



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

KIMIKA ZIENTZIA FAKULTATEA

FACULTAD EN CIENCIAS QUIMICAS

Euskal Herriko Unibertsitatea

Kimika Zientzien Fakultatea

Kimikako Gradua

GRADU AMAIERAKO LANA

Organokatalisian Enamina Eraketari buruzko Azterketa Konputazionala

Egilea: Irati Ancisar Echenique

Zuzendariak: Ana Arrieta Ayestaran

Donostia, 2018ko iraila

GIPUZKOAKO CAMPUSA

CAMPUS DE GIPUZKOA

Pº. Manuel de Lardizabal, 3

20018 DONOSTIA - SAN SEBASTIAN

GIPUZKOA

LABURPENA

Ikerketa lan hau Donostiako Kimika Fakultateko Kimika Organikoa I sailean garatu da, Ana Arrieta irakaslea proiektuaren zuzendaria izanda. Proiektua ezagunak diren enamina konposatuen mekanismo bidea konputazionalki ikertzean datza. Horretarako erreaktibo desberdineko bi erreakzio bide aztertu dira, non katalizatzaile organikoa L-prolina den.

SUMMARY

This research project has been developed at the Organic Chemistry I Department of the Faculty of Chemistry in Donostia, under the guidance of professor Ana Arrieta. The project is based on the computational study of the enamine formation mechanism. In this study, two reaction pathways with different reagents are analyzed, in which L-proline is the catalyst.

AURKIBIDEA

1. SARRERA	8
1.1 KIMIKA KONPUTAZIONALA	8
1.2 ENAMINEN BIDEZKO ORGANOKATALISIA	12
2. HELBURUA	17
3. METODOAK	19
4. EMAITZEN EZTABAIDA	21
4.1 L-prolina eta azetaldehidoaren erreakzioaren ondoriozko enamina formazioa	22
4.1.1 1. OINARRIZKO ETAPA: ADIZIOA (A_N2)	23
4.1.2 2. OINARRIZKO ETAPA: ELIMINAZIOA-ADIZIOA.....	26
4.1.3 3. OINARRIZKO ETAPA: ELIMINAZIO INTRAMOLEKULARRA.....	29
4.2 L-prolina eta ziklohexenonaren erreakzioaren ondoriozko dienenamina formazioa	33
4.2.1 1. OINARRIZKO ETAPA: ADIZIOA (A_N2).....	33
4.2.2 2. OINARRIZKO ETAPA: ELIMINAZIOA.....	35
4.2.3 3. OINARRIZKO ETAPA: ADIZIOA-ELIMINAZIOA.....	39
5. ONDORIOAK	44
6. ANEXOAK: Informazio gehigarria	45
7. BIBLIOGRAFIA	83

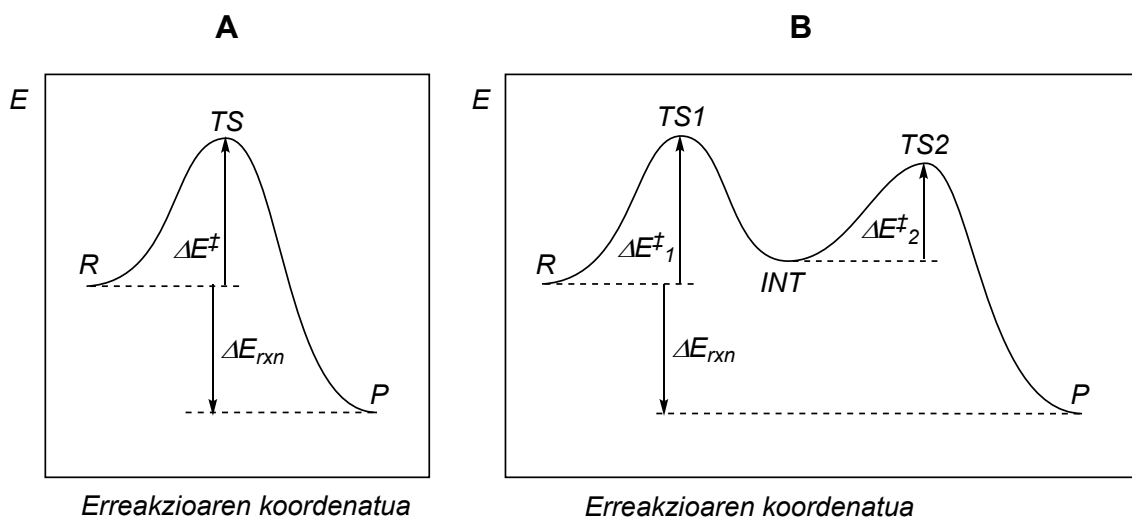
1. SARRERA

1.1 KIMIKA KONPUTAZIONALALA

Kimika konputazionalaren helburua molekulen ezaugarri estruktural, energetiko eta erreaktibotasuna kalkulatzeko datza. Orokorrean, ikerketa konputazionalak atomoen eta molekulen arteko energia eta estruktura erlazionatzen dituzte. Halaber, kimikariek eskuarki erabiltzen dituzten kontzeptuak kuantifikatzen dituzte, hala nola, lotura ordena, karga elektrostatikoa, elektrozaletasuna, nukleozasetasuna, aromatizitatea etab. Laborategian sintetizatzen diren molekula askorentzat baliozgarriak diren kontzeptuak dira.^[1]

Estruktura molekular jakin bati dagokion energia kalkulatzeko (denbora alde batera utzita), mekanika molekularreko (*MM, Molecular Mechanics*) metodoak erabili daitezke. Kalkuluaren abiaduran oinarrituz metodo hauek oso azkarrak dira baina lotura osaketak/apurketak gertatzen diren prozesuak ikertzeko ez dira erabilgarriak. Hori dela eta, ez dira lan honetan erabiliko. Mekanika kuantikoaren (*QM, Quantum Mechanics*) erabilera askoz orokor eta zehatzagoa da, nahiz eta aipatutako metodoekiko hurbilketa garestiagoa izan. Denborarekiko independenteak diren kalkulueterako metodo hauek Schrödinger-en ekuazioaren ebazpenean oinarritzen dira. Adierazpenik sinpleena $H\Psi = E\Psi$ da, non H Hamiltonen operadorea den, energia zinetikoaren eta potentzialaren batura, Ψ uhin funtzio molekularra den eta E energia izanik. Matematiketan, funtzional bat, funtzio bat da zeinen argumentutzat beste funtzio bat den: $h = g [f(x)]$. Beraz, denboraren mendekotasunik gabeko Schrödinger-en ekuazioan esan daiteke energia uhin-funtzioaren funtzional bat dela : $E = E [\Psi(x)]$ non x elektroien koordinatu espazialak eta spinarenak diren. Bestaldetik, energia, dentsitate elektronikoaren funtzional bat bezala ere defini daiteke: $E = E [\rho(r)]$, non ρ dentsitate elektronikoa eta $r = (x, y, z)$ koordinatu espazialak diren. Energiaren tratamendu honek Dentsitatearen Funtzionalaren Teoria (*DFT, Density Functional Theory*) osatzen du. DFT da lan honetan erabiliko dena, zehaztasun handi eta kalkulu abiadura azkarrarengatik.^[2]

Erreakzio kimikoak errektiboak (R) produktuetan (P) transformatzen diren prozesuak dira trantsizio egoeretatik (TS) igaroz, bai eta batzuetan artekarietatik (INT) igaroz ere. Erreakzio bat zuzenean errektiboetatik produktuetara doanean trantsizio egoera bakar batetik pasaz, erreakzio kontzertatua deritzo (Irudia 1A). Gutxienez artekari bat sortzen denean, berriz, etapak dituen erreakzioa da. Berez, etapak dituen erreakzio oro erreakzio kontzertatuen kateamendu bat dela kontsidera daiteke (Irudia 1B). Aktibazio energiak (E_a), trantsizio egoeren energiak errektiboen edo artekariaren energiakin lotzen dituzte. Erreakzio energiak (ΔE_{rxn}), berriz, produktuen energia errektiboetikiko lotzen du.



Irudia 1. Erreakzio kontzertatua (A) eta pausoka gertatzen den erreakzioa (B).

Kalkulu termodinamikoaren bitartez, barne energia energia askean bihurtu daiteke tenperatura konkretu batean: $E \rightarrow E(OK) \rightarrow G(T)$. Honi esker, Eyring-en ekuazioaren bidez erreakzioaren abiadura konstanteak kalkula daitezke.

Erreakzioaren errektiboak, artekariak eta produktuak energiaren minimo lokalak dira eta gradientearen zero puntua bezala ezagutzen dira. Zenbait funtzioetan aldagaia $y = f(x)$ modukoa denean, maximoa (gure TS-aren baliokidea) eta minimoa (erreakzio koordinatu batean R, INT eta P) bereizgarriak dira, puntu horretan hauen lehenengo deribatua nulua delako: $y' = f'(x_0) = 0$. Horrela, N-aldagai dituen molekula batean, adierazpen baliokideak zero gradienteko puntu geldikor bat ematen digu:

$$\left| \vec{\nabla} E(x_i) \right| = \left(\sum_{i=1}^N \left[\frac{\partial E}{\partial x_i} \right]^2 \right)^{1/2} = 0 \quad (1)$$

Lan honetan zehar, egitura bat optimizatutzat hartuko dugu gradientearen zero puntu bat lortzen dugunean edota nabarmenki txikia denean.

Nola bereiztu minimo lokalak (R, INT, P) eta trantsizio egoerak (TS)?. Horretarako molekula bat osziladore harmoniko baten energia potentzial minimoko analogotzat har dezakegu: $E = (1/2) kx^2$, non k loturari dagokion konstantea den eta x kontuan hartu dugun koordinatua. Gure $y = f(x)$ aldagaia duen funtziora bueltatuz, gogoan izan puntu geldikor batean $y' = f'(x_0) = 0$ betetzen dela eta puntua minimo bat bada $y''(x_0) > 0$. Molekula baten kasuan, energiaren bigarren deribatua koordinatu estrukturalekiko positiboa izango da:

$$\frac{\partial^2 E}{\partial x_i^2} > 0 \quad \text{denerako } i = 1, 2, \dots, N \quad (2)$$

Hau izango da lanean zehar egiaztatuko den datua errektiboekiko (R), produktuekiko (P) edo artekarietako (INT) lotuta dagoen estruktura bat optimizatzen denean.

Trantsizio egoeren (TS) kasuan, kontuan izan behar da aztertzen ari den errektio koordinatuaren maximoak direla. Aldagai baten funtzioetan, maximo bati lotutako zero deribatuaren puntuak bereizi egiten dira, izan ere, $y''(x_0) < 0$. Era berean, TS batean, ondokoa beteko duen aldagai bakarra (bat soilik) existitzen dela behatu dezakegu:

$$\frac{\partial^2 E}{\partial x_i^2} < 0 \quad (3)$$

Osziladore harmoniko sinplearen ereduaren barnean, energiaren bigarren deribatua lotura-konstantearekin bat dator:

$$\frac{\partial^2 E}{\partial x_i^2} = k \quad (4)$$

Honez gain, gogoan izan beharra dago osziladorearen frekuentzia (ν_i) eta dagokion lotura-konstantea lotuta daudela hurrengo ekuazioaren bidez:

$$\nu_i = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k_i}{\mu_i}} \quad (5)$$

non μ_i loturetako bi espezie osziladoreen masa murriztua den : $\mu_i = m_A m_B / (m_A + m_B)$. Ekuazio hauen [(3)-(5)] arabera, loturen osaketa/apurketa-ri erlazionatutako frekuentzia TS batentzat, zenbaki imaginario bat izango da $k_k < 0$ da eta. Beraz, NIMAG parametroa frekuentzia imaginarioen kopuru bezala definituz gero, trantsizio egoera bat ezaugarritzen da bere NIMAG=1 delako. Erreaktibo, produktu eta artekarientzat NIMAG=0 beteko da derrigorrez. Lan honetan azertu diren puntu geldikor guztiak modu honetan karakterizatu dira^[3]. Gainera, erreakzio-koordinatua anbiguetasunik gabe finkatzeko, intrintseko koordinatua (IRC, *Intrinsic Reaction Coordinate*) erabili da TS-ekiko hurbileko R, INT edota P-en lotura ziurtatzeko.

Aurreko gogoeta guztiak hutsunean isolatutako espezieei buruzkoak dira, edo esan ohi den bezala, gas fasean dauden espeziei buruzkoak. Hala ere, erreakzio kimiko gehienak disoluzioan egiten dira. Ondorioz, disolbatzailearen eraginak ekuazioetan sartzen dira bi hurbilketen bitartez: gehienbat erreaktiboekin koordinatuko diren molekula disolbatzaile batzuk sartuz edo disolbatzailea forma implizituan tratatuz, hau da, ϵ permitibitate elektrikoaren *continuum*-tzat hartuz^[4]. Lanean zehar disolbatzailea *continuum* modelo bezala tratatuko da eta sortzen diren edo erreakzionatuko duten ur molekulak forma esplizituan tratatuko dira. Horrez gain, beste alderdi bat ere kontuan hartu da energia librea kalkulatzeko orduan: gas fasean ($\epsilon = 1$) egoera estandarra 1 atm den bitartean, disoluzioan ($\epsilon \neq 1$) egoera estandarra 1 M da. Hori dela eta, zuzenketak kontuan izan dira "Metodoak" atalean (lanaren 3.atalean agertzen dena) adierazita daudenak.

Metodo konputazionalak ebazpen experimental erraza ez duten erreakzio kimikoei buruzko xehetasun berriak zehazteko aukera ematen dute. Adibidez, lan honetan

enaminen formazio-erreakzioa aztertuko da. Etapa desberdinetan egiten den prozesua da, organokatalisi kobalentearen bidez erreakzioak azeleratzeko erabiltzen dena.

Ondorioz, guk aztertutako erreakzioa testuinguru egokian kokatzeko, hurrengo puntuan enaminen formazioa biltzen duen organokatalisiaren alderdia azaltzen da.

1.2 ENAMINEN BIDEZKO ORGANOKATALISIA

Organokatalisi terminoaren egilea McMillan izan zen (2000. urtean).^[5,6] Organokatalisia prozesu bat da, non, konplexu metaliko eta entzimatiakoak ez diren molekula organikoek erreakzio kimikoak azkartzen dituzten hauen estruktura kimikoa eta erreakzioaren energia askea aldatu gabe. Organokatalizatzaileak, beraz, konposatu organiko batentzat espero den konposizio kimikoa (karbonoa, hidrogenoa, oxigenoa, nitrogenoa, sufrea, fosforoa, silizioa, halogenoa) eta neurrizko pisu molekularra edukiko ditu. Organokatalizatzailea polimero funtzionalizatueta integratzen den kasuetan ez ditu aipatu berri diren ezaugarriak betetzen.^[7,8]

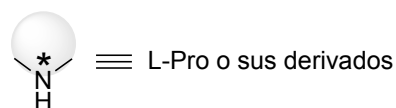
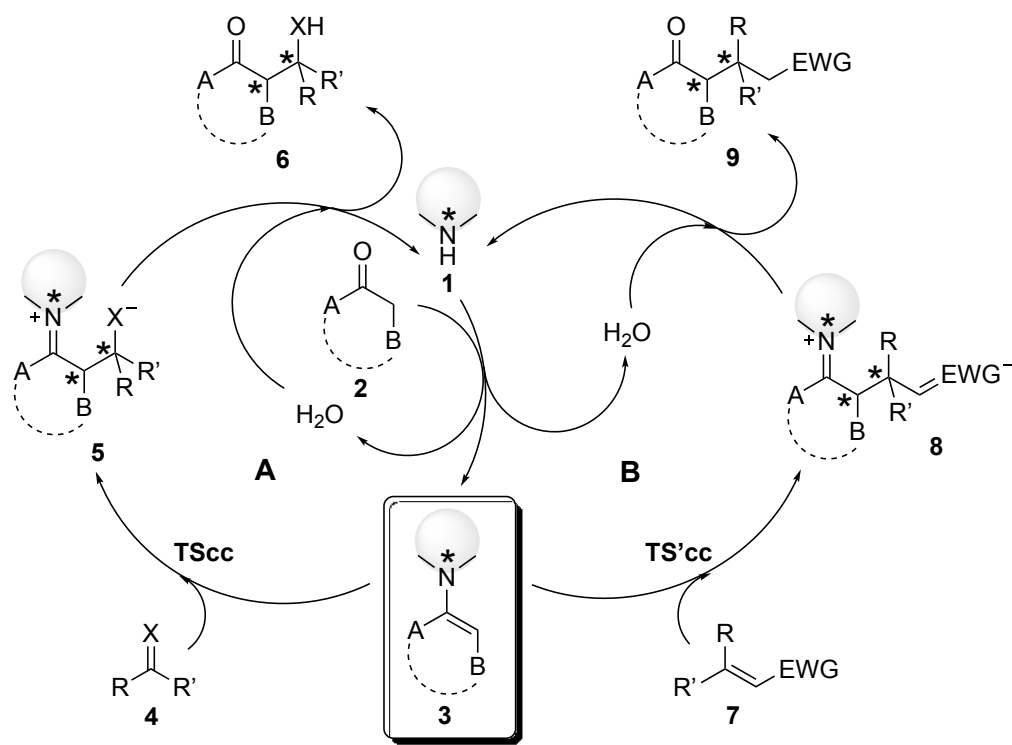
Organokatalizatzaileen abantaila esanguratsuenak beste organokatalizatzaileekiko, hala nola, entzimekiko edo konplexu organometaliko katalitikoekiko honako hauek izan daitezke:^[9,10]

- Orokorrean iturri desberdinetatik erraz lor daitezkeen sustantziak (aminoazidoak, alkaloideak) dira edo behin iturri hauetatik lortzen diren sustantziak transformatuz ere erraz lor daitezke.
- Sustantzia egonkorak dira eta beren erabilera ez da hezetasunetik kanpo, atmosfera inerteetan edo tenperatura baxuetan egin behar. Halaber, bere biltegitratzeak ez ditu baldintza bereziak eskatzen.
- Orokorrean hegazkortasun eta toxikotasun txikiko konposatuak dira.
- Kasu askotan, organokatalizatzaileen presentzian, gehiegizko konposatu enantiomeriko eta diastereoisomerikoen kopurua altua da.

Bestalde, jarraian aipatzen diren desabantaila nagusiak ere dituzte:

- Oraindik ez dira organokatalisirako zentzuko egitura-aktibitate modeloak garatu. Hori dela eta, esperimentu asko saiakera eta errore metodoen bitartez egiten dira.
 - Nahiz eta organokatalizatzaile kopurua handia izan, beren itxura estruktural basikoa konposatu familia txiki batean oinarritzen da: aminoazidoak (bereziki L-prolina, *vide infra*), alkaloideak (bereziki cinchona motakoak), tioureak eta eskuaramidak eta azido fosforikoak. Horrek, erreakzio kimiko espezifiko bakoitzarentzat organokatalizatzaile zehatz egokirik ez dagoela esan nahi du.
 - Lotura kobalenteak hautsi eta eratzen diren ziklo organokatalitikoan, erreakzio denborak oso luzeak dira (orduak, egunak...), karga katalitiko kopurua igo ohi da (%20-tik %30ra) eta errektiboetako bat disolbatzaile bezala jokatzera heldu daiteke (zikohekanona, azetona etab.) presente dagoen kopuru handiagatik.
- Organokatalisi mota ezberdinen artean^[11], enaminen bidezko katalisi kobalenteak arreta handia deitu du. ^[12,14] Enaminak nukleozale moldaerazak dira ^[15] eta beraien erabilera sintetikoa agerikoa jarri zen ^[16] organokatalisia tresna erabilgarri eta kontzeptualki finkatu bezala garatu baina lehen. ^[12]

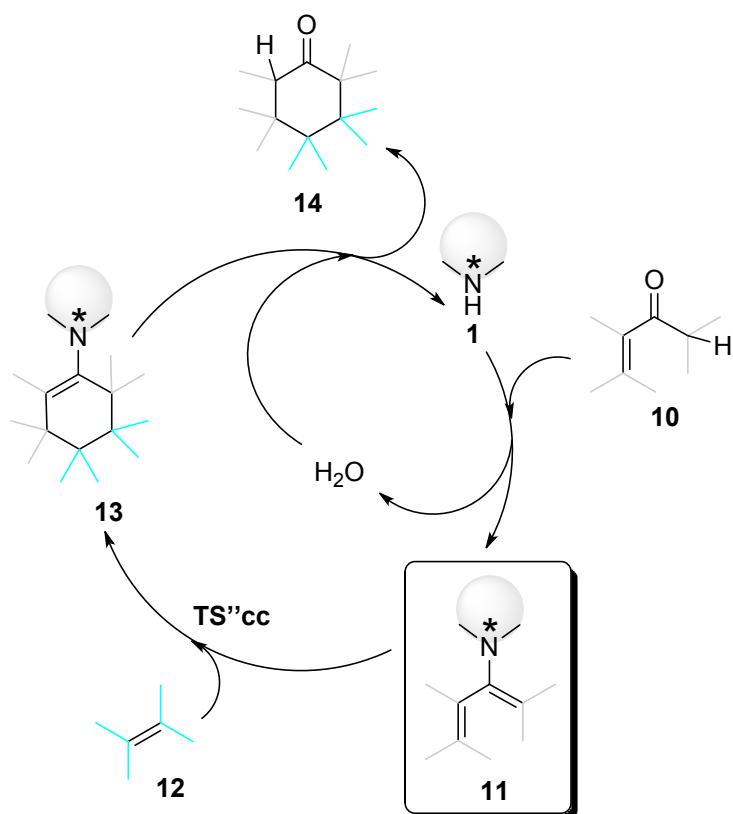
Organokatalizatzaileen artean, historikoki eraginkortasun, enantiokontrol, eta espektrio zabaltasun handiena izan duen lehena L-prolina izan da. ^[17] Hain zuzen ere, nahiz eta aurrekari batzuk egon, ^[18,19] 2000. urtean Barbas eta List-ek ^[20-22] L-prolinaren aukerak jakinarazi zituzten. Erreakzio aldolikoetako katalizatzaile eraginkorra da L-prolina, I motako aldolasen baliokide minimalistatzat ere hartu daitekeena. Gerora List-ek Mannich-en erreakziora hedatu zuen kontzeptu hau. ^[24,25] Halaber, enaminen bidezko katalisia Michael adizio konjokatueta hedatua izan da. ^[11,26] Prozesu guzti hauetan, mekanismo orokorra, halabeharrez sinplifikatuta, 1. eskeman laburki adierazita dago. **1** organokatalizatzaileak (L-prolina edo analogoa) **2** konposatu karboniliko batekin erreakzionatzen du etapa batzuen ondorioz **3** enamina eta ur molekula bat sintetizatzen du. Enamina honek **4** bezalako konposatu elektrozaleekin (aldehidoak, zetonak eta iminak) erreakziona dezake edota Michael motako elektrozaleekin **7** (nitroalkenoak edo konposatu karboniliko α,β -asegabeak) **5** eta **8** iminio motako artekariak eratzeko, hurrenez hurren (1. eskema).



