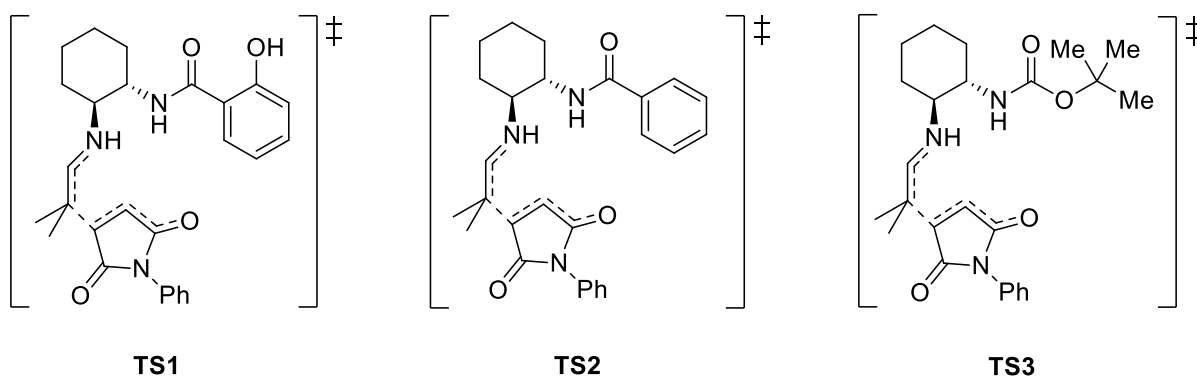
Optimizatutako trantsizio egoera gorde egin da ".pdb" bezala eta IRC kalkulu baten bidez trantsizio egoera benetan guk aurkitu nahi dugun erreakzioarena dela baieztatzen da. IRC kalkulu baten adibide bezala 4.2-4. irudia ikusi daiteke, kalkuluaren hasiera eta bukaera konparatuz molekularen mugimendua ikusiz erreakzioa zein motakoa den ikusi daiteke.





**4.2-4.Irudia.** IRC kalkulu baten adibidea. Ezkerrean kalkuluaren hasiera, eskuinean bukaera. Puntu hauen bitartez argi ikusten da trantsizio egoera zein erreakziori dagokion.

Aztertu diren trantsizio egoerak 4.2-5. irudian ikus daitezke. Trantsizio egoera bakoitzarentzako konformazio asko aztertu dira eta karbono asimetriko bat eratzen denez S eta R produktuaren trantsizio egoerak aztertu dira kasu bakoitzean.



**4.2-5.Irudia.** Lan honetan aztertu diren trantsizio egoerak.

Kalkuluak burutzean ez da disolbatzailea kontuan hartu, erreakzioak gas fasean emango balira bezala kalkulatu dira. Disolbatzailearen efektua kontuan hartzeko 4.1-6.irudiko sp kalkulu plantila erabili da. Honen bitartez Gibbse energia zuzenduak kalkulatu dira, molekula bakoitzaren egonkortasuna disolbatzaile desberdinetan aldatzen

delako. Hau izan da 3 eta 4 erreakzioen (ikusi 2-1. taula) enantiomero soberak konparatzeko erabili den metodoa.

Erreakzioak aztertzeke lehenik 1. erreakzioa aztertu da (ikusi 2-1.Taula) eta bertan lortutako molekula optimizatuak eta trantsizio egoerak oinarritzat hartuz R taldea aldatu eta 2. eta 3. erreakzioetako molekulak optimizatu eta trantsizio egoeren energiak kalkulatu dira. Erreakzio guztiak sp kalkularen bidez zuzendu dira bakoitzari zegokion disolbatzailearekin. Azkenik 4. erreakziorako 3. erreakzioko sp kalkuluei disolbatzailea aldatu zaie bakarrik.

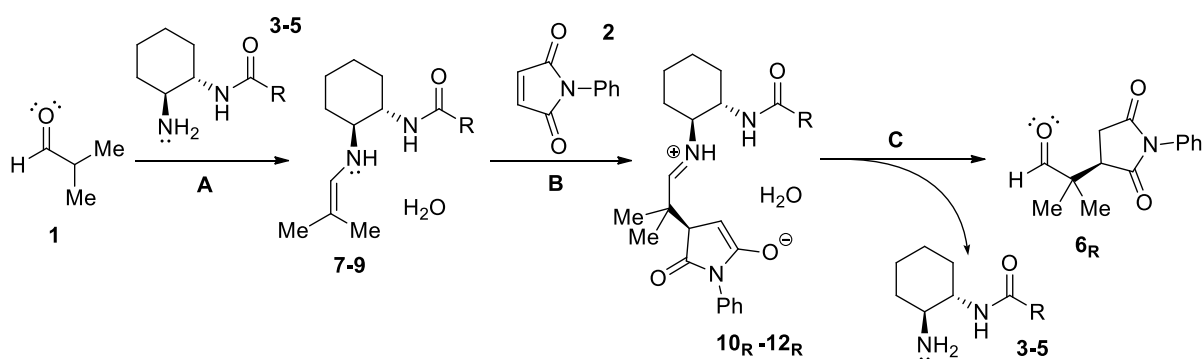
Aktibazio energiak kalkulatzeko trantsizio egoeren energien eta dagokien errektiboen energien arteko kenketa egin da. Aktibazio energia hauekin Arrheniusen ekuazioaren bidez S eta R produktuak lortzeko aktibazio energiak konparatu dira, Arrhenius ekuazioan gainerako guztia berdina izanik. Bi enantiomeroen konstante zinetikoen arteko proportzioaren bidez ee kalkulatu da eta balio esperimentalekin konparatu da.

Aipagarria da kasu batzuetan bai optimizazio kalkuluetan eta baita ere trantsizio egoeren kalkuluetan arazoak egon direla. Kalkulu batzuk kalkulua bukatu gabe edo ezer ez kalkulatu gabe itzuli dira. Lehenengo kasuaren zergatia Gaussian 16 programari kalkulua egiteko eman zaion denbora motza izan dela da, eta kalkularen azkeneko puntua gorde eta berriro bidaldu da. Bigarren kasuan input artxiboa gaizki idatzi delako izan da. Behar izan denean kalkulua luzatu da "*fast*" bezala ordez "*medium*" bezala. Hala ere batzuetan inputa ondo idatzi arren kalkulatu gabe itzuli da edo kalkuluak klusterretan galdu dira. Kasu hauetan IZO/SGI SGiker zerbitzu konputazionalari laguntza eskatu zaio. Normalean arazoa nodo batzuetan erabiltzaileak baimenik ez edukitzea izan da eta kalkulua nodo hauetara joan denean bertan gelditu da. Nodoak etengabe mantenimenduan daude eta erabiltzailearen kontua ireki zenean mantenimenduan zeuden nodo batzuetan erabiltzaileari baimenik eman gabe gelditu ziren. Hau konpontzeko IZO/SGI SGiker zerbitzu konputazionalak nodo hauen baimenak eguneratu ditu.

## 5. Emaitzak eta eztabaida.

### 5.1 Erreakzioaren mekanismo orokorra.

Prozeduran aipatu den bezala erreakzioa hiru pausotan banatu daiteke mekanismoaren arabera. Beste autore batzuk lehenengo eta azken etapak (5.1.-1.Eskema A eta C) zehaztasun guztiekin azaldu dituzenez ez da behar izan atal hauetako mekanismoan sakontzea.<sup>89</sup>



5.1-1.Eskema. Erreakzio orokorraren hiru etapak.

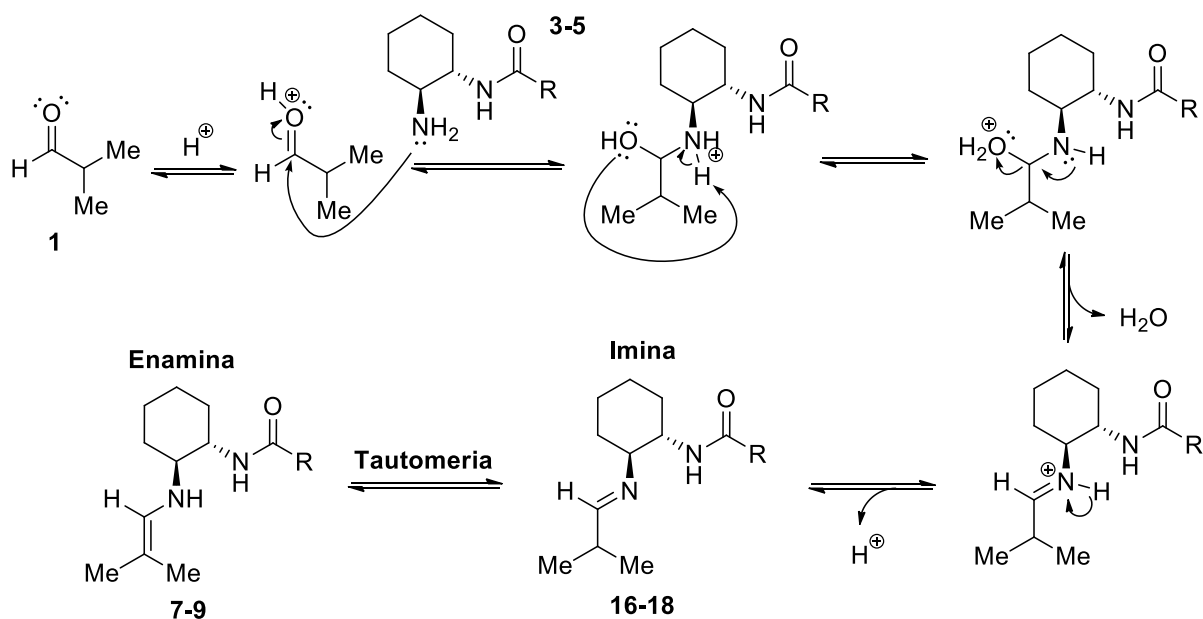
A fasean aldehidoaren eta diaminaren arteko kondentsazio erreakzio baten bidez enamina lortzen da, B fasean enamina eta maleimidaren artean molekula barneko Michael erreakzio diastereoselektibo bat gertatzen da eta azkenik C fasean aldehidoa lortzen da hidrolisi erreakzio baten bitartez.

Esperimentalki erreakzio osoa batera ('in situ') gertatzen da, ez dira hiru erreakzio independente. Substratuaren eta honen estereoselektibitatea kontrolatzeko erabiltzen den molekularen artean lotura kobalente bat osatzen den arren katalisi bidezko sintesi asimetrikoa da, katalizatzailea erreakzioaren bukaeran berreskuratzen baita ziklo katalitiko itxiz (5.1-1.Eskema) eta ez da auxiliar kiral moduko katalisiarekin nahastu behar, substratuaren eta auxiliarraren arteko proportzio molekularra 1:1 ingurukoa den bitartean, katalizatzailearen mol kantitatea substratuarena baino txikiagoa baita.

<sup>89</sup> Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 11273-11283.

### 5.1.1 Kondentsazio eta hidrolisi erreakzioen mekanismoa.

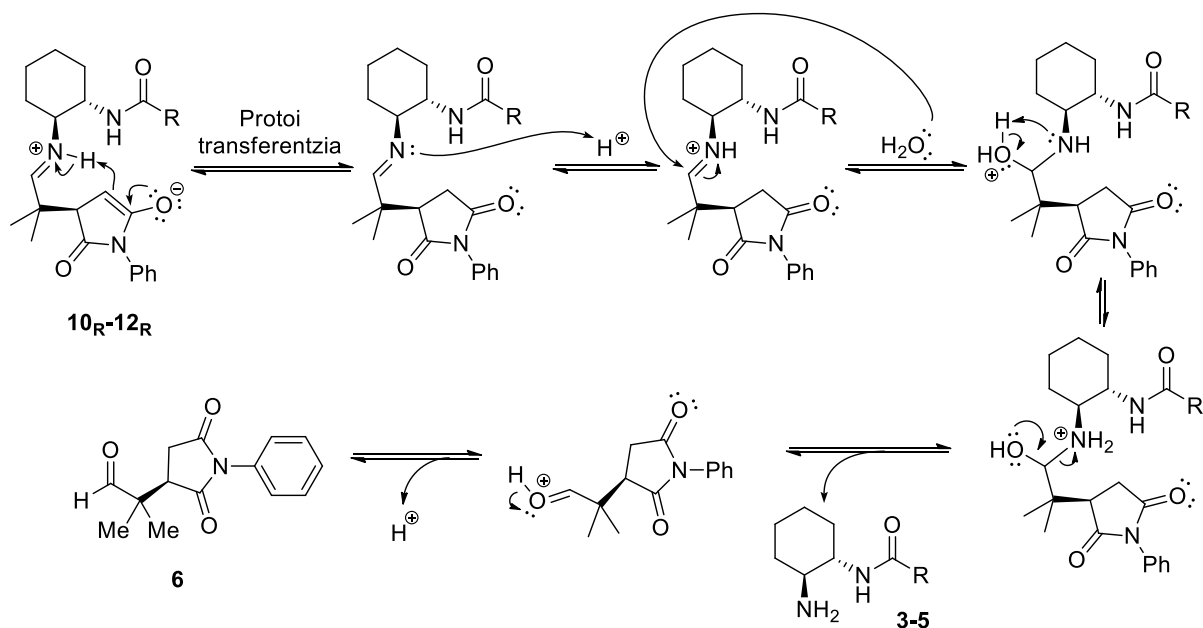
2-1. Taulako erreakzio bakoitza desberdina den arren, 5.1-1. eskeman antzeman daitekeen bezala, hasierako enamina eta bukaerako aldehidoaren formakuntzen mekanismoak R taldea zehaztu gabe edo disolbatzailearen parte hartzea kontuan hartu gabe azaldu daitezke. A pausoan aldehidoak eta katalizatzaileko amina taldeak erreakzionatzen dute eta katalizatzailea aldehidoarekin lotuta geratzen da ondorengo erreakzioak edukiko duen estereoselektibitatea kontrolatuz. Mekanismoa 5.1.1-1. eskeman azaldu da, karboniloa Bronsted azido batekin aktibatuta daiteke, protoia katalitikoki erabiliz. Ondoren aminak karboniloko zati elektrozalea (karbonoa) erasotzen du. Jarraian hidrogenoen migrazio prozesu baten ondorioz ura eliminatzen da iminio ioiaren deribatua lortuz. Azkenik hidrogeno azidoena nitrogenoarena denez hau eliminatzen da eta imina bat eratzen da. Lortutako imina produktua orekan dago enamina konposatuarekin, imina egonkorragoa den arren enamina da erreakzioeko substratua B etapan (5.1-1. eskema).



5.1.1-1.Eskema. A etaparen aldehidoaren eta aminaren arteko kondentsazio erreakzioaren mekanismoaren azalpena.

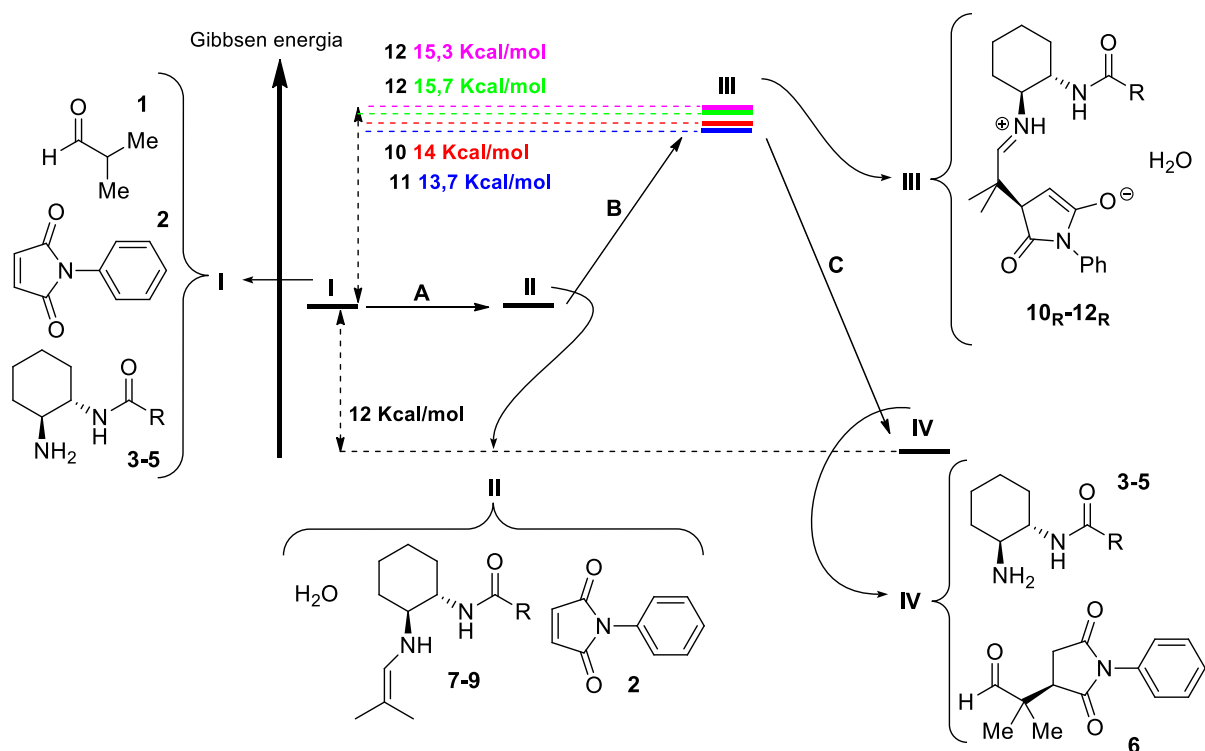
Erreakzioaren C fasearen mekanismoan lehenik protoi transferentzia bat gertatzen da Michael adizio erreakzioeko produktua egonkortzeko. Ondoren A etaparen berdina da kontrako norantzan, aldimitatik aldehidoa lortuz. Hidrolisi erreakzio honetan 3-5 organokatalizatzailea berreskuratzen da, erreakzio osoko ziklo katalitiko itxiz. Aldimitatik aldehidoa eta amina lortzeko mekanismoan, 5.1.1-2. eskeman ikusi daitekeen

bezala, imina Bronsted azidoz katalitikoki protonatzen da nitrogenoarekiko  $\alpha$  karbonoa elektrozaleago bihurtzeko. Urak karbono elektrozale hau erasotzen du eta protoi transferentzia bidez amina talde ionizatua lortzen da. Hau talde aterakor hona denez eliminatu egiten da eta katalizatzailea berreskuratzen da. Protoiez aktibatutako karbonilo taldean protoia eliminatu eta Bronsted azido katalitiko berreskuratzen da, produktu bezala aldehidoa lortuz.



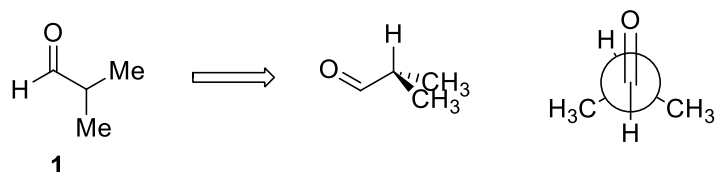
### 5.1.1-2.Eskema. C etaparen aldiminaren hidrolisi erreakzioaren mekanismoaren azalpena.

Erreakzioaren A eta C faseak orokorrean aztertuta, trantsizio egoera hauek ez dira interesgarriak erreakzioaren estereoselektibitatea azaltzeko. Hala ere erreakzioan zeharreko energia aldaketa aztertzea interesgarria dela pentsatu denez A eta C faseko substratu eta produktuen konformazio egonkorren energiak kalkulatu dira. Datu hauekin 5.1.1-3. eskeman adierazi den profil energetikoa lortu da, A eta C faseen trantsizio egoerak kontuan hartu gabe. Bertan erreakzio desberdinen energia bakarrik 5.1.1-3. eskemako III zatian da adierazgarria eta kolorez bereiztu dira, gainerako zatietan antzeko balioak lortu direnez ez dira bereizi.



