

UNIVERSIDAD DE CHILE

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS



**ESTUDIO SISTEMÁTICO DE LA UTILIZACIÓN DE
IMINAS DERIVADAS DE ANILINAS,
BENCILAMINAS Y 2-AMINOHETEROCICLOS EN
REACCIONES DE ACTIVACIÓN $C_{sp^2}-H$
CATALIZADAS POR PALADIO**

Tesis presentada a la Universidad de Chile para optar al grado de Magíster en
Química y Memoria para optar al título de Químico por:

Omar Karim Jamis Oliva

Directores de Tesis

Dr. Luis Marcelo Vilches Herrera

Dr. Pablo Cesar Jaque Olmedo

Dr. Gerald Amílcar Zapata Torres

Santiago-Chile

Abril 2023

UNIVERSIDAD DE CHILE

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS

INFORME DE APROBACIÓN DE TESIS DE MAGÍSTER

Se informa a la Dirección de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas que la Tesis de Magíster y Memoria de Título presentada por el candidato

OMAR KARIM JAMIS OLIVA

Ha sido aprobada por la Comisión de Evaluadora de Tesis como requisito para optar al grado de Magíster en Química y Título de Químico

Director de Tesis:

Dr. Luis Marcelo Vilches Herrera. _____

Dr. Pablo Cesar Jaque Olmedo. _____

Dr. Gerald Amílcar Zapata Torres. _____

Comisión Evaluadora de Tesis:

Dr. Claudio Antonio Saitz Barría. _____

Dra. Nancy Alejandra Pizarro Urzua. _____

Dr. Jorge Ignacio Martínez Araya. _____

A Vicente, Diana

Flippy y Oddie

“Este no es el final, no es ni siquiera el principio del final.

Puede ser, más bien, el final del principio.”

Winston Churchill, Mansion House, Londres,

9 de noviembre de 1942

Agradecimientos

Primero, agradecer a mis padre, Rodrigo y Joselyn, quienes me dejaron estudiar lo que quería y me han apoyado en todas las decisiones que he tomado durante el transcurso de mi vida universitaria.

A mis directores de tesis. Dr. Luis Marcelo Vilches, quien me acepto en su laboratorio y deposito toda su confianza en mí. Al Dr. Pablo Jaque, por todo lo enseñado y las risas con sus chistes tomando un café. Y al Dr. Gerald Zapata, con quien desde que apenas hable, acepto poner la firma y patrocinar esta tesis.

Al Dr. Jorge Saavedra, por lo enseñado, la dedicación, por ser un apoyo en uno de los momentos más difíciles y por todas las cervezas que nos tomamos un día de la semana cualquiera conversando de ciencia y química.

A mi querido amigo Agustín, con quien compartimos todo pregrado y ahora compartiremos toda una nueva etapa como estudiantes de doctorado.

A las profesoras Carola Lemunquir y Fernanda Lemunquir de la escuela de contadores y auditores de Santiago, quienes me confiaron sus ayudantías y con las que aprendí la bonita carrera de la docencia.

Al club de rugby húsares de la muerte de Maipú, donde aprendí este bello deporte y era mi desahogo en momentos de estrés.

A mi grupo de amigos del liceo, donde pasan los años y nos seguimos apoyado y animando entre todos.

Finalmente a todos mis compañeros del laboratorio de síntesis y catálisis orgánica y al laboratorio de biodinámica, por todos sus consejos y risas durante este periodo.

ÍNDICE

RESUMEN	14
INTRODUCCIÓN	16
Reacciones de Activación C–H	16
1.1 Consideraciones Generales	16
1.2 Mecanismo de Activación C–H	19
1.3 Grupos Directores	21
1.4 Ciclometalación de Metales de Transición	22
1.4.1 Iridio	22
1.4.2 Rodio	23
1.4.3 Rutenio	25
1.4.5 Paladio	28
1.5 Aminoheteroclicos como grupo director	32
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	34
HIPÓTESIS	34
OBJETIVOS	34
Objetivo General	34
Objetivos Específicos	34
PARTE EXPERIMENTAL	35
2.1 Consideraciones generales	35
2.2 Síntesis y datos espectroscópicos	36
2.2.1 Síntesis de iminas	36
2.2.2 Síntesis iminas derivadas de 2-aminoheterociclos	42
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	45
3.1 Síntesis de iminas	45

3.2 Estudio de la reacción de acetoxilación.....	47
3.3 Estudio de reacciones de halogenación	52
3.3.1 Reacción de cloración.....	52
3.3.2 Reacción de bromación	55
3.3.3 Reacción de halogenación utilizando 2-aminoheterociclos como grupo director	59
3.4 Estudio reacción de arilación.....	62
4. Estudios computacionales	64
CONCLUSIÓN.....	72
BIBLIOGRAFIA	74
ANEXO.....	78
Cromatogramas	78
5.1 Reacción de acetoxilación	78
Solventes secos	79
5.2 Reacción de cloración	83
5.3 Reacción de bromación.....	88
5.4 Patrones reacción de bromación.....	93
5.5 Reacción de halogenación iminas derivadas de 2-aminoheterociclos.....	98
5.6 Reacción de arilación	102
Espectros de masas	108
Espectros de ¹H-RMN moléculas sintetizadas.....	113
Coordenadas cartesianas estados estacionarios en el proceso de ciclometalación..	126
Frecuencia (cm⁻¹) estados estacionarios en el proceso de ciclometalación	139
Energía electrónica, energía del punto Zero y energía libre de Gibbs para todos los estados estacionarios (en Hartree).....	147

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Hidroarilación de amidas.....	22
Esquema 2. Alquilación de indoles.....	23
Esquema 3. a) Hidroacilación de aldiminas. b) hidroarilación de cetiminas. c) ciclación de cetiminas aromáticas utilizando catalizadores de Ru.	24
Esquema 4. Reacciones de hidroarilación catalizadas por Ru.	26
Esquema 5. Activación C–H utilizando fenilpiridina y Ru como catalizador.....	27
Esquema 6. Activación C–H utilizando aminas primarias y Ru como catalizador.....	28
Esquema 7. Activación C–H catalizada por Pd.	29
Esquema 8. Activación C–H catalizada por paladio utilizando iminas como grupo director.	31
Esquema 9. Efectos electrónicos en los sustituyentes en reacciones de activación C–H.	33
Esquema 10. Reacción de acetoxilación catalizada por Pd.....	47
Esquema 12. Reacción de cloración catalizada por Pd.	52
Esquema 13. Reacción de bromación catalizada por Pd.	55
Esquema 14. Síntesis de patrones reacción de bromación.....	57
Esquema 15. Reacción de halogenación con iminas derivadas de 2-aminoheterociclo.	59

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Reacción de activación C—H.	16
Figura 2. Control estereoselectividad en activación C—H.	18
Figura 3. Adición oxidativa a centro metálico.	19
Figura 4. a) Sustitución electrofílica aromática. b) Sustitución intramolecular asistida por base de tipo electrofílica.....	20
Figura 5. Mecanismo de metátesis.	20
Figura 6. Transferencia de electrón simple.	200
Figura 7. Metalación-desprotonación concertada.....	21
Figura 8. Activación C—H mediante grupos directores.	22
Figura 9. Mecanismo ciclometalación del Rodio.....	25
Figura 10. Mecanismo propuesto reacción de acetoxilación catalizada por Pd(II).....	30
Figura 11. Influencia del grupo electrónico en el grupo director.	31
Figura 12. Aminoheterociclos utilizados en reacciones de activación C—H.	32
Figura 13. Cromatograma de la reacción de acetoxilación con la imina 3ab.....	47
Figura 14. Cromatograma de la reacción de acetoxilación en acetonitrilo seco de la imina 3ab.	48
Figura 15. Patrones reacción de acetoxilación.	50
Figura 16. Fragmentos reacción de acetoxilación.	50
Figura 17. Reacción de cloración utilizado la imina 3ba.	53
Figura 18. Reacción de Bromación utilizado la imina 3ba.	55
Figura 20. Cromatograma patrones reacción de bromación.....	58
Figura 21. Reacción de cloración imina 5ag.	60
Figura 22. Co-inyección imina 5ag y reacción de cloración.	60

Figura 23. Comparación espectros ^1H -RMN reacción de halogenación con heterociclos..	61
Figura 24. Geometrías propuestas por De-Cai Fang.	64
Figura 25. Estructuras a estudiar mediante cálculos DFT.	68
Figura 26. Perfil de energía libre para el proceso de ciclometalación.....	68
Figura 27. Iminas utilizadas con distintos grupos electrónicos.	70
Figura 28. Gráfico dureza versus rendimiento reacción de halogenación.....	71

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Energía de enlace C—H y C—X en kcal/mol.	17
Tabla 2. Iminas sintetizadas.....	45
Tabla 3. Iminas derivadas de 2-aminoheterociclos	46
Tabla 4. Reacción de acetoxilación en solventes secos.....	48
Tabla 5. Estimación rendimiento reacción de acetoxilación.	51
Tabla 6. Reacción de cloración catalizada por Pd(OAc) ₂	54
Tabla 7. Reacción de bromación catalizada por Pd(OAc) ₂	56
Tabla 8. Halogenación iminas derivadas de 2-aminoheterociclo.	59
Tabla 9. Optimización reacción de arilación.	63
Tabla 10. Optimización de Estados Estacionarios fase gaseosa.....	65
Tabla 11. Optimización de Estados Estacionarios en solvente.....	66
Tabla 12. Optimización de Estados Estacionarios base LANL2DZ.....	66
Tabla 13. Optimización de Estados Estacionarios base DGDZVP.	67
Tabla 14. Optimización de Estados Estacionarios.....	67

GLOSARIO DE TERMINOS Y ABREVIATURAS UTILIZADAS

[M]: Metal de Transición	eq: equivalente
°C: Grados Celsius	EtOH: Etanol
μm : micrómetro	ETS: Estado de transición
^1H RMN: Resonancia magnética nuclear de hidrógeno	GF: grupo Funcional
Å: Angstrom	h: hora
AC ₂ O: Anhídrido Acético	Homo: Highest Occupied Molecular Orbital
acac: Acetilacetona	INT: Intermediario
BQ: Benzoquinona	IPA: Isopropil Alcohol
cm: Centímetro	iPrOH: Isopropanol
CMD: Metalación-desprotonación concertada	Ir: Iridio
DCE: Dicloroetano	kcal: Kilocalorías
DCM: Diclorometano	L: Ligando
DFT: Density functional theory	Lumo: Lowest Unoccupied Molecular Orbital
DG= Directing Group	M.S: Tamiz Molecular
DME: dimetiléter	<i>m/z</i> : Relación masa/carga
DMF: <i>N,N</i> -dimetilformamida	m: metro
DMSO: dimetilsulfóxido	<i>m</i> CPBA; Ácido meta-cloroperbenzoico

Me: metil	PhI(OAc) ₂ : Diacetato yodobenceno
MeCN: Acetonitrilo	PhI: Yodobenceno
MeOH: Metanol	PivOH: Ácido Piválico
MHz: Megahertz	ppm: Partes por millón
min: minuto	Pt: Platino
mm: milímetro	Rh: Rodio
mmol: milimol	Ru: Rutenio
NaHCO ₃ : Bicarbonato de sodio	T: Temperatura
NBS: <i>N</i> -bromosuccinimida	<i>t</i> BuO ₂ H: Ter-butil hidroperóxido
NCS: <i>N</i> -clorosuccinimida	THF: Tetrahidrofurano
Pd(OAc) ₂ : Diacetato de paladio	UV: Ultravioleta
Pd: paladio	ΔG= Energía libre de Gibbs
PhB(OH) ₂ : Ácido fenilbóronico	ε: Energía Orbital
PhBF ₃ K: Feniltrifluoroborato de Potasio	η: Dureza Química

RESUMEN

La síntesis orgánica ha jugado un rol fundamental en nuestra sociedad, en áreas como lo son la química médica, productos naturales, farmacéutica, entre otros. Por esto, se han tenido que desarrollar procesos que sean cada vez más eficientes y económicos. Así es como las reacciones de activación o funcionalización C—H han sido una herramienta bastante útil en la síntesis orgánica durante la última década.

Las reacciones de activación o funcionalización C—H son un proceso en el cual un metal de transición reacciona con un enlace C—H, químicamente inerte, formando un enlace C—[M] el cual es mucho más lábil, para posteriormente formar un enlace C—O, C—C, C—N ó C—X, evitando así las reacciones multietapas y generando una menor cantidad de desechos, que muchas veces resultan ser tóxicos. Los metales más estudiados para este proceso han sido el iridio, rodio, rutenio, platino y paladio, siendo este último uno de los más interesantes, debido a su versatilidad en soportar distintos oxidantes y funcionalizaciones del enlace C—H.

Activar un solo enlace C—H en una molécula compleja resulta bastante difícil, sin embargo, se han utilizado distintas estrategias para afrontar esta problemática, lo cual una de las más comunes es ocupar *grupos directores*. Los grupos directores son, comúnmente, bases de Lewis que son capaces de coordinar con el centro metálico a un enlace C—H proximal que generalmente no es el más reactivo de la molécula. El proceso en donde el grupo director coordina con el metal, se denomina *ciclometalación*.

Pese a que se ha demostrado la gran utilidad de los grupos directores, y sobre todo los basados en átomos de nitrógenos, no se han estudiado cómo los grupos electrónicos, electro-dador y electro-aceptor, pueden afectar el proceso de ciclometalación del metal de transición.

Es por esta problemática, que en el siguiente trabajo se estudiarán los grupos directores en iminas derivadas de anilinas, bencilaminas con distintos grupos sustituyentes y de 2-aminoheterociclos, ricos en densidad electrónica, en reacciones de acetoxilación, halogenación y arilación.

Además, se realizaron cálculos computacionales, basados en DFT, con el fin de entender y comprender la naturaleza de los estados estacionarios y los posibles tipos de mecanismos que toman lugar en este tipo de reacciones y así dilucidar cómo los efectos electrónicos de los distintos grupos sustituyentes pueden afectar el proceso de ciclometalación y constatarlos con los datos obtenidos experimentalmente.

INTRODUCCIÓN

Reacciones de Activación C–H

1.1 Consideraciones Generales

El desarrollo de procesos más eficientes y de menor contaminación medio ambiental constituyen uno de los mayores desafíos de la sociedad actual. El cambio climático y el calentamiento global son temas de importancia que deben resolverse para poder reducir el impacto negativo del ser humano en la tierra y en los organismos vivos. En este sentido, desde que en 1828 Friedrich Wöhler logró la primera síntesis de un compuesto orgánico, por conversión de isocianato amónico en urea[1], hasta la síntesis de moléculas orgánicas de interés industrial, biológico, clínico, medioambiental o tecnológico[2], la síntesis orgánica, ha evolucionado tanto en complejidad como en eficiencia. De esta manera se ha constituido en un campo de investigación con incidencia directa en la economía mundial y en el bienestar social[3]. Dentro de este desarrollo de nuevas metodologías sintéticas, surgen las reacciones de activación C–H.

Se conoce como activación o funcionalización C–H al proceso que por medio de un metal de transición (M) reacciona con un enlace C–H, químicamente inerte, para formar un enlace C–[M], el cual es mucho más lábil [4] (Figura 1).

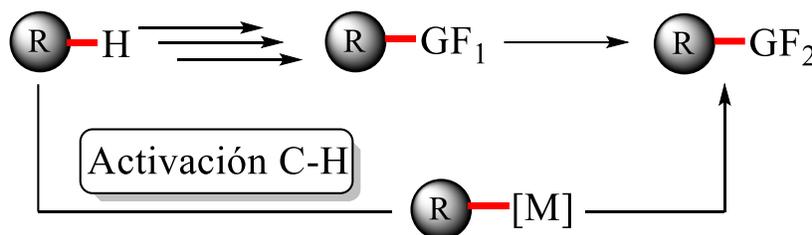


Figura 1. Reacción de activación C–H.

A diferencia de las reacciones tradicionales donde la conversión del enlace C–H en enlaces C–O, C–C, C–N ó C–X requieren necesariamente de una pre-funcionalización, la activación C–H presenta varias ventajas. Por ejemplo, se evitan las reacciones multietapas, generando consecuentemente una mayor eficiencia atómica, un menor gasto económico y

energético, y disminuyendo la generación de subproductos que pueden ser tóxicos y dañinos para el medio ambiente se ven drásticamente disminuidos[5]. Los primeros indicios de reacciones de activación C–H en catálisis homogénea se remontan a 1894 con el clásico trabajo de Fenton[6]. Más tarde, en la década de los 70s se describen algunos tipos de reacciones de activación C–H utilizando platino como catalizador[7], pero no fue hasta principios de los 2000 donde esta área empezó a ser investigada con mayor profundidad. La razón, puede ser atribuida a cuatro principales retos: la reactividad, la quimioselectividad, la regioselectividad y la estereoselectividad[8].

▪ **Reactividad.** La naturaleza inerte del enlace C–H, con energías de disociación entre 89 y 105 kcal/mol, lo hace muy difícil a su ruptura. Generalmente, la energía de un enlace C–X está más favorecida termodinámicamente a la ruptura que un enlace C–H [9](Tabla 1). Para afrontar este problema se utilizan metales de transición como catalizadores, capaces de disminuir la energía de activación haciendo más favorable la reacción.

Tabla 1. Energía de enlace C–H y C–X en kcal/mol.

Enlace C–H	Energía de enlace	Enlace C–X	Energía de enlace
C _{metilo} –H	105	C–C (Etano)	90
C _{isopropilo} –H	99	C–O (MeOH)	92
C _{terbutilo} –H	97	C–N (MeNH ₂)	85
C _{alilo} –H	89	C–F (MeF)	115
C _{fenilo} –H	113	C–Cl (MeCl)	84
HCC–H (etino)	133	C–Br (MeBr)	72
		C–I (MeI)	58

▪ **Quimioselectividad.** La quimioselectividad es uno de los mayores desafíos de la síntesis contemporánea[10]. Detener los procesos oxidativos en el estado de oxidación requerido resulta ser bastante complejo, ya que, los procesos de sobreoxidación están más favorecidos termodinámicamente en un enlace ya funcionalizado en comparación con un enlace C—H. Dentro de las estrategias más comunes para superar este aspecto se encuentra: (i) ejecutar reacciones a baja conversión, (ii) utilizar excesos de sustratos con respecto al oxidante, (iii) La funcionalización C—H intramolecular frente a la intermolecular, (iv) emplear grupos funcionales desactivantes y (v) la selección de catalizadores diseñados para la reacción.

▪ **Estereoselectividad.** La conversión de un enlace C—H en un enlace C—X puede dar pasos a nuevos centros estereogénicos[11]. La preparación selectiva de estereoisómeros es uno de los grandes retos de la activación C—H. La utilización de sustratos con auxiliares quirales o el uso de metales de transición con ligando quirales como catalizador son las alternativas más eficientes para controlar la enantioselectión de la activación C—H[12](Figura 2).

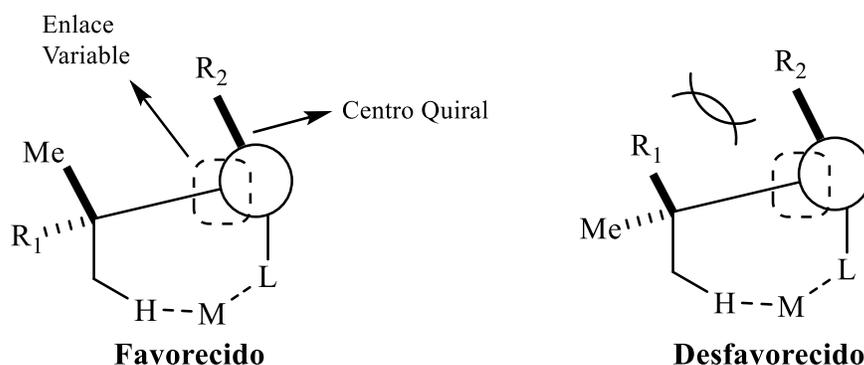


Figura 2. Control estereoselectividad en activación C—H.

▪ **Regioselectividad.** Debido a la gran cantidad de enlaces C—H presentes en una molécula orgánica, hace que funcionalizar un enlace C—H en específico sea altamente complejo. Distintos enfoques son los que se han utilizado para superar esta problemática, incluidos: (i) el uso de sustratos con enlaces C—H débiles o activados, como carbonos terciarios, bencílicos o alílicos, (ii) reacciones de

funcionalización intramoleculares de estados de transición de 5 o 6 miembros que son más favorecidos termodinámicamente[13], (iii) uso de metales de transición como catalizadores/ligando para controlar la selectividad y (iv) la utilización de ligandos de coordinación como *grupos directores*.

1.2 Mecanismo de Activación C—H

Durante la última década, debido al constante interés y estudio de los sistemas catalíticos de funcionalización C—H[14], es que debido a la comprensión de los pasos elementales de la catálisis por muchos investigadores, ha conllevado a una mejora considerablemente de la actividad y los rendimientos de las reacciones. Dentro de los mecanismos más estudiados podemos mencionar los siguientes con las etapas elementales que pueden tomar lugar:

Adición oxidativa/eliminación reductiva. Uno de los mecanismos más comunes es la adición oxidativa seguido de una posterior eliminación reductiva. Comúnmente ocurre en un centro metálico de bajo estado de oxidación que se une directamente con un enlace C—H generando un estado de transición cíclico de tres miembros (Figura 3)[15] y generando un cambio en el estado de oxidación del centro metálico.

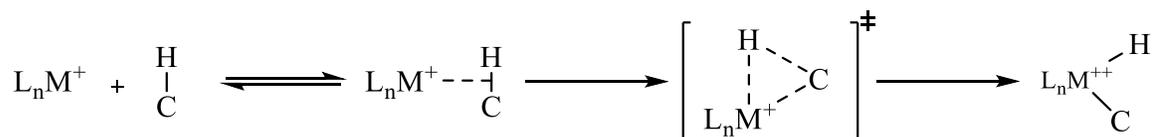
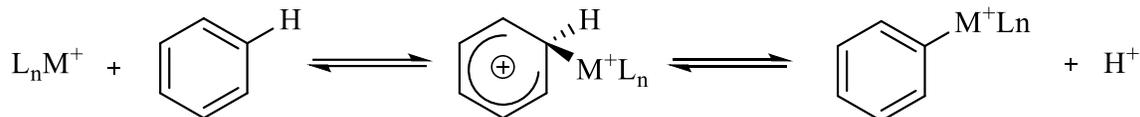


Figura 3. Adición oxidativa a centro metálico.

▪ **Sustitución electrofílica aromática (S_EAr).** En este tipo de mecanismo, el metal de transición actúa como un ácido de Lewis interactuando con la nube electrónica π del sustrato formando un enlace C—M sin cambios en el estado de oxidación del metal (Figura 4a), lo que genera un aumento en la acidez del protón del sustrato que puede perderse por re-aromatización o por acción de una base. En el caso que la base se encuentre en la esfera de coordinación del metal, el proceso se conoce como sustitución intramolecular asistida por base de tipo electrofílico, BIES (por sus siglas en inglés)(Figura 4b)[16].

a) Sustitución electrofílica aromática (SEAr)



b) Sustitución intramolecular asistida por base de tipo electrofílico (BIES)

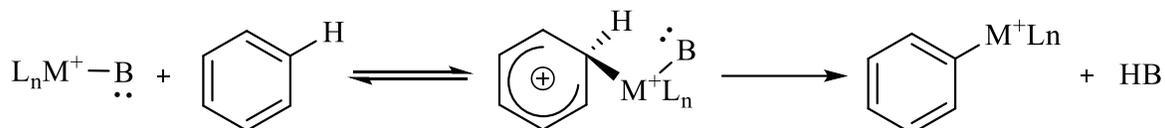


Figura 4. a) Sustitución electrofílica aromática. b) Sustitución intramolecular asistida por base de tipo electrofílico

▪ **Metátesis.** Este mecanismo está favorecido en centros metálicos de alto estado de oxidación, el enlace C–M se forma a través de un estado intermediario de cuatro miembros, ya sea a través de los enlaces σ o a través de los enlaces π (Figura 5), sin generar un cambio en el estado de oxidación del metal [16].

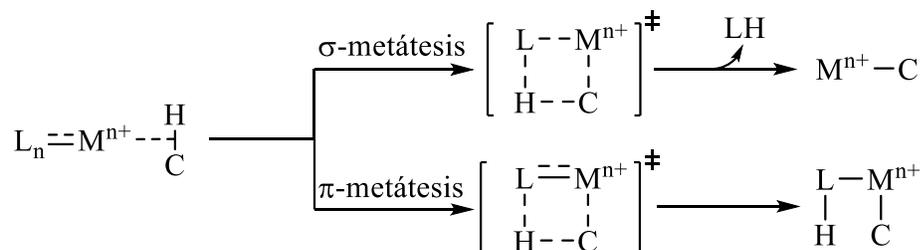


Figura 5. Mecanismo de metátesis.

▪ **Transferencia de electrón simple (SET, por sus siglas en inglés).** Este proceso ocurre a través de radicales en dos pasos elementales, involucrando una transferencia de un electrón en cada uno. Primero, se genera una ruptura homolítica del enlace C–H formando un carbono radicalario y un hidruro metálico, luego ocurre una recombinación radicalaria, entre el centro metálico y el radical, proporcionando la especie oxidada del hidruro del alquilo/alilo (Figura 6) [17].

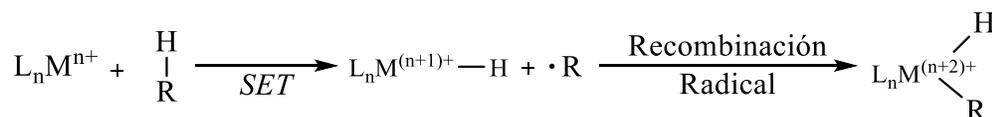


Figura 6. Transferencia de electrón simple.

▪ **Metalación-desprotonación concertada (CMD, por sus siglas en inglés).**

En el caso que se utilice una base en la reacción, el mecanismo pasa por una desprotonación concertada que puede ser de esfera interna, también conocida como asistida por carboxilatos[18], generándose una especie intermediaria de seis miembros o también puede ser un mecanismo de esfera externa[19](Figura 7).

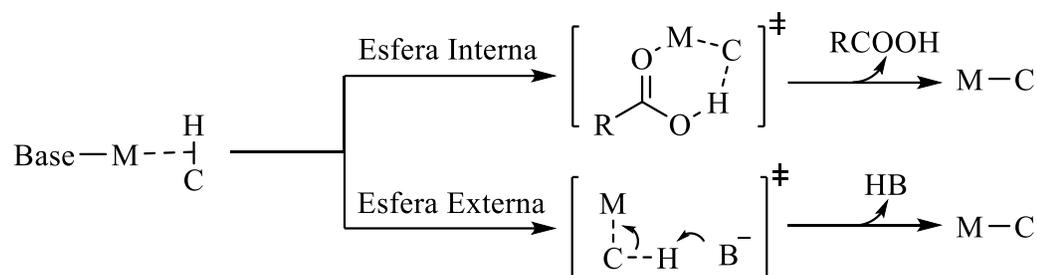


Figura 7. Metalación-desprotonación concertada.

1.3 Grupos Directores

Como se mencionó anteriormente, controlar la selectividad en una molécula orgánica es altamente complejo [20]. La estrategia más utilizada para solucionar este problema es la utilización de *grupos directores* (DG, por sus siglas en inglés). Los grupos directores son, comúnmente, bases de Lewis capaces de coordinar con el centro metálico a un enlace $\text{C}-\text{H}$ proximal que generalmente no es el más reactivo de la molécula (Figura 8) en un proceso conocido como *ciclometalación*. Distintos metales de transición, como Ir, Rh, Ru y Pd, pueden activar enlaces $\text{C}-\text{H}$ mediante el proceso de ciclometalación. La desventaja de este método es que requiere necesariamente un grupo director en la molécula para lograr la activación, a pesar que últimamente se han utilizados grupos directores lábiles que se pueden eliminar después de la funcionalización (FG), a éstos, se le conocen como *grupos directores transientes*[21].

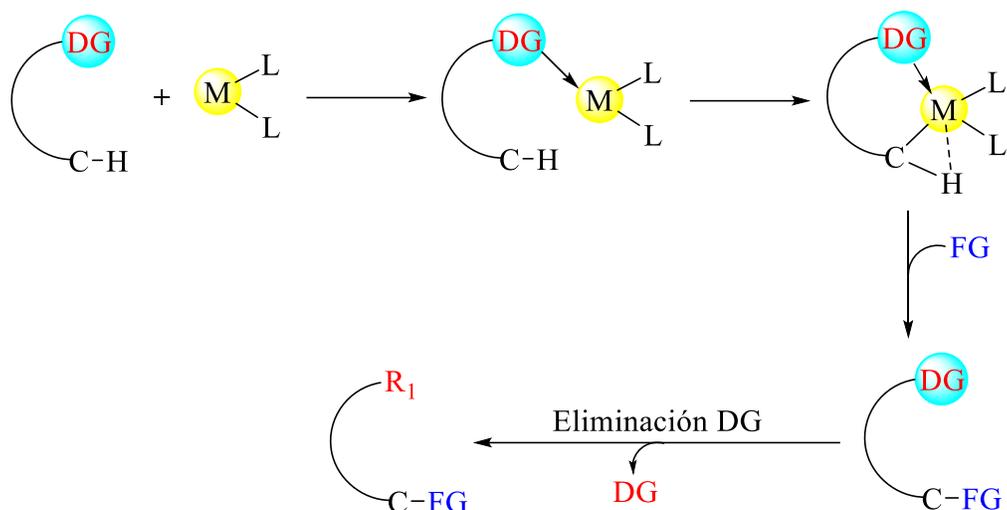
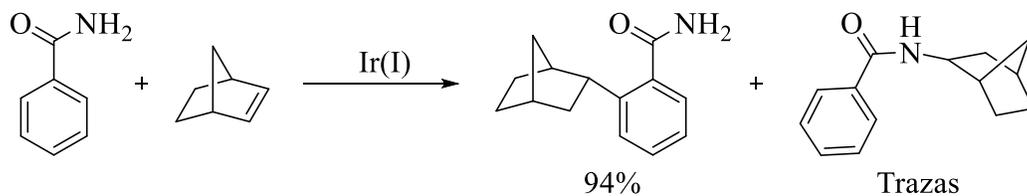


Figura 8. Activación C–H mediante grupos directores.

1.4 Ciclometalación de Metales de Transición

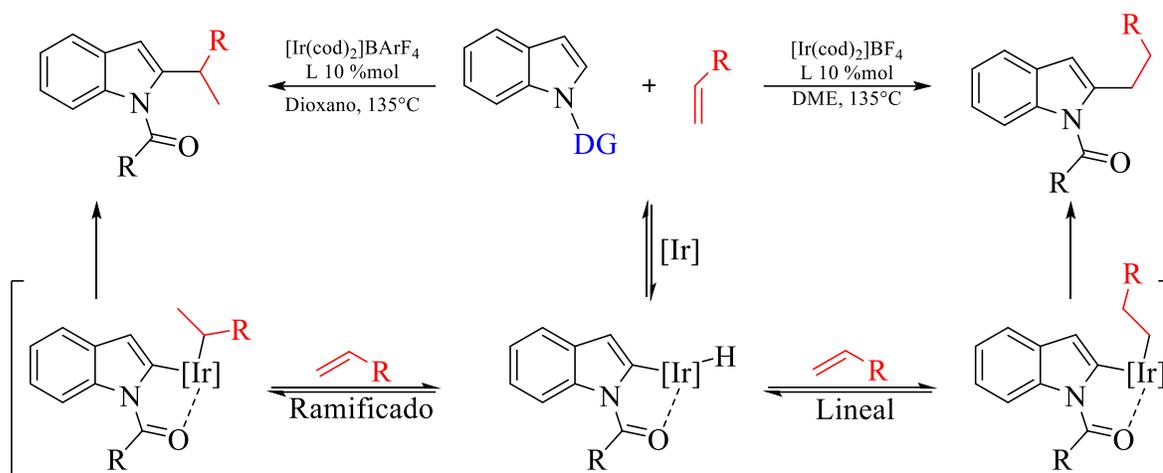
1.4.1 Iridio

Las primeras reacciones de activación C–H utilizando iridio como catalizador, fueron las reacciones de hidroarilación presentadas por A. Togni en el año 2000. En esta reacción se utiliza una amida como grupo director utilizando Ir(I) con ligandos de tipo Josiphos [22](Esquema 1).



Esquema 1. Hidroarilación de amidas.

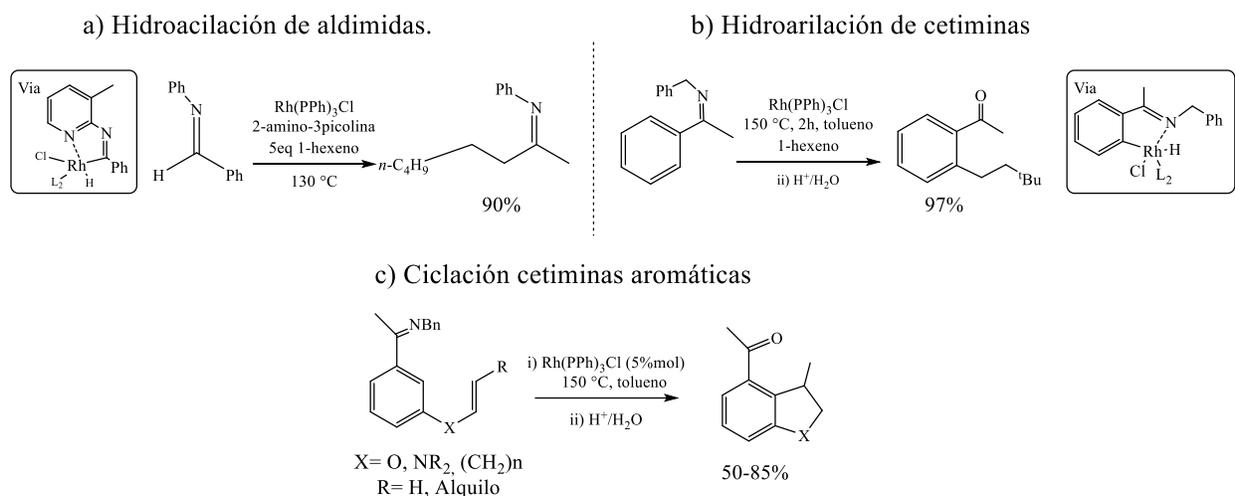
En 2012, T. Shibata y colaboradores utilizaron irido(I)-bisfosfina como catalizador para realizar la alquilación de indoles N-sustituídos utilizando estirenos. La utilización del grupo director es clave para la selectividad en la posición 2 del indol (Esquema 2)[23], dependiendo del ligando utilizado como aditivo en la reacción se pueden obtener los productos ramificados o lineales. Interesante son los resultados, mediante cálculos basados en DFT, del grupo de P. Liu, que señala la reversibilidad del proceso de ciclometalación utilizando iridio como catalizador en reacciones de alquilación [24].



Esquema 2. Alquilación de indoles.

1.4.2 Rodio

Durante las últimas décadas, ha aumentado la atención hacia las reacciones con rodio, debido a la versatilidad y amplio rango de catalizadores a base de este metal. Una de las primeras reacciones en ser investigadas en activación C—H utilizando rodio como catalizador fueron las realizadas por el grupo de Jun en 1997[24]. En este trabajo se reportó la reacción intermolecular de hidroacilación de aldehídos con alquenos terminales, utilizando 2-amino-3-picolina como co-catalizador (Esquema 3a). En estudios posteriores concluyeron que el enlace C—H de la aldimina es inerte al metal de transición y la función del co-catalizador es generar la aldimina correspondiente y proporcionar un heteroátomo para la ciclometalación[25]. En el año 2000, el mismo grupo reportó la hidroarilación de alquenos con cetiminas aromáticas utilizando el catalizador de Wilkinson, $\text{Rh}(\text{PPh})_3\text{Cl}$. La reacción resultó ser exitosa utilizando distintos tipos de alquenos, aún cuando en la mayoría de estas se necesitaron temperaturas relativamente altas (Esquema 3b)[26]. En 2001, Ellman y Bergman estudiaron reacciones de ciclación utilizando cetimidias aromáticas con un alqueno en posición meta (Esquema 2c)[27]. La reacción proporciona una síntesis sencilla y rápida de indanos, tetralina, dihidrobenzofuranos y dihidroindoles. En este caso se utilizó el mismo catalizador de Wilkinson y bencilamina como grupo director.



Esquema 3. a) Hidroacilación de aldiminas. b) Hidroarilación de cetiminas. c) Ciclación de cetiminas aromáticas utilizando catalizadores de Ru.

El mecanismo general de la ciclometalación del rodio consiste, generalmente, en tres pasos principales: una incisión del metal en el enlace C—H que puede ser por alguno de los mecanismos señalados en la sección 1.2 y donde el grupo director nuevamente juega un papel fundamental en la selectividad de la reacción. El segundo paso corresponde a la transformación del enlace C—Rh, por una inserción de una olefina, alquino, CO, etc. Por último, la regeneración del catalizador por una eliminación reductiva (Figura 9)[28].

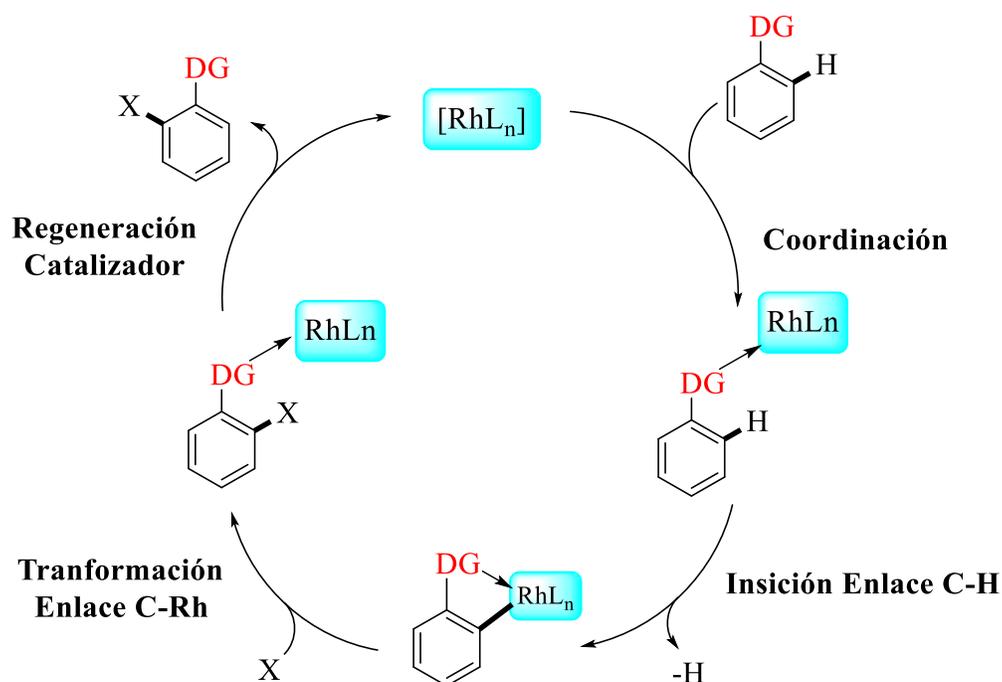


Figura 9. Mecanismo ciclometalación del Rodio

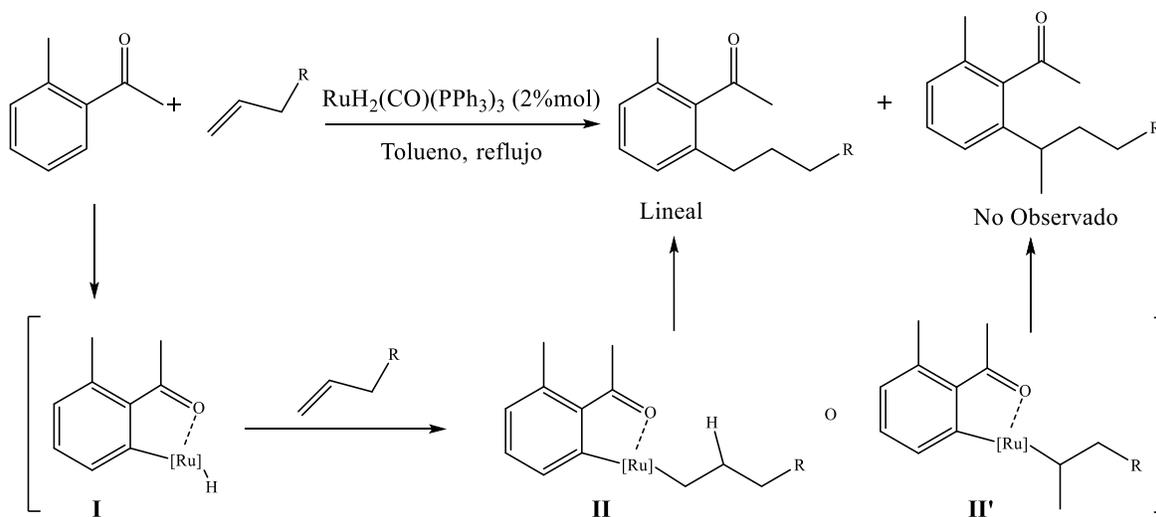
1.4.3 Rutenio

El rutenio puede sufrir el proceso de ciclometalación con distintos grupos directores monodentados como carbonilos, amidas, o grupos aminos, donde el mecanismo más común para el metal en este proceso es CMD señalado en la sección 1.2[29]. La coordinación del grupo director con el metal contrarresta la depresión entrópica en la incisión del enlace C—H.

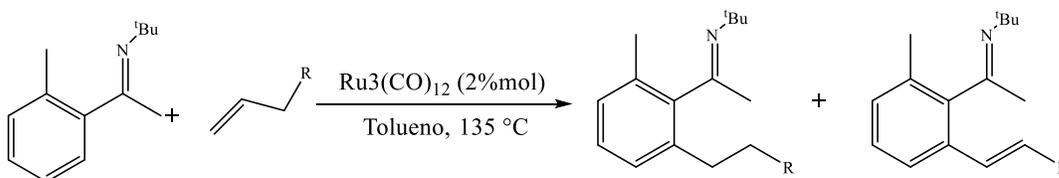
Una de las primeras reacciones utilizando rutenio como catalizador en activación C—H fue reportada en 1993 por Murai y colaboradores, en la reacción de adición de alquenos a acetofenona (Esquema 4a)[30]. En la reacción, el complejo de rutenio(II) es transformado in situ en rutenio(0), especie que experimentan una adición oxidativa en el enlace C—H del anillo aromático, formando la especie tipo I. Esta reacción ocurre gracias al átomo de oxígeno de la cetona que coordina con el complejo de rutenio dirigiendo la reacción selectivamente en la posición orto del anillo aromático. La especie I, progresa al producto de hidroarilación lineal a través de una inserción migratoria regioselectiva en el enlace Ru—H, con la formación del intermediario II y una posterior eliminación reductiva C—C. Tres años más tarde el mismo

grupo reportó la reacción de hidroarilación catalizada con rutenio, ocupando el complejo $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ utilizando una imina como grupo director (Esquema 4b)[31]. En este caso el producto mayoritario también fue el regioisómero lineal, sin embargo, se observó un subproducto conjugado en bajas cantidades.

a) Reacción de hidroarilación de Murai utilizando cetonas como grupo director.



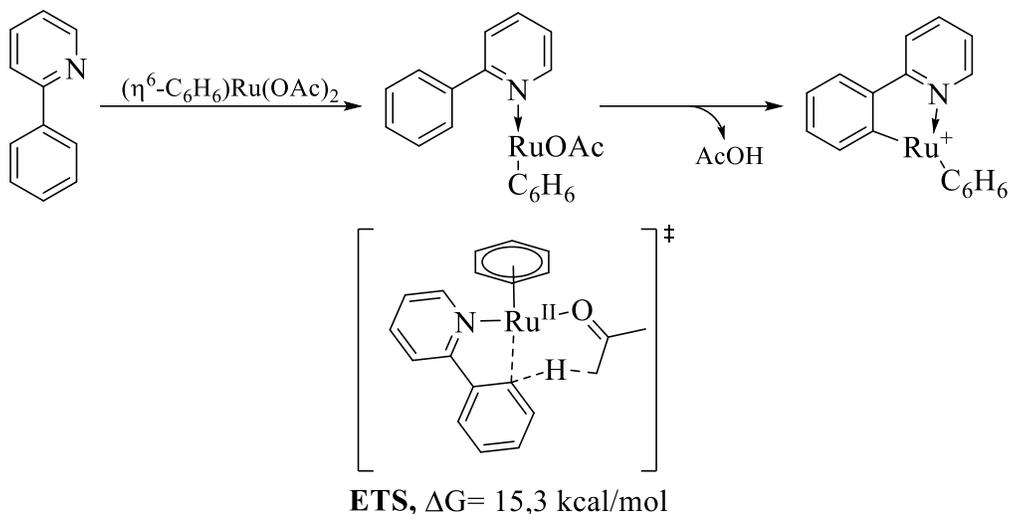
b) Reacción de hidroarilación de Murai utilizando imina como grupo director.



Esquema 4. Reacciones de hidroarilación catalizadas por Ru.

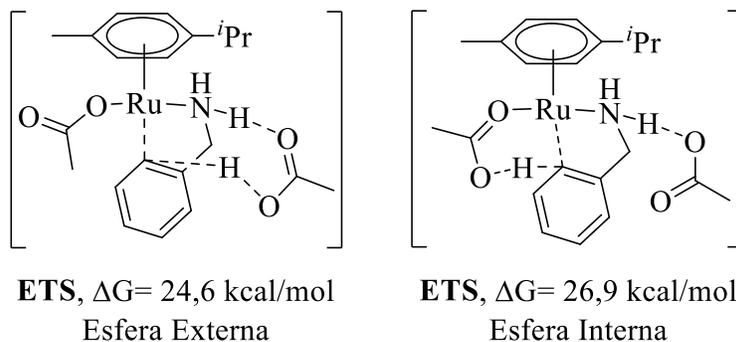
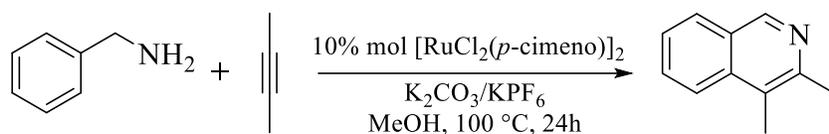
Distintos trabajos computacionales han demostrado la utilidad de los grupos directores en las reacciones de activación C—H catalizadas por rutenio. Por ejemplo, en el año 2015 el grupo de Roithova utilizando el funcional B3LYP, estudió el mecanismo de activación C—H utilizando fenilpiridinas como grupo director [32]. La reacción procede por un etapa cinética involucrando un único estado de transición de $15,3 \text{ kcal mol}^{-1}$ relativo a los reactantes aislados, vía un

mecanismo del tipo CMD, además con una distancia de enlace N—Ru de 2,23 Å, lo que implica una fuerte coordinación entre el metal y el grupo piridina (Esquema 5).



Esquema 5. Activación C—H utilizando fenilpiridina y Ru como catalizador.

Otro ejemplo, es el estudio de síntesis de isoquinolinas utilizando bencilamina como grupo director presentado por Lledós y Urriolabeitia en el año 2015[33]. En este trabajo se utilizó el funcional de intercambio-correlación de tipo híbrido-meta-GGA, M06, para comparar los mecanismos de esfera interna y de esfera externa (Esquema 6). El estado de transición de la etapa determinante de la reacción mediante el mecanismo de esfera externa fue de 24,6 kcal mol⁻¹, solo 2,3 kcal mol⁻¹ más baja que el mecanismo de esfera interna que fue de 26,9 kcal mol⁻¹, por lo que no se pudo determinar cuál es el mecanismo dominante de la reacción pudiendo haber una competencia entre ambos mecanismo, esfera interna y externa.



Esquema 6. Activación C–H utilizando aminas primarias y Ru como catalizador.

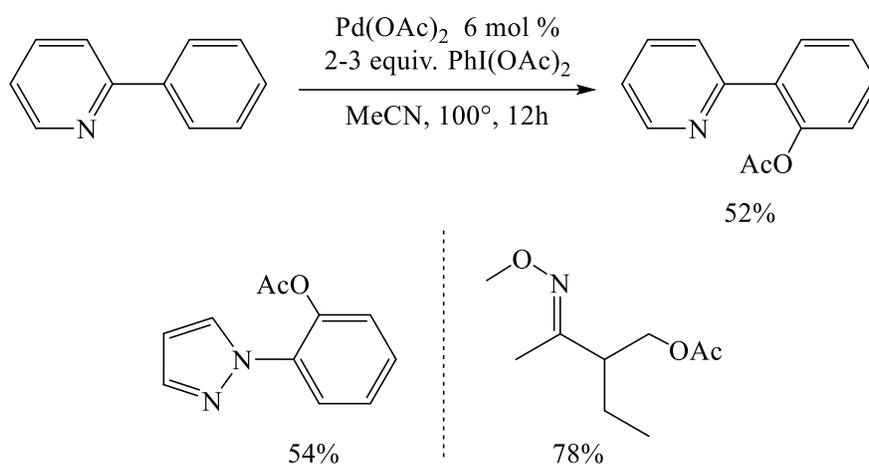
1.4.5 Paladio

Dentro de los metales señalados y viendo su utilidad en reacciones de activación C–H, el paladio es uno de los metales más atractivos para este tipo de reacciones. Una de las ventajas del paladio sobre otros metales es que la funcionalización del enlace C–H puede generar diversos tipos de enlaces, tales como: C–O, C–S, C–X, C–C y C–N[34]. Esta versatilidad del paladio le da dos características claves en las reacciones: i) la compatibilidad de muchos catalizadores de Pd(II) con agentes oxidantes y, ii) la capacidad de funcionalizar selectivamente intermediarios de la ciclometalación del paladio. Otra de las razones es que el paladio participa en la ciclometalación con una amplia gama de grupos directores y a diferencia de otros metales de transición, este promueve fácilmente la activación C–H tanto en carbonos sp^2 como en sp^3 . En general, la activación C–H ocurre en los centros de Pd(II), pero también se ha visto que ocurren vía Pd(IV). Los estados de oxidación, Pd(0), Pd(II), Pd(III) y Pd(IV) se ven involucrados en el ciclo catalítico[35].

Ejemplos de reacciones de activación C–H utilizando paladio como catalizador y utilizando una base de nitrógeno como grupo director fueron estudiadas por el grupo de Sanford[36]. Utilizando acetato de paladio, $Pd(OAc)_2$ y diacetato de iodobenceno, $PhI(OAc)_2$, como oxidante, se estudió la funcionalización de enlaces C–H en carbonos sp^2 y sp^3 . En el estudio y otros posteriores se analizaron distintos grupos directores tales como

derivados de heterociclos nitrogenados tales como, piridinas, pirazoles, azobencenos y éteres de oximas, obteniéndose en todos ellos rendimientos moderados (Esquema 7)[37].

Aunque se ha demostrado la utilidad de los grupos directores basados en nitrógeno y, a pesar de que en 1997 el grupo de Martínez estudió el mecanismo de la ciclometalación del paladio utilizando iminas derivadas de anilinas y bencilaminas como grupo director [38], son pocos los ejemplos que se encuentran en la literatura, a diferencia de las reacciones catalizadas por Rh, empleando iminas como grupo director y paladio como catalizador.



Esquema 7. Activación C—H catalizada por Pd.

Los mecanismos más estudiados, y propuestos por Sandford y Martínez, del proceso de ciclometalación del paladio, corresponde al proceso de adición oxidativa. Primero, se genera una coordinación del grupo director con el centro metálico, seguido de una adición oxidativa, pasando de Pd(II) a Pd(IV), y posteriormente una eliminación reductiva, regenerando así el catalizador y obteniendo el producto funcionalizado (Figura 10).

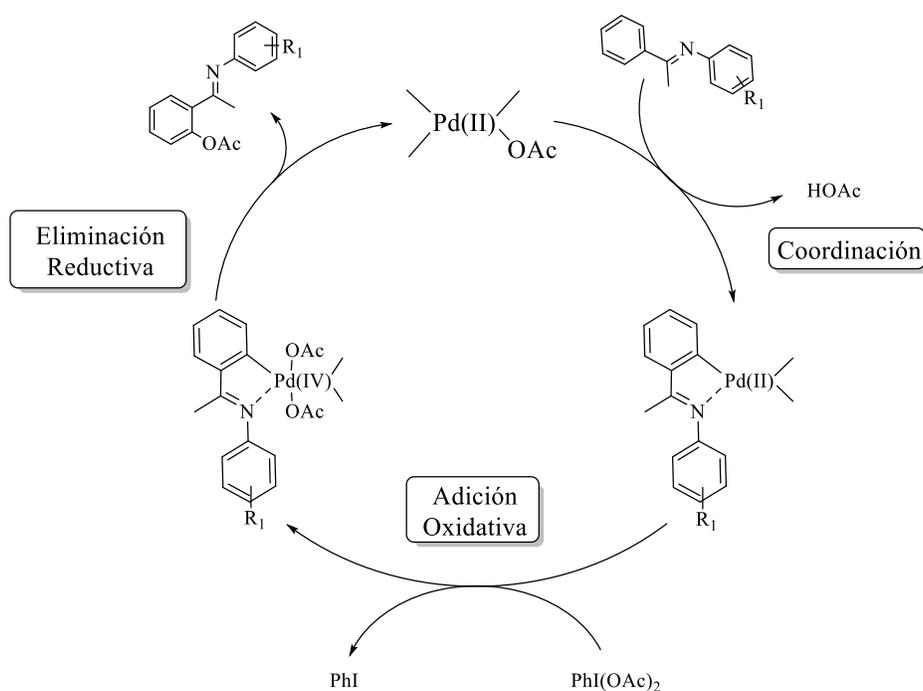
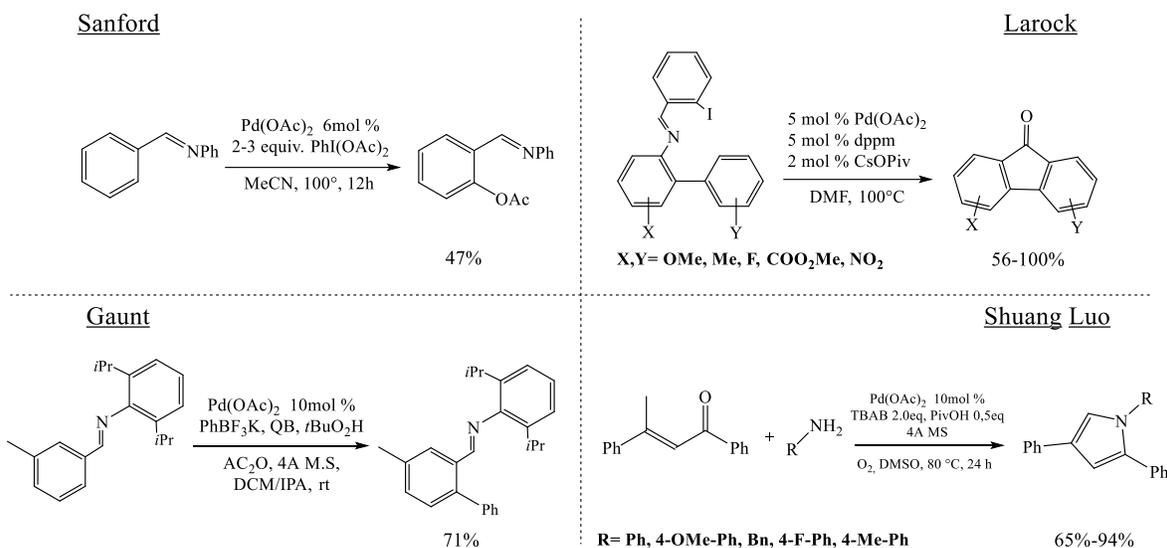


Figura 10. Mecanismo propuesto reacción de acetoxilación catalizada por Pd(II).