$X=O$ (Reacción aldólica); NR'' (Reacción de Mannich)
 $EWG=NO_2, COR''$ (Reacción de Michael)

1.eskema. Prolina edo bere deribatuetatik eratorritako enaminek katalizatutako erreakzio aldoliko edo Mannich motako (A) edo konjokatuen (B) eskema sinplifikatua.

Esandako artekariak berehala hidrolizatuak dira **6** aldol-Mannich edo **9** Michael aduktoak, **1** katalizatzailearekin batera, izan ere, azken honek hasiera emango die berriz **A** eta **B** ziklo katalitikoari. Era berean, antzeko ziklo katalitiko batek enaminen bidezko Diels-Alder moduko erreakzioak eman ditzake.^[27] Erreakzio hau MacMillan eta Barbas III-k^[28] beren bertsio katalitikoan deskribatu zuten. Kasu honetan **11** enamina artekaria **10** zetona α,β -asegabe (ziklikoa edo ez) baten bitartez osatzen da eta **12** alkeno (hobe π -urria bada) baten moduan jokatzen du prozesu kontzertatu baten edo etapen bidez. Prozesu honen ondorioz beste **13** enamina osatzen da eta honen hidrolisiak **14** ziklohexanona konposatuaren formazioa dakar **1** organokatalizatzailearen birsorkuntzarekin batera (2.eskema).



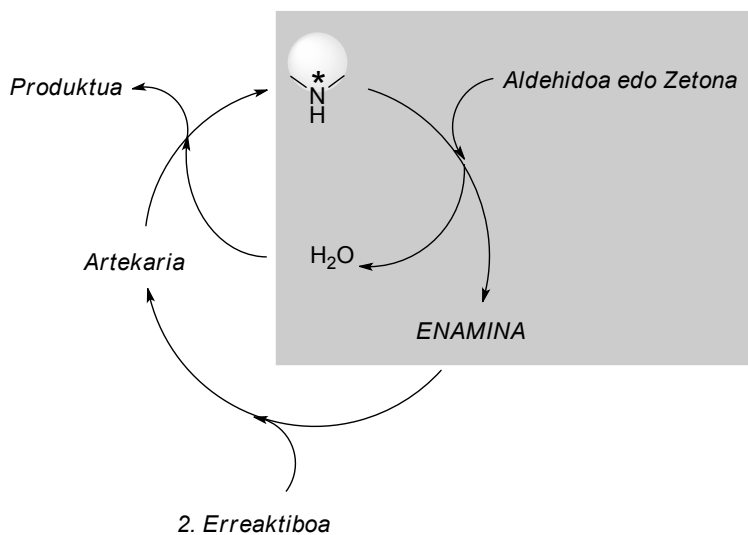
2.eskema. 1 enaminen bitarteko Diels-Alder erreakzio organokatalitikoaren eskema sinplifikatua.

Gure ikerketa lanean erabilgarriak ^[29] diren L- eta D-prolina ezberdinak sortu ditugu erreakzio aldoliko^[29,31] eta konjokatueta^[32] organokatalizatzaile^[30] bezala erabili direnak, baita polimerizazio erreakzioetako eraztun irekieretan ere.^[33] Duela gutxi konposatu hauek eragiten duten ziklazio organokatalitiko mota berri bat argitaratu da, alkaloide (+)-pancracinaren sintesiari aplikatu zaiona.^[34] Polimerizazio organokatalitikoaren erreakzioa salbuespentzat hartuta, gainontzeko erreakzio guztietan enamina artekaria espezie nukleozalezat hartu zen, 1.eskeman adierazita dagoen **3** artekariaren jokaera antzekoarekin. Enamina artekari hauek egile ezberdinengatik ikertuak izan dira, haien artean, List ^[35] eta Gschwind-engandik ^[36] ikertuak X izpi eta RMN karakterizazioen bidez. Gure ikerketa mekanistiko eta esperimentalak ^[29-34] erreakzio hauen enantioselektibitatearen jatorrian zentratu zirenez, gure ikerketa konputazionalak C-C loturen formazioen etapetan oinarritu

ziren. Prozesu kontzertatu hauek 1. eskeman azaltzen diren TS_{cc} eta TS'_{ec} trantsizio egoeretan zehar igarotzen dira. Hala ere, nahiz eta ikertutako erreakzioetako^[29-34] estereokontrolaren jatorria behar bezala azaldua izan, erreakzioen, karga katalitiko altuen eta **2** motako (konposatu karbonilikoak) edo **10** motako (konposatu karboniliko α,β -asegabeak) erreaktiboan gehiegizko denbora luzeak argitzea falta zen 1 eta 2 eskemetako erreakzioak osatzeko. Erreakzio organokatalitiko hauetako eragozpen hauez gain, enaminen formaziorako etapa bidea egokia zela ondorioztatu zen. Enaminen formaziorako **3** eta **11** etapak ikertu nahi izan genituen esandako prozesuen oinarritzko etapa mugatzailea identifikatzeko. Geroagoko DFT ikerketa konputazionalan, **5** eta **8** iminio motako (1. eskema) edo **13** motako (2. eskema) enaminen hidrolisi prozesuak aztertuko dira. Horrela, ziklo katalitikoak osatu eta guztiz ulertuko dira noizean behin enaminen bidezko organokatalisi prozesuen eraginkortasuna hobetzeko.

2. HELBURUA

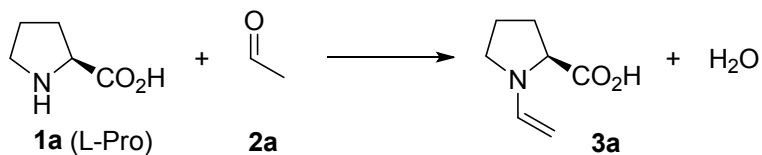
Lan honen helburu nagusia, amina sekundarioak eta konposatu karbonilikoak jatorritzat dituen enaminen formazioa DFT metodo konputazionalen bitartez aztertzea da. Prozesu hauek 3.eskeman laburki azaltzen dira.



3. eskema. Lan honen helburu nagusia, enaminen bidezko organokatalisia.

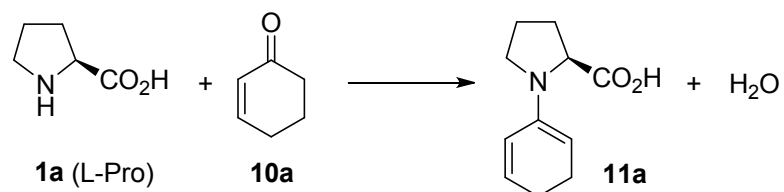
Zehazki, lan honen helburu nagusiak honako hauek dira:

- 1. 1a** L-prolina eta **2a** azetaldehidoaren erreakzioaren ondoriozko **3a** enamina formazioaren ikerketa. **2a** erreaktiboa kasurik errazena da aldol, Michael eta Mannich motako erreakzioetarako (4.eskema).



4. eskema. 1. helburuan adierazitako erreakzio ikertua.

2. **1a** L-prolina eta **10a** ziklohexenonaren erreakzioaren ondoriozko **11a** dienenaminaren formazioaren ikerketa. Erreakzio honek, enaminen bidezko Diels-Alder erreakzioetarako balioko du eredu gisa. Zetona zikliko α,β -asegabea erabiltzeak alderdi konformazionalak erraztea ahalbidetuko du, izan ere, **11a** dienamina nahitaez s-cis konformazioan egongo delako.



5.eskema. 2. helburuan adierazitako erreakzio ikertua.

3. METODOAK

Burutu diren QM kalkulu guztiak, Gaussian 09^[37] programa multzoaren bitartez egin dira. Erabili zen DFT metodoa B3LYP ^[38-40] izan zen, Grimme-k^[41] proposatutako D3 energia dispertsioaren zuzenketa kontuan hartuz. Gaussian funtzio bezala balentzia zatikatu (Split valence) metodoa hautatu zen, eskuarki 6-31G* bezala ezagutzen dena.^[42,43] Disolbatzailearen eraginak *continuum* polarizazioaren (PCM) metodoaren bitartez hartu ziren kontuan, Tomasiren taldearen^[44] bidez deskribatuak izan zirenak. Gas egoeratik (1 atm) disoluzio egoerarako (1M) urratsa 298 K-tan, jarraian agertzen den ekuazioaren bitartez gauzatu zen:

$$\Delta G_s^* = \Delta G_g^o - 1,91\Delta n \text{ (kcal/mol-tan)}$$

Non, ΔG_s^* 1M disoluzioaren energia askea den, ΔG_g^o 1 atm-ko gas fasean lortu den Gibbs energia askea den, eta Δn termino estekiometrikoa, trantsizio egoera baterako hurrengo balorea hartzen duelarik:

$$\Delta n_{TS} = 1 - \sum_i^{\text{erreaktiboak}} n_i$$

Hau da, oinarrizko etapa biomolekular batentzat $A + B \rightarrow [TS] \rightarrow INT$ modukoa.

$\Delta n_{TS} = -1$ eta disoluzioko aktibazio energia jarraian agertzen den moduan zuzendu zen:

$$\Delta G_a^* = \Delta G_a^o + 1,9 \text{ (kcal/mol-tan)}$$

Era berean, erreakzio energietarako Δn -k hurrengo balioa hartzen du:

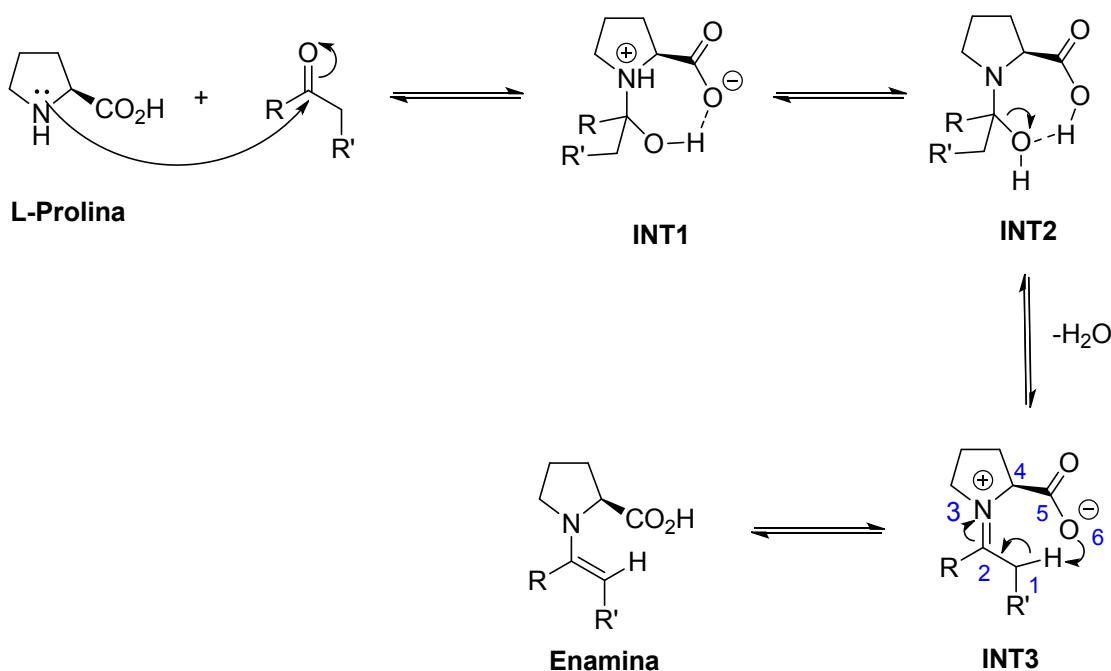
$$\Delta n_{rxn} = \sum_i^{\text{produktuak}} n_i - \sum_j^{\text{erreatiboak}} n_j$$

$A \rightarrow B$ moduko oinarrizko prozesuetarako edo $A + B \rightarrow C + D$ moduko erreakzio orokorretarako ez zen beharrezkoa izan estandar egoerarako aldaketarik egitea, izan ere, kasu hauetan $\Delta n=0$ da, beraz, $\Delta G_s^* = \Delta G_g^o$.

Optimizazio prozesuak estruktura onargarriak sortuz egin ziren. Estruktura hauek erlazionatutako estrokturen ondorioz argitaratu ziren kartesiar koordinatuekin eta/edo GaussView 6^[47] interfaze grafikoarekin burutu ziren. Hasierako estrokturak PM6 metodo semienpirikoarekin optimizatu ziren aurretiazko bezala. Ondoren DFT B3LYP-D3/6-31+G** (gas fase) eta B3LYP-D3(PCM)/6-31G+** (disoluzio) metodoen bitartez beroptimizatuak izan ziren. Aukeratutako disolbatzailea toluenoa izan zen, polaritate baxuko hidrokarbuo aromatikoa, katalisiari buruzko ikerketa esperimental eta konputazionaletan maiz erabili dena.

4. EMAITZEN EZTABAIDA

Lan honen abiapuntua, enaminen formazioaren mekanismo bidea da edozein testuliburuan aurkitu daitekeena.^[48] Erreakzio eskema honetan (6.eskema) oinarrizko erreaktibo desberdinak dituzten bi bide desberdin planteatu dira, batean L-prolinak aldehido (azetaldehidoa) batekin erreakzionatzen duelarik eta bestean, berriz, zetona (ziklohexenona) batekin. Behin mekanismoak planteatuta, bide teoriko hauek eta bertan sortzen diren artekari, trantsizio egoera eta produktuak konputazionalki baieztatzea izan da helburu nagusia.



6.eskema. Enaminen formazioaren mekanismo bide teorikoa.

Eskemaren mekanismoa aminaren erasoarekin hasten da. Horrela, nitrogenoaren elektroio pareak talde karbonilikoaren karbonoan erasoko du **INT1** artekari zwitterionikoa eratuz. Zwitterion edo ioi dipolarra, elektrikoki neutroa den espezie kimiko bat da, karga positibo eta negatiboa dituen atomo desberdinetan. Erreakzio bidearekin jarraituz, azido-base oreka baten ondorioz alkoxido ioiak protoi bat irabaziko du eta amonio ioiak, berriz, galdu **INT2** artekari neutroa osatuz. Artekari honek ur molekula bat galdu dezake **INT3** iminio-karboxilato zwitteriona eratuz eta

[1,6] transposizioaren ondorioz neutroa den enamina osatuko da. Azken artekari neutroa bi modutan protonatu daiteke: oxigenoan edo nitrogenoan. Amina primario batek, aldehido edo zetona batekin erreazionatzen duenean, mekanismoaren azken pausoa imina protonatuak protoi bat galtzen du neutro bilakatuz. Hala ere, amina sekundarioa denean, positiboki kargatuta dagoen nitrogenoa hidrogeno bati lotuta dago eta kasu honetan molekula neutro bat lortzen da protoia α karbonotik galtzen delako enamina lortuz.

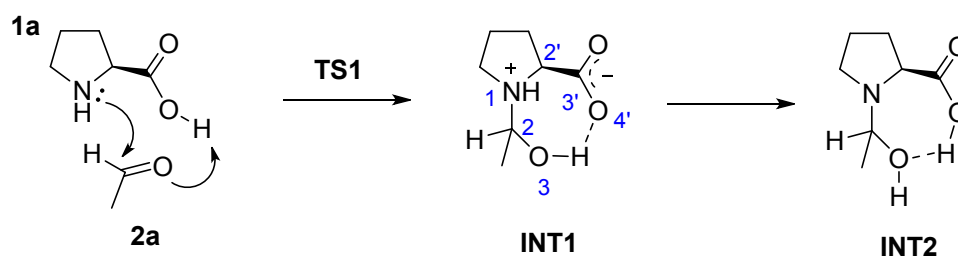
4.1 L-PROLINA ETA AZETALDEHIDOAREN ERREAKZIOAREN ONDORIOZKO ENAMINA FORMAZIOA

Enaminaren formazioa etapa bat baina gehiagotan egiten den prozesu bat da. Kasu honetan, lanaren helburuetan aipatu den bezala, **3a** enaminiaren formazioa **1a** L-prolina eta **2a** azetaldehidoaren arteko erreakzioaren ondoren emango da, ur molekula bat askatuz (4.eskema).

Jarraian sintesiko etapa bakoitza urratsez urrats aztertuko da erabiltzen eta sortzen diren errektibo, artekari, trantsizio egoera eta produktuen energiak ikertuz. Horri esker prozesu osoaren *E vs erreakzioaren koordenatua* diagrama osa daiteke. Bertan trantsizio egoeren energiak artekarietara aztertuko dira, aktibazio energia, (E_a), bai eta errektiboen eta produktuen arteko energia diferentzia ere, erreakzio energia (ΔE_{rxn}).

4.1.1 1. OINARRIZKO ETAPA: ADIZIOA (A_N2)

Prozesu osoaren lehenengo etapa adizioa da. Zehazki adizio nukleozalea (A_N2). Hala ere, L-prolina aminoazido bat denez, ez da ohiko A_N2 prozesua. Hasiera batean, amino taldeak nukleofiloaren papera beteko duela suposatu daiteke, baina, karboxilo taldeak protoia transferitu dezake karbonilo taldea jatorritzat duen alkoxidora, 7.eskeman ikusi daitekeen bezala. **INT1** artekariak, aldi berean, **INT2** amino-karbinol neutro artekaria osatzeko (1,3) edo (1,4') transposizioaren bitartez aldatu behar du, 7.eskeman ere adierazita dagoena. Azken artekari hau orekan egongo da hidrogeno lotura intramolekular bati esker.