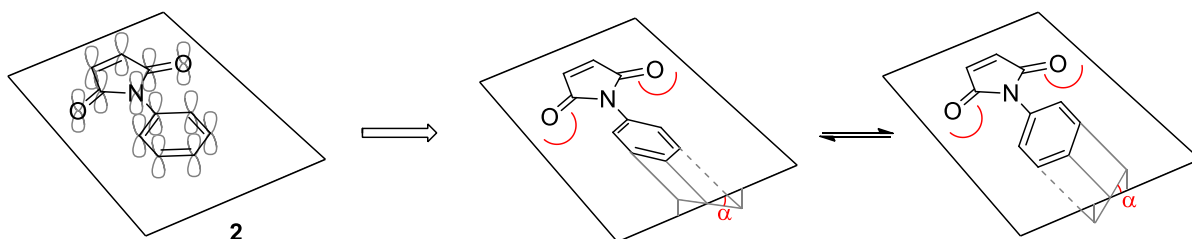
**5.1.1-3.Eskema.** A eta C faseen profil energetikoa, mekanismo ezagunak direnez bakarrik substratu eta produktuen energiak kalkulatu dira. 1. Erreakzioa gorriz, 2. erreakzioa urdinez, 3. erreakzioa morez eta 4. erreakzioa berdez.

5.1.1-3. Eskemako molekulen egitura optimoa kalkulatzeko hauen hainbat konformazioen energiak kalkulatu dira eta beraien artean egonkorrena aukeratu da. Aldehidoa 5.1.1-4.Eskeman ikusten den bezala antiperiplanar moduan kokatu da, hau da, oxigenoa eta oxigenoarekiko  $\beta$ -karbonoko hidrogenoa cis posizioan jarri dira.



**5.1.1-4.Eskema.** 1 Molekularen konformazio optimo edo egonkorrena antiperiplanar modukoa.

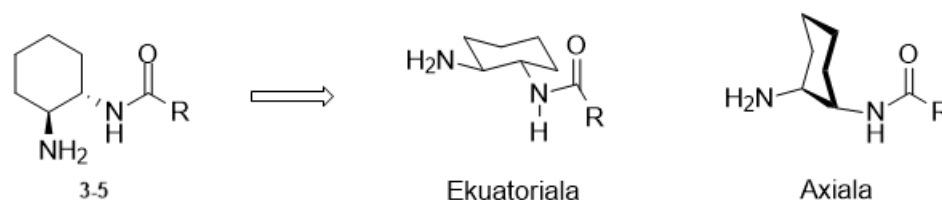
Maleimidaren kasuan (2) guztiz konjokatua dagoen molekula da. Nitrogenoak  $sp^2$  hibridazioa du eta dituen elektroiz- lotzaileek bi aldeetako sistema konjokatuak elkartzen dituzte. Ondorioz maleimida plano batean jartzen saiatzen da, orbital hauek beraien artean konjokatuta mantentzeko. Arazoa da maleimidako bi karboniloak aldarapen esterikoak dituztela fenil taldearekin eta bi eratzunak ez daude plano berdinean, angelu bat dute beraien artean eta atropoisomeroak eratzen dira, 5.1.1-5. eskeman ikusi daitekeen bezala.



**5.1.1-5.Eskema.** Maleimidan (2) gertatzen den atropoisomeria fenomenoak. Karboniloen aldarapen esterikoa dela eta feniloa  $\alpha$  angelu batekin mugituta dago.

Bifeniloetan gertatzen den bezala, angelu honen ondorioz molekulak ez du simetria planorik eta beraz energia berdineko bi konformazio desberdin ditu. Konformazio hauek giro tenperaturan elkar-truka daitezke, hau egiteko aktibazio energia 2 Kcal/mol-ekoa dela kalkulatu baita. Beraz enantiomeroak kontsideratzen ez diren arren jarraian ikusiko diren molekuletan kontuan hartu beharreko gauza da, maleimida konformazio berdinak dituzten molekulak konparatu behar baitira.

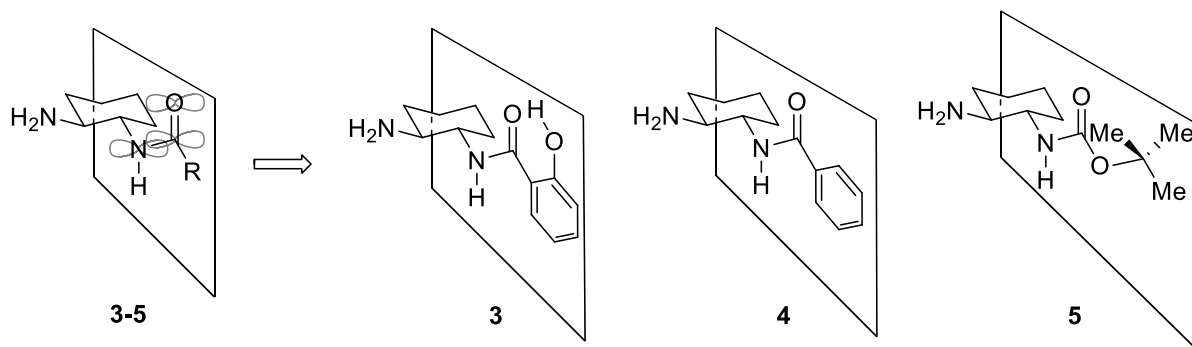
Katalizatzailea optimizatzean ziklohexanoaren konformazio egonkorrena aulki formakoa dela suposatzen da. Bi ordezkatzailerik ditu eta haien artean "anti" eran daude. Beraz biak modu ekuatorialean edo axialean egon daitezke aldi berean. Normalean modu ekuatorialeko konformazioak du energia maila txikiena eta kalkuluak egin ondoren ikusi da 1 Kcal/mol-eko aldea dagoela bi konformazioen artean. Katalizatzailearen forma ikusi da hiru dimentsioetan hartu dezakeen formengatik eta katalisi prozesuan substratuak egingo dituen hidrogeno loturak azaltzeko bi ordezkatzailerik beraien artean oso urrutik gelditzen direla ikusi da. Beraz modu ekuatorialeko konformazioa hautatu da, 5.1.1-6. irudian ikusten den bezala, enamina eratzen denean substratuarekin interakzionatu dezakeen konformazio bakarra baita.



**5.1.1-6.Eskema.** Katalizatzaileko ziklohexanoaren ordezkatzailerik modu ekuatorialean eta axialean hartzen duten forma tridimentsionala azaltzen duen eskema.

Gainerako molekula zatiaren konformazioa R taldearen arabera da baina kasu guztietan amida taldearen (3 eta 4 erreazioetan karbamato taldearen) karboniloa,

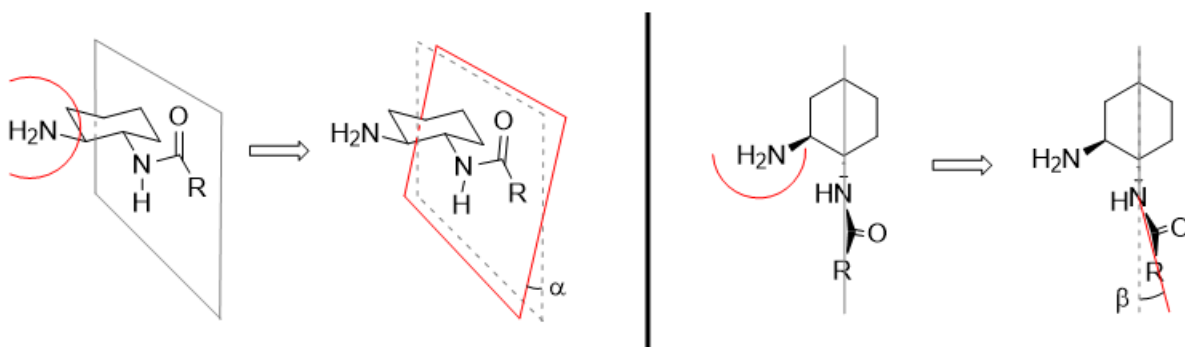
zilkohexanoa orientatuta dagoen "planoarekiko" perpendikularra da. Talde honetako nitrogenoak  $sp^2$  hibridazioa du ondoko karboniloarekin erresonantzia bidez konjokatuta baitago. Honek katalizatzaileari zurruntasuna ematen dio, 5.1.1-7.eskeman ikusi daitekeen bezala.



**5.1.1-7.Eskema.** Katalizatzailek eratzten duten planoaren erakusten duen eskema.

**3** Molekulan amida taldearekin eraztun aromatikoa erresonantzian jartzen da eta honetaz aparte eraztun aromatikoko alkohol taldeak (fenol taldeak) karboniloko oxigenoarekin hidrogeno lotura bat egiten du. Honek egonkortasuna eta zurruntasuna handitzen du. **4** Molekulan eraztun aromatikoa ere karboniloaren plano berdinean jartzen da. **5** Molekulan karbamato talde osoa planoan dago eta jarraian dagoen tert-butiloak zigzag konformazioa jarraitzen du, metilo bat karbonilotik urrunduz eta gainerako metiloak planotik kanporaka geldituz.

Konjokazio honek katalizatzailea zurrunago egiten du, hala ere plano hau ez da lehen adierazi den bezala guztiz perfektua. Ziklohexanoan lotuta dagoen amina primarioaren aldarapen esterikoa dela-eta, lehen aipatutako plano hau  $\alpha$  angelu batez okertzen da. Angelu hau 5.1.1-8.eskeman irudikatu da hobeto uler dadin.

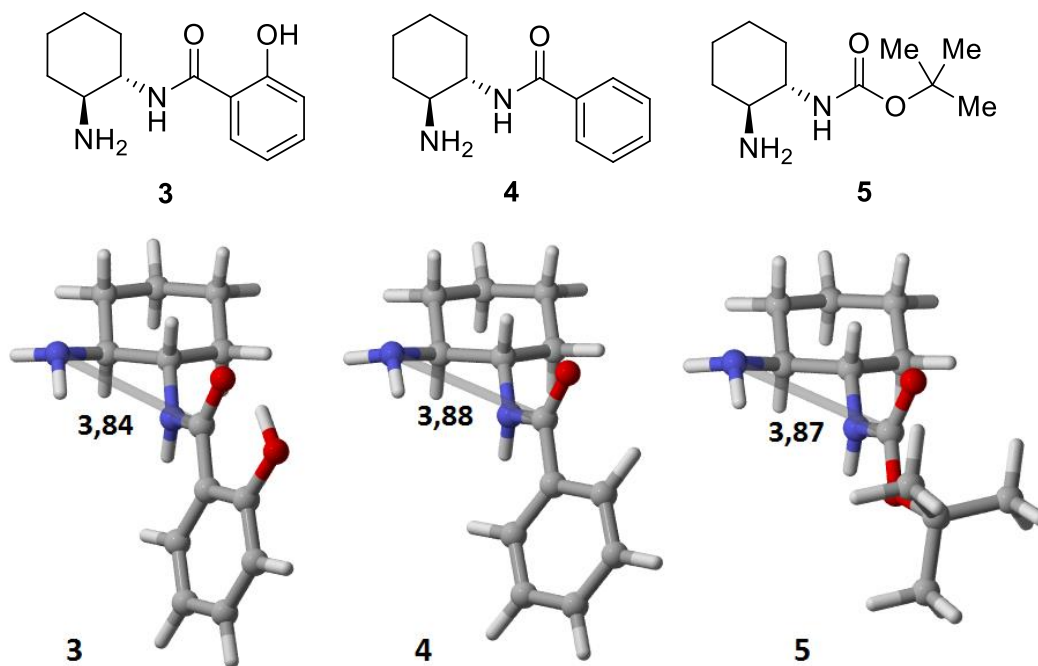


**5.1.1-8.Eskema.** Katalizatzailean amina taldearen aldarapen esterikoaren ondorioz gertatzen diren mugimenduak.



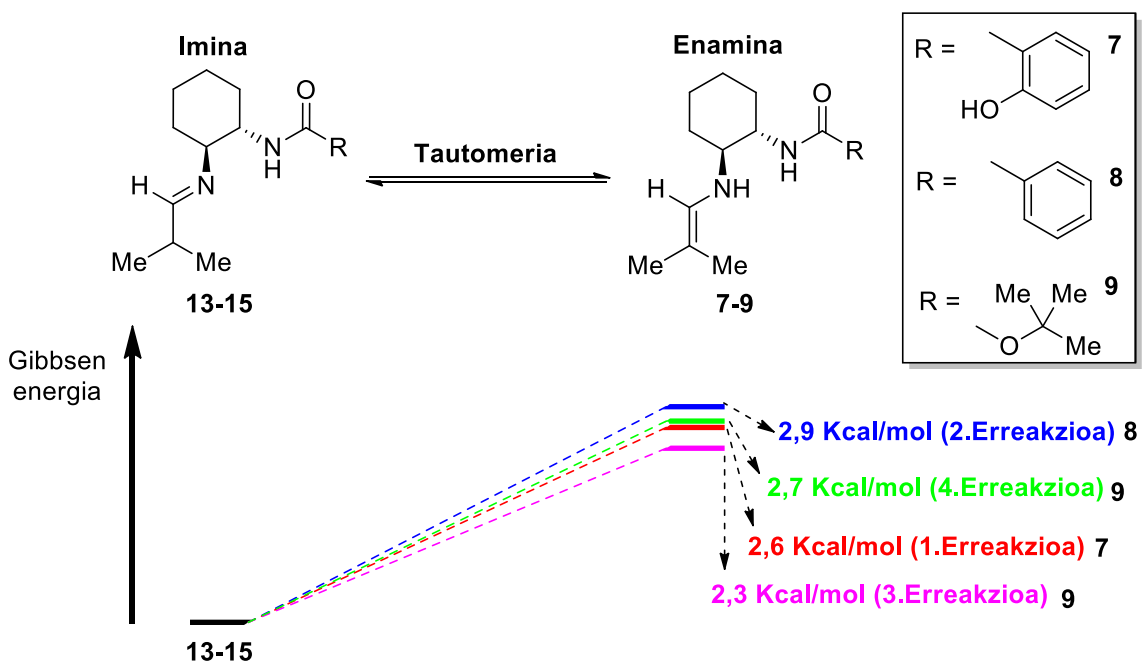
Katalizatzailearen planoak (gorriz) duen desplazamendua, eragozpen esterikorik gabe eduki beharko luken plano hipotetikoarekin (grisez) konpara daiteke. Ezkerrean  $\alpha$  angelua karboniloko oxigenoaren eta aminaren arteko aldarapen esterikoa dela eta sortzen da eta eskuinean R taldearen aldarapen esterikoa dela eta. Angelu hauek R taldearen zurruntasunarekin eta aldarapen esterikoarekin handitu edo txikitzen dira, R taldea aminatik urruntzen saiatzen da. Lehen aipatutako planoak mugituta dago, ez da guztiz plano perfektu bat. Hau ondo ikusteko 5.1.1-8. eskeman irudikatu da  $\beta$  angeluarekin desplazatzen den planoak, egon beharko litzatekeen plano hipotetikoarekiko.

Katalizatzaileak hiru dimentsioetan irudikatzean 5.1.1-1. irudian antzeman daiteke R ordezkatzailaren arabera karbonilo eta amina taldearen arteko distantziak aldatzen direla. Ezkerreko bi molekulak konparatuz kasu bakoitzean eraztun aromatikoa karboniloarekiko angelu desberdinak dituela nabari da.



**5.1.1-1.Irudia.** 3-5 Katalizatzaileak bi dimentsioetan eta hiru dimentsioetan marraztuta. Oxigenoa gorriz, nitrogenoa urdinez, hidrogenoa txuriz eta karbonoa grisez margotuta.

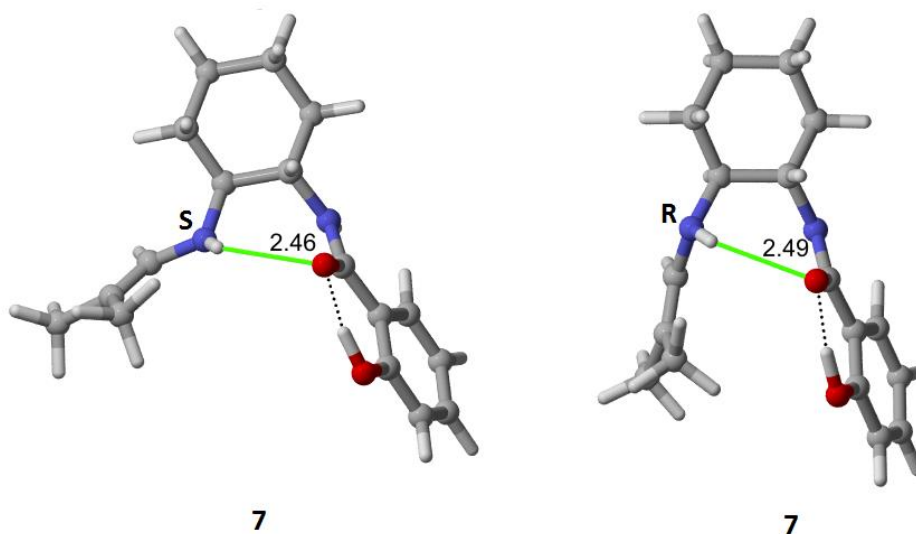
Katalizatzaileak aldehidoarekin kondentsazio erreakzioa egitean **13-15** iminak edo aldimidak lortzen dira. Atzerago azaldu den bezala, A fasearen produktu egonkorrena imina den arren erreakzioan Michael emalea den molekula enamina da. Erreakzio mota bakoitzean bi molekulen arteko Gibbsen energia diferentzia txikia denez bi egoerak orekan daude tautomeria bidez, 5.1.1-9. eskeman ikusi daiteke bien arteko energia diferentzia.



**5.1.1-9.Eskema.** Enamina eta imina formen arteko energia diferentziak erreakzio bakoitzean. Enaminaren energia 0Kcal/mol dela kontsideratu da energien arteko diferentzia errazago ikusteko.

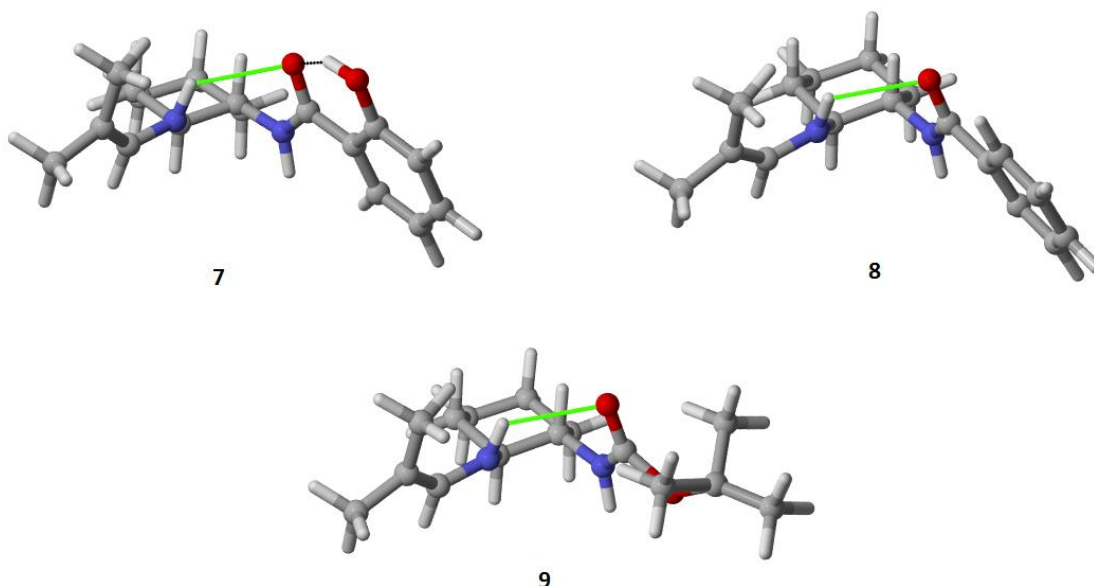
Enaminaren konformazioak kalkulatzeko oinarri bezala 3-5 katalizatzaileak erabili dira eta aminaren zatian karbonoak gehitu zaizkie. Horrela 7-9 enaminaren konformazioak lortu dira. Konformazio hauetan nitrogenoaren inbertsio ahalmena (ikus sarrerako 1.2-4. irudia eta dagokion kapitulua) kontuan eduki da, elektroiz ez lotzaileak kontuan edukiz tetraedro asimetriko bat eratzen duenez bi konformazio ditu: S eta R (5.1.1-2. irudia ikusi). Konformazio hauek enantiomeroak balira energia berdina edukiko lukete baina kasu honetan molekularik asimetria elementu gehiago dituen diastereoisomeroak dira eta beraz energia desberdinekoak.