Cabe destacar que en el trabajo de Sanford solo se reportó un ejemplo de la utilización de iminas como grupo director (Esquema 8). Larock y colaboradores publicaron en 2007, la síntesis de fluorenonas, a través de una arilación intramolecular utilizando iminas derivadas de 2-fluoroanilina como grupo director. También se reportó la síntesis de derivados de xantonas[39]. En 2011, el grupo de Gaunt reportó la arilación de carbonos sp^2 utilizando PhBF_3K , acetato de paladio y $t\text{BuO}_2\text{H}$ como oxidante[40]. Más recientemente, en 2020, el grupo de Shuang Luo reportó la síntesis de pirroles a través de la activación del enlace C-H de un carbono sp^2 utilizando acetato de paladio y distintos tipos de iminas derivadas de anilina y bencilamina, obteniendo rendimientos desde moderados a altos[41].



Esquema 8. Activación C–H catalizada por paladio utilizando iminas como grupo director.

La mayoría de los ejemplos mencionados en reacciones de activación C–H utilizando grupos directores de nitrógeno, catalizadas por Rh o Pd, se utilizan iminas derivadas de anilina o bencilamina, sin embargo, no se ha estudiado la importancia que pueden tener los grupos electrónicos, tanto electro-aceptor y electro-dador, en el grupo director en las reacciones de activación C–H catalizadas por Pd (Figura 11). En 2016, Lei Zhang y De-Cai Fang daba indicios, mediante cálculos de estructura electrónica basados en DFT, que la naturaleza rica en electrones del grupo director puede afectar el proceso de ciclometalación, estabilizando los intermediarios de la reacción [42].

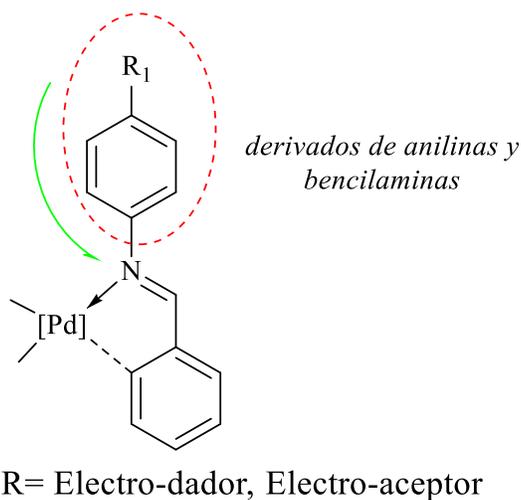


Figura 11. Influencia del grupo electrónico en el grupo director.

1.5 Aminoheterociclos como grupo director

Además de las anilinas y de las bencilaminas como grupos directores, el uso de aminoheterociclos como precursor de iminas podrían tener interesantes aplicaciones. Posterior al uso de la 2-amino-3-picolina se han realizado distintas modificaciones en su estructura para mejorar la eficiencia en la reacción o para producir inducción asimétrica[43]. En el año 2011, el grupo de Breit añadió un grupo fosfina al anillo de la piridina, generando un sistema de catálisis bifuncional en reacciones de hidroacilación inter e intramolecular de alquenos mientras que, en el año 2012 el grupo de Douglas intentó introducir estereoselectividad a la reacción de hidroacilación introduciendo un grupo quiral a la estructura de la 2-amino-3-picolina. Publicaciones recientes del grupo de Ellman muestran la utilización de aminoheterociclos de 5 miembros ricos en densidad electrónica en reacciones de activación C–H catalizada por rodio (Figura 12). En el año 2018, se prepararon azolopirimidinas mediante anulaciones de N-azoloiminas utilizando 2-aminoimidazol y 2-aminopirazol como materiales de partida[44]. Ese mismo año, en lugar de utilizar iminas pre-sintetizadas, se informó la versión multicomponente de esta reacción utilizando aldehídos, aminopirazoles e iluros de sulfoxonio[45]. La funcionalización de amidación de C–H también se investigó con imidazol y triazoliminas[46]. En el año 2019, se reportó el uso de 2-aminopiridina en reacciones de tres componentes[47].

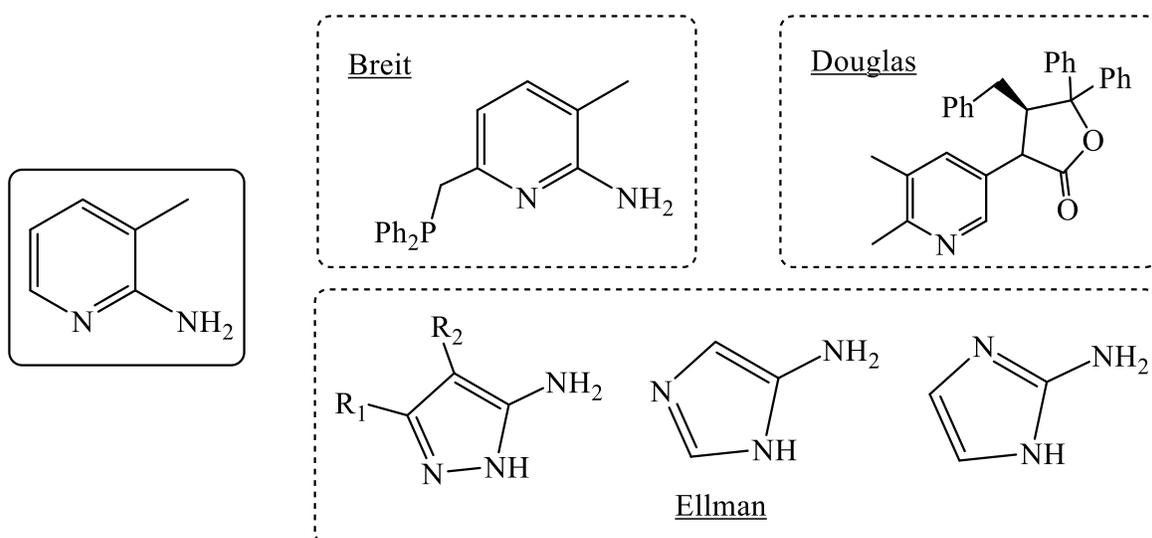


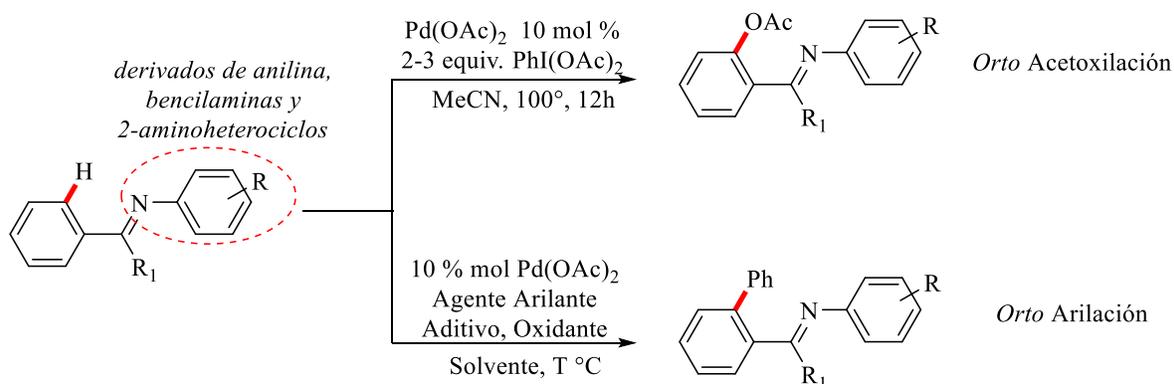
Figura 12. Aminoheterociclos utilizados en reacciones de activación C–H.

La mayoría de las reacciones utilizando aminoheterociclos como grupo directores se han restringido a la utilización de rodio como catalizador. En este sentido, iminas derivadas de aminoheterociclos de cinco miembros[48] con alta densidad electrónica, podrían tener características dadoras especiales que plausiblemente afectarían el proceso de ciclometalación de las reacciones de activación C—H catalizadas por paladio.

Una de las ventajas de utilizar iminas como grupo director, es su fácil hidrólisis de manera de obtener las cetonas o aldehídos libres. Por otro lado, no se ha realizado ningún estudio sistemático de como los grupos electrónicos, electro-aceptor y electro-dador, derivados principalmente de anilinas y bencilaminas pueden afectar el proceso de ciclometalación, lo cual podría ser de gran utilidad en la comprensión de los mecanismos involucrados en este tipo de reacciones.

En la presente tesis, se estudió cómo los distintos grupos sustituyentes electrónicos presentes en iminas derivadas de anilinas, bencilaminas y 2-aminoheterociclos, influirían las reacciones de acetoxilación, y de arilación, catalizadas por paladio (Esquema 9).

Además se realizaron cálculos computacionales basados en DFT para comprender la naturaleza de los distintos estados de transición e intermediarios y los posibles mecanismos que toman lugar en este tipo de reacciones, y así, poder dilucidar como los factores electrónicos de los distintos grupos sustituyentes pueden afectar el proceso de ciclometalación.



Esquema 9. Efectos electrónicos en los sustituyentes en reacciones de activación C—H.

HIPÓTESIS Y OBJETIVO

HIPÓTESIS

El estudio de Iminas derivadas de anilinas, bencilaminas con distintos sustituyentes y de 2-aminoheterociclos, ricos en densidad electrónica, permitirá comprender cómo la naturaleza de los distintos grupos sustituyentes, electro-dador y electro-aceptor, influyen en el grupo director de imina en las reacciones de activación C-H catalizadas por paladio.

OBJETIVOS

Objetivo General

Realizar un estudio sistemático para entender como el efecto sustituyente en el grupo director de imina influye en las reacciones de activación C-H, utilizando anilinas, bencilaminas y 2-aminoheteroatomos con complejos de paladio.

Objetivos Específicos

- 1- Sintetizar y caracterización cetimidias y aldimidas respectivas a partir de anilinas, bencilaminas con distintos sustituyentes y 2-aminoheterociclos.
- 2- Utilizar las iminas sintetizadas como grupo director para estudiar las reacciones de activación C-H de acetoxilación y arilación catalizadas por complejos de Pd.
- 3- Estudiar el mecanismo de ciclometalación de las reacciones del objetivos dos utilizando cálculos computacionales basados en DFT.

PARTE EXPERIMENTAL

2.1 Consideraciones Generales

Todos los reactivos utilizados eran comerciales y de calidad de síntesis.

La eliminación de los solventes se realizó mediante presión reducida en un evaporador rotativo.

El seguimiento de las reacciones se efectuó mediante cromatografía gaseosa en un equipo Shimadzu GC-2014 Plus equipado con una columna cromatográfica Rtx-5 (30 m X 0,25 mm X 0,25 μ m). Los espectros de masas fueron determinados por un equipo Varían 450 GC acoplado a un espectrómetro de masas Varían 320-MS de triple cuadrupolo con un sistema de ionización por impacto electrónico (IE).

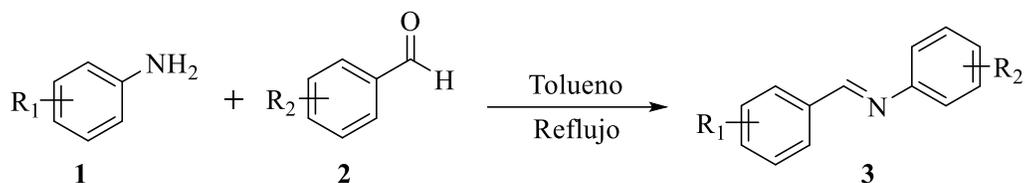
Además, se realizó el seguimiento en cromatografía de capa fina (CCF) empleando cromatofolios de gel sílice GF₂₅₄ Merck sobre soporte de aluminio. El análisis de los cromatogramas se llevó a cabo mediante iluminación con lámparas UV con emisión de 365 nm.

Los espectros de RMN fueron determinados a temperatura ambiente en un equipo Bruker modelo AVANCE de 400 MHz.

Para los cálculos computacionales se utilizó el programa Gaussian09 [49] con el funcional híbrido B3LYP junto con la base tipo *all electron* DGDZVP. El solvente, dicloroetano, fue descrito mediante el método PCM [50], los radios de las cavidades moleculares se definió mediante IDSRF *radii* [51].

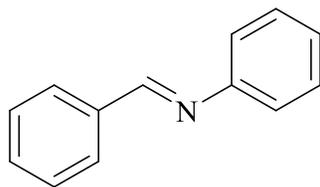
2.2 Síntesis y datos espectroscópicos

2.2.1 Síntesis de iminas



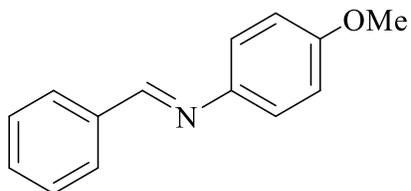
Se utilizó el procedimiento descrito en literatura utilizando un aparato de Dean-Stark[52]. A una solución de 10 mmol de anilina en 50 ml de tolueno se le adiciona 10 mmol de benzaldehído y se dejó a reflujo por 24 h. El solvente fue evaporado a presión reducida y el producto fue recrystalizado en MeOH.

***N*-bencilidenanilina**



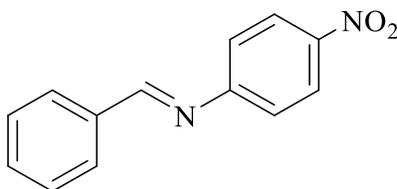
Sólido amarillo pálido; ^1H RMN (400 MHz, Clorofomo-*d*) δ 8.44 (s, 1H), 7.89 (dd, $J = 6.6$, 3.1 Hz, 2H), 7.46 (dd, $J = 5.0$, 1.8 Hz, 3H), 7.40 – 7.35 (m, 2H), 7.23 – 7.18 (m, 3H).

***N*-(benciliden)-4-metoxianilina**



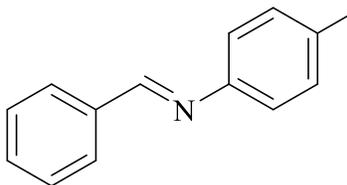
Sólido gris claro; ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.48 (s, 1H), 7.89 (dd, $J = 6.4$, 3.2 Hz, 2H), 7.52 – 7.42 (m, 3H), 7.24 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H).

***N*-(benciliden)-4-nitroanilina**



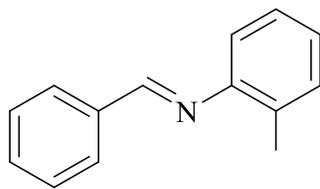
Sólido amarillo; ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.40 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 3H), 7.62 – 7.37 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H).

***N*-(benciliden)-4-metilanilina**



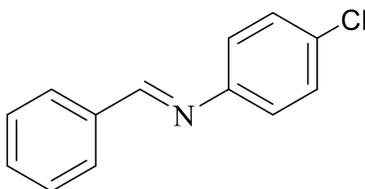
Sólido anaranjado; ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.55 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 6.7, 3.0 Hz, 2H), 7.57 – 7.53 (m, 3H), 7.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H).

***N*-(benciliden)-2-metilanilina**



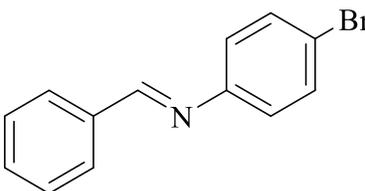
Aceite anaranjado; ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.35 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 3H), 7.23 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H).

***N*-(benciliden)-4-cloroanilina**



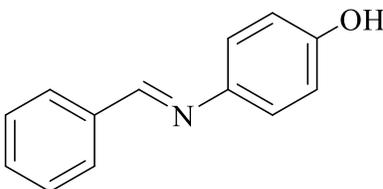
Sólido incoloro; ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.50 (s, 1H), 7.96 (dd, $J = 7.4, 2.2$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 7.42 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H).

***N*-(benciliden)-4-bromoanilina**



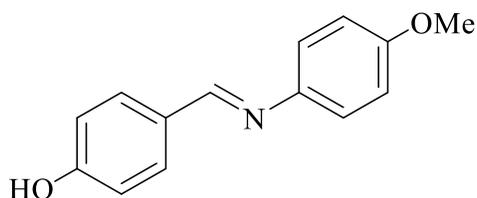
Sólido incoloro; ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.56 (s, 1H), 8.02 (dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 2H), 7.62 (t, $J = 8.2$ Hz, 5H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

***N*-(benciliden)-4-hidroxianilina**



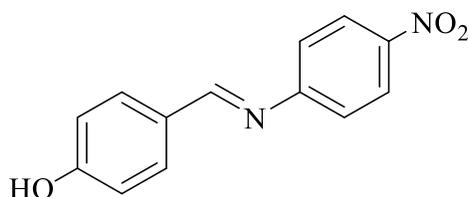
Sólido gris; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.48 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.87 (dd, $J = 6.5, 3.1$ Hz, 2H), 7.50 – 7.43 (m, 3H), 7.19 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H).

***N*-(4-hidroxibenciliden)-4-metoxianilina**



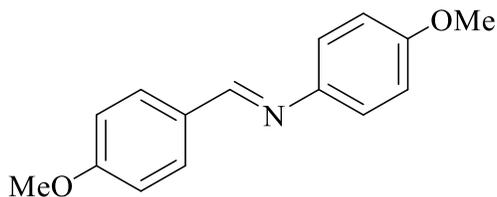
Sólido amarillo; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.03 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H).

***N*-(4-hidroxibenciliden)-4-nitroanilina**



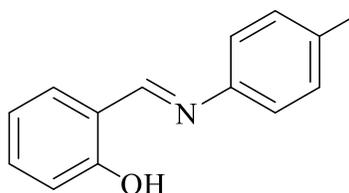
Sólido amarillo; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.93 – 6.89 (m, 2H).

***N*-(4-metoxibenciliden)-4-metoxianilina**



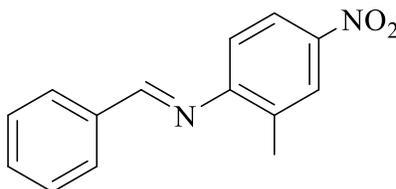
Sólido café claro; ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 8.44 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H).

***N*-(2-hidroxibenciliden)-4-metilanilina**



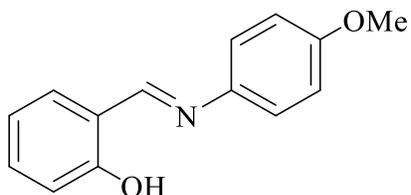
Sólido amarillo; ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.65 (s, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 2H), 7.27 – 7.19 (m, 4H), 7.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H).

***N*-(benciliden)-2-metil-4-nitroanilina**



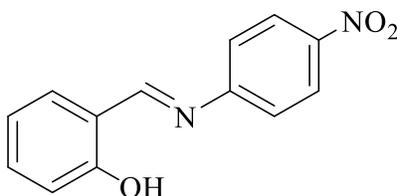
Sólido amarillo pálido; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.56 (s, 1H), 8.19 – 8.09 (m, 2H), 7.99 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.63 – 7.53 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H).

***N*-(2-hidroxibenciliden)-4-metoxianilina**



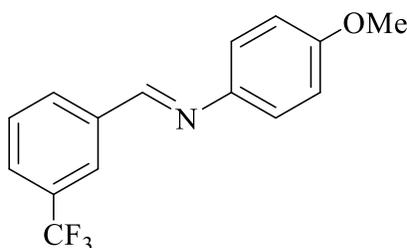
Sólido verde claro; ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 13.38 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.93 – 6.88 (m, 3H), 3.81 (s, 3H).

***N*-(2-hidroxibenciliden)-4-nitroanilina**



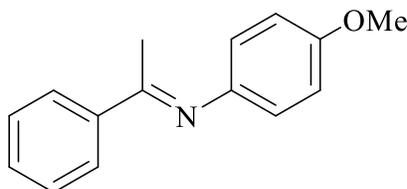
Sólido rojizo; ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 12.40 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.84 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H).

***N*-(3-(trifluorometil)benciliden)-4-nitroanilina**



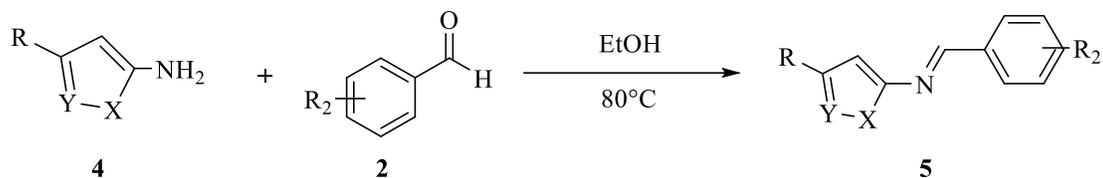
Sólido incoloro; ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.50 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H).

***N*-(1-feniletiliden)-4-metoxianilina**



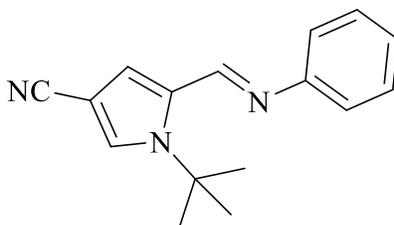
Sólido amarillo; ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.74 (d, $J = 9.7$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 6.71 – 6.68 (m, 2H), 6.57 – 6.51 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

2.2.2 Síntesis iminas derivadas de 2-aminoheterociclos



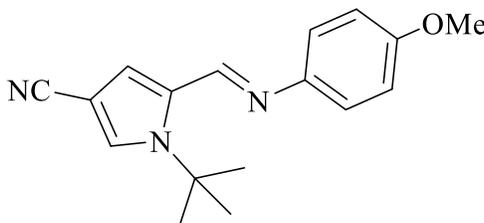
A una solución de 0,5 mmol de 2-aminoheterociclo en etanol se le adiciona 1 eq de benzaldehído por 8 h a 80°C, la reacción fue monitoreado por cromatografía en capa fina. transcurrido el tiempo de reacción, el solvente es evaporado a presión reducida y el producto fue recristalizado en MeOH.

1-(1,1-dimetilteíl)-5-[(fenilmetilén)amino]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo



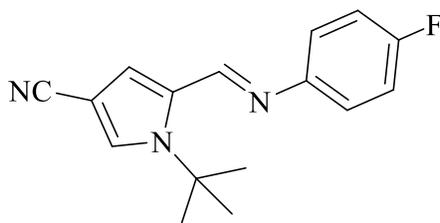
Sólido anaranjado; ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.41 (s, 1H), 7.84 – 7.76 (m, 2H), 7.48 – 7.39 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 1.68 (s, 9H).

1-(1,1-dimetilteíl)-5-[(4-metoxifenilmetilén)amino]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo



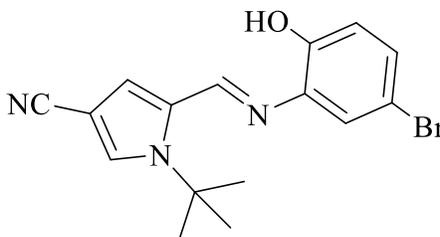
Sólido amarillo pálido; ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.62 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 1.95 (s, 9H).

1-(1,1-dimetilteil)-5-[(4-fluorfenilmetilen)amino]-1H-pirrol-3-carbonitrilo



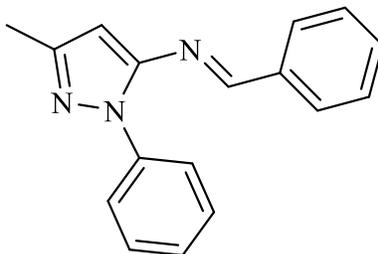
Sólido amarillo pálido; ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.49 (s, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.7$, 5.5 Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.47 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 1.79 (s, 9H).

1-(1,1-dimetilteil)-5-[(2-hidroxi-5-bromofenilmetilen)amino]-1H-pirrol-3-carbonitrilo



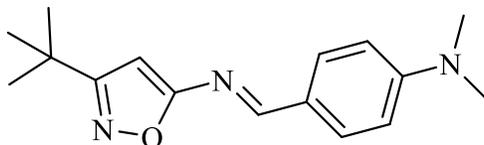
Sólido amarillo pálido; ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 12.06 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.8$, 2.4 Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 1.61 (s, 9H).

***N*-[(3-metil-1-fenil-1H-pirazolil)-1-fenilmetanima]**



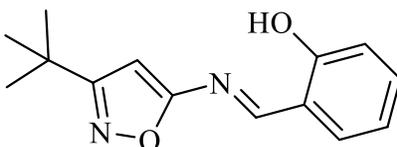
Sólido verde claro; ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.41 (s, 1H), 7.63 (dd, $J = 7.8$, 1.5 Hz, 2H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 5H), 7.09 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 2.16 (s, 3H).

4-(((3-(ter-butil)isoxazolil)imino)metil)-N,N-dimetilanilina



Sólido verde; ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.63 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.91 (s, 1H), 3.05 (s, 6H), 1.31 (s, 9H).

2-(((3-(ter-butil)isoxazol-5-il)imino)metil)fenol



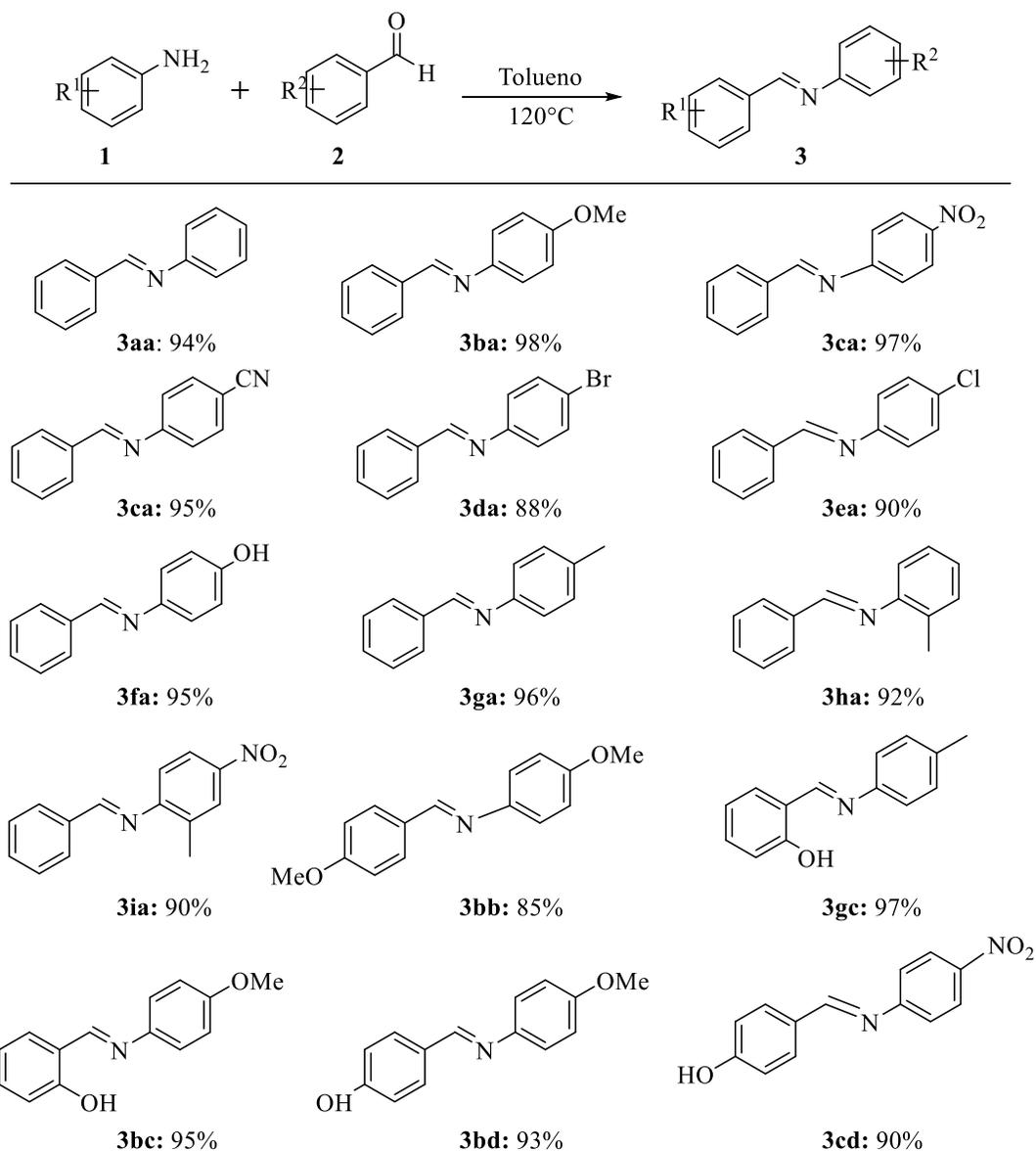
Sólido amarillento: ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 11.97 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.85 – 6.76 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 1.17 (s, 9H).

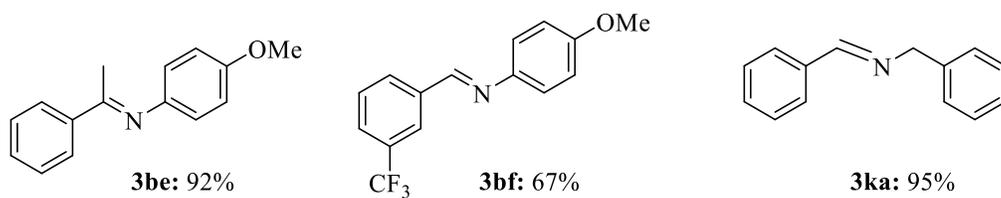
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Síntesis de iminas

Para la síntesis de las respectivas iminas se utilizaron metodologías ya descritas en literatura utilizando el aparato de Dean-Stark (Tabla 2).

Tabla 2. Iminas sintetizadas.^a

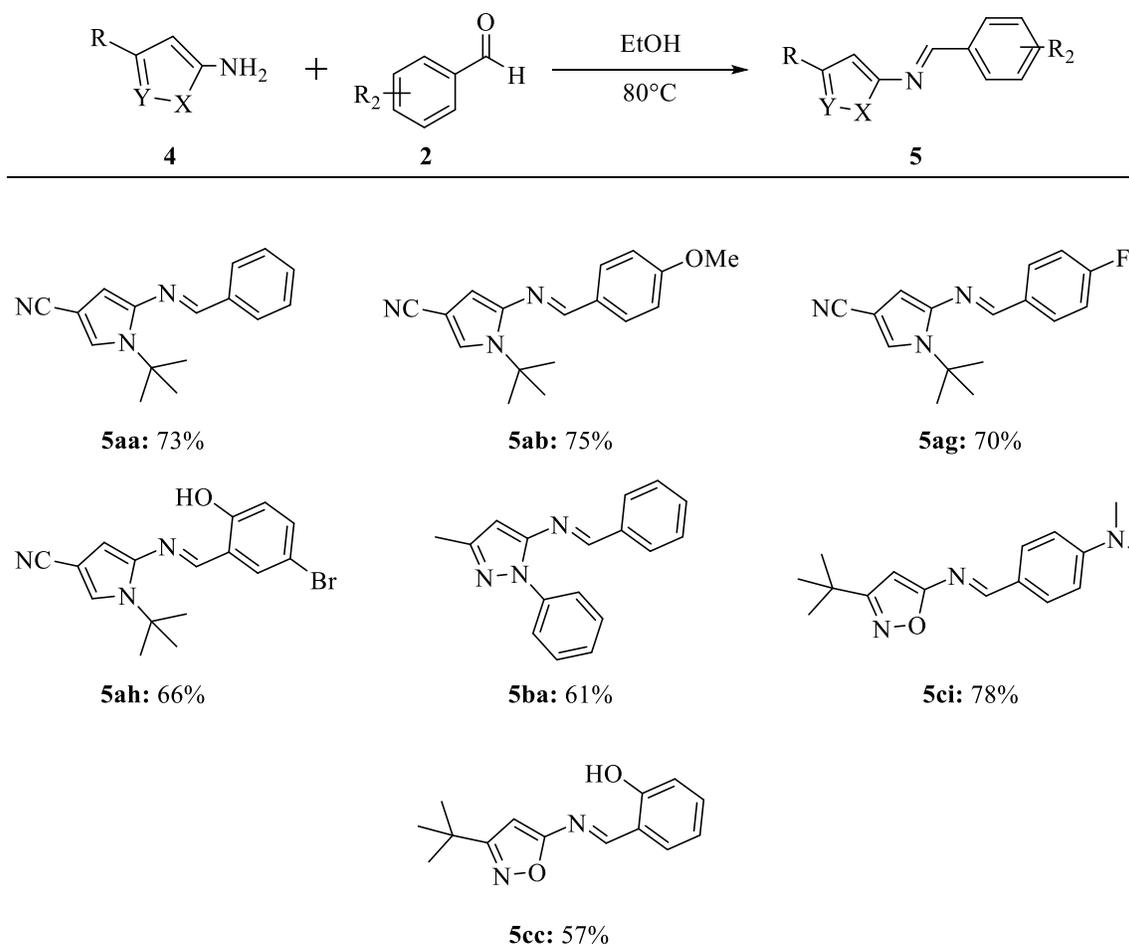




^aCondiciones: 10 mmol anilina; 10 mmol aldehído; 24 h reflujo trampa Dean-Stark

Para la síntesis de las iminas derivadas de 2-aminoheterociclos, no se pudo utilizar la metodología anterior, debido a las altas temperaturas que se utilizaban en la reacción con tolueno, observándose una descomposición del heterociclo por lo cual se realizó la síntesis en etanol (Tabla 3).

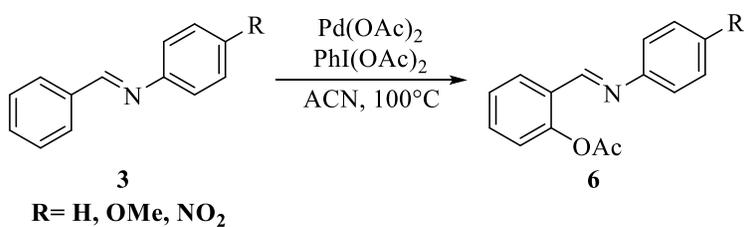
Tabla 3. Iminas derivadas de 2-aminoheterociclos.^a



^aCondiciones: 0,5 mmol 2-aminoheterociclo; 1 eq benzaldehído; 8 h reflujo

3.2 Estudio de la reacción de acetoxilación

El estudio de los efectos electrónicos en el grupo director comenzaron con la reacción de acetoxilación utilizando las condiciones reportadas por el grupo de Sanford[36] y realizadas en tubos de presión. Inicialmente, se estudiaron tres tipos de iminas derivadas de anilinas: sin sustitución, sustituidas en la posición 4- con un grupo metoxilo o con un grupo nitro (Esquema 10). La reacción fue monitoreada mediante cromatografía de gases, GC-FID y por espectrometría de masas, GC-MS.



Esquema 10. Reacción de acetoxilación catalizada por Pd.

Transcurrido el tiempo de reacción y posterior inyección, los cromatogramas mostraban una intensa señal correspondiente al benzaldehído. Esto implicaría una alta hidrólisis de las iminas correspondientes, (Figura 13), por lo cual se intentó optimizar la reacción utilizando solventes secos.

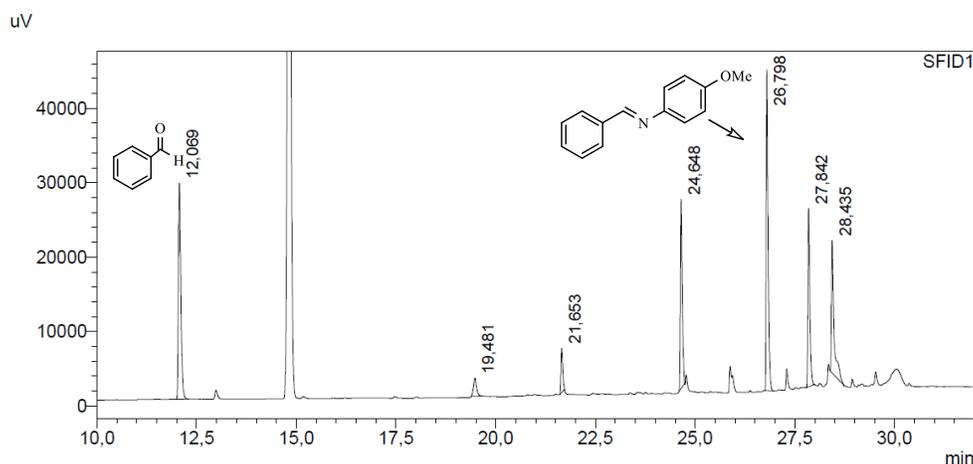


Figura 13. Cromatograma de la reacción de acetoxilación con la imina **3ab**.

La reacción se probó en cuatro solventes secos bajo las mismas condiciones mencionadas anteriormente (Tabla 4). El análisis de los cromatogramas mostró que en la mayoría de los solventes sigue habiendo hidólisis de la imina. No obstante, la reacción en acetonitrilo (entrada 1), fue la que procedió con un mayor rendimiento, lo que indicaría un posible efecto del solvente en esta reacción.

Tabla 4. Reacción de acetoxilación en solventes secos.

Entrada	Solvente	Aldehído %	Imina %	Productos %
1	Acetonitrilo	5	10	85
2	THF	20	57	23
3	Tolueno	16	35	48
4	2-Me-THF	12	66	22

El cromatograma de la reacción en acetonitrilo seco se muestra en la Figura 14.

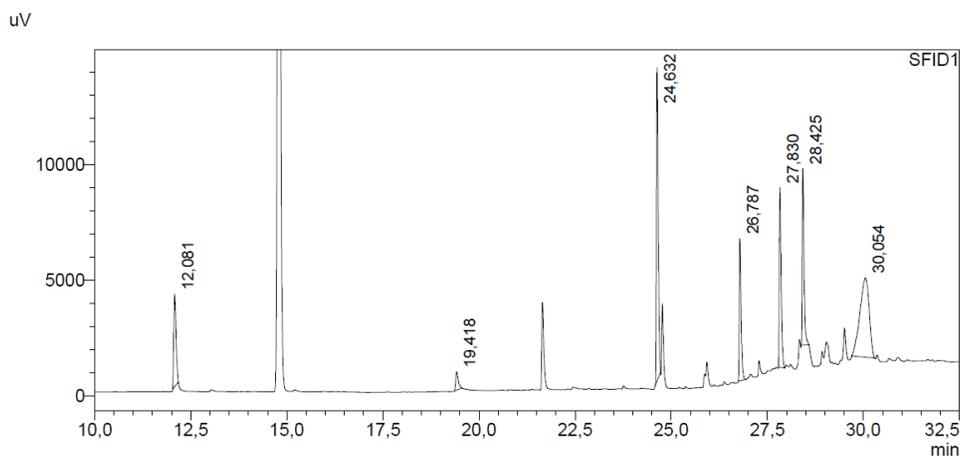
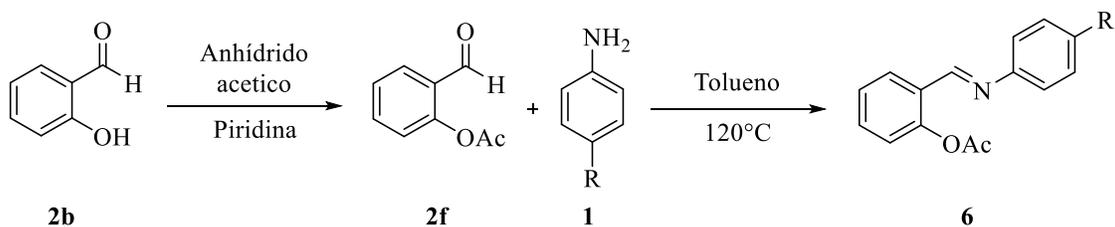


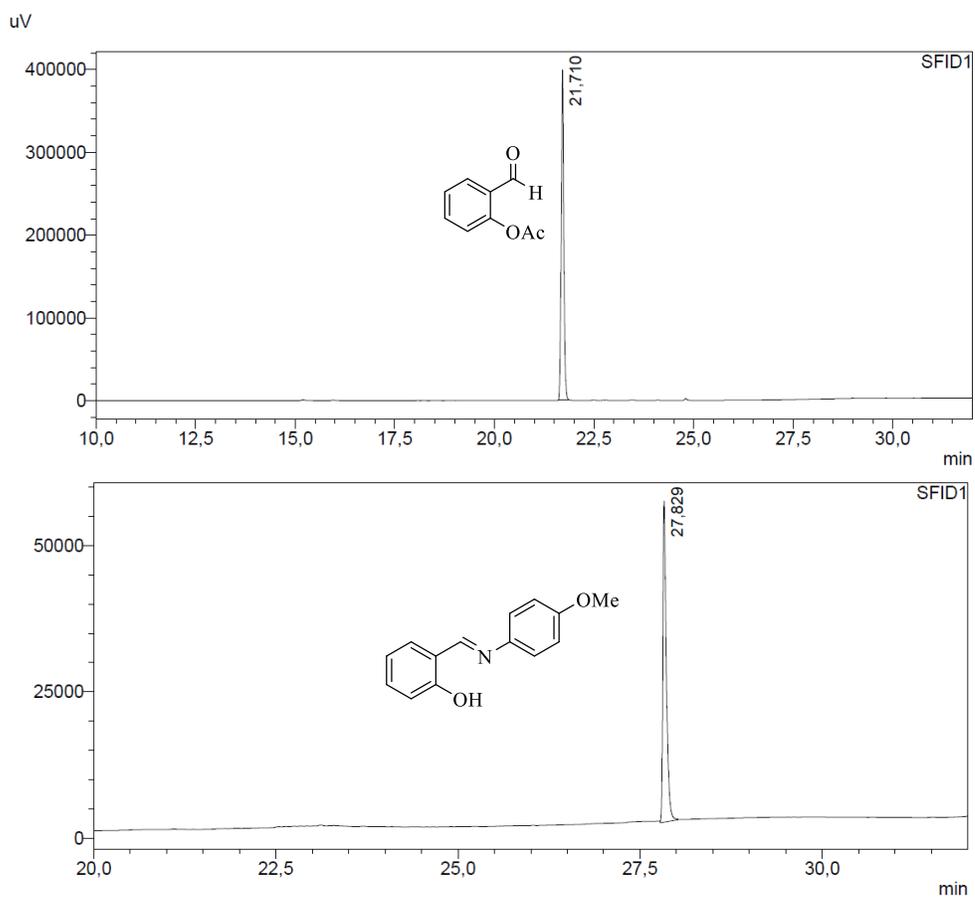
Figura 14. Cromatograma de la reacción de acetoxilación en acetonitrilo seco de la imina **3ab**.

Con el fin de identificar cuál era el producto deseado de la reacción, se sintetizaron los patrones correspondientes mediante síntesis clásica descrita en literatura[53] (Esquema 11).



Esquema 11. Acetoxilación: síntesis clásica.

Una vez sintetizados, se obtuvieron los cromatogramas correspondientes de manera de identificar cuál de las señales corresponde al producto de la reacción de acetoxilación (Figura 15).



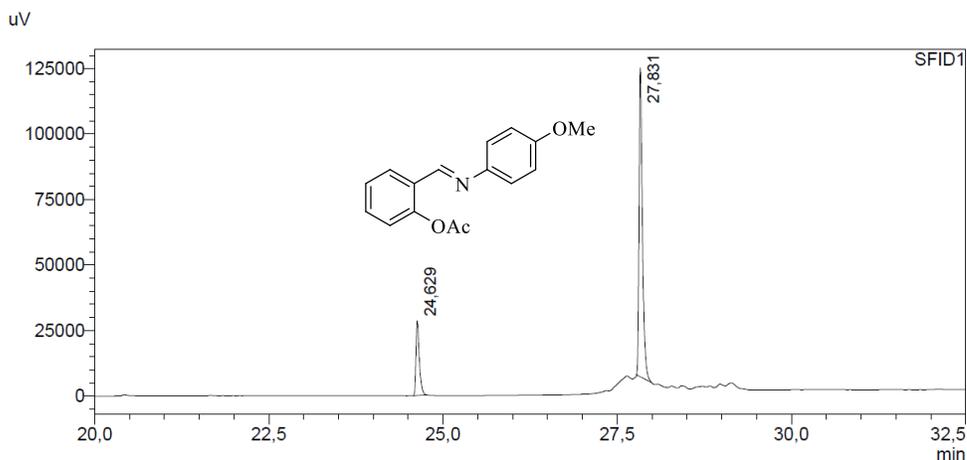


Figura 15. Patrones reacción de acetoxilación.

Comparando los cromatogramas de los patrones con el cromatograma de la reacción, se pudo identificar la mayoría de las señales. La señal en 21,7 min, corresponde al producto de la hidrólisis del producto de acetoxilación, mientras que la señal en 27,8 min, corresponde al producto de reacción hidroxilado.

Además, se pudo determinar los distintos fragmentos de la reacción mediante espectrometría de masas (Figura 16)(ANEXO). El análisis completo de los cromatogramas, revela una alta inestabilidad de la molécula objetivo debido a la fácil fragmentación que esta sufre. Esta podría ser la principal razón por la cual este tipo de moléculas no han sido aisladas y sus rendimientos solo han sido reportados por cromatografía gaseosa.

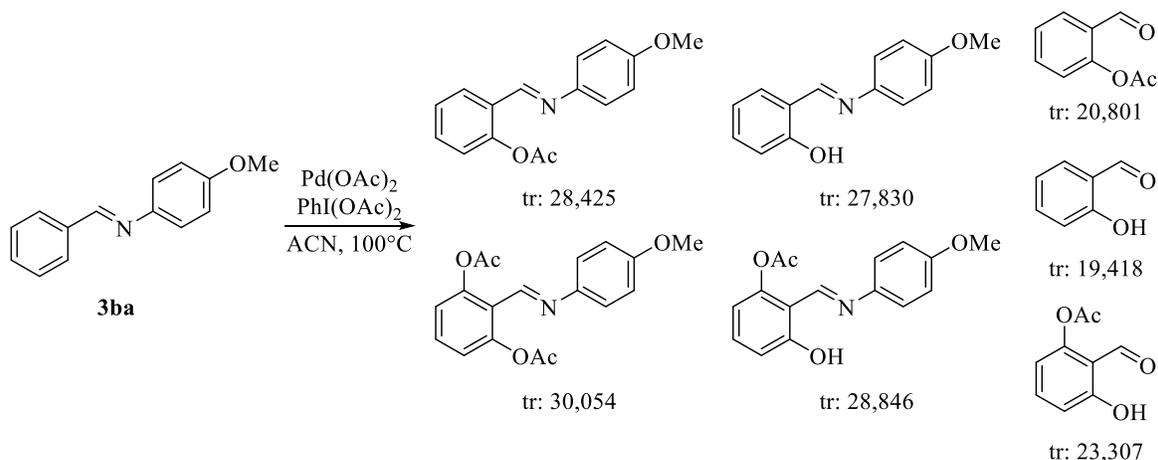


Figura 16. Fragmentos reacción de acetoxilación.

Debido a la alta inestabilidad de la molécula objetivo, se hizo una estimación del rendimiento de la reacción de acetoxilación en base al área de todos los fragmentos obtenidos e identificados por GC (Tabla 5). Este análisis muestra que con un grupo sustituyente electro-dador como el grupo metoxilo se obtiene un rendimiento alto, de un 84% (Tabla 5, entrada 2). Con un grupo electro-aceptor nitro, el rendimiento disminuye a un 66% (Tabla 5, entrada 3), mientras que con una imina sin grupos sustituyentes (Tabla 5, entrada 1) el rendimiento decae a solo un 36%. Estos resultados corroborarían la hipótesis propuesta sobre la influencia que tendrían los grupos electrónicos en el proceso de activación C-H. Sin embargo, faltaría corroborar este hecho con una serie más extensa, no solo de tipos de grupos susituyentes, sino también de su posición en el anillo aromático.

Tabla 5. Estimación rendimiento reacción de acetoxilación.

Entrada	R	%Aldehído^a	%Imina^b	%Productos
1	H	24	40	36
2	OMe	6	10	84
3	NO ₂	12	12	66

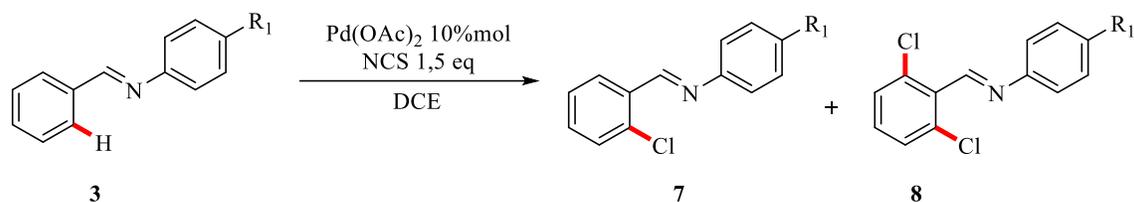
a) El % de Aldehído corresponde a la hidrolisis de la imina. **b)** % de imina sin reaccionar.

Considerando que la fragmentación de la molécula objetivo no nos permitió una precisa cuantificación de la reacción se decidió entonces estudiar la reacción de halogenación.

3.3 Estudio de reacciones de halogenación

3.3.1 Reacción de cloración

En el año 2021, el grupo de Choudhury estudió la reacción de halogenación utilizando distintos catalizadores basados en polímeros de Pd(II), en fase heterogénea, y distintos grupos directores. Por un lado, los autores utilizaron la imina **3aa** (Tabla 1) en la reacción de halogenación utilizando NXS (X= Cl, Br) como oxidante y fuente de halógeno, y por otro lado realizaron la reacción de acetoxilación, demostrando la alta inestabilidad de la molécula acetoxilada y su fragmentación en distintos productos[55]. Utilizando las mismas condiciones propuestas por este grupo pero utilizando Pd(OAc)₂ en lugar de los polímeros con centros metálicos de Pd(II) como catalizador, se realizó la reacción de halogenación con las iminas sintetizadas (Esquema 12).



Esquema 12. Reacción de cloración catalizada por Pd.

Todos los porcentajes de la reacción fueron calculados en base a las áreas de los productos a partir de los cromatogramas obtenidos por GC-FID. De acuerdo a los tiempos de retención (Figura 17), la señal en 12,154 min corresponde al aldehído producto de la hidrólisis de la imina, la señal en 26,777 corresponde a la imina **3ba** y las señales en 27,723 y 28,608 corresponden al producto clorado y diclorado, respectivamente.

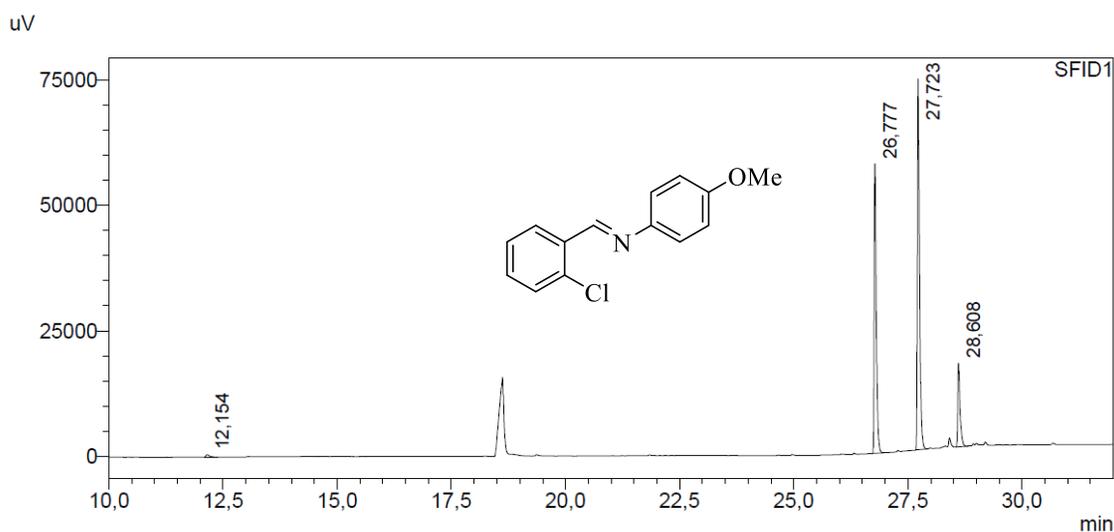


Figura 17. Reacción de cloración utilizado la imina **3ba**.