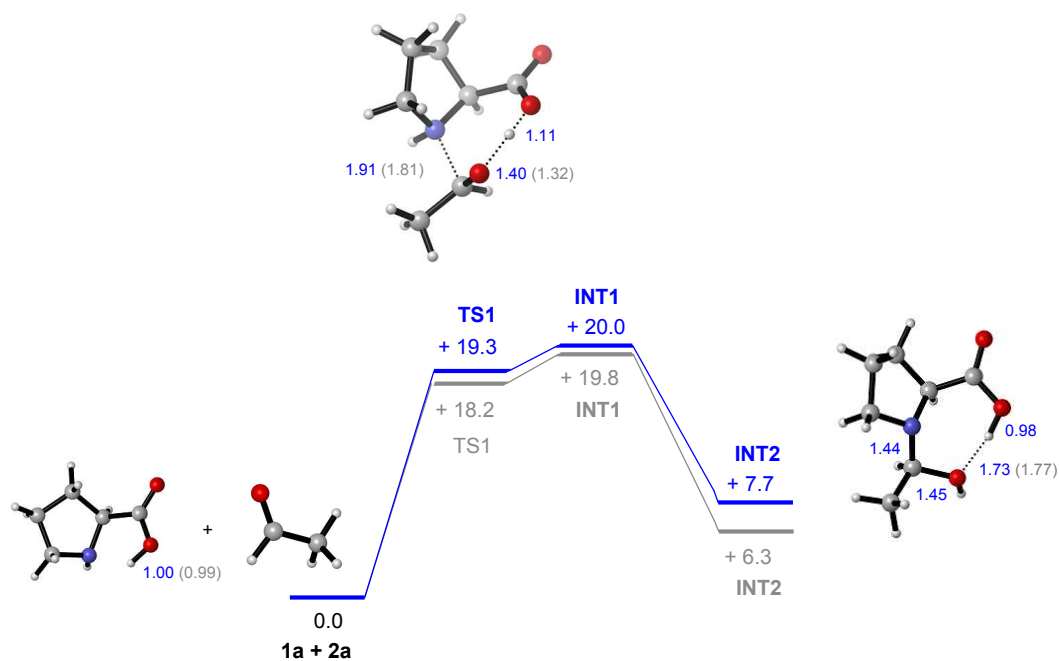


7.eskema. Adizio (A_N2) prozesua. **INT1** artekari ezegonkorak zuzenean **INT2** artekari egonkoraren konformazioa hartzen du **TS**-tik igaro gabe

Lana oinarritzen den eskema behatuz, ikus dezakegu errektiboek erreaktionatzen dutenean sortzen den lehen artekaria **INT1** dela. Konputazionalki artekari horren presentzia baieztatu nahi izan zen baina oso ezegonkorra dela ondorioztatu zen, trantsizio egoera baina ezegonkorragoa, eta hori ezinezkoa da. Erreaktibo, artekari eta produktuak beti trantsizio egoerak baina egonkorragoak dira. Beraz, sortu eta berehala, zuzenean, **INT2** artekariaren konformazioa hartzen zuen trantsizio egoeretatik igaro gabe (7.eskema) . Hori dela eta ez zaio garrantzia handirik eman espezie horri mekanismo bidean zehar, ez baita batere egonkorra.

Erreaktiboek **TS1** lehenengo trantsizio egoera igaro beharko dute **INT1** artekaria osatzera iristeko, nahiz eta gero, **INT2** artekaria sortzeko ez den trantsizio egoeratik pasa behar. Azken fenomeno hau “beheranzko aldapa” (*Down hill*) deritzo.

Erreaktibo, trantsizio egoera, artekarien eta produktuaren energiak aztertuz, esan bezala, energiaren arabera diagrama osa dezakegu. Erreakzio bide bakoitza gas egoeran eta disolbatzaile batekin aztertu da, hori dela eta, bi koloreko diagramak behatu ditzakegu 2.irudian. Urdinez adierazitako bidea tolueno disolbatzailearekin egindako prozesua da, eta grisez, berriz, gas egoeran egin dena.



2.irudia. 2a azetaldehidoaren bitartez egindako erreakzio bidearen 1. etaparen perfil energetikoa. B3LYP-D3/6-31+G** teoria mailan optimizatutako geometriak. Barren balioak Gibbs energiak dira kcal/mol-tan (298 K) adierazita. Lotura-luzerak Å-tan daude. Parentesi artean adierazitako balioak gas egoeran eginda.

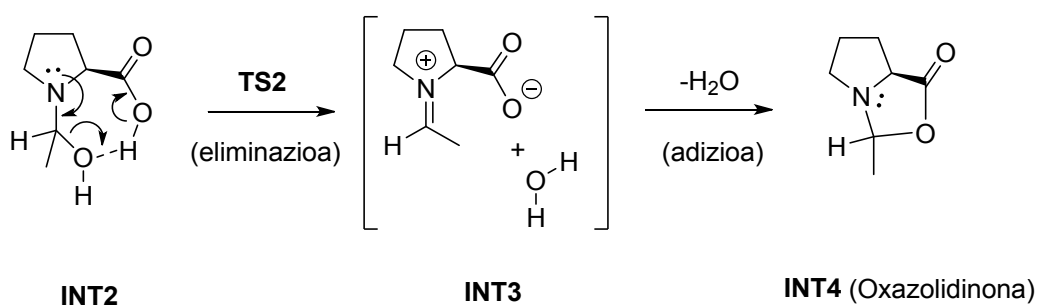
Mekanismo osoan zehar parte hartzen duten konposatu eta espezieen artean, errektiboek energia baxuena da. Hori dela eta 0.0 balioa egokitzen diegu eta beste espezieen energiak balio honekiko alderatuko dira. Errektiboek TS-rekiko duten energia diferentzia aktibazio energia da. TS-ren energia balioa altuagoa denez, diagramako barrera altuago kokatuko da egoera hau **1a**, **2a** eta **INT1** artekariak baina ezegonkorragoa dela adieraziz.

TS1 trantsizio egoeraren estruktura, 7.eskeman proposatu den mekanismoaren ondorioz sortutakoa da, N...C arteko 1.81-1.91 Å-ko distantziarekin, hau baita trantsizio egoeretan N-C^[49] lotura sortzera bultzatzen duen neurria. Halaber, **TS1**-en O...H-O interakzio argia ikusten da 1.40 eta 1.11 Å-eko distantziekin, hurrenez hurren (2.irudia).

TS1-en IRC analisiak alde batetik **1a + 2a** errektiboetara eramaten du, eta beste aldetik **INT1** artekarira, espero zen bezala. Hala ere, amonio-karboxilato artekari hau **TS1**-ekiko isoenergetikoa zela ikusi zen, eta optimizatu ondoren **INT2** amino-karbinol neutrora pasa zen zuzenean (2.irudia). Azken hau errektiboekiko 7.7 kcal/mol gainera dago disoluzio egoeran. **INT2** artekaria, hidroxilo eta karboxilo taldeen artean dagoen hidrogeno zubi baten ondorioz orekan dago. C-N arteko lotura distantzia 1.45 Å-koa da, non, guztiz osatu den lotura kobalentea dela ondorioztatzen den.

4.1.2 2. OINARRIZKO ETAPA: ELIMINAZIOA-ADIZIOA

Bigarren etapan ere, karboxilo/karboxilato taldeak parte hartzen du aurreikusitako mekanismoa aldatuz. Beraz, bi azpi-etapa desberdinetan bana daiteke, alde batetik uraren eliminazioa eta bestetik adizio intramolekularra. **INT2** artekariak eliminazioa jasatearen ondorioz, bigarren trantsizio egoera batetik igaroz, **INT3** sortuko da eta adizioaren ondorioz **INT4** (8.eskema).



8.eskema. Erreakzio bidearen 2. oinarrizko etapa. **INT2** artekaritik **INT4** artekaria osatzeko eliminazio-adizioa.

Hain zuzen ere, **INT2** amino-karbinol artekaritik aurrera, **TS2** trantsizio egoeraren estrukturak C...O atomoen arteko loturaren erlaxazioa erakusten du, 1.90-2.00 Å-eko distantziarekin, eta aldi berean O_a...H_b distantzia laburpenarekin. Laburtze hori, **INT2** artekarian 1.73 Å izatetik **TS2**-n 1.13 Å izatera pasatzen da. Ur molekularen eliminazio etapa honek 8.1 kcal/mol-eko aktibazio energia askea du, aurreko etaparen energia baina baxuagoa, nabarmenki.

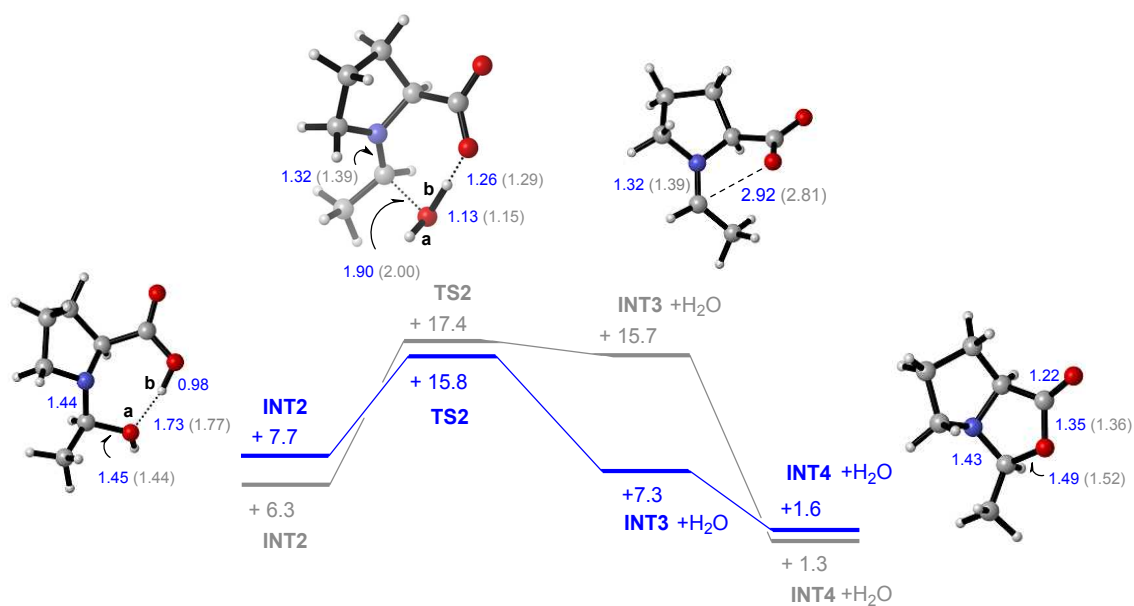
TS2-en IRC analisiak alde batetik **INT2** artekarira darama, eta beste aldetik **INT3** iminiokarboxilato artekarira. Artekari honek, disoluzioan, 1.32 Å-eko C-N lotura luzera adierazten du eta **TS2**-an kalkulatu denarekiko hurbil dago, **INT2** artekari optimizatuaren estrukturan aurkitu denarekiko motzagoa izanik. Bestalde, **INT3** artekariak karboxilato taldearen orientazio argi bat erakusten du iminio taldearen

karbonoruntz (3.irudia), O...C-ren 2.81-2.92 Å-ko lotura distantziarekin. Orientazio honek adizio nukleofiliko intramolekular bat gertatzera bultzatzen du **INT4** artekaria eratzeko (barrera hautemangarririk gabe). **INT4** artekaria oxazolidinona bat da, pirrolidinaren eraztunarekin fusionatu den heterozikloa. Oxazolidinona hau sortzearen beste arrazoi bat, **INT3** artekariak joera zwitterionikoa izatea da. Izaera honek, adizio prozesua eragingo du. Karboxilatoaren oxigenoak elektrozalea den karbonoan erasoko du haien artean lotura sortuz eta eraztuna itxiz, **INT3** konposatua eratuz.

Nahiz eta **INT3** iminio-karboxilato artekariaren estruktura oso egonkorra izan (3.irudia), oxazolidinona **INT4** artekari neutroa 5.7 kcal/mol egonkorragoa da **INT3** artekaria disoluzio egoeran baino. Oro har, **INT2**→**INT4** etapa exergonikoa da, **INT4**, **INT2** artekaria baina 6.1 kcal/mol egonkorragoa izanik.

INT4 oxazolidinonaren formazioa zenbait kasuetan esperimentalki^[50] aurkitua izan da eta eztabaida ugari sortu da prolina-enaminaren sintesi bidearen inguruan. Zenbait egileek^[51] **INT3** eta **INT4** artekarien arteko oreka, ziklo organokatalitikoan “oreka parasittoa” bezala izendatu dute, izan ere, **INT4** molekula biziklikoa nahiko geldoa zen eta ez zuen enaminaren erreazio koordinatuan parte hartzen. Berriki, berriz, beste egile^[52] askok baieztatu dute oxazolidinona artekariak esandako erreazio koordinatuan parte hartzen duela. Gai hau hurrengo atalean eztabaidatuko da.

Aipatu bezala, **INT3** artekaria zwitterion bat da. Ezaugarri honek molekulen energiengan ere eragina du, eta horrekin batera, diagramako artekarien barren kokapenean. Artekariaren egonkortasuna gas fasean edo disolbatzailearekin desberdinak dira. Ioi dipolar bat dela kontuan hartuz toluenoz inguratuta dagoenean honen atomoek artekariaren ioiak egonkortzea eragiten du, diagramako barra jaitsiz (+7.3 kcal/mol) (3.irudia). Beraz, disolbatzailearen polartasuna gero eta altuagoa izan, artekaria gehiago egonkortuko da. Gas egoeran, berriz, ioi dipolarra izateak ez du eraginik.

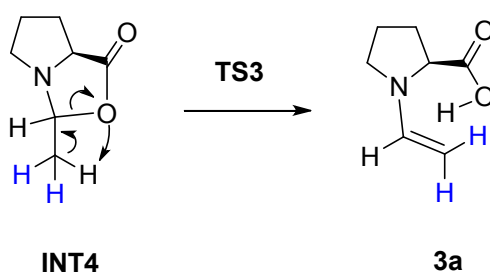


3.irudia. 2a azetaldehidoaren bitartez egindako erreakzio bidearen 2. etaparen perfil energetikoa.

Diagramaren erreakzio bidea aztertuz, hirugarren artekaritik laugarren artekarirako saltoan zehar ez da trantsizio egoerarik sortu, zuzenean molekula **INT4** artekarian transformatu da esan bezala hau askoz egonkorragoa delako, beraz, mekanismoan zehar ematen den bigarren “beheranzko aldapa” da.

4.1.3 3. OINARRIZKO ETAPA: ELIMINAZIO INTRAMOLEKULARRA

INT3 iminio-karboxilato artekaria **3a** enaminarekin konektatzeko saiakerek ez zuten arrakastarik izan. Hala ere, **INT4** oxazolidinona artekari neutroa **TS3** trantsizio egoeratik igaro ondoren **3a** produktua osatu zen (4.irudia. 9.eskema). Funtsezko etapa hau IRC-ren bitartez baieztatu zen.



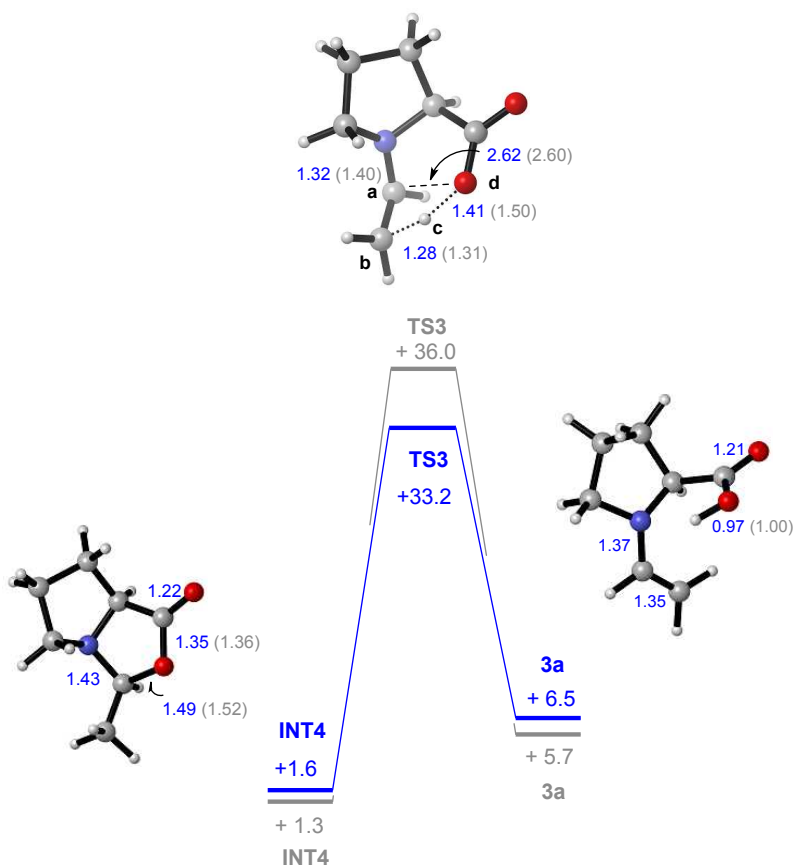
9.eskema. Erreakzio bidearen 3. oinarrizko etapa. **3a** produktua osatzeko eliminazio intramolekular prozesua.

TS3 estruktura aldez aurretik azetaldehidoaren metilora lotu den H_c protoiaren abstrakzio prozesu kontzertatua erakusten du $C_a \cdots O_d$ loturaren haustearekin batera, disoluzioan 2.62 Å-ko distantzia duelarik. Estruktura honek, beraz, 5 mailako 3 ziklo fusionatu ditu: pirrolidinaren eraztuna (aldu gabe mantentzen dena), oxazolidinonaren eraztuna (hausten ari dena) eta $O_d \cdots C_a - C_b \cdots H_c \cdots O_d$ sistema ziklikoa (H_c -ren abstrakzioarekin erlazionatuta dagoena). Horrek guztiak tentsio bat eragiten du, eta ez da harrizkoa etapa honi dagokion aktibazio energia askea 31.6 kcal/mol-ekoa izatea. Balio altu honek, erreakzioaren zinetikan ondorioak eragiten ditu, jarraian ikusiko direnak.

3a produktuarentzako kalkulaturako estruktura bat dator List-en taldeak^[51a] enamina konplexuetarako lortu zituen emaitza esperimentalekin eta **INT4** oxazolidinona baina 5 kcal/mol ezegonkorragoa da. Alderdi hau prozesu osoaren amaierako balantza energetikoan eztabaidatuko da. **INT3** artekariaren oxigenoak α karbonoaren hidrogeno bat bereganatuz, adizioa, azido karboxilikoa eratuko da,

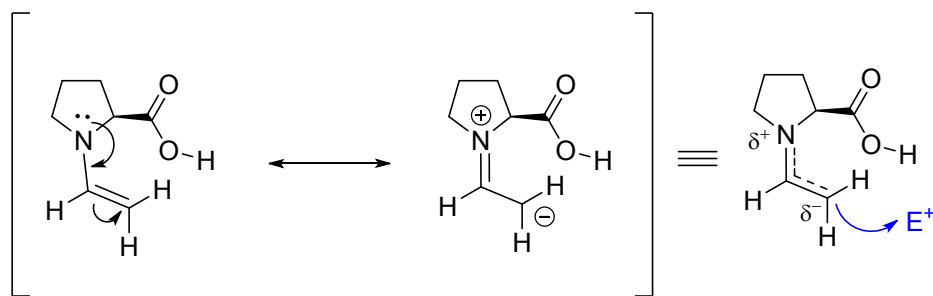
honekin batera bizikloa osatzen zuen lotura apurtuz eta karbonoen arteko lotura bakuna lotura bikoitzean bilakatuz. Eliminazio eta adizioa, erreaktiboa 3. trantsizio egoera batetik igaroz emango da.

Azken etapa hau, aipatu den bezala, erreakzioa markatuko duen etapa da, izan ere, sintesi bide osoa aztertuz **TS3** trantsizio egoerak aktibazio energia (E_a) balio altuena du. Balio hori gero eta altuagoa izan, erreakzioaren abiadura motelagoa da, beraz, hori dela eta, erreakzio bide osoaren zinetika markatuko duena produktua sortzen deneko etapa izango da (4.irudia).



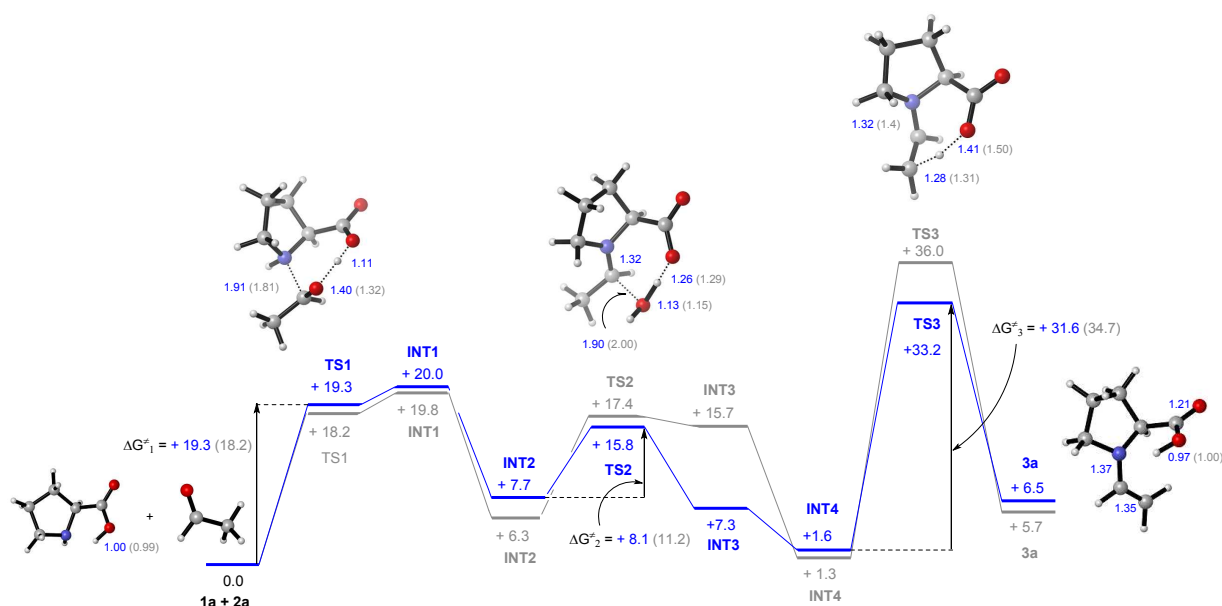
4.irudia. **2a** azetaldehidoaren bitartez egindako erreakzio bidearen 3. etaparen perfil energetikoa.