Aipatutako bi konformazioen energiak konparatu dira baina diferentzia 1Kcal/mol baina txikiagoa da. Enaminako hidrogenoaren eta karboniloaren arteko distantzia ikusiz 5.1.1-2. irudian, enaminaren eta eraztun aromatikoren arteko aldarapen esterikoa handia denean lotura hau txikitzen dela eta molekularik egonkortasuna aldarapen esterikoren eta hidrogeno loturen arteko leia bat dela. S konformazioa aldarapen esterikoki egonkorragoa den arren R konformazioa hidrogeno-karbonilo lotura egonkorragoa du, horrela bien arteko Gibbsen energia antzekoa dela esplikatu daiteke.



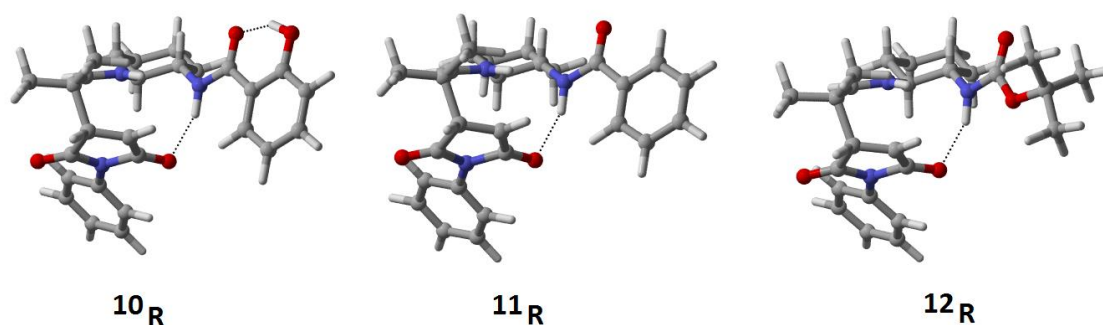
**5.1.1-2.Irudia. 7** Molekularen bi konformazio, enamino nitrogenoaren konformazioa aldatuz. (Loturen distantziak Å unitatetan daude).

Enamina hauen egitura tridimentsionala ikusiz (5.1.1-3. irudia) molekula indarrak aztertu daitezke. **7** molekulan karboniloaren eta hidroxido taldearen arteko hidrogeno loturaz gainera enamino hidrogenoa karbonilora gerturatzen da, hidrogeno lotura eratzera iristen ez den arren. **8** Eta **9** molekuletan ere enamino hidrogenoa eta karboniloa beraien artean gerturatzen dira.



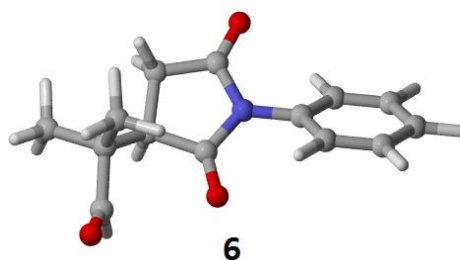
**5.1.1-3.Irudia. 7-9** Molekulen egitura tridimentsionala eta hidrogeno loturak lerro ez jarraiaz irudikatuta. Berdez irudikatuta enamino hidrogenoaren eta karboniloaren arteko erakarpen indarra.

Michael erreakzioaren bitartez lortzen den produktuaren ( $10_R$ - $12_R$ ) energia ere kalkulatu da. Konformazio egonkorrena zein den kalkulatzeko aurrerago 5.1.2 atalean azalduko den trantsizio egoera hartu da oinarri bezala. Molekula hauen geometria 5.1.1-4. irudian ikusi daiteke. Hiru molekuletan Michael erreakzioan negatiboki kargatuta dagoen oxigenoa, hidrogeno lotura baten bidez egonkortzen dela ikusi daiteke. Honetaz aparte feniloaren errotazio mugatua kontuan eduki da eta ikusi da atropoisomeria egon daitekeela, feniloaren orientazioa aldatuz lortzen diren isomeroen arteko energia diferentzia 1 Kcal/mol handiagoa izan denez konfigurazio egonkorrenarekin lan egin da, hau da, 5.1.1-a. irudikoarekin.



**4.1.1-4.Irudia.** Michael erreakzioko produktua ( $10_R$ - $12_R$ ) hiru dimentsioetan irudikatuta.

Erreakzioaren produktua den 6 molekularen optimizazioak ez du zailtasunik izan. Kontuan eduki da feniloaren errotazioa, 2 molekulan gertatu den bezala atropoisomeria fenomenoak gertatzen da (ikusi 5.1.1-5. irudia) eta bi isomero posible lortzen dira, kasu honetan energia desberdinekoak diastereoisomeroak direlako. Hala ere energia diferentzia 1 Kcal/mol baino txikiagoa dela ikusi da eta atropoisomeria arbuiatu ahal izan da.



**4.1.1-5.Irudia.** Sukzimidaren egitura tridimentsionalaren irudikapena.

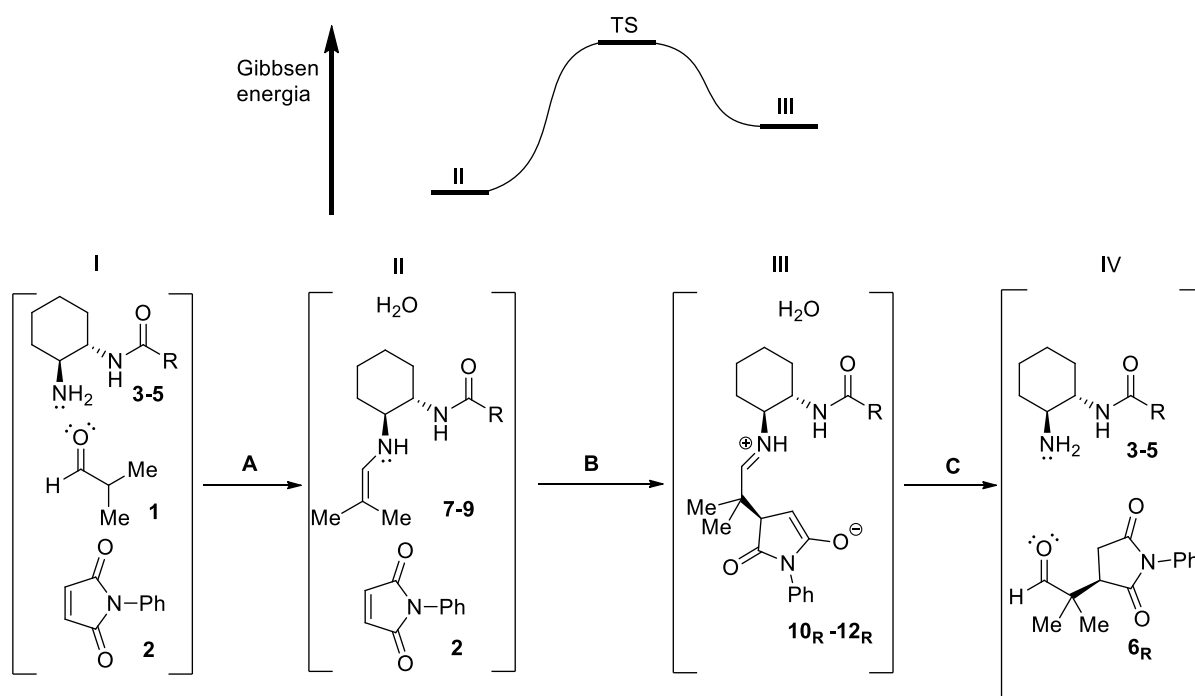
Ur molekula ere optimizatu eta energia kalkulatu da, erreakzioaren A eta C faseetan parte hartzen baitu eta 5.1.1-3. eskeman erreakzioaren energia kalkulatzeko kontuan eduki da.<sup>90</sup>

<sup>90</sup> Azaldu diren molekulei buruzko informazio gehiagorako eranskinean begiratu.

## 5.1.2 Michael erreakzioaren mekanismoa.

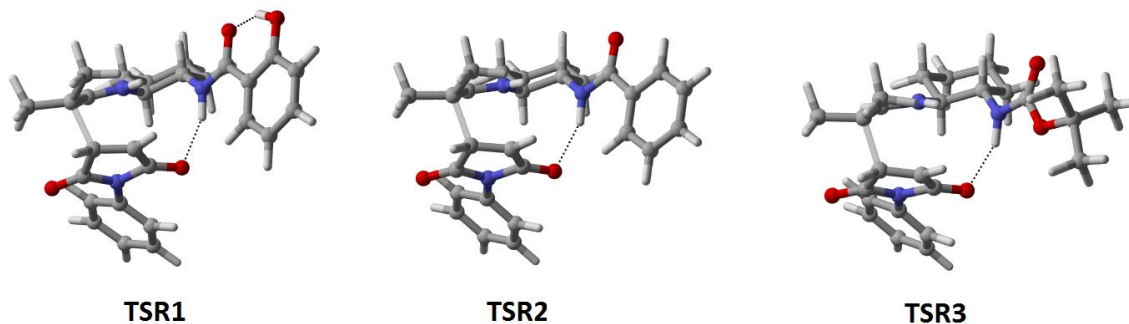
Michael erreakzioari dagokion erreakzioaren fasean, hau da, B fasean (ikusi 5.2-1. eskema) determinatzen da produktuaren estereokimika. Horretarako S eta R produktuei dagokien trantsizio egoera asko kalkulatu dira erreakzio bakoitzarentzako eta ondoren kasu bakoitzerako energia txikienekoak erabili dira mekanismoa azaltzeko.

Trantsizio egoera hauek 3-5 molekula 2 molekularekin erreakzionatzean eratzten dira eta produktu bezala 10<sub>R</sub>-12<sub>R</sub> molekula lortzen dira, 5.1.2-1. eskeman ikusi daitekeen bezala. Produktu honetaz aparte 10<sub>S</sub>-12<sub>S</sub> produktuen kantitate txiki bat ere lortzen da.



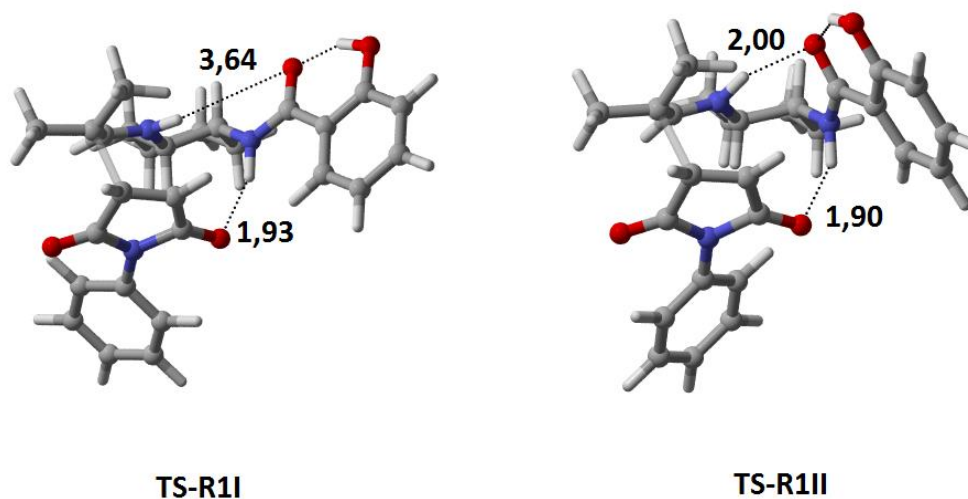
5.1.2-1. Eskema. Erreakzioaren osoko zein trantsizio egoera aztertu den azaltzen duen eskema.

Produktua R denean trantsizio egoeraren energia hidrogeno loturen bidez txikitu dela ikusi da. Ondorioz aldarapen esteriko gutxieneko baina hidrogeno loturak egin ditzakeen konformazioa bilatu da, 5.1.2-1. irudian ikusi daiteke trantsizio egoera hauen egitura.



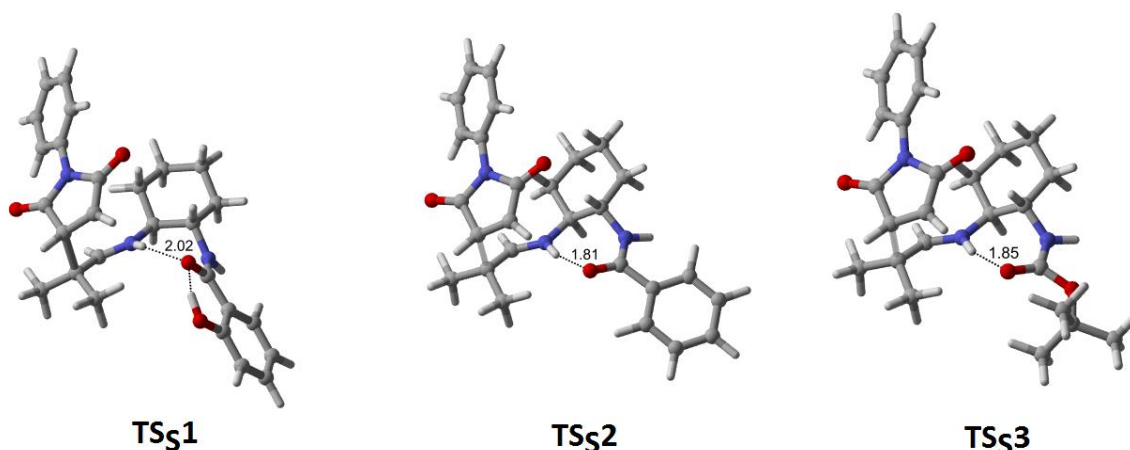
**5.1.2-1.Irudia.** *R* Produktua lortzeko trantsizio egoera egonkorrenen egitura tridimentsionala, 7-9 molekula konplexuaren eta 2 substratuaren arteko hidrogeno loturekin.

Trantsizio egoera hauek energia baxuena dutenak diren arren, hauen aldean energetikoki 1,8 Kcal/mol duen beste trantsizio egoera bat aurkitu da. Bertan karbonilo eta enaminaeren artean hidrogeno lotura ahul bat eratzen da eta honi esker maleimida eta konplexu katalitikoaren arteko hidrogeno lotura indartzen da, baina lotura hau egiteko karboniloaren sistema konjokatuaren plano hausten denez (5.1.1.-8. eskeman adierazi den bezala) trantsizio egoera energetikoki desegonkortzen da. 5.1.2-2. Irudian ikusi daitekeen bezala **TSR1I** molekula da energetikoki egonkorrena, **TSR1II** molekulak katalizatzaileko eraztun aromatikoaren planotik kanpo mugitu da. Gainerako erreakzioetan berdina gertatzen da eta horregatik 5.1.2-2. irudian 1. erreakzioko trantsizio egoera bakarrik azaldu da.



**5.1.2-2.Irudia.** 1.Erreakzioko *R* produktura doazen bi trantsizio egoera, **TSR1I** egonkorragoa den arren bakarrik 1,8 Kcal/moleko diferentzia dago batetik bestera.

Kontrako produktuaren trantsizio egoera lortu nahi izan denean fisikoki ezinezkoa izan da **7-9** molekularen eta **2** substratuaren artean molekula egonkortzen duen hidrogeno lotura bat egitea. Honen ordez **7-9** molekularen barnean trantsizio egoera egonkortzen duen hidrogeno lotura ahul bat eratzen da. Lotura hau sendoagoa da **TS<sub>S</sub>2** eta **TS<sub>S</sub>3** kasuetan, **TS-S1** kasuan molekula hidroxido eta karbonilo arteko hidrogeno lotura dela eta molekula zurrunagoa baita (ikusi 5.1.2-3. irudia).



**4.1.2-3.Irudia.** *R* Produktua lortzeko trantsizio egoera egonkorrenen egitura tridimentsionala, **7-9** molekula konplexuaren eta **2** substratuaren artean ezin izan da hidrogeno loturarik egin. (Loturen distantziak Å unitatetan daude).

Trantsizio egoera hauek enantiomero sobera kalkulatzeko erabili dira, aurrerago azalduko den bezala.<sup>91</sup>

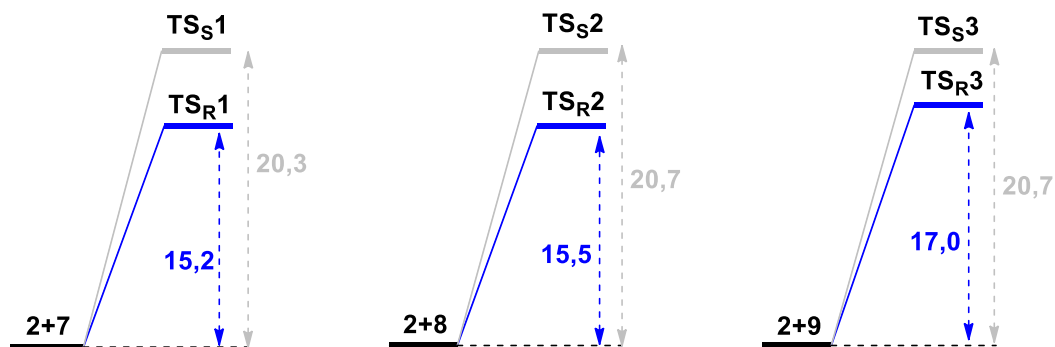
## 5.2 Purutasun enantiomerikoa.

Purutasun enantiomerikoa edo enantiomero sobera (ee%) kalkulatzeko erreakzioaren trantsizio egoeren energiaren bitartez aktibazio energiak kalkulatu dira, bai *S* edo *R* produktuarentzako. Erreakzioen azterketa bi taldetan sailkatu da interpretazio egoki baterako. Alde batetik enantiomerikoa katalizatzailearen *R* taldearen arabera nola aldatzen den aztertu da 1., 2. eta 3. erreakzioetan eta bestalde disolbatzaileak duen efektua 3. eta 4. erreakzioetan.

<sup>91</sup> Informazio gehiagorako begiratu eranskina.

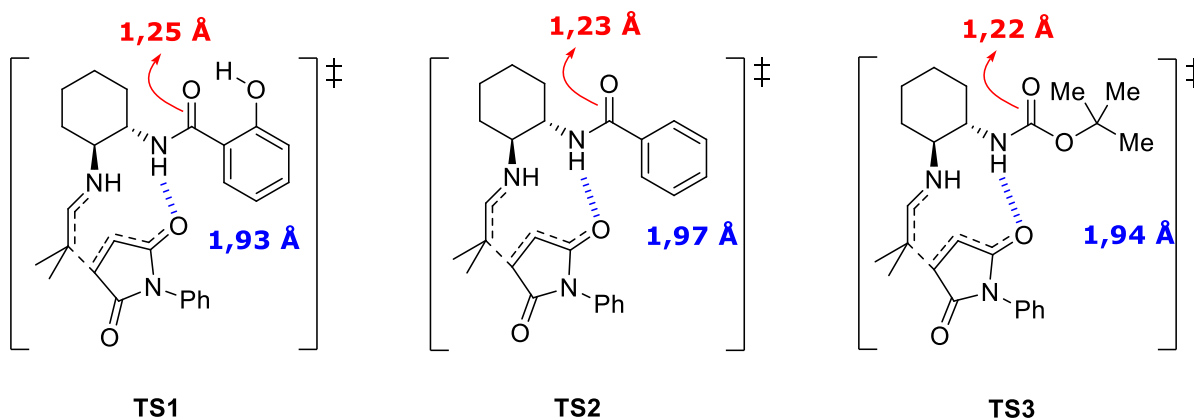
### 5.2.1 R taldearen efektua.