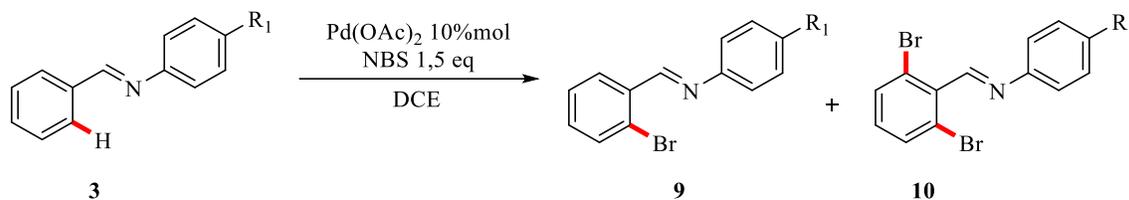
Los resultados obtenidos muestran que tanto con un grupo electro-dador como electro-atractor (Tabla 6, entrada 3 y 4), se obtienen rendimientos superiores a los observados con un grupo director sin sustituyentes (entrada 1), de manera análoga a lo observado en la reacción de acetoxilación y corroborando la hipótesis original de este trabajo. La dependencia observada entre los productos mono y diclorados respecto al grupo sustituyente también es interesante. La presencia de grupos electro atractores, tales como NO_2 y CN conducen a un menor porcentaje de dicloración de un 6% y 0%, respectivamente. En el caso de un grupo electro-dador, tal como el grupo metoxilo este porcentaje llega a un 11%. Esto es particularmente importante, ya que la obtención de uno u otro producto podría ser eventualmente modulada respecto al sustituyente del grupo director. De la misma manera la presencia de halógenos conduce al producto monoclorado, pero con un alto porcentaje de imina sin reaccionar. No se pudo determinar el rendimiento al utilizar la imina **3fa**, debido a su descomposición junto con la obtención de una serie de productos indeseados (entrada 8). Finalmente, al utilizar bencilamina como grupo director, imina **3ka**, hubo un alto porcentaje de hidrólisis (entrada 9). Sin embargo, al igual que lo observado con las iminas derivadas de anilinas, debiesen incluirse grupos sustituyentes para tener un resultado más preciso en este aspecto.

Tabla 6. Reacción de cloración catalizada por Pd(OAc)₂.

Entrada	R ₁	Hidrolisis%	Imina%	Monocloración%	Dicloración%	Conversión%
1	H	8	25	16	-	55
2	NO ₂	17	26	48	6	57
3	CN	17	11	72	0	72
4	OMe	-	39	50	11	61
5	Br	1,6	57	42	0	42
6	Cl	0	64	35	0	35
7	Me	2	36	50	12	62
8	OH	-	-	-	-	-
9	Benzilamina	40	5	45	-	45

3.3.2 Reacción de bromación

Para corroborar la tendencia observada con la reacción de cloración, se llevó a cabo también la reacción de bromación utilizando NBS como agente oxidante y fuente de halógeno bajo las mismas condiciones propuestas anteriormente (Esquema 13).



Esquema 13. Reacción de bromación catalizada por Pd.

Los porcentajes de la reacción fueron medidos mediante GC-FID (Figura 18). La señal en 12,099 min corresponde a aldehído de la hidrólisis de la imina **3ba**, la señal en 26,733 min a la imina **3ba** y las señales en 28,304 y 29,964 corresponde al producto bromado y dibromado, respectivamente.

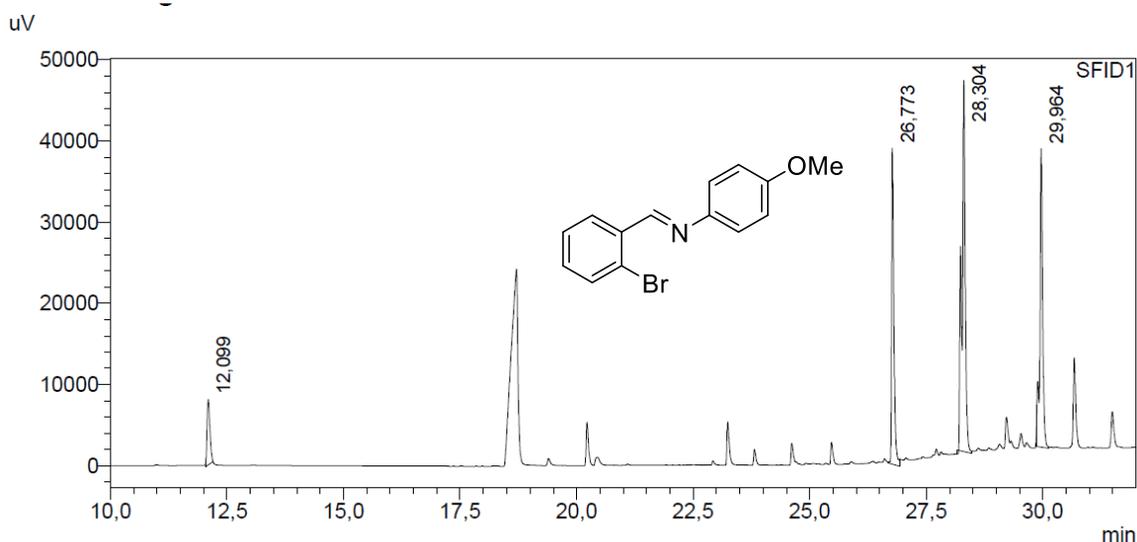


Figura 18. Reacción de Bromación utilizado la imina **3ba**.

Los resultados al utilizar NBS muestran una tendencia similar a los resultados mostrados anteriormente utilizando NCS (Tabla 7). Tanto como con un grupo electro-dador y electro-aceptor (entrada 3 y 4) se obtienen mayores rendimientos que al utilizar un grupo director

sin sustituyentes electrónicos. Nuevamente, no se pudo estimar el rendimiento al utilizar la imina **3fa** debido a la descomposición de la imina y a la obtención de productos indeseados (entrada 8). La utilización de bencilamina como grupo director muestra nuevamente una alta hidrólisis y una gran cantidad de subproductos.

Tabla 7. Reacción de bromación catalizada por Pd(OAc)₂.

Entrada	R ₁	Hidrolisis%	Imina%	monobromación%	Dibromación%	Conversión%
1	H	1	10	32	20	89
2	NO ₂	21	37	39	0	63
3	CN	4	23	40	30	73
4	OMe	5	22	41	27	72
5	Br	1	12	43	44	86
6	Cl	-	10	37	53	90
7	Me	3	30	47	15	66
8	OH	-	-	-	-	-
9	Bencilamina	46	30	18	-	24

Para identificar si el producto obtenido era el deseado y si efectivamente su formación se debía a un mecanismo de activación C–H, se realizaron una serie de pruebas control. Primero, utilizando las mismas condiciones de la reacción de bromación utilizando la imina **3ba** pero sin agregar catalizador. El cromatograma obtenido muestra claramente una señal distinta al producto bromado, lo que corrobora que la reacción ocurre por un mecanismo de activación C–H y el catalizador es necesario para el proceso de ciclometalación (Figura 19). Luego se sintetizaron los distintos productos que se podrían obtener mediante síntesis clásica, corroborando que el producto obtenido es la reacción de bromación en la posición orto y que necesariamente se necesita el grupo director para la regioselectividad de la reacción (Esquema 14, Figura 20).

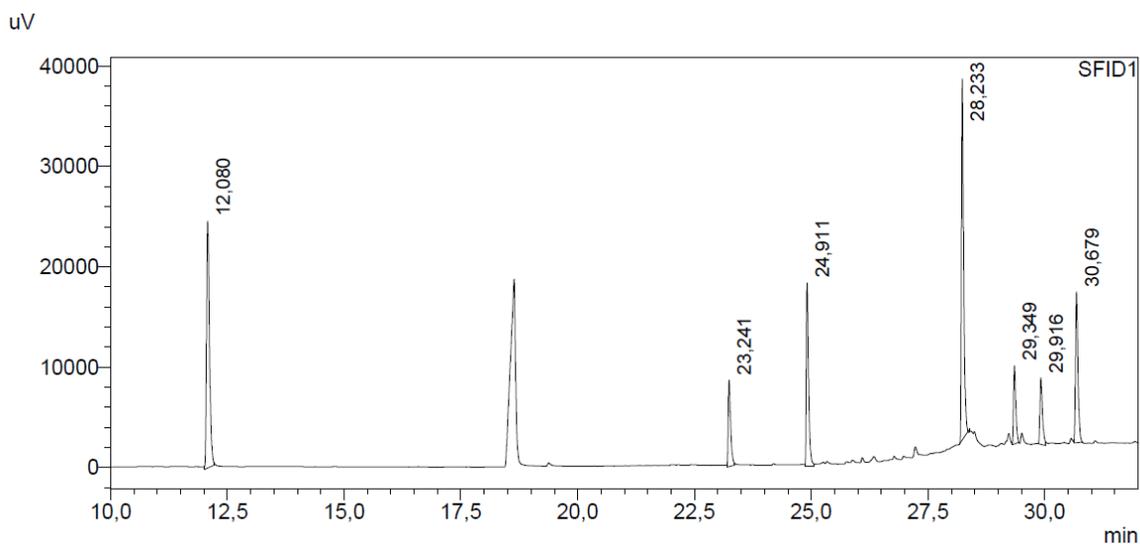
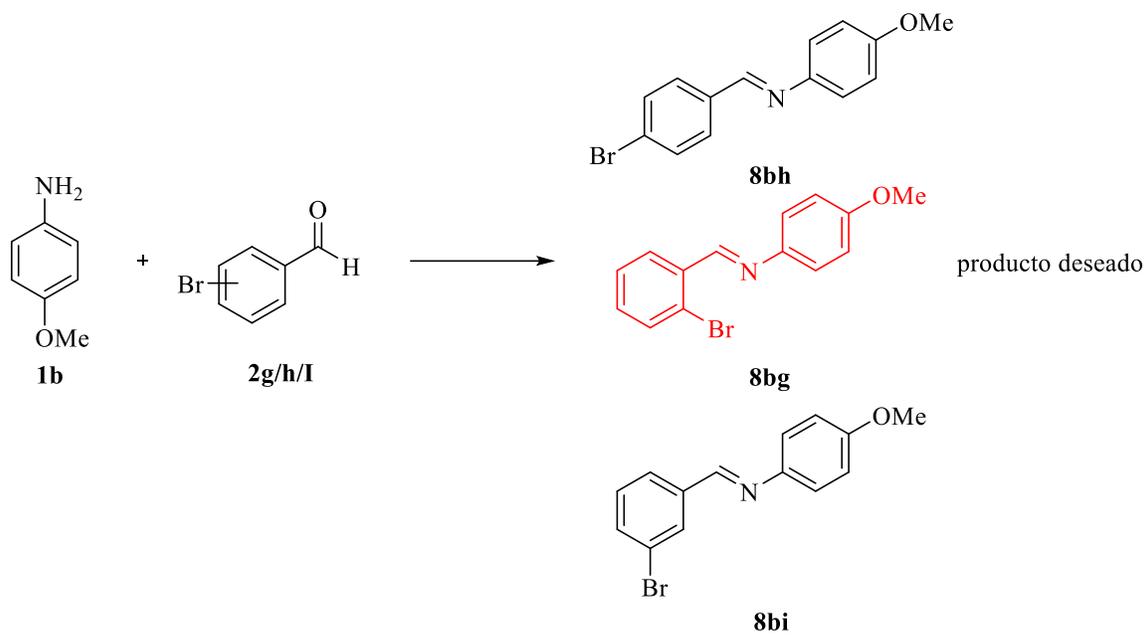


Figura 19. Cromatograma prueba control.



Esquema 14. Síntesis de patrones reacción de bromación.

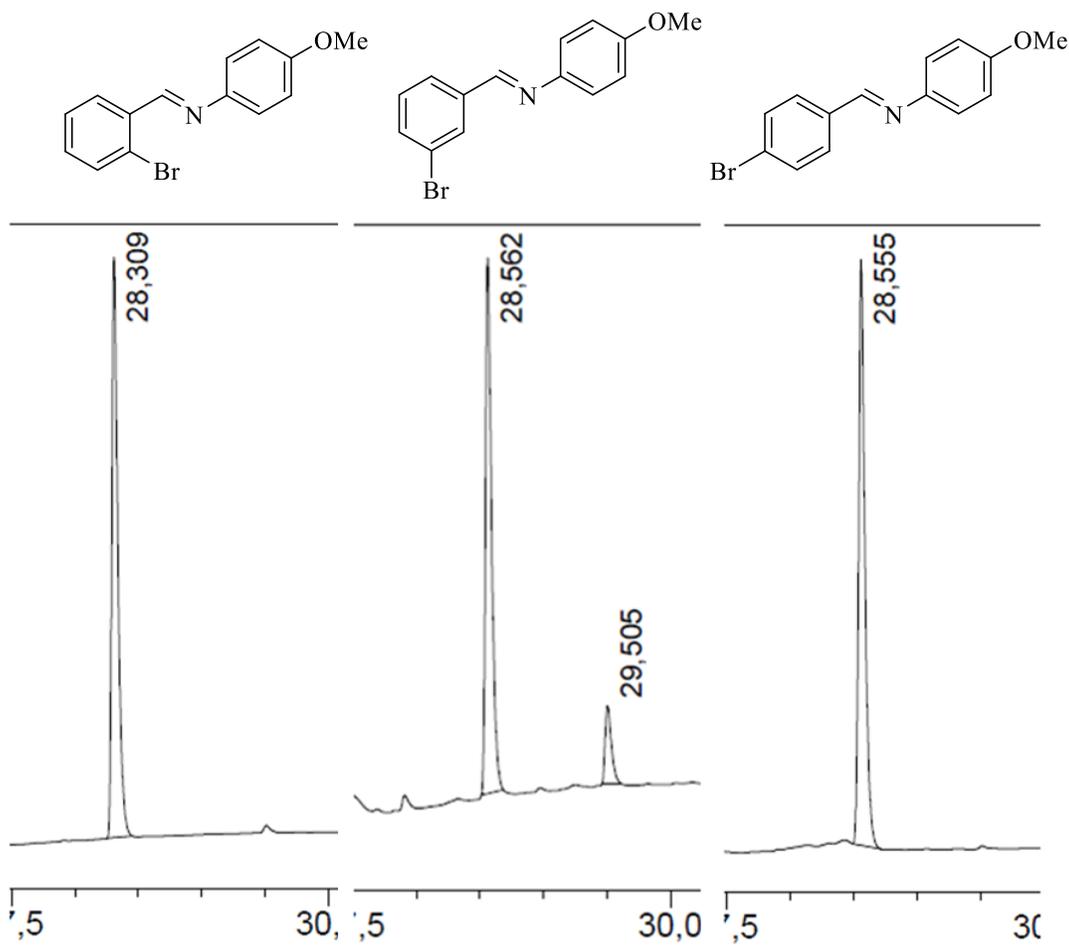
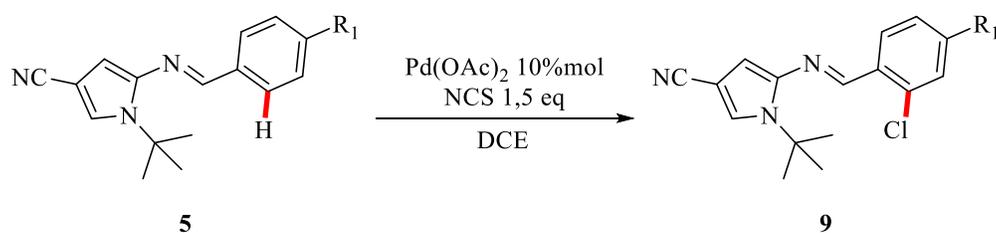


Figura 20. Cromatograma patrones reacción de bromación.

3.3.3 Reacción de halogenación utilizando 2-aminoheterociclos como grupo director

La reacción de halogenación utilizando iminas, mostró que tanto un grupo electrónico, dador o aceptor, influyen en los rendimientos de la reacción y además, que los efectos inductivos y mesoméricos también juegan un rol importante en el proceso de ciclometalación. Basados en esta evidencia, se realizó la reacción de halogenación utilizando 2-aminoheterociclos como grupo director según esta misma tendencia (Esquema 15).



Esquema 15. Reacción de halogenación con iminas derivadas de 2-aminoheterociclo.

Los cromatogramas de la reacción mostraron una conversión del 100% y un solo producto de reacción (Tabla 8, entrada 1-3) (Figura 21).

Tabla 8. Halogenación iminas derivadas de 2-aminoheterociclo.

Entrada	Imina	Oxidante	Halogenación
1	5aa	NCS	100
2	5ab	NCS	100
3	5ag	NCS	100

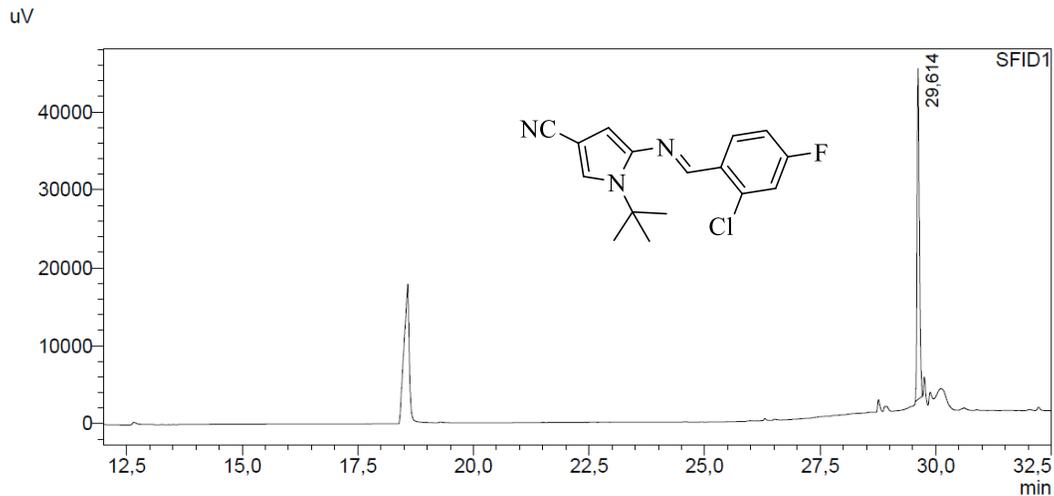


Figura 21. Reacción de cloración imina **5ag**.

Para corroborar su formación se realizó una co-inyección con la reacción y el material de partida, imina **5ag**. El cromatograma obtenido muestra que la imina reaccionó completamente (Figura 22).

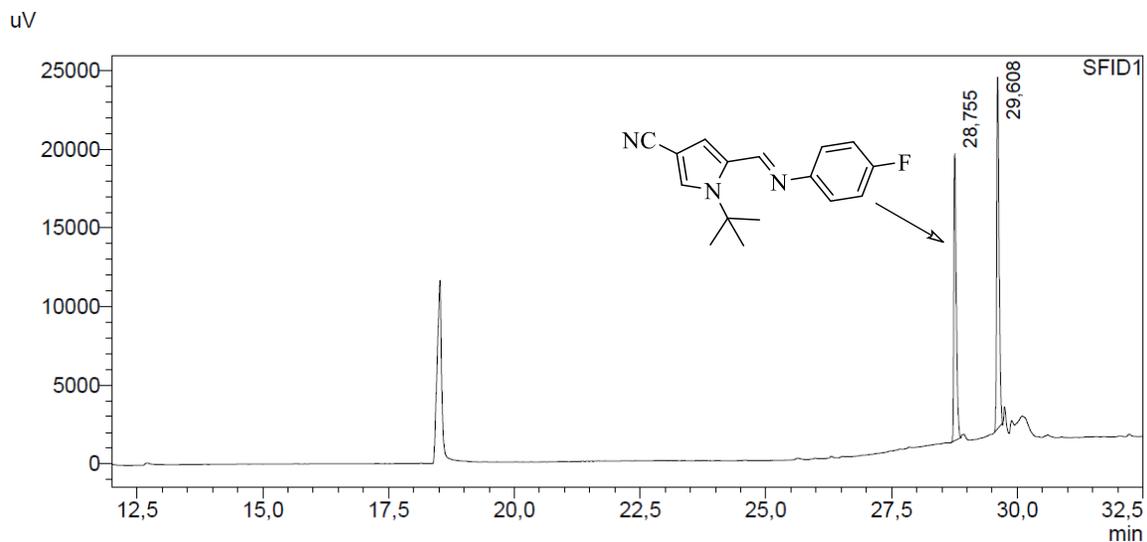


Figura 22. Co-inyección imina **5ag** y reacción de cloración.

Para confirmar la cloración de la imina en la posición orto del anillo bencénico, se purificó la reacción mediante columna cromatográfica y se realizó una prueba control sin catalizador. La reacción tuvo un 87% de rendimiento purificada.

Desafortunadamente, los espectros ^1H -RMN de la reacción purificada muestra la desaparición de la señal en 6,47 ppm correspondiente al protón de la posición 4 del anillo del heterociclo y el corrimiento de la señal de 7,34 ppm a campos más alto (Figura 23). Estos resultados indican que la reacción no ocurre por un proceso de activación C–H, sino que ocurre una reacción normal de sustitución aromática electrofílica del anillo pirrólico.

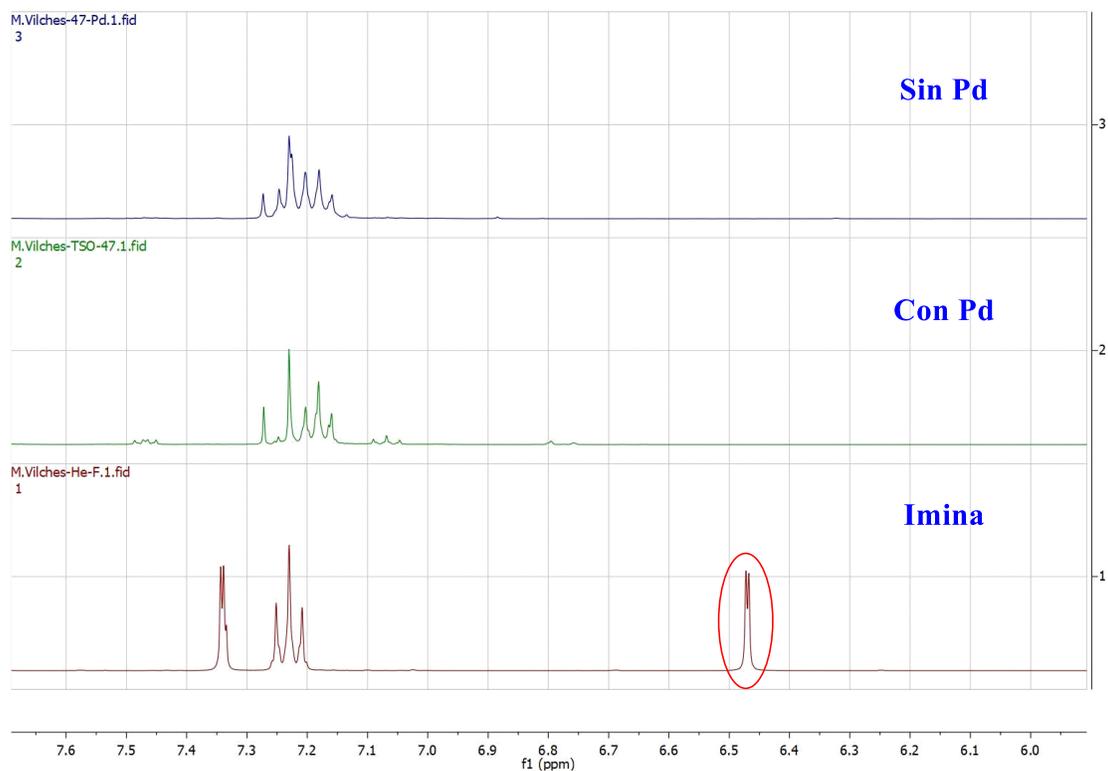


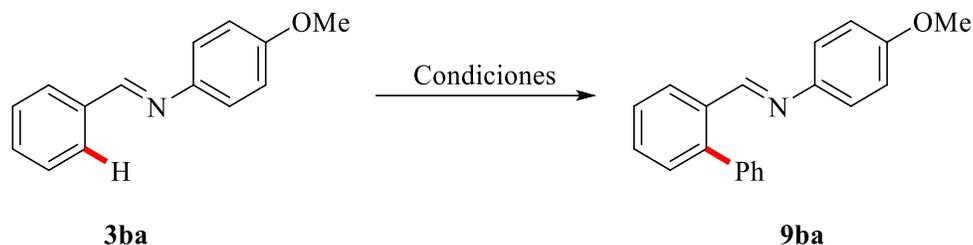
Figura 23. Comparación espectros ^1H -RMN reacción de halogenación con heterociclos.

3.4 Estudio reacción de arilación

Con el fin de corroborar esta tendencia de los grupos electrónicos en los grupos directores, se procedió a estudiar la reacción de arilación. Primero con las condiciones propuestas por Gaunt [40] (Tabla 9, entrada 1) utilizando la imina **3ab**. La reacción se dejó por 36 h con agitación magnética a temperatura ambiente y fue monitoreada por cromatografía en capa fina y GC, donde no se observaba reacción de la imina ni la formación de un nuevo producto. Se decidió cambiar el oxidante y el agente arilante con el fin de obtener el producto deseado (entrada 2, 3 y 4), sin embargo, no se observó ningún tipo de reacción, por lo que se intentó la reacción utilizando un método distinto

En el año 2013, el grupo de Gong Chen, reportó la síntesis de fenantridinas a través de una reacción de arilación mediante un mecanismo de activación C–H [57]. Utilizando las condiciones de reacción propuestas por este grupo, utilizando la imina **3ba** y realizando la reacción en microondas para optimizar los tiempos de reacción, se intentó realizar la reacción de arilación. Primero se utilizó DCE como solvente sin obtener resultados positivos (entrada 5). Se utilizaron solventes polares, próticos (MeOH) y apróticos (THF), pero sin éxito (entrada 6 y 7). Utilizando tolueno como solvente (entrada 8) tampoco se observó la formación de un nuevo producto. En acuerdo a estos fallidos intentos, se decidió cambiar el catalizador a Pd(0) y aumentar la temperatura (entrada 9 y 10) pero el seguimiento de la reacción seguía mostrando imina sin reaccionar y sin la aparición de ningún tipo de producto. Finalmente, se cambió el agente arilante por los propuestos por Gaunt en sus estudios (entrada 11, 12 y 13) y cambiando el catalizar por Pd(acac)₂ (entrada 14), sin tener reacción de la imina ni formación de nuevos producto.

Tabla 9. Optimización reacción de arilación.^a



Entrada	Solvente	Arilante	Oxidante	T °C	Aditivo	Catalizador	Rendimiento
1	DCM/iPrOH	PhF ₃ BK	tBOOH	rt ^b	BQ, Ac ₂ O ^b	Pd(OAc) ₂	-
2	DCM/iPrOH	PhB(OH) ₂	<i>m</i> CPBA	rt ^b	BQ, Ac ₂ O ^b	Pd(OAc) ₂	-
3	DCM/iPrOH	PhF ₃ BK	<i>m</i> CPBA	rt ^b	BQ, Ac ₂ O ^b	Pd(OAc) ₂	-
4	DCM/iPrOH	Ph(BOH) ₂	tBOOH	rt ^b	BQ, Ac ₂ O ^b	Pd(OAc) ₂	-
5	DCE	PhI	-	120	NaHCO ₃ ^c	Pd(OAc) ₂	-
6	MeOH	PhI	-	130	NaHCO ₃ ^c	Pd(OAc) ₂	-
7	THF	PhI	-	150	AcOH ^d	Pd(OAc) ₂	-
8	Tolueno	PhI	-	120	PivOH ^d	Pd(OAc) ₂	-
9	Tolueno	PhI	-	190	PivOH ^d	Pd(0)	-
10	Tolueno	PhI	-	200	PivOH ^d	Pd(0)	-
11	Tolueno	PhB(OH) ₂	-	190	-	Pd(0)	-
12	Tolueno	PhF ₃ BK	-	190	-	Pd(0)	-
13	Xileno	PhB(OH) ₂	-	200	-	Pd(0)	-
14	Xileno	PhB(OH) ₂	-	190	-	Pd(acac) ₂	-

^a Condiciones: 0,47 mmol imina, 1,5 eq agente arilante, 10 % mol catalizador, 2 eq oxidante. ^b 1 eq Ac₂O, 1,5 eq BQ, 36 h. ^c 2 eq NaHCO₃. ^d 0,3 eq AcOH y PivOH.

En todas las reacciones realizadas, cambiando todas las condiciones posibles, catalizadores, tiempos de reacción, temperatura, oxidante, etc. No fue posible determinar la formación de la imina arilada a través de un mecanismo de activación C–H, lo que indicaría que las iminas derivadas de benzaldehídos y anilinas no serían buenos precursores para este tipo de reacción. La mayoría de las reacciones de arilación mencionadas utilizan otro tipo de sustrato y grupo directores, como acetofenonas en el caso de Gaunt y amidas en el caso del grupo de Gong Cheng, lo que generaría un cambio de reactividad en los precursores de la reacción.

4. Estudios computacionales

Los resultados experimentales mostraron una tendencia favorable hacia los grupos sustituyentes electrónicos, independiente si ellos son electro-atractor o electro-dador. Para comprender estos resultados se llevaron a cabo cálculos de estructura electrónica basados en DFT (por sus siglas en inglés), para así determinar cómo se ven afectados los posibles estados estacionarios. Para esto, se utilizaron las geometrías propuestas para el mecanismo de activación C-H para compuestos aromáticos a través de un anillo de 5 miembros catalizada por Pd(OAc)₂ que reportó el grupo de De-Cai Fang [42] (Figura 24). Este mecanismo consiste en tres etapas elementales: (i) la primera etapa corresponde a la coordinación del átomo de N de la imina con la concomitante decoordinación de un grupo acetato pasando por un estado de transición pentacoordinado (ETS1) para formar INT1; (ii) la siguiente etapa consiste en una sustitución intramolecular desde INT1 a INT2 donde el segundo grupo acetato sufre un cambio de coordinación, desde ser bidentado a monodentado, y que es promovido por el átomo de C del anillo aromático en posición *orto* pasando por el ETS2; y (iii) finalmente, el INT2 sufre una abstracción de un protón inducida por uno de los grupos acetatos en conformación *cis* pasando por un estado de transición de 6 miembros (ETS3) que relaja a un complejo intermediario de Pd tetra-coordinado (INT3).

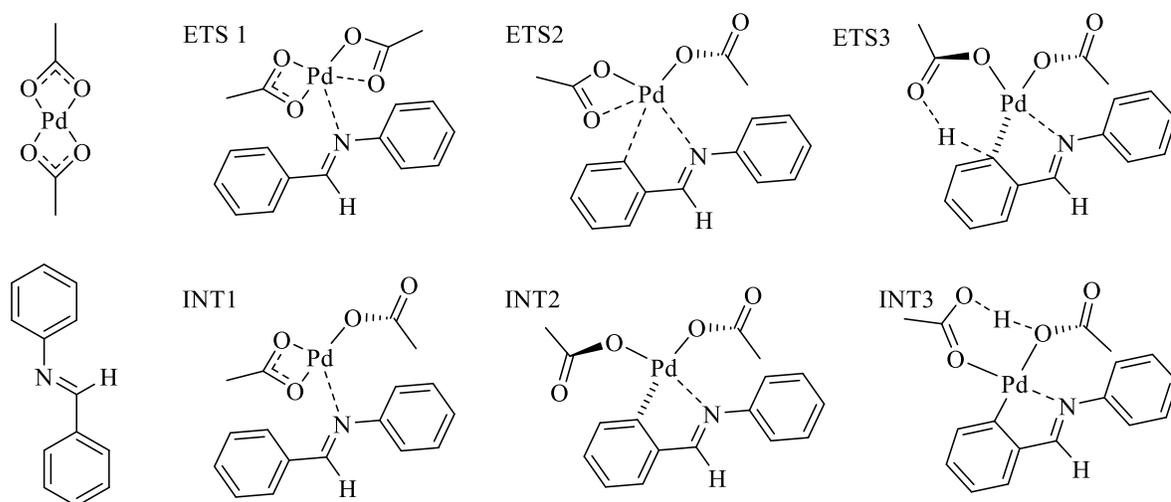


Figura 24. Geometrías propuestas por De-Cai Fang.

Inicialmente, estas geometrías se optimizaron utilizando el funcional B3LYP junto con la base Def2SVPP en fase gaseosa con corrección de dispersión (D3)(i.e., B3LYP-D3/Def2SVPP). La naturaleza de estos estados estacionarios fueron confirmadas por cálculos de frecuencias armónicas, donde estructuras que corresponden a mínimos de energía, es decir, reactantes e intermediarios, presentan 0 frecuencias imaginarias, mientras que estados de transición deben presentar 1 frecuencia imaginaria. No obstante, con esta aproximación algunos estructuras propuestas por De-Cai Fang y colaboradores no presentaron 1 frecuencia imaginaria. Por otra parte, los cálculos de frecuencias proporcionan información sobre las contribuciones térmicas a la energía libre de Gibbs haciendo uso de las ecuaciones de la termodinámica estadística clásica. Las energías libres de Gibbs relativas (ΔG) para los estados estacionarios involucrados en la Figura 24 están contenidas en la Tabla 10. Los valores de ΔG obtenidos muestran intermediarios de muy alta energía, entrada 4 y estados de transición de baja energía, entrada 5, lo cual no concuerda con los datos publicados por De-Cai Fang y colaboradores

Tabla 10. Optimización de Estados Estacionarios fase gaseosa.

Entrada	Estructura	ΔG kcal/mol
1	ETS1	0,24535622
2	INT1	-11,4426357
3	ETS2	-11,1069181
4	INT2	1,85115303
5	ETS3	-21,9063566
6	INT3	-21,8806288

Para tratar esta problemática, se incluyeron los efectos del solvente mediante el método PCM usando DCE como solvente, sin embargo, se obtuvieron la misma tendencia mencionadas anteriormente (Tabla 10): intermediarios de muy alta energía, entrada 4 y estados de transición de baja energía, entrada 5.

Tabla 11. Optimización de Estados Estacionarios en solvente.

Entrada	Estructura	ΔG kcal/mol
1	ETS1	2,463602
2	INT1	-11,770196
3	ETS2	-11,073033
4	INT2	-1,647212
5	ETS3	-19,98806
6	INT3	-19,761529

En acuerdo a estas exploraciones, se llevó a cabo un cambio en el conjunto base de orbitales atómicos gaussianos. En este sentido, se cambió el conjunto base para el centro metálico por LANL2DZ (donde 28 electrones internos son descritos por un pseudo-potencial y los electrones de valencia son descritos por un conjunto de orbitales atómicos gaussianos por un base de calidad doble- ζ), mientras que para los átomos restantes fueron descritos por el conjunto base Def2SVPP. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 12, obteniendo, nuevamente, los mismos resultados incongruentes anteriores.

Tabla 12. Optimización de Estados Estacionarios base LANL2DZ.

Entrada	Estructura	ΔG kcal/mol
1	ETS1	-13,5410275
2	INT1	-12,25337801
3	ETS2	-12,77044583
4	INT2	-12,75036553
5	ETS3	-25,20015401
6	INT3	-25,28424028

Con esta problemática, se utilizaron las mismas condiciones propuestas por el grupo de De-Cai Fang. Se utilizo el funcional B3LYP con la base tipo “*all electron*” DGDZVP y los resultados obtenido siguieron la misma tendencia (Tabla 13).

Tabla 13. Optimización de Estados Estacionarios base DGDZVP.

Entrada	Estructura	ΔG kcal/mol
1	ETS1	1,655
2	INT1	-9,236
3	ETS2	-7,848
4	INT2	-7,885
5	ETS3	-16,644
6	INT3	-16,674

Lo último que faltaba por cambiar, para resolver estos problemas con los estados de transición, era la versión del programa utilizado. Todos los cálculos realizados se hicieron en Gaussian16[58], los cálculos reportados por el grupo de De-Cai Fang fueron realizados en Gaussian09. Cambiando el programa utilizado y con las mismas condiciones propuestas por el grupo de De-Cai Fang, funcional B3LYP, base tipo *all electron* DGDZVP, el modelo PCM para describir el solvente y los radios atómicos definidos en trabajos anterior[59], se lograron determinar las energías libres de Gibbs relativas para las geometrías propuestas (Tabla 14). Sin embargo, seguía habiendo una incongruencia con las geometrías INT2 y ETS2 (entrada 3 y 4), el intermediario 2 presentó una mayor energía al estado de transición 2. Todos los demás valores coincidan con los propuestos en el trabajo de De-Cai Fang. Es necesario hacer el énfasis de que este hecho está actualmente siendo investigado por nuestro grupo

Tabla 14. Optimización de Estados Estacionarios.

Entrada	Estructura	ΔG kcal/mol
1	ETS1	11,970371
2	INT1	-1,871861
3	ETS2	7,200044
4	INT2	7,510661
5	ETS3	18,983417
6	INT3	-6,630893

Inicialmente, se pretendía estudiar cuatro estructuras y comparar sus energías libres de Gibbs relativas en el proceso de ciclometalación (Figura 25). Con los datos obtenidos experimentalmente en la reacción de halogenación utilizando heterociclos como grupo director, no se realizaron cálculos computacionales con la estructura **4**.

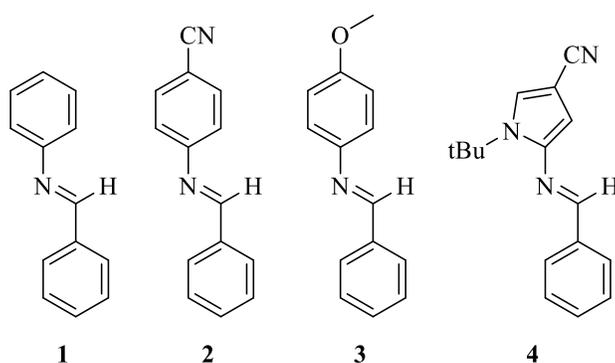


Figura 25. Estructuras a estudiar mediante cálculos DFT.

Con la optimización de las geometrías de la estructura **1** listas, se calcularon los perfiles de energía libre del proceso de ciclometalación de las estructuras **2** y **3** y que fueron comprobados con los ya obtenidos de la estructura **1** (Figura 26).

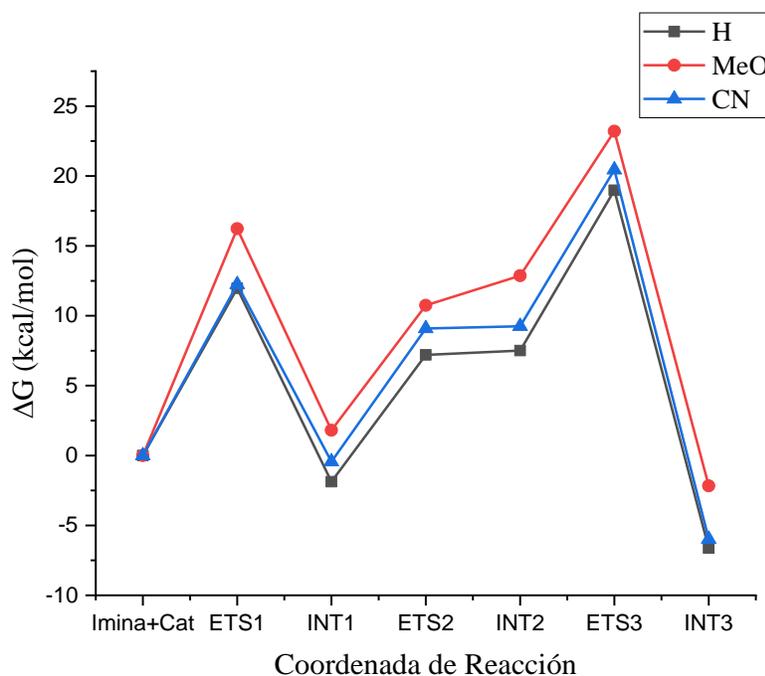


Figura 26. Perfil de energía libre para el proceso de ciclometalación.

La primera etapa elemental del proceso es la coordinación del átomo de nitrógeno de la imina con el catalizador para formar el **EST1-x**. Se puede observar que la adición de un grupo electro-dador, **EST1-b**, conduce a un aumento en la energía libre de Gibbs de 4,3 kcal/mol.

Mientras que un grupo electro-atractor **EST1-c**, no genera una diferencia significativa en el primero estado de transición, observándose un leve aumento de solo 0,27 kcal/mol. En ambos casos, es decir, con OMe y CN se nota un aumento del cambio de la energía libre de Gibbs para la formación del primer intermediario del proceso, **INT1-x**, en la dirección endergónico, siendo mayor el aumento con el grupo electro-dador, **INT1-b**, de 3,7 kcal/mol en comparación a 1,4 kcal/mol del **INT1-c**.

El **EST2-x**, corresponde al reemplazo de uno de los ligandos acetatos del catalizador por el átomo de carbono del anillo bencénico en posición *orto* a través de una interacción Pd $\cdots\pi$. Nuevamente, podemos notar un aumento en la energía del estado de transición de 3,5 kcal/mol para **EST2-b** y de 1,9 kcal/mol para **EST2-c** respecto del sistema no funcionalizado. La formación del **INT2-x**, muestra un aumento en la energía libre de Gibbs, en los 3 casos estudiados, datos que no concuerdan con los publicados en el trabajo de De-Cai Fang. No se pudo demostrar a que se debía a esta incongruencia. Sin embargo, de los datos obtenido sigue la tendencia que el grupo electro-dador es la estructura de mayor energía.

El **EST3-x** corresponde a la desprotonación inducida por el oxígeno del ligando acetato a través de un ciclo de 6 miembros y es la etapa determinante de la reacción. La formación del **EST3-b** se ve un aumento de 4,2 kcal/mol con respecto a **EST3-a**, para luego pasar al **INT3-b** con una energía 4,5 kcal/mol mayor respecto al **INT3-a**. En contraste, la formación del **EST3-c** es 1,5 kcal/mol mayor que **EST3-a**, y el **INT3-c** es solo 0,6 kcal/mol mayor que el **INT3-a**.

Los datos obtenidos, demuestran que tanto un grupo electro-dador y electro-aceptor desestabilizan el proceso de ciclometalación, aumentando la energía libre de Gibbs de los estados de transición e intermediarios del proceso, siendo este aumento más notorio con el grupo electro-dador. En primera instancia, podríamos interpretar que estos resultados se contradicen con los obtenidos experimentalmente, esto se puede deber a que solo se estudió el proceso de ciclometalación del metal, para formar el **INT3**, el cual se puede ver desestabilizado por la pérdida o ganancia de carga electrónica, y no se estudió el ciclo catalítico completo donde ocurre, después del proceso de ciclometalación, la oxidación del

metal para una posterior reducción y la recuperación del catalizador, es en este proceso donde los grupos electrónicos pueden estar favoreciendo los estados estacionarios. Este último proceso está actualmente en estudio. No obstante, tales cambios de ΔG no son dramáticos y, por lo tanto, no comprometen la viabilidad cinética ni termodinámica del proceso estudiado.

Por otra parte, se trató de explicar los resultados experimentales obtenidos. Para esto, se utilizó la teoría del funcional de la densidad conceptual [60] combinado por la aproximación de diferencias finita y la energía de los orbitales frontera [61], en donde se puede definir la dureza química (η) como la resistencia al cambio en la configuración electrónica y calculada con la siguiente ecuación:

$$\eta \approx \varepsilon_{LUMO} - \varepsilon_{HOMO} \approx I - A$$

Donde, I corresponde al potencial de ionización y A corresponde a la afinidad electrónica y ε corresponde a la energía del orbital LUMO y HOMO.

Con la ecuación de dureza química y sabiendo que el **EST3** es el paso limitante de la reacción, se optimizó este intermediario para todos los grupos electrónicos utilizados (Figura 27) para obtener las energías de los orbitales frontera, calcular la dureza de cada estado de transición y compararlas con el rendimiento obtenido experimentalmente.

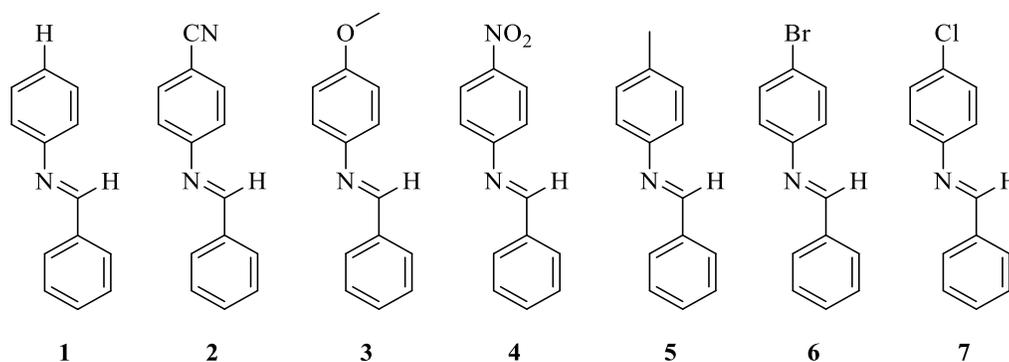


Figura 27. Iminas utilizadas con distintos grupos electrónicos.

Calculando la dureza para cada **INT3**, se realizó un gráfico dureza vs rendimiento (Figura 27), donde se puede observar que la dureza química es mayor para la imina sin sustituyentes electrónicos y es la de menor rendimiento para la reacción de cloración y de bromación.

Exceptuando la imina con el grupo ciano en la reacción de cloración donde se obtuvo un mayor rendimiento, los grupos sustituyentes restantes siguen la misma tendencia para la reacción de cloración y bromación, la diferencia de rendimientos entre ambas reacciones se puede deber a la diferencia del oxidante utilizado, NCS y NBS, respectivamente. Los resultados más interesantes para ambas reacciones son al utilizar la imina con el grupo metilo, en donde se obtienen los mayores rendimientos siendo que no es la especie más blanda de las iminas utilizadas. Estos resultados se podrían explicar por el efecto inductivo del grupo metilo que podría estar favoreciendo el proceso de Oxidación/Reducción posterior al proceso de ciclometalación, que como se vio con los perfiles de energía libre (Figura 28) los grupos sustituyentes desestabilizan este proceso.

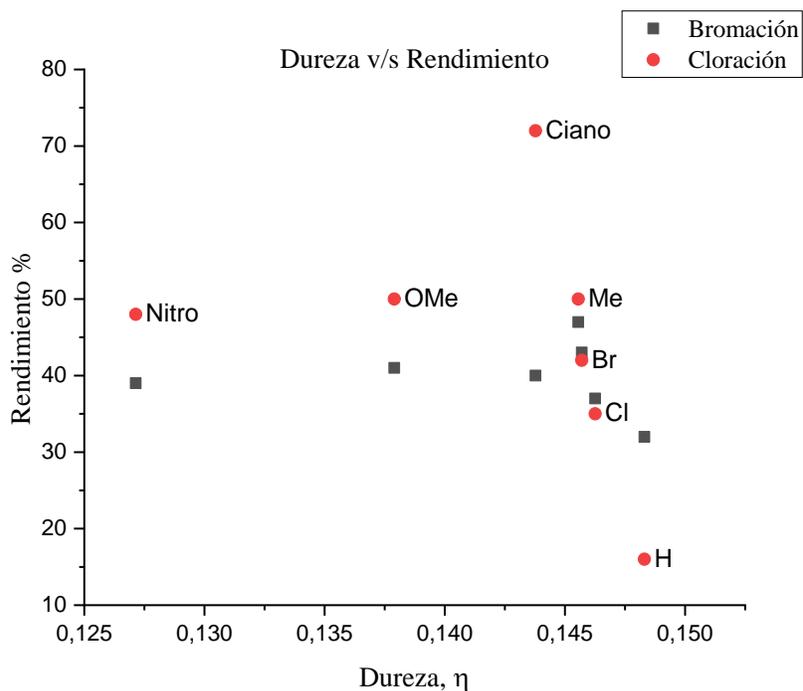


Figura 28. Gráfico dureza versus rendimiento reacción de halogenación.

CONCLUSIÓN

Se logró la síntesis considerable de iminas derivadas, principalmente de anilinas y de 2-aminoheterociclos. Se estudió primero la reacción de acetoxilación, donde se demostró, primeramente, que las iminas se hidrolizaban fácilmente y son muy propensas a las condiciones de trabajo. Utilizando solventes secos para evitar la hidrólisis se confirmó la alta inestabilidad y la fácil descomposición del producto acetoxilado, lo cual confirma por qué la molécula objetivo no está reportada aislada y solo reportada por cromatografía de gases. Sin embargo se pudieron identificar, a través de espectrometría de masas, todo los fragmentos de la descomposición y así tener un rendimiento aproximado de la reacción, en donde fue posible apreciar que en el grupo director la sustitución de un grupo electro-dador y electro-aceptor afectan favorablemente el rendimiento de la reacción.

La reacción de halogenación, tanto cloración como bromación, también mostraron la misma tendencia favorable en los efectos de los grupos electrónicos, tanto electro-dador como electro-aceptor, en los rendimientos de la reacción. Los mejores rendimientos obtenidos en ambas reacciones fueron al utilizar un grupo metilo lo que indica que los efectos inductivos están fuertemente presentes en este tipo de reacción. Se realizaron pruebas controles, sin grupo director y sin catalizador, corroborando que la reacción sucede por un mecanismo de activación C—H.

Con respecto a las iminas derivadas de 2-aminoheterociclos, se pensó que la reacción de activación C—H era mucho más favorable con este tipo de sustrato, pero se demostró, mediante $^1\text{H-RMN}$, que la reacción no pasa por un mecanismo de activación C—H y ocurre una halogenación en el anillo del heterociclo, seguramente por un proceso de sustitución electrofílica aromática.

No se pudo analizar los efectos electrónicos en el grupo director en la reacción de arilación. Esto debido a que no se logró optimizar ni realizar la reacción de arilación, los cromatogramas obtenidos mostraban una descomposición de la imina o la imina sin reaccionar.

Por otro lado, se tuvieron problemas inicialmente con los cálculos computacionales al tratar de encontrar las energías libres de los estados estacionarios debido al programa utilizado. Al solucionar esta problemática, los datos obtenidos contrastan con los datos experimentales, los grupos electrónicos, electro-dador y electro-aceptor, desestabilizan los estados estacionarios del proceso de ciclometalación, siendo esto más notorio con un grupo electro-dador. Igualmente, se pudieron explicar los resultados mediante la dureza química de los estados estacionarios, falta por estudiar el proceso de oxidación/reducción posterior a la ciclometalación para corroborar los estudios obtenidos. Estudios que están en proceso.

BIBLIOGRAFIA

- [1] F. Wöhler, *Ann. Phys.* **1828**, 88, 253–256.
- [2] **a)** Wender, P. A., Gentry, Z. O., Fanelli, D. J., Luu-Nguyen, Q. H., McAteer, O. D., and Njoo, E. *Nat. Chem.* **2022**. **b)** Ackermann, L. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, 19(1), 260–269
c) Karimov, R. R., and Hartwig, J. F. *Angew Chem Int Ed.* **2018**, 57(16), 4234–4241.
- [3] M. Yan, P. Baran, *Org. Process Res. Dev.*, **2017**, 218, 1091–1094.
- [4] Shi, Z. 2014. *Homogeneous Catalysis for Unreactive Bond Activation* (1st ed.). Wiley.
- [5] Crabtree, R. H., and Lei, A. 2017. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 13, 8481–8482.
- [6] Fenton, H. J. H.. *J. Chem. Soc., Trans.* **1894**, 65, 899–911
- [7] A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2879–2932.
- [8] Dick, A. R.; Sanford, M. S. *Tetrahedron* **2006**, 62, 2439–2463.
- [9] Blanksby, S. J.; Ellison, G. B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 255–263.
- [10] Afagh, N., and Yudin, A. *Angew Chem Int Ed.* **2010** 49(2), 262–310.
- [11] **a)** Ermolovich, Y., Barysevich, M. V., Adamson, J., Rogova, O., Kaabel, S., Järving, I., Gathergood, N., Snieckus, V., and Kananovich, D. G. *Org Lett.* **2019**, 21(4), 969–973. **b)** Garlets, Z. J., Wertz, B. D., Liu, W., Voight, E. A., and Davies, H. M. *Chem.* 2020, 6(1), 304–313. **c)** Liao K, Pickel TC, Boyarskikh V, Bacsá J, Musaev DG, Davies HML. *Nature.* **2017**, 30;551(7682):609-613.
- [12] Yu, J. Q., Giri, R., and Chen, X. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4(22), 4041–4047.
- [13] Mingo, M. M., Rodríguez, N., Arrayás, R. G., and Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2022**, 58, 2034
- [14] Davies H.M.L., Morton D. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 343–350.
- [15] Goldman A.S., Goldberg K.I. *American Chemical Society.* **2004** 885.
- [16] D. Balcells, E. Clot and O. Eisenstein. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 749.
- [17] Yi, H., Zhang, G., Wang, H., Huang, Z., Wang, J., Singh, A. K., & Lei, A. *Chem. Rev.* **2017**, 117(13), 9016–9085.
- [18] Ackermann L. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1315–1345
- [19] K. M. Wenz, P. Liu and K. N. Houk, *Organometallics.* **2017**, 36, 3613.