Organokatalisian, enamina ren formazioa, prozesu askoren beharrezko lehenengo etapa da, hasierako pausoa. Behin nukleozalea sintetizatuta, erresonantzia bidez karbonoan sortzen den karga negatiboak beste elektrozele batzuekin erreakzionatzeko aukera emango du organikako beste prozesu asko ahalbidetuz (10.eskema).



10.eskema. Enamina ren erresonantzia egiturak, ondoren elektrozele batekin erreakzionatzeko.

L-prolina eta azetaldehidoaren arteko erreakzioaren ondorioz deduzitu diren etapa guztiak elkartuz, erreakzio bide osoa (5.irudia) aztertu daiteke produktua, hau da, enamina lortzen den arte.



5.irudia. 2a azetaldehidoaren bitartez egindako erreakzio bide osoa, errektiboetatik, 1a eta 2a, produkturaino 3a. B3LYP-D3/6-31+G** teoria mailan optimizatutako geometriak. Barren balioak Gibbs energiak dira kcal/mol-tan (298 K) adierazita. Lotura-luzerak Å-tan daude. Parentesi artean adierazitako balioak gas egoeran eginda.

Erreakzio osoaren energia (ΔE_{rxn}) aztertuz, gas fasean egiten den prozesuan $\Delta E_{rxn}=+5.7$ da, eta tolueno disolbatzailearekin egiten den prozesuan, berriz, $\Delta E_{rxn}=+ 6.5$. Horrez gain, prozesu endoergikoak dira, hau da, energia (normalean bero moduan) xurgatzen duten erreakzio kimikoak dira. Hori, erreakzio bide osoaren energia balioa (ΔE_{rxn}) positiboa delako ondorioztatzen da: $\Delta E_{rxn} > 0$ (ez berezkoa). Diagrama aztertuz argi dago **TS3** trantsizio egoera prozesu osoaren (bai disolbatzailearekin, bai eta gas egoeran) zinetika markatzen duela, mugatzailea dela, bere aktibazio energia balio altuenarengatik. Gero eta tartea altuagoa izan, orduan eta erreakzio abiadura motelagoa. Hori dela eta, erreakzio denborak luzeak dira eta karga katalitikoak altuak.

Aipatu bezala, erreakzioa endoergikoa izateak, enamina tranpa energetikoa ez dela eta zikloak aurrera jarrai dezakeela adierazten du.

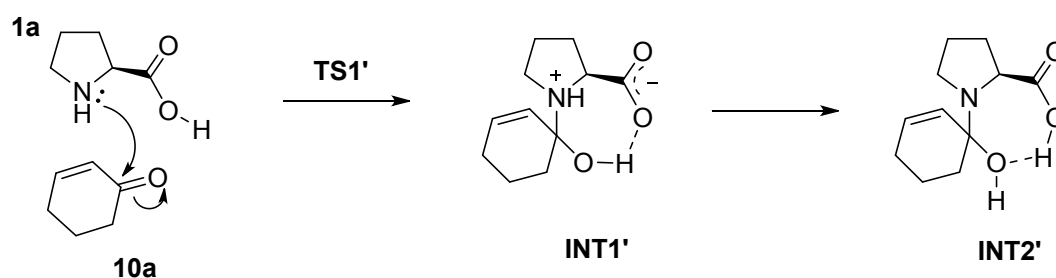
4.2 L-PROLINA ETA ZIKLOHEXENONAREN ERREAKZIOAREN ONDORIOZKO DIENAMINA FORMAIZIOA

Kasu honetan ere, enaminaeren erreakzio bidea etapa desberdinez osatuta dago. Oraingoan, lanaren bigarren helburu bezala aipatu dena, **11a** enaminaeren formazioa **1a** L-prolina eta **10a** ziklohexenonaren arteko erreakzioaren ondoren emango da, mekanismo honetan ere ur molekula bat askatuz (5.eskema).

Zetona batekin burutzen den erreakzio bide honetan ere, etapa guztiak aztertuko dira ondoren erreaktibo, artekari, trantsizio egoera eta produktuen energiak ikertuz E vs $erreakzioaren$ koordenatua diagrama osatzeko.

4.2.1 1. OINARRIZKO ETAPA: ADIZIOA (A_N2)

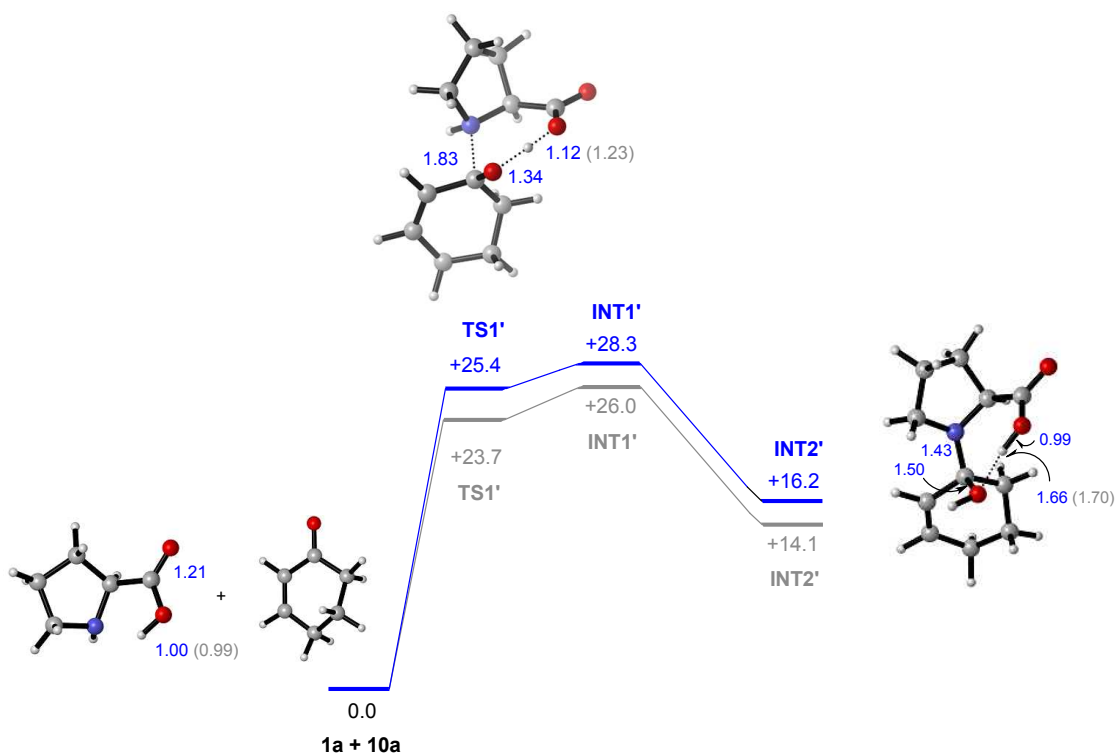
Prozesu osoaren lehenengo etapa, adizio nukleozalea (A_N2) da. Nukleozale bezala **1a** L-prolinak jokatu du, **10a** ziklohexenona elektrozaleari elektroik bikoitea emanaz eta lotura kobalentea osatuz. Behin erreakzioa emanda, **INT1'** artekaria sortuko da. Erreaktiboek **TS1'** lehenengo trantsizio egoera igaro beharko dute **INT1'** artekaria osatzera iristeko eta, jarraian, **INT2'** artekariaren konformazioa hartuko du. (11.eskema).



11.eskema. Adizio (A_N2) prozesua. **INT1'** artekari ezegonkorak zuzenean **INT2'** artekari egonkoraren konformazioa hartzen du TS-tik igaro gabe

Azetaldehidoa erabili den erreakzio bidean azaldu den bezala, erreaktiboen erreakzioaren ondorioz **INT1'** artekaria eratu beharko litzateke, baina kasu honetan ere, ziklohexenona erabiliz, konputazionalki kalkulatu eta ziurtatu zen artekari hau trantsizio egoera baina ezegonkorragoa dela. Aipatu den bezala, **INT1'** artekariak **INT2'** artekariaren egonkortasuna bereganatu nahi du, eta horregatik trantsizio egoera batetik pasa gabe azken honen egitura hartzen du. Hori dela eta ez zaio garrantzia handirik eman espezie horri mekanismo bidean zehar, ez baita batere egonkorra.

Erreaktibo, trantsizio egoera, artekarien eta produktuaren energiak aztertuz, esan bezala, energiaren arabera diagrama osa dezakegu. Hemen ere, gas egoeran eta disolbatzailearekin egin diren erreakzioak kolore desberdinekin adierazi dira 12.eskeman ikus daitekeen moduan. Urdinez adierazitako bidea tolueno disolbatzailearekin egindako prozesua da, eta grisez, berriz, gas egoeran egin dena.



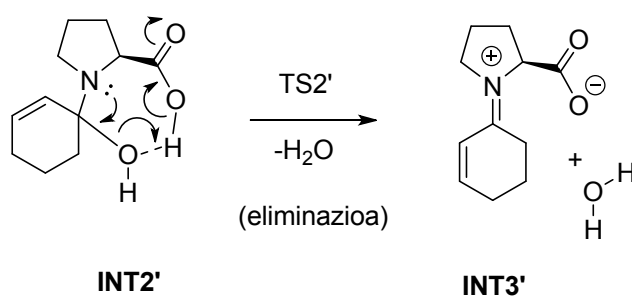
6.irudia. 10a ziklohexenonaren bitartez egindako erreakzio bidearen 1. etaparen perfil energetikoa. B3LYP-D3/6-31+G** teoria mailan optimizatutako geometriak. Barren balioak Gibbs energiak dira kcal/mol-tan (298 K) adierazita. Lotura-luzerak Å-tan daude. Parentesi artean adierazitako balioak gas egoeran eginda.

TS1' trantsizio egoeraren estruktura, 7.eskeman proposatu den mekanismoaren ondorioz sortutakoa da, N...C arteko 1.83 Å-ko distantziarekin. Halaber, **TS1'**-en O...H-O interakzio argia ikusten da 1.34 eta 1.12 Å-eko distantziekin, hurrenez hurren (6.irudia). Etapa honi dagokion aktibazio energia altuagoa da aztealdehidorentzak kalkulatu duguna baino. Honek esan nahi du ziklohexenona azetaldehido baino eletrozale motelagoa dela.

TS1'-en IRC analisiak alde batetik **1a + 10a** errektiboetara darama, eta beste aldetik **INT1'** artekarira. Hala ere, kasu honetan ere, azken artekari hau **TS1'**-ekiko isoenergetikoa zela ikusi zen, esan bezala optimizatu ondoren **INT2'** artekarira zuzenean pasaz (6.irudia). **INT2'** errektiboekiko 16.2 kcal/mol gaintik dago disoluzio egoeran. C-N arteko lotura distantzia 1.43 Å-koa da, non, guztiz osatu den lotura kobalentea dela ondorioztatzen den.

4.2.2 2. OINARRIZKO ETAPA: ELIMINAZIOA

Mekanismo erreakzioaren bigarren etapa, uraren eliminazioa izango da. Hemen ere karboxilo/karboxilatoak parte hartzen du. **INT2'** artekariak eliminazioa jasatearen ondorioz, bigarren trantsizio egoera batetik igaroz, **INT3'** sortuko da ur molekula galtzearen ondorioz (12.eskema).



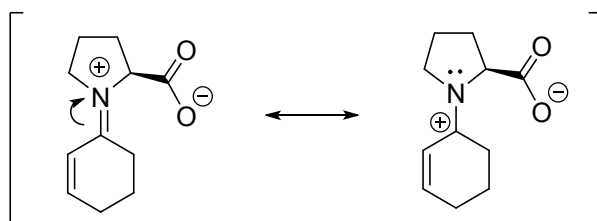
12.eskema. Erreakzio bidearen 2. oinarrizko etapa. **INT2'** artekaritik **INT3'** artekaria osatzeko eliminazio prozesua.

INT2' artekariaren nitrogenoaren elektroi parearen mugimenduaren ondorioz, 2. trantsizio egoera **TS2'** igaroz, **INT3'** artekaria sortuko da, iminio karboxilatoa. Azaldutako prozesu honi eliminazioa deritzo, esan bezala, ur molekula bat askatzen baita.

INT2' artekaritik aurrera, **TS2'** trantsizio egoeraren estrukturak C...O atomoen arteko loturaren erlaxazioa erakusten du, 1.93-2.00 Å-eko (8.irudia) distantziarekin, eta aldi berean O_a...H_b distantzia laburpenarekin. Laburtze hori, **INT2'** artekarian 1.66-1.70 Å izatetik **TS2'**-n 1.12-1.32 Å izatera pasatzen da. Ur molekularen eliminazio etapa honek 12.5 kcal/mol-eko aktibazio energia askea du, aurreko etaparen energia baina baxuagoa.

TS2'-en IRC analisiak alde batetik **INT2'** artekarira darama, eta beste aldetik **INT3'** iminio-karboxilato artekarira. Artekari honek, disoluzioan, 1.31 Å-eko C-N lotura luzera du eta **TS2'**-an kalkulatu denarekiko hurbil dago, **INT2'** artekari optimizatuaren estrukturan aurkitu denarekiko motzagoa izanik. Lotura bakuna lotura bikoitz batean bilakatu dela ondorioztatu daiteke, baina ezin da guztiz ziurtatu lotura bikoitz purua denik honen balioa 1.28 Å bait da. Lotura bakun eta bikoitzaren tarteko egoera bat dela esan daiteke.

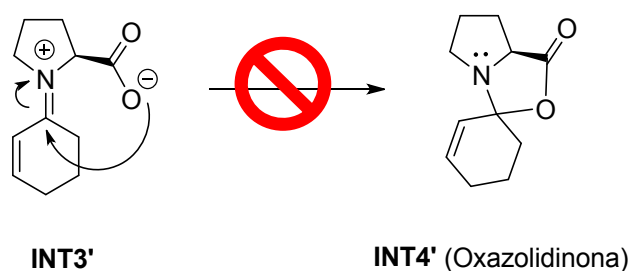
Kasu honetan ere, azetaldehidoa erabiltzen den erreakzioan gertatzen den bezala, **INT3'** artekaria zwitterion edo ioi dipolar bat da (7.irudia).



7. irudia. **INT3'** zwitterion-aren erresonantzia egiturak.

Nahiz eta espezieak izaera hau eduki, konputazionalki frogatu da ez dela adizio prozesu bat emango.

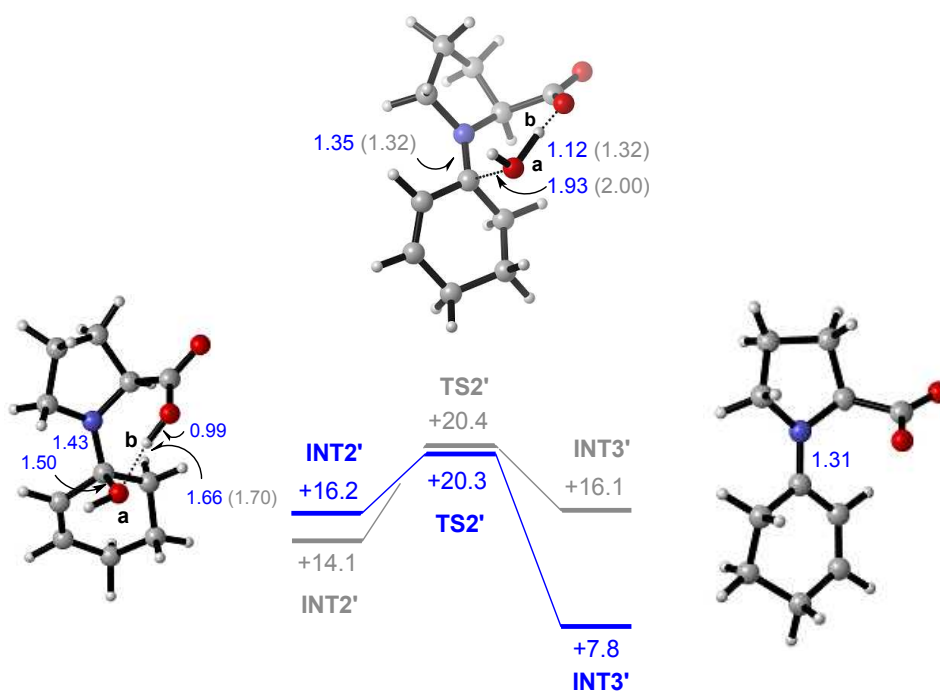
Adizioa emango balitz, karboxilatoaren oxigenoak elektrozalea den karbonoan erasoko luke haien artean lotura bat sortuz eta eraztuna itxiz, **INT4'** izenako lukeen konposatua eratuz, baina ez da horrela gertatzen. Ez da oxazolidinona sortzen (13.eskema).



13.eskema. Ez da **INT3'** konposatutik **INT4'** oxazolidinona sortzen.

2a azetaldehidoarekin planteatutako mekanismoan **INT3'** artekariaren jarraian **INT4'** oxazolidinona artekaria osatzen da **3a** enamina produktua sortu baina lehen. Aldiz, **10a** ziklohexenonak mekanismoan erreaktibo bezala parte hartzen duenean, ez da adizio intramolekularra ematen oxazolidinona bizikloa trizikloa sortuz. Trizikloa Bizikloa ez sortzeko arrazoi desberdinak ondoriozta daitezke. Alde batetik, ziklohexenona eraztunak eragozpen esterikoa eragiten du karboxilatoaren oxigeno elektrozaleari erasoak ekidinez. Bestetik, sortuko litzatekeen zikloa konposatu espiranoa izango litzateke, hau da, konposatu organiko bizikloaren bi eraztunak atomo bakar batengandik konektatuta egongo lirateke. Horrek artekari oso ezegonkorra izatea eragingo luke.

Adierazi den bezala, **INT3'** artekaria zwitterion bat da. Ezaugarri honek, azetaldehidoaren kasuan aipatu bezala, molekulen energiengan ere eragina du, eta horrekin batera, diagramako artekarien barren kokapenean. Disoluzioa egoeran egoteak egonkortasuna areagotzen du. Beraz, disolbatzailearen polartasuna gero eta altuagoa izan, artekaria gehiago egonkortuko da. Gas egoeran, berriz, ioi dipolarra izateak ez du eraginik (8.irudia).

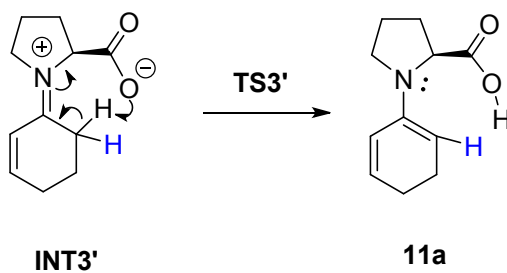


8.irudia. 10a ziklohexenonaren bitartez egindako erreakzio bidearen 2. etaparen perfil energetikoa.

Jarraian aztertuko den bezala, **INT3'** artekaritik zuzenean enamina produktua lortuko da inolako artekari triziklikorik sortu gabe.