Aurrekarietan azaldu den bezala esperimentalki R taldearen arabera erreakzioaren purutasun enantiomerikoa asko aldatzen da. Jarraian agertzen den 5.2.1-1. eskeman R taldea aldatuz baino disolbatzaile berdina mantenduz profil energetikoak konparatu dira.



**5.2.1-1.Eskema.** Katalizatzailearen R taldea aldatuz, bi trantsizio egoeren arteko aktibazio energiak aldatzen dira. Urdinez R produktura doan erreakzioaren aktibazio energia, grisez S produktura doana. (Unitateak "Kcal/mol"tan daude)

Katalizatzaile batzuen enantioselektibitatea hobetzeko delako arrazoitzeko hidrogeno loturen distantziak neurtu dira, distantzia hauek hidrogeno loturen egonkortasunarekin lotuta baitaude. Lortutako emaitzetan ikusi da lotura egonkorrena **TS1** trantsizio egoerak egiten duena da, ikusi 5.2.1-1. irudia. Karboniloaren lotura neurtu da eta ikusi da honek hidrogeno lotura bat egiten duenean luzatu egiten dela. Beraz katalizatzailearen eta substratuaren arteko hidrogeno lotura (urdinez) gogorragoa da karboniloak hidrogeno lotura bat egiten duenean.



**5.2.1-1.Irudia.** Trantsizio egoeran selektibitatea bermatzen duen hidrogeno loturaren distantziaren luzera.



Karboniloak hidrogeno lotura egitean sistema konjokatuko karga oxigenora desplazatzen da eta amidako hidrogenoaren azidotasuna handitzen da. Ondorioz hidrogeno lotura egonkorragoa egiten du substratoarekin.

Aktibazio energia erabiliz Arrheniusen ekuazioaren bidez S eta R produktuak sortzeko erreakzioen konstante zinetikoen erlazioa ikusi da, ondoren bi produktuen arteko kontzentrazioaren erlazioa zein izango den determinatzeko. S eta R erreakzioak konparatzean Arrhenius ekuazioan A faktore aurre esponentziala arbuatu da, erreakzioetako substratuak berdinak direnez berdina dela kontsideratu da.

$$(1) \quad k_R = Ae^{-\frac{Ae_R}{RT}} \quad k_S = Ae^{-\frac{Ae_S}{RT}} \quad (2)$$

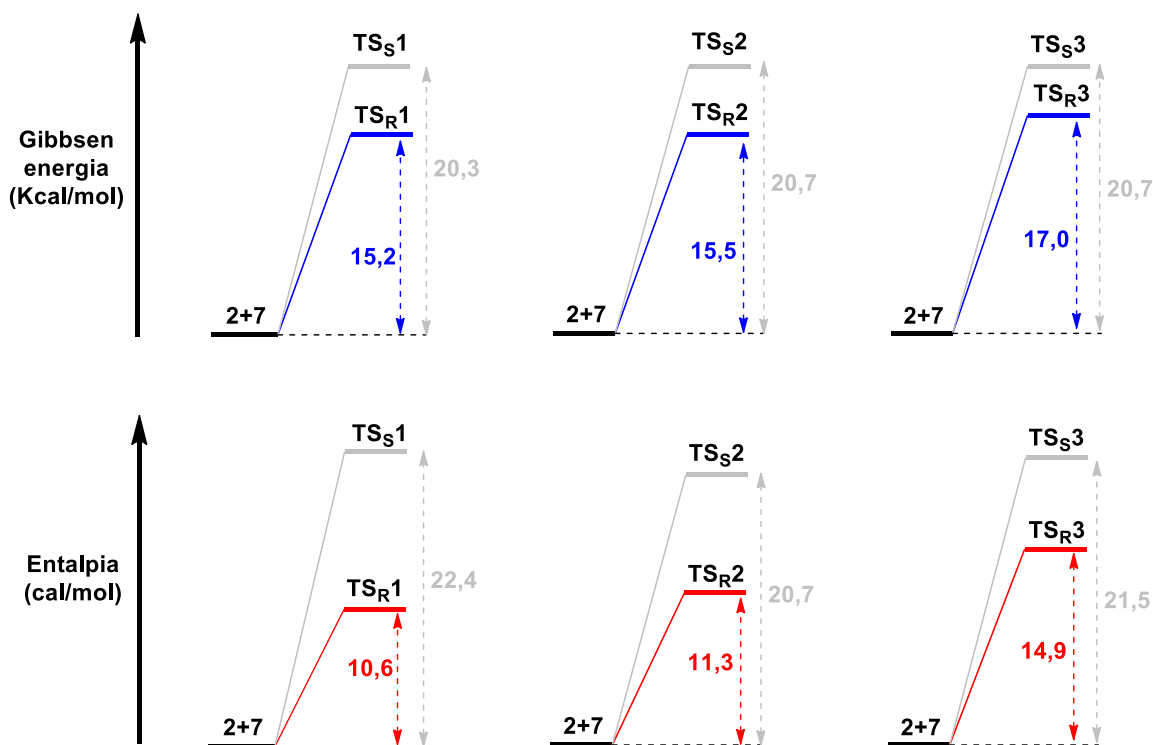
$$ee \% = \frac{R \text{ mol} - S \text{ mol}}{R \text{ mol} + S \text{ mol}} 100 = \frac{k_R - k_S}{k_R + k_S} 100 \quad (3)$$

#### 5.2.1-2. *Eskema. Enantiomero sobera nola kalkulatu den azaltzen duten ekuazioak.*

Enantiomero soberak kalkulatzeko ikusi da konputazionalki kalkulaturako etekina oso altua dela eta beraien artean oso antzekoak direla (%99'96, %99'96, eta %99'61). Enantiomero sobera kalkulatzeko erreakzioa lehen mailakoa dela kontsideratu da, hau da, konstante zinetikoaren eta produktuen kontzentrazioaren arteko erlazioa 1:1 dela kontsideratu da eta hau ez da zertan horrela izan behar.

Bestalde Arrheniusen ekuazioan S eta R produktuen faktore aurre esponentziala (A) berdina dela kontsideratu da eta hau ez da guztiz egia. Faktore aurre esponentziala partikulen talka frekuentziekin erlazionatuta dago eta isomero bakoitzarentzako talka frekuentzia bat egongo da erreaktiboak berdinak diren arren. Hurbilketa hauek egin diren arren erreakzioen purutasun enantiomerikoen artean diferentzia handiagoak espero ziren.

Hirugarren erreakzioan Gibbsen energian aldaketa nabarmenagoa da baino 1 eta 2 erreakzioak beraien artean energetikoki oso antzekoak direla ikusi da. Hala ere enantiomero sobera esperimentalean desberdintasunak daude. Entalpiaren balioak ikusiz, 5.2.1-3. eskeman adierazi den bezala, 1 eta 2 erreakzioen arteko estereoespezifitatearen diferentzia nabarmenagoa da.



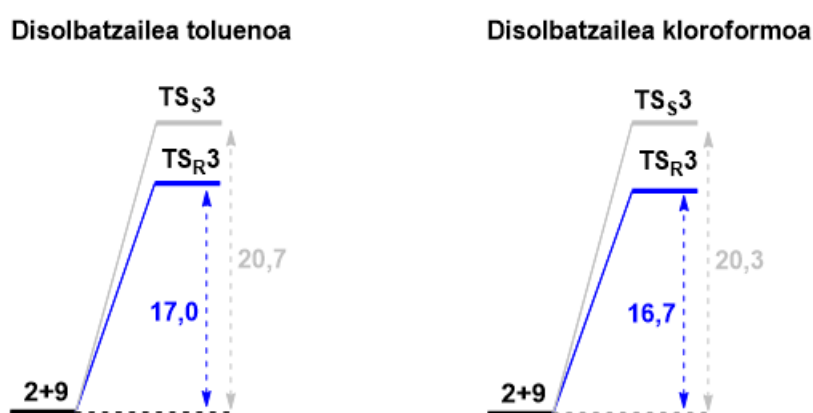
5.2.1-3. *Eskema.* Goiko grafikoetan hiru erreakzioak Gibbsen energiaren arabera konparatzen dira.  
 Beheko grafikoan entalpiaren bidez konparatzen dira.

Energia fisikoki molekulan erraz ikus daiteke, hidrogeno loturen bidez egonkortu eta aldarapen esteriko handien bidez desegonkortzen da molekula. Entalpia bestalde erreakzioaren beroarekin erlazionatzen da baina molekularen interpretazio fisikoa ez da ain erraza.

Trantsizioen arteko hidrogeno loturen egonkortasuna antzekoa izanik entalpien balioen desberdintasunak energetikoak izan ordez trantsizio egoeraren zurruntasunarekin lotuta daudela suposatuta daiteke, zurruntasuna entropiarekin lotuta baitago eta hau entalpiarekin.

## 5.2.2 Disolbatzailearen efektua.

Disolbatzaileak trantsizio egoeraren egonkortasunean duen eragina ikusteko erreakzio berdinak erabili dira, SinglePoint kalkuluan disolbatzailea aldatuz (toluenoa edo kloroformoa). Toluenoa tamaina handiko disolbatzaile apolarra den bitartean kloroformoa tamaina txikikoa da eta pixka bat polarragoa da. Bi erreakzioen artean kloroformoak trantsizio egoeran sortzen diren kargak gehiago egonkortzen ditu eta kalkuluetan hau gertatzen dela ikusi da, **TS-R3** eta **TS-S3** trantsizio egoerak berdin egonkortzen dira (ikusi 5.2.2-1. eskema).



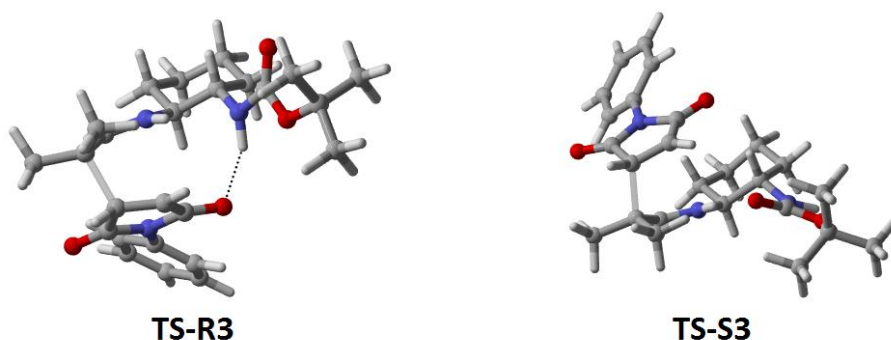
5.2.2-1. Eskema. Energetikoki 3 eta 4 erreakzioen eskema.

Kloroformoan ematen den trantsizio egoeren egonkortasuna ez da oso handia eta gainera ezin da erabili purutasun enantiomerikoaren handikuntza azaltzeko. Kalkulu hauen emaitzetan kloroformoan TS-R3 trantsizio egoera TS-S3 trantsizio egoera baino gehiago egonkortzea espero zen. Horrela R eta S enantiomeroen arteko aktibazio energien diferentzia handituko litzateke eta enantiomero soberaren balioaren handikuntza azaldu ahal izango litzateke. Bi trantsizio egoerak berdin egonkortzen direnez bakarrik erreakzioaren etekinaren handikuntza azaldu genezake baina esperimentalki kontrakoa gertatzen da, toluenoan %98 etekina lortzen den bitartean kloroformoan %97 lortzen da.

Etekinen diferentzia bakarrik %01ekoa da, hots, oso diferentzia txikia da baina purutasun enantiomerikoan diferentzia nabarmena da, %19koa. SinglePoint kalkuluekin ezin izan da hau arrazoitu SinglePoint bat egiten denean molekula kutxa batean dagoela suposatzen delako dagokion disolbatzaileak ezartzen dion potentziala ezarriz. Ez da disolbatzailearen eta kalkulatu nahi den molekularen arteko interakziorik kontuan hartzen, potentzialak disolbatzailearen lekua hartzen du. Ondorioz disolbatzaileak

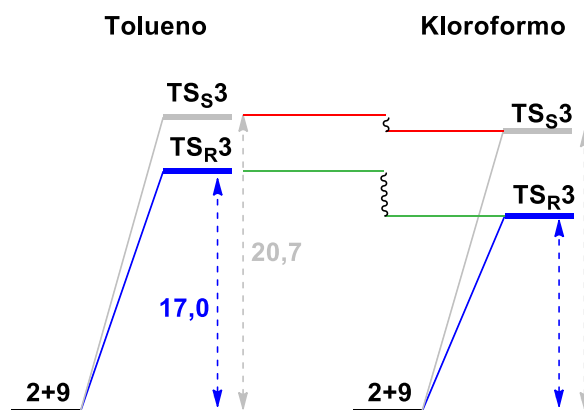
molekularekin hidrogeno loturak edo Van der Waals indarrak ez dira kontuan aintzat hartzen.

Bi isomeroak lortzeko trantsizio egoerak (**TS-R3** eta **TS-S3**) hiru dimentsioetan irudikatuz ikusi daiteke maleimida (**2**) eta konplexu katalitikoaren (**9**) artean hidrogeno lotura bat dagoena R isomeroa lortzen denean eta S isomerorako fisikoki ezin dela lotura hau egin (ikusi 5.2.2-1. irudia).



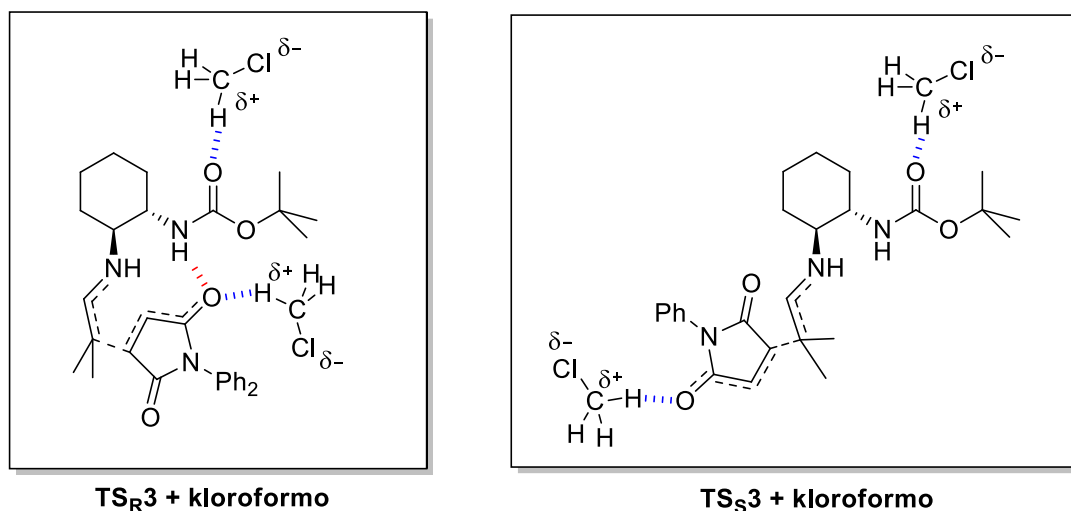
**5.2.2-1.Irudia.** S eta R trantsizio egoeren egitura. **TS-R3** trantsizio egoeran hidrogeno zubi bat dago, **TS-S3**an ez.

Disolbatzailea polarragoa denean trantsizio egoeraren kargak egonkortzeaz gainera Van der Waals indarren bidez maleimidako karboniloa aktibatuz dezake. Kloroformoarekin hau gertatzen da, kloroformoko hidrogenoa oxigenoarekin lotzen da trantsizio egoera egonkortuz. Honek, aurreko kalkuluetan ikusi den bezala, S eta R produktuak lortzeko aktibazio energia txikituko luke eta ez genuke enantiomero sobera azalduko. Baina trantsizio egoeran disolbatzailea karbamato taldearen karboniloarekin lotuko balitz maleimida (**2**) eta konplexu katalitikoaren (**9**) arteko hidrogeno lotura aktibatuko luke, 1. erreakzioan OH fenilikoak egiten duen bezala. Hidrogeno lotura hau **TS-R3** trantsizio egoeran bakarrik dagoenez **TS-S3** baino gehiago egonkortuko litzateke purutasun enantiomerikoa handituz (5.2.2-2. eskema).



5.2.2-2. *Eskema. Kloroformoaren Van der Waals indarren eskema trantsizio egoera bakoitzean.*

Ikerketa lan hau osatzeko 5.2.2-3. eskeman adierazten diren molekulen energiak kalkulatu beharko lirateke, Van der Waals indarrak kontuan hartuz, hau da, **TS-R3** eta **TS-S3** konplexuak kloroformoarekin lotuz bai maleimidan eta baita karbamatoan. Trantsizio egoera honen substratuan ere kloroformo molekulak kontuan hartu beharko lirateke eta bien arteko kenketaren bidez aktibazio energiak kalkulatu.

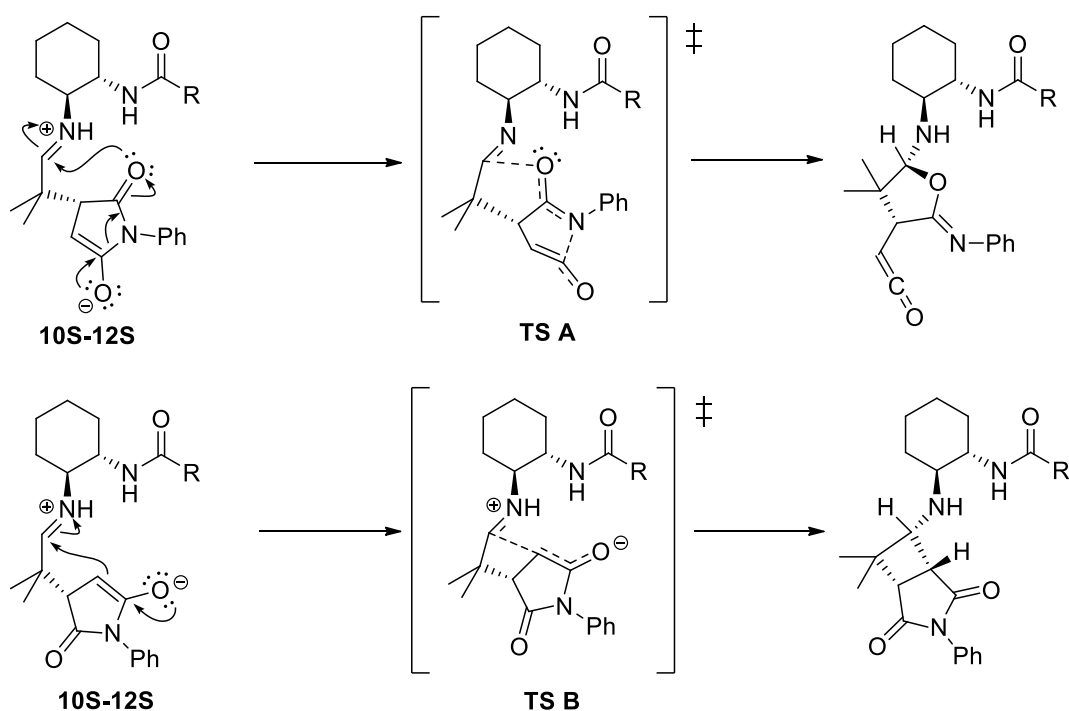


5.2.2-3. *Eskema. Kloroformoaren purutasun enantiomerikoa azaltzeko kalkulatu beharko litzatekeen trantsizio egoera.*

Azkeneko momentuan konturatu garenez egindako kalkuluekin disolbatzaileen arteko purutasun enantiomerikoen diferentzia azaldu ezin dela ez da denborarik egon aipatu diren kalkuluak burutzeko.

### 5.3 Albo erreakzioak.

Trantsizio egoerak kalkulatu direnean espero ez ziren erreakzioak aurkitu dira. Michael erreakzioko TS-S1 trantsizio egoerak kalkulatzean aurkitu dira eta 10<sub>s</sub>-12<sub>s</sub> molekuletatik abiatutako erreakzioei dagokien trantsizio egoerak dira. Jarraian 5.3-1. eskeman azaldu da aurkitu diren erreakzioen mekanismoa.