- [20] a) Blanksby S.J., Ellison G.B., *Acc. Chem. Res.*, **2003**, 36, 255-263. b) Xue X.-S., Ji P., Zhou B., Cheng J.-P., *Chem. Rev.*, **2017**, 117, 8622-8648.
- [21] Jacob, C., Maes, B. U. W., and Evano, G. *Chemistry a European Journal*. **2021**, 27(56).
- [22] R. Aufdenblatten, S. Diezi and A. Togni. *Monatsh. Chem.* **2000**, 131, 1345–1350
- [23] S. Pan, N. Ryu and T. Shibata. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 17474–17477
- [23] G. Huang and P. Liu, *ACS Catal.* **2016**, 6, 809–820.
- [24] a) Ch-H. Jun, H. Lee, J-B. Hong. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1200-1201; b) Ch-H. Jun, D-Y. Lee, J-B. Hong. *Tetrahedron Lett*, **1997**, 38, 6676-6676.
- [25] Ch-H. Jun, J-B. Hong, Y-H. Kim, K-Y. Chung, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 3440-3442.
- [26] C.-H. Jun, J.-B. Hong, Y.-H. Kim and K.-Y. Chung. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2000**, 39, 3440–3442.
- [27] a) E. V. Beletskiy, Ch. Sudheer, C. J. Douglas. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5884–5893. b) N. R. Vautravers, D. D. Regent, B. Breit, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6635–6637.
- [28] Qi, X., Li, Y., Bai, R., and Lan, Y. *Acc. chem. Res.* **2017**, 50(11), 2799–2808.
- [29] a) S. Oi, S. Fukita, N. Hirata, N. Watanuki, S. Miyano and Y. Inoue. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2579. b) H.H. AlMamari, E. Diers and L. Ackermann. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 9739. c) S. Hiroshima, D. Matsumura, T. Kochi and F. Kakiuchi. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5318.
- [30] S. Murai, F. Kakiuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda and N. Chatani, *Nature*. **1993**, 366, 529–531.
- [31] F. Kakiuchi, M. Yamaguchi, N. Chatani and S. Murai. *Chem. Lett.*, **1996**, 111–112.
- [32] A. Gray, A. Tsybizova and J. Roithova. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 5544.
- [33] S. Ruiz, P. Villuendas, M. A. Ortun˜o, A. Lledo's and E. P. Urriolabeitia. *Chem. – Eur. J.* **2015**, 21, 8626.
- [34] a) Dick, A. R.; Sanford, M. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 62, 2439. b) Chen, X.; Hao, X. S.; Goodhue, C. E.; Yu, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6790. c) Sen, A. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 550.
- [35] T. Lyons; M. Sandford. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1147–1169.
- [36] A. Dick, K. Hull, M. Sandford, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 2300-2301.
- [37] Desai, L. V.; Hull, K. L.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9542.

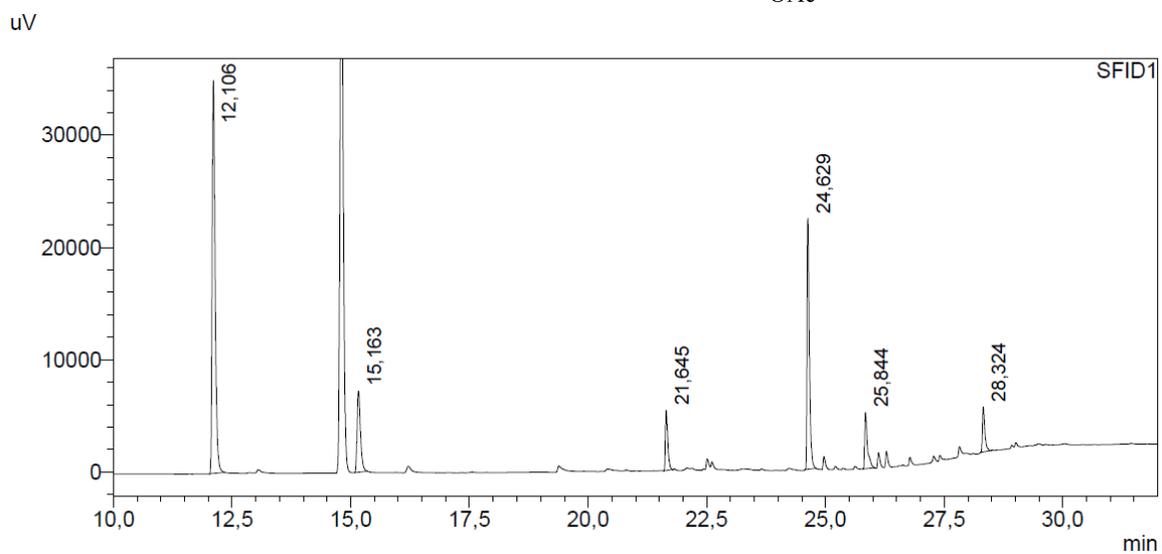
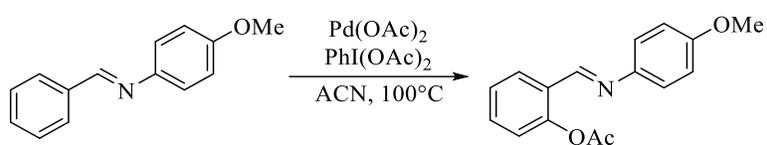
- [38] M. Gómez, J. Granell, M. Martínez, *Organometall.* **1997**, 2539-2546.
- [39] J. Zhao, D. Yue, M. Campo, R. Larock. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 5288-5295.
- [40] M. J. Tredwell, M. Gulias, N. Gaunt Bremeyer, C. C. Johansson, B. S. Collins, M. Gaunt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1076-1079.
- [41] T. Yu, Q. Zhu, S. Luo, *Tetrahedron Lett.* **2020**, 61, 21.
- [42] L. Zhang; D. Fang *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 7400–7410.
- [43] **a)** E. V. Beletskiy, Ch. Sudheer, C. J. Douglas, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5884–5893. **b)** N. R. Vautravers, D. D. Regent, B. Breit, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 6635–6637.
- [44] K. S. Halskov, M. R. Witten, G. L. Hoang, B. Q. Mercado, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2018**, 20, 2464–2467.
- [45] G. L. Hoang, A. D. Streit, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 15347–15360.
- [46] G. L. Hoang, K. S. Halskov, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 9522–9529.
- [47] G. L. Hoang, A. J. Soll, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2019**, 21, 11, 3886–3890.
- [48] **a)** S. Gallardo-Fuentes, N. Lezana, S. Lühr, A. Galdámez, M. Vilches-Herrera, *J. Org. Chem.*, **2019**, 84, 17, 10825-10831. **b)** N. Lezana, A. Galdámez, S. Lühr, M. Vilches-Herrera. *Green Chemistry.* **2016**. 18, 3712.
- [49] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian 09, Revision A.02, Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2009.
- [50] Scalmani, G.; Frisch, M. J. *J. Chem. Phys.* **2010**. 132, 114110–114124.

- [51] a) Tao, J. Y.; Mu, W. H.; Chass, G. A.; Tang, T.-H.; Fang, D.-C. *Int. J. Quantum Chem.* **2013**. 113, 975–984. b) Fang, D.-C. SCRFRADII; *Beijing Normal University*: Beijing, China; free of charge for academic users.
- [52] Roy, U. K., & Roy, S. *Tetrahedron Letters*. **2007**. 48(40), 7177–7180.
- [53] Wong, C. T. T., Lam, H. Y., & Li, X. *Organic & Biomolecular Chemistry*. **2013**. 11(43), 7616.
- [55] Mandal, T., Mondal, M., & Choudhury, J. *Organometallics*. **2021**. 40(15), 2443–2449.
- [56] Adenidji Ganiyou, Kicho Denis Yapo, Doumadé Zon, Mamadou Guy-Richard Koné, & Boka Robert N'Guessan. *Journal of Materials Physics and Chemistry*. **2019**. 7(1), 8–19.
- [57] Pearson, R., Zhang, S., He, G., Edwards, N., & Chen, G. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**. 9, 891–899.
- [58] Gaussian 16, Revision C.01, 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. V. 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. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. 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.
- [59] Tao, J. Y., Mu, W. H., Chass, G. A., Tang, T.-H., Fang, D.-C. *Int. J. Quantum Chem.* **2013**. 113, 975–984.
- [60] Geerlings, P., De Proft, F., & Langenaeker, W. *Chemical Reviews*. **2003**. 103(5), 1793–1874.
- [61] Pearson, R. G. *J. Chem. Sci.* **2005**. 117(5), 369–377.

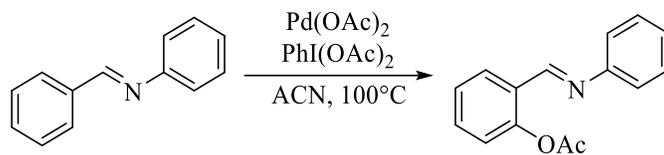
ANEXO

Cromatogramas

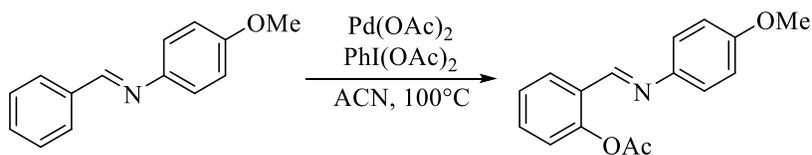
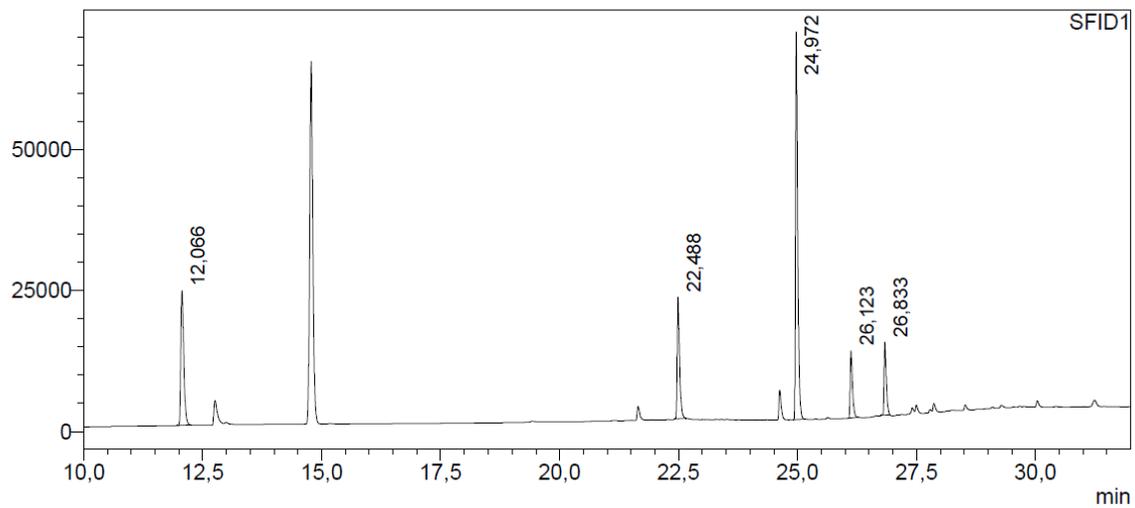
5.1 Reacción de acetoxilación



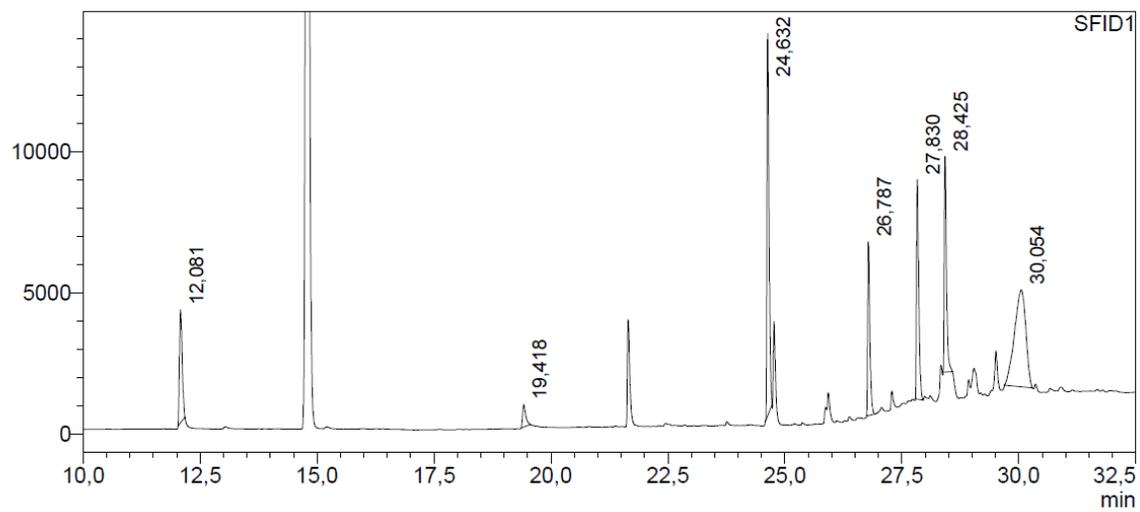
Solventes secos

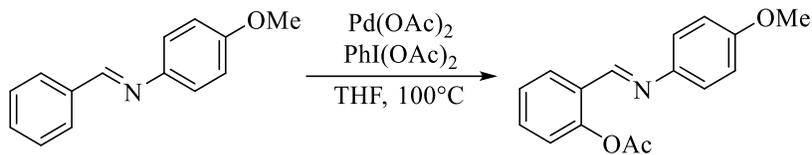


uV

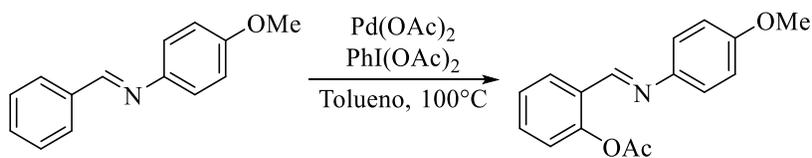
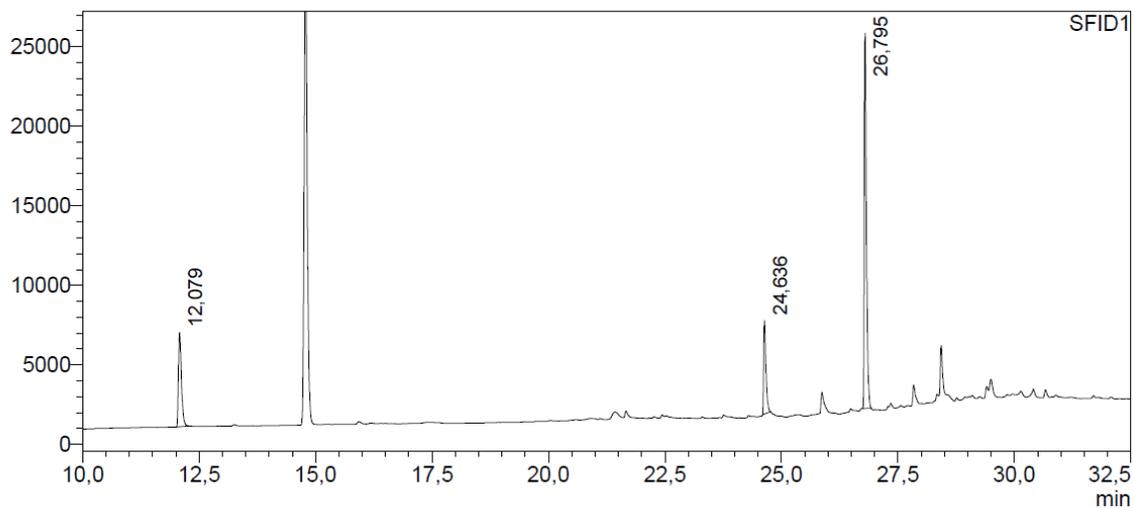


uV

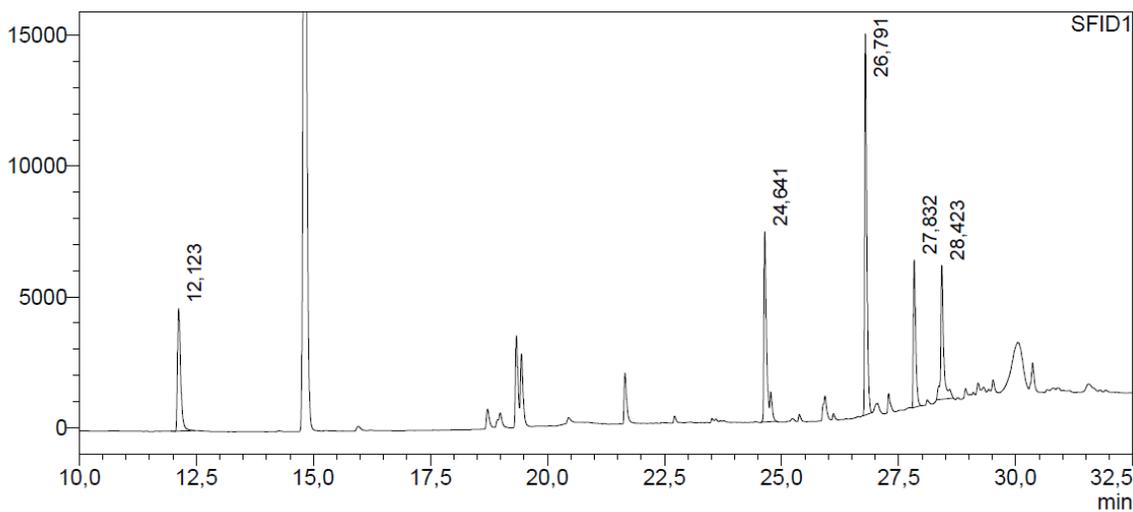


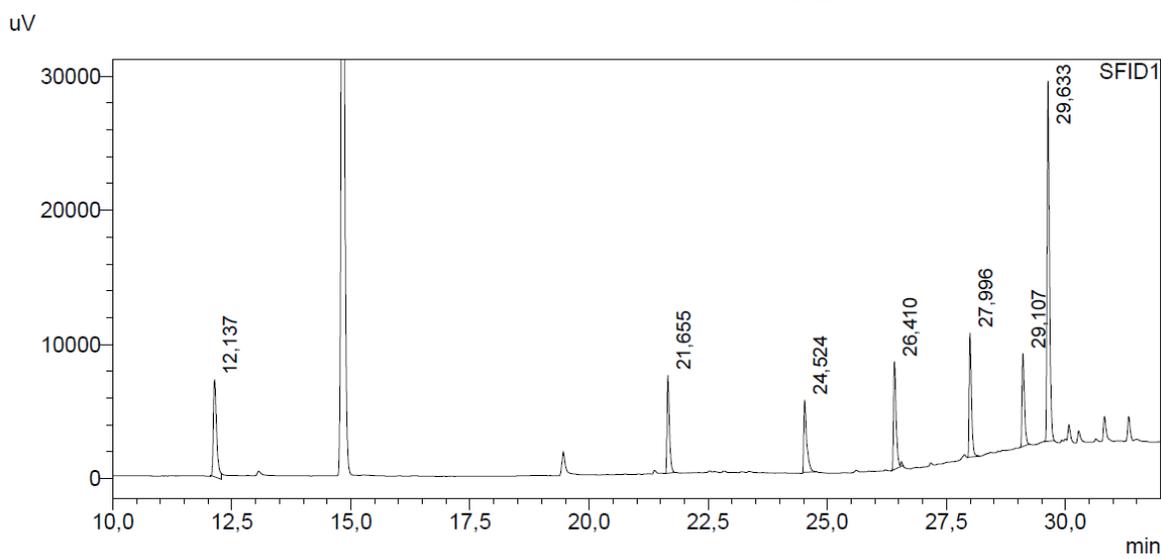
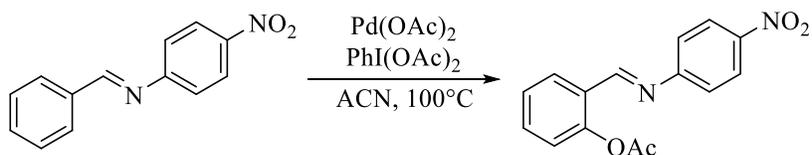
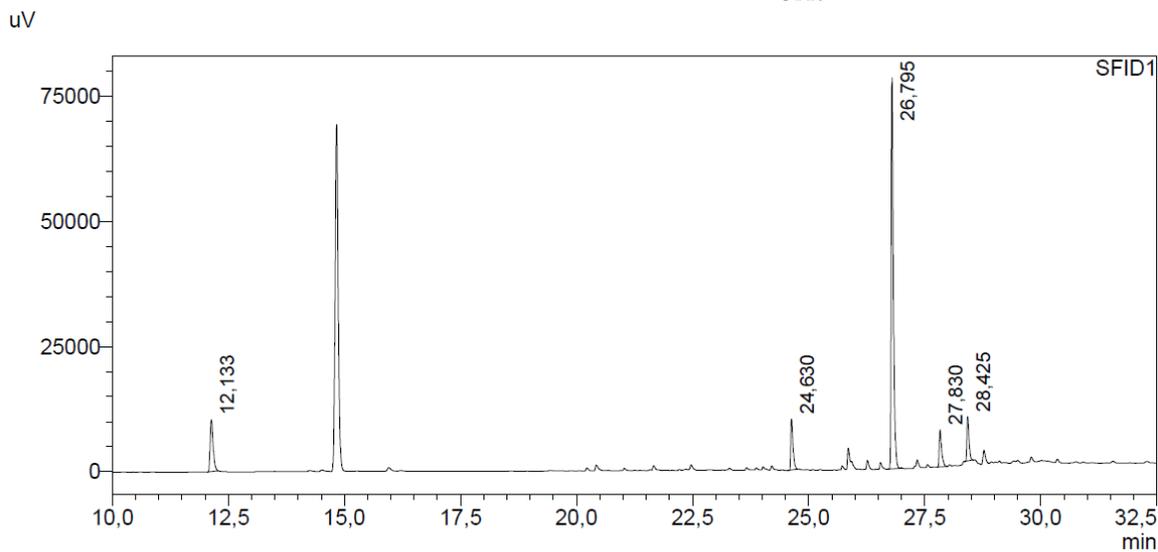
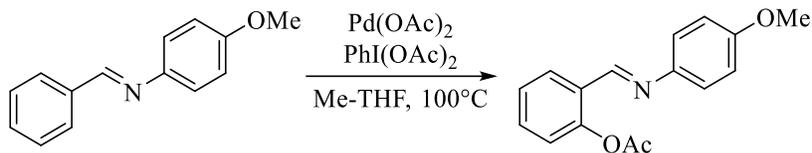


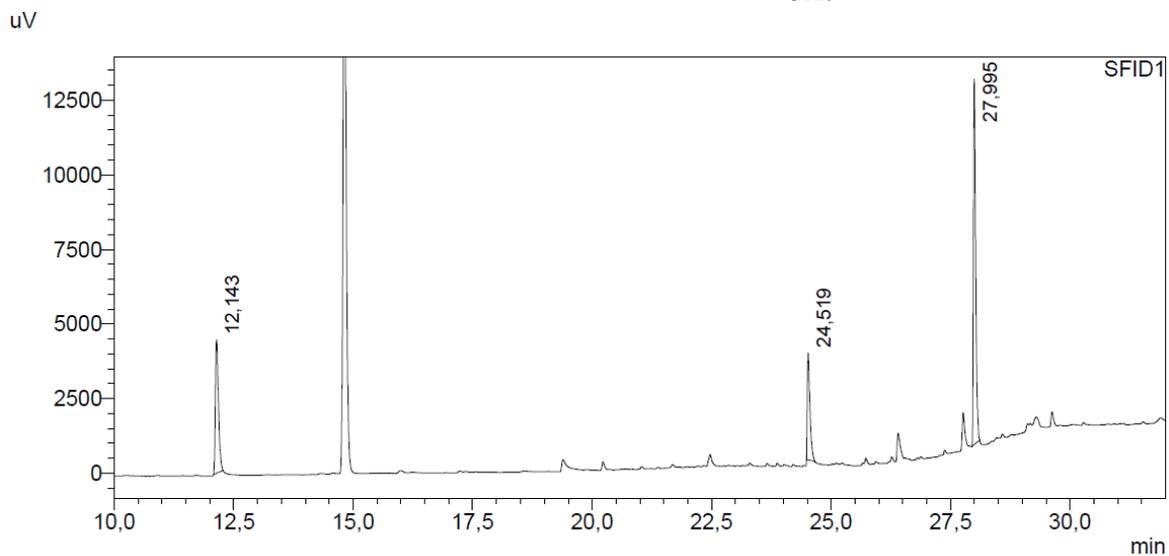
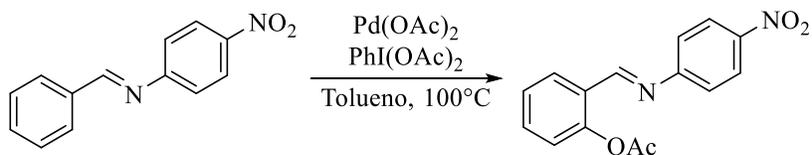
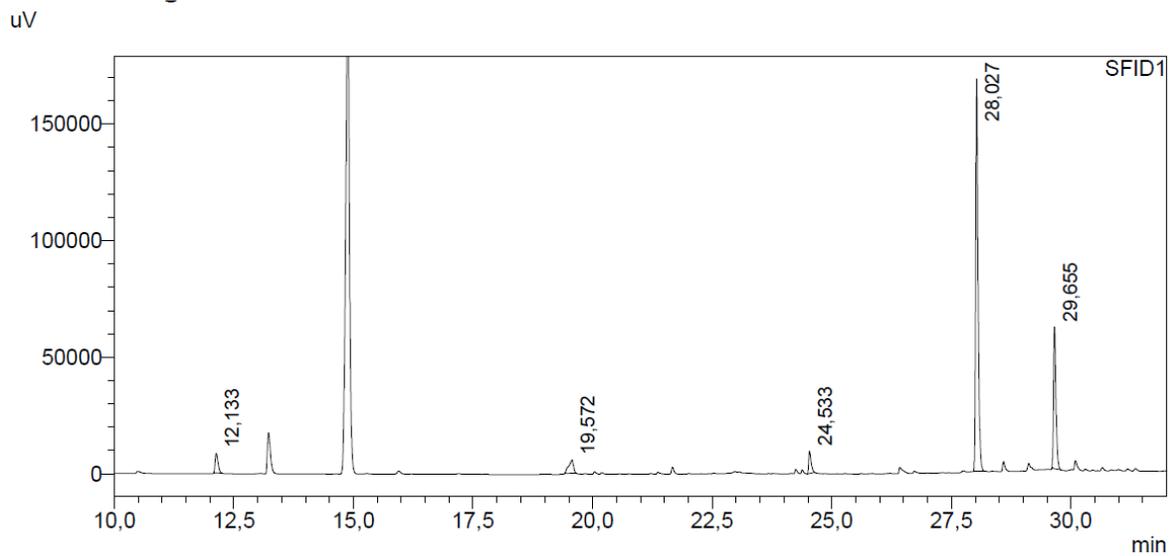
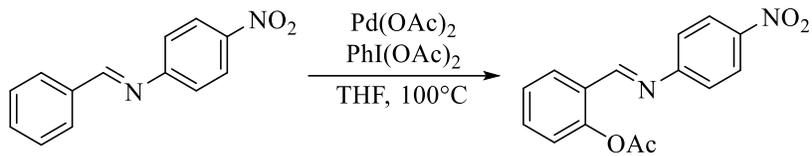
uV



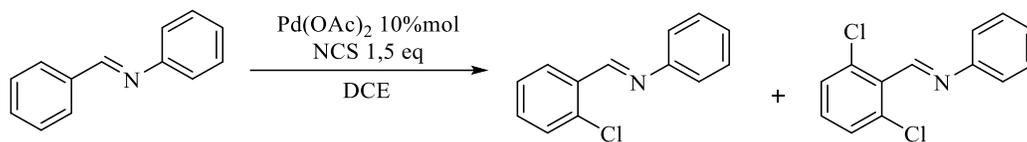
uV



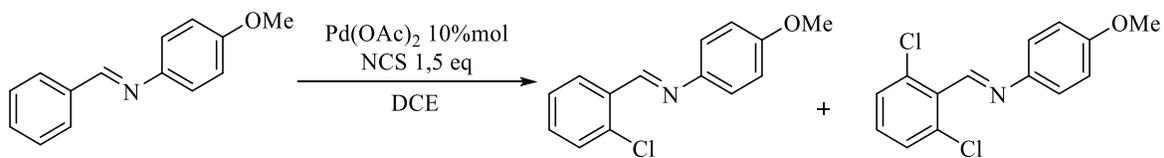
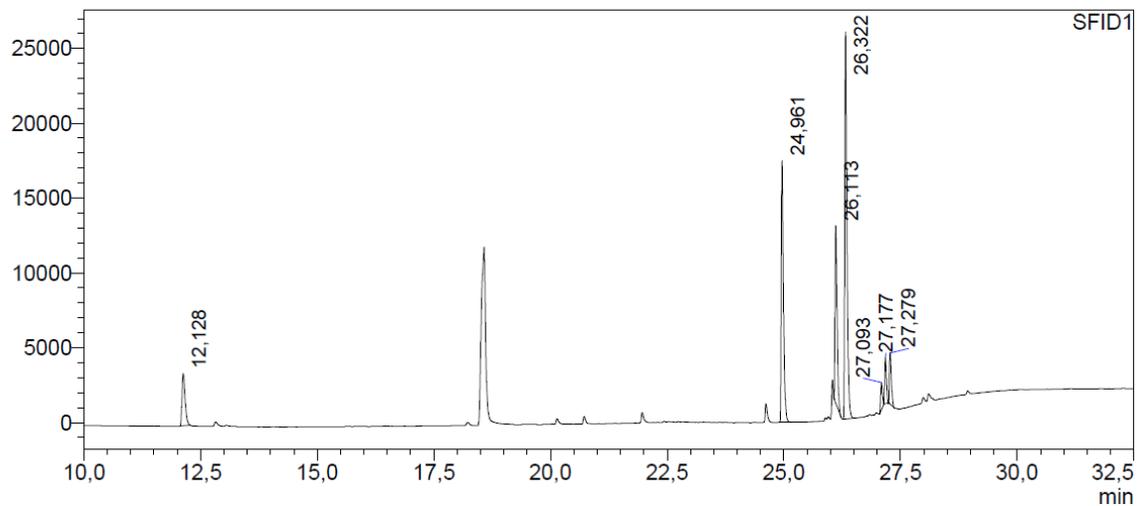




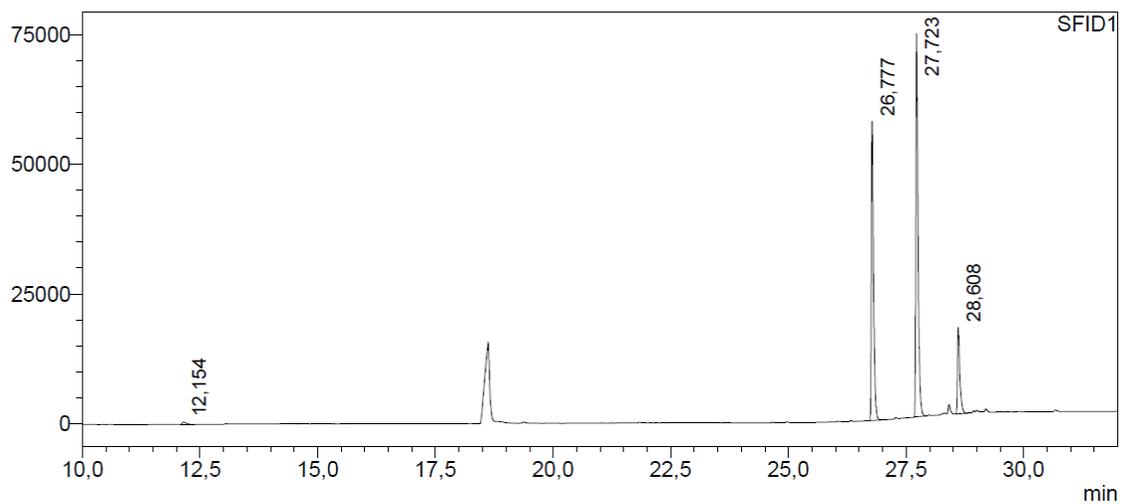
5.2 Reacción de cloración

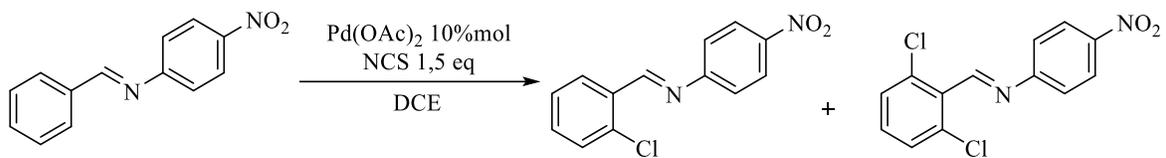


uV

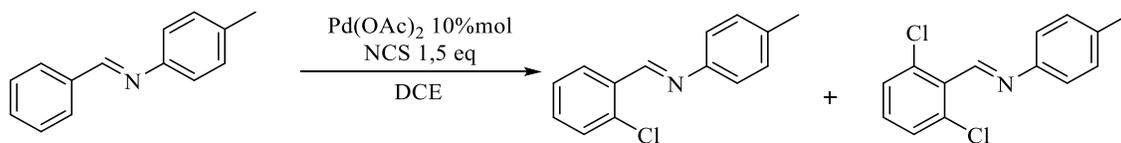
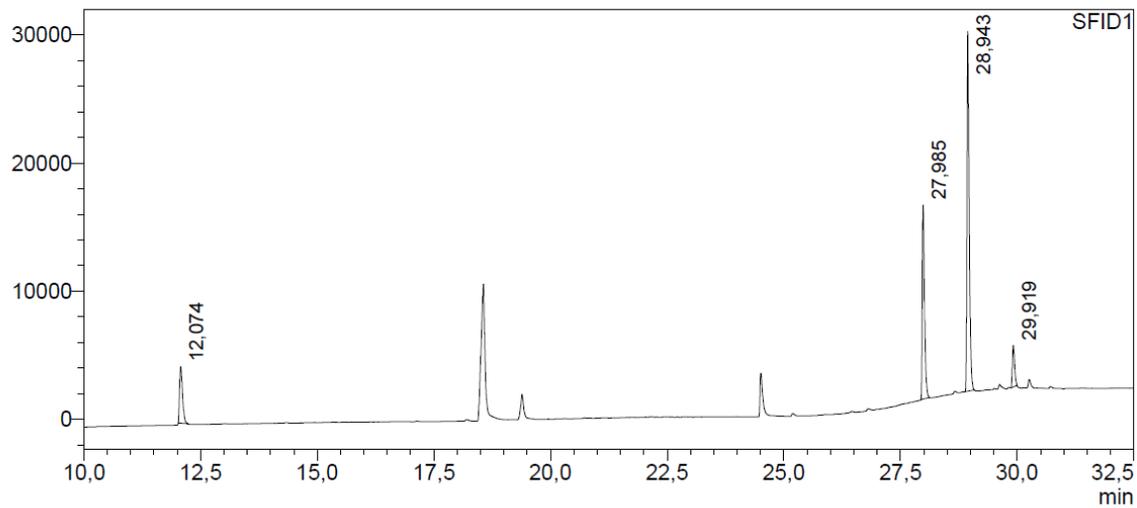


uV

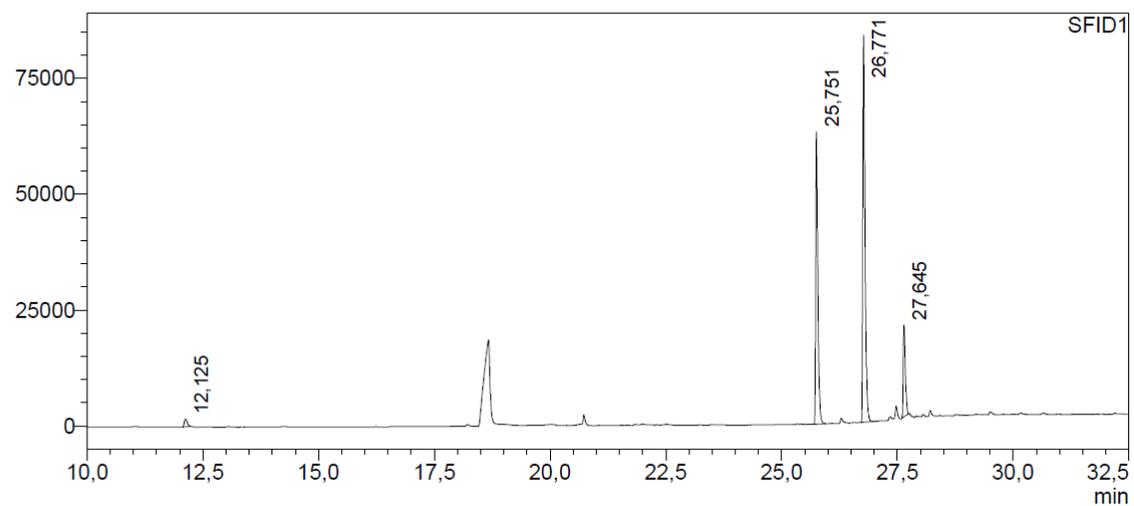


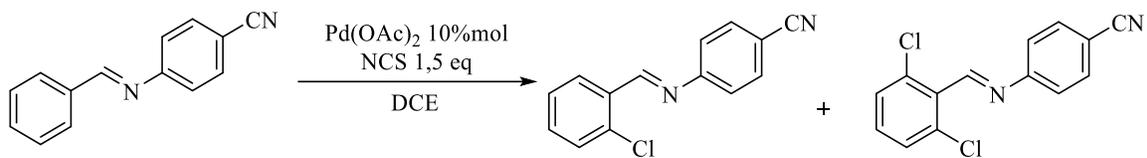


uV

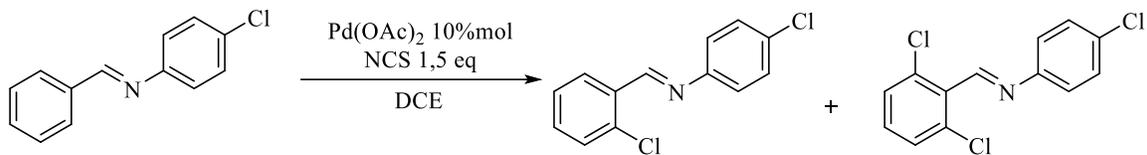
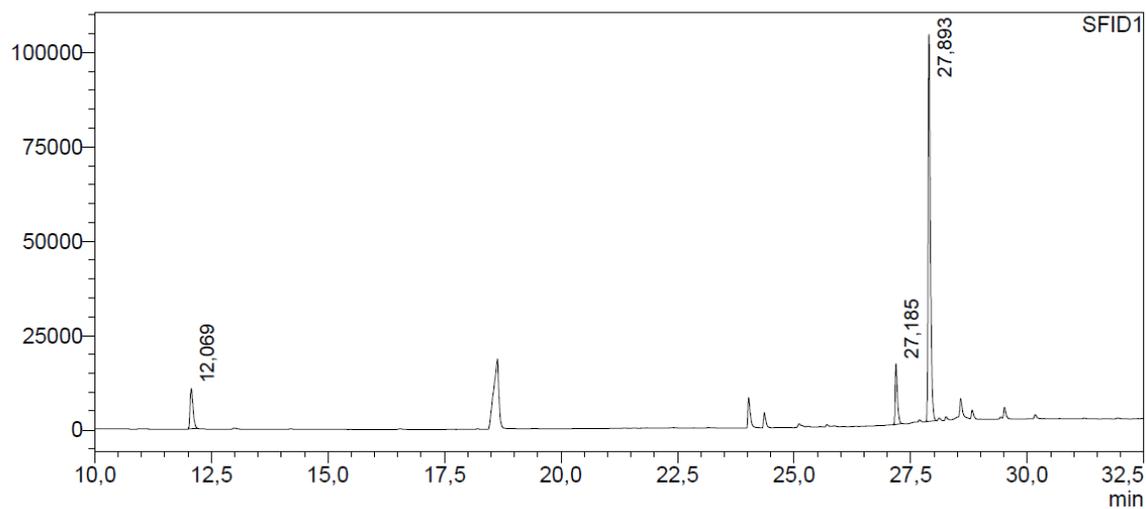


uV

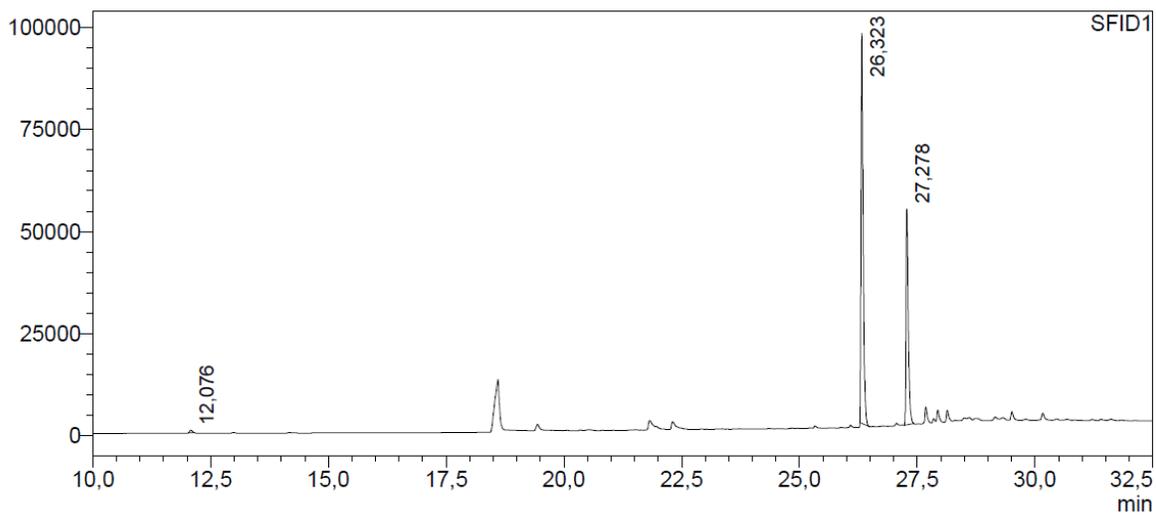


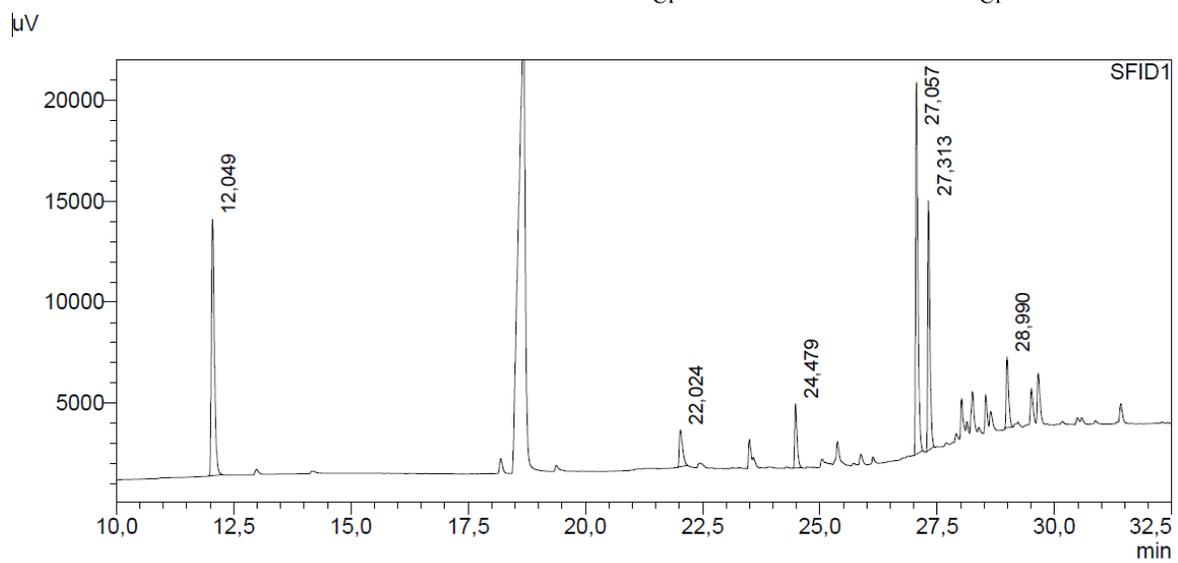
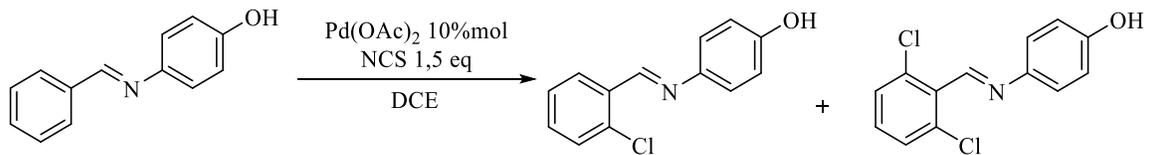
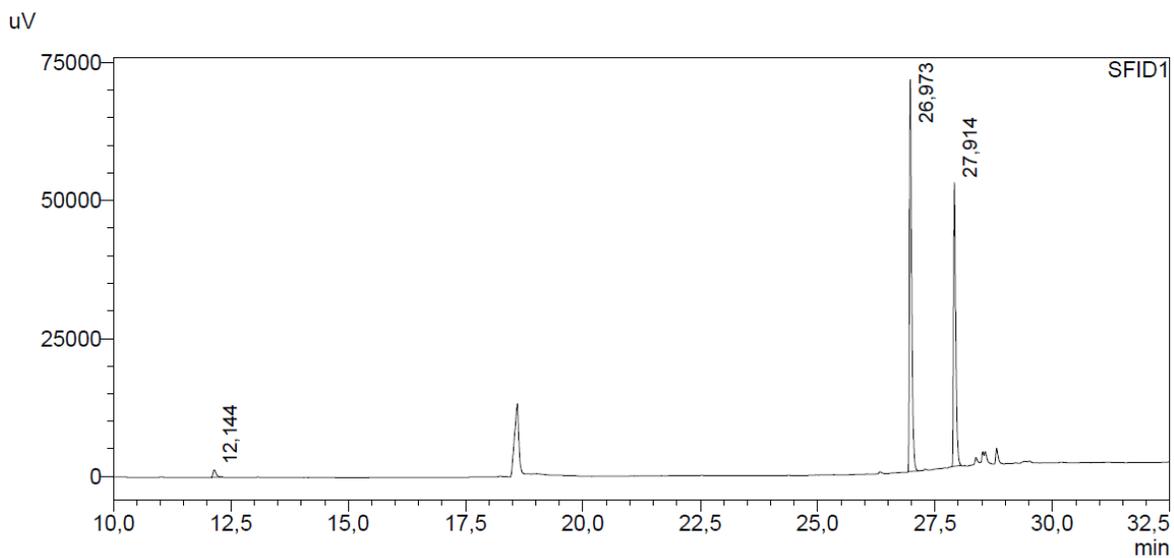
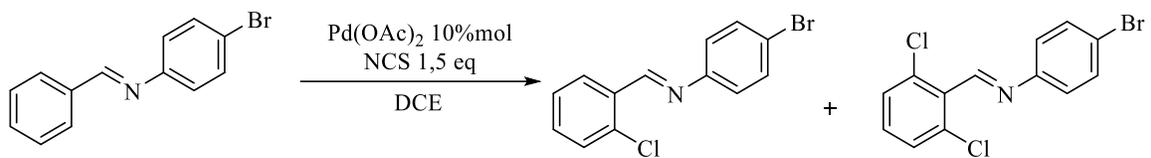


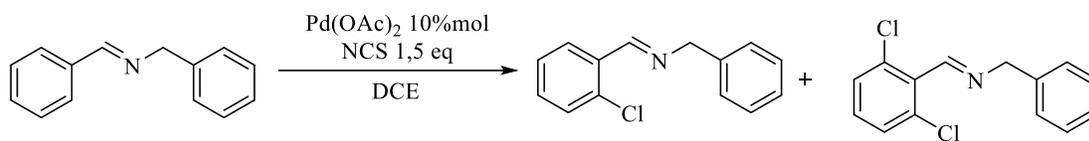
uV



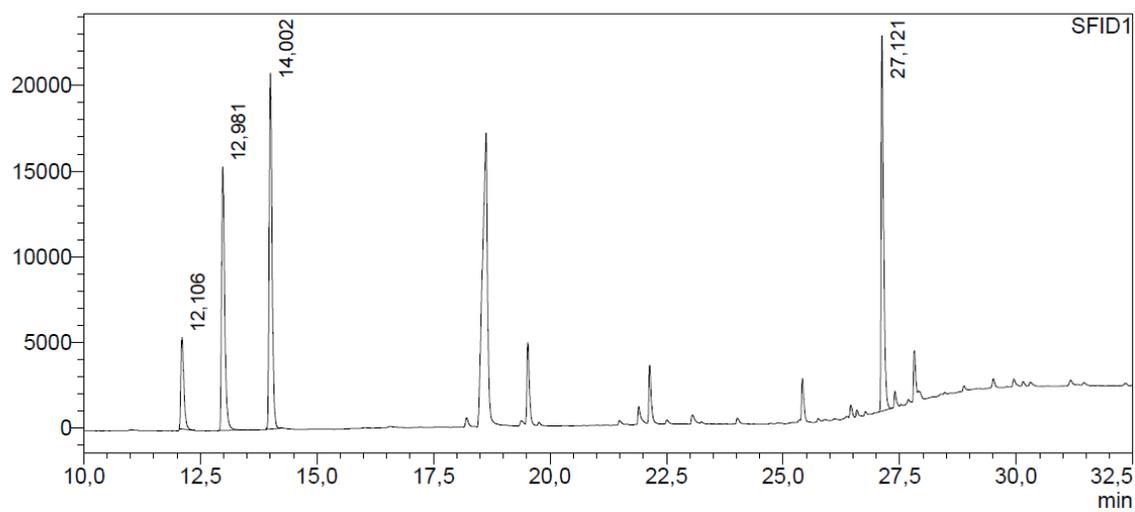
uV



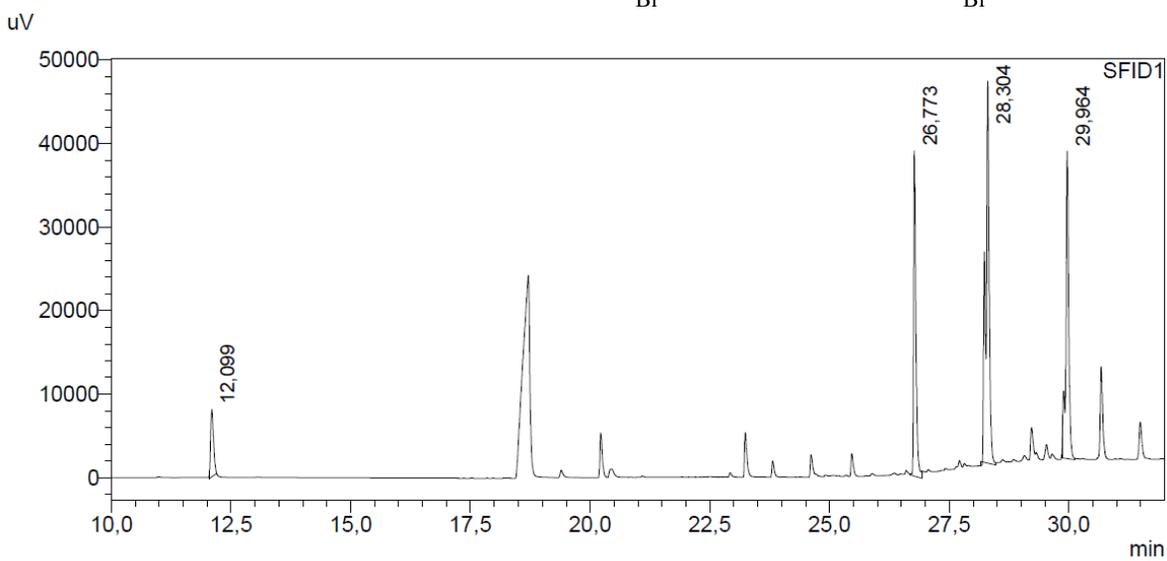
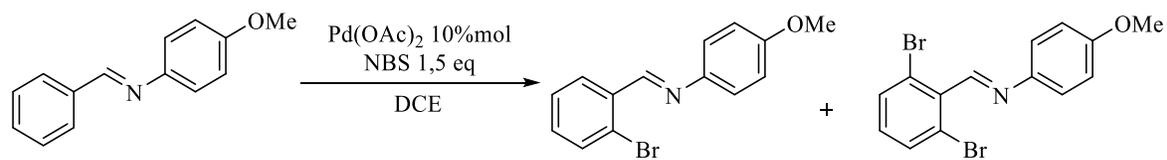
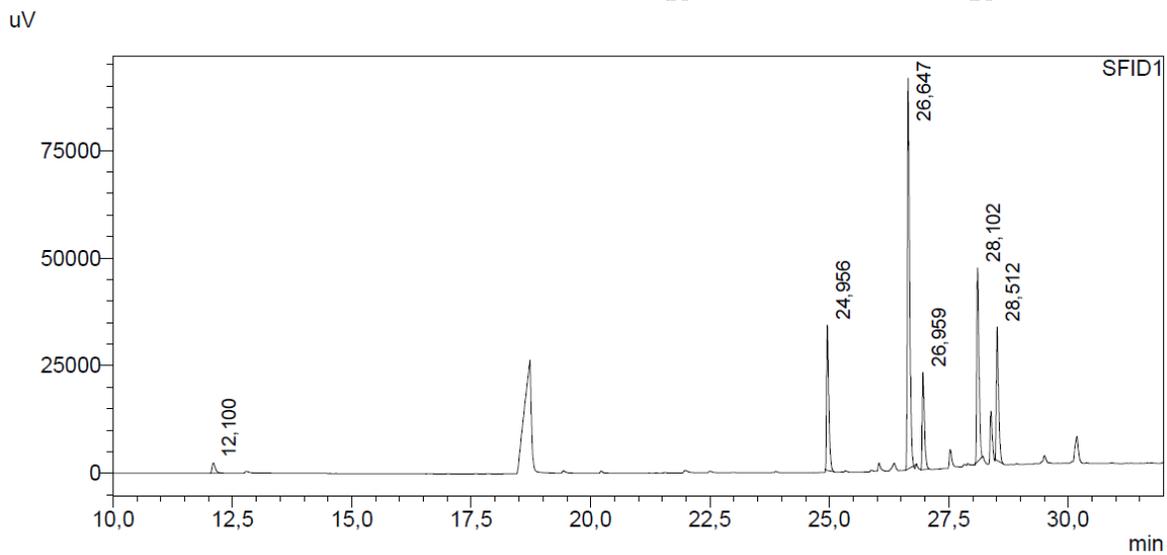
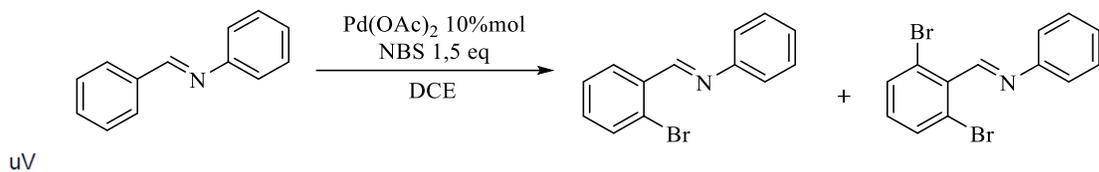