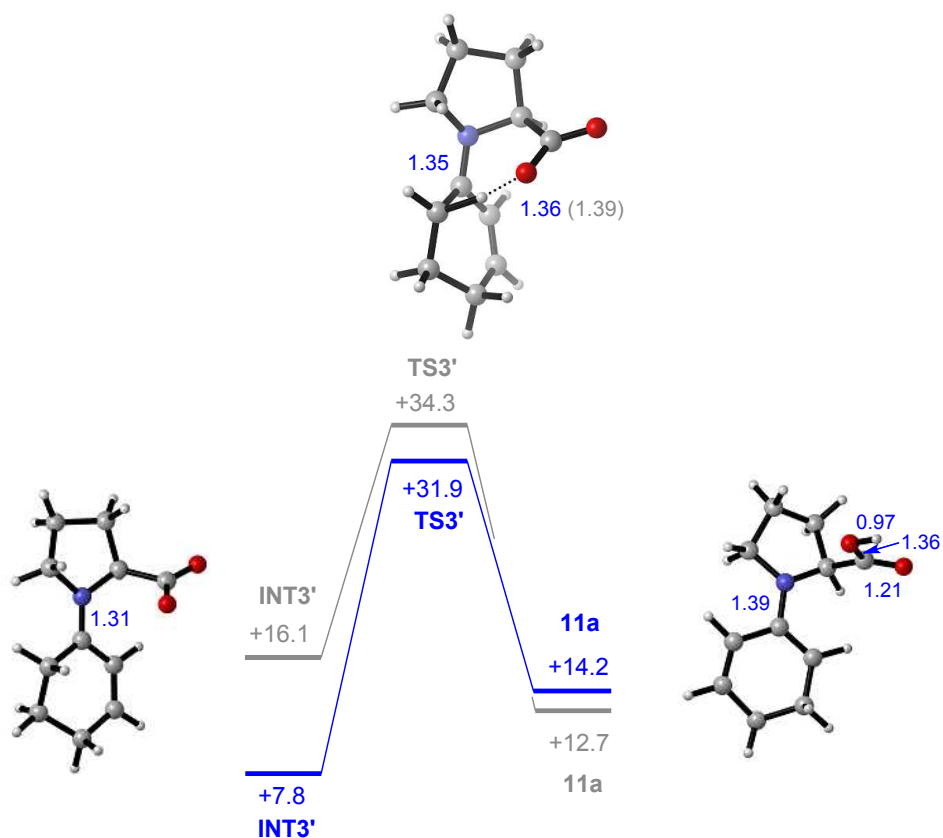
4.2.3 3. OINARRIZKO ETAPA: ADIZIOA-ELIMINAZIOA

Kasu honetan, erreakzio prozesuaren hirugarren eta azken etapa, bi azpi-etapa desberdinetan bana daiteke: adizioa eta eliminazioa. Batera ematen den prozesua dela kontsidera daiteke. **INT3'** artekariak jasaten dituen bi prozesuen ondorioz, **3a** enamina produktua sortuko da ur ingurunean (14.eskema). Beharrezko etapa hau IRC-ren bitartez baieztatu zen.



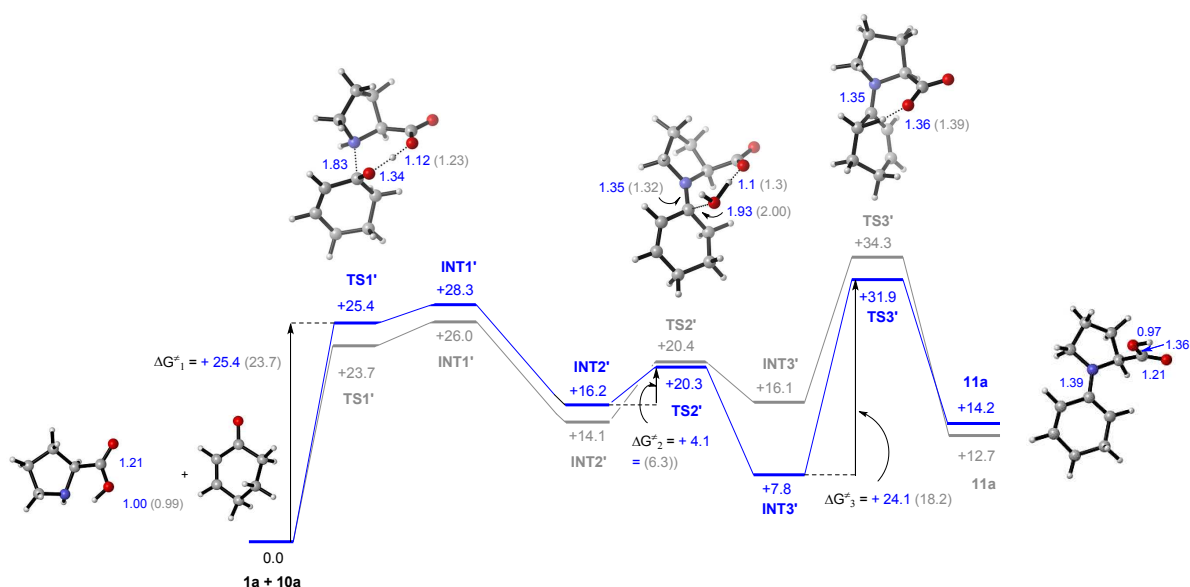
14.eskema. Erreakzio bidearen 3. oinarrizko etapa. **11a** produktua osatzeko adizio-eliminazio prozesua.

INT3' artekariaren oxigenoak zikloaren α karbonoaren hidrogeno bat bereganatuz, adizioa, azido karboxilikoa eratuko da, honekin batera ziklohexenonaren karbonoen arteko lotura bakuna lotura bikoitzean bilakatuz eta enamina sortuz. Eliminazio eta adizioa, erreaktibo 3. trantsizio egoera batetik igaroz emango dira.



9.irudia. 10a ziklohexenonaren bitartez egindako erreakzio bidearen 3. etaparen perfil energetikoa.

L-prolina eta ziklohexenonaren arteko erreakzioaren ondorioz deduzitu diren etapa guztiak elkartuz, erreakzio bide osoa (10.irudia) aztertu daiteke produktua, hau da, enamina lortzen den arte.



10.irudia. **10a** ziklohexenonaren bitartez egindako erreakzio bide osoa, erreaktiboetatik, **1a** eta **10a**, produkturaino **11a**. B3LYP-D3/6-31+G** teoria mailan optimizatutako geometriak. Barren balioak Gibbs energiak dira kcal/mol-tan (298 K) adierazita. Lotura-luzerak Å-tan daude. Parentesi artean adierazitako balioak gas egoeran eginda.

Erreakzio osoaren energia (ΔE_{rxn}) aztertuz, gas fasean egiten den prozesuan $\Delta E_{\text{rxn}} = +12.7$ da, eta tolueno disolbatzailearekin egiten den prozesuan, berriz, $\Delta E_{\text{rxn}} = +14.2$. Beraz, datu hauekin ondorioztatu dezakegu, disolbatzailearekin egiten den erreakzioa motelago emango dela energia altuagoa baita. Horrez gain, kasu honetan ere prozesu endoergikoak dira, energia (normalean bero moduan) xurgatzen duten erreakzio kimikoak. Ezaugarri hau, berriz ere, erreakzio bide osoaren energia balio (ΔE_{rxn}) positiboari erreparatuz ondorioztatzen da: $\Delta E_{\text{rxn}} > 0$ (ez berezkoa).

Azetaldehidoaren kasuan bezala, erreakzioa endoergikoa izateak, enamina tranpa energetikoa ez dela eta zikloak aurrera jarrai dezakeela adierazten du.

Diagrama aztertuz azken etapa dagokionez, aktibazio energia altua da, baina baxuagoa azetaldehidoaren kasuan kalkulatuakorekin konparatuz. Honetaz gain,

lehenengo etapak duen aktibazio energia pixkat altuagoa da baita ere. Egoera honek badu zer ikusia ziklohexenorearen kasuan oxazolidinonarik erreakzio koordinatuan ez egonarekin. Izan ere, iminio-karboxilato artekaria **INT3'** ez da oxazolidinona bezain egonkorra. Beraz, bigarren prozesu honetan bi etapa aurkitu ditugu, aktibazio energiak antzekoak direnak (9.irudia).

5. ONDORIOAK

Ikerketa lan honetatik atera diren ondorioak honako hauek dira:

1. Azetaldehidoarekin eta ziklohexenonarekin teorikoki planteatu diren erreakzio bideak konputazionalki baieztatu dira. Bi kasuetan etapaka ematen diren mekanismoak direla ondorioztatu da.
2. Azetaldehidoa erabili den mekanismoan zehar oxazolidinona artekariak parte hartzen duela egiaztatu da, alde batera utziz artekari parasitikoaren eredua.
3. Azetaldehido eta L-prolinaren arteko erreakzioaren kasuan, oxazolidinonatik enaminara doan etapak aktibazio energia nabarmena du, seguruenik enaminen bidezko erreakzio katalitikoek irauten duten denbora luzearekin erlazionatuta dagoena.
4. Ziklohexenonaren mekanismoan oxazolidinona artekaria ez da sortzen beharbada artekari espiranikoak dakarren tentsio esterikoarengatik.
5. Ziklohexenona eta L-prolinaren arteko erreakzio bidearen kasuan, 1. eta 3. etapen aktibazio energiak antzekoak dira.

CONCLUSIONS

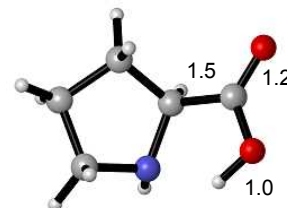
The main conclusions of the research work described here are the following:

1. The reaction pathways corresponding to the condensation reactions between L-proline and acetaldehyde, as well as with cyclohexenone have been computationally analyzed in detail. In both cases it has been concluded that the respective reaction paths are stepwise.
2. In the mechanism associated with acetaldehyde, it has been found that the oxazolidinone intermediate is not a passive local minimum but a key species.
3. In the case of the reaction of acetaldehyde with L-proline, the step from oxazolidinone to enamine has an appreciable activation energy, which is probably related to the long reaction times associated with catalysis via enamines.
4. In the mechanism corresponding to the reaction with cyclohexenone, the corresponding oxazolidinone has not been found along the reaction coordinate, probably because of the strain associated with the spiranic nature of this intermediate.
5. In the case of the reaction between cyclohexenone and L-proline, the first step and the third one show closely related activation energies.

6. ANEXOAK: Informazio gehigarria

Erreakzio mekanismoan zehar aztertutako erreaktibo, artekari, trantsizio egoera eta produktuen koordenatu kartesiarrak, gas egoeran eta disolbatzailearekin eginda (B3LYP-D3/6-31+G** eta B3LYP-D3 (PCM, tolueno)/6-31+G** mailan optimizatuak)

1a (gas)



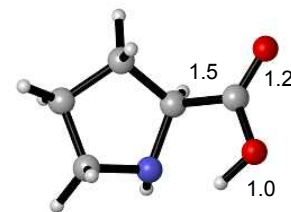
HF=-401.204307

```
Zero-point correction=                0.145138
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=          0.152429
Thermal correction to Enthalpy=        0.153373
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.112470
Sum of electronic and zero-point Energies= -401.059169
Sum of electronic and thermal Energies= -401.051878
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -401.050934
Sum of electronic and thermal Free Energies= -401.091837
```

Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	0.154592	0.231365	0.737831
2	6	0	-0.824398	-0.961244	0.858481
3	6	0	-2.064558	-0.579843	0.028597
4	6	0	-1.659049	0.681039	-0.763168
5	1	0	-0.858173	2.043566	0.608420
6	1	0	0.487786	0.591593	1.744405
7	1	0	-0.368947	-1.893144	0.473528
8	1	0	-1.085390	-1.151172	1.911876
9	1	0	-2.360646	-1.397957	-0.649093
10	1	0	-2.932720	-0.382778	0.679148
11	1	0	-1.287072	0.403103	-1.775217
12	1	0	-2.494491	1.389481	-0.900666
13	7	0	-0.518405	1.320888	-0.033490
14	6	0	1.421098	-0.104438	-0.047851
15	8	0	2.543348	0.293701	0.153187
16	8	0	1.188621	-0.991944	-1.072444
17	1	0	2.506634	1.135764	0.612733

1a (disolbatzailearekin)



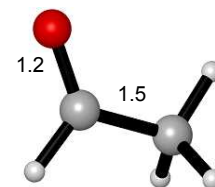
HF=-401.211101

Zero-point correction= 0.145017
 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.152263
 Thermal correction to Enthalpy= 0.153208
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.112601
 Sum of electronic and zero-point Energies= -401.066084
 Sum of electronic and thermal Energies= -401.058838
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -401.057893
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -401.098500

Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	0.120914	-0.228358	0.609591
2	6	0	-0.714816	-1.281650	-0.172033
3	6	0	-2.127582	-0.676612	-0.181711
4	6	0	-1.835293	0.824544	-0.310825
5	1	0	-0.879425	1.384878	1.441896
6	1	0	0.246837	-0.533256	1.653506
7	1	0	-0.336477	-1.379619	-1.195333
8	1	0	-0.657502	-2.266739	0.294595
9	1	0	-2.749447	-1.064204	-0.994310
10	1	0	-2.639429	-0.879515	0.767107
11	1	0	-1.608239	1.079907	-1.353205
12	1	0	-2.650008	1.472107	0.022894
13	7	0	-0.623662	1.054726	0.517298
14	6	0	1.527555	-0.060650	0.021792
15	8	0	1.766107	1.167793	-0.456224
16	8	0	2.345105	-0.958563	-0.018712
17	1	0	0.924965	1.665870	-0.259640

2a (gas)



HF=-153.8471152

Zero-point correction= 0.055392
 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.059298
 Thermal correction to Enthalpy= 0.060242
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.030405
 Sum of electronic and zero-point Energies= -153.791724
 Sum of electronic and thermal Energies= -153.787818
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -153.786873
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -153.816710

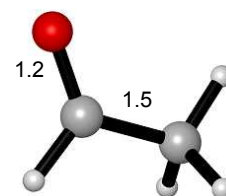
Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	1.155593	-0.138451	-0.000014
2	1	0	1.720153	0.185626	-0.883890
3	1	0	1.155440	-1.239314	-0.000069
4	1	0	1.720117	0.185438	0.884012
5	6	0	-0.238869	0.415116	0.000003
6	1	0	-0.311871	1.514853	0.000024
7	8	0	-1.223023	-0.288324	-0.000001

2a (disolbatzailearekin)

HF=-153.8503037

Zero-point correction= 0.055424
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.059317
Thermal correction to Enthalpy= 0.060261
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.030466
Sum of electronic and zero-point Energies= -153.794880
Sum of electronic and thermal Energies= -153.790987
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -153.790043
Sum of electronic and thermal Free Energies= -153.819838



Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	1.155593	-0.138451	-0.000014
2	1	0	1.720153	0.185626	-0.883890
3	1	0	1.155440	-1.239314	-0.000069
4	1	0	1.720117	0.185438	0.884012
5	6	0	-0.238869	0.415116	0.000003
6	1	0	-0.311871	1.514853	0.000024
7	8	0	-1.223023	-0.288324	-0.000001

H₂O (gas)

HF=-76.4340578

Zero-point correction= 0.021286
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.024122
Thermal correction to Enthalpy= 0.025066
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.003637
Sum of electronic and zero-point Energies= -76.412772
Sum of electronic and thermal Energies= -76.409936
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -76.408992
Sum of electronic and thermal Free Energies= -76.430421

Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	8	0	0.000000	0.000000	0.110812
2	1	0	0.000000	0.783976	-0.443248
3	1	0	0.000000	-0.783976	-0.443248

H₂O (disolbatzailearekin)

HF=- 76.43796

Zero-point correction= 0.021247
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.024083
Thermal correction to Enthalpy= 0.025027
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.003595
Sum of electronic and zero-point Energies= -76.416713
Sum of electronic and thermal Energies= -76.413877
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -76.412933
Sum of electronic and thermal Free Energies= -76.434365

Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	8	0	-0.000000	0.000000	0.110812
2	1	0	-0.000000	0.783976	-0.443248
3	1	0	-0.000000	-0.783976	-0.443248

INT1 (gas)

HF =-555.048789

Zero-point correction= 0.207109
 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.217720
 Thermal correction to Enthalpy= 0.218665
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.170291
 Sum of electronic and zero-point Energies= -554.841680
 Sum of electronic and thermal Energies= -554.831069
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -554.830124
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -554.878498

Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	1.083305	-1.878273	-0.161086
2	6	0	2.445882	-1.163586	-0.108057
3	6	0	2.157707	0.305510	0.257911
4	1	0	0.999184	-2.582780	-1.009487
5	1	0	3.109959	-1.637790	0.636851
6	1	0	2.974875	-1.230540	-1.075756
7	1	0	2.714799	0.624761	1.156663
8	1	0	2.479251	1.005124	-0.545884
9	7	0	0.050710	-0.762597	-0.284593
10	6	0	-1.427347	-1.156376	0.208465
11	6	0	-2.347679	-0.948762	-0.981913
12	1	0	-3.385391	-1.178602	-0.685692
13	1	0	-2.378061	0.113837	-1.296256
14	1	0	-2.116800	-1.567168	-1.851671
15	1	0	-1.381239	-2.208144	0.574472
16	1	0	0.900853	-2.451208	0.774103
17	6	0	0.649891	0.417265	0.484068
18	1	0	0.393009	0.327150	1.570165
19	6	0	-0.010944	1.753483	-0.059695
20	8	0	-1.266354	1.789605	0.130602
21	8	0	0.704736	2.561757	-0.621447
22	8	0	-1.707498	-0.364163	1.271527
23	1	0	-1.823445	0.726211	0.955255
24	1	0	0.006073	-0.475823	-1.294227

INT1 (disolbatzailearekin)

HF=-555.0639466

Zero-point correction= 0.207397
 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.218011
 Thermal correction to Enthalpy= 0.218955
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.170747
 Sum of electronic and zero-point Energies= -554.856549
 Sum of electronic and thermal Energies= -554.845936
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -554.844991
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -554.893199

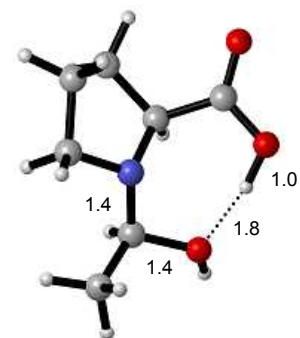
Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-1.503721	-1.561727	0.078877
2	6	0	-2.688301	-0.573148	0.055952
3	6	0	-2.047038	0.828864	-0.169574
4	1	0	-1.555784	-2.325856	0.858331
5	1	0	-3.385635	-0.844918	-0.740381
6	1	0	-3.243596	-0.605728	0.997617
7	1	0	-2.526645	1.386881	-0.976612
8	1	0	-2.092017	1.446133	0.732061
9	7	0	-0.293006	-0.700701	0.298227
10	6	0	1.109794	-1.394676	-0.018342
11	6	0	2.043874	-1.093918	1.149642
12	1	0	2.990588	-1.606053	0.961450
13	1	0	2.241629	-0.021222	1.222994
14	1	0	1.635899	-1.465490	2.097278
15	1	0	0.865080	-2.460732	-0.065164
16	1	0	-1.354040	-2.050452	-0.887247
17	6	0	-0.581470	0.566807	-0.499048
18	1	0	-0.435099	0.288674	-1.544391
19	6	0	0.486175	1.631902	-0.053017
20	8	0	1.598278	1.516476	-0.656699
21	8	0	0.159734	2.372041	0.886095
22	8	0	1.556363	-0.996099	-1.243034
23	1	0	1.750100	0.005664	-1.181829
24	1	0	-0.270323	-0.405969	1.280465

INT2 (gas)

HF=-555.0671053

Zero-point correction= 0.205399
 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.216371
 Thermal correction to Enthalpy= 0.217315
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.168652
 Sum of electronic and zero-point Energies= -554.861706
 Sum of electronic and thermal Energies= -554.850734
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -554.849790
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -554.898453



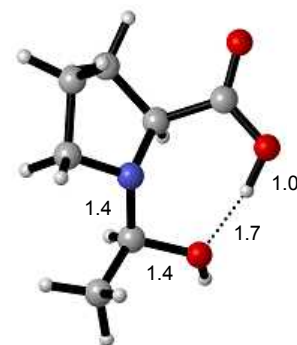
Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-0.797798	-0.125457	0.505243
2	6	0	-2.022865	0.780887	0.400307
3	6	0	-1.564897	2.115803	-0.214140
4	6	0	-0.028635	2.083243	-0.231847
5	1	0	-0.517039	-0.331925	1.563798
6	1	0	-2.808726	0.290956	-0.218088
7	1	0	-2.487357	0.927480	1.392049
8	1	0	-1.973971	2.235810	-1.234927
9	1	0	-1.939349	2.976463	0.368028
10	1	0	0.400386	2.579835	-1.123380
11	1	0	0.387785	2.588059	0.665949
12	6	0	-0.967633	-1.537643	-0.225346
13	8	0	0.147667	-1.958939	-0.649644
14	8	0	-2.088277	-1.994597	-0.320105
15	6	0	1.763660	0.303499	0.406393
16	1	0	1.958481	1.038918	1.224274
17	8	0	1.687681	-0.922959	1.012596
18	6	0	2.775339	0.361201	-0.726896
19	1	0	2.857095	1.341727	-1.202728
20	1	0	3.774899	0.103935	-0.335243
21	1	0	2.577097	-0.392147	-1.507705
22	7	0	0.340740	0.605852	-0.213922
23	1	0	1.432112	-1.584460	0.365526
24	1	0	1.033807	-0.892859	1.714837

INT2 (disolbatzailearekin)

HF=-555.0746928

Zero-point correction= 0.205298
 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.216217
 Thermal correction to Enthalpy= 0.217161
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.168596
 Sum of electronic and zero-point Energies= -554.869395
 Sum of electronic and thermal Energies= -554.858476
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -554.857532
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -554.906097