5.3-1. *Eskema. Lortu diren beste trantsizio egoerei dagozkien erreakzioen eskema.*

Frekuentzia bibrazional negatiboa ikusiz eta TS-R1 edo TS-S1 trantsizio egoeren frekuentziakin konparatuz ikusi da energia handiko trantsizioak direla eta beraz oso ezegonkorak. Ondorioz erreakzio hauek gertatzeko probabilitate a baxua dela suposatu da eta albo erreakzioei ez zaie interes gehiagoko kalkulurik egin.

Albo erreakzioen azterketa erreakzioaren etekinarekin erlaziona daiteke baina ez dauka purutasun enantiomeroarekin erlaziorik. Erreakzioen etekinak antzekoak direnez (98-97%) hauen azterketa konputazionalen ez da interesik jarri.

## 6. Ondorioak.

Ikerketa lan honetan egin den azterketa konputazionalaren ondoren jarraian aipatuko diren ondorioak lortu dira.

- Erreakzioan enamina bidezko kondentsazioaren bidez katalizatzailea (3-5) substratuetako batekin (1) lotzen dela ikusi da (7-8) honek Michael adizioan substratua (2) hidrogeno loturen bidez estereoselektiboki aktibatze (TS-R1, TS-R2 eta TS-R3), erreakzioaren estereokimika determinatuz.
- Trantsizio egoeraren egitura tridimentsionala aztertuz ezinikoa izan da S produktuarentzako maleimidaren eta konplexu katalitikoaren arteko hidrogeno lotura lortzea. Bestalde R produktua lortzeko gutxienez bi egitura aurkitu dira hidrogeno loturez egonkortuta (TS-R1I eta TSR1II), honek enantioselektibotasuna azaltzen du.
- Katalizatzailearen R taldea aldatuz 3. erreakzioa besteekin konparatu eta energetikoki purutasun enantiomeriko txikiagoa duela azaldu ahal izan da. Bestalde 1. eta 2. erreakzioetan kalkulu energetikoa ez da nahikoa izan enantiomero sobera diferentzia azaltzeko eta entalpia bidez arrazoitu behar izan da. Balio entalpikoak nabarmenak izan dira, hau entropiarekin eta beraz katalizatzailearen zurruntasunarekin erlazionatu da. Katalizatzaile zurrunena OH talde fenolikoa duena da eta honen bidez lortzen da purutasun enantiomeriko hoberena.
- Disolbatzailearen arabeko enantioselektibotasuna ezin izan da arrazoitu. Disolbatzaile polarrek trantsizio egoerako kargak egonkortzen dituztela eta Michael hartzailea zuzenean aktibatzen dutela uste da. Gainera TS-R3 trantsizio egoera gehiago egonkortzen dutela uste da karbamatoko hidrogeno zubia egonkortuz eta honi esker purutasun enantiomerikoa handituz.

## Conclusions.

In the present research work these conclusions have been reached.

- It has been found that in the condensation reaction by enamine the catalyst is anchored to the substrate to subsequently activate the Michael reaction by hydrogen bonds favoring one of the products with respect to the stereoisomer.
- Studying the transition state for product S in three dimensions has made it physically impossible to create a hydrogen bond between the catalytic complex and the maleimide substrate. For the product R, at least two transition states have been found with the said link, explaining the enantiomeric selectivity.
- It has been possible to justify the decrease in enantiomeric purity in reaction 3 using energy. To argue the difference of the enantiomeric purity in reaction 1 and 2, enthalpy has been used. Enthalpy is related to entropy, and this in turn with the rigidity of the molecule. It has been concluded that the most rigid molecule, which has the phenolic OH group, is the most stereoselective and with which best results are achieved in enantiomeric purity.
- It has been seen that the enantiomeric excess improves with aprotic polar solvents. This stabilizes the transition state **TS-R3** with respect to **TS-S3**, because it activates the carbonyl and requires a more stable hydrogen bond between the catalytic complex and the maleimide.
- The enantioselectivity which is related to the solvent could not be explained. It is believed that polar solvents stabilize the charges of the transition state and activate the Michael acceptor. It is also believed that stabilizes **TS-R3** by stabilizing the hydrogen bond of the carbamate and increasing the enantiomeric excess.



## Eranskina.

Erreakzioa ikertzeko aztertu diren erreaktibo, artekari, trantsizio egoera eta produktuen koordenatu kartesiarrak eta beraien energiak (disolbatzailea kontuan hartu gabe eta disolbatzailea kontuan hartuz). Bi disolbatzaile erabili dira, kasu batzuetarako toluenoa eta beste batzuetarako kloroformoa. Kalkulu guztiak Dentsitatearen Funtzionalaren Teorianren mailan egin dira Gaussian 16 programan inplementatutako B3LYP funtzionala erabilia. Optimizazioak 6-31G(d,p) base multzoekin egin dira.

### Aldehidoa (1)

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -232.349010 (Hartree/Particle)

Sum of electronic and thermal Free Energies= -232.386061

SCF Done: E(RM062X) = -232.440772184 Tolueno

SCF Done: E(RM062X) = -232.442166994 Kloroformo

Standard orientation:

```

-----
Center Atomic Atomic Coordinates (Angstroms)
Number Number Type X Y Z
-----
  1  6  0  1.002268 -0.000031 0.361666
  2  6  0  -0.342534 -0.000163 -0.340633
  3  6  0  -1.120132 1.272063 0.041579
  4  1  0  -1.280289 1.326180 1.125687
  5  1  0  -2.104208 1.275009 -0.439140
  6  1  0  -0.588799 2.176911 -0.268416
  7  6  0  -1.120688 -1.272015 0.041862
  8  1  0  -0.135245 -0.000146 -1.417052
  9  1  0  -2.104235 -1.274039 -0.438973
 10  1  0  -1.279666 -1.326390 1.125003
 11  1  0  -0.588392 -2.176728 -0.268745
 12  8  0  2.079368 -0.000066 -0.190354

```

13 1 0 0.932406 0.000596 1.477628

---

### Maleimida (2)

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -590.330040 (Hartree/Particle)

Sum of electronic and thermal Free Energies= -590.377082

SCF Done: E(RM062X) = -590.476981460 Tolueno

SCF Done: E(RM062X) = -590.479562987 Kloroformo

Standard orientation:

---

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	3.020640	0.685118	-0.032217
2	6	0	-1.416306	1.201773	0.124795
3	6	0	-2.814247	-1.195713	-0.124354
4	6	0	-1.416271	-1.201800	-0.124520
5	6	0	-0.668771	-0.000028	0.000206
6	6	0	3.020659	-0.685049	0.031781
7	6	0	-3.512561	-0.000019	-0.000224
8	6	0	1.617407	-1.084146	0.051135
9	6	0	-2.814287	1.195672	0.124185
10	6	0	1.617362	1.084101	-0.051018
11	7	0	0.787632	0.000040	0.000167
12	8	0	1.258461	-2.246634	0.124029
13	8	0	1.258349	2.246667	-0.123837
14	1	0	3.892615	1.324871	-0.063301
15	1	0	-3.358474	2.126504	0.222784
16	1	0	-4.594984	-0.000012	-0.000449
17	1	0	-3.358406	-2.126531	-0.223148
18	1	0	-0.961506	-2.167800	-0.235061
19	1	0	-0.961575	2.167760	0.235448
20	1	0	3.892673	-1.324790	0.062415

---

### Katalizatzailea (3)

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -765.923931 (Hartree/Particle)

Sum of electronic and thermal Free Energies= -765.983949

SCF Done: E(RM062X) = -766.198654264 Tolueno

Standard orientation:

-----  
Center Atomic Atomic Coordinates (Angstroms)  
Number Number Type X Y Z  
-----

1	6	0	-3.712406	0.278850	-1.706997
2	6	0	-4.680339	-0.295841	-0.669762
3	6	0	-4.175305	-0.072921	0.769338
4	1	0	-4.799173	-1.380000	-0.873239
5	1	0	-5.676501	0.188973	-0.785959
6	6	0	-2.687180	-0.462494	0.997285
7	1	0	-4.294644	1.004549	1.000864
8	6	0	-1.778158	0.077048	-0.139028
9	6	0	-2.334227	-0.347039	-1.507634
10	1	0	-2.400465	-1.458375	-1.575026
11	1	0	-1.651579	0.004431	-2.309545
12	1	0	-3.626408	1.384939	-1.612754
13	1	0	-4.084459	0.049935	-2.728513
14	7	0	-0.415084	-0.438409	-0.036606
15	1	0	-1.788357	1.189227	-0.102255
16	1	0	-4.822703	-0.648630	1.471399
17	6	0	0.683084	0.371457	0.104316
18	1	0	-0.310356	-1.454204	-0.114311
19	8	0	0.521148	1.564947	0.301932
20	6	0	2.100595	-0.140866	0.002571
21	6	0	3.128295	0.836426	-0.115151
22	6	0	4.473453	0.436658	-0.198302
23	6	0	2.485914	-1.501546	0.046343
24	6	0	3.827652	-1.878804	-0.041660
25	6	0	4.819825	-0.911680	-0.163789
26	1	0	5.259391	1.177188	-0.276629
27	1	0	1.745366	-2.285736	0.146085
28	1	0	4.099901	-2.926663	-0.009891
29	1	0	5.859804	-1.205511	-0.222690

30	8	0	2.852919	2.155725	-0.105876
31	1	0	1.953863	2.513140	-0.084216
32	7	0	-2.257587	0.105471	2.280872
33	1	0	-2.598395	-1.572869	1.010141
34	1	0	-2.815910	-0.295033	3.067517
35	1	0	-1.240426	-0.055664	2.455520

Katalizatailea (4)

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -690.694973 (Hartree/Particle)

Sum of electronic and thermal Free Energies= -690.753219

SCF Done: E(RM062X) = -690.954114941 Tolueno

Standard orientation:

Center Atomic Atomic Coordinates (Angstroms)  
Number Number Type X Y Z

1	6	0	3.547329	-1.675690	0.412017
2	6	0	4.483883	-0.697124	-0.300933
3	6	0	3.987259	0.757429	-0.185182
4	1	0	4.550148	-0.998421	-1.366651
5	1	0	5.502743	-0.771146	0.143286
6	6	0	2.481429	0.952519	-0.520826
7	1	0	4.158498	1.085502	0.859726
8	6	0	1.602212	-0.128039	0.163282
9	6	0	2.139852	-1.530765	-0.161451
10	1	0	2.151970	-1.698883	-1.263988
11	1	0	1.476859	-2.295893	0.294202
12	1	0	3.515162	-1.481261	1.507860
13	1	0	3.909949	-2.714621	0.258888
14	7	0	0.215413	-0.069669	-0.292281
15	1	0	1.666547	0.009486	1.265709
16	1	0	4.604324	1.402852	-0.853102
17	6	0	-0.842260	0.146701	0.554021
18	1	0	0.061449	-0.238993	-1.290514
19	8	0	-0.622747	0.451435	1.715333

20	6	0	-2.282844	0.002158	0.122758
21	6	0	-3.261420	-0.024016	1.155632
22	6	0	-4.624290	-0.139995	0.831110
23	6	0	-2.734139	-0.076840	-1.215872
24	6	0	-4.092485	-0.195616	-1.517729
25	6	0	-5.036062	-0.227185	-0.496301
26	1	0	-5.373020	-0.148982	1.613122
27	1	0	-2.032920	-0.050384	-2.041042
28	1	0	-4.415567	-0.258441	-2.549625
29	1	0	-6.089004	-0.310105	-0.732527
30	7	0	2.077310	2.283341	-0.051431
31	1	0	2.338585	0.864763	-1.622132
32	1	0	2.613768	3.029103	-0.548411
33	1	0	1.053134	2.444994	-0.177974
34	1	0	-2.970496	0.042021	2.143340

-----

### Katalizatzailea (5)

Sum of electronic and thermal Enthalpies=    -692.099864    (Hartree/Particle)

Sum of electronic and thermal Free Energies=    -692.161601

SCF Done: E(RM062X) = -692.392499022    Tolueno

SCF Done: E(RM062X) = -692.395020299    Kloroformo

Standard orientation:

-----

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z

-----

1	6	0	3.392866	-1.753846	0.155990
2	6	0	4.394633	-0.668249	-0.262071
3	6	0	3.920523	0.716584	0.195754
4	1	0	4.508136	-0.678913	-1.355683
5	1	0	5.385373	-0.881385	0.154092
6	6	0	2.514988	1.062328	-0.319854
7	1	0	3.895523	0.764967	1.291725
8	6	0	1.512345	-0.036806	0.079633
9	6	0	1.984216	-1.433392	-0.362738

10	1	0	1.980362	-1.481171	-1.461717
11	1	0	1.260985	-2.176221	-0.010467
12	1	0	3.368159	-1.822648	1.251204
13	1	0	3.711633	-2.736016	-0.211505
14	7	0	0.188931	0.274009	-0.470122
15	1	0	1.395510	-0.015561	1.166768
16	1	0	4.624378	1.491923	-0.134663
17	6	0	-0.968492	0.015475	0.204338
18	1	0	0.130219	0.370061	-1.473741
19	8	0	-0.939033	-0.414040	1.375037
20	7	0	2.089182	2.340323	0.251556
21	1	0	2.558140	1.072791	-1.429847
22	1	0	2.681318	3.090994	-0.094586
23	1	0	1.138373	2.549939	-0.040047
24	1	0	-4.154676	1.451297	-1.534254
25	1	0	-3.754767	1.833846	0.934998
26	6	0	-4.281703	0.379845	-1.351579
27	6	0	-3.913595	0.766127	1.118681
28	1	0	-5.347874	0.178132	-1.209473
29	8	0	-2.110232	0.279943	-0.474742
30	1	0	-3.938071	-0.170068	-2.232559
31	1	0	-4.977335	0.610963	1.322472
32	6	0	-3.499139	-0.051438	-0.109268
33	1	0	-3.342081	0.469345	1.999423
34	6	0	-3.651167	-1.557408	0.127056
35	1	0	-4.696145	-1.784646	0.365344
36	1	0	-3.391826	-2.111862	-0.778552
37	1	0	-3.020848	-1.888626	0.953026

-----

Produktua (6)

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -822.708400 (Hartree/Particle)

Sum of electronic and thermal Free Energies= -822.770632

SCF Done: E(RM062X) = -822.963384718 Tolueno

SCF Done: E(RM062X) = -822.967581551 Kloroformo

Standard orientation:

---

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	-3.031994	0.639467	2.115661
2	1	0	-2.503669	-1.070949	1.908506
3	1	0	-4.229571	-0.634161	1.747483
4	6	0	-3.195727	-0.290281	1.532444
5	1	0	-1.492806	0.594036	-1.422101
6	6	0	4.302637	-0.089561	-1.170392
7	6	0	2.943080	0.235786	-1.151514
8	1	0	4.905975	0.157830	-2.034984
9	1	0	2.561438	0.722300	-2.030144
10	6	0	4.888171	-0.736409	-0.083928
11	6	0	-1.562698	0.452929	-0.314914
12	6	0	2.133290	-0.081441	-0.032591
13	6	0	-3.007950	-0.048760	0.017962
14	1	0	-1.569003	2.634409	-0.336417
15	1	0	5.940970	-0.986225	-0.103804
16	7	0	0.771206	0.400857	-0.014890
17	6	0	4.114507	-1.062937	1.026372
18	6	0	0.349345	1.687589	0.127552
19	6	0	2.754578	-0.742280	1.055243
20	6	0	-0.383194	-0.476548	0.015674
21	8	0	1.092979	2.640851	0.288203
22	1	0	-3.893573	1.966346	0.080624
23	6	0	-1.129173	1.804365	0.258144
24	6	0	-4.036682	1.002057	-0.451992
25	1	0	-5.074951	0.659705	-0.250410
26	1	0	4.568693	-1.565320	1.870136
27	8	0	-4.359166	-1.910269	-0.617679
28	1	0	2.198100	-1.014342	1.939822
29	6	0	-3.280690	-1.345921	-0.722466
30	1	0	-2.527165	-1.791550	-1.362574
31	1	0	-1.347461	1.934788	1.336847
32	1	0	-3.937366	1.186381	-1.544101
33	8	0	0.103309	-1.741862	0.023993

---

## Enamina (7)

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -921.868981 (Hartree/Particle)

Sum of electronic and thermal Free Energies= -921.941683

SCF Done: E(RM062X) = -922.208385271 Tolueno

Standard orientation:

-----  
Center Atomic Atomic Coordinates (Angstroms)  
Number Number Type X Y Z  
-----

1	6	0	2.400663	-3.372070	0.928782
2	6	0	3.467792	-2.842857	-0.036055
3	6	0	3.333709	-1.321861	-0.195867
4	1	0	3.353777	-3.339615	-1.023325
5	1	0	4.475977	-3.085556	0.363854
6	6	0	1.919599	-0.913756	-0.674005
7	1	0	3.531368	-0.856440	0.795733
8	6	0	0.845805	-1.509231	0.261956
9	6	0	1.006327	-3.032501	0.395049
10	1	0	0.856429	-3.522522	-0.592334
11	1	0	0.238306	-3.422117	1.098168
12	1	0	2.534927	-2.911459	1.933065
13	1	0	2.500793	-4.472982	1.038703
14	7	0	-0.494017	-1.217486	-0.239064
15	1	0	1.005569	-1.074464	1.273909
16	1	0	4.100447	-0.947696	-0.908185
17	6	0	-1.219626	-0.059911	-0.154714
17	6	0	-1.219626	-0.059911	-0.154714
18	1	0	-0.956282	-2.130960	-0.321901
19	8	0	-0.611500	0.993529	-0.072175
20	6	0	-2.734552	-0.041444	-0.121035
21	6	0	-3.488286	1.144699	0.181989
22	6	0	-4.887065	1.094048	0.230001
23	6	0	-3.472374	-1.229302	-0.369202
24	6	0	-4.868480	-1.245990	-0.313165
25	6	0	-5.573555	-0.088668	-0.011789



26	1	0	-5.448752	1.988811	0.468948
27	1	0	-3.005184	-2.167902	-0.612217
28	1	0	-5.409142	-2.165279	-0.502914
29	1	0	-6.654522	-0.105147	0.037111
30	8	0	-2.946869	2.354905	0.458174
31	1	0	-2.017052	2.590797	0.514705
32	1	0	1.750600	-1.306864	-1.703546
33	1	0	1.844151	4.295011	-0.303949
34	1	0	0.883811	2.896571	0.228481
35	6	0	1.864784	3.387360	0.334149
36	1	0	4.420540	4.127356	-0.556785
37	6	0	3.073595	2.546573	-0.022243
38	6	0	4.406900	3.236035	0.106604
39	1	0	1.947940	3.703184	1.396111
40	1	0	0.901895	0.994909	-0.543339
41	7	0	1.812748	0.531656	-0.633169
42	6	0	3.025889	1.254464	-0.437580
43	1	0	5.255542	2.581335	-0.182059
44	1	0	4.557299	3.567805	1.155449
45	1	0	3.960640	0.743024	-0.653303

-----

### Enamina (8)

Sum of electronic and thermal Enthalpies=    -846.640652    (Hartree/Particle)

Sum of electronic and thermal Free Energies=    -846.711745

SCF Done: E(RM062X) = -846.964215706    Tolueno

Standard orientation:

-----

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z

-----

1	6	0	2.559659	-3.466023	0.308106
2	6	0	3.589389	-2.486142	-0.272075
3	6	0	3.236106	-1.035844	0.085510
4	1	0	3.617464	-2.594179	-1.365742
5	1	0	4.594618	-2.732908	0.088690