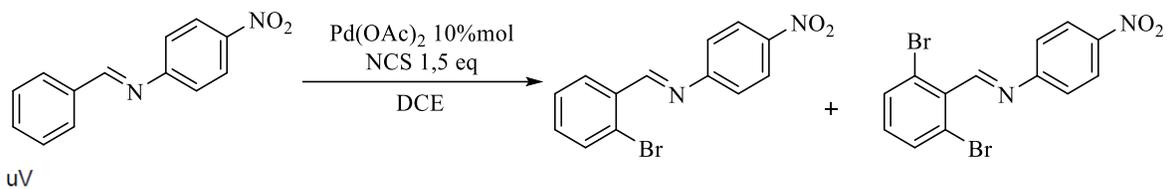


uV

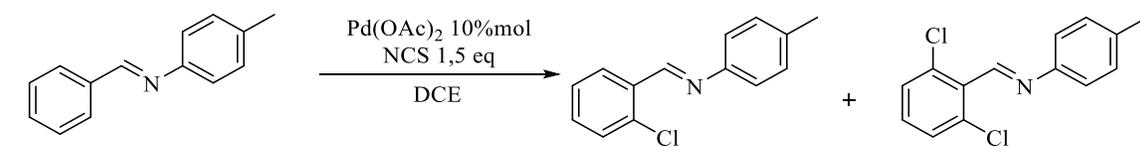
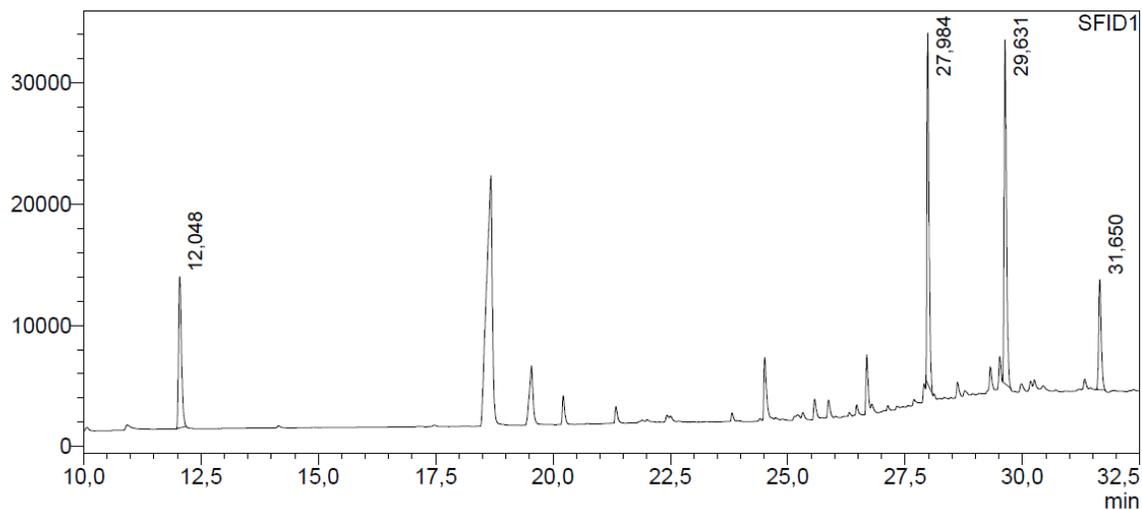


5.3 Reacción de bromación

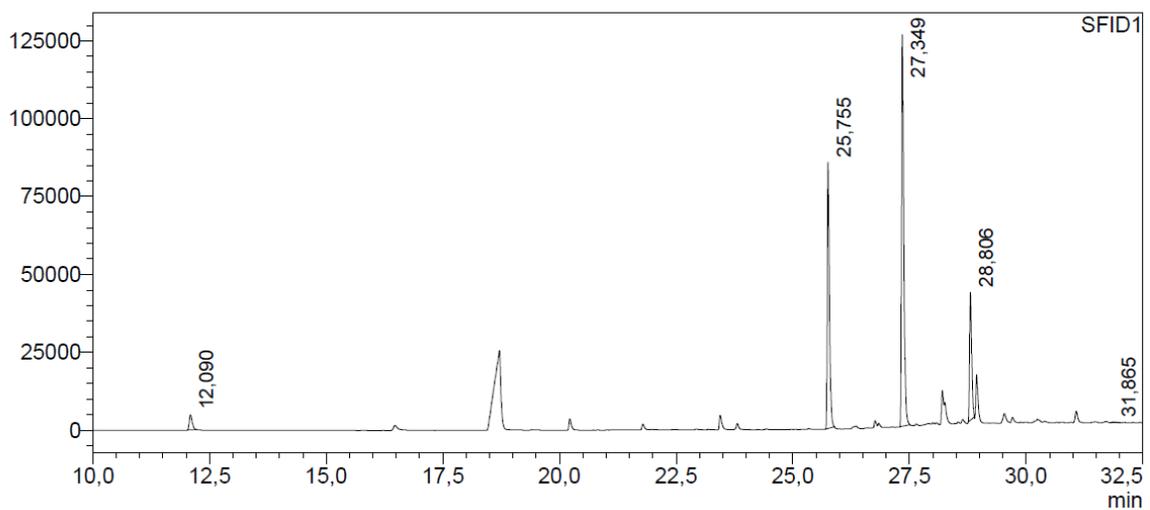


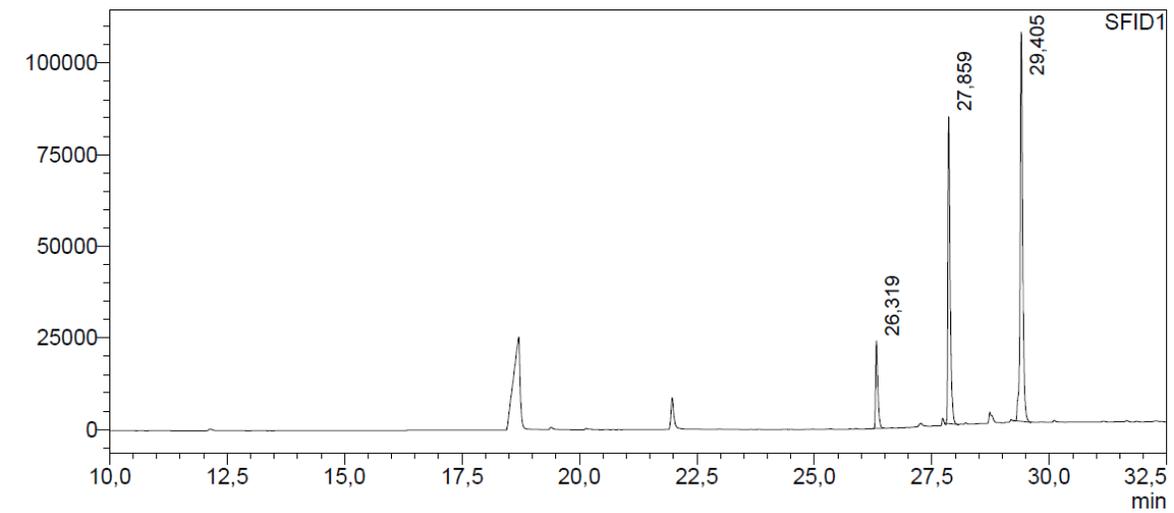
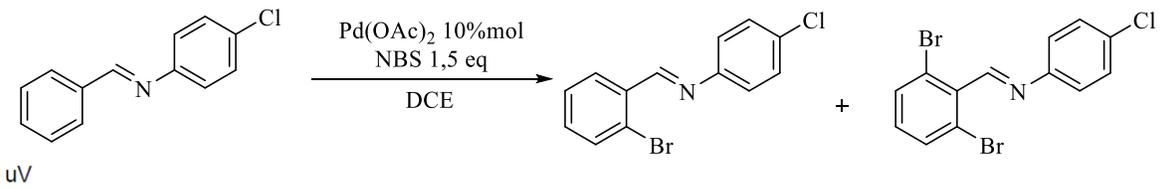
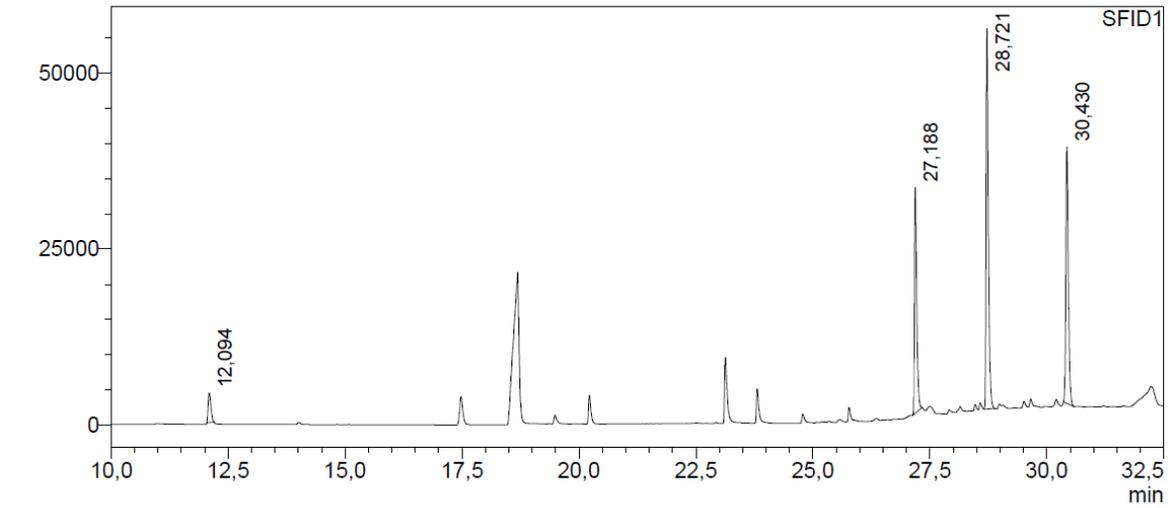
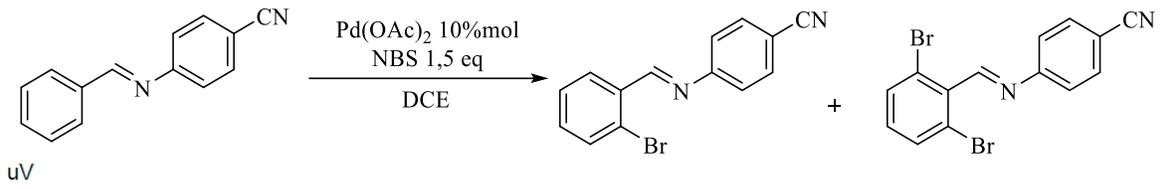


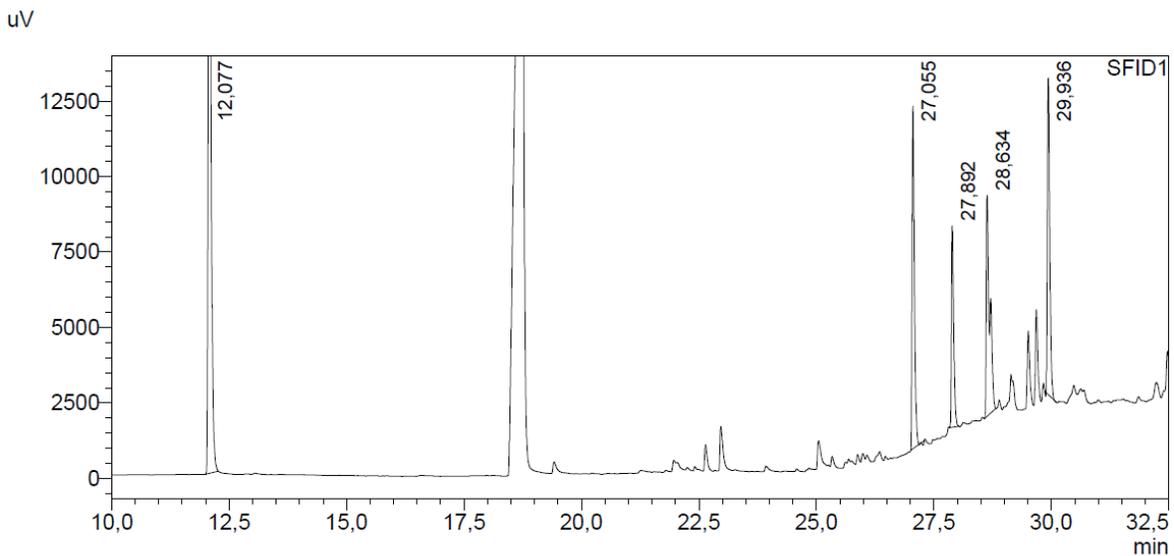
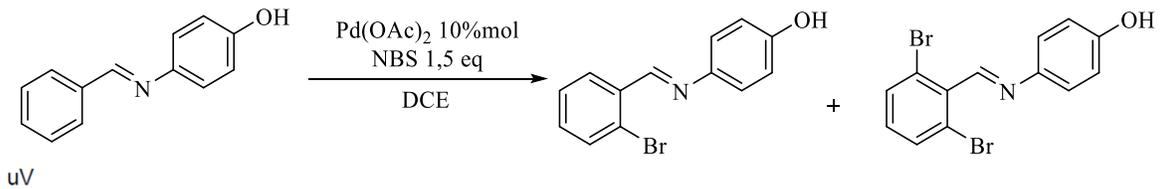
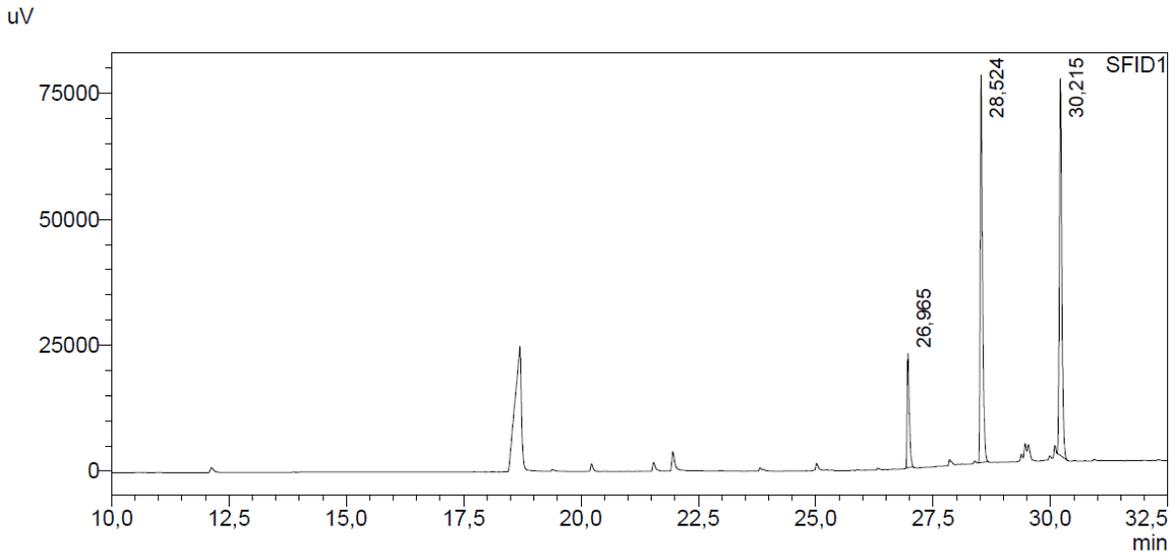
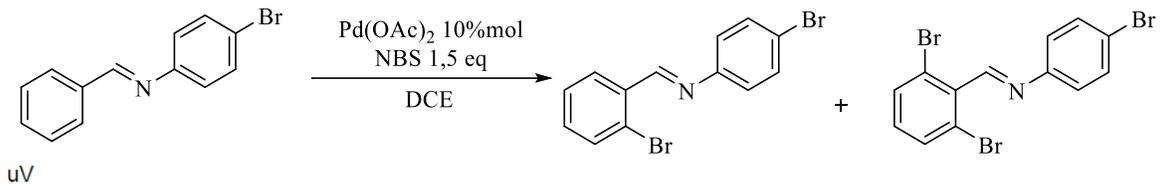
uV

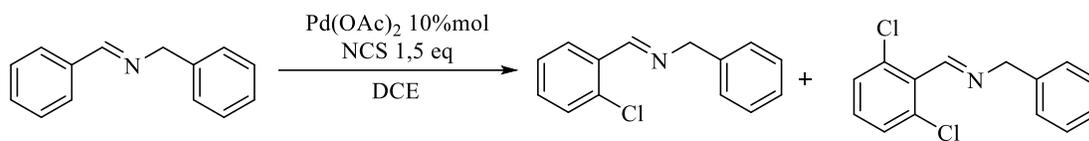


uV

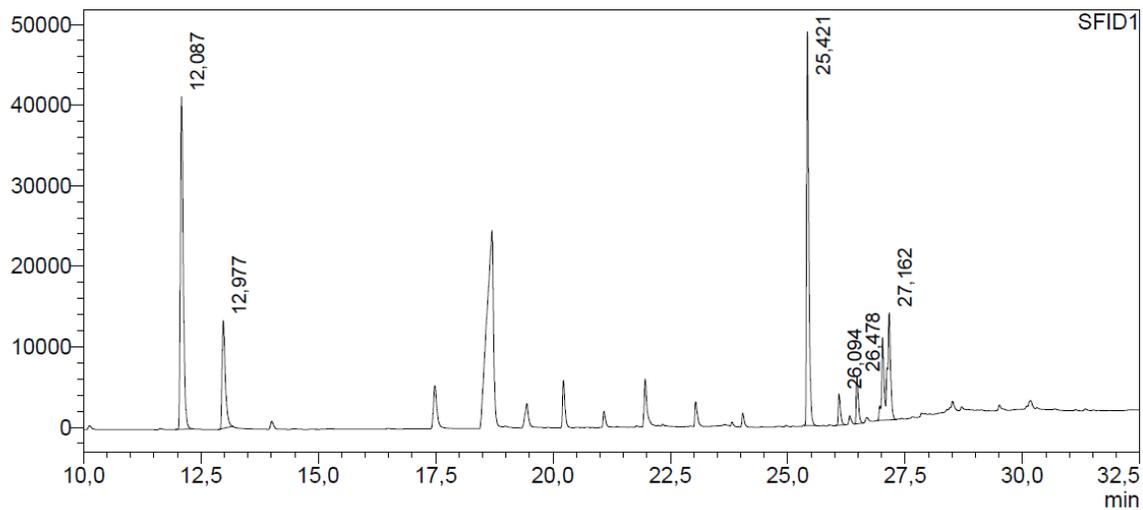






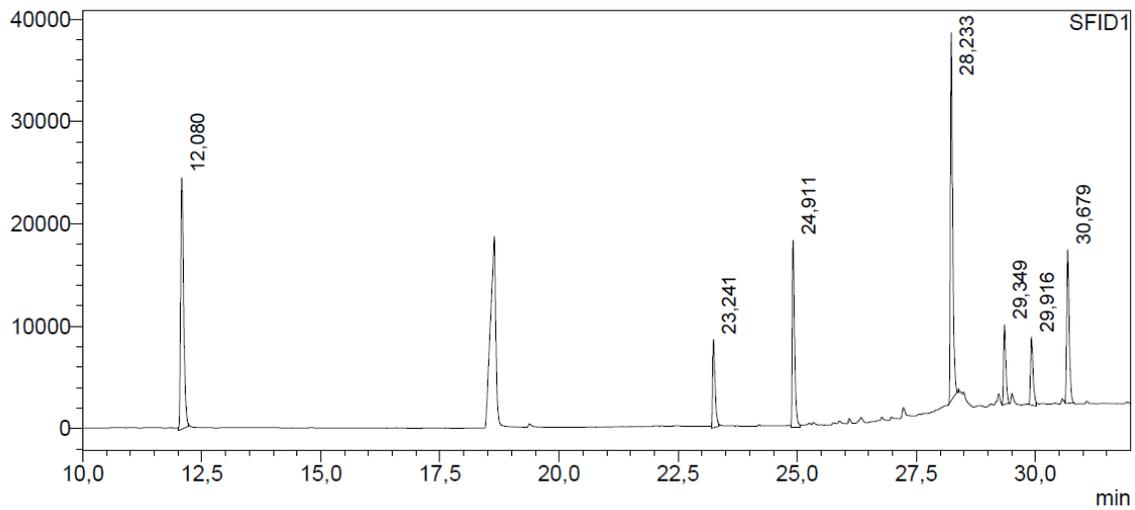


uV

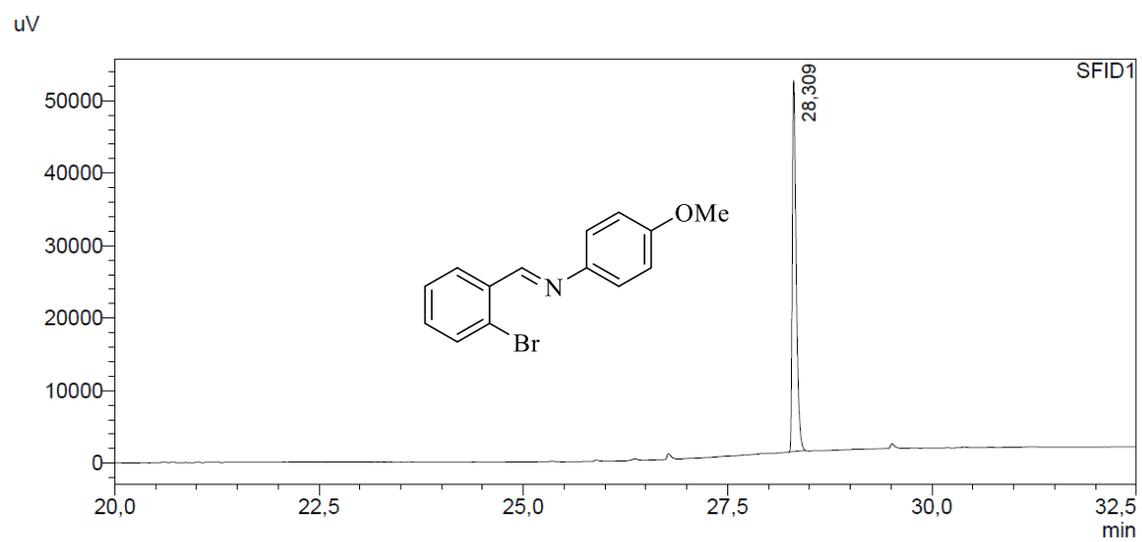
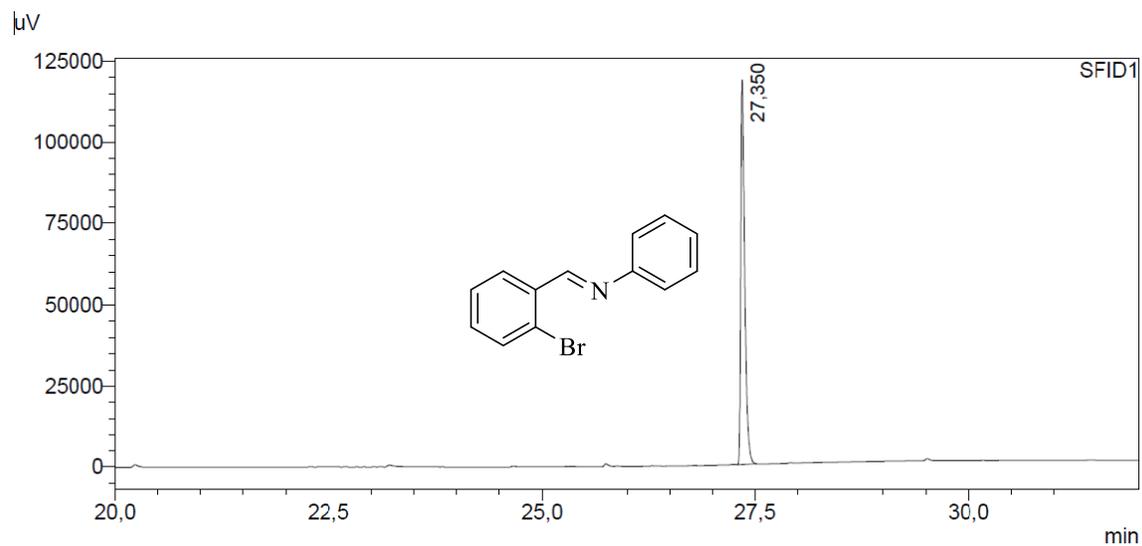


Prueba Control sin Pd, R: MeO

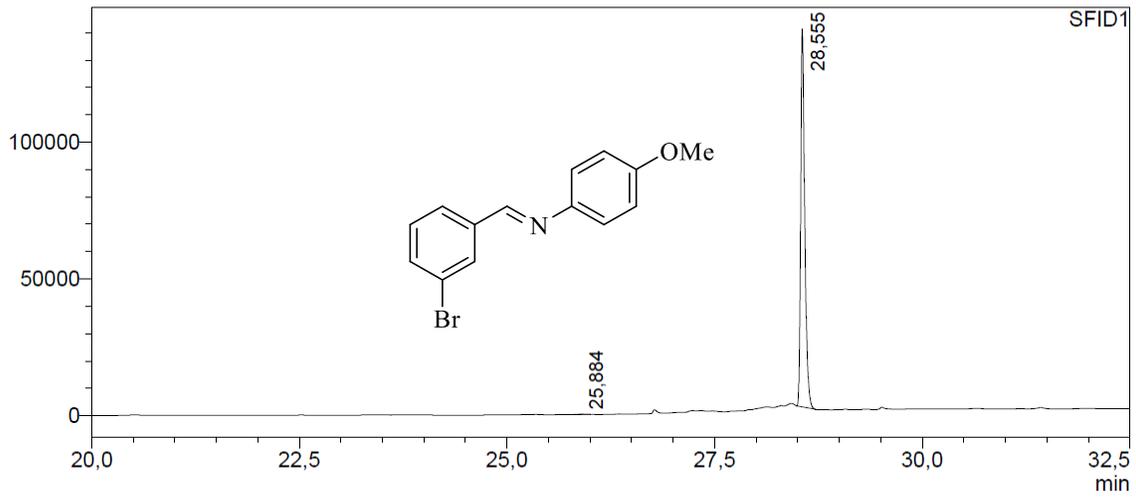
uV



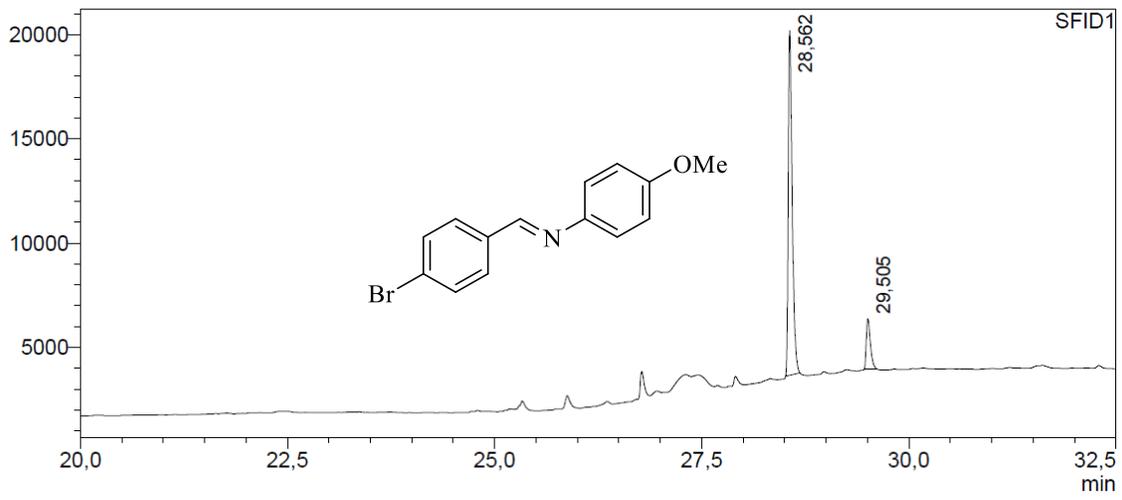
5.4 Patrones reacción de bromación

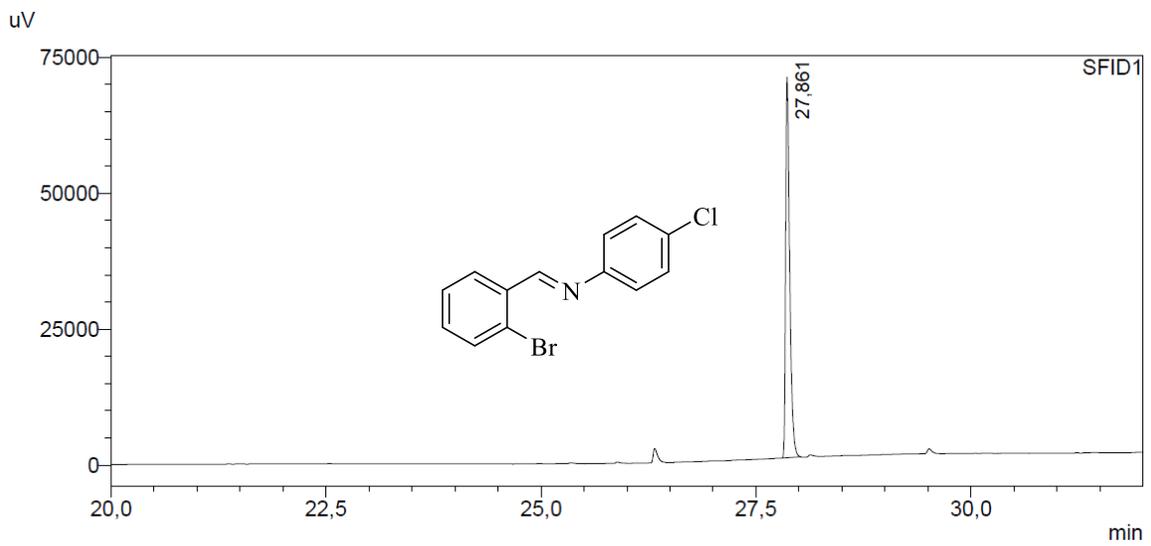
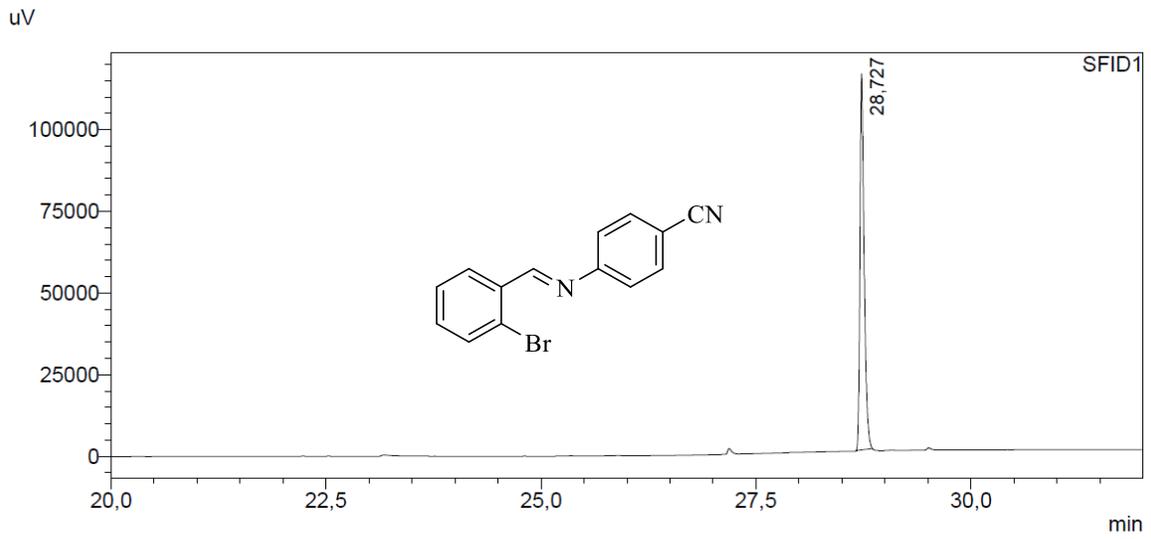


uV

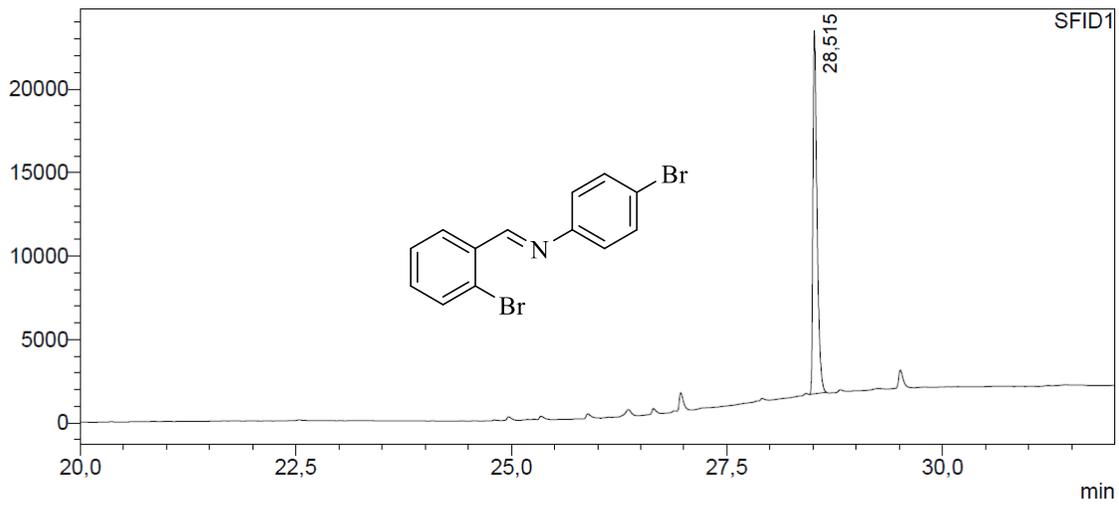


uV

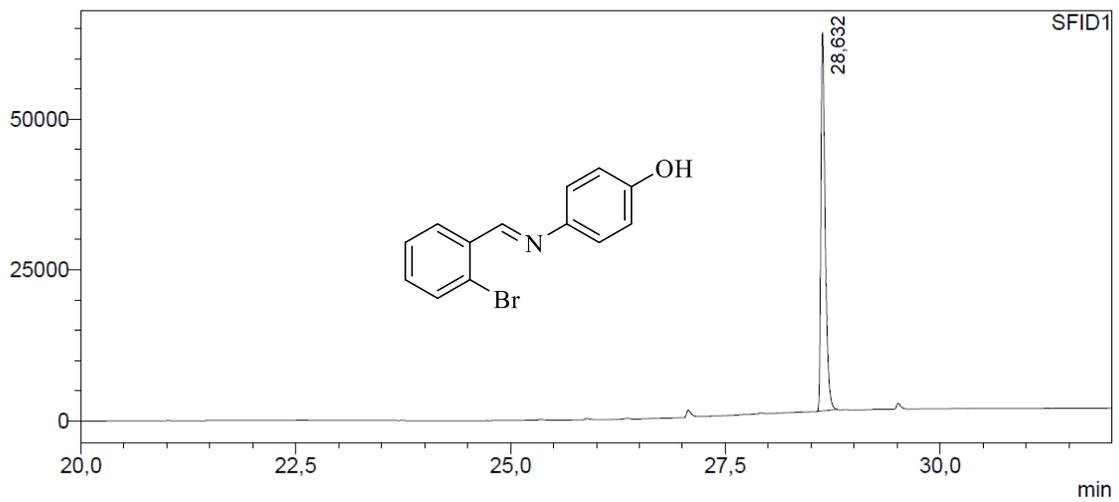


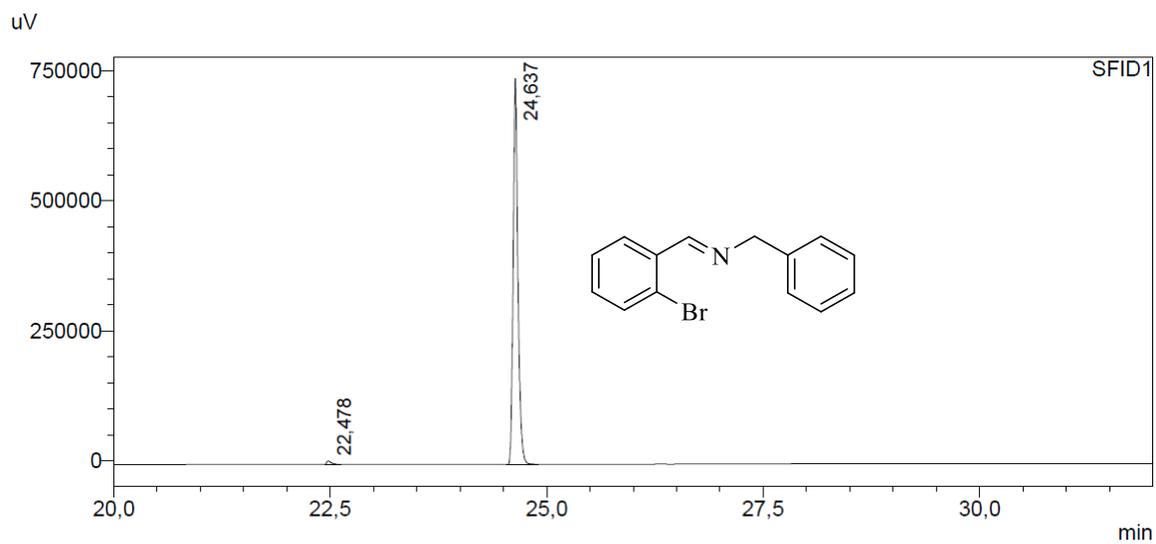


uV

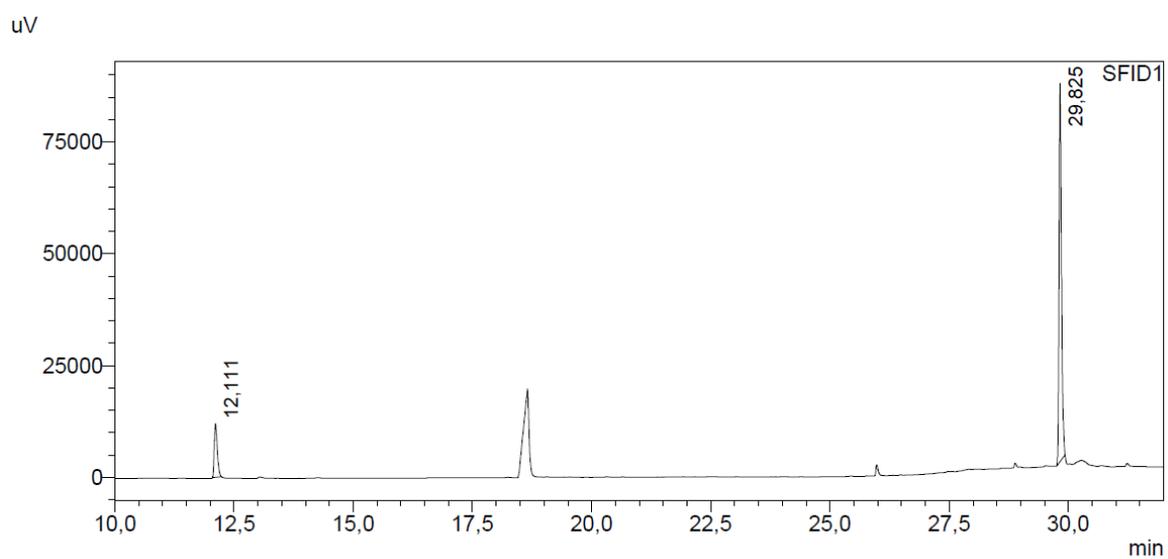
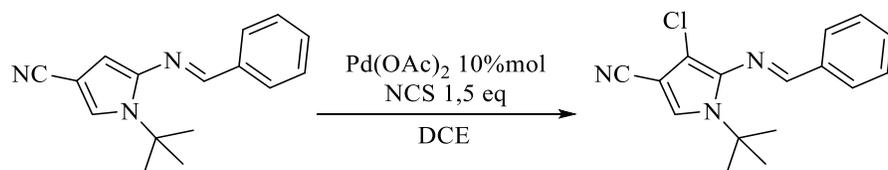


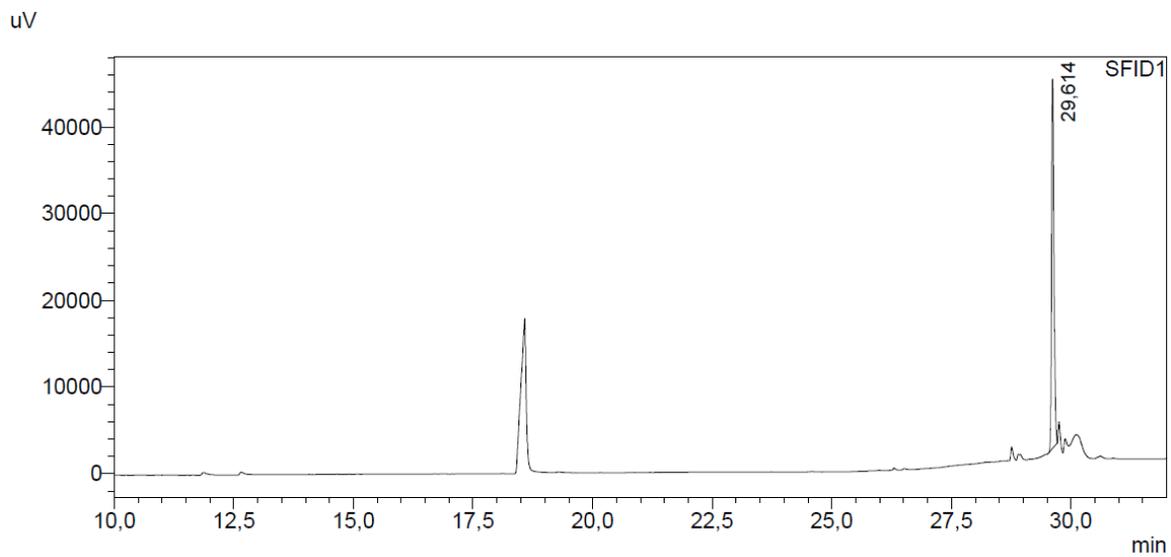
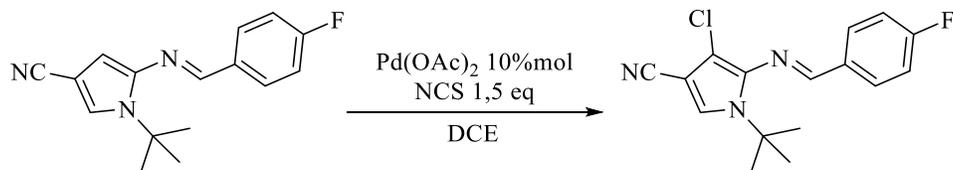
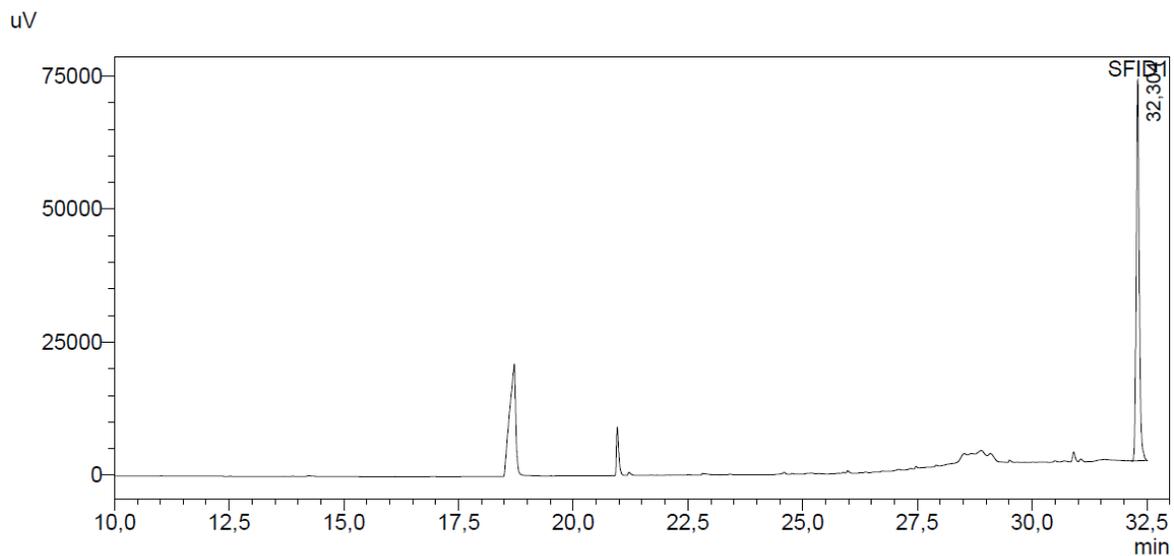
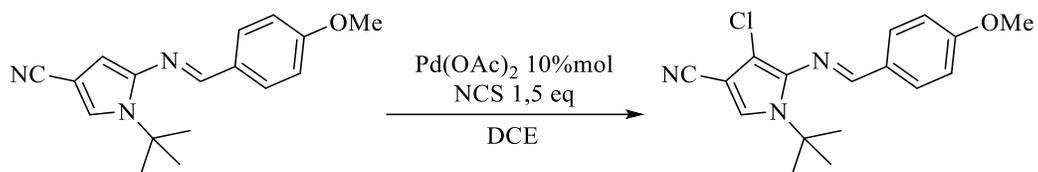
uV



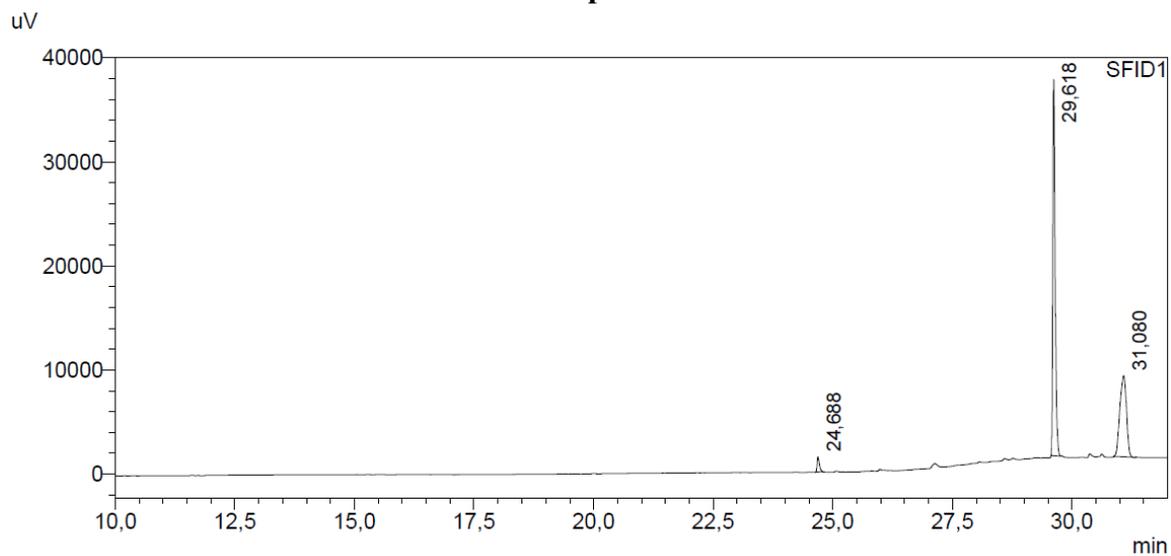


5.5 Reacción de halogenación iminas derivadas de 2-aminoheterociclos

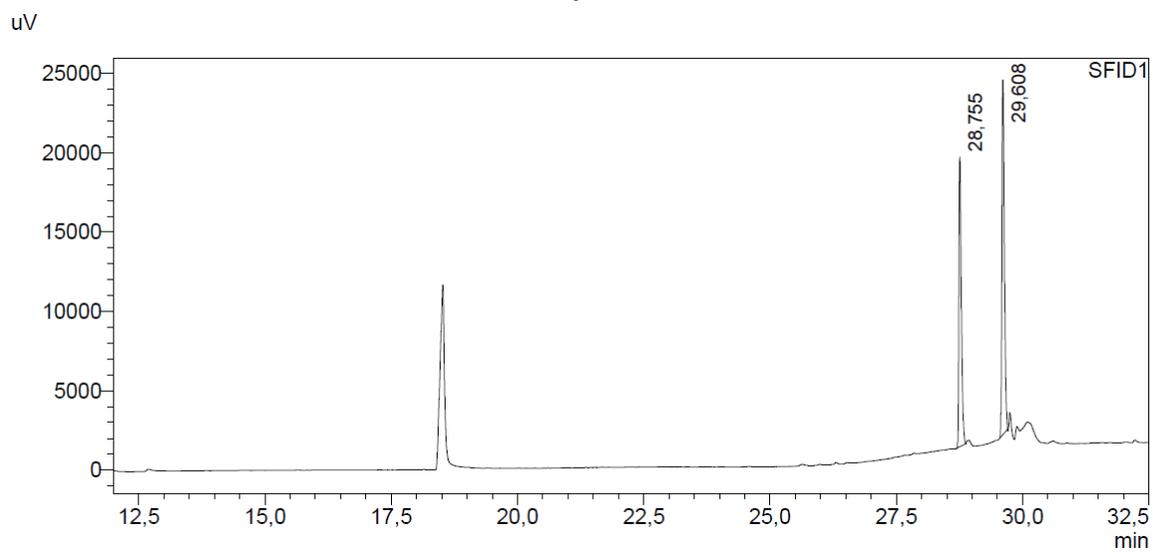




Reacción purificada

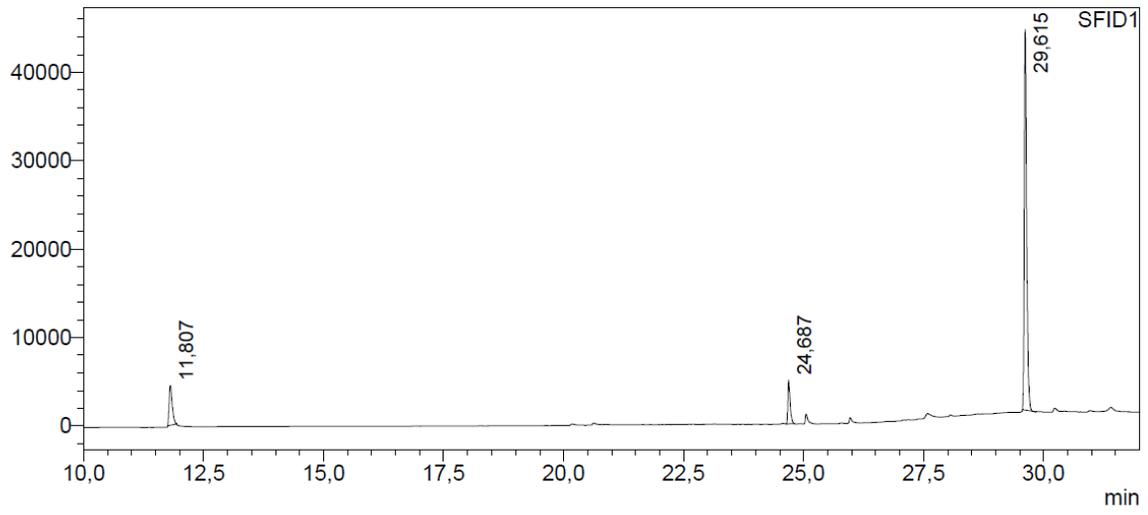


Co-inyección

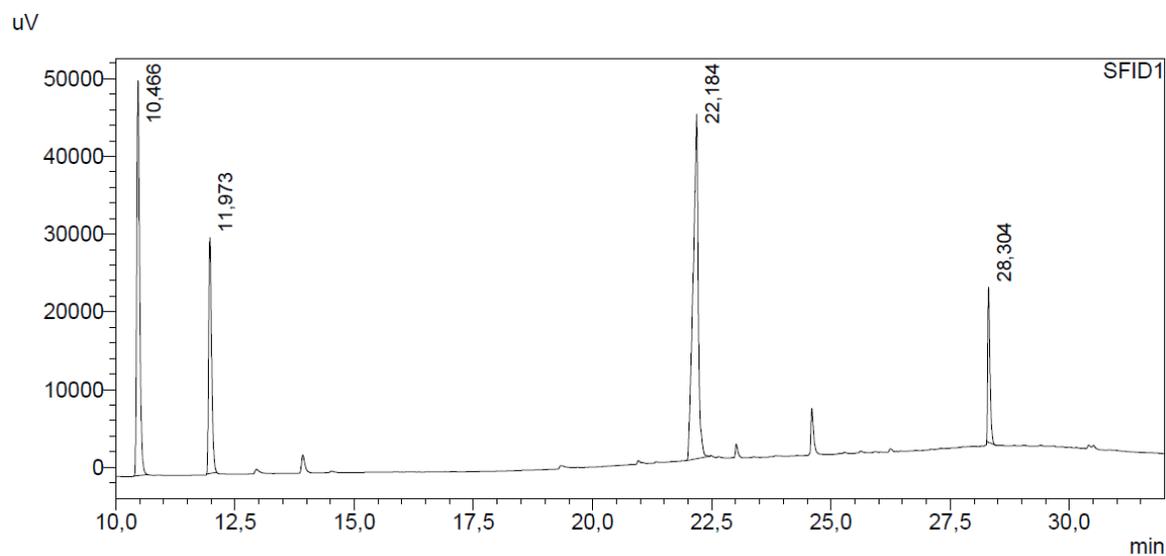
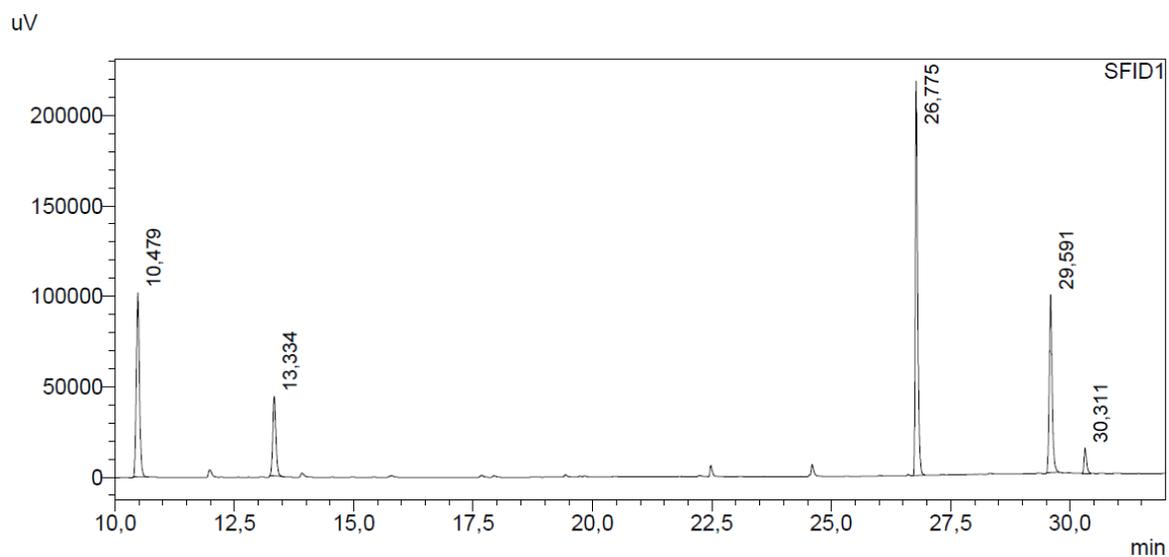