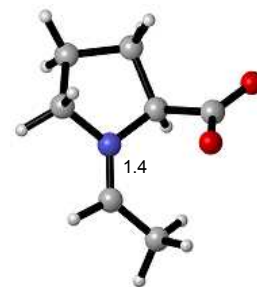
Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-0.707212	0.028355	0.634309
2	6	0	-1.417698	1.380043	0.806206
3	6	0	-0.909247	2.179850	-0.401046
4	6	0	0.561332	1.764909	-0.460034
5	1	0	-0.462157	-0.428636	1.605642
6	1	0	-2.501498	1.263721	0.835897
7	1	0	-1.086269	1.854487	1.737290
8	1	0	-1.432602	1.863746	-1.310202
9	1	0	-1.032038	3.260797	-0.291391
10	1	0	1.019728	1.924221	-1.440073
11	1	0	1.136596	2.343419	0.285008
12	6	0	-1.592643	-1.000855	-0.113772
13	8	0	-0.965273	-2.087708	-0.581972
14	8	0	-2.790613	-0.862493	-0.244139
15	6	0	1.747911	-0.236616	0.411994
16	1	0	1.863774	-0.004140	1.492629
17	8	0	1.594054	-1.671834	0.293965
18	6	0	2.994631	0.198312	-0.348516
19	1	0	3.198701	1.265008	-0.220480
20	1	0	3.856558	-0.359569	0.028272
21	1	0	2.872090	-0.023295	-1.412275
22	7	0	0.536950	0.327024	-0.123129
23	1	0	-0.002740	-2.038604	-0.389323
24	1	0	2.043425	-2.118040	1.023227

INT3 (gas)

HF=-478.5930643

Zero-point correction= 0.176386
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.186380
Thermal correction to Enthalpy= 0.187324
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.139935
Sum of electronic and zero-point Energies= -478.416678
Sum of electronic and thermal Energies= -478.406684
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -478.405740
Sum of electronic and thermal Free Energies= -478.453129

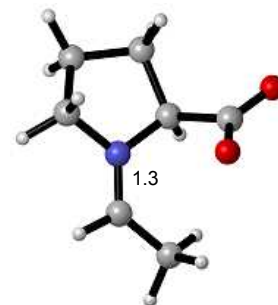


Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	1.634377	1.122471	0.542701
2	6	0	0.214964	-0.498808	-0.679689
3	6	0	1.650138	-1.049990	-0.589971
4	6	0	2.549863	0.125189	-0.176253
5	1	0	1.927354	2.179533	0.360793
6	1	0	-0.106640	-0.352532	-1.748502
7	1	0	1.720817	-1.866683	0.162236
8	1	0	1.976372	-1.490963	-1.552502
9	1	0	3.376266	-0.212850	0.483463
10	1	0	3.042353	0.586141	-1.056372
11	7	0	0.258572	0.839401	0.005950
12	6	0	-0.819161	-1.444893	0.009472
13	8	0	-0.573562	-1.332081	1.407312
14	8	0	-2.094718	-1.166137	-0.305141
15	1	0	1.634750	0.950596	1.648879
16	6	0	-0.757069	1.657113	0.158566
17	1	0	-0.606550	2.616686	0.701487
18	6	0	-2.113548	1.388008	-0.340534
19	1	0	-2.761110	2.287274	-0.345685
20	1	0	-2.163723	0.967750	-1.364054
21	1	0	-2.661024	0.650454	0.305496

INT3 (disolbatzailearekin)

HF=-478.6094974



Zero-point correction= 0.176951
 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.186817
 Thermal correction to Enthalpy= 0.187761
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.141057
 Sum of electronic and zero-point Energies= -478.432546
 Sum of electronic and thermal Energies= -478.422680
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -478.421736
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -478.468441

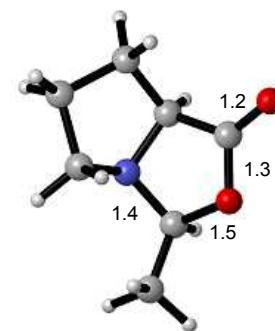
Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	1.202996	-1.299598	-0.823180
2	6	0	0.248502	0.350916	0.622821
3	6	0	1.779350	0.542102	0.629052
4	6	0	2.359450	-0.752723	0.013705
5	1	0	1.227233	-2.375279	-1.008015
6	1	0	-0.203697	0.377562	1.615841
7	1	0	2.019391	1.425195	0.032575
8	1	0	2.164666	0.720930	1.635393
9	1	0	3.250471	-0.575619	-0.593712
10	1	0	2.620298	-1.476161	0.794206
11	7	0	0.021639	-0.947885	0.001524
12	6	0	-0.556101	1.510823	-0.230749
13	8	0	-0.149029	2.638775	0.071912
14	8	0	-1.439389	1.072377	-0.990493
15	1	0	1.098964	-0.765603	-1.774928
16	6	0	-1.108810	-1.569678	-0.075029
17	1	0	-1.132252	-2.427096	-0.744650
18	6	0	-2.342125	-1.217242	0.672181
19	1	0	-2.909783	-2.121303	0.909732
20	1	0	-2.132019	-0.660458	1.587878
21	1	0	-2.946967	-0.563794	0.030851

INT4 (gas)

HF=-478.6221573

Zero-point correction= 0.179443
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.187996
Thermal correction to Enthalpy= 0.188940
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.146028
Sum of electronic and zero-point Energies= -478.442715
Sum of electronic and thermal Energies= -478.434161
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -478.433217
Sum of electronic and thermal Free Energies= -478.476129



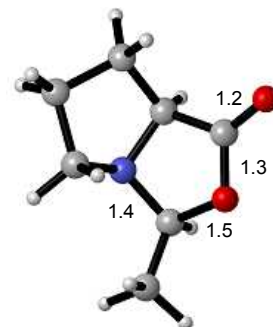
Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	7	0	-0.256292	-0.759909	0.605443
2	6	0	0.207676	-1.548453	-0.564738
3	6	0	1.739162	-1.559098	-0.401631
4	6	0	2.088303	-0.238980	0.340481
5	6	0	0.734473	0.312825	0.780930
6	6	0	0.195078	1.452098	-0.093469
7	8	0	0.831256	2.379652	-0.540511
8	6	0	-1.486558	-0.035388	0.491807
9	6	0	-2.666671	-0.751000	-0.163172
10	8	0	-1.132457	1.231665	-0.280000
11	1	0	-1.751471	0.341251	1.485197
12	1	0	2.043536	-2.420113	0.199796
13	1	0	-2.397695	-1.711708	-0.615056
14	1	0	2.242307	-1.634991	-1.369006
15	1	0	2.589017	0.493937	-0.296903
16	1	0	2.725993	-0.424491	1.206640
17	1	0	-3.052612	-0.099841	-0.941066
18	1	0	0.712565	0.681877	1.814378
19	1	0	-0.222644	-2.553328	-0.528713
20	1	0	-0.080630	-1.088573	-1.524002
21	1	0	-3.473491	-0.947225	0.553481

INT4 (disolbatzailearekin)

HF=-478.6274425

Zero-point correction= 0.179358
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.187914
Thermal correction to Enthalpy= 0.188858
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.145950
Sum of electronic and zero-point Energies= -478.448084
Sum of electronic and thermal Energies= -478.439528
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -478.438584
Sum of electronic and thermal Free Energies= -478.481492



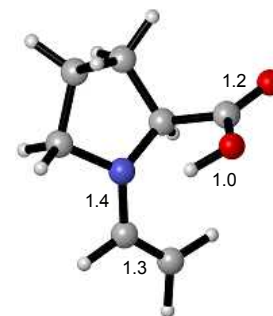
Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	7	0	-0.150904	-0.768385	0.630088
2	6	0	0.368973	-1.544597	-0.519155
3	6	0	1.882284	-1.475663	-0.300338
4	6	0	2.111309	-0.015623	0.158709
5	6	0	0.744878	0.401696	0.743554
6	6	0	0.014822	1.490047	-0.062100
7	8	0	0.464730	2.523521	-0.494426
8	6	0	-1.464454	-0.177002	0.496407
9	6	0	-2.513096	-1.003801	-0.212727
10	8	0	-1.270329	1.092913	-0.240924
11	1	0	-1.813522	0.116884	1.494348
12	1	0	2.170828	-2.174313	0.491752
13	1	0	-2.226750	-1.203428	-1.247885
14	1	0	2.445412	-1.730752	-1.202269
15	1	0	2.369265	0.640626	-0.677561
16	1	0	2.911395	0.066810	0.897540
17	1	0	-3.463516	-0.465197	-0.216811
18	1	0	0.809897	0.744131	1.784269
19	1	0	-0.031929	-2.561130	-0.503138
20	1	0	0.110023	-1.083341	-1.487462
21	1	0	-2.648284	-1.953419	0.313295

3a (gas)

HF=-478.6098826

Zero-point correction= 0.177091
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.187043
Thermal correction to Enthalpy= 0.187987
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.140858
Sum of electronic and zero-point Energies= -478.432792
Sum of electronic and thermal Energies= -478.422839
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -478.421895
Sum of electronic and thermal Free Energies= -478.469025



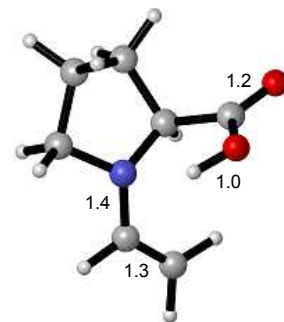
Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	2.186287	0.809786	-0.144879
2	6	0	0.131823	-0.543162	-0.232282
3	6	0	1.293183	-1.473003	0.088740
4	6	0	2.558854	-0.631706	0.171730
5	1	0	2.779690	1.186356	-1.015489
6	1	0	2.421770	1.473413	0.724913
7	1	0	-0.811004	-1.097490	-1.091337
8	1	0	1.112336	-2.006743	1.055265
9	1	0	1.397124	-2.255240	-0.704793
10	1	0	3.009846	-0.702847	1.193365
11	1	0	3.325051	-1.006290	-0.552600
12	7	0	0.697254	0.851868	-0.456429
13	6	0	-1.315226	-0.738663	0.125962
14	8	0	-1.745526	-1.851733	0.299492
15	8	0	-2.317623	0.067983	-0.498075
16	1	0	-3.056867	0.182850	0.103526
17	6	0	-0.096637	2.022817	0.078330
18	1	0	0.409703	2.337882	0.966730
19	6	0	-1.325741	1.600841	0.391817
20	1	0	-1.513312	1.787499	1.428579
21	1	0	-2.045182	2.126069	-0.201007

3a (disolbatzailearekin)

HF=-478.6145754

Zero-point correction= 0.176977
 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.186879
 Thermal correction to Enthalpy= 0.187823
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.141012
 Sum of electronic and zero-point Energies= -478.437599
 Sum of electronic and thermal Energies= -478.427696
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -478.426752
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -478.473563



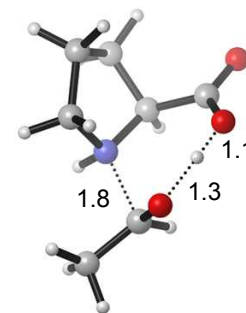
Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	2.005109	0.341149	0.380346
2	6	0	-0.099910	-0.247146	-0.687177
3	6	0	0.929490	-1.377682	-0.930123
4	6	0	1.929605	-1.185801	0.223784
5	1	0	2.811146	0.770735	-0.234310
6	1	0	2.174320	0.640328	1.421262
7	1	0	-0.568881	0.089539	-1.619014
8	1	0	0.473029	-2.371080	-0.951277
9	1	0	1.411668	-1.205590	-1.898404
10	1	0	1.528213	-1.631078	1.138676
11	1	0	2.904732	-1.635058	0.016800
12	7	0	0.696169	0.799205	-0.091262
13	6	0	-1.204406	-0.740206	0.256939
14	8	0	-1.096284	-0.868256	1.456222
15	8	0	-2.326282	-1.083626	-0.425589
16	1	0	-2.967270	-1.427420	0.220248
17	6	0	0.227875	2.078455	0.086982
18	1	0	0.957422	2.742195	0.546113
19	6	0	-0.991503	2.551607	-0.246320
20	1	0	-1.230132	3.591208	-0.060885
21	1	0	-1.764470	1.934577	-0.692030

TS1 (gas)

HF=-555.0463666

Zero-point correction= 0.203123
 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.213384
 Thermal correction to Enthalpy= 0.214328
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.166806
 Sum of electronic and zero-point Energies= -554.843243
 Sum of electronic and thermal Energies= -554.832983
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -554.832039
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -554.879561



	E (Thermal) KCal/Mol	CV Cal/Mol-Kelvin	S Cal/Mol-Kelvin
Total	133.900	38.800	100.018

Frequencies -- -194.3150 44.5558
 84.1382

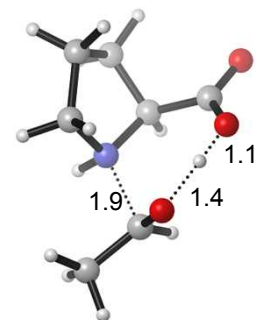
Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-0.409368	1.518893	0.732194
2	7	0	-0.538577	0.648306	-0.487608
3	6	0	0.847313	0.154861	-0.828761
4	6	0	1.715723	1.374343	-0.468904
5	6	0	1.095380	1.861442	0.855607
6	6	0	-1.817212	-0.609326	-0.291087
7	6	0	-3.113046	0.137536	-0.590170
8	6	0	1.391726	-1.121664	-0.110090
9	8	0	2.541699	-1.410850	-0.400297
10	8	0	0.664287	-1.803968	0.735832
11	8	0	-1.676441	-1.106928	0.888700
12	1	0	0.869905	-0.078337	-1.896441
13	1	0	1.616739	2.139890	-1.248727
14	1	0	2.768057	1.099428	-0.390473
15	1	0	1.257558	2.929247	1.023764
16	1	0	1.536663	1.324280	1.700400
17	1	0	-1.042890	2.398442	0.601621
18	1	0	-0.787229	0.935886	1.576149
19	1	0	-0.841101	1.222773	-1.274188
20	1	0	-0.373345	-1.537314	0.861842
21	1	0	-1.485597	-1.231521	-1.146982
22	1	0	-3.276787	0.882385	0.160355
23	1	0	-3.040947	0.607089	-1.548930
24	1	0	-3.930452	-0.552931	-0.591747

TS1 (disolbatzailearekin)

HF=-555.0575598

Zero-point correction= 0.203395
 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.213788
 Thermal correction to Enthalpy= 0.214732
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.166930
 Sum of electronic and zero-point Energies= -554.854165
 Sum of electronic and thermal Energies= -554.843772
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -554.842827
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -554.890630



Frequencies -- -1456.4967 -55.3029
 64.9957

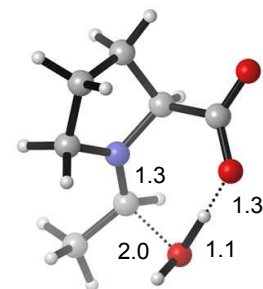
Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-0.336368	1.499669	0.748437
2	7	0	-0.489556	0.675162	-0.490950
3	6	0	0.870081	0.148894	-0.835575
4	6	0	1.782499	1.336729	-0.468428
5	6	0	1.171154	1.847822	0.852816
6	6	0	-1.897642	-0.600783	-0.300654
7	6	0	-3.127051	0.239080	-0.575457
8	6	0	1.362149	-1.138792	-0.117182
9	8	0	2.504838	-1.486530	-0.380560
10	8	0	0.604749	-1.802426	0.725329
11	8	0	-1.752900	-1.101096	0.867062
12	1	0	0.892373	-0.085970	-1.902613
13	1	0	1.709255	2.099949	-1.251503
14	1	0	2.825974	1.031882	-0.383036
15	1	0	1.333008	2.919277	0.992891
16	1	0	1.620413	1.331028	1.705944
17	1	0	-0.981841	2.376328	0.672527
18	1	0	-0.684156	0.887642	1.584944
19	1	0	-0.773057	1.275654	-1.264010
20	1	0	-0.414997	-1.522790	0.833922
21	1	0	-1.553851	-1.193102	-1.167504
22	1	0	-3.272391	0.973934	0.220778
23	1	0	-3.084963	0.738395	-1.548680
24	1	0	-3.991305	-0.433676	-0.575401

TS2 (gas)

HF=-555.0447655

Zero-point correction= 0.200608
 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.211337
 Thermal correction to Enthalpy= 0.212281
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.164017
 Sum of electronic and zero-point Energies= -554.844157
 Sum of electronic and thermal Energies= -554.833429
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -554.832485
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -554.880749



Frequencies -- -458.4902 46.4997
 65.7929

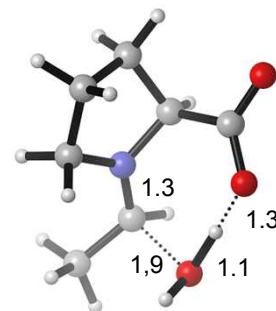
Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	0.787338	2.125243	0.792341
2	6	0	-0.653769	1.628544	0.591775
3	7	0	-0.553536	0.494281	-0.380158
4	6	0	0.861630	0.210650	-0.755371
5	6	0	1.630512	1.469252	-0.314335
6	6	0	-1.591720	-0.267729	-0.748375
7	6	0	-2.998006	0.158229	-0.505132
8	1	0	-3.193825	1.200479	-0.792588
9	6	0	1.516851	-1.062485	-0.084921
10	8	0	0.813314	-1.834442	0.650681
11	8	0	2.693669	-1.230761	-0.359914
12	8	0	-1.580287	-1.536681	0.797235
13	1	0	0.934510	0.055913	-1.859259
14	1	0	1.780646	2.156564	-1.165247
15	1	0	2.647543	1.202811	0.044486
16	1	0	0.848871	3.225485	0.748817
17	1	0	1.165838	1.828965	1.790448
18	1	0	-1.312351	2.420132	0.178592
19	1	0	-1.103654	1.266440	1.544083
20	1	0	-0.405320	-1.626959	0.945409
21	1	0	-1.414405	-1.092627	-1.459483
22	1	0	-3.253300	0.054250	0.571821
23	1	0	-1.831708	-2.430053	0.596608
24	1	0	-3.718670	-0.476509	-1.042489

TS2 (disolbatzailearekin)

HF=-555.0578657

Zero-point correction= 0.200433
 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.211108
 Thermal correction to Enthalpy= 0.212053
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.163892
 Sum of electronic and zero-point Energies= -554.857433
 Sum of electronic and thermal Energies= -554.846757
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -554.845813
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -554.893974



Frequencies -- -619.0365 43.1192
 68.9060

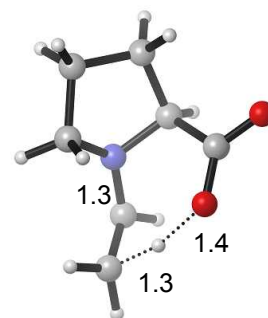
Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	1.123868	1.859795	0.822586
2	6	0	-0.386695	1.555538	0.769869
3	7	0	-0.514780	0.551177	-0.311478
4	6	0	0.821111	0.137335	-0.806157
5	6	0	1.647813	1.401531	-0.550823
6	6	0	-1.642054	-0.044342	-0.644597
7	6	0	-2.971109	0.554443	-0.293733
8	1	0	-3.128088	1.459624	-0.893813
9	6	0	1.426858	-1.110622	-0.062426
10	8	0	0.616950	-1.891004	0.562737
11	8	0	2.646167	-1.239305	-0.157775
12	8	0	-1.791024	-1.740195	0.360218
13	1	0	0.743277	-0.118393	-1.867737
14	1	0	1.437671	2.155084	-1.319306
15	1	0	2.713013	1.171701	-0.551176
16	1	0	1.318193	2.914791	1.030687
17	1	0	1.598372	1.265819	1.609624
18	1	0	-0.979072	2.438553	0.507145
19	1	0	-0.768519	1.148391	1.712140
20	1	0	-0.669022	-1.840795	0.476456
21	1	0	-1.591512	-0.652770	-1.541947
22	1	0	-3.027895	0.833839	0.761022
23	1	0	-2.172968	-1.633818	1.243005
24	1	0	-3.765478	-0.158309	-0.515504

TS3 (gas)

HF=- 478.5591232

Zero-point correction= 0.172776
 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.181574
 Thermal correction to Enthalpy= 0.182518
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.138290
 Sum of electronic and zero-point Energies= -478.386347
 Sum of electronic and thermal Energies= -478.377549
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -478.376605
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -478.420833



Frequencies -- -1403.9999 38.5284
 73.3763

Standard orientation:

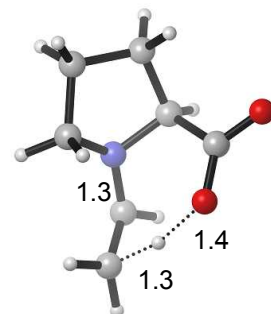
Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	7	0	-0.379759	-0.801095	0.524214
2	6	0	0.035593	-1.589201	-0.650677
3	6	0	1.548561	-1.739434	-0.427892
4	6	0	1.976855	-0.446615	0.322206
5	6	0	0.661674	0.234879	0.757648
6	6	0	0.303203	1.517563	-0.106649
7	8	0	1.191011	2.355897	-0.208715
8	6	0	-1.633929	-0.482442	0.801731
9	6	0	-2.685000	-0.442957	-0.143718
10	8	0	-0.894201	1.568611	-0.602452
11	1	0	-1.758646	0.104541	1.712710
12	1	0	1.743870	-2.623186	0.187290
13	1	0	-2.634485	-1.047092	-1.025403
14	1	0	2.078541	-1.870567	-1.374467
15	1	0	2.538717	0.242690	-0.310465
16	1	0	2.604268	-0.686004	1.184497
17	1	0	-1.971020	0.616065	-0.456875
18	1	0	0.660131	0.537832	1.809411
19	1	0	-0.509362	-2.535905	-0.675808
20	1	0	-0.179197	-1.028583	-1.569615
21	1	0	-3.530724	0.191051	0.022670

TS3 (disolbatzailearekin)

HF=-478.5696543

Zero-point correction= 0.172812
 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.181551
 Thermal correction to Enthalpy= 0.182495
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.138578
 Sum of electronic and zero-point Energies= -478.396842
 Sum of electronic and thermal Energies= -478.388103
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -478.387159
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -478.431076

Frequencies -- -1448.1643 43.7725
 87.5786



Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	7	0	-0.387728	-0.793452	0.524118
2	6	0	0.018740	-1.587660	-0.649771
3	6	0	1.529719	-1.755625	-0.426154
4	6	0	1.973019	-0.467206	0.322795
5	6	0	0.665839	0.230318	0.756944
6	6	0	0.323008	1.516270	-0.108841
7	8	0	1.220759	2.343890	-0.211380
8	6	0	-1.638144	-0.459631	0.800745
9	6	0	-2.688261	-0.408646	-0.145213
10	8	0	-0.873489	1.581025	-0.605231
11	1	0	-1.756274	0.129739	1.711060
12	1	0	1.714247	-2.640995	0.190030
13	1	0	-2.644545	-1.014256	-1.026250
14	1	0	2.058515	-1.894031	-1.372357
15	1	0	2.543306	0.214716	-0.310338
16	1	0	2.597169	-0.713135	1.185614
17	1	0	-2.094589	0.449319	-0.401699
18	1	0	0.667439	0.534363	1.808392
19	1	0	-0.537413	-2.527848	-0.674164
20	1	0	-0.188974	-1.025486	-1.569385
21	1	0	-3.526465	0.235538	0.020139

10a (gas)

HF=-308.7009028

Zero-point correction= 0.127267
 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.133358
 Thermal correction to Enthalpy= 0.134302
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.097357
 Sum of electronic and zero-point Energies= -308.573636
 Sum of electronic and thermal Energies= -308.567545
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -308.566601
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -308.603546



Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	-0.911890	-2.102855	-0.149731
2	6	0	-0.351822	-1.238921	0.262549
3	1	0	-0.306615	-1.417052	1.357238
4	6	0	1.054550	-1.171181	-0.334289
5	1	0	0.987579	-1.169607	-1.441402
6	1	0	1.623872	-2.080858	-0.063927
7	6	0	1.808204	0.082042	0.136027
8	1	0	2.114726	-0.034381	1.199148
9	1	0	2.752639	0.187762	-0.435381
10	6	0	0.976517	1.322115	0.010579
11	1	0	1.534540	2.260244	-0.027875
12	6	0	-0.359819	1.300034	-0.036446
13	1	0	-0.964137	2.203480	-0.126982
14	6	0	-1.138234	0.037425	0.023766
15	8	0	-2.345886	0.020523	-0.085525

10a (disolbatzailearekin)

HF=-308.7049679

Zero-point correction= 0.127222
 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.133311
 Thermal correction to Enthalpy= 0.134255
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.097313
 Sum of electronic and zero-point Energies= -308.577746
 Sum of electronic and thermal Energies= -308.571657
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -308.570713
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -308.607655



Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	-0.911890	-2.102855	-0.149731
2	6	0	-0.351822	-1.238921	0.262549
3	1	0	-0.306615	-1.417052	1.357238
4	6	0	1.054550	-1.171181	-0.334289
5	1	0	0.987579	-1.169607	-1.441402
6	1	0	1.623872	-2.080858	-0.063927
7	6	0	1.808204	0.082042	0.136027
8	1	0	2.114726	-0.034381	1.199148
9	1	0	2.752639	0.187762	-0.435381
10	6	0	0.976517	1.322115	0.010579
11	1	0	1.534540	2.260244	-0.027875
12	6	0	-0.359819	1.300034	-0.036446
13	1	0	-0.964137	2.203480	-0.126982
14	6	0	-1.138234	0.037425	0.023766
15	8	0	-2.345886	0.020523	-0.085525

INT1' (gas)

HF=-709.8895555

Zero-point correction= 0.276405
 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.289949
 Thermal correction to Enthalpy= 0.290893
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.235684
 Sum of electronic and zero-point Energies= -709.613150
 Sum of electronic and thermal Energies= -709.599607
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -709.598662
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -709.653872

Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-0.344937	1.995114	-0.337215
2	6	0	-1.733093	2.518611	0.061171
3	6	0	-2.512870	1.308474	0.599448
4	1	0	0.021479	2.446860	-1.278979
5	1	0	-1.653168	3.316986	0.820243
6	1	0	-2.256462	2.970041	-0.801721
7	1	0	-2.845657	1.458702	1.641555
8	1	0	-3.450548	1.130803	0.024222
9	7	0	-0.491156	0.485104	-0.491595
10	1	0	0.402501	2.206774	0.458371
11	6	0	-1.589118	0.089665	0.495023
12	1	0	-1.133692	-0.143287	1.489625
13	6	0	-2.370611	-1.222944	0.047453
14	8	0	-1.639531	-2.238259	-0.142583
15	8	0	-3.584452	-1.140128	-0.013904
16	1	0	-0.857072	0.269805	-1.457986
17	6	0	0.920244	-0.359403	-0.354623
18	6	0	1.268424	-0.545317	1.096215
19	6	0	2.018431	0.343657	-1.182253
20	6	0	2.523861	-0.442027	1.542773
21	1	0	0.448834	-0.853188	1.751990
22	6	0	3.218890	0.321191	-0.603185
23	1	0	1.818058	0.185097	-2.262516
24	6	0	3.666777	-0.073086	0.645554
25	1	0	2.766403	-0.623858	2.593048
26	1	0	3.325577	-0.772185	-0.777136
27	1	0	3.957975	0.979635	0.848286
28	8	0	0.534077	-1.500544	-1.043052
29	1	0	-0.277860	-2.108096	-0.518508
30	1	0	4.552924	-0.683166	0.921582
31	1	0	3.693270	0.819449	-1.468541
32	1	0	2.048784	1.431733	-1.008232

INT1' (disolbatzailearekin)

HF=-709.868172

Zero-point correction= 0.276151
 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.289840
 Thermal correction to Enthalpy= 0.290784
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.235078
 Sum of electronic and zero-point Energies= -709.592021
 Sum of electronic and thermal Energies= -709.578332
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -709.577388
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -709.633094

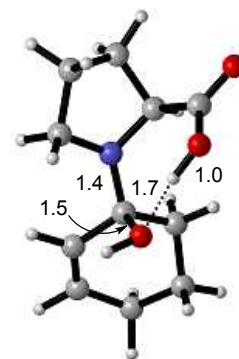
Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-0.530993	2.100976	0.007718
2	6	0	-2.019045	2.450181	0.245290
3	6	0	-2.763642	1.094356	0.204796
4	1	0	-0.048366	2.703980	-0.761539
5	1	0	-2.133012	2.942380	1.214799
6	1	0	-2.390224	3.141221	-0.516094
7	1	0	-3.532274	0.985947	0.969539
8	1	0	-3.248390	0.937263	-0.765706
9	7	0	-0.516030	0.650660	-0.404528
10	1	0	0.054999	2.164997	0.926934
11	6	0	-1.670742	0.041761	0.402117
12	1	0	-1.335355	0.045637	1.442448
13	6	0	-2.121166	-1.403685	0.023931
14	8	0	-1.492992	-1.995770	-0.909662
15	8	0	-3.080040	-1.789001	0.701111
16	1	0	-0.790219	0.577029	-1.391306
17	6	0	0.892713	-0.124282	-0.433853
18	6	0	1.136104	-0.760508	0.917062
19	6	0	2.004488	0.864986	-0.808021
20	6	0	2.342805	-0.754001	1.497701
21	1	0	0.332280	-1.345256	1.350892
22	6	0	3.368471	0.196790	-0.591453
23	1	0	1.864707	1.158576	-1.853348
24	6	0	3.565709	-0.105655	0.900973
25	1	0	2.467640	-1.279957	2.442471
26	1	0	3.405396	-0.732812	-1.168829
27	1	0	3.794508	0.819889	1.452787
28	8	0	0.758462	-1.034201	-1.458115
29	1	0	-0.101952	-1.576320	-1.282096
30	1	0	4.431556	-0.761924	1.050464
31	1	0	4.166062	0.849378	-0.961647
32	1	0	1.963209	1.761626	-0.182320

INT2' (gas)

HF=-709.9082244

Zero-point correction= 0.275490
 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.289293
 Thermal correction to Enthalpy= 0.290237
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.235269
 Sum of electronic and zero-point Energies= -709.632734
 Sum of electronic and thermal Energies= -709.618932
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -709.617987
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -709.672955



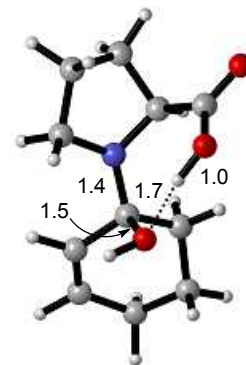
Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	2.451246	1.862092	0.146473
2	6	0	0.938562	1.924529	0.419818
3	7	0	0.399157	0.699310	-0.203167
4	6	0	1.473163	-0.103624	-0.800143
5	6	0	2.552963	0.957453	-1.089911
6	6	0	-0.860388	0.166975	0.171169
7	6	0	-1.900519	1.239334	0.377816
8	6	0	2.095292	-1.245349	0.056267
9	8	0	1.547850	-1.568189	1.226045
10	8	0	3.087687	-1.814625	-0.354193
11	8	0	-0.781308	-0.604603	1.505168
12	1	0	1.141554	-0.574815	-1.730828
13	1	0	2.288644	1.510175	-1.998596
14	1	0	3.534396	0.502325	-1.228351
15	1	0	2.888623	2.853088	-0.002114
16	1	0	2.967809	1.389332	0.989135
17	1	0	0.491005	2.812662	-0.046340
18	1	0	0.723311	1.963196	1.495655
19	1	0	0.648113	-1.160052	1.391151
20	1	0	-1.574302	2.167912	0.836797
21	1	0	-0.877963	-0.023039	2.272354
22	6	0	-1.329383	-0.934675	-0.792013
23	1	0	-1.258084	-0.565786	-1.822968
24	1	0	-0.652950	-1.789975	-0.701312
25	6	0	-2.761177	-1.361106	-0.466437
26	1	0	-3.068655	-2.179341	-1.125122
27	1	0	-2.770418	-1.740215	0.559924
28	6	0	-3.733241	-0.179303	-0.583429
29	1	0	-3.941355	0.044275	-1.641638
30	1	0	-4.701480	-0.434606	-0.136624
31	6	0	-3.189113	1.066540	0.063778
32	1	0	-3.890609	1.871821	0.274552

INT2' (disolbatzailearekin)

HF=-709.9154315

Zero-point correction= 0.275306
 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.289047
 Thermal correction to Enthalpy= 0.289991
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.235159
 Sum of electronic and zero-point Energies= -709.640125
 Sum of electronic and thermal Energies= -709.626385
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -709.625441
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -709.680272



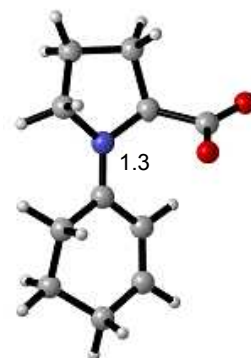
Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	2.457921	1.845866	0.093045
2	6	0	0.961327	1.877951	0.461145
3	7	0	0.385862	0.696067	-0.212677
4	6	0	1.441848	-0.120333	-0.815534
5	6	0	2.506575	0.942751	-1.149171
6	6	0	-0.872672	0.169600	0.222488
7	6	0	-1.929312	1.254108	0.270938
8	6	0	2.105761	-1.243446	0.029367
9	8	0	1.682181	-1.463446	1.280178
10	8	0	3.019240	-1.885997	-0.446402
11	8	0	-0.747712	-0.404570	1.602447
12	1	0	1.086687	-0.612305	-1.725168
13	1	0	2.190519	1.492721	-2.042014
14	1	0	3.483960	0.495872	-1.335413
15	1	0	2.862409	2.845914	-0.084183
16	1	0	3.038109	1.390405	0.903026
17	1	0	0.482873	2.793417	0.092267
18	1	0	0.818158	1.840223	1.550446
19	1	0	0.842814	-0.986104	1.499452
20	1	0	-1.616397	2.231771	0.626440
21	1	0	-1.013419	0.258002	2.253827
22	6	0	-1.328340	-1.014575	-0.642800
23	1	0	-1.240118	-0.721947	-1.695433
24	1	0	-0.658408	-1.862314	-0.471028
25	6	0	-2.773870	-1.410266	-0.326972
26	1	0	-3.054218	-2.292006	-0.912582
27	1	0	-2.837263	-1.687877	0.730670
28	6	0	-3.735233	-0.249628	-0.615931
29	1	0	-3.906625	-0.155661	-1.699863
30	1	0	-4.721727	-0.443885	-0.176315
31	6	0	-3.199928	1.060311	-0.102680
32	1	0	-3.892518	1.899373	-0.058548

INT3' (gas)

HF=-633.446546

Zero-point correction= 0.247463
 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.260138
 Thermal correction to Enthalpy= 0.261082
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.207221
 Sum of electronic and zero-point Energies= -
 633.199083
 Sum of electronic and thermal Energies= -633.186408
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -633.185464
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -633.239325



Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	7	0	0.582152	-0.716479	0.377987
2	6	0	1.290270	-1.723219	-0.434583
3	6	0	2.708610	-1.690266	0.149924
4	6	0	2.919468	-0.221707	0.591968
5	6	0	1.510654	0.391720	0.642898
6	6	0	1.248825	1.508841	-0.520040
7	8	0	2.162023	2.341324	-0.589416
8	6	0	-0.717349	-0.484060	0.303915
9	6	0	-1.556214	-1.113812	-0.777858
10	8	0	0.171270	1.364418	-1.144127
11	1	0	2.762717	-2.362001	1.013323
12	1	0	-1.306100	-2.167677	-0.922453
13	1	0	3.449424	-2.025470	-0.580135
14	1	0	3.514897	0.351497	-0.121857
15	1	0	3.426960	-0.164049	1.558254
16	1	0	-1.221972	-0.578900	-1.678088
17	1	0	1.288108	0.899969	1.581930
18	1	0	0.802540	-2.695372	-0.333594
19	1	0	1.267943	-1.416302	-1.487867
20	6	0	-1.341495	0.379568	1.284892
21	1	0	-0.762309	0.659319	2.158260
22	6	0	-2.610585	0.809579	1.138405
23	1	0	-3.047619	1.438649	1.910149
24	6	0	-3.419410	0.478076	-0.078892
25	1	0	-4.490405	0.556704	0.133860
26	1	0	-3.191229	1.227380	-0.851616
27	6	0	-3.068764	-0.929724	-0.589677
28	1	0	-3.450369	-1.670663	0.123039
29	1	0	-3.568058	-1.113644	-1.546469

INT3' (disolbatzailearekin)

HF=-633.4638918

Zero-point correction= 0.247827
 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.260499
 Thermal correction to Enthalpy= 0.261443
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.207615
 Sum of electronic and zero-point Energies= -633.216065
 Sum of electronic and thermal Energies= -633.203393
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -633.202448
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -633.256277



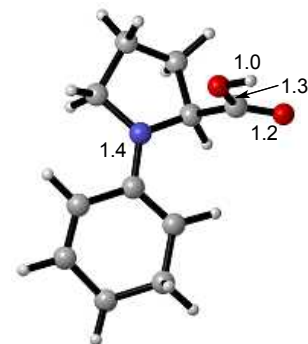
Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	7	0	0.496897	0.678964	-0.240483
2	6	0	1.094469	1.853268	0.433580
3	6	0	2.447834	1.989508	-0.263273
4	6	0	2.879269	0.531463	-0.502594
5	6	0	1.563518	-0.269944	-0.597472
6	6	0	1.540319	-1.528397	0.427659
7	8	0	2.512132	-2.276132	0.239645
8	6	0	-0.768299	0.333981	-0.158684
9	6	0	-1.738742	1.137848	0.667790
10	8	0	0.574648	-1.555356	1.221657
11	1	0	2.314480	2.520024	-1.213072
12	1	0	-1.437719	2.184583	0.739172
13	1	0	3.160119	2.555847	0.342636
14	1	0	3.467879	0.144268	0.332751
15	1	0	3.489416	0.419826	-1.401053
16	1	0	-1.662761	0.717932	1.682962
17	1	0	1.393895	-0.674906	-1.596437
18	1	0	0.458098	2.731832	0.323433
19	1	0	1.201429	1.617718	1.500331
20	6	0	-1.271528	-0.846546	-0.835813
21	1	0	-0.576263	-1.477000	-1.372726
22	6	0	-2.569465	-1.207666	-0.758188
23	1	0	-2.877045	-2.133726	-1.237702
24	6	0	-3.606885	-0.428643	-0.006530
25	1	0	-4.575442	-0.499237	-0.514752
26	1	0	-3.746497	-0.899131	0.979904
27	6	0	-3.182578	1.034032	0.158478
28	1	0	-3.258224	1.541089	-0.811782
29	1	0	-3.851348	1.556614	0.849586

11a (gas)

HF=-633.4503918

Zero-point correction= 0.246694
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.259691
Thermal correction to Enthalpy= 0.260635
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.205689
Sum of electronic and zero-point Energies= -633.203698
Sum of electronic and thermal Energies= -633.190701
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -633.189756
Sum of electronic and thermal Free Energies= -633.244703



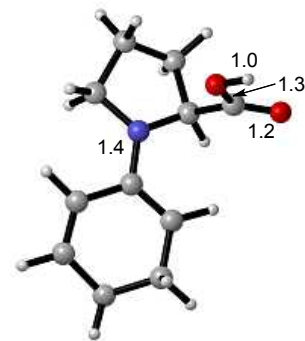
Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-1.051927	-1.871851	0.460313
2	6	0	-1.505031	0.153603	-0.796901
3	6	0	-2.858794	-0.560412	-0.585927
4	6	0	-2.578666	-1.654368	0.461380
5	1	0	-0.777777	-2.885348	0.099169
6	1	0	-0.630526	-1.756870	1.478658
7	1	0	-1.368215	0.516827	-1.848874
8	1	0	-3.656111	0.128033	-0.262519
9	1	0	-3.195330	-1.007445	-1.539973
10	1	0	-2.924677	-1.335340	1.461095

11a (disolbatzailearekin)

HF=-633.4274649

Zero-point correction= 0.246516
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.259503
Thermal correction to Enthalpy= 0.260448
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.205614
Sum of electronic and zero-point Energies= -633.208195
Sum of electronic and thermal Energies= -633.195208
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -633.194264
Sum of electronic and thermal Free Energies= -633.249097



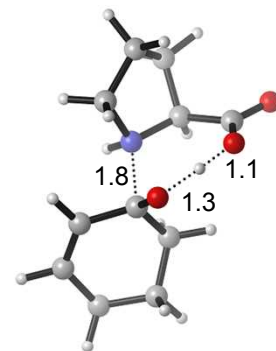
Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-3.760791	-0.280176	-0.393734
2	6	0	-3.283575	0.930909	0.368558
3	6	0	-1.968643	1.149849	0.552454
4	6	0	-0.955505	0.207592	0.032393
5	6	0	-1.356678	-1.041582	-0.340595
6	6	0	-2.801348	-1.459188	-0.178468
7	7	0	0.368772	0.638008	-0.002616
8	6	0	0.782593	2.040062	0.134180
9	6	0	2.306884	1.968320	-0.001374
10	6	0	2.511650	0.828818	-1.009750

TS1' (gas)

HF=-709.8899238

Zero-point correction= 0.272127
 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.285282
 Thermal correction to Enthalpy= 0.286226
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.232313
 Sum of electronic and zero-point Energies= -709.617797
 Sum of electronic and thermal Energies= -709.604642
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -709.603697
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -709.657611