6	6	0	1.811383	-0.659561	-0.378138
7	1	0	3.297631	-0.892745	1.173662
8	6	0	0.793124	-1.636280	0.253157
9	6	0	1.128635	-3.092779	-0.107756
10	1	0	1.016724	-3.230668	-1.194087
11	1	0	0.400249	-3.755828	0.371292
12	1	0	2.627365	-3.453933	1.404403
13	1	0	2.782719	-4.492075	-0.006337
14	7	0	-0.585429	-1.322890	-0.098165
15	1	0	0.841856	-1.514155	1.340074
16	1	0	3.952222	-0.337117	-0.360910
17	6	0	-1.350777	-0.495070	0.671166
18	1	0	-0.869807	-1.501765	-1.049964
19	8	0	-0.933811	-0.020827	1.737118
20	6	0	-2.734433	-0.187505	0.195687
21	6	0	-3.414041	0.847176	0.849345
22	6	0	-4.703682	1.202568	0.449923
23	6	0	-3.381704	-0.871152	-0.846165
24	6	0	-4.668627	-0.517695	-1.241817
25	6	0	-5.331126	0.528780	-0.594908
26	1	0	-5.209307	2.013118	0.966384
27	1	0	-2.898594	-1.712640	-1.335488
28	1	0	-5.159040	-1.059649	-2.044056
29	1	0	-6.334524	0.810576	-0.902810
30	1	0	1.771756	-0.786038	-1.473569
31	1	0	1.065872	4.064503	1.154390
32	1	0	1.781478	2.597317	1.826179
33	6	0	1.968434	3.437198	1.148876
34	1	0	2.293961	4.898918	-1.288290
35	6	0	2.343414	2.996429	-0.243269
36	6	0	2.968607	4.045284	-1.126879
37	1	0	2.770655	4.040076	1.594096
38	1	0	1.107861	0.875118	0.850436
39	7	0	1.424974	0.715061	-0.098389
40	6	0	2.106898	1.758519	-0.719035
41	1	0	3.230331	3.645099	-2.111654
42	1	0	3.883085	4.457932	-0.677340

43	1	0	2.419954	1.514056	-1.734282
44	1	0	-2.918419	1.360986	1.663480

---

## Enamina (9)

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -848.045097 (Hartree/Particle)

Sum of electronic and thermal Free Energies= -848.119628

SCF Done: E(RM062X) = -848.402699436 Tolueno

SCF Done: E(RM062X) = -848.404691039 Kloroformo

Standard orientation:

---

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z

---

1	6	0	2.257629	-3.587174	0.302800
2	6	0	3.420339	-2.655743	-0.068020
3	6	0	3.093851	-1.197941	0.283580
4	1	0	3.619992	-2.734124	-1.145489
5	1	0	4.338433	-2.973487	0.440208
6	6	0	1.786258	-0.720979	-0.386631
7	1	0	2.986671	-1.090593	1.371759
8	6	0	0.625454	-1.653086	0.030804
9	6	0	0.937313	-3.116091	-0.325786
10	1	0	0.999037	-3.214700	-1.420475
11	1	0	0.104990	-3.748226	0.001191
12	1	0	2.145725	-3.610376	1.394472
13	1	0	2.471254	-4.615831	-0.010717
14	7	0	-0.655489	-1.254129	-0.543418
15	1	0	0.498814	-1.569000	1.114722
16	1	0	3.910528	-0.531410	-0.015164
17	6	0	-1.515909	-0.422425	0.100151
18	1	0	-0.779011	-1.388539	-1.535842
19	8	0	-1.260292	-0.014283	1.256324
20	1	0	1.917306	-0.811154	-1.478326
21	1	0	1.095866	3.989604	1.204903
22	1	0	1.620290	2.459858	1.914090

23	6	0	1.951765	3.307511	1.304296
24	1	0	2.715701	4.820766	-0.997995
25	6	0	2.501735	2.887714	-0.035553
26	6	0	3.309516	3.922073	-0.776122
27	1	0	2.713077	3.844034	1.885144
28	1	0	1.003040	0.818992	0.782770
29	7	0	1.439754	0.666665	-0.116814
30	6	0	2.266356	1.683665	-0.590870
30	6	0	2.266356	1.683665	-0.590870
31	1	0	3.688827	3.538415	-1.727704
32	1	0	4.169682	4.262016	-0.182302
33	1	0	2.709278	1.451777	-1.558750
34	1	0	-3.312731	2.221066	-0.988968
35	6	0	-3.252712	1.605013	-0.086302
36	1	0	-2.204507	1.406189	0.138328
37	1	0	-3.687853	2.173329	0.742019
38	1	0	-5.576458	1.214409	-1.506531
39	8	0	-2.791063	-0.222734	-0.718902
40	6	0	-4.033520	0.300838	-0.281059
41	6	0	-5.498733	0.577526	-0.619823
42	1	0	-5.986226	1.089839	0.216371
43	6	0	-3.927119	-0.618121	0.940754
44	1	0	-6.033510	-0.357606	-0.811699
45	1	0	-2.890323	-0.896269	1.130248
46	1	0	-4.321703	-0.099689	1.821225
47	1	0	-4.528541	-1.517592	0.791443

-----

**Michael produktua (10R)**

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1512.188059 (Hartree/Particle)

Sum of electronic and thermal Free Energies= -1512.281202

SCF Done: E(RM062X) = -1512.69282086 Tolueno

Standard orientation:

-----

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z

-----



1	6	0	-0.088307	-3.245190	-2.107265
2	6	0	1.459493	1.777746	-2.361295
3	6	0	-0.812172	1.673909	-1.242506
4	7	0	-1.633883	0.935947	-0.285983
5	1	0	-0.300601	3.290859	0.096672
6	1	0	2.141372	3.778676	-2.820971
7	1	0	-0.446349	-0.769686	-1.337215
8	1	0	2.361812	-4.518273	-1.893687
9	1	0	1.068532	1.162614	-0.326657
10	1	0	1.015612	1.624816	-3.353314
11	1	0	-1.299585	1.562592	-2.216651
12	1	0	2.422110	-3.515678	-3.345418
13	1	0	-0.333049	3.895055	-2.915737
14	1	0	-0.931482	-2.751463	-1.617581
15	1	0	-0.131945	-4.302896	-1.831585
16	1	0	-1.729057	3.586525	-0.895334
17	1	0	2.093880	3.415204	-1.100332
18	6	0	-2.978454	0.805571	-0.481965
19	6	0	2.434915	-3.486398	-2.249900
20	6	0	1.268955	-2.660274	-1.715680
21	7	0	0.462724	-0.389484	-1.585210
22	6	0	1.549901	3.279474	-2.045248
23	6	0	0.598793	1.055679	-1.314566
24	6	0	-0.715381	3.173950	-0.912916
25	6	0	0.158292	3.916719	-1.933054
26	6	0	1.434126	-1.243539	-1.850388
27	1	0	3.397733	-3.095313	-1.912921
28	1	0	2.466464	1.348170	-2.388469
29	1	0	2.427446	-0.826429	-1.984777
30	1	0	0.246883	4.972324	-1.652987
31	1	0	-0.235046	-3.177041	-3.190728
32	6	0	0.187131	-2.067233	0.484089
33	6	0	1.251128	-2.777204	-0.144290
34	1	0	-1.208959	0.718110	0.619149
35	6	0	2.525944	-2.088464	0.317326
36	6	0	-3.803420	0.148980	0.560513
37	6	0	-3.278586	-0.321823	1.781336
38	6	0	-5.195766	-0.010696	0.309115

39	6	0	-4.091724	-0.932535	2.724940
40	1	0	-2.220661	-0.214354	2.003226
41	6	0	-6.007980	-0.631177	1.274915
42	6	0	-5.460587	-1.084371	2.464706
43	1	0	-3.666124	-1.286190	3.658388
44	1	0	-7.063939	-0.737563	1.054005
45	1	0	-6.103138	-1.560940	3.200572
46	8	0	-3.491689	1.218890	-1.548320
47	8	0	-5.782121	0.405825	-0.822212
48	1	0	-5.055595	0.816723	-1.367338
49	6	0	0.679031	-0.872636	1.056366
50	8	0	0.093046	0.102340	1.563521
51	8	0	3.671480	-2.472409	0.155664
52	1	0	-0.856709	-2.343139	0.519957
53	1	0	1.300371	-3.865771	-0.135011
54	1	0	4.481860	-0.184228	-0.107927
55	1	0	6.024540	1.525960	0.781148
56	6	0	4.219535	0.366338	0.785034
57	6	0	5.091580	1.324061	1.300304
58	6	0	3.017072	0.084466	1.450550
59	6	0	4.773869	2.017572	2.468737
60	1	0	5.455480	2.765163	2.864672
61	6	0	2.700730	0.771251	2.631824
62	6	0	3.576777	1.736819	3.126322
63	1	0	3.319401	2.265235	4.038927
64	7	0	2.127359	-0.895354	0.923722
65	1	0	1.770242	0.560030	3.138980

-----

### Michael Produktua (11R)

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1436.959255 (Hartree/Particle)

Sum of electronic and thermal Free Energies= -1437.051098

SCF Done: E(RM062X) = -1437.44816079 Tolueno

Standard orientation:

-----

Center	Atomic	Atomic	Coordinates (Angstroms)
--------	--------	--------	-------------------------

Number	Number	Type	X	Y	Z
1	6	0	-0.333557	-3.058154	-2.483044
2	6	0	1.216910	1.975937	-2.444278
3	6	0	-1.023582	1.798031	-1.262973
4	7	0	-1.811896	0.998000	-0.328701
5	1	0	-0.469068	3.334507	0.153989
6	1	0	1.876965	4.003709	-2.806160
7	1	0	-0.612566	-0.655182	-1.398162
8	1	0	2.083786	-4.348524	-2.469242
9	1	0	0.885766	1.234162	-0.439688
10	1	0	0.746923	1.880565	-3.431638
11	1	0	-1.540377	1.745368	-2.226860
12	1	0	2.128543	-3.163471	-3.777751
13	1	0	-0.599947	4.114579	-2.815089
14	1	0	-1.183103	-2.572395	-1.996460
15	1	0	-0.397660	-4.126362	-2.255716
16	1	0	-1.929668	3.683034	-0.772272
17	1	0	1.884082	3.539569	-1.109478
18	6	0	-3.163435	0.886321	-0.496669
19	6	0	2.171709	-3.281576	-2.689935
20	6	0	1.026631	-2.512753	-2.015712
21	7	0	0.246963	-0.238495	-1.759731
22	6	0	1.311932	3.457962	-2.042769
23	6	0	0.386611	1.194679	-1.418579
24	6	0	-0.916992	3.276286	-0.847043
25	6	0	-0.077835	4.081137	-1.849270
26	6	0	1.186682	-1.061164	-2.149050
27	1	0	3.146205	-2.951972	-2.325221
28	1	0	2.225366	1.554178	-2.521668
29	1	0	2.160033	-0.637478	-2.377918
30	1	0	0.018336	5.117789	-1.511307
31	1	0	-0.442843	-2.937567	-3.565574
32	6	0	0.008478	-2.093560	0.411483
33	6	0	1.084435	-2.744031	-0.328353
34	1	0	-1.360227	0.723030	0.551154
35	6	0	2.359266	-2.075772	0.203927
36	6	0	-3.966361	0.164266	0.519776

37	6	0	-3.411423	-0.399759	1.686824
38	6	0	-5.367829	0.040907	0.299908
39	6	0	-4.206884	-1.064923	2.609526
40	1	0	-2.345391	-0.323581	1.881901
41	6	0	-6.160025	-0.635675	1.243079
42	6	0	-5.585963	-1.180000	2.380936
43	1	0	-3.759400	-1.491539	3.501217
44	1	0	-7.224059	-0.711891	1.048053
45	1	0	-6.213388	-1.698915	3.099873
46	8	0	-3.700504	1.373583	-1.518658
47	6	0	0.497007	-0.985018	1.112125
48	8	0	-0.077507	-0.063117	1.732452
49	8	0	3.510338	-2.413271	-0.028801
50	1	0	-1.030319	-2.390389	0.436437
51	1	0	1.163367	-3.834625	-0.273900
52	1	0	4.287877	-0.110262	-0.004398
53	1	0	5.819649	1.496257	1.080202
54	6	0	4.030550	0.318865	0.955082
55	6	0	4.896208	1.216324	1.578859
56	6	0	2.839550	-0.062427	1.591525
57	6	0	4.584440	1.749937	2.829838
58	1	0	5.259900	2.450432	3.310189
59	6	0	2.528370	0.464530	2.853745
60	6	0	3.398675	1.370289	3.458351
61	1	0	3.145454	1.774858	4.434746
62	7	0	1.954827	-0.979933	0.954918
63	1	0	1.605181	0.178113	3.337606
64	1	0	-5.798714	0.445492	-0.546067

-----

### Michael Produktua (12R)

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1438.359588 (Hartree/Particle)

Sum of electronic and thermal Free Energies= -1438.455973

SCF Done: E(RM062X) = -1438.88190403 Tolueno

SCF Done: E(RM062X) = -1438.88738591 Kloroformo

Standard orientation:



-----  
Center Atomic Atomic      Coordinates (Angstroms)  
Number Number Type      X    Y    Z  
-----

1	6	0	-0.223601	3.737517	1.125799
2	6	0	0.784404	-1.141148	2.837542
3	6	0	-1.226696	-1.213676	1.289268
4	7	0	-1.781250	-0.697981	0.039915
5	1	0	-0.631898	-3.138962	0.504720
6	1	0	1.169707	-2.992224	3.888043
7	1	0	-0.587604	1.136272	0.765084
8	1	0	2.290136	4.828106	1.148852
9	1	0	0.831290	-1.034535	0.677749
10	1	0	0.186442	-0.721606	3.656864
11	1	0	-1.871672	-0.839385	2.091041
12	1	0	2.018162	4.101957	2.735448
13	1	0	-1.279421	-2.960488	3.503041
14	1	0	-1.037914	3.172549	0.665192
15	1	0	-0.142208	4.685987	0.586690
16	1	0	-2.241317	-3.106205	1.226858
17	1	0	1.475078	-3.073093	2.157605
18	6	0	-3.123798	-0.466964	-0.067506
19	6	0	2.233282	3.877503	1.685447
20	6	0	1.126555	3.001967	1.080913
21	7	0	0.161249	0.804905	1.375466
22	6	0	0.783172	-2.677705	2.912576
23	6	0	0.200084	-0.669111	1.500541
24	6	0	-1.214032	-2.751710	1.351624
25	6	0	-0.619989	-3.253856	2.675026
26	6	0	1.113585	1.655175	1.660990
27	1	0	3.211349	3.399426	1.607188
28	1	0	1.808711	-0.771359	2.959627
29	1	0	1.993233	1.270202	2.168255
30	1	0	-0.583212	-4.347816	2.678926
31	1	0	-0.503234	3.961575	2.160187
32	6	0	0.439451	1.912973	-1.252671
33	6	0	1.456226	2.699981	-0.563511
34	1	0	-1.178701	-0.731645	-0.790482

35	6	0	2.719244	1.832377	-0.647979
36	8	0	-3.853350	-0.586676	0.944300
37	6	0	0.908164	0.617973	-1.501086
38	8	0	0.338804	-0.417374	-1.911765
39	8	0	3.852174	2.162121	-0.330532
40	1	0	-0.547810	2.243642	-1.542157
41	1	0	1.655143	3.715091	-0.922083
42	1	0	4.381411	-0.075533	0.458028
43	1	0	5.881164	-2.018217	0.174637
44	6	0	4.225214	-0.764151	-0.361959
45	6	0	5.075459	-1.855437	-0.535368
46	6	0	3.187180	-0.532911	-1.277348
47	6	0	4.897845	-2.729958	-1.608010
48	1	0	5.560315	-3.579725	-1.737262
49	6	0	3.012493	-1.404594	-2.362415
50	6	0	3.863620	-2.498127	-2.514559
51	1	0	3.716506	-3.168835	-3.356968
52	7	0	2.318373	0.582399	-1.101056
53	1	0	2.205529	-1.231122	-3.060375
54	1	0	-5.465484	-2.041081	-1.419936
55	6	0	-5.643052	-1.253612	-0.681524
56	1	0	-5.600488	-0.334241	-3.283605
57	1	0	-6.716845	-1.205747	-0.478676
58	1	0	-5.124931	-1.517713	0.245513
59	6	0	-5.808849	0.445814	-2.544323
60	8	0	-3.711605	-0.144006	-1.412252
61	6	0	-5.150617	0.097324	-1.204912
62	1	0	-6.893302	0.511063	-2.416556
63	1	0	-5.443496	1.401202	-2.925369
64	6	0	-5.369208	1.193220	-0.156792
65	1	0	-4.929278	0.898371	0.798081
66	1	0	-6.443933	1.333878	0.003929
67	1	0	-4.935029	2.139247	-0.484967

-----

Imina (13)

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -921.874636 (Hartree/Particle)

Sum of electronic and thermal Free Energies= -921.948485

SCF Done: E(RM062X) = -922.211370788 Tolueno

Standard orientation:

-----

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z

-----

1	1	0	3.613841	3.199064	1.412586
2	1	0	2.265363	2.197227	2.045746
3	6	0	2.508040	3.118754	1.477512
4	1	0	2.117863	3.986878	2.047664
5	1	0	3.740105	-0.936138	1.182318
6	1	0	-2.905478	-0.605733	2.713330
7	6	0	1.455614	3.187234	0.030709
8	8	0	-0.972433	-0.914514	1.665754
9	7	0	1.990957	0.841733	0.229734
10	8	0	-3.637904	-0.327345	2.156649
11	1	0	3.365740	4.648717	-0.924164
12	1	0	1.255058	-1.540862	1.208977
13	6	0	3.684771	-0.896039	0.070775
14	1	0	2.995892	-3.390805	1.078191
15	6	0	2.269824	4.530821	-0.787212
16	1	0	1.868023	5.437350	-0.288530
17	1	0	4.440715	-0.165099	-0.288148
18	6	0	1.682620	1.989870	-0.546226
19	1	0	5.016768	-2.601455	-0.162616
20	6	0	2.277735	-0.446606	-0.360839
21	6	0	4.005797	-2.284635	-0.498760
22	6	0	1.220489	-1.476375	0.097619
23	6	0	2.961238	-3.306254	-0.030627
24	6	0	-1.151193	-0.805016	0.465264
25	6	0	-3.650576	-0.170991	0.812489
26	1	0	1.799911	4.448687	-1.791260
27	7	0	-0.099545	-1.070015	-0.372732
28	6	0	1.556647	-2.869809	-0.467840
29	1	0	1.628882	1.895525	-1.627237
30	1	0	3.194516	-4.303238	-0.462204

31	6	0	-2.517068	-0.383487	-0.048498
32	1	0	-5.733000	0.377837	0.919128
33	1	0	0.811198	-3.610715	-0.108186
34	6	0	-4.881715	0.220561	0.267603
35	1	0	2.254640	-0.376543	-1.473333
36	1	0	4.007784	-2.237659	-1.610334
37	1	0	-0.197883	-0.999094	-1.390591
38	1	0	1.513677	-2.845076	-1.579241
39	6	0	-2.721111	-0.176800	-1.439188
40	6	0	-5.037041	0.411869	-1.099187
41	6	0	-3.959294	0.212984	-1.949472
42	1	0	-1.945567	-0.300044	-2.172713
43	1	0	-5.996361	0.713617	-1.499977
44	1	0	-4.082335	0.363231	-3.014055
45	1	0	0.384791	3.040686	0.241678

### Imina (14)

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -846.640734 (Hartree/Particle)

Sum of electronic and thermal Free Energies= -846.711704

SCF Done: E(RM062X) = -846.964163013 Tolueno

Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z

1	6	0	4.126418	-1.933271	0.099237
2	6	0	4.673552	-0.587303	-0.397484
3	6	0	3.811509	0.584486	0.093980
4	1	0	4.691593	-0.587949	-1.496442
5	1	0	5.711376	-0.455305	-0.070261
6	6	0	2.331646	0.424289	-0.300303
7	1	0	3.876866	0.659804	1.189077
8	6	0	1.796092	-0.933828	0.233082
9	6	0	2.647231	-2.109966	-0.272389
10	1	0	2.552921	-2.179391	-1.367408