Reacción sin catalizador

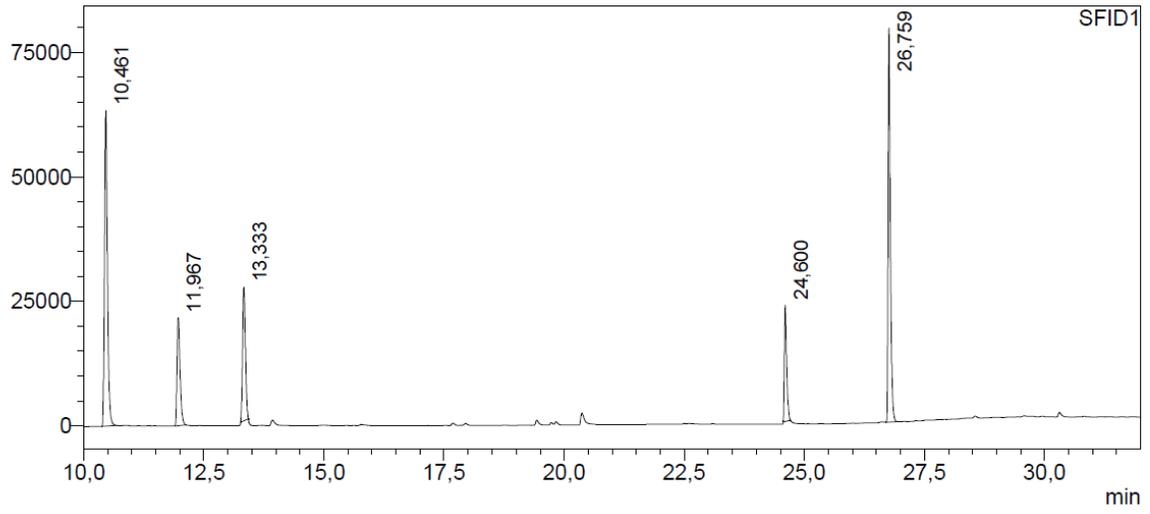
uV



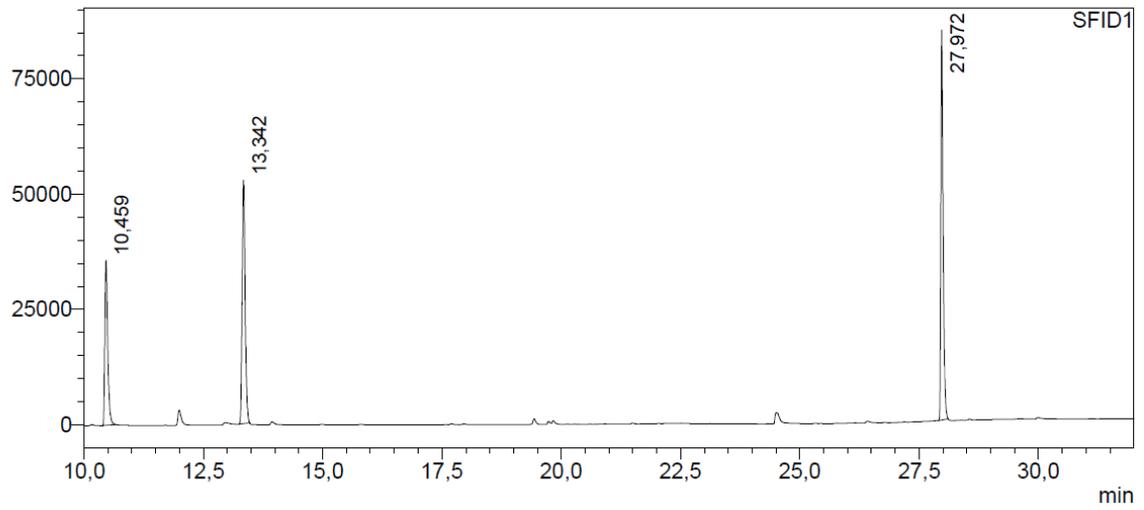
5.6 Reacción de arilación



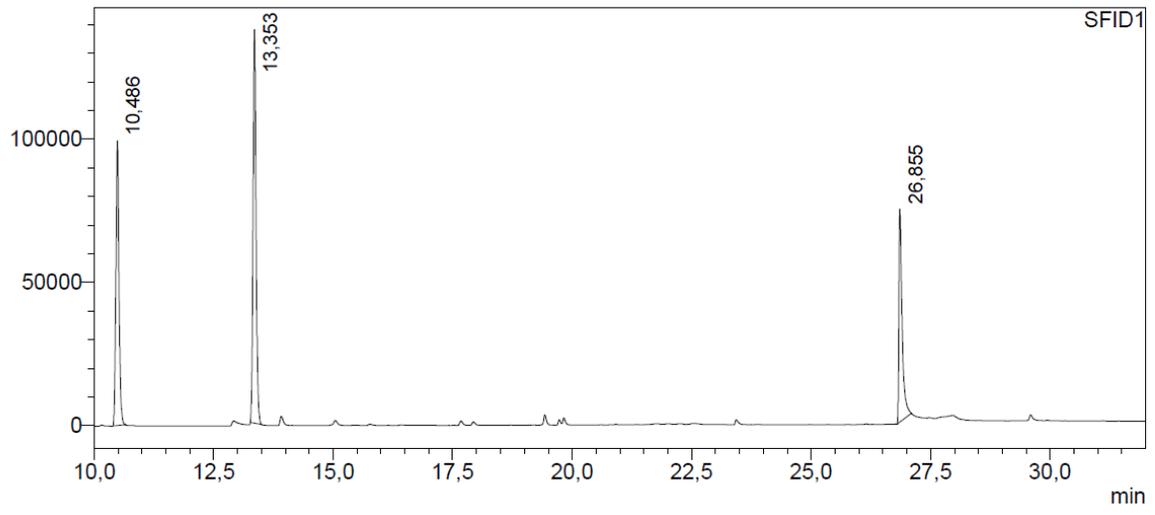
uV



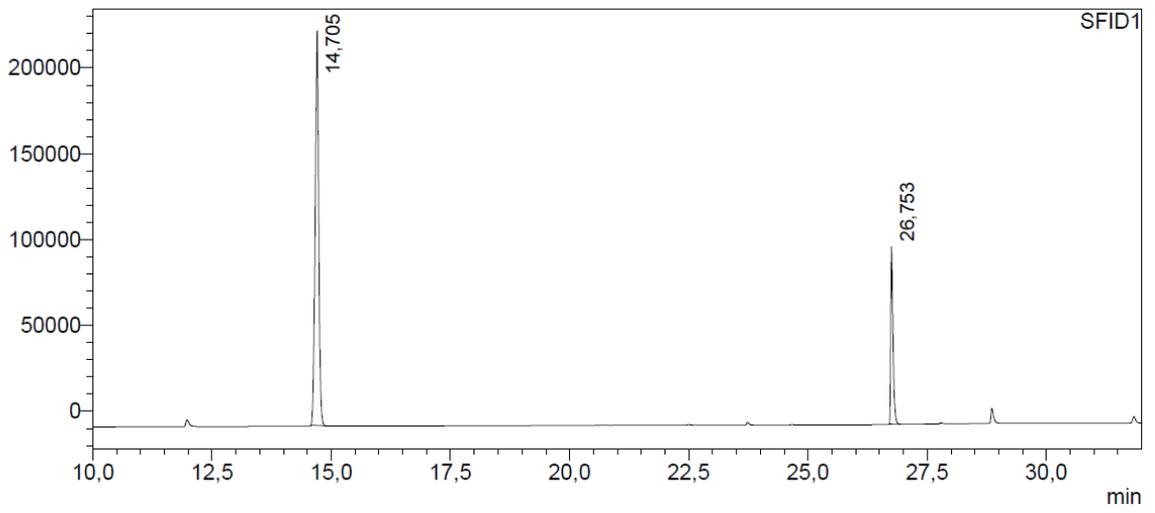
uV

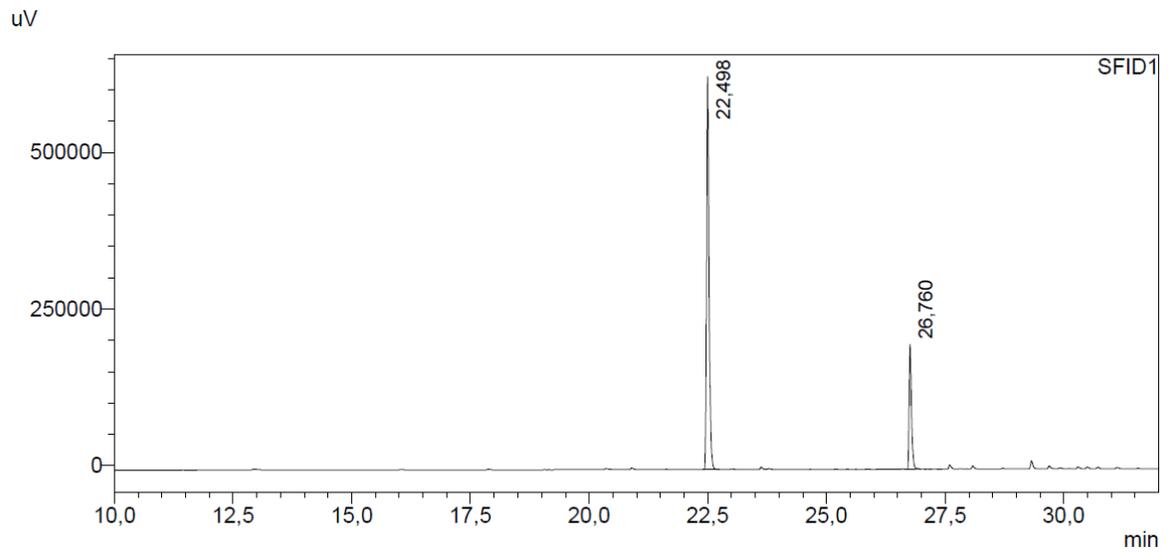
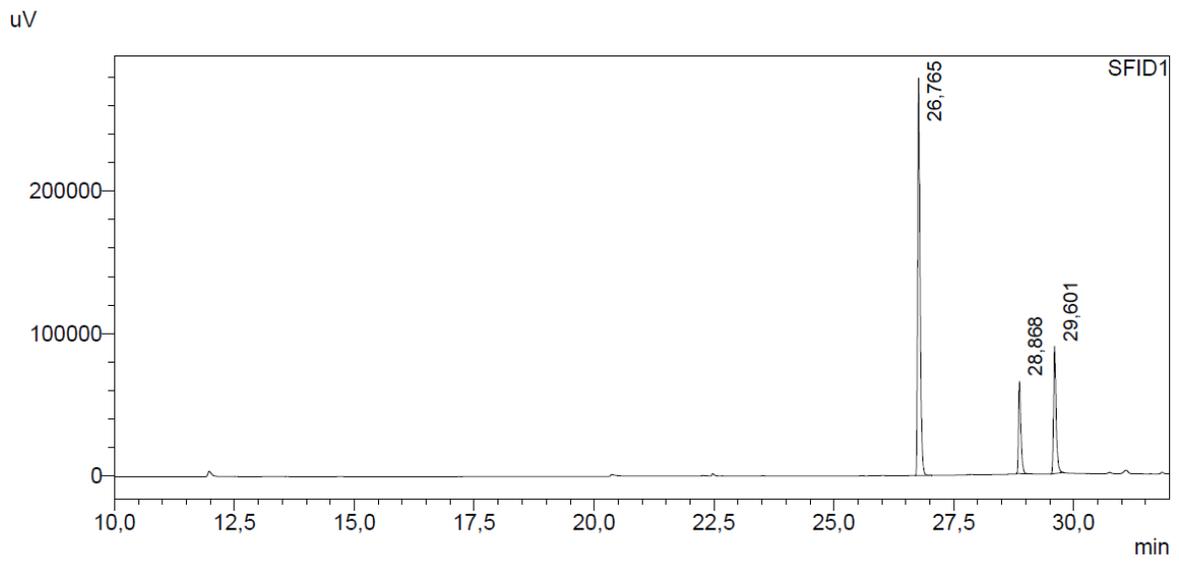


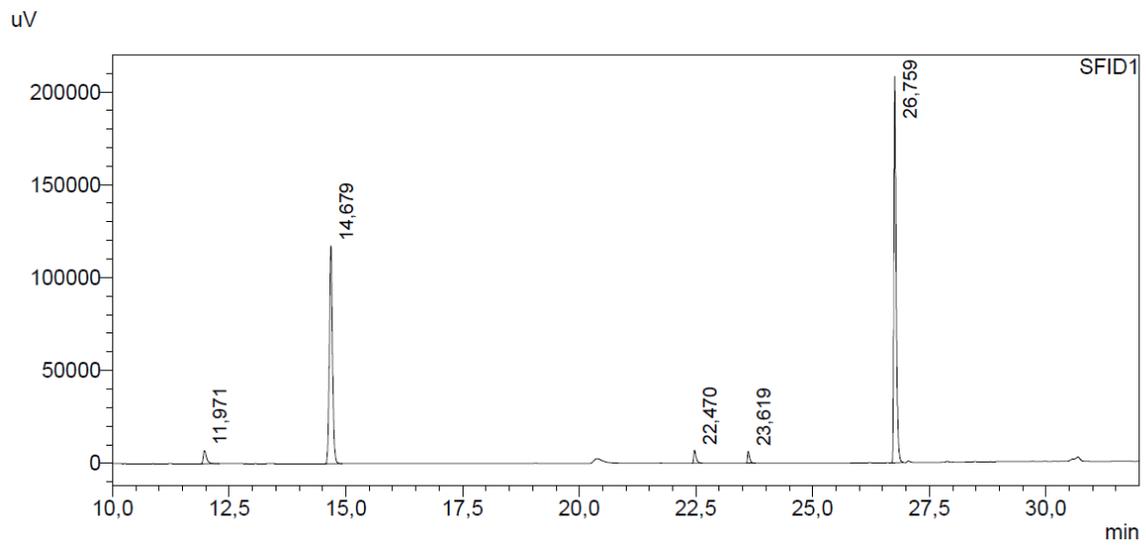
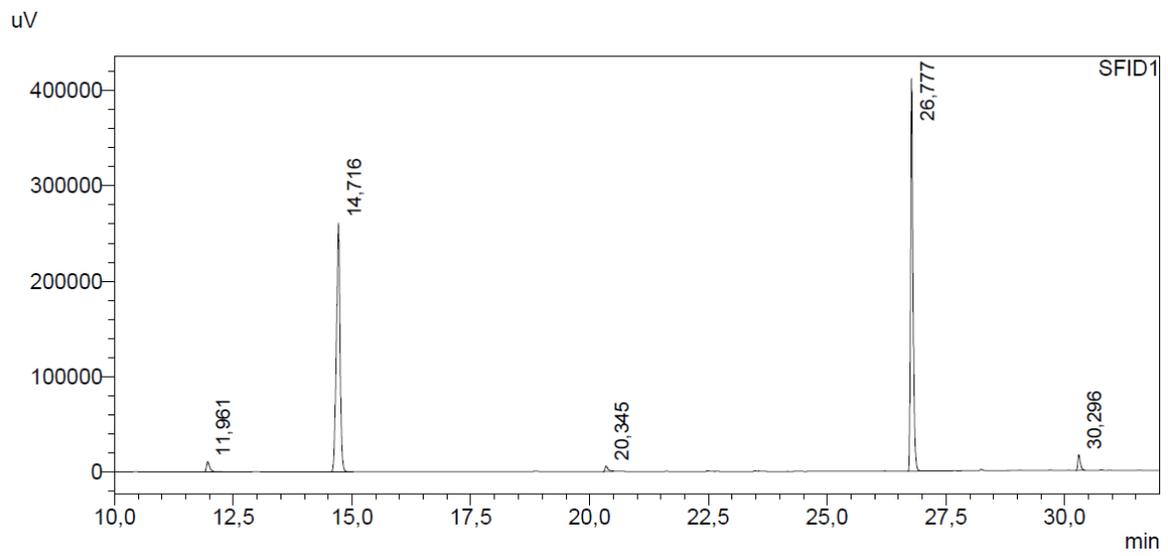
uV

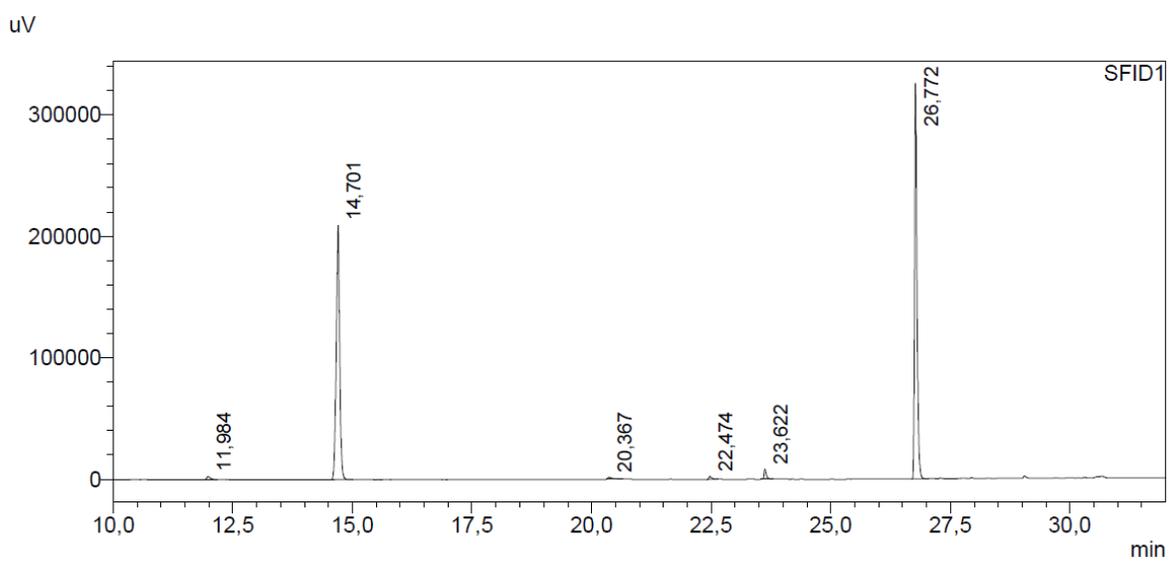
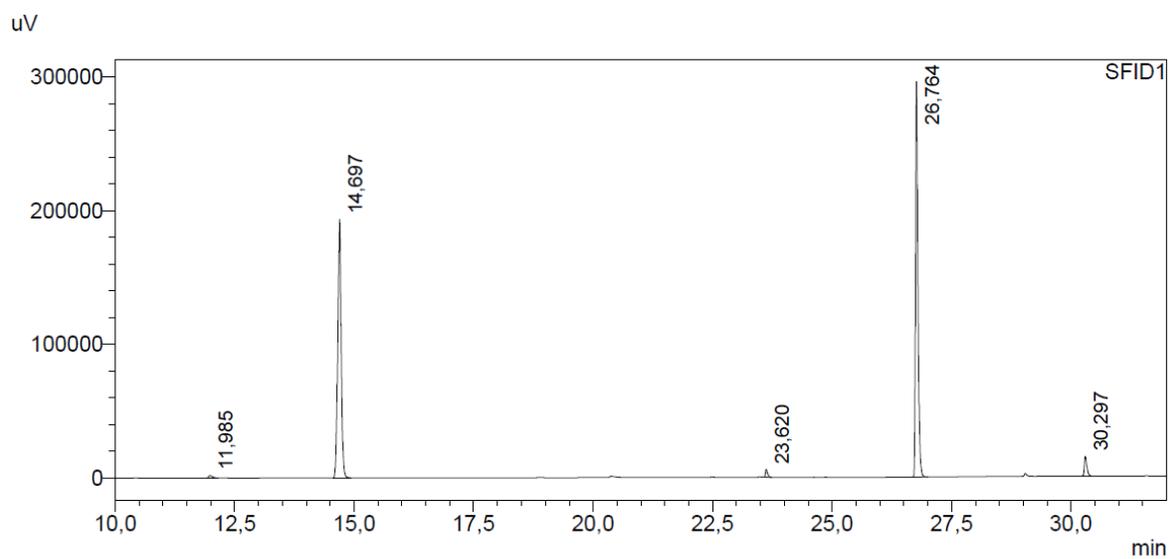


uV

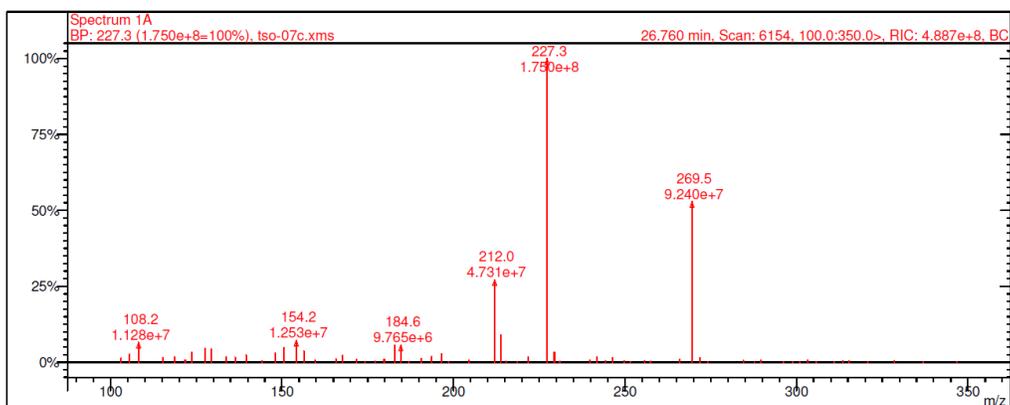
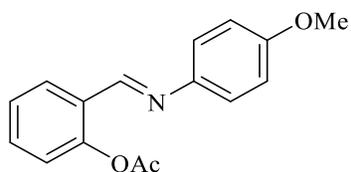
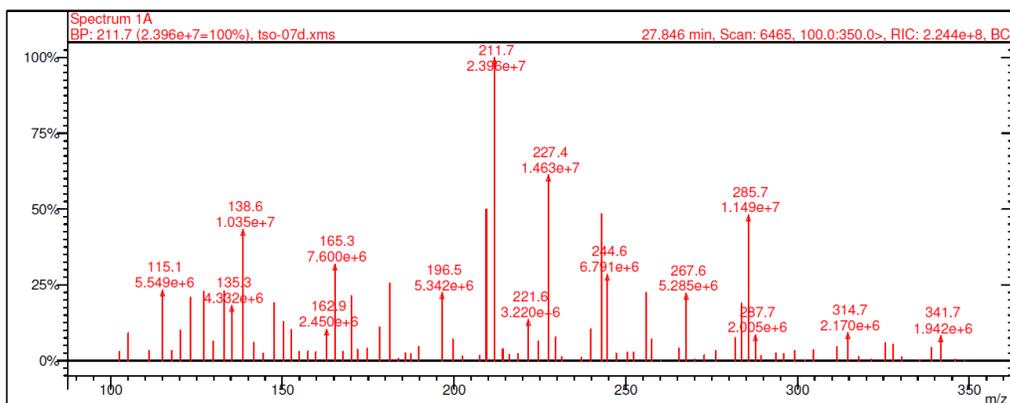
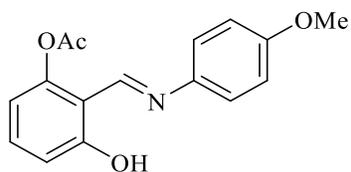


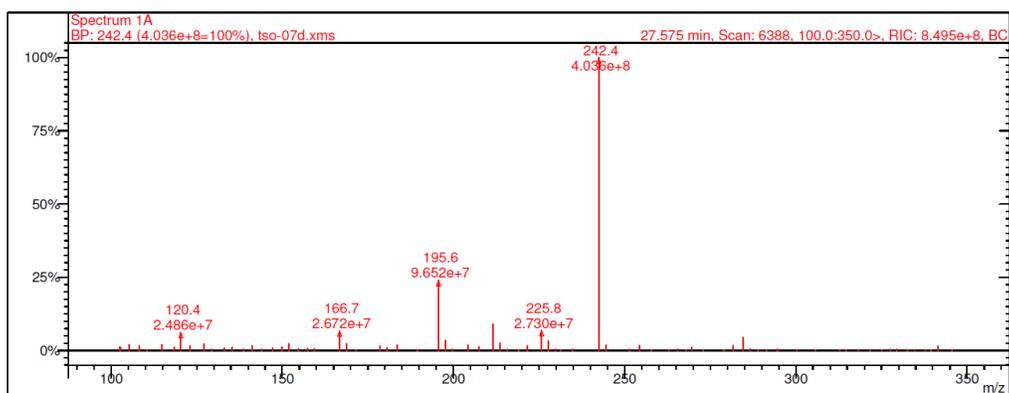
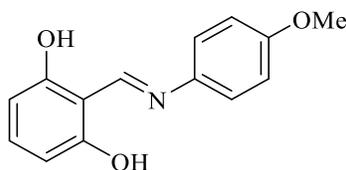
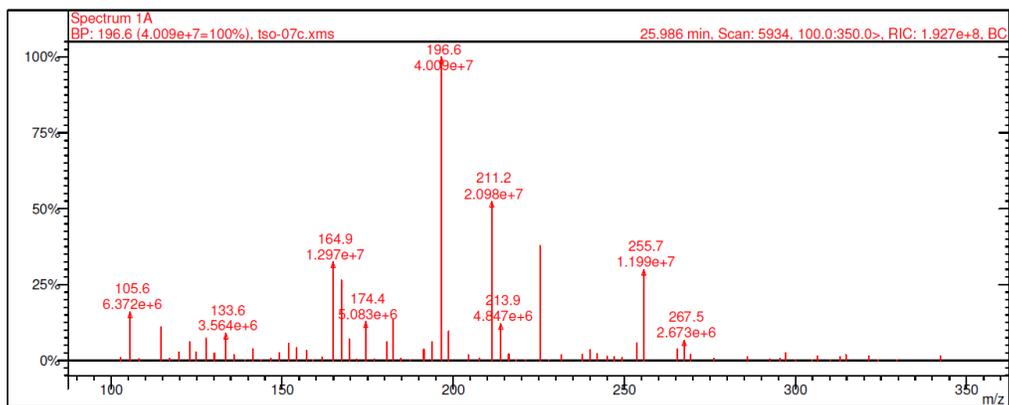
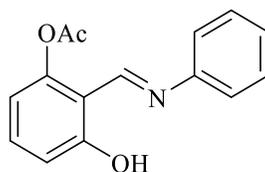


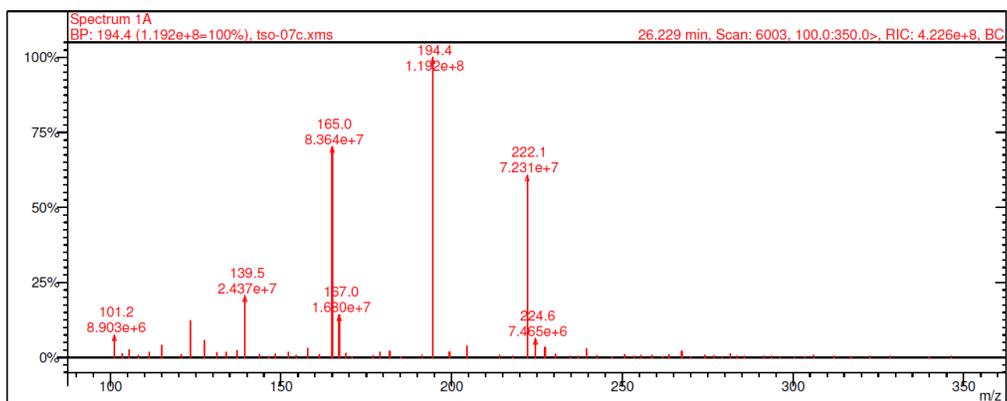
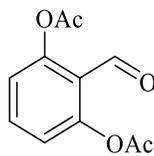
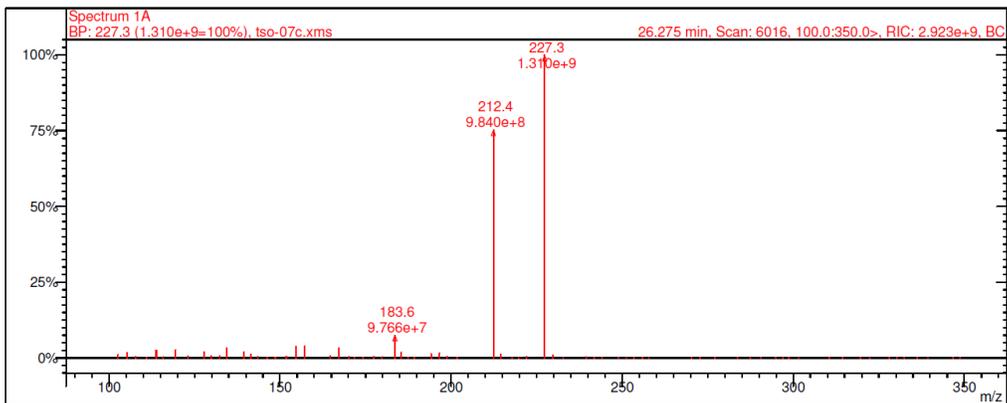
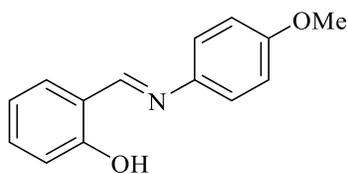


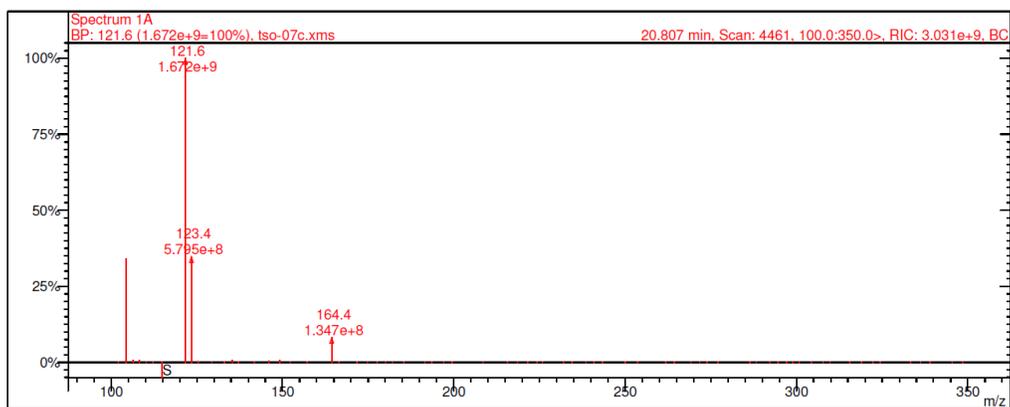
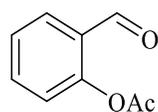
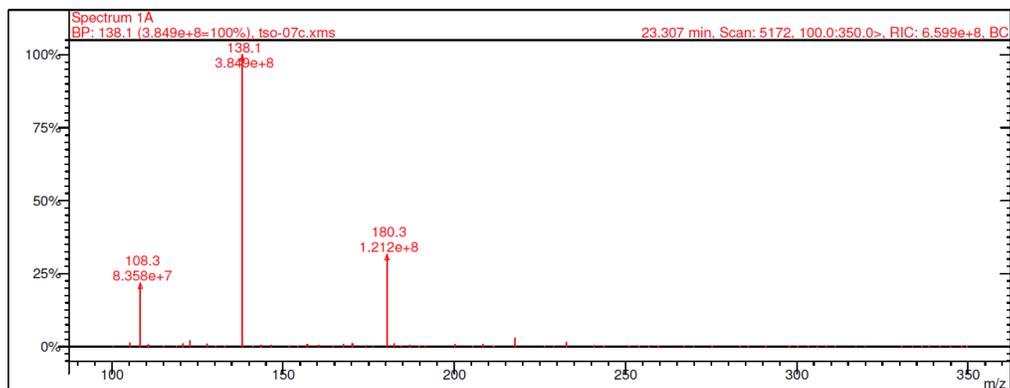
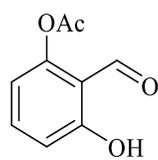


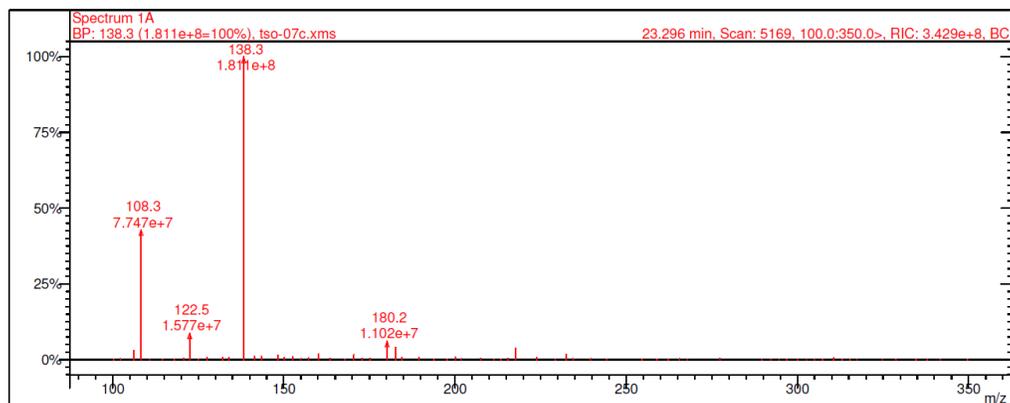
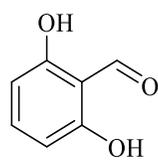
Espectros de masas



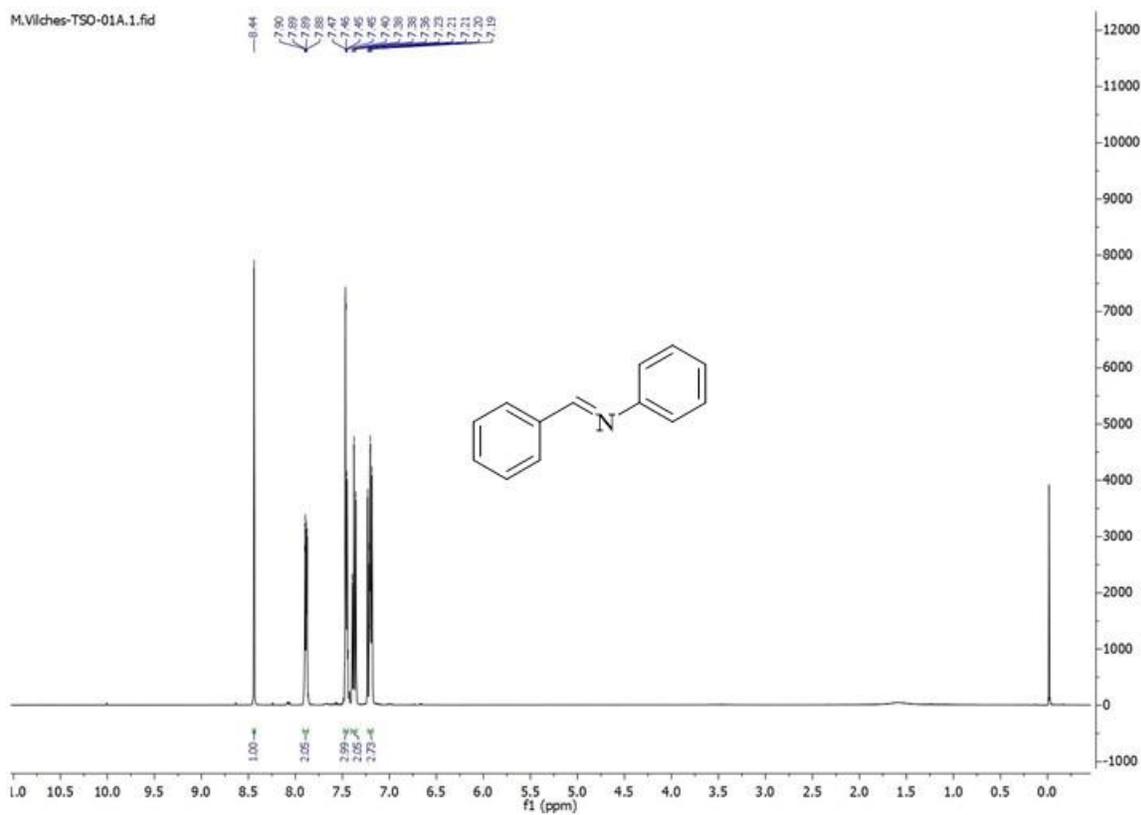




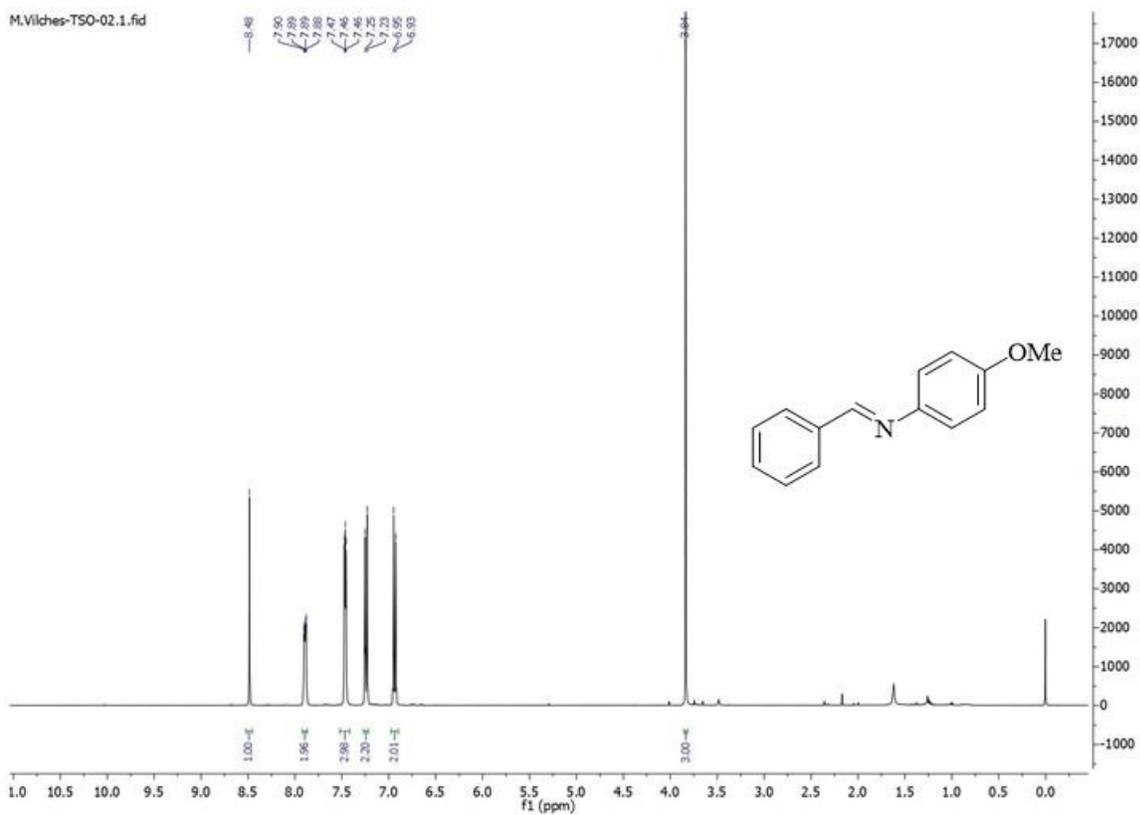




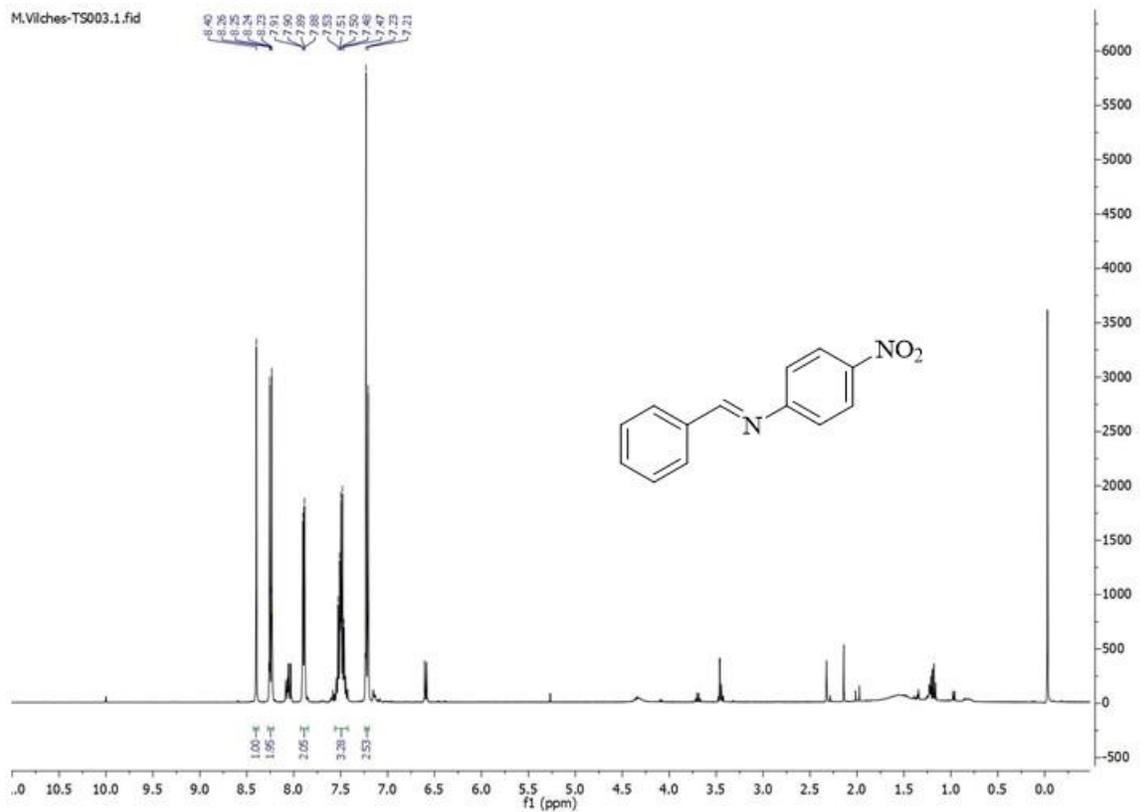
Espectros de ^1H -RMN moléculas sintetizadas



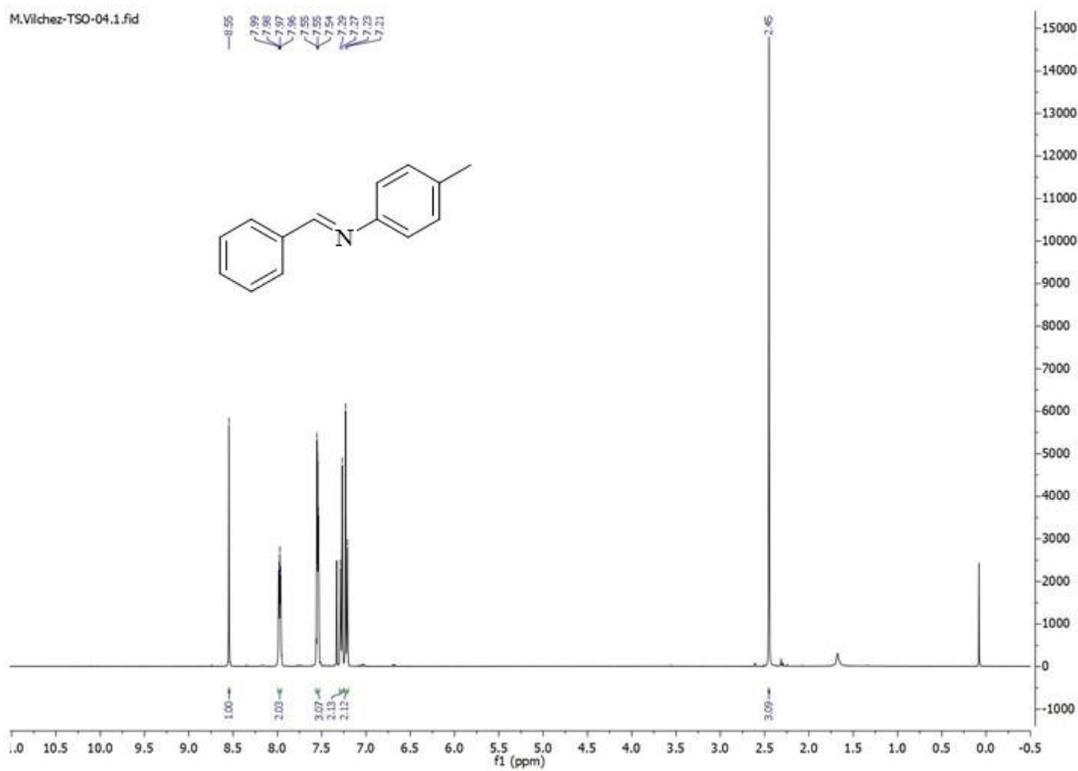
M.Vilches-TSO-02.1.fid



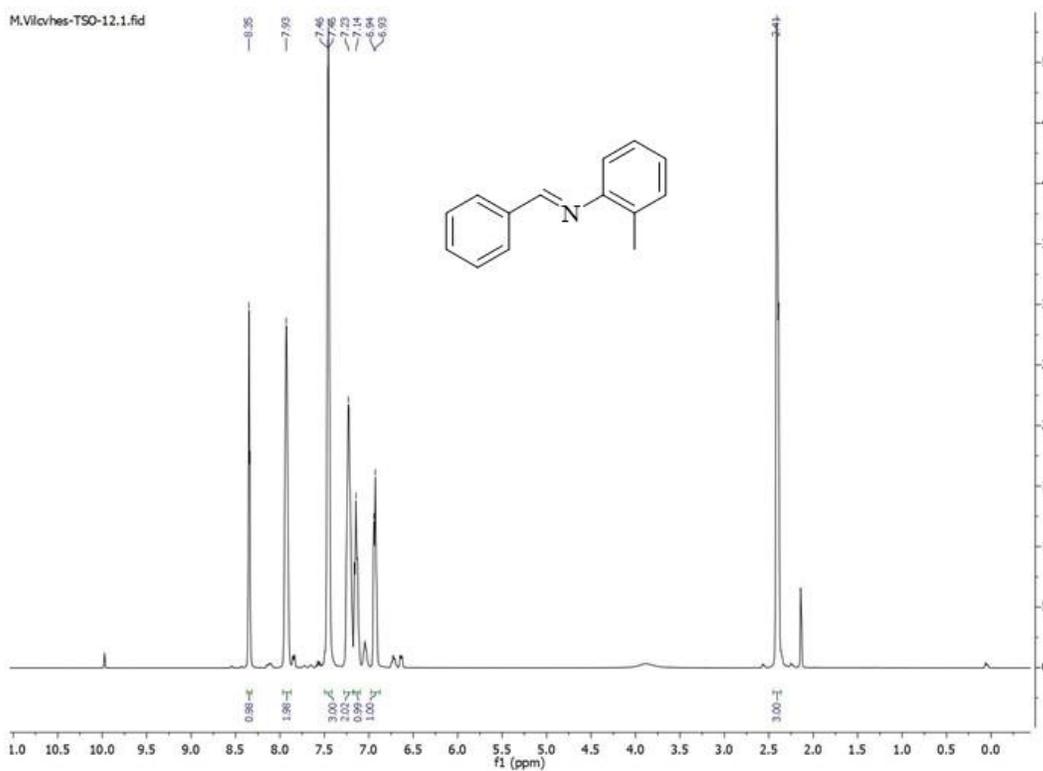
M.Vilches-TSO03.1.fid

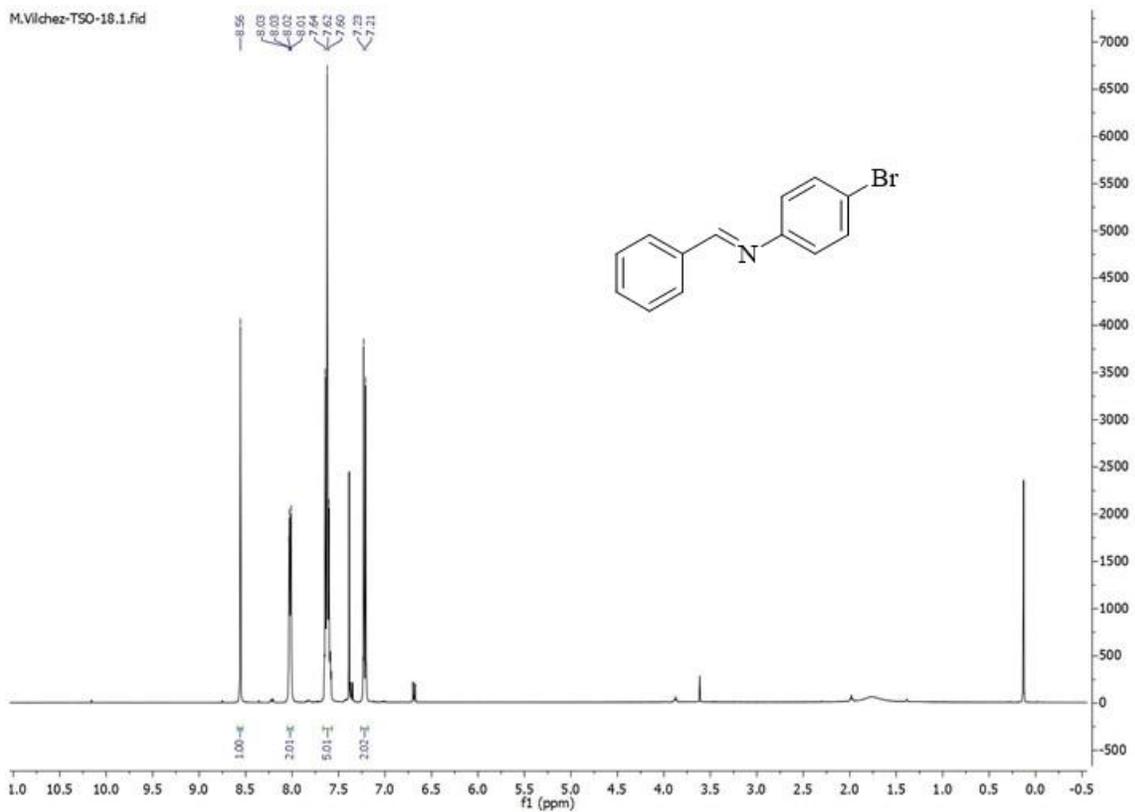
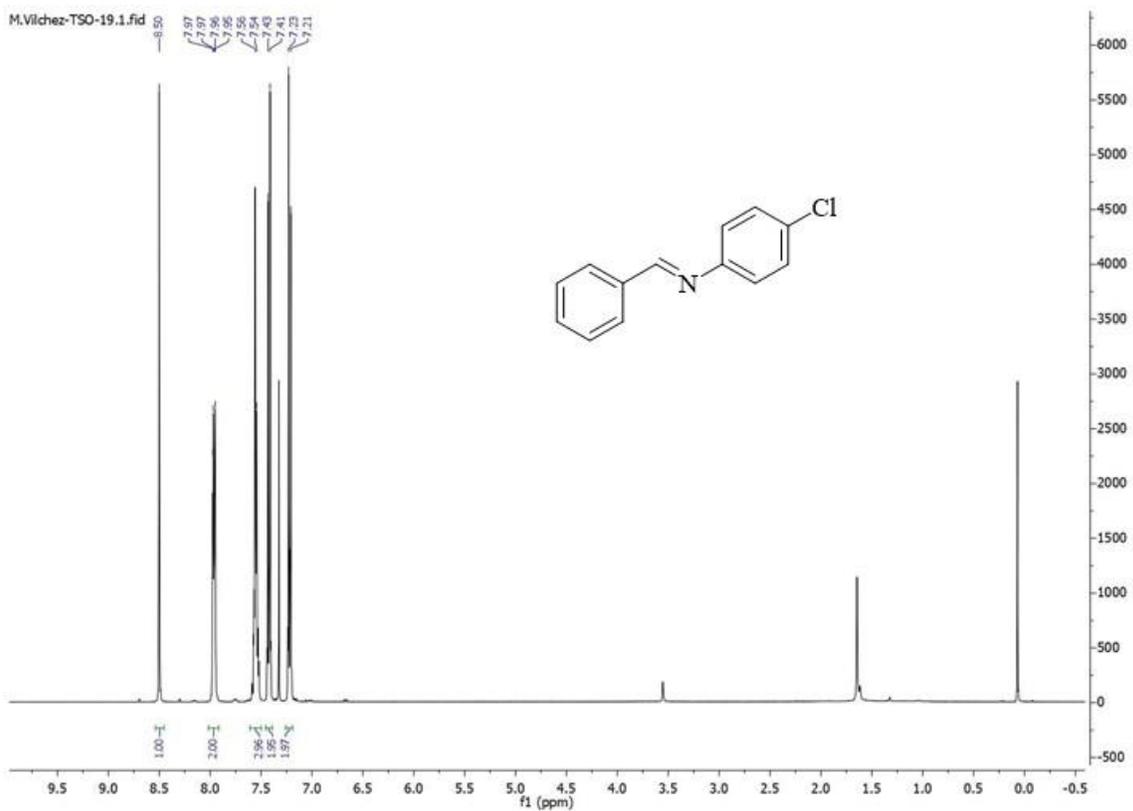