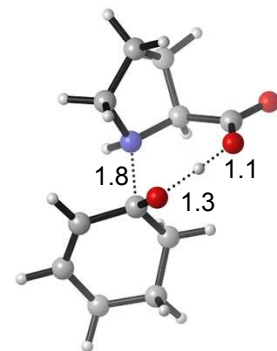


Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	1.099170	1.886485	0.378301
2	7	0	0.438671	0.786863	-0.415712
3	6	0	1.526887	-0.149530	-0.883489
4	6	0	2.718502	0.809911	-1.070670
5	6	0	2.617337	1.703760	0.175527
6	6	0	-1.007938	0.099268	0.476941
7	6	0	-1.973344	1.249620	0.387781
8	6	0	1.941247	-1.313406	0.058837
9	8	0	2.791444	-2.071608	-0.397129
10	8	0	1.443012	-1.423307	1.258610
11	8	0	-0.569716	-0.152647	1.680452
12	1	0	1.208944	-0.611659	-1.819208
13	1	0	2.574147	1.396863	-1.985706
14	1	0	3.660524	0.266465	-1.153925
15	1	0	3.132974	2.660026	0.060051
16	1	0	3.052534	1.190401	1.038359
17	1	0	0.736976	2.845016	0.002620
18	1	0	0.791440	1.770228	1.419386
19	1	0	0.022004	1.191017	-1.253712
20	1	0	0.509000	-0.848342	1.508921
21	1	0	-1.663390	2.176616	0.862694
22	6	0	-3.194911	1.123880	-0.149390
23	1	0	-3.861765	1.984596	-0.151942
24	6	0	-3.726194	-0.167671	-0.717305
25	1	0	-4.778278	-0.285592	-0.431347
26	1	0	-3.720331	-0.109258	-1.817182
27	6	0	-2.897645	-1.372363	-0.248168
28	1	0	-3.106571	-1.572922	0.809278
29	1	0	-3.172650	-2.271064	-0.809787
30	6	0	-1.397832	-1.086222	-0.421219
31	1	0	-0.796359	-1.956649	-0.149255
32	1	0	-1.209499	-0.855664	-1.477588

TS1' (disolbatzailearekin)

Zero-point correction= 0.272351
 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.285487
 Thermal correction to Enthalpy= 0.286431
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.232452
 Sum of electronic and zero-point Energies= -709.628879
 Sum of electronic and thermal Energies= -709.615743
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -709.614799
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -709.668778



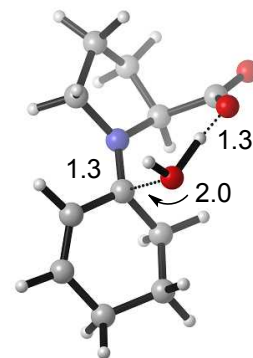
Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	1.099170	1.886485	0.378301
2	7	0	0.438671	0.786863	-0.415712
3	6	0	1.526887	-0.149530	-0.883489
4	6	0	2.718502	0.809911	-1.070670
5	6	0	2.617337	1.703760	0.175527
6	6	0	-1.007938	0.099268	0.476941
7	6	0	-1.973344	1.249620	0.387781
8	6	0	1.941247	-1.313406	0.058837
9	8	0	2.791444	-2.071608	-0.397129
10	8	0	1.443012	-1.423307	1.258610
11	8	0	-0.569716	-0.152647	1.680452
12	1	0	1.208944	-0.611659	-1.819208
13	1	0	2.574147	1.396863	-1.985706
14	1	0	3.660524	0.266465	-1.153925
15	1	0	3.132974	2.660026	0.060051
16	1	0	3.052534	1.190401	1.038359
17	1	0	0.736976	2.845016	0.002620
18	1	0	0.791440	1.770228	1.419386
19	1	0	0.022004	1.191017	-1.253712
20	1	0	0.509000	-0.848342	1.508921
21	1	0	-1.663390	2.176616	0.862694
22	6	0	-3.194911	1.123880	-0.149390
23	1	0	-3.861765	1.984596	-0.151942
24	6	0	-3.726194	-0.167671	-0.717305
25	1	0	-4.778278	-0.285592	-0.431347
26	1	0	-3.720331	-0.109258	-1.817182
27	6	0	-2.897645	-1.372363	-0.248168
28	1	0	-3.106571	-1.572922	0.809278
29	1	0	-3.172650	-2.271064	-0.809787
30	6	0	-1.397832	-1.086222	-0.421219
31	1	0	-0.796359	-1.956649	-0.149255
32	1	0	-1.209499	-0.855664	-1.477588

TS2' (gas)

HF=-709.8932166

Zero-point correction= 0.270201
 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.283793
 Thermal correction to Enthalpy= 0.284737
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.230261
 Sum of electronic and zero-point Energies= -709.623015
 Sum of electronic and thermal Energies= -709.609423
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -709.608479
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -709.662955



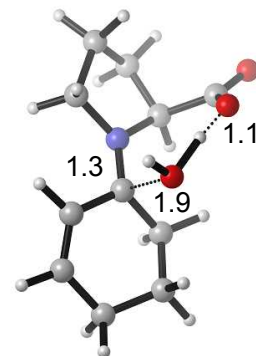
Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	2.461581	1.834656	0.196962
2	6	0	0.949620	1.910212	0.460668
3	7	0	0.398498	0.696413	-0.193318
4	6	0	1.486858	-0.097221	-0.818804
5	6	0	2.559577	0.971278	-1.068795
6	6	0	-0.835526	0.270663	-0.013644
7	6	0	-1.867906	1.251793	0.386502
8	6	0	2.061042	-1.263643	0.064107
9	8	0	1.481810	-1.534278	1.181210
10	8	0	3.052537	-1.820472	-0.405940
11	8	0	-0.765383	-0.777260	1.661079
12	1	0	1.133818	-0.539420	-1.752527
13	1	0	2.306742	1.560111	-1.958963
14	1	0	3.535597	0.508299	-1.214299
15	1	0	2.903909	2.827753	0.084337
16	1	0	2.963847	1.329333	1.027956
17	1	0	0.504520	2.800800	0.003498
18	1	0	0.708878	1.907073	1.528838
19	1	0	0.300398	-1.121787	1.493949
20	1	0	-1.548502	2.152635	0.897870
21	1	0	-0.802911	-0.223569	2.452582
22	6	0	-1.315079	-0.903403	-0.850351
23	1	0	-1.255497	-0.586092	-1.901788
24	1	0	-0.633842	-1.746969	-0.722684
25	6	0	-2.747057	-1.322312	-0.506361
26	1	0	-3.061394	-2.126134	-1.179612
27	1	0	-2.750951	-1.717835	0.512828
28	6	0	-3.715504	-0.136811	-0.600195
29	1	0	-3.916749	0.120718	-1.652405
30	1	0	-4.689386	-0.396407	-0.167898
31	6	0	-3.166402	1.078838	0.092102
32	1	0	-3.866912	1.868376	0.357605

TS2' (disolbatzailearekin)

HF=-709.9041639

Zero-point correction= 0.270287
 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.283843
 Thermal correction to Enthalpy= 0.284787
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.230385
 Sum of electronic and zero-point Energies= -709.633877
 Sum of electronic and thermal Energies= -709.620321
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -709.619377
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -709.673779



Standard orientation:

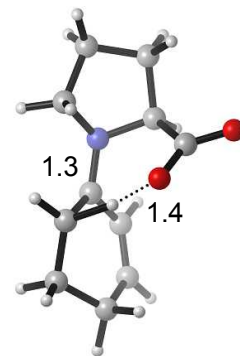
Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	2.466311	1.836526	0.205730
2	6	0	0.953634	1.909103	0.471604
3	7	0	0.403788	0.708251	-0.201910
4	6	0	1.486747	-0.088913	-0.820474
5	6	0	2.566548	0.976351	-1.062519
6	6	0	-0.848894	0.272134	-0.017507
7	6	0	-1.874715	1.252571	0.389798
8	6	0	2.059988	-1.259262	0.048840
9	8	0	1.484134	-1.558023	1.171767
10	8	0	3.054125	-1.813662	-0.408245
11	8	0	-0.749853	-0.802160	1.665228
12	1	0	1.139389	-0.527771	-1.758230
13	1	0	2.314814	1.566966	-1.951401
14	1	0	3.542583	0.513599	-1.208129
15	1	0	2.908303	2.829887	0.094677
16	1	0	2.970770	1.330889	1.035416
17	1	0	0.509191	2.808686	0.031490
18	1	0	0.715204	1.888177	1.540410
19	1	0	0.412360	-1.157484	1.452320
20	1	0	-1.551550	2.150718	0.903503
21	1	0	-0.802588	-0.226600	2.440316
22	6	0	-1.326642	-0.893099	-0.862730
23	1	0	-1.275310	-0.567457	-1.912407
24	1	0	-0.643818	-1.736828	-0.745547
25	6	0	-2.754655	-1.317953	-0.508747
26	1	0	-3.073278	-2.120238	-1.181880
27	1	0	-2.744928	-1.715090	0.509759
28	6	0	-3.727033	-0.134438	-0.589304

29	1	0	-3.939480	0.126372	-1.638594
30	1	0	-4.695892	-0.398634	-0.148463
31	6	0	-3.175349	1.080324	0.102662
32	1	0	-3.875169	1.867744	0.376024

TS3' (gas)

HF=-633.4147725

Zero-point correction= 0.242751
 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.254592
 Thermal correction to Enthalpy= 0.255537
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.204429
 Sum of electronic and zero-point Energies= -633.172021
 Sum of electronic and thermal Energies= -633.160180
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -633.159236
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -633.210344



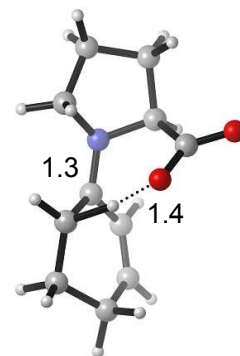
Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	7	0	0.616776	-0.798898	0.553153
2	6	0	1.387578	-1.771693	-0.292703
3	6	0	2.868383	-1.391023	-0.100841
4	6	0	2.894036	-0.041879	0.644882
5	6	0	1.441708	0.441144	0.721842
6	6	0	1.127518	1.438720	-0.492838
7	8	0	1.781659	2.465926	-0.505895
8	6	0	-0.733852	-0.609322	0.402097
9	6	0	-1.399885	-0.923279	-0.837344
10	8	0	0.238570	1.078271	-1.327335
11	1	0	3.408979	-2.165326	0.469519
12	1	0	-1.011515	-1.718397	-1.478154
13	1	0	3.376498	-1.306373	-1.078775
14	1	0	3.521308	0.707026	0.117878
15	1	0	3.329060	-0.153406	1.653020
16	1	0	-0.847403	0.150034	-1.374945
17	1	0	1.211557	0.960676	1.674426
18	1	0	1.165988	-2.798011	0.060550
19	1	0	1.104071	-1.698113	-1.366247
20	6	0	-1.452075	0.125387	1.444310
21	1	0	-0.942449	0.273379	2.398240
22	6	0	-2.696922	0.587536	1.223081
23	1	0	-3.242948	1.137656	1.994026
24	6	0	-3.397282	0.417085	-0.085823
25	1	0	-4.496247	0.374863	0.048788
26	1	0	-3.208852	1.330819	-0.701996
27	6	0	-2.909534	-0.826812	-0.848170
28	1	0	-3.349543	-1.740801	-0.399422
29	1	0	-3.275800	-0.790502	-1.894105

TS3' (disolbatzailearekin)

HF=-633.4251026

Zero-point correction= 0.242567
 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.254415
 Thermal correction to Enthalpy= 0.255360
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.204212
 Sum of electronic and zero-point Energies= -633.182536
 Sum of electronic and thermal Energies= -633.170687
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -633.169743
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -633.220891



Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	7	0	0.618682	-0.813546	0.449748
2	6	0	1.383918	-1.648517	-0.493335
3	6	0	2.813270	-1.523477	0.048469
4	6	0	2.892528	-0.077423	0.606685
5	6	0	1.429132	0.421306	0.668506
6	6	0	1.111094	1.481497	-0.458443
7	8	0	1.782436	2.506330	-0.420252
8	6	0	-0.719648	-0.684979	0.379539
9	6	0	-1.410861	-0.925609	-0.845280
10	8	0	0.186546	1.188360	-1.323877
11	1	0	2.968528	-2.253776	0.848800
12	1	0	-0.999557	-1.684454	-1.508397
13	1	0	3.555679	-1.716681	-0.730009
14	1	0	3.469895	0.590916	-0.034653
15	1	0	3.356607	-0.061918	1.596007
16	1	0	-0.746879	0.163822	-1.213848
17	1	0	1.187378	0.884441	1.626298
18	1	0	0.993012	-2.669022	-0.490451
19	1	0	1.312639	-1.237264	-1.508829
20	6	0	-1.397792	0.045744	1.444348
21	1	0	-0.867671	0.187206	2.380131
22	6	0	-2.633317	0.553190	1.261130
23	1	0	-3.096544	1.120698	2.065183
24	6	0	-3.366629	0.432400	-0.044311
25	1	0	-4.449151	0.433630	0.122667
26	1	0	-3.140754	1.334534	-0.635535
27	6	0	-2.927015	-0.818439	-0.820061
28	1	0	-3.362437	-1.713938	-0.352431
29	1	0	-3.311457	-0.775047	-1.843628

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] A. Arrieta, M. C. de la Torre, Abel de Cozar, M. A. Sierra, F. P. Cossio, *Synlett* **2013**, 535-549.
- [2] C.J. Cramer. *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*. Wiley: Chichester, **2004**.
- [3] F.P. Cossío. *Calculation of Kinetic Data Using Computational Methods*. In Rate Constant Calculation for Thermal Reactions. Methods and Applications. H. DaCosta, M. Fan, Eds. J. Wiley & Sons: Howoken, NJ, 2012.
- [4] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 299-3094.
- [5] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *JACS* **2000**, *122*, 4243-4244.
- [6] D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304-308.
- [7] S. Itsuno, Md. M. Parvez, N. Haraguchi, *Polymer Chemistry* **2011**, *2*(9), 1942-1949.
- [8] T. E. Kristensen, K. Vestli, M. G. Jakobsen, F. K.Hansen, H. Tore, *Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75*(5), 1620-1629.
- [9] M. Waser, *Asymmetric Organocatalysis in Natural Product Synthesis*; Springer – Verlag. Heidelberg, **2012**.
- [10] A. Berkessel, H. Gröger. *Asymmetric Organocatalysis – From Biomimetic Concepts to Application in Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH: Wheinheim, **2005**.
- [11] J.L. Vicario, D. Badia, L. Carrillo, E. Reyes. *Organocatalytic Conjugate Addition Reactions*; RSC Publishing: Cambridge, U.K., **2010**.
- [12] S. Mukherjee, J.W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chemical Reviews* **2007**, *107*(12), 5471-5569.
- [13] A. Dondoni, A. Massi, *Angewandte Chemie* **2008**, *47*(25), 4638-4660.
- [14] S. Bertelsen, K. A. Jorgensen, *Chemical Society Reviews* **2009**, *38*(8), 2178-2189.
- [15] B. Kempf, N. Hampel, A. R. Ofial, H. Mayr, *A European Journal* **2003**, *9*(10), 2209-2218.
- [16] G. Stork, R. Terrell, J. Szmuszkovicz, *Journal of the American Chemical Society* **1954**, *76*, 2029-30.
- [17] B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*(28), 5573-5590.

- [18] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angewandte Chemie* **1971**, 10(7), 496-7.
- [19] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *Journal of Organic Chemistry* **1974**, 39(12), 1615-21.
- [20] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, *Journal of the American Chemical Society* **2000**, 122(10), 2395-2396.
- [21] T. Bui, T.; C. F. Barbas, *Tetrahedron Letters* **2000**, 41(36), 6951-6954.
- [22] B. List, P. Pojarliev, C. Castello, *Organic Letters* **2001**, 3(4), 573-575.
- [23] B. M. Trost, C. S. Brindle, *Chemical Society Reviews* **2010**, 39(5), 1600-1632.
- [24] B. List, P. Pojarliev, W. T. Biller, H. J. Martin, *Journal of the American Chemical Society* **2002**, 124(5), 827-833.
- [25] C. Chandler, P. Galzerano, A. Michrowska, B. List, *Angewandte Chemie* **2009**, 48(11), 1978-1980.
- [26] Y. Zhang, W. Wang, *Catalysis Science & Technology* **2012**, 2(1), 42-53.
- [27] I. Arrastia, A. Arrieta, F. P. Cossio, *Letters in Organic Chemistry* **2018**, 15(5), 394-403.
- [28] R. Thayumanavan, B. Dhevalapally, K. Sakthivel, F. Tanaka, C.F. Barbas, *Tetrahedron Letters* **2002**, 43(21), 3817-3820.
- [29] E. Conde, D. Bello, A. de Cozar, M. Sanchez, M. A. Vazquez, F. P. Cossio, *Chemical Science* **2012**, 3(5), 1486-1491.
- [30] I. Arrastia, A. Arrieta, F.P. Cossio, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**.
- [31] M. de Gracia Retamosa, A. de Cozar, M. Sanchez, J. I. Miranda, J. M. Sansano, L. M. Castello, C. Najera, A. I. Jimenez, F. J. Sayago, C. Cativiela, *European Journal of Organic Chemistry* **2015**, 2015(11), 2503-2516.
- [32] A. Ruiz-Olalla, M. de Gracia Retamosa, F. P. Cossio, *Journal of Organic Chemistry* **2015**, 80(11), 5588-5599.
- [33] A. Sanchez-Sanchez, I. Rivilla, M. Agirre, A. Basterretxea, A. Etxeberria, A. Veloso, H. Sardon, D. Mecerreyes, F. P. Cossio, *Journal of the American Chemical Society* **2017**, 139(13), 4805-4814.
- [34] M. de Gracia Retamosa, A. Ruiz-Olalla, T. Bello, A. de Cozar, F. P. Cossio, *Angewandte Chemie* **2018**, 57(3), 668-672.

- [35] D. A. Bock, C. W. Lehmann, B. List, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2010**, 107(48), 20636-20641, S20636/1-S20636/15.
- [36] P. Renzi, J. Hioe, R. M. Gschwind, *Accounts of Chemical Research* **2017**, 50(12), 2936-2948.
- [37] Gaussian 09, Revision A.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
- [38] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Physical Review B: Condensed Matter and Materials Physics* **1988**, 37(2), 785-9.
- [39] A. D. Becke, *Journal of Chemical Physics* **1993**, 98(2), 1372-7.
- [40] A. D. Becke, *Journal of Chemical Physics* **1993**, 98(7), 5648-52.
- [41] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, *Journal of Chemical Physics* **2010**, 132(15), 154104/1-154104/19.
- [42] M. M. Francl, W. J. Pietro, W. J. Hehre, J. S. Binkley, M. S. Gordon, D. J. DeFrees, J. A. Pople, *Journal of Chemical Physics* **1982**, 77(7), 3654-65.
- [43] R. Ditchfield, W. J. Hehre, J. A. Pople, *Journal of Chemical Physics* **1971**, 54(2), 724-8.
- [44] R. Cammi, B. Mennucci, J. Tomasi, *Journal of Physical Chemistry A* **2000**, 104(23), 5631-5637.
- [45] C. P. Kelly, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *Journal of Physical Chemistry B* **2006**, 110(32), 16066-16081.
- [46] C. P. Kelly, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *Journal of Physical Chemistry B* **2007**, 111(2), 408-422.
- [47] GaussView, Version 6, Roy Dennington, Todd A. Keith, and John M. Millam, Semichem Inc., Shawnee Mission, KS, 2016.
- [48] P. L. Bruice, *Química Orgánica 5ª Ed.*; Pearson Educación, México, **2008**.

[49] a) B.K. Banik, B. Lecea, A. Arrieta, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Angeu. Chem. I.A.* **2007**, 46, 3028-3032. b) F. P. Cossío, A. Arrieta, M. A. Sierra, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 925-936

[50] D. Seebach, A. K. Beck, D. M. Badine, M. Limbach, A. Eschenmoser, A. M. Treasurywala, R. Hobi, W. Prikozovich, B. Linder, *Helv. Chem. Acta* **2007**, 90, 425-471

[51] a) D. A. Bock, C. W. Lehmann, B. List, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, 20636-20691. b) B. List, L. Hoang, H. J. Martin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5839-5892.

[52] a) M. A. Ashe, J. S. Hirschi, J. A. Izzo, M. J. Veticatt, *Journal of the American Chemical Society* **2016**, 138, 1756-1759. b) M. H. Haindl, J. Hioe, R. M. Gschwind, *Journal of the American Chemical Society* **2015**, 137, 12835-12842. c) P. Renzi, J. Hioe, R. M. Gschwind, *Acc. Chem.* **2017**, 50, 2936-2948.