11	1	0	2.251752	-3.045266	0.139352
12	1	0	4.229803	-1.987255	1.192089
13	1	0	4.714375	-2.762043	-0.310037
14	7	0	0.388683	-1.147431	-0.091866
15	1	0	1.843197	-0.903542	1.326168
16	1	0	4.175517	1.536385	-0.304339
17	6	0	-0.624138	-0.795464	0.740489
18	1	0	0.160450	-1.393501	-1.043212
19	8	0	-0.382111	-0.268318	1.850004
20	6	0	-2.019701	-1.053758	0.303820
21	6	0	-3.076446	-0.462403	1.045081
22	6	0	-4.405364	-0.642222	0.624195
23	6	0	-2.345285	-1.854691	-0.807653
24	6	0	-3.658988	-2.041647	-1.208326
25	6	0	-4.689790	-1.419273	-0.488108
26	1	0	-5.189793	-0.167620	1.202412
27	1	0	-1.557196	-2.367763	-1.352288
28	1	0	-3.885809	-2.669369	-2.064000
29	1	0	-5.722777	-1.556105	-0.795251
30	1	0	2.274064	0.400796	-1.398193
31	1	0	-1.782589	2.674898	1.380571
32	1	0	-0.085157	2.945988	1.786877
33	6	0	-0.869262	3.196516	1.066069
34	1	0	-2.441087	3.064287	-1.291672
35	6	0	-0.497277	2.861351	-0.357371
36	6	0	-1.406976	3.415466	-1.423477
37	1	0	-1.066863	4.272066	1.169239
38	1	0	1.234507	1.468732	1.106876
39	7	0	1.541542	1.565433	0.145384
40	6	0	0.571235	2.117151	-0.698880
41	1	0	-1.085083	3.124928	-2.427894
42	1	0	-1.448756	4.513421	-1.390954
43	1	0	0.776838	1.945781	-1.755350
44	1	0	-2.869581	0.095933	1.888211

-----

Imina (15)

Sum of electronic and thermal Enthalpies=      -848.050244      (Hartree/Particle)

Sum of electronic and thermal Free Energies=      -848.125479

SCF Done: E(RM062X) = -848.405263586      Tolueno

SCF Done: E(RM062X) = -848.407889258      Kloroformo

Standard orientation:

```

-----
Center  Atomic  Atomic  Coordinates (Angstroms)
Number  Number  Type    X      Y      Z
-----
  1     1     0     2.998149  2.714693  1.896726
  2     1     0     1.241171  2.742777  1.791284
  3     6     0     2.152293  3.205080  1.405807
  4     1     0     2.155465  4.262883  1.686817
  5     1     0     3.253716 -1.427855  1.277809
  6     6     0     2.247021  3.057544 -0.114663
  7     8     0    -1.763010 -1.117544  1.352185
  8     7     0     2.065290  0.636463  0.222136
  9     1     0     4.416465  3.269414 -0.256702
 10     1     0     0.631090 -1.339369  1.191161
 11     6     0     3.240269 -1.500910  0.183381
 12     1     0     1.869303 -3.686940  1.295878
 13     6     0     3.515142  3.721272 -0.685766
 14     1     0     3.529317  4.789641 -0.451085
 15     1     0     4.152450 -1.009552 -0.174172
 16     6     0     2.173107  1.620557 -0.572840
 17     1     0     4.075497 -3.498607  0.171901
 18     6     0     2.021086 -0.708296 -0.328655
 19     6     0     3.208793 -2.973429 -0.245343
 20     6     0     0.710528 -1.402294  0.102474
 21     6     0     1.905134 -3.650010  0.199167
 22     6     0    -1.620393 -0.579133  0.232759
 23     1     0     3.571888  3.617119 -1.775603
 24     7     0    -0.439577 -0.674302 -0.429889
 25     6     0     0.683060 -2.882663 -0.322210
 26     1     0     2.230801  1.474460 -1.668132
 27     1     0     1.871566 -4.688599 -0.149996

```

28	1	0	-0.246150	-3.329337	0.044253
29	1	0	2.054271	-0.693520	-1.438061
30	1	0	3.299697	-3.041828	-1.337972
31	1	0	-0.400560	-0.377572	-1.392078
32	1	0	0.654383	-2.939282	-1.420090
33	1	0	1.382433	3.565737	-0.573441
34	1	0	-3.376646	2.451687	0.641775
35	6	0	-3.916741	1.553445	0.956953
36	1	0	-3.464350	1.169426	1.871646
37	1	0	-4.952053	1.836713	1.170402
38	1	0	-3.990525	1.958012	-1.762995
39	8	0	-2.494814	0.236074	-0.549715
40	6	0	-3.890343	0.500207	-0.156151
41	6	0	-4.503329	1.043732	-1.447886
42	1	0	-5.560806	1.279236	-1.289901
43	6	0	-4.586920	-0.797199	0.266471
44	1	0	-4.428088	0.304907	-2.250563
45	1	0	-4.094947	-1.240909	1.131362
46	1	0	-5.630684	-0.582497	0.523900
47	1	0	-4.592490	-1.511626	-0.560606

## H<sub>2</sub>O

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -76.394593 (Hartree/Particle)

Sum of electronic and thermal Free Energies= -76.416684

SCF Done: E(RM062X) = -76.4323880197 Tolueno

SCF Done: E(RM062X) = -76.4340877663 Kloroformo

Standard orientation:

-----

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z

-----

1	8	0	0.000000	0.121237	0.000000
2	1	0	0.783034	-0.484954	0.000000
3	1	0	-0.783034	-0.484944	0.000000

-----

## Trantsizio egoera (TS-R1 I)

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1512.188346 (Hartree/Particle)

Sum of electronic and thermal Free Energies= -1512.281244

SCF Done: E(RM062X) = -1512.68990176 Tolueno

Standard orientation:

-----  
Center Atomic Atomic Coordinates (Angstroms)  
Number Number Type X Y Z  
-----

1	6	0	-0.164871	-2.980435	-2.540791
2	6	0	1.330013	2.061547	-2.334511
3	6	0	-0.888020	1.812205	-1.133642
4	7	0	-1.660030	0.967966	-0.223873
5	1	0	-0.329099	3.286856	0.344736
6	1	0	1.974978	4.106629	-2.610990
7	1	0	-0.507955	-0.603696	-1.503221
8	1	0	2.302158	-4.238375	-2.568020
9	1	0	1.035968	1.231058	-0.359723
10	1	0	0.842046	2.006776	-3.316540
11	1	0	-1.417989	1.797428	-2.091663
12	1	0	2.289175	-3.090048	-3.908740
13	1	0	-0.502025	4.201568	-2.584046
14	1	0	-0.988898	-2.551594	-1.964712
15	1	0	-0.187852	-4.062476	-2.376056
16	1	0	-1.803079	3.666042	-0.547218
17	1	0	2.007936	3.565220	-0.938121
18	6	0	-3.012023	0.843973	-0.372946
19	6	0	2.352142	-3.173313	-2.817758
20	6	0	1.204105	-2.422501	-2.150611
21	7	0	0.387043	-0.187617	-1.747091
22	6	0	1.422967	3.522435	-1.867151
23	6	0	0.523000	1.222284	-1.331742
24	6	0	-0.788067	3.271090	-0.652282
25	6	0	0.032946	4.127346	-1.627047
26	6	0	1.352074	-0.997500	-2.141258





27	1	0	3.325124	-2.807373	-2.484637
28	1	0	2.338026	1.648597	-2.450580
29	1	0	2.335068	-0.556447	-2.272119
30	1	0	0.125911	5.148254	-1.241794
31	1	0	-0.361841	-2.801180	-3.603753
32	6	0	0.238016	-2.153157	0.446424
33	6	0	1.278054	-2.780952	-0.297696
34	1	0	-1.191051	0.659767	0.632066
35	6	0	2.566024	-2.128040	0.177505
36	6	0	-3.783038	0.070711	0.629840
37	6	0	-3.200061	-0.519555	1.770714
38	6	0	-5.184028	-0.079269	0.424759
39	6	0	-3.964075	-1.236794	2.679515
40	1	0	-2.134069	-0.421577	1.955772
41	6	0	-5.946042	-0.808513	1.354556
42	6	0	-5.343065	-1.377772	2.464436
43	1	0	-3.495093	-1.680997	3.550421
44	1	0	-7.011034	-0.905492	1.170499
45	1	0	-5.948075	-1.937958	3.172280
46	8	0	-3.575002	1.361203	-1.365838
47	8	0	-5.824006	0.445975	-0.630133
48	1	0	-5.125999	0.922119	-1.158995
49	6	0	0.745970	-1.018310	1.119718
50	8	0	0.174930	-0.108477	1.750922
51	8	0	3.706040	-2.479954	-0.073545
52	1	0	-0.801979	-2.444192	0.499320
53	1	0	1.335081	-3.862925	-0.405959
54	1	0	4.486992	-0.166923	-0.132955
55	1	0	6.054925	1.460868	0.861493
56	6	0	4.260951	0.285838	0.824149
57	6	0	5.147913	1.195718	1.397399
58	6	0	3.091937	-0.078354	1.508022
59	6	0	4.877861	1.760407	2.643529
60	1	0	5.569832	2.471314	3.084725
61	6	0	2.822885	0.479332	2.766150
62	6	0	3.712848	1.398216	3.320403
63	1	0	3.492807	1.825974	4.293501
64	7	0	2.186976	-1.009231	0.921766

65 1 0 1.917875 0.205185 3.290054

---

### Trantsizio egoera (TS-R1 II)

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1512.186127 (Hartree/Particle)

Sum of electronic and thermal Free Energies= -1512.277532

SCF Done: E(RM062X) = -1512.68862876 Tolueno

Standard orientation:

---

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z

---

1	1	0	1.613802	-3.222062	2.569947
2	1	0	-0.136221	-3.579946	0.803947
3	1	0	-0.711251	-4.020908	3.066947
4	1	0	1.459897	-1.795052	-0.449053
5	6	0	1.314872	-2.174043	2.674947
6	6	0	-0.365151	-2.520931	0.662947
7	6	0	0.393900	-1.750981	-0.286053
8	1	0	1.945911	-1.589085	2.000947
9	6	0	-1.015182	-2.984888	3.249947
10	1	0	1.535892	-1.870057	3.703947
11	6	0	-0.182119	-2.035943	2.386947
12	6	0	-1.824136	-2.288834	0.274947
13	8	0	-2.795174	-2.870770	0.736947
14	6	0	-0.455046	-0.930925	-1.049053
15	1	0	6.079905	-1.680359	-1.072053
16	1	0	-4.164153	-2.544679	-1.035053
17	1	0	-0.854168	-2.776899	4.312947
18	1	0	-2.080177	-2.911817	3.022947
19	7	0	-1.838067	-1.259833	-0.660053
20	8	0	-0.222987	-0.046940	-1.897053
21	8	0	4.764978	-0.577272	0.812947
22	6	0	5.245944	-1.088304	-1.433053
23	6	0	-4.164085	-1.531679	-1.410053
24	6	0	-3.011033	-0.739755	-1.281053



25	6	0	4.444988	-0.432250	-0.484053
26	6	0	-0.705030	-0.690908	2.326947
27	1	0	5.602918	-1.475327	-3.508053
28	1	0	4.140017	0.009770	1.313947
29	6	0	4.969952	-0.965285	-2.787053
30	6	0	-5.312050	-1.001603	-1.998053
31	1	0	-6.195092	-1.627544	-2.085053
32	1	0	-1.779019	-0.537837	2.405947
33	1	0	1.024033	0.252977	1.848947
34	7	0	0.003037	0.319045	1.873947
35	6	0	-3.029945	0.578246	-1.768053
36	6	0	3.338039	0.348823	-0.920053
37	8	0	2.804081	0.968859	1.320947
38	6	0	3.893004	-0.185214	-3.231053
39	6	0	-5.331963	0.307399	-2.478053
40	1	0	-2.129906	1.174186	-1.719053
41	6	0	2.489083	1.000879	0.094947
42	6	0	-4.181911	1.088322	-2.364053
43	6	0	3.092047	0.460839	-2.304053
44	1	0	3.684010	-0.088200	-4.291053
45	1	0	-6.228936	0.712458	-2.938053
46	6	0	-0.556879	1.578082	1.346947
47	7	0	1.358126	1.644955	-0.295053
48	1	0	-1.291897	1.300131	0.581947
49	1	0	-4.173844	2.106322	-2.743053
50	1	0	0.863100	1.259987	-1.110053
51	1	0	-2.043862	1.827180	2.909947
52	1	0	2.258087	1.058895	-2.651053
53	6	0	-1.259823	2.419128	2.425947
54	6	0	0.569176	2.402007	0.674947
55	1	0	-0.530806	2.682080	3.204947
56	1	0	1.269196	2.706960	1.459947
57	6	0	-1.858739	3.690168	1.803947
58	6	0	-0.034741	3.659047	0.029947
59	1	0	-0.714761	3.361092	-0.780053
60	1	0	-2.654758	3.406221	1.103947
61	6	0	-0.791684	4.509097	1.062947
62	1	0	-2.330698	4.296200	2.584947

63	1	0	0.772298	4.236993	-0.431053
64	1	0	-0.074657	4.913050	1.789947
65	1	0	-1.252627	5.372128	0.568947

-----

### Trantsizio egoera (TS-S1)

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1512.176565 (Hartree/Particle)

Sum of electronic and thermal Free Energies= -1512.271409

SCF Done: E(RM062X) = -1512.67939398 Tolueno

Standard orientation:

-----

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z

-----

1	1	0	0.004050	-3.621032	-2.909955
2	1	0	-1.684955	-3.199052	-2.516955
3	6	0	-0.727952	-3.517041	-2.100955
4	1	0	-0.880940	-4.511043	-1.668955
5	1	0	-1.640010	1.571949	0.325045
6	1	0	3.555022	-1.213992	1.645045
7	6	0	-0.220963	-2.552035	-1.030955
8	8	0	2.439009	-0.074005	1.186045
9	7	0	0.200010	-0.200030	-0.659955
10	8	0	4.466026	-1.591981	1.541045
11	1	0	1.883043	-3.057011	-1.179955
12	1	0	0.864987	1.807977	0.957045
13	6	0	-1.359012	1.765952	-0.715955
14	1	0	-0.733037	3.955959	0.908045
15	6	0	1.098043	-3.026020	-0.414955
16	1	0	0.984054	-4.039021	-0.017955
17	1	0	-2.063006	1.207944	-1.340955
18	6	0	-0.294978	-1.174036	-1.406955
19	1	0	-2.476033	3.609939	-0.816955
20	6	0	0.067994	1.239968	-0.954955
21	6	0	-1.454029	3.267951	-1.008955
22	6	0	1.086985	2.021980	-0.094955

23	6	0	-0.456038	4.053962	-0.148955
24	6	0	3.099001	0.636003	0.386045
25	6	0	5.148016	-0.727974	0.777045
26	1	0	1.450036	-2.391016	0.400045
27	7	0	2.471990	1.600996	-0.330955
28	6	0	0.972968	3.533979	-0.348955
29	1	0	-0.918982	-0.868043	-2.243955
30	1	0	-0.493051	5.121962	-0.387955
31	6	0	4.550003	0.421020	0.191045
32	1	0	6.937030	-1.877953	1.008045
33	1	0	1.673962	4.053987	0.313045
34	6	0	6.512019	-0.987958	0.557045
35	1	0	0.333992	1.378971	-2.012955
36	1	0	-1.252031	3.458953	-2.072955
37	1	0	2.992984	2.099002	-1.035955
38	1	0	1.292965	3.744982	-1.380955
39	6	0	5.365993	1.296029	-0.555955
40	6	0	7.279009	-0.118949	-0.200955
41	6	0	6.712996	1.039044	-0.755955
42	1	0	4.949983	2.211024	-0.965955
43	1	0	8.333012	-0.330937	-0.353955
44	1	0	7.320988	1.730051	-1.329955
45	8	0	-1.993995	0.274945	2.349045
46	1	0	-4.374984	-0.689083	-1.670955
47	6	0	-1.042971	-1.792044	1.522045
48	6	0	-4.780991	-0.112087	-0.850955
49	1	0	-6.388000	0.697894	-2.017955
50	6	0	-5.924999	0.661900	-1.034955
51	6	0	-1.382962	-2.644048	0.437045
52	7	0	-3.006981	-0.969067	0.605045
53	6	0	-4.174990	-0.183080	0.415045
54	6	0	-2.741967	-2.165064	-0.050955
55	6	0	-6.475008	1.383893	0.025045
56	6	0	-4.731998	0.534913	1.485045
57	1	0	-7.365015	1.986883	-0.123955
58	6	0	-5.870007	1.313900	1.280045
59	8	0	-3.452961	-2.718072	-0.876955
60	1	0	-4.258998	0.491919	2.456045

61	1	0	-6.289013	1.865895	2.117045
62	6	0	-1.966984	-0.716055	1.619045
63	1	0	-0.225970	-1.906035	2.219045
64	1	0	-1.308949	-3.729048	0.522045
65	1	0	0.734013	-0.437024	0.177045

-----

### Trantsizio egoera (TS-R2)

Sum of electronic and thermal Enthalpies=    -1436.959387    (Hartree/Particle)

Sum of electronic and thermal Free Energies=    -1437.051036

SCF Done: E(RM062X) = -1437.44490484    Tolueno

Standard orientation:

-----

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z

-----

1	6	0	-0.333097	-3.049565	-2.468268
2	6	0	1.234994	1.973423	-2.396410
3	6	0	-1.019980	1.796714	-1.252313
4	7	0	-1.828970	0.993928	-0.341116
5	1	0	-0.484916	3.321020	0.185339
6	1	0	1.914021	4.000338	-2.730873
7	1	0	-0.666029	-0.628349	-1.508790
8	1	0	2.115882	-4.338595	-2.408048
9	1	0	0.874032	1.221867	-0.403236
10	1	0	0.775966	1.888213	-3.390380
11	1	0	-1.525006	1.753510	-2.223291
12	1	0	2.149866	-3.228897	-3.780293
13	1	0	-0.561978	4.124371	-2.778836
14	1	0	-1.162075	-2.588432	-1.926347
15	1	0	-0.375110	-4.124520	-2.266031
16	1	0	-1.927934	3.681837	-0.763703
17	1	0	1.891056	3.521709	-1.038767
18	6	0	-3.186977	0.896909	-0.535060
19	6	0	2.185893	-3.282657	-2.686282
20	6	0	1.033923	-2.497501	-2.066424

21	7	0	0.240971	-0.238418	-1.752899
22	6	0	1.333030	3.450512	-1.981737
23	6	0	0.388006	1.184659	-1.388215
24	6	0	-0.915943	3.271806	-0.823640
25	6	0	-0.055954	4.080576	-1.804839
26	6	0	1.200948	-1.073512	-2.101741
27	1	0	3.156909	-2.919599	-2.341387
28	1	0	2.241984	1.546390	-2.467343
29	1	0	2.191952	-0.650557	-2.229860
30	1	0	0.040073	5.114650	-1.457069
31	1	0	-0.503122	-2.904797	-3.540295
32	6	0	0.014996	-2.140920	0.498524
33	6	0	1.067966	-2.795093	-0.204360
34	1	0	-1.400952	0.731116	0.548931
35	6	0	2.349991	-2.135010	0.279462
36	6	0	-3.988963	0.167153	0.509121
37	6	0	-3.443943	-0.402602	1.671232
38	6	0	-5.367971	0.065126	0.276180
39	6	0	-4.275931	-1.061388	2.578398
40	1	0	-2.380936	-0.345574	1.886192
41	6	0	-6.192959	-0.592660	1.184345
42	6	0	-5.647939	-1.158417	2.339455
43	1	0	-3.846915	-1.498199	3.475483
44	1	0	-7.259965	-0.663683	0.993388
45	1	0	-6.288929	-1.671249	3.050584
46	8	0	-3.724995	1.366699	-1.538149
47	6	0	0.513033	-0.991785	1.153259
48	8	0	-0.064935	-0.065644	1.750071
49	8	0	3.492979	-2.498078	0.061512
50	1	0	-1.027008	-2.423894	0.532613
51	1	0	1.123945	-3.881110	-0.276123
52	1	0	4.293017	-0.200113	-0.035013
53	1	0	5.847071	1.446076	0.950586
54	6	0	4.047049	0.282097	0.901888
55	6	0	4.926080	1.202206	1.470663
56	6	0	2.858061	-0.054736	1.566993
57	6	0	4.629123	1.805480	2.692539
58	1	0	5.315147	2.524564	3.130363