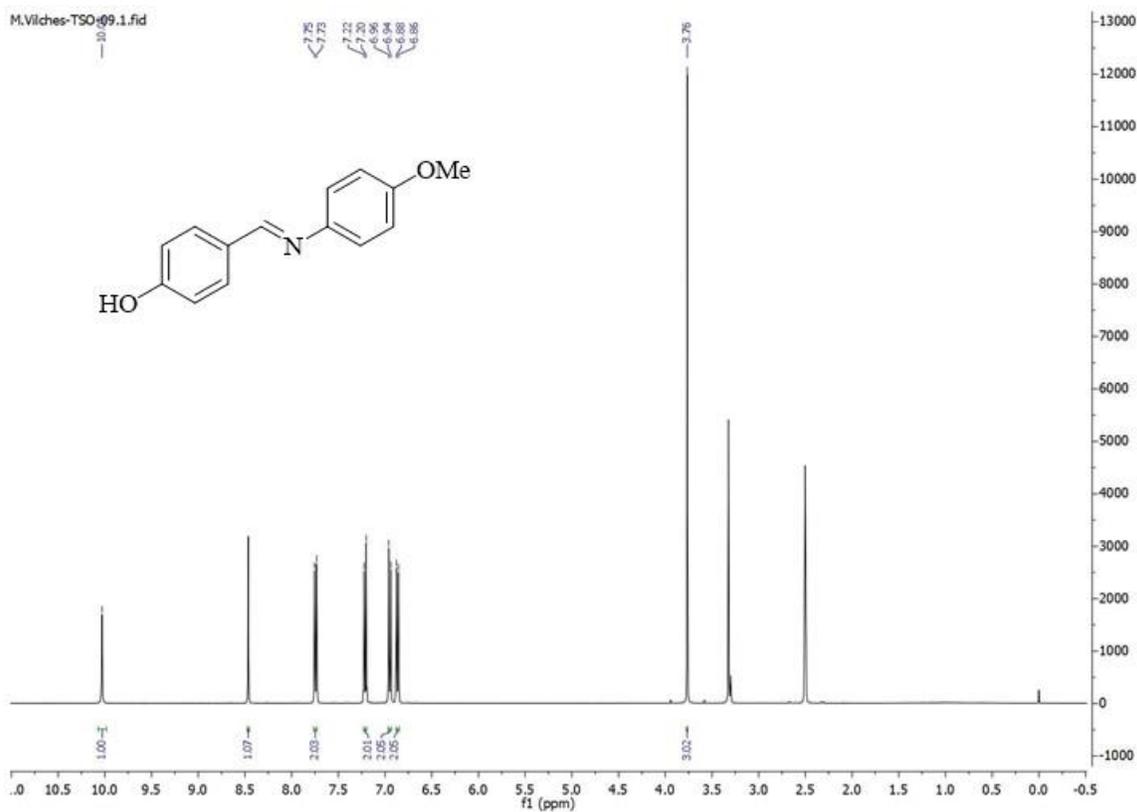
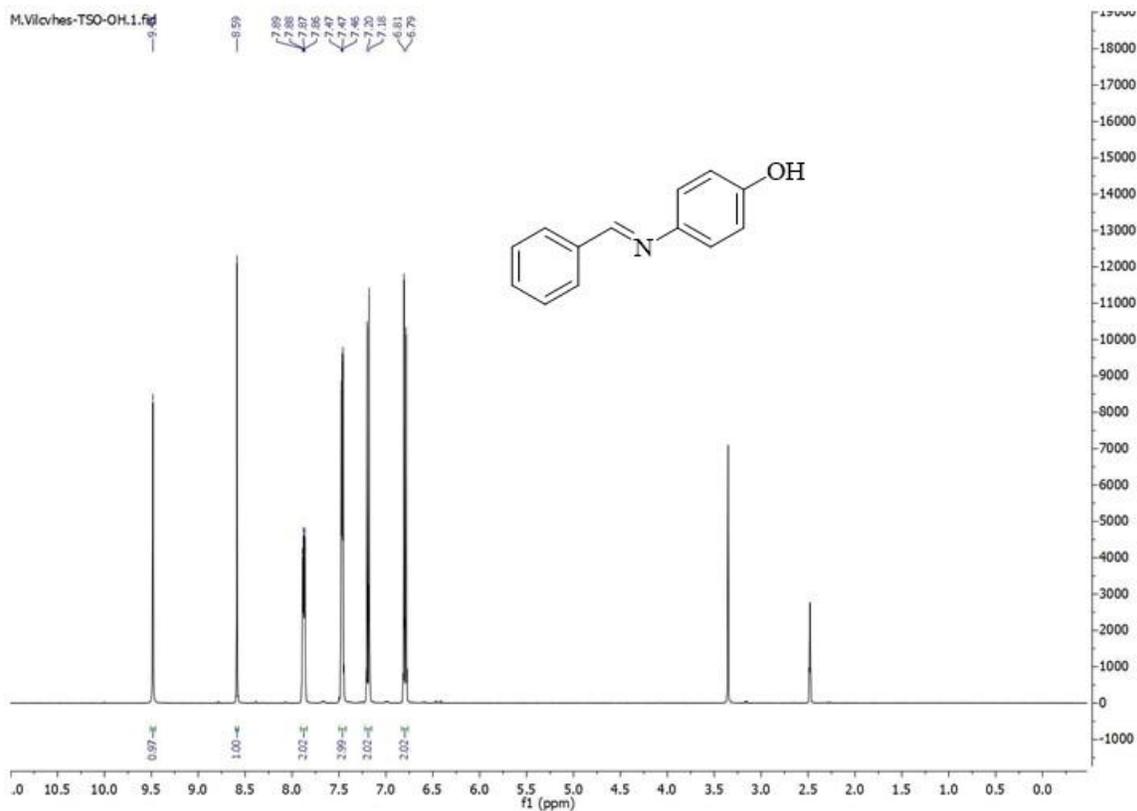
M.Vilchez-TSO-04.1.fid



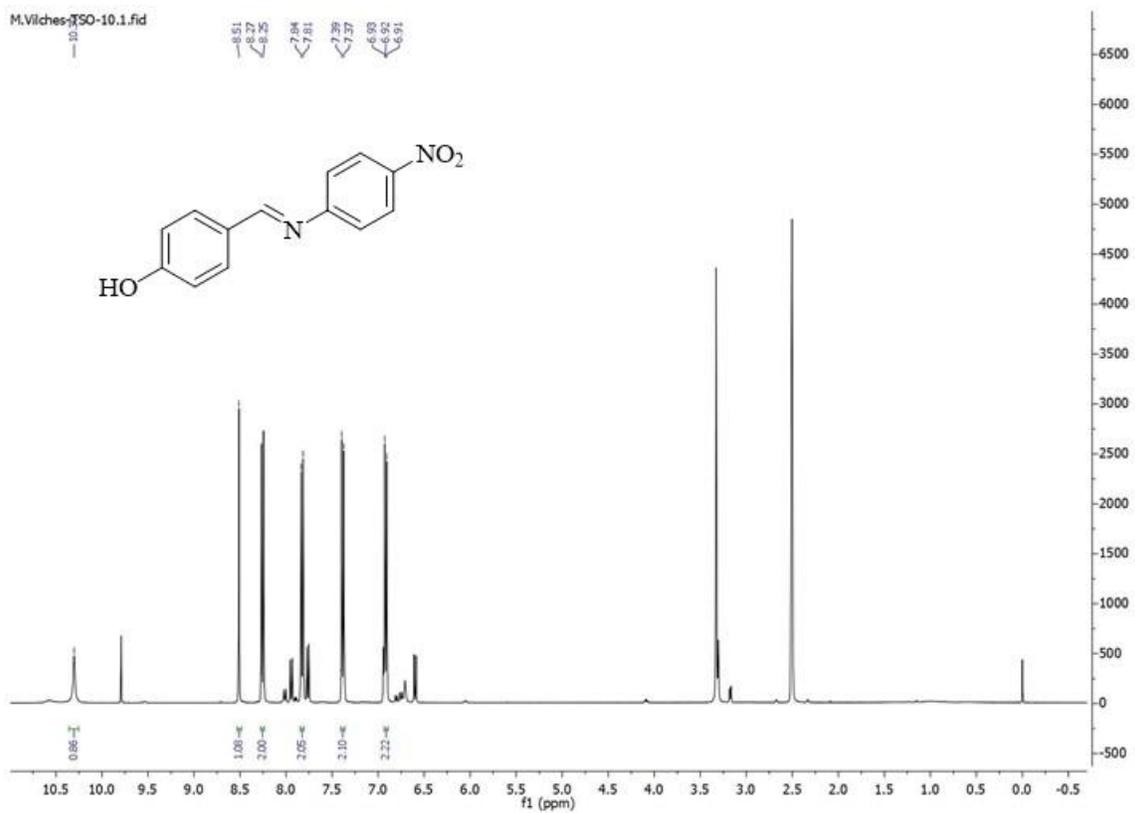
M.Vilchez-TSO-12.1.fid



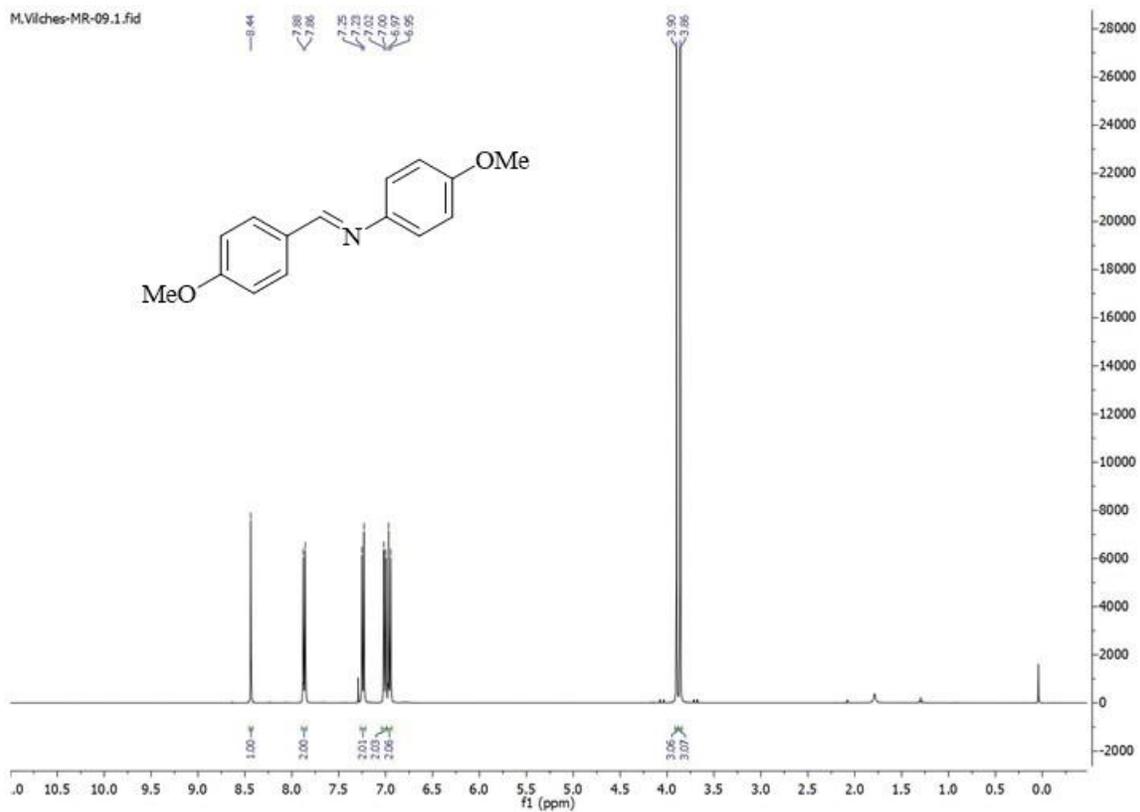


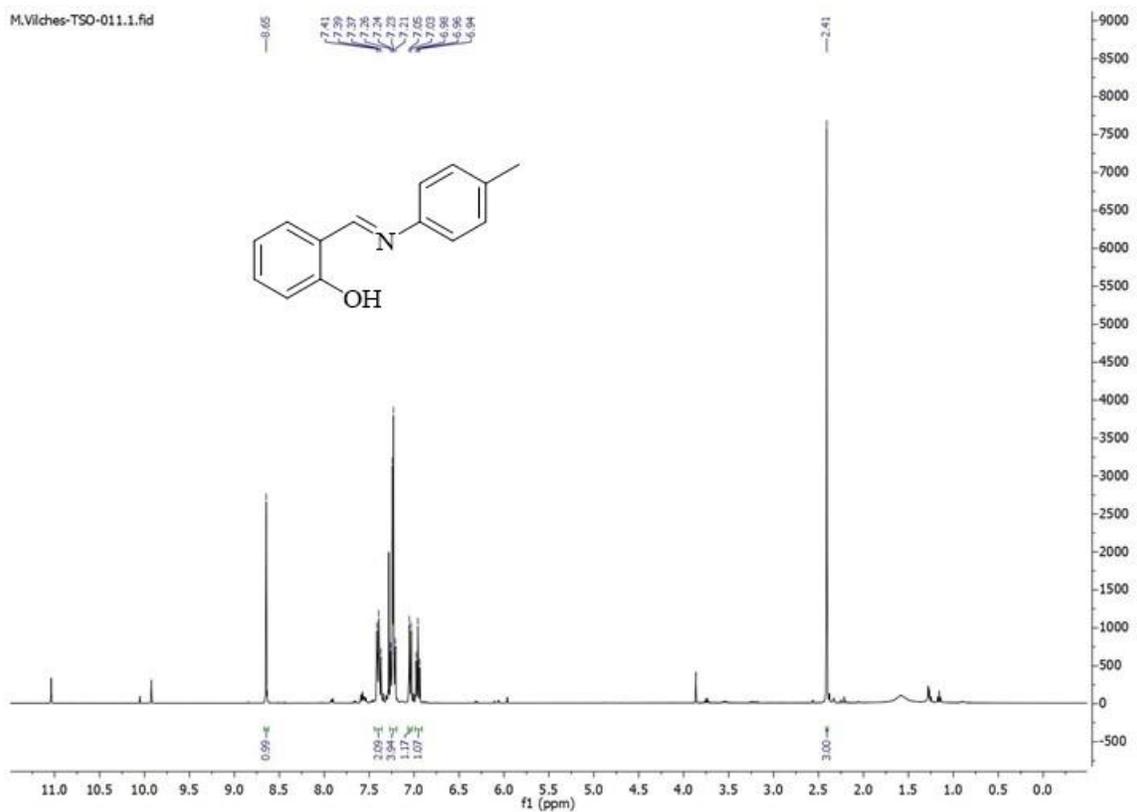
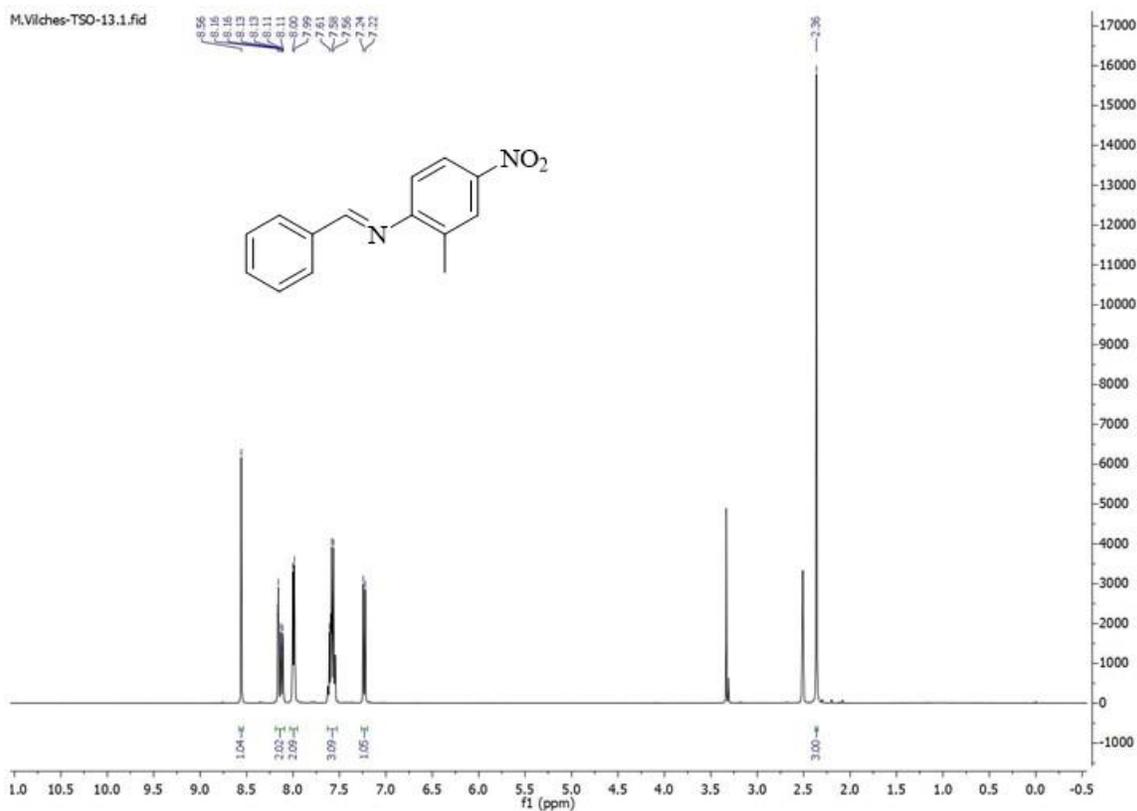


M.Vilches-TSO-10.1.fid

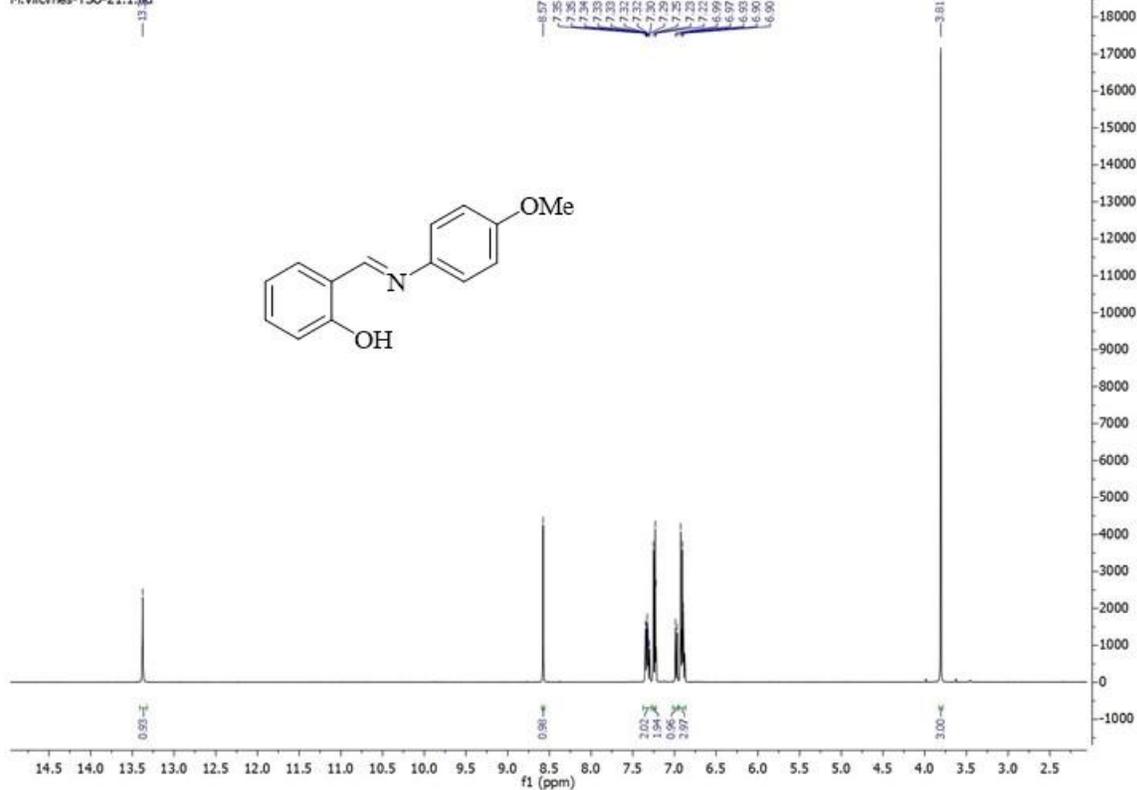


M.Vilches-MR-09.1.fid

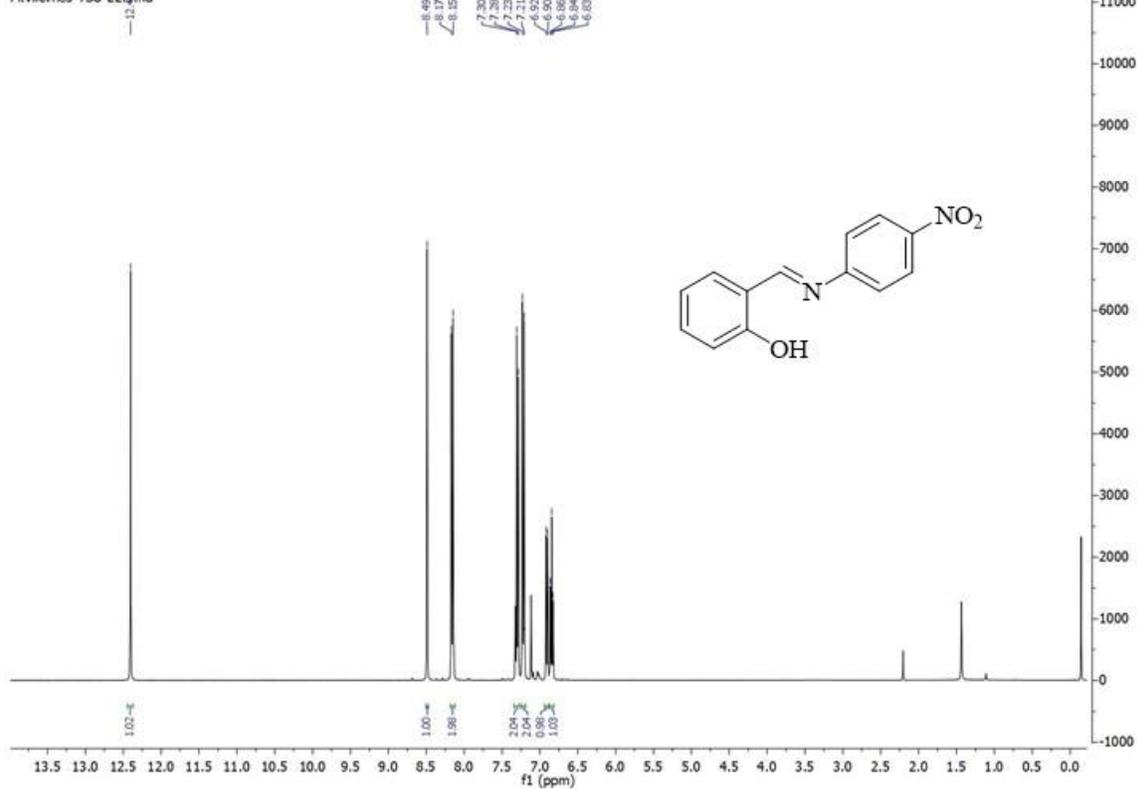




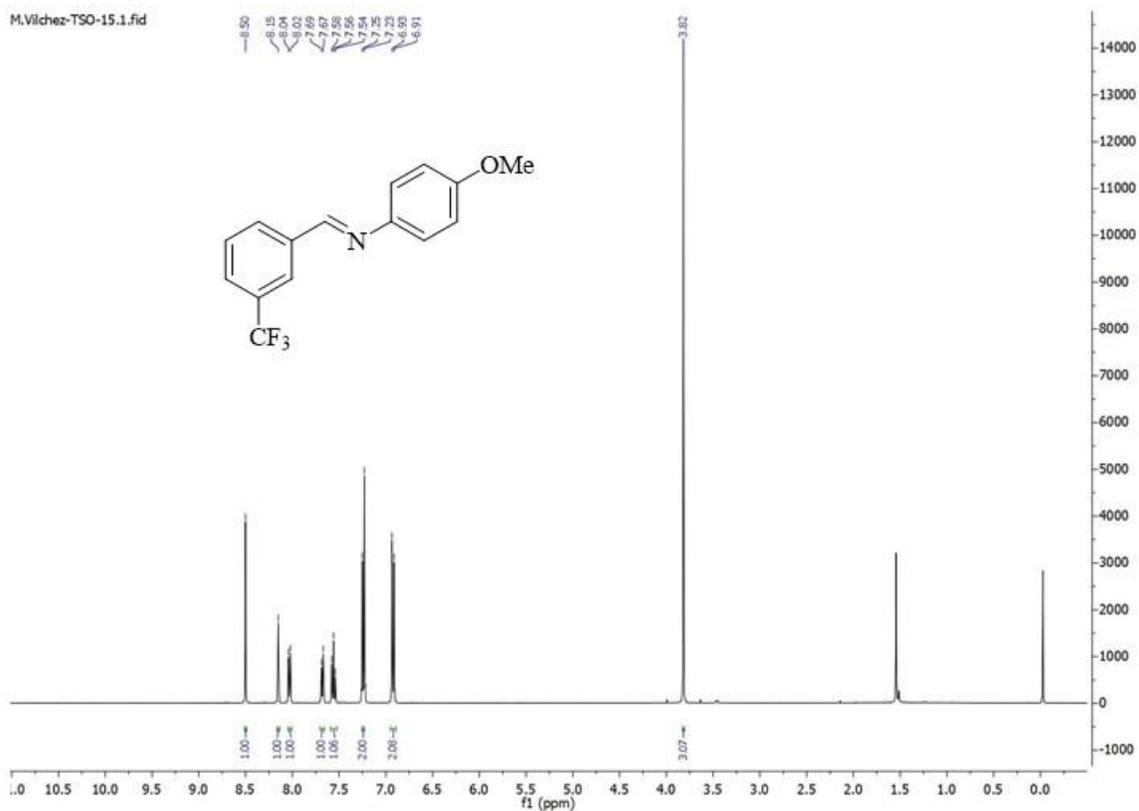
M.Vilches-TSO-21.1.fid



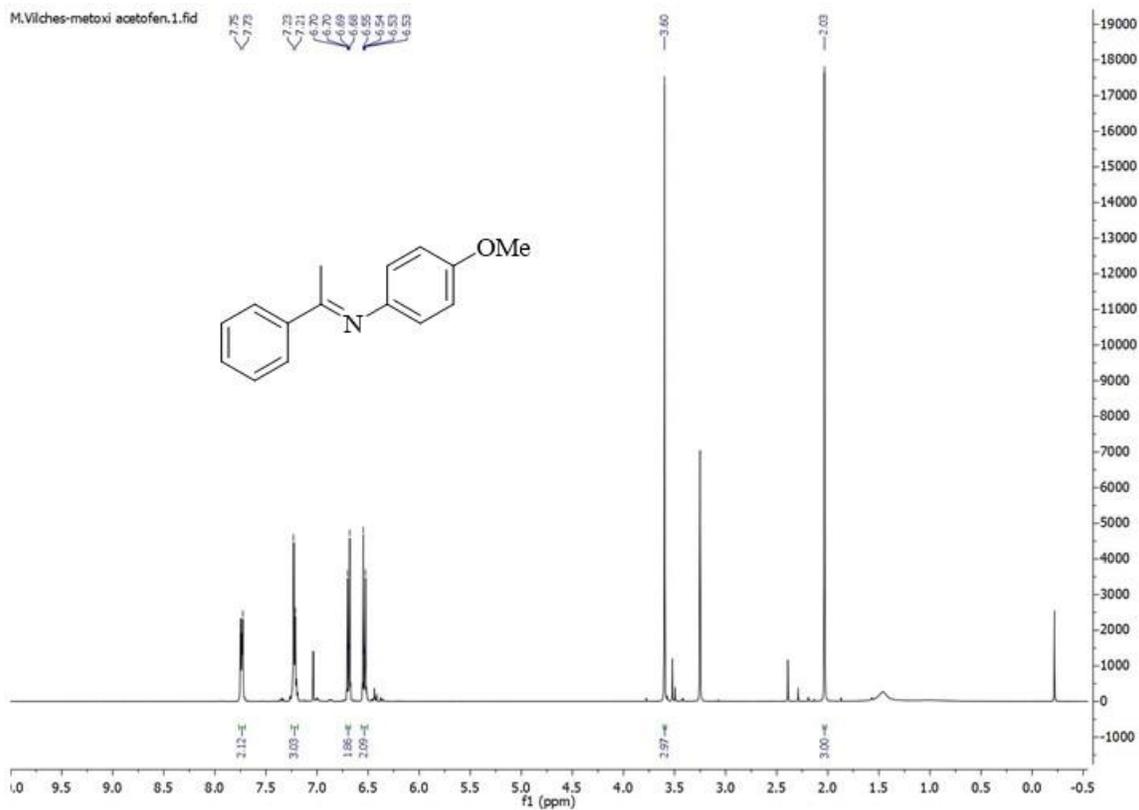
M.Vilches-TSO-22.4.fid



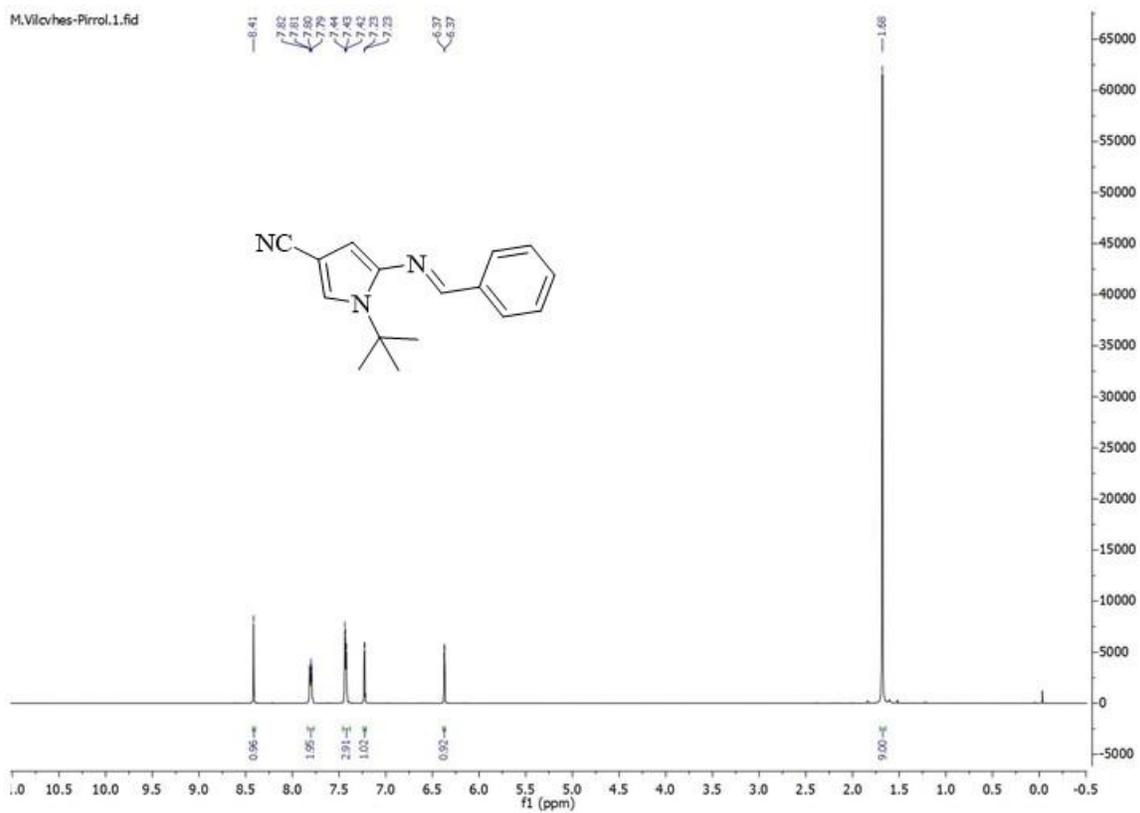
M.Vilchez-TSO-15.1.fid



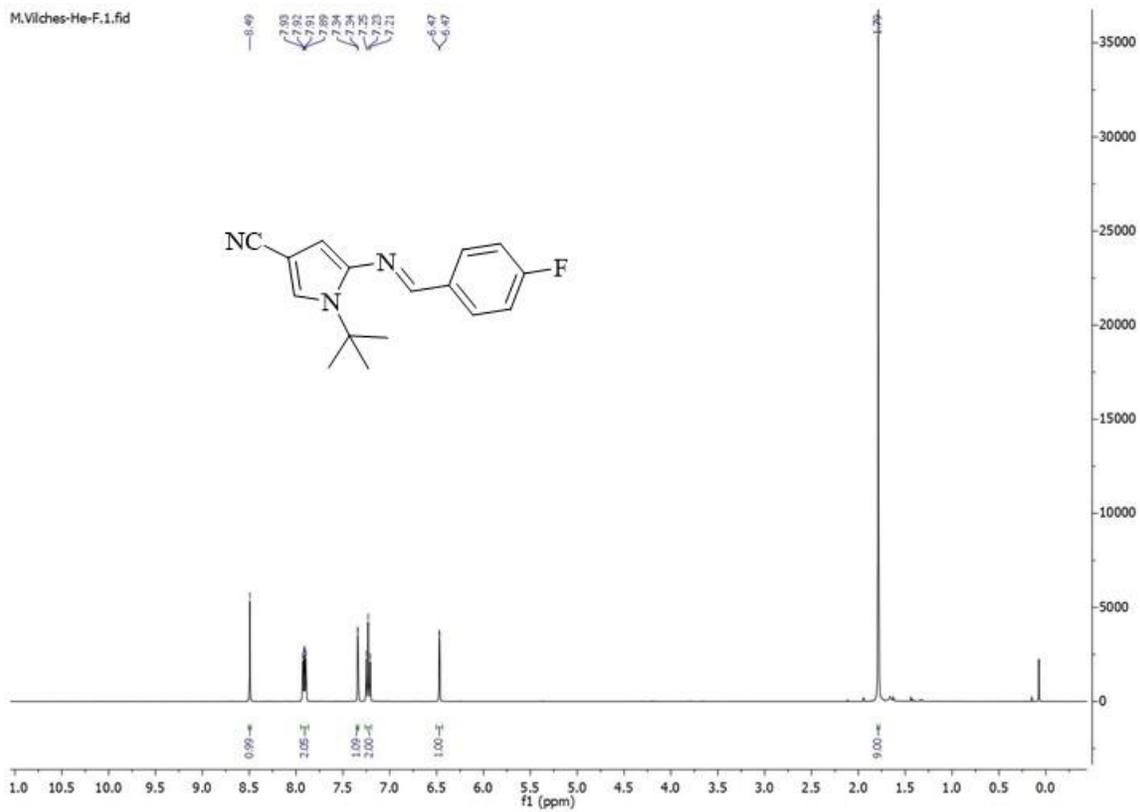
M.Vilchez-metoxi acetofen.1.fid

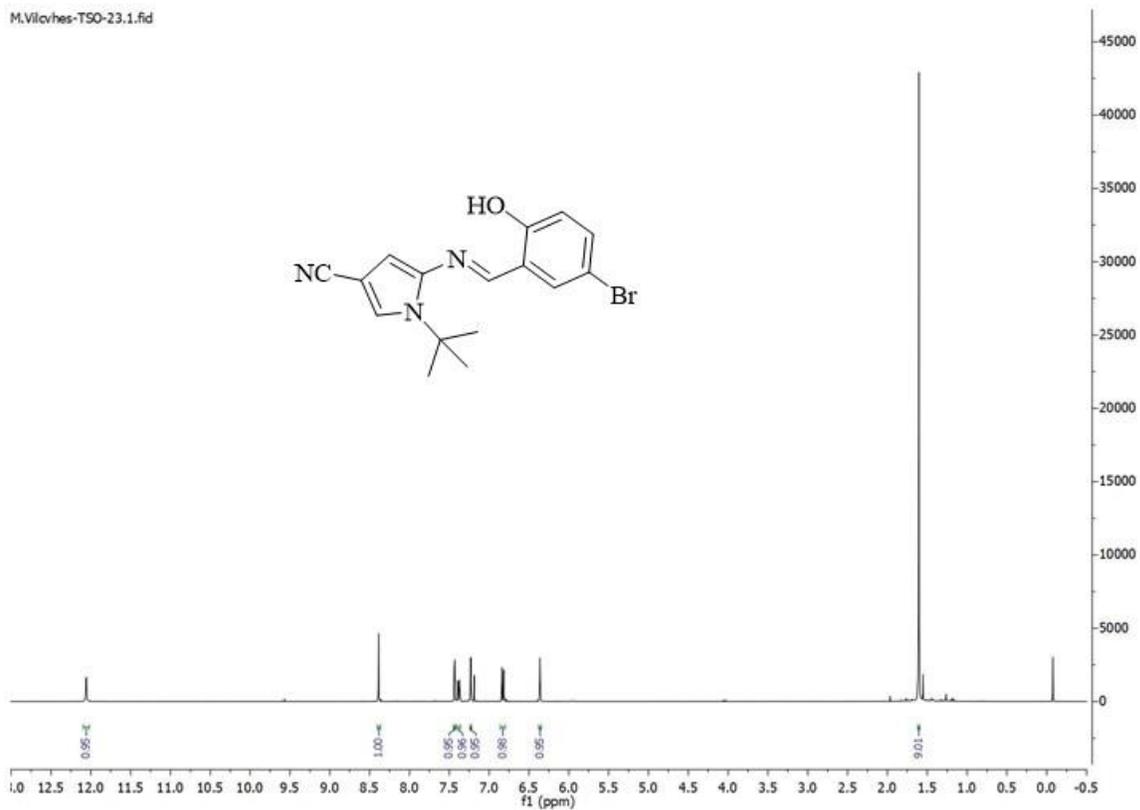
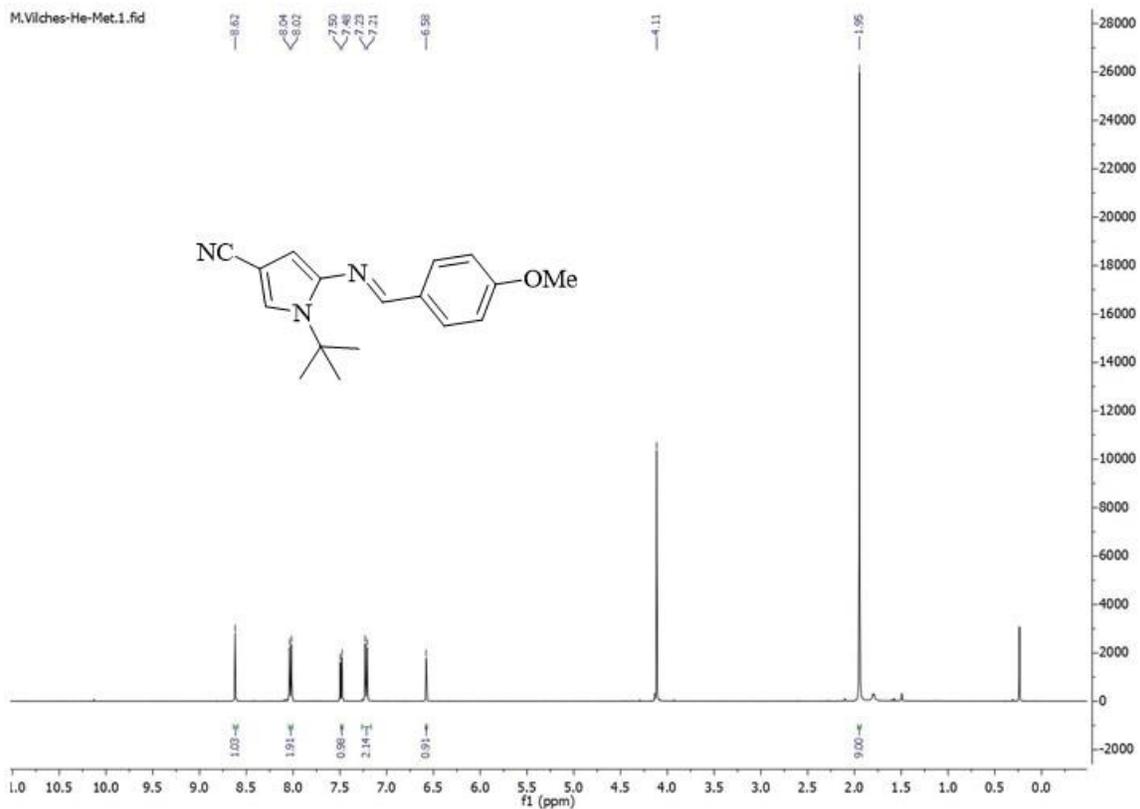


M.Vilches-Pirrol.1.fid

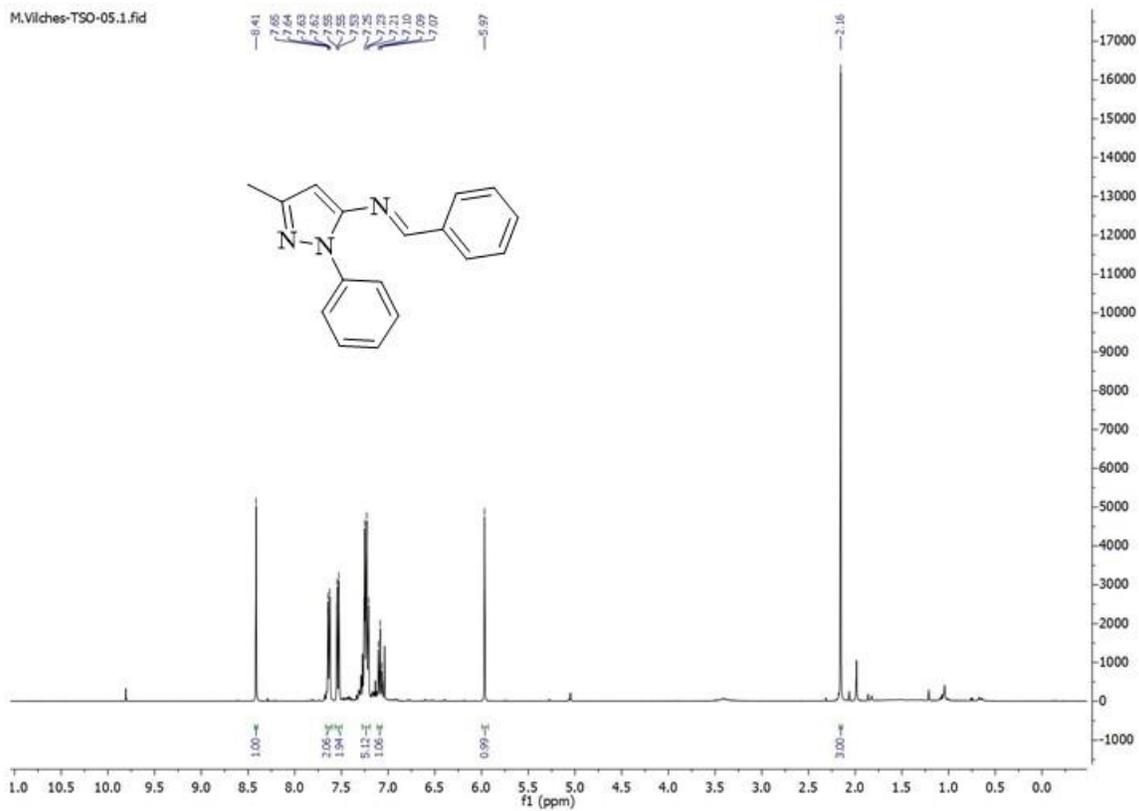


M.Vilches-He-F.1.fid

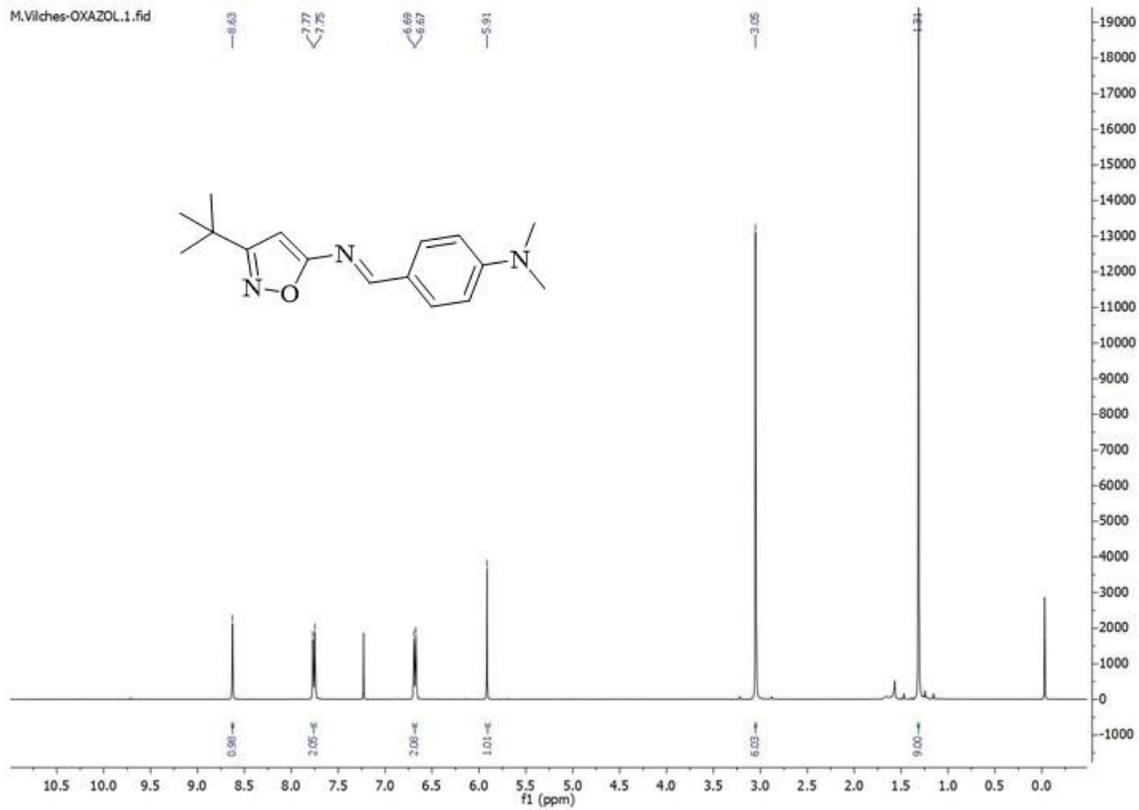




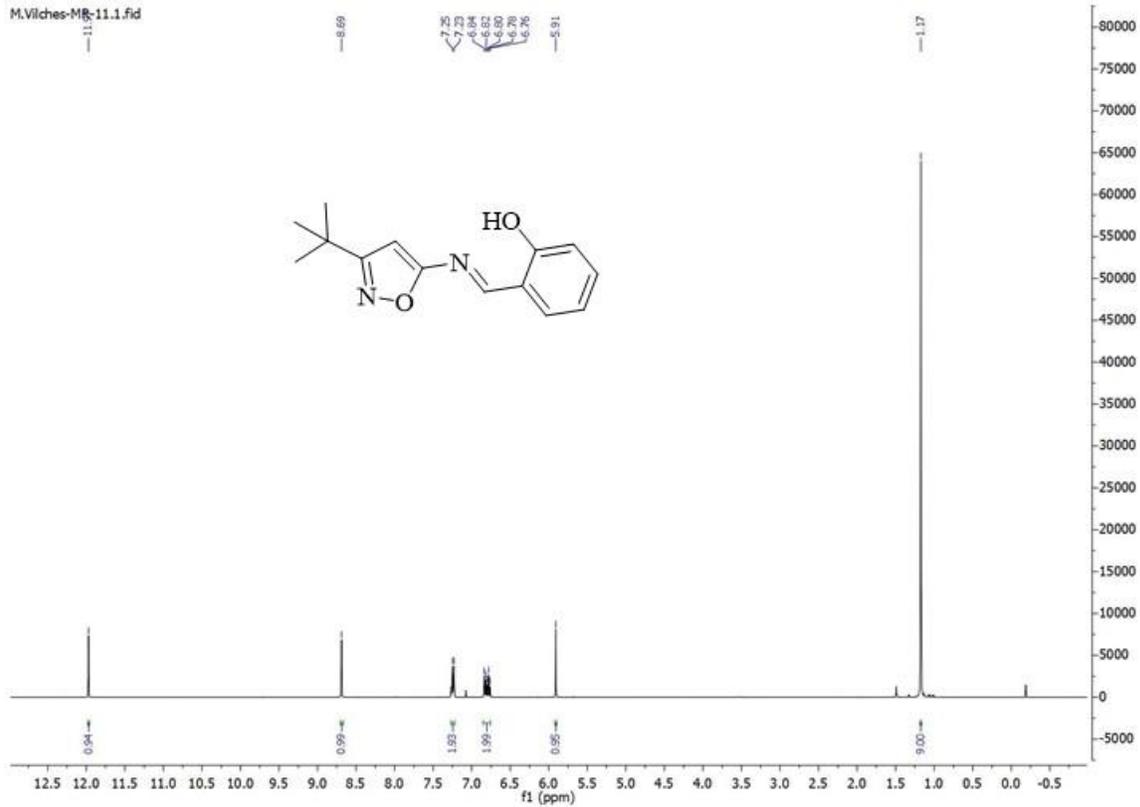
M.Vilches-TSO-05.1.fid



M.Vilches-OXAZOL.1.fid



M.Vilches-MB-11.1.fid



Coordenadas cartesianas estados estacionarios en el proceso de ciclometalación

Nombre	Coordenada							
Pd(OAc)₂	H	4,29269	-0,02702	-1,05808	O	-1,79140	1,09233	-0,01877
	C	3,96257	0,00226	-0,01378	C	-2,46702	0,00060	-0,01706
	C	2,46706	0,00091	0,01681	O	-1,79308	-1,09213	-0,01813
	H	4,35131	-0,88251	0,49477	C	-3,96254	0,00181	0,01344
	H	4,34955	0,91364	0,44641	H	-4,29270	0,00326	1,05814
	O	1,79341	-1,09200	0,01894	H	-4,34967	0,90000	-0,47210
	O	1,79116	1,09248	0,01836	H	-4,35109	-0,89683	-0,47011
	Pd	0,00002	-0,00080	0,00038				
Imina-1	C	-4,10837	1,04613	-0,36870	H	-4,19789	-2,17389	0,75423
	C	-2,72196	1,21588	-0,43697	H	-5,71936	-0,30990	0,11423
	C	-1,85369	0,16838	-0,07734	C	-0,40136	0,38732	-0,16353
	C	-2,40011	-1,05752	0,35413	H	-0,09447	1,38602	-0,50839
	N	0,46106	-0,52224	0,12158	C	4,08639	-0,99738	-0,46472
	C	1,83954	-0,22347	0,06856	H	2,29007	-2,18064	-0,70931
	C	2,71067	-1,22808	-0,39536	C	3,76397	1,21921	0,45126
	C	2,38373	1,00098	0,50713	H	1,73185	1,76675	0,92168
	C	-3,78249	-1,22536	0,42081	C	4,62091	0,22768	-0,04243
	C	-4,64130	-0,17467	0,06003	H	4,74446	-1,77827	-0,83994
	H	-4,77004	1,86256	-0,64897	H	4,17160	2,16429	0,80417
	H	-2,30800	2,16612	-0,77090	H	5,69378	0,40121	-0,08290
H	-1,72873	-1,86539	0,63209					
Imina-2	C	-4,10837	1,04613	-0,36870	C	-0,40136	0,38732	-0,16353
	C	-2,72196	1,21588	-0,43697	H	-0,09447	1,38602	-0,50839
	C	-1,85369	0,16838	-0,07734	C	4,08639	-0,99738	-0,46472
	C	-2,40011	-1,05752	0,35413	H	2,29007	-2,18064	-0,70931
	N	0,46106	-0,52224	0,12158	C	3,76397	1,21921	0,45126
	C	1,83954	-0,22347	0,06856	H	1,73185	1,76675	0,92168
	C	2,71067	-1,22808	-0,39536	C	4,62091	0,22768	-0,04243
	C	2,38373	1,00098	0,50713	H	4,74446	-1,77827	-0,83994
	C	-3,78249	-1,22536	0,42081	H	4,17160	2,16429	0,80417
	C	-4,64130	-0,17467	0,06003	C	6,82036	-0,12839	1,09435
	H	-4,77004	1,86256	-0,64897	H	7,92236	0,04958	1,05315
	H	-2,30800	2,16612	-0,77090	H	6,42954	0,32076	2,03966
H	-1,72873	-1,86539	0,63209	H	6,64632	-1,23121	1,13404	