59	6	0	2.562103	0.541540	2.801869
60	6	0	3.445134	1.470645	3.350643
61	1	0	3.204167	1.928859	4.304548
62	7	0	1.961029	-0.995848	0.986222
63	1	0	1.642112	0.289668	3.309949
64	1	0	-5.765986	0.513935	-0.626909

-----

### Trantsizio egoera (TS-S2)

Sum of electronic and thermal Enthalpies=    -1436.949893    (Hartree/Particle)

Sum of electronic and thermal Free Energies=    -1437.041455

SCF Done: E(RM062X) = -1437.43650021    Tolueno

Standard orientation:

-----

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z

-----

1	1	0	-0.901823	4.445006	2.346059
2	1	0	-2.378848	3.608049	1.798059
3	6	0	-1.423835	4.027021	1.477059
4	1	0	-1.650811	4.857028	0.801059
5	1	0	-1.729980	-0.885970	0.945059
6	6	0	-0.550866	2.992995	0.768059
7	8	0	2.562069	0.786904	-0.624941
8	7	0	0.328069	0.764969	1.054059
9	1	0	1.366162	3.920939	1.177059
10	1	0	0.685011	-1.213041	-0.542941
11	6	0	-1.094988	-1.147989	1.794059
12	1	0	-1.115046	-3.145988	-0.091941
13	6	0	0.779152	3.599956	0.308059
14	1	0	0.588178	4.485962	-0.305941
15	1	0	-1.496972	-0.627977	2.671059
16	6	0	-0.482903	1.727993	1.448059
17	1	0	-2.218040	-2.946956	2.153059
18	6	0	0.334027	-0.644031	1.515059
19	6	0	-1.170032	-2.662987	2.013059





20	6	0	1.085003	-1.484053	0.441059
21	6	0	-0.561054	-3.401005	0.819059
22	6	0	3.170040	-0.199114	-0.185941
23	6	0	5.380073	0.897821	-0.445941
24	1	0	1.390132	2.913938	-0.279941
25	7	0	2.537010	-1.223096	0.444059
26	6	0	0.904958	-2.997048	0.652059
27	1	0	-1.251911	1.467016	2.169059
28	1	0	-0.631086	-4.486002	0.954059
29	6	0	4.662038	-0.296158	-0.300941
30	1	0	7.317099	1.805764	-0.659941
31	1	0	1.361943	-3.515061	-0.197941
32	6	0	6.768072	0.875780	-0.555941
33	1	0	0.923026	-0.697048	2.443059
34	1	0	-0.639040	-2.945002	2.934059
35	1	0	3.114990	-1.925113	0.884059
36	1	0	1.462949	-3.303064	1.552059
37	6	0	5.353002	-1.517178	-0.297941
38	6	0	7.452036	-0.342240	-0.537941
39	6	0	6.742001	-1.538219	-0.414941
40	1	0	4.810974	-2.457163	-0.244941
41	1	0	8.534036	-0.360272	-0.627941
42	1	0	7.267973	-2.488235	-0.421941
43	8	0	-1.129978	-0.828988	-1.930941
44	1	0	-4.513936	0.603112	1.074059
45	6	0	-0.677909	1.525999	-1.579941
46	6	0	-4.644960	-0.194884	0.357059
47	1	0	-6.381983	-0.991833	1.330059
48	6	0	-5.703986	-1.091853	0.487059
49	6	0	-1.355879	2.539019	-0.834941
50	7	0	-2.683936	0.611058	-0.870941
51	6	0	-3.764963	-0.299910	-0.732941
52	6	0	-2.724896	1.953059	-0.511941
53	6	0	-5.897016	-2.107848	-0.449941
54	6	0	-3.962992	-1.314904	-1.682941
55	1	0	-6.722036	-2.804823	-0.342941
56	6	0	-5.019019	-2.211873	-1.530941
57	8	0	-3.670879	2.545087	-0.013941

58	1	0	-3.278995	-1.402925	-2.514941
59	1	0	-5.159042	-2.992869	-2.271941
60	6	0	-1.403945	0.313020	-1.541941
61	1	0	0.277093	1.606971	-2.077941
62	1	0	-1.411849	3.564021	-1.205941
63	1	0	1.047075	0.976948	0.347059
64	1	0	4.830100	1.831837	-0.470941

-----

### Trantsizio egoera (TS-R3)

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1438.360232 (Hartree/Particle)

Sum of electronic and thermal Free Energies= -1438.456168

SCF Done: E(RM062X) = -1438.87972947 Tolueno

SCF Done: E(RM062X) = -1438.88473441 Kloroformo

Standard orientation:

-----

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z

-----

1	6	0	-0.265048	3.581937	1.512899
2	6	0	0.908030	-1.402045	2.754899
3	6	0	-1.203970	-1.355078	1.350899
4	7	0	-1.850980	-0.711088	0.214899
5	1	0	-0.646942	-3.176069	0.330899
6	1	0	1.385061	-3.343037	3.584899
7	1	0	-0.681008	1.030930	1.103899
8	1	0	2.274935	4.691977	1.371899
9	1	0	0.800026	-1.102046	0.615899
10	1	0	0.359025	-1.076053	3.647899
11	1	0	-1.788975	-1.076087	2.234899
12	1	0	2.089946	3.979974	2.976899
13	1	0	-1.082939	-3.320076	3.369899
14	1	0	-1.075039	3.046924	1.008899
15	1	0	-0.213064	4.578938	1.065899
16	1	0	-2.201941	-3.250093	1.164899
17	1	0	1.574059	-3.243034	1.839899



18	6	0	-3.210983	-0.540109	0.207899
19	6	0	2.233950	3.742976	1.915899
20	6	0	1.088963	2.882958	1.390899
21	7	0	0.164998	0.662944	1.532899
22	6	0	0.930055	-2.937044	2.674899
23	6	0	0.231021	-0.811055	1.510899
24	6	0	-1.171946	-2.890077	1.252899
25	6	0	-0.478936	-3.514066	2.472899
26	6	0	1.150985	1.505959	1.776899
27	1	0	3.201957	3.255992	1.785899
28	1	0	1.932025	-1.024028	2.847899
29	1	0	2.093992	1.074974	2.099899
30	1	0	-0.428919	-4.603066	2.360899
31	1	0	-0.541050	3.702933	2.565899
32	6	0	0.274978	1.937945	-1.103101
33	6	0	1.285966	2.725961	-0.485101
34	1	0	-1.346981	-0.672080	-0.677101
35	6	0	2.578978	1.949982	-0.676101
36	8	0	-3.936980	-0.748121	1.170899
37	6	0	0.782998	0.648953	-1.401101
38	8	0	0.221014	-0.387055	-1.789101
39	8	0	3.711972	2.344000	-0.454101
40	1	0	-0.751026	2.213929	-1.300101
41	1	0	1.373949	3.796963	-0.662101
42	1	0	4.431006	0.145011	0.270899
43	1	0	6.002035	-1.717964	-0.126101
44	6	0	4.242017	-0.559992	-0.528101
45	6	0	5.132034	-1.605978	-0.766101
46	6	0	3.119015	-0.393010	-1.353101
47	6	0	4.910048	-2.501982	-1.812101
48	1	0	5.604061	-3.317971	-1.992101
49	6	0	2.900029	-1.285013	-2.413101
50	6	0	3.791045	-2.334999	-2.629101
51	1	0	3.609056	-3.022002	-3.450101
52	7	0	2.211998	0.676976	-1.110101
53	1	0	2.030027	-1.163027	-3.042101
54	1	0	-5.852969	-1.449151	-0.129101
55	6	0	-5.836974	-1.100151	-1.162101

56	1	0	-5.411962	-1.885144	-1.796101
57	1	0	-6.864977	-0.917167	-1.490101
58	1	0	-5.547007	0.979854	0.660899
59	8	0	-3.600990	-0.082115	-1.004101
60	6	0	-5.016995	0.187862	-1.295101
61	6	0	-5.538012	1.302854	-0.380101
62	1	0	-6.556016	1.576838	-0.676101
63	1	0	-4.908026	2.192864	-0.473101
64	6	0	-4.973002	0.655863	-2.751101
65	1	0	-4.556990	-0.125130	-3.394101
66	1	0	-5.982006	0.893847	-3.101101
67	1	0	-4.351016	1.549873	-2.851101

-----

### Trantsizio egoera (TS-S3)

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1438.353640 (Hartree/Particle)

Sum of electronic and thermal Free Energies= -1438.449027

SCF Done: E(RM062X) = -1438.87462920 Tolueno

SCF Done: E(RM062X) = -1438.87989149 Kloroformo

Standard orientation:

-----

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z

-----

1	1	0	0.431964	4.318011	-2.493439
2	1	0	1.966046	3.650155	-1.874141
3	6	0	0.960938	3.972629	-1.597076
4	1	0	1.074172	4.833009	-0.930394
5	1	0	1.751706	-0.886586	-0.930613
6	6	0	0.174329	2.864590	-0.898186
7	8	0	-2.760748	0.351747	0.467221
8	7	0	-0.455467	0.551479	-1.170549
9	1	0	-1.819201	3.562022	-1.398115
10	1	0	-0.671831	-1.442097	0.445890
11	6	0	1.188540	-1.215348	-1.806400
12	1	0	1.319697	-3.192857	0.098297

13	6	0	-1.229551	3.333871	-0.502264
14	1	0	-1.158559	4.252927	0.088423
15	1	0	1.579974	-0.663465	-2.668220
16	6	0	0.266502	1.587594	-1.552078
17	1	0	2.500409	-2.895768	-2.093362
18	6	0	-0.296231	-0.858845	-1.602395
19	6	0	1.423903	-2.716371	-2.006467
20	6	0	-1.006708	-1.756646	-0.550127
21	6	0	0.834840	-3.505318	-0.834437
22	6	0	-3.216909	-0.698242	0.013927
23	1	0	-1.779514	2.600866	0.090521
24	7	0	-2.473677	-1.638719	-0.630825
25	6	0	-0.669873	-3.245920	-0.738743
26	1	0	1.087964	1.395502	-2.235146
27	1	0	1.016885	-4.578722	-0.956043
28	1	0	-1.111875	-3.802032	0.095402
29	1	0	-0.834263	-0.984918	-2.553546
30	1	0	0.968596	-3.054969	-2.948296
31	1	0	-2.983940	-2.462004	-0.918326
32	1	0	-1.154536	-3.607397	-1.659445
33	8	0	1.042835	-0.821024	1.914735
34	1	0	4.367414	0.896805	-1.004982
35	6	0	0.358420	1.463721	1.485412
36	6	0	4.555054	0.131952	-0.263467
37	1	0	6.400972	-0.496871	-1.156181
38	6	0	5.706446	-0.650294	-0.334853
39	6	0	0.956148	2.528128	0.743874
40	7	0	2.476484	0.752379	0.874910
41	6	0	3.651271	-0.041816	0.797675
42	6	0	2.390600	2.083758	0.486427
43	6	0	5.969834	-1.619618	0.633643
44	6	0	3.919257	-1.010487	1.778350
45	1	0	6.867335	-2.228134	0.572273
46	6	0	5.069067	-1.793063	1.685155
47	8	0	3.288603	2.762609	0.010183
48	1	0	3.217685	-1.153053	2.588230
49	1	0	5.262700	-2.539992	2.450032
50	6	0	1.209291	0.333315	1.505871

51	1	0	-0.616897	1.453608	1.948119
52	1	0	0.890102	3.560344	1.092636
53	1	0	-1.218020	0.703959	-0.499545
54	1	0	-6.986341	-1.247917	-0.643534
55	6	0	-6.822449	-1.039035	0.417482
56	1	0	-7.692502	-0.499777	0.802708
57	1	0	-6.742147	-1.991105	0.949445
58	1	0	-5.777062	0.886800	-1.249140
59	6	0	-5.558091	-0.200483	0.616375
60	6	0	-5.636448	1.101739	-0.185215
61	1	0	-6.493767	1.689441	0.157487
62	8	0	-4.508390	-1.076677	0.053878
63	6	0	-5.290623	0.040545	2.104456
64	1	0	-4.732855	1.698391	-0.059386
65	1	0	-6.130291	0.590296	2.541340
66	1	0	-5.197561	-0.912796	2.633373
67	1	0	-4.377591	0.616967	2.253140

-----

Albo erreazioen trantsizio egoera (A)

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1512.176448

Sum of electronic and thermal Free Energies= -1512.266649

SCF Done: E(RM062X) = -1512.68670156 Tolueno

Standard orientation:

-----

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z

-----

1	1	0	1.221120	1.282972	4.051024
2	1	0	1.421039	-0.266038	3.217024
3	6	0	0.708072	0.354999	3.767024
4	1	0	0.444044	-0.165987	4.692024
5	1	0	1.821285	4.416941	0.477024
6	1	0	4.507013	-0.753201	0.999024
7	6	0	-0.534912	0.671065	2.953024
8	8	0	3.674078	0.483843	0.361024



9	7	0	0.776157	1.984996	1.199024
10	8	0	4.672962	-1.733209	1.074024
11	1	0	-1.198815	2.507100	3.863024
12	1	0	2.883178	2.372885	-0.579976
13	6	0	0.880271	4.148990	-0.023976
14	1	0	2.883293	4.560885	-1.986976
15	6	0	-1.568869	1.486119	3.702024
16	1	0	-1.776892	1.047130	4.683024
17	1	0	0.070290	4.507033	0.619024
18	6	0	-0.253889	1.104050	1.502024
19	1	0	0.917363	5.897988	-1.309976
20	6	0	0.793191	2.614995	-0.128976
21	6	0	0.814306	4.810994	-1.408976
22	6	0	1.930163	2.086935	-1.034976
23	6	0	1.892277	4.256937	-2.350976
24	6	0	2.884048	-0.092115	-0.430976
25	6	0	3.867931	-2.306167	0.168024
26	1	0	-2.514866	1.546169	3.156024
27	7	0	1.963086	0.629933	-1.120976
28	6	0	1.838196	2.723940	-2.432976
29	1	0	-1.175872	1.437098	1.024024
30	1	0	1.782300	4.687943	-3.351976
31	6	0	2.952971	-1.561119	-0.627976
32	1	0	4.649830	-4.242208	0.637024
33	1	0	2.655176	2.339897	-3.053976
34	6	0	3.945858	-3.702171	0.013024
35	1	0	-0.159823	2.361045	-0.609976
36	1	0	-0.177703	4.631046	-1.845976
37	1	0	1.151061	0.156976	-1.510976
38	1	0	0.900180	2.408989	-2.912976
39	6	0	2.167934	-2.251078	-1.574976
40	6	0	3.150824	-4.350129	-0.918976
41	6	0	2.256862	-3.627082	-1.722976
42	1	0	1.467963	-1.706041	-2.197976
43	1	0	3.228767	-5.428133	-1.029976
44	1	0	1.641835	-4.135050	-2.456976
45	8	0	-3.543003	-1.054777	2.375024
46	1	0	-2.761057	-2.081818	-2.066976

47	6	0	-1.108000	-1.002905	2.206024
48	6	0	-3.642028	-1.535772	-1.755976
49	1	0	-4.767054	-2.026712	-3.516976
50	6	0	-4.773026	-1.494712	-2.569976
51	6	0	-0.267986	-0.744949	0.980024
52	7	0	-2.479994	-0.880833	0.296024
53	6	0	-3.639992	-0.847772	-0.536976
54	6	0	-1.148989	-0.797903	-0.188976
55	6	0	-5.906988	-0.784652	-2.172976
56	6	0	-4.773954	-0.131712	-0.133976
57	1	0	-6.786987	-0.760606	-2.806976
58	6	0	-5.901953	-0.107653	-0.951976
59	8	0	-0.848983	-0.679919	-1.375976
60	1	0	-4.776927	0.382288	0.819024
61	1	0	-6.779924	0.444393	-0.630976
62	6	0	-2.522999	-0.992831	1.716024
63	1	0	-0.884043	-1.817917	2.893024
64	1	0	0.726992	-1.159002	0.874024
65	1	0	1.696143	1.717947	1.536024

-----

Albo erreakzioen trantsizio egoera (B)

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1512.167701

Sum of electronic and thermal Free Energies= -1512.260640

Standard orientation:

-----

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z

-----

1	1	0	2.410040	-0.014189	3.201053
2	1	0	1.309118	1.222881	3.839053
3	6	0	1.561080	0.629865	2.952053
4	1	0	1.903124	1.312843	2.167053
5	1	0	-0.906692	4.235021	0.814053
6	1	0	-4.778034	-1.176735	0.022053
7	6	0	0.384025	-0.242061	2.530053





8	8	0	-3.919947	0.193211	-0.231947
9	7	0	-0.770853	1.689012	1.529053
10	8	0	-4.839097	-2.169731	-0.010947
11	1	0	-0.325002	-0.676016	4.545053
12	1	0	-0.839809	2.376017	-1.058947
13	6	0	-1.886718	3.824083	1.101053
14	1	0	-1.923662	4.710085	-1.561947
15	6	0	-0.027036	-1.215035	3.639053
16	1	0	0.822923	-1.858089	3.889053
17	1	0	-1.996707	3.990090	2.178053
18	6	0	-0.747931	0.447011	1.993053
19	1	0	-2.920603	5.633148	0.523053
20	6	0	-1.891813	2.315083	0.816053
21	6	0	-2.983671	4.558152	0.318053
22	6	0	-1.816832	2.019078	-0.709947
23	6	0	-2.865688	4.285145	-1.186947
24	6	0	-2.850975	-0.244856	-0.725947
25	6	0	-3.717123	-2.584802	-0.616947
26	1	0	-0.863077	-1.853982	3.334053
27	7	0	-1.809922	0.585078	-0.986947
28	6	0	-2.911784	2.780148	-1.480947
29	1	0	-1.695964	-0.080929	1.919053
30	1	0	-3.671656	4.792196	-1.728947
31	6	0	-2.687066	-1.690867	-1.020947
32	1	0	-4.368251	-4.620760	-0.524947
33	1	0	-2.773796	2.587139	-2.549947
34	6	0	-3.569210	-3.962811	-0.849947
35	1	0	-2.811842	1.862141	1.195053
36	1	0	-3.967692	4.227214	0.674053
37	1	0	-0.870947	0.194018	-1.062947
38	1	0	-3.887809	2.373209	-1.202947
39	6	0	-1.557100	-2.217938	-1.680947
40	6	0	-2.438241	-4.450882	-1.485947
41	6	0	-1.425186	-3.578946	-1.911947
42	1	0	-0.776057	-1.550988	-2.029947
43	1	0	-2.343308	-5.517888	-1.661947
44	1	0	-0.547210	-3.962002	-2.420947
45	8	0	0.950055	0.224903	-0.636947

46	1	0	5.214941	-1.573366	-0.873947
47	6	0	1.012952	-1.400101	1.214053
48	6	0	5.027006	-0.540354	-1.131947
49	1	0	6.824020	-0.320468	-2.278947
50	6	0	5.931052	0.177588	-1.912947
51	6	0	2.110903	-2.176170	1.683053
52	7	0	2.953001	-0.630223	0.163053
53	6	0	3.872046	0.090719	-0.646947
54	6	0	3.331933	-1.708247	1.134053
55	6	0	5.696136	1.515603	-2.230947
56	6	0	3.637132	1.437733	-0.959947
57	1	0	6.402171	2.065559	-2.845947
58	6	0	4.543176	2.138676	-1.752947
59	8	0	4.494911	-2.055321	1.275053
60	1	0	2.738162	1.922790	-0.600947
61	1	0	4.345242	3.179689	-1.993947
62	6	0	1.595009	-0.506137	0.126053
63	1	0	0.081921	-1.889042	0.932053
64	1	0	2.069848	-3.049167	2.316053
65	1	0	0.097180	2.209957	1.548053

---