	H	-4,19789	-2,17389	0,75423	O	6,14010	0,47340	-0,09974
	H	-5,71936	-0,30990	0,11423				
Imina-3	C	-4,10837	1,04613	-0,36870	H	-4,19789	-2,17389	0,75423
	C	-2,72196	1,21588	-0,43697	H	-5,71936	-0,30990	0,11423
	C	-1,85369	0,16838	-0,07734	C	-0,40136	0,38732	-0,16353
	C	-2,40011	-1,05752	0,35413	H	-0,09447	1,38602	-0,50839
	N	0,46106	-0,52224	0,12158	C	4,08639	-0,99738	-0,46472
	C	1,83954	-0,22347	0,06856	H	2,29007	-2,18064	-0,70931
	C	2,71067	-1,22808	-0,39536	C	3,76397	1,21921	0,45126
	C	2,38373	1,00098	0,50713	H	1,73185	1,76675	0,92168
	C	-3,78249	-1,22536	0,42081	C	4,62091	0,22768	-0,04243
	C	-4,64130	-0,17467	0,06003	H	4,74446	-1,77827	-0,83994
	H	-4,77004	1,86256	-0,64897	H	4,17160	2,16429	0,80417
	H	-2,30800	2,16612	-0,77090	C	6,14010	0,47340	-0,09974
	H	-1,72873	-1,86539	0,63209	N	7,28442	0,65849	-0,14290
ETS1-a	C	-2,45165	0,93287	0,96993	H	-1,03436	-3,95628	-3,40245
	C	-2,04085	1,86354	-0,00460	H	-1,09830	-2,29224	-4,00714
	C	-3,00467	2,69641	-0,60717	O	0,44699	-2,72872	-1,60656
	C	-4,35547	2,57991	-0,27132	O	-1,41573	-1,68156	-1,11363
	C	-4,75591	1,64252	0,68851	Pd	0,16297	-1,46041	0,19600
	C	-3,80008	0,82668	1,31132	H	-1,71376	0,31865	1,47475
	C	1,17945	-1,14646	2,53730	H	2,89884	-1,61117	3,73848
	O	-0,06675	-0,96239	2,52282	N	0,31262	1,18968	-0,20384
	O	1,77456	-1,48079	1,43105	H	-0,42354	2,97780	-0,93031
	C	2,01645	-0,96842	3,77320	C	1,63149	1,58973	-0,55163
	H	2,35259	0,07302	3,82437	C	2,14887	2,83419	-0,14328
	H	1,42104	-1,18270	4,66316	C	2,45379	0,71467	-1,28319
	H	-2,69218	3,43174	-1,34693	C	3,45480	3,20172	-0,48415
	H	-5,09177	3,22111	-0,75032	H	1,53795	3,49803	0,46431
	H	-5,80600	1,55433	0,95875	C	3,75130	1,09395	-1,63288
	H	-4,10921	0,11144	2,07032	H	2,06705	-0,25362	-1,59017
	C	-0,63825	2,03727	-0,40462	C	4,25958	2,33811	-1,23557
	H	-2,47820	-2,93529	-3,09126	H	3,84415	4,16236	-0,15374
C	-1,38999	-2,94779	-3,17927	H	4,37003	0,41244	-2,21254	
C	-0,75492	-2,44562	-1,91732	H	5,27526	2,62447	-1,49835	
	C	-2,14223	1,27272	0,90205	C	0,67433	-1,18638	2,65203
	C	-1,47458	2,15753	0,02896	O	-0,53212	-1,00505	2,87611
	C	-2,16372	3,28198	-0,47525	O	1,22627	-1,19015	1,46456

INT1-a	C	-3,50575	3,49138	-0,15863	C	1,66539	-1,45975	3,77638
	C	-4,16715	2,59671	0,69232	H	1,26375	-1,09589	4,72395
	C	-3,47982	1,49878	1,22781	H	1,81994	-2,54146	3,85464
	H	-1,64571	3,98266	-1,12773	H	2,63405	-0,99860	3,57070
	H	-4,03154	4,35201	-0,56482	N	0,63578	0,93044	-0,41177
	H	-5,21066	2,76313	0,95072	H	0,40964	2,93443	-0,70814
	H	-3,98606	0,82159	1,91177	C	2,02868	1,04398	-0,73551
	C	-0,07665	2,01334	-0,37254	C	2,84359	1,95718	-0,04914
	H	-3,23975	-2,96420	-2,61076	C	2,57512	0,22533	-1,73564
	C	-2,41863	-3,51211	-2,14340	C	4,19774	2,06480	-0,38187
	C	-1,53903	-2,57245	-1,37271	H	2,42683	2,55818	0,75567
	H	-2,80329	-4,29626	-1,48835	C	3,92661	0,34423	-2,06496
	H	-1,82551	-3,98159	-2,93599	H	1,94058	-0,48472	-2,26034
	O	-0,92174	-2,95542	-0,31709	C	4,74207	1,26323	-1,39110
	O	-1,36336	-1,36216	-1,76457	H	4,82736	2,76858	0,15754
	Pd	-0,04558	-1,02197	-0,13212	H	4,34345	-0,28268	-2,84966
	H	-1,61468	0,44283	1,36495	H	5,79609	1,34624	-1,64532
ETS2-a	C	-2,04082	1,45215	-0,60721	C	0,32307	2,18915	-0,29837
	C	-1,10843	2,37522	-0,07927	H	-3,75619	-3,69001	0,23189
	C	-1,56424	3,45301	0,69929	C	-3,39148	-3,53004	-0,78561
	C	-2,92414	3,57131	0,99613	C	-2,44150	-2,35072	-0,84114
	C	-3,83890	2,62954	0,50591	H	-2,85371	-4,43333	-1,09367
	C	-3,39834	1,57538	-0,30433	H	-4,22773	-3,37083	-1,46902
	H	-0,85293	4,17519	1,09486	O	-1,64490	-2,22987	0,18559
	H	-3,27172	4,39690	1,61243	O	-2,41056	-1,56348	-1,80947
	H	-4,89655	2,72957	0,73833	Pd	-0,41009	-0,63666	-0,14162
	H	-4,10747	0,86508	-0,72115	H	-1,74617	0,72877	-1,37600
	C	1,23282	-1,42186	2,07130	C	3,17361	1,52951	0,13415
	O	0,57629	-0,57902	2,69761	C	2,67499	-0,00254	-1,69129
	O	1,10159	-1,69170	0,79658	C	4,54011	1,36471	-0,10965
	C	2,28840	-2,28658	2,75414	H	2,83537	2,15396	0,95775
	H	1,84104	-3,25522	3,00163	C	4,04159	-0,15289	-1,93261
	H	3,13928	-2,46909	2,09431	H	1,94255	-0,53407	-2,29394
	H	2,61832	-1,80677	3,67735	C	4,97753	0,53010	-1,14482
	N	0,83626	1,01147	-0,46017	H	5,26214	1,88198	0,51780
	H	0,97121	3,06985	-0,31966	H	4,37604	-0,80733	-2,73404
C	2,24171	0,85464	-0,66924	H	6,04162	0,40347	-1,32976	
	C	-1,94002	1,39992	-0,56144	C	1,36840	-1,83469	1,63708

INT2-a	C	-1,07588	2,40533	-0,05354	O	0,91745	-1,06842	2,50066
	C	-1,60992	3,46297	0,69854	O	1,02325	-1,83549	0,37473
	C	-2,97821	3,49111	0,98298	C	2,39669	-2,90986	1,97284
	C	-3,82386	2,47479	0,51630	H	1,89262	-3,88106	2,01791
	C	-3,30748	1,43460	-0,26333	H	3,16566	-2,97019	1,19910
	H	-0,95395	4,24019	1,08493	H	2,85070	-2,70066	2,94297
	H	-3,38697	4,30602	1,57573	N	0,90053	1,11571	-0,39536
	H	-4,88685	2,50801	0,74251	H	0,98673	3,18640	-0,24912
	H	-3,96028	0,66708	-0,66940	C	2,30949	0,96247	-0,55339
	C	0,36676	2,28591	-0,24537	C	3,21412	1,69270	0,23481
	H	-3,03290	-4,29601	-0,50395	C	2,77853	0,05430	-1,51420
	C	-3,58344	-3,35132	-0,44112	C	4,58746	1,53444	0,03236
	C	-2,62859	-2,20084	-0,72601	H	2,84991	2,35438	1,01716
	H	-4,38976	-3,36086	-1,17659	C	4,15221	-0,08764	-1,71626
	H	-3,99272	-3,27553	0,56953	H	2,06732	-0,52244	-2,09890
	O	-1,81534	-1,94118	0,26503	C	5,05980	0,65152	-0,94639
	O	-2,63546	-1,59286	-1,80991	H	5,28773	2,09382	0,64813
	Pd	-0,44768	-0,46470	-0,09503	H	4,51450	-0,78117	-2,47135
H	-1,61694	0,73403	-1,38112	H	6,12961	0,53020	-1,09933	
ETS3-a	C	1,93988	1,02081	0,03181	H	-2,95931	-3,12788	-2,75078
	C	1,22878	2,25722	0,11391	N	-0,82512	1,09035	0,33350
	C	1,83543	3,46995	-0,24995	H	-0,73476	3,14550	0,61864
	C	3,13728	3,47365	-0,75863	C	-2,23904	1,03917	0,50888
	C	3,81997	2,26399	-0,92512	C	-3,07868	1,93485	-0,17414
	C	3,22431	1,05553	-0,53725	C	-2,78473	0,07881	1,37434
	H	1,27448	4,39972	-0,17650	C	-4,45960	1,88512	0,03520
	H	3,60711	4,41153	-1,04492	H	-2,65678	2,64529	-0,88127
	H	4,82499	2,25953	-1,34124	H	4,54543	-2,85869	1,30603
	H	3,79508	0,13484	-0,63396	H	3,32086	-4,01874	0,70827
	C	-0,19313	2,22238	0,39587	O	1,81887	-2,13331	0,00305
	H	3,29813	-3,45130	2,40357	O	2,70457	-0,92942	1,68571
	C	3,49794	-3,16809	1,36610	Pd	0,42999	-0,53980	-0,07475
	C	2,61192	-2,00210	0,99290	H	2,07757	0,04619	0,98054
	C	-1,55374	-2,01873	-1,53982	C	-4,16441	0,04505	1,58476
	O	-1,14361	-1,34396	-2,50047	H	-2,12783	-0,62357	1,87788
	O	-1,10119	-1,92895	-0,31941	C	-5,00545	0,94615	0,91845
	C	-2,67016	-3,04394	-1,70181	H	-5,10806	2,57506	-0,49968
H	-2,34507	-4,01904	-1,32716	H	-4,58429	-0,68998	2,26748	

	H	-3,53673	-2,73777	-1,10723	H	-6,08048	0,90907	1,07848
INT3-a	C	-1,83496	-1,34871	-0,03903	C	1,53595	2,24761	-0,94327
	C	-1,17471	-2,60488	-0,02081	O	1,63329	1,54044	-1,95230
	C	-1,90148	-3,80736	-0,08356	O	0,73895	1,97740	0,07233
	C	-3,29501	-3,76035	-0,16724	C	2,36228	3,51433	-0,76888
	C	-3,94820	-2,52024	-0,18688	H	1,71934	4,36119	-0,50850
	C	-3,22450	-1,31465	-0,12512	H	3,06576	3,37539	0,05872
	H	-1,38029	-4,76317	-0,06895	H	2,91745	3,74045	-1,68072
	H	-3,87139	-4,68090	-0,21684	N	0,81480	-1,36186	0,14192
	H	-5,03441	-2,48648	-0,25053	H	0,87467	-3,44407	0,15139
	H	-3,75205	-0,36481	-0,14384	C	2,22905	-1,23025	0,24972
	C	0,26368	-2,53977	0,08679	C	3,09257	-1,99820	-0,55009
	H	-3,62941	4,10719	1,35241	C	2,75784	-0,31890	1,17639
	C	-3,56563	3,58201	0,39556	C	4,47634	-1,87054	-0,40017
	C	-2,27406	2,81347	0,32220	H	2,68441	-2,66861	-1,30293
	H	-4,41530	2,91140	0,27249	C	4,14178	-0,20299	1,32371
	H	-3,57584	4,33853	-0,39572	H	2,08335	0,28561	1,77522
	O	-2,26200	1,60772	-0,00260	C	5,00594	-0,97754	0,53888
	O	-1,20334	3,51270	0,61536	H	5,13977	-2,46174	-1,02728
	Pd	-0,58904	0,22018	0,00814	H	4,54627	0,49625	2,05205
	H	-0,34411	2,95334	0,45266	H	6,08308	-0,87751	0,65035
ETS1-b	C	-2,45165	0,93287	0,96993	O	0,44699	-2,72872	-1,60656
	C	-2,04085	1,86354	-0,00460	O	-1,41573	-1,68156	-1,11363
	C	-3,00467	2,69641	-0,60717	Pd	0,16297	-1,46041	0,19600
	C	-4,35547	2,57991	-0,27132	H	-1,71376	0,31865	1,47475
	C	-4,75591	1,64252	0,68851	H	2,89884	-1,61117	3,73848
	C	-3,80008	0,82668	1,31132	N	0,31262	1,18968	-0,20384
	C	1,17945	-1,14646	2,53730	H	-0,42354	2,97780	-0,93031
	O	-0,06675	-0,96239	2,52282	C	1,63149	1,58973	-0,55163
	O	1,77456	-1,48079	1,43105	C	2,14887	2,83419	-0,14328
	C	2,01645	-0,96842	3,77320	C	2,45379	0,71467	-1,28319
	H	2,35259	0,07302	3,82437	C	3,45480	3,20172	-0,48415
	H	1,42104	-1,18270	4,66316	H	1,53795	3,49803	0,46431
	H	-2,69218	3,43174	-1,34693	C	3,75130	1,09395	-1,63288
	H	-5,09177	3,22111	-0,75032	H	2,06705	-0,25362	-1,59017
	H	-5,80600	1,55433	0,95875	C	4,25958	2,33811	-1,23557
	H	-4,10921	0,11144	2,07032	H	3,84415	4,16236	-0,15374
	C	-0,63825	2,03727	-0,40462	H	4,37003	0,41244	-2,21254

	H	-2,47820	-2,93529	-3,09126	C	6,68615	2,11171	-0,67241
	C	-1,38999	-2,94779	-3,17927	H	7,72958	2,40556	-0,94202
	C	-0,75492	-2,44562	-1,91732	H	6,49441	2,43234	0,38045
	H	-1,03436	-3,95628	-3,40245	H	6,61507	0,99767	-0,71632
	H	-1,09830	-2,29224	-4,00714	O	5,69787	2,74362	-1,60769
INT1-b	C	1,36736	-6,41805	1,75832	O	4,90765	-8,86376	1,99398
	C	1,88483	-5,59534	0,73610	C	5,75944	-8,83652	4,21209
	C	1,06760	-4,59034	0,17561	H	6,63361	-9,26909	3,72339
	C	-0,25781	-4,44580	0,58561	H	6,03249	-7,87034	4,64852
	C	-0,77229	-5,28139	1,58573	H	5,43118	-9,48643	5,02807
	C	0,04536	-6,25459	2,17584	N	4,02112	-6,73569	0,20823
	H	1,47033	-3,93500	-0,59331	H	3,66852	-4,76553	-0,17947
	H	-0,88436	-3,68054	0,13568	C	5,38503	-6,57016	-0,19284
	H	-1,80131	-5,16331	1,91562	C	6,18167	-5,56918	0,37624
	H	-0,34584	-6,88120	2,97300	C	5,94455	-7,42718	-1,15772
	C	3,25713	-5,68754	0,23865	C	7,51296	-5,40031	-0,02035
	H	0,58106	-12,04813	-0,39675	H	5,77525	-4,93185	1,15677
	C	0,82658	-11,23141	-1,07788	C	7,26195	-7,26007	-1,56283
	C	1,78926	-10,28021	-0,43081	H	5,33859	-8,21296	-1,59970
	H	1,29477	-11,65253	-1,97412	H	8,10563	-4,62336	0,44891
	H	-0,07884	-10,70284	-1,38381	H	7,69623	-7,90990	-2,31721
	O	2,55430	-10,65624	0,52586	C	10,20590	-5,16652	-0,91230
	O	1,88720	-9,06556	-0,83727	H	11,16286	-5,29266	-1,41912
	Pd	3,41977	-8,70021	0,59148	H	9,81753	-4,16153	-1,11074
	H	2,00491	-7,14276	2,25807	H	10,34285	-5,30577	0,16565
C	4,60149	-8,62738	3,24294	C	8,05934	-6,24473	-0,99847	
O	3,48964	-8,25703	3,65229	O	9,34229	-6,17250	-1,45813	
ETS2-b	C	-2,04082	1,45215	-0,60721	C	-3,39148	-3,53004	-0,78561
	C	-1,10843	2,37522	-0,07927	C	-2,44150	-2,35072	-0,84114
	C	-1,56424	3,45301	0,69929	H	-2,85371	-4,43333	-1,09367
	C	-2,92414	3,57131	0,99613	H	-4,22773	-3,37083	-1,46902
	C	-3,83890	2,62954	0,50591	O	-1,64490	-2,22987	0,18559
	C	-3,39834	1,57538	-0,30433	O	-2,41056	-1,56348	-1,80947
	H	-0,85293	4,17519	1,09486	Pd	-0,41009	-0,63666	-0,14162
	H	-3,27172	4,39690	1,61243	H	-1,74617	0,72877	-1,37600
	H	-4,89655	2,72957	0,73833	C	3,17361	1,52951	0,13415
	H	-4,10747	0,86508	-0,72115	C	2,67499	-0,00254	-1,69129
	C	1,23282	-1,42186	2,07130	C	4,54011	1,36471	-0,10965

	O	0,57629	-0,57902	2,69761	H	2,83537	2,15396	0,95775
	O	1,10159	-1,69170	0,79658	C	4,04159	-0,15289	-1,93261
	C	2,28840	-2,28658	2,75414	H	1,94255	-0,53407	-2,29394
	H	1,84104	-3,25522	3,00163	C	4,97753	0,53010	-1,14482
	H	3,13928	-2,46909	2,09431	H	5,26214	1,88198	0,51780
	H	2,61832	-1,80677	3,67735	H	4,37604	-0,80733	-2,73404
	N	0,83626	1,01147	-0,46017	C	7,06037	1,57644	-2,05234
	H	0,97121	3,06985	-0,31966	H	8,15345	1,44680	-2,24244
	C	2,24171	0,85464	-0,66924	H	6,55829	1,78138	-3,02907
	C	0,32307	2,18915	-0,29837	H	6,92404	2,46992	-1,39570
	H	-3,75619	-3,69001	0,23189	O	6,48446	0,35077	-1,40673
INT2-b	C	-0,27967	0,14421	0,20710	O	2,68360	-3,09120	1,14327
	C	0,58447	1,14962	0,71500	C	4,05704	-4,16557	2,74138
	C	0,05043	2,20726	1,46708	H	3,55297	-5,13677	2,78645
	C	-1,31786	2,23540	1,75152	H	4,82601	-4,22590	1,96764
	C	-2,16351	1,21908	1,28484	H	4,51105	-3,95637	3,71151
	C	-1,64713	0,17889	0,50521	N	2,56088	-0,14000	0,37318
	H	0,70640	2,98448	1,85347	H	2,64708	1,93069	0,51942
	H	-1,72662	3,05031	2,34427	C	3,96984	-0,29324	0,21515
	H	-3,22650	1,25230	1,51105	C	4,87447	0,43699	1,00335
	H	-2,29993	-0,58863	0,09914	C	4,43888	-1,20141	-0,74566
	C	2,02711	1,03020	0,52317	C	6,24781	0,27873	0,80090
	H	-1,37255	-5,55172	0,26459	H	4,51026	1,09867	1,78570
	C	-1,92309	-4,60703	0,32742	C	5,81256	-1,34335	-0,94772
	C	-0,96824	-3,45655	0,04253	H	3,72767	-1,77815	-1,33036
	H	-2,72941	-4,61657	-0,40805	H	6,94817	0,83500	1,41946
	H	-2,33237	-4,53124	1,33807	H	6,17474	-2,03381	-1,70565
	O	-0,15499	-3,19689	1,03357	C	7,89648	0,53733	-1,59117
	O	-0,97511	-2,84857	-1,04137	H	8,96582	0,76598	-1,81923
	Pd	1,21267	-1,72041	0,67351	H	7,44002	0,06587	-2,49530
	H	0,04341	-0,52168	-0,61258	H	7,36750	1,50175	-1,39588
C	3,02875	-3,09040	2,40562	C	6,72015	-0,60419	-0,17785	
O	2,57780	-2,32413	3,26920	O	7,78971	-0,37582	-0,40563	
ETS3-b	C	1,93988	1,02081	0,03181	H	-0,73476	3,14550	0,61864
	C	1,22878	2,25722	0,11391	C	-2,23904	1,03917	0,50888
	C	1,83543	3,46995	-0,24995	C	-3,07868	1,93485	-0,17414
	C	3,13728	3,47365	-0,75863	C	-2,78473	0,07881	1,37434
	C	3,81997	2,26399	-0,92512	C	-4,45960	1,88512	0,03520

	C	3,22431	1,05553	-0,53725	H	-2,65678	2,64529	-0,88127
	H	1,27448	4,39972	-0,17650	H	4,54543	-2,85869	1,30603
	H	3,60711	4,41153	-1,04492	H	3,32086	-4,01874	0,70827
	H	4,82499	2,25953	-1,34124	O	1,81887	-2,13331	0,00305
	H	3,79508	0,13484	-0,63396	O	2,70457	-0,92942	1,68571
	C	-0,19313	2,22238	0,39587	Pd	0,42999	-0,53980	-0,07475
	H	3,29813	-3,45130	2,40357	H	2,07757	0,04619	0,98054
	C	3,49794	-3,16809	1,36610	C	-4,16441	0,04505	1,58476
	C	2,61192	-2,00210	0,99290	H	-2,12783	-0,62357	1,87788
	C	-1,55374	-2,01873	-1,53982	C	-5,00545	0,94615	0,91845
	O	-1,14361	-1,34396	-2,50047	H	-5,10806	2,57506	-0,49968
	O	-1,10119	-1,92895	-0,31941	H	-4,58429	-0,68998	2,26748
	C	-2,67016	-3,04394	-1,70181	C	-6,94621	1,90234	2,17375
	H	-2,34507	-4,01904	-1,32716	H	-8,05041	1,86462	2,33839
	H	-3,53673	-2,73777	-1,10723	H	-6,44091	1,70375	3,15013
	H	-2,95931	-3,12788	-2,75078	H	-6,67752	2,93590	1,84569
	N	-0,82512	1,09035	0,33350	O	-6,52778	0,89364	1,14507
	C	-2,45165	0,93287	0,96993	H	-1,09830	-2,29224	-4,00714
	C	-2,04085	1,86354	-0,00460	O	0,44699	-2,72872	-1,60656
	C	-3,00467	2,69641	-0,60717	O	-1,41573	-1,68156	-1,11363
	C	-4,35547	2,57991	-0,27132	Pd	0,16297	-1,46041	0,19600
	C	-4,75591	1,64252	0,68851	H	-1,71376	0,31865	1,47475
	C	-3,80008	0,82668	1,31132	H	2,89884	-1,61117	3,73848
	C	1,17945	-1,14646	2,53730	N	0,31262	1,18968	-0,20384
	O	-0,06675	-0,96239	2,52282	H	-0,42354	2,97780	-0,93031
	O	1,77456	-1,48079	1,43105	C	1,63149	1,58973	-0,55163
	C	2,01645	-0,96842	3,77320	C	2,14887	2,83419	-0,14328
	H	2,35259	0,07302	3,82437	C	2,45379	0,71467	-1,28319
	H	1,42104	-1,18270	4,66316	C	3,45480	3,20172	-0,48415
	H	-2,69218	3,43174	-1,34693	H	1,53795	3,49803	0,46431
	H	-5,09177	3,22111	-0,75032	C	3,75130	1,09395	-1,63288
	H	-5,80600	1,55433	0,95875	H	2,06705	-0,25362	-1,59017
	H	-4,10921	0,11144	2,07032	C	4,25958	2,33811	-1,23557
	C	-0,63825	2,03727	-0,40462	H	3,84415	4,16236	-0,15374
	H	-2,47820	-2,93529	-3,09126	H	4,37003	0,41244	-2,21254
	C	-1,38999	-2,94779	-3,17927	C	5,69787	2,74362	-1,60769
	C	-0,75492	-2,44562	-1,91732	N	6,78126	3,04907	-1,88799
	H	-1,03436	-3,95628	-3,40245				
ETS1-c								

INT1-c	C	-2,09164	1,27670	0,88985	O	-0,48153	-1,00107	2,86391
	C	-1,42399	2,16151	0,01676	O	1,27686	-1,18617	1,45236
	C	-2,11313	3,28596	-0,48745	C	1,71598	-1,45577	3,76418
	C	-3,45516	3,49536	-0,17083	H	1,31434	-1,09191	4,71175
	C	-4,11656	2,60069	0,68012	H	1,87053	-2,53748	3,84244
	C	-3,42923	1,50276	1,21561	H	2,68464	-0,99462	3,55850
	H	-1,59512	3,98664	-1,13993	N	0,68637	0,93442	-0,42397
	H	-3,98095	4,35599	-0,57702	H	0,46023	2,93841	-0,72034
	H	-5,16007	2,76711	0,93852	C	2,07927	1,04796	-0,74771
	H	-3,93547	0,82557	1,89957	C	2,89418	1,96116	-0,06134
	C	-0,02606	2,01732	-0,38474	C	2,62571	0,22931	-1,74784
	H	-3,23975	-2,96420	-2,61076	C	4,24833	2,06878	-0,39407
	C	-2,41863	-3,51211	-2,14340	H	2,47742	2,56216	0,74347
	C	-1,53903	-2,57245	-1,37271	C	3,97720	0,34821	-2,07716
	H	-2,80329	-4,29626	-1,48835	H	1,99117	-0,48074	-2,27254
	H	-1,82551	-3,98159	-2,93599	C	4,79266	1,26721	-1,40330
	O	-0,92174	-2,95542	-0,31709	H	4,87795	2,77256	0,14534
	O	-1,36336	-1,36216	-1,76457	H	4,39404	-0,27870	-2,86186
	Pd	0,00501	-1,01799	-0,14432	C	6,18418	1,37680	-1,73892
	H	-1,56409	0,44681	1,35275	N	7,30855	1,46536	-2,01011
C	0,72492	-1,18240	2,63983					
ETS2-c	C	-2,04082	1,45215	-0,60721	H	-3,75619	-3,69001	0,23189
	C	-1,10843	2,37522	-0,07927	C	-3,39148	-3,53004	-0,78561
	C	-1,56424	3,45301	0,69929	C	-2,44150	-2,35072	-0,84114
	C	-2,92414	3,57131	0,99613	H	-2,85371	-4,43333	-1,09367
	C	-3,83890	2,62954	0,50591	H	-4,22773	-3,37083	-1,46902
	C	-3,39834	1,57538	-0,30433	O	-1,64490	-2,22987	0,18559
	H	-0,85293	4,17519	1,09486	O	-2,41056	-1,56348	-1,80947
	H	-3,27172	4,39690	1,61243	Pd	-0,41009	-0,63666	-0,14162
	H	-4,89655	2,72957	0,73833	H	-1,74617	0,72877	-1,37600
	H	-4,10747	0,86508	-0,72115	C	3,17361	1,52951	0,13415
	C	1,23282	-1,42186	2,07130	C	2,67499	-0,00254	-1,69129
	O	0,57629	-0,57902	2,69761	C	4,54011	1,36471	-0,10965
	O	1,10159	-1,69170	0,79658	H	2,83537	2,15396	0,95775
	C	2,28840	-2,28658	2,75414	C	4,04159	-0,15289	-1,93261
	H	1,84104	-3,25522	3,00163	H	1,94255	-0,53407	-2,29394
	H	3,13928	-2,46909	2,09431	C	4,97753	0,53010	-1,14482
	H	2,61832	-1,80677	3,67735	H	5,26214	1,88198	0,51780

	N	0,83626	1,01147	-0,46017	H	4,37604	-0,80733	-2,73404
	H	0,97121	3,06985	-0,31966	C	6,48446	0,35077	-1,40673
	C	2,24171	0,85464	-0,66924	N	7,61955	0,21569	-1,60401
	C	0,32307	2,18915	-0,29837				
INT2-c	C	-1,88867	1,39410	-0,56878	C	1,36840	-1,83469	1,63708
	C	-1,02453	2,39951	-0,06088	O	0,91745	-1,06842	2,50066
	C	-1,55857	3,45715	0,69120	O	1,02325	-1,83549	0,37473
	C	-2,92686	3,48529	0,97564	C	2,39669	-2,90986	1,97284
	C	-3,77251	2,46897	0,50896	H	1,89262	-3,88106	2,01791
	C	-3,25613	1,42878	-0,27067	H	3,16566	-2,97019	1,19910
	H	-0,90260	4,23437	1,07759	H	2,85070	-2,70066	2,94297
	H	-3,33562	4,30020	1,56839	N	0,95188	1,10989	-0,40270
	H	-4,83550	2,50219	0,73517	H	1,03808	3,18058	-0,25646
	H	-3,90893	0,66126	-0,67674	C	2,36084	0,95665	-0,56073
	C	0,41811	2,28009	-0,25271	C	3,26547	1,68688	0,22747
	H	-3,03290	-4,29601	-0,50395	C	2,82988	0,04848	-1,52154
	C	-3,58344	-3,35132	-0,44112	C	4,63881	1,52862	0,02502
	C	-2,62859	-2,20084	-0,72601	H	2,90126	2,34856	1,00982
	H	-4,38976	-3,36086	-1,17659	C	4,20356	-0,09346	-1,72360
	H	-3,99272	-3,27553	0,56953	H	2,11867	-0,52826	-2,10624
	O	-1,81534	-1,94118	0,26503	C	5,11115	0,64570	-0,95373
	O	-2,63546	-1,59286	-1,80991	H	5,33908	2,08800	0,64079
	Pd	-0,44768	-0,46470	-0,09503	H	4,56585	-0,78699	-2,47869
	H	-1,56559	0,72821	-1,38846	C	6,52344	0,48554	-1,15563
N	7,66459	0,35613	-1,31877					
ETS3-c	C	1,88551	1,01893	0,03990	H	-2,95931	-3,12788	-2,75078
	C	1,17441	2,25534	0,12200	N	-0,87949	1,08847	0,34159
	C	1,78106	3,46807	-0,24186	H	-0,78913	3,14362	0,62673
	C	3,08291	3,47177	-0,75054	C	-2,29341	1,03729	0,51697
	C	3,76560	2,26211	-0,91703	C	-3,13305	1,93297	-0,16605
	C	3,16994	1,05365	-0,52916	C	-2,83910	0,07693	1,38243
	H	1,22011	4,39784	-0,16841	C	-4,51397	1,88324	0,04329
	H	3,55274	4,40965	-1,03683	H	-2,71115	2,64341	-0,87318
	H	4,77062	2,25765	-1,33315	H	4,54543	-2,85869	1,30603
	H	3,74071	0,13296	-0,62587	H	3,32086	-4,01874	0,70827
	C	-0,24750	2,22050	0,40396	O	1,81887	-2,13331	0,00305
	H	3,29813	-3,45130	2,40357	O	2,70457	-0,92942	1,68571
	C	3,49794	-3,16809	1,36610	Pd	0,37562	-0,54168	-0,06666

	C	2,61192	-2,00210	0,99290	H	2,07757	0,04619	0,98054
	C	-1,55374	-2,01873	-1,53982	C	-4,21878	0,04317	1,59285
	O	-1,14361	-1,34396	-2,50047	H	-2,18220	-0,62545	1,88597
	O	-1,10119	-1,92895	-0,31941	C	-5,05982	0,94427	0,92654
	C	-2,67016	-3,04394	-1,70181	H	-5,16243	2,57318	-0,49159
	H	-2,34507	-4,01904	-1,32716	H	-4,63866	-0,69186	2,27557
	H	-3,53673	-2,73777	-1,10723	C	-6,47341	0,89552	1,13697
	N	-7,62010	0,85597	1,30767				
	C	-1,78326	-1,34391	-0,03368	O	1,63329	1,54044	-1,95230
	C	-1,12301	-2,60008	-0,01546	O	0,73895	1,97740	0,07233
	C	-1,84978	-3,80256	-0,07821	C	2,36228	3,51433	-0,76888
	C	-3,24331	-3,75555	-0,16189	H	1,71934	4,36119	-0,50850
	C	-3,89650	-2,51544	-0,18153	H	3,06576	3,37539	0,05872
	C	-3,17280	-1,30985	-0,11977	H	2,91745	3,74045	-1,68072
	H	-1,32859	-4,75837	-0,06360	N	0,86650	-1,35706	0,14727
	H	-3,81969	-4,67610	-0,21149	H	0,92637	-3,43927	0,15674
	H	-4,98271	-2,48168	-0,24518	C	2,28075	-1,22545	0,25507
	H	-3,70035	-0,36001	-0,13849	C	3,14427	-1,99340	-0,54474
	C	0,31538	-2,53497	0,09214	C	2,80954	-0,31410	1,18174
	H	-3,62941	4,10719	1,35241	C	4,52804	-1,86574	-0,39482
	C	-3,56563	3,58201	0,39556	H	2,73611	-2,66381	-1,29758
	C	-2,27406	2,81347	0,32220	C	4,19348	-0,19819	1,32906
	H	-4,41530	2,91140	0,27249	H	2,13505	0,29041	1,78057
	H	-3,57584	4,33853	-0,39572	C	5,05764	-0,97274	0,54423
	O	-2,26200	1,60772	-0,00260	H	5,19147	-2,45694	-1,02193
	O	-1,20334	3,51270	0,61536	H	4,59797	0,50105	2,05740
	Pd	-0,53734	0,22498	0,01349	C	6,47957	-0,84069	0,69138
	H	-0,34411	2,95334	0,45266	N	7,62851	-0,73399	0,81028
	C	1,53595	2,24761	-0,94327				
	C	-1,79965	-1,36050	-0,02495	C	1,60724	2,25429	-0,88372
	C	-1,13950	-2,61776	-0,02078	O	1,82525	1,51285	-1,84967
	C	-1,86690	-3,82006	-0,08559	O	0,76795	1,97157	0,09038
	C	-3,26096	-3,77290	-0,15744	C	2,32862	3,59179	-0,75881
	C	-3,91447	-2,53247	-0,16366	H	2,04771	4,23092	-1,60212
	C	-3,19041	-1,32738	-0,09968	H	2,09652	4,10589	0,17569
	H	-1,34652	-4,77540	-0,08097	H	3,40791	3,42503	-0,82333
	H	-3,83724	-4,69261	-0,20819	N	0,84898	-1,37600	0,13865
	H	-5,00044	-2,49861	-0,21825	H	0,91043	-3,45809	0,12482

	H	-3,71794	-0,37778	-0,10799	C	2,26049	-1,24018	0,23493
	C	0,29948	-2,55448	0,07544	C	3,12416	-1,99088	-0,57894
	H	-3,59216	4,11258	1,38369	C	2,79487	-0,33344	1,16231
	C	-3,54309	3,56691	0,43805	C	4,50842	-1,85781	-0,44960
	C	-2,25074	2,80218	0,35600	H	2,72098	-2,65926	-1,33426
	H	-4,39216	2,89113	0,34429	C	4,17642	-0,20030	1,30173
	H	-3,57067	4,30430	-0,37040	H	2,12684	0,26439	1,77336
	O	-2,23524	1,59756	0,02704	C	5,02240	-0,96671	0,49482
	O	-1,17858	3,50342	0,64398	H	5,17456	-2,43242	-1,08558
	Pd	-0,55708	0,20886	0,02544	H	4,58867	0,49363	2,02765
	H	-0,31905	2,94923	0,47272	Br	6,91453	-0,77781	0,67438
INT3-CI	C	-1,78326	-1,34391	-0,03368	C	1,53595	2,24761	-0,94327
	C	-1,12301	-2,60008	-0,01546	O	1,63329	1,54044	-1,95230
	C	-1,84978	-3,80256	-0,07821	O	0,73895	1,97740	0,07233
	C	-3,24331	-3,75555	-0,16189	C	2,36228	3,51433	-0,76888
	C	-3,89650	-2,51544	-0,18153	H	1,71934	4,36119	-0,50850
	C	-3,17280	-1,30985	-0,11977	H	3,06576	3,37539	0,05872
	H	-1,32859	-4,75837	-0,06360	H	2,91745	3,74045	-1,68072
	H	-3,81969	-4,67610	-0,21149	N	0,86650	-1,35706	0,14727
	H	-4,98271	-2,48168	-0,24518	H	0,92637	-3,43927	0,15674
	H	-3,70035	-0,36001	-0,13849	C	2,28075	-1,22545	0,25507
	C	0,31538	-2,53497	0,09214	C	3,14427	-1,99340	-0,54474
	H	-3,62941	4,10719	1,35241	C	2,80954	-0,31410	1,18174
	C	-3,56563	3,58201	0,39556	C	4,52804	-1,86574	-0,39482
	C	-2,27406	2,81347	0,32220	H	2,73611	-2,66381	-1,29758
	H	-4,41530	2,91140	0,27249	C	4,19348	-0,19819	1,32906
	H	-3,57584	4,33853	-0,39572	H	2,13505	0,29041	1,78057
	O	-2,26200	1,60772	-0,00260	C	5,05764	-0,97274	0,54423
	O	-1,20334	3,51270	0,61536	H	5,19147	-2,45694	-1,02193
	Pd	-0,53734	0,22498	0,01349	H	4,59797	0,50105	2,05740
	H	-0,34411	2,95334	0,45266	Cl	6,64398	-0,82542	0,70840
INT3-Me	C	-1,83815	-1,34360	-0,00781	O	0,74603	1,97921	0,04940
	C	-1,18010	-2,60164	0,01180	C	2,37900	3,50278	-0,80009
	C	-1,90961	-3,80313	-0,03652	H	1,71326	4,35129	-0,61327
	C	-3,30398	-3,75468	-0,10713	H	3,04749	3,41893	0,06316
	C	-3,95562	-2,51354	-0,12852	H	2,97124	3,69183	-1,69693
	C	-3,22912	-1,30912	-0,08112	N	0,81095	-1,36052	0,15180
	H	-1,39100	-4,75936	-0,02042	H	0,87073	-3,44157	0,16559

	H	-3,88171	-4,67415	-0,14534	C	2,22505	-1,22596	0,24612
	H	-5,04164	-2,47860	-0,18218	C	3,08298	-1,98534	-0,56715
	H	-3,75485	-0,35859	-0,10131	C	2,76025	-0,31784	1,17234
	C	0,26007	-2,53842	0,10522	C	4,46801	-1,85214	-0,43200
	H	-4,19239	3,12221	1,16016	H	2,66955	-2,65302	-1,31819
	C	-3,57262	3,58084	0,38461	C	4,14513	-0,19638	1,30549
	C	-2,27016	2,83258	0,29210	H	2,08927	0,28060	1,78026
	H	-4,10709	3,48427	-0,56420	C	5,00424	-0,96238	0,50647
	H	-3,40950	4,63333	0,61483	H	5,12678	-2,43626	-1,06943
	O	-2,26398	1,61819	-0,00107	H	4,55428	0,50037	2,03264
	O	-1,19217	3,53799	0,53995	C	6,53057	-0,81448	0,64809
	Pd	-0,59170	0,22341	0,01730	H	7,00116	-1,75100	0,43276
	H	-0,33691	2,96867	0,38781	H	6,88220	-0,07253	-0,03804
	C	1,57829	2,21578	-0,94504	H	6,76885	-0,51713	1,64794
	O	1,72910	1,46364	-1,91472				
INT3-Nitro	C	-1,78326	-1,34391	-0,03368	O	1,63329	1,54044	-1,95230
	C	-1,12301	-2,60008	-0,01546	O	0,73895	1,97740	0,07233
	C	-1,84978	-3,80256	-0,07821	C	2,36228	3,51433	-0,76888
	C	-3,24331	-3,75555	-0,16189	H	1,71934	4,36119	-0,50850
	C	-3,89650	-2,51544	-0,18153	H	3,06576	3,37539	0,05872
	C	-3,17280	-1,30985	-0,11977	H	2,91745	3,74045	-1,68072
	H	-1,32859	-4,75837	-0,06360	N	0,86650	-1,35706	0,14727
	H	-3,81969	-4,67610	-0,21149	H	0,92637	-3,43927	0,15674
	H	-4,98271	-2,48168	-0,24518	C	2,28075	-1,22545	0,25507
	H	-3,70035	-0,36001	-0,13849	C	3,14427	-1,99340	-0,54474
	C	0,31538	-2,53497	0,09214	C	2,80954	-0,31410	1,18174
	H	-3,62941	4,10719	1,35241	C	4,52804	-1,86574	-0,39482
	C	-3,56563	3,58201	0,39556	H	2,73611	-2,66381	-1,29758
	C	-2,27406	2,81347	0,32220	C	4,19348	-0,19819	1,32906
	H	-4,41530	2,91140	0,27249	H	2,13505	0,29041	1,78057
	H	-3,57584	4,33853	-0,39572	C	5,05764	-0,97274	0,54423
	O	-2,26200	1,60772	-0,00260	H	5,19147	-2,45694	-1,02193
	O	-1,20334	3,51270	0,61536	H	4,59797	0,50105	2,05740
	Pd	-0,53734	0,22498	0,01349	N	6,38259	-0,84970	0,68135
	H	-0,34411	2,95334	0,45266	O	6,80227	-0,07072	1,49097
C	1,53595	2,24761	-0,94327	O	7,09266	-1,52376	-0,01136	

Frecuencia (cm⁻¹) estados estacionarios en el proceso de ciclometalación

Nombre	Frecuencia								
Pd(OAc)₂	17.08	21.11	34.39	56.75	112.82	160.64	194.81	204.23	253.32
	363.94	371.13	462.50	516.95	602.79	607.89	674.97	687.62	948.82
	951.97	1011.67	1011.95	1064.65	1064.98	1384.48	1386.30	1432.56	1434.18
	1470.12	1471.00	1497.31	1501.97	1509.24	1513.97	3063.49	3063.50	3150.24
	3150.26	3181.88	3181.90						
Imina-1	51.21	60.17	75.59	153.34	238.93	262.05	349.95	404.00	416.84
	444.56	513.42	532.20	549.17	626.01	628.12	655.49	703.43	706.00
	749.68	773.26	823.62	841.46	852.30	884.75	917.45	942.82	970.68
	978.18	982.95	995.24	1002.71	1009.65	1011.38	1043.19	1048.09	1097.29
	1098.82	1170.68	1173.57	1184.75	1194.37	1211.13	1252.81	1320.52	1323.82
	1354.65	1355.19	1382.72	1466.63	1476.74	1513.62	1523.93	1621.33	1624.78
	1641.62	1650.00	1710.63	3034.62	3186.34	3186.75	3190.61	3192.54	3198.41
	3200.96	3205.94	3206.98	3214.98	3215.59				
Imina-2	34.95	41.75	58.49	108.04	145.16	166.51	178.08	252.33	281.50
	307.25	387.42	412.64	428.70	430.19	486.23	499.30	522.17	577.22
	626.61	632.45	647.94	699.78	749.01	766.86	773.28	822.63	843.75
	854.88	860.26	894.94	935.61	953.27	971.53	991.65	999.78	1008.69
	1011.10	1021.04	1028.04	1042.40	1098.20	1116.84	1169.36	1172.98	1173.95
	1186.01	1199.91	1210.48	1251.81	1269.68	1308.86	1314.75	1334.99	1361.11
	1408.90	1442.22	1474.84	1479.04	1495.16	1507.65	1520.56	1532.69	1609.61
	1621.53	1638.74	1651.05	1685.02	3026.83	3048.45	3108.10	3161.57	3184.54
	3192.39	3194.00	3196.88	3202.09	3208.81	3211.94	3212.79	3218.72	
Imina-3	40.09	49.47	64.71	104.53	147.02	172.95	246.30	268.25	343.64
	403.51	411.62	429.82	461.28	499.98	523.33	566.57	571.54	618.33
	627.68	656.59	703.82	719.30	745.13	763.46	834.25	840.29	848.87
	852.72	893.86	941.97	966.66	976.52	983.16	983.67	1003.82	1011.45
	1028.61	1048.60	1100.30	1134.05	1174.66	1186.52	1195.89	1216.77	1222.39
	1258.44	1321.75	1325.53	1328.28	1356.28	1388.79	1444.39	1467.54	1521.45
	1530.31	1594.92	1624.38	1645.25	1650.33	1715.27	2306.80	3040.92	3188.13
	3192.59	3200.13	3207.53	3207.75	3211.00	3216.42	3223.07	3225.77	
	ETS1-a	105.18i	22.92	28.08	30.93	33.00	41.28	46.40	54.47
62.24		67.04	73.44	100.45	107.78	131.03	136.42	161.93	171.77
235.64		260.89	282.97	289.43	308.94	346.21	380.17	417.94	422.14
447.32		481.15	507.73	527.78	534.15	556.00	606.07	611.29	625.41
627.66		661.44	681.88	695.04	706.76	710.39	764.55	771.00	829.04
849.43		862.89	890.18	930.14	941.05	945.11	948.15	984.11	997.95
999.02		1000.34	1009.52	1010.33	1014.43	1016.60	1021.31	1045.20	1049.23
1063.47		1064.60	1103.81	1108.04	1172.00	1175.40	1193.55	1202.04	1207.63

	1263.17	1323.62	1340.26	1361.80	1363.62	1371.71	1382.01	1413.88	1418.80
	1429.83	1471.64	1473.52	1476.38	1478.03	1484.65	1491.16	1517.18	1525.85
	1537.15	1574.48	1620.89	1621.79	1636.33	1649.35	1673.55	3060.51	3061.10
	3063.51	3146.96	3147.84	3175.94	3178.52	3186.24	3187.34	3193.69	3193.78
	3202.44	3203.80	3209.01	3214.45	3216.08	3220.01			
INT1-a	19.57	35.93	39.20	43.10	45.74	50.70	53.52	59.01	75.00
	83.65	93.29	119.12	148.70	156.64	174.26	177.73	197.00	202.30
	259.56	267.53	314.85	329.21	349.45	409.28	415.50	422.88	478.62
	495.47	516.97	529.62	550.07	573.82	608.69	612.78	625.84	629.89
	666.99	680.55	682.33	696.61	703.77	766.84	770.83	832.42	844.14
	854.38	909.87	928.64	935.78	947.73	949.29	983.28	988.86	994.36
	1002.15	1009.66	1011.91	1014.03	1015.81	1026.45	1044.39	1048.39	1058.31
	1065.29	1101.97	1114.05	1173.91	1179.03	1188.35	1202.99	1208.94	1261.41
	1324.80	1326.35	1348.76	1356.89	1370.13	1383.49	1394.32	1422.76	1442.05
	1473.72	1477.16	1477.84	1479.61	1486.43	1492.43	1514.46	1517.61	1526.55
	1617.54	1627.25	1632.75	1646.91	1653.75	1663.18	3057.56	3062.62	3129.23
	3142.47	3147.56	3172.58	3179.84	3189.76	3192.36	3194.75	3200.02	3201.49
	3209.37	3210.48	3215.51	3219.53	3221.54				
	ETS2-a	45.17i	20.04	24.91	32.33	35.60	43.46	46.20	47.90
64.52		71.88	77.96	85.28	121.14	146.85	165.79	183.94	188.91
210.89		214.28	271.31	287.10	301.28	328.93	407.47	414.48	417.55
495.27		498.70	506.71	520.01	552.47	573.45	611.75	613.87	624.67
629.12		666.24	668.88	689.34	698.97	714.19	756.53	776.82	834.90
841.86		860.60	910.51	923.71	931.45	933.53	939.70	981.33	985.22
994.34		1002.06	1008.71	1012.80	1014.70	1021.47	1022.98	1044.68	1046.16
1056.15		1060.56	1103.54	1116.27	1174.54	1177.48	1191.27	1195.76	1215.69
1266.71		1305.89	1323.08	1335.76	1351.90	1357.66	1362.78	1388.03	1395.40
1405.61		1472.05	1474.88	1476.49	1481.31	1483.98	1486.35	1513.28	1523.04
1615.90		1624.38	1628.41	1633.57	1643.00	1656.08	1663.12	3056.85	3058.36
3102.71		3141.91	3144.64	3149.45	3171.16	3173.09	3195.50	3200.21	3202.42
3208.07		3209.96	3216.71	3219.29	3222.59	3227.19			
INT2-a		25.77	27.98	38.94	41.00	46.01	49.63	55.58	57.87
	77.05	87.02	102.18	126.29	154.01	174.76	187.67	196.41	215.21
	224.88	275.87	289.08	299.03	329.78	398.43	414.34	422.80	494.21
	497.18	514.27	516.08	553.13	571.35	613.13	620.48	624.47	629.18
	664.99	671.03	686.50	698.17	724.82	758.34	777.16	834.00	842.01
	871.97	908.22	924.87	931.06	931.18	943.63	981.83	983.62	995.05
	1002.74	1011.23	1012.66	1019.90	1022.75	1024.45	1043.13	1045.43	1055.26
	1058.91	1103.24	1112.72	1174.59	1177.20	1188.90	1190.06	1217.54	1263.39
	1314.65	1316.59	1332.36	1336.95	1357.64	1362.08	1386.30	1389.44	1397.48
	1469.16	1475.57	1479.94	1480.99	1485.01	1487.73	1511.39	1520.24	1610.54

	1627.41	1630.88	1637.21	1643.09	1652.04	1662.15	3009.10	3057.46	3059.32
	3141.27	3144.15	3156.03	3171.94	3172.87	3196.14	3202.63	3202.97	3210.41
	3211.42	3217.89	3222.13	3223.56	3231.50				
ETS3-a	1389.27i	21.11	27.51	29.28	33.58	43.56	48.98	58.82	68.23
	75.85	87.59	107.48	118.00	154.66	164.85	179.92	193.39	204.23
	223.53	252.97	269.26	283.43	300.58	326.28	340.52	404.05	416.40
	441.74	506.14	507.25	519.46	532.64	563.23	581.04	614.78	627.69
	632.58	650.65	667.63	672.96	690.50	699.28	739.02	762.73	777.32
	837.57	846.46	887.28	912.92	926.24	934.61	940.38	970.55	980.44
	990.45	1001.00	1009.98	1012.39	1021.94	1027.59	1039.66	1045.25	1058.36
	1062.71	1068.07	1103.29	1126.21	1174.30	1182.18	1190.16	1212.48	1223.19
	1260.86	1270.67	1326.05	1335.25	1337.54	1358.11	1368.13	1387.42	1395.77
	1397.32	1445.06	1469.51	1477.54	1477.58	1480.50	1483.75	1484.44	1493.97
	1516.29	1581.40	1595.61	1623.75	1625.66	1633.64	1647.00	1655.18	3055.38
	3067.37	3137.65	3150.74	3155.31	3167.92	3190.28	3194.72	3196.20	3201.03
	3202.00	3210.38	3210.74	3218.83	3221.92	3230.34			
INT3-a	21.10	28.49	43.97	47.64	55.41	59.05	66.71	73.75	87.08
	97.11	105.95	131.17	153.91	167.67	179.49	191.34	212.28	226.39
	244.51	262.36	303.34	329.92	348.83	392.13	416.57	432.98	484.00
	488.66	507.90	536.06	553.72	575.90	608.12	611.10	627.78	641.04
	663.10	665.05	671.75	699.15	723.71	760.49	775.28	835.13	844.32
	881.09	909.42	915.03	923.23	931.76	958.48	977.39	990.55	996.93
	1000.69	1012.05	1026.12	1037.40	1043.35	1045.67	1053.93	1055.07	1066.10
	1102.49	1102.76	1132.78	1173.40	1174.02	1191.23	1219.65	1262.06	1273.77
	1300.27	1325.51	1342.65	1357.25	1358.41	1385.47	1400.45	1405.19	1464.30
	1466.66	1475.47	1475.65	1481.90	1483.15	1488.62	1515.99	1517.66	1591.40
	1621.94	1624.77	1632.55	1651.72	1656.42	1681.68	2518.87	3052.61	3070.79
	3131.31	3149.42	3154.12	3168.09	3185.58	3190.89	3191.51	3192.13	3198.71
	3206.54	3207.91	3214.40	3216.32	3225.75				
ETS1-b	97.40i	18.93	25.65	33.32	35.25	37.72	38.28	47.29	54.54
	55.45	56.65	72.85	76.16	92.18	105.76	124.30	133.51	140.41
	157.42	194.49	237.75	240.36	263.90	285.51	289.72	302.37	338.42
	344.09	403.40	416.74	428.18	436.22	473.91	482.27	508.71	521.67
	540.94	552.78	606.83	610.99	626.83	635.93	650.17	682.96	694.67
	703.72	732.36	762.35	773.02	815.12	833.71	847.68	859.42	898.42
	940.10	942.07	944.85	950.01	967.52	995.46	996.01	1010.75	1013.53
	1015.24	1016.56	1018.99	1045.54	1052.34	1063.46	1064.13	1103.97	1139.14
	1172.68	1175.35	1194.49	1197.72	1204.62	1211.33	1263.02	1278.51	1324.60
	1335.73	1343.25	1363.68	1371.80	1381.30	1418.05	1419.11	1427.49	1452.33
	1473.26	1473.75	1477.34	1480.82	1485.09	1491.34	1504.87	1512.42	1523.77
	1535.54	1545.22	1571.19	1613.08	1619.76	1639.54	1651.89	1669.78	3036.32

	3060.36	3061.12	3064.27	3119.02	3146.75	3147.59	3174.63	3176.08	3176.99
	3185.90	3193.44	3195.79	3203.49	3207.58	3211.29	3214.60	3227.59	3230.51
INT1-b	18.22	25.65	30.54	33.36	38.16	43.24	55.40	56.97	65.47
	76.90	88.07	101.28	115.15	138.16	148.17	157.07	171.01	187.71
	191.78	217.96	252.25	259.99	265.14	313.33	324.31	343.27	357.51
	413.46	426.27	439.99	468.63	489.99	493.67	513.52	533.83	539.67
	574.41	606.52	620.72	626.32	633.11	650.19	681.50	683.85	702.17
	732.00	765.43	780.09	810.70	837.23	849.73	860.50	919.01	927.90
	944.07	948.72	952.68	971.97	985.11	998.18	1008.65	1014.87	1019.70
	1021.16	1024.25	1047.95	1048.70	1057.00	1064.68	1111.71	1134.70	1172.75
	1178.35	1187.16	1203.78	1206.21	1211.71	1263.69	1281.44	1324.73	1327.69
	1340.56	1352.29	1369.65	1383.20	1390.14	1412.39	1443.47	1457.71	1468.88
	1476.89	1480.00	1480.55	1487.52	1497.91	1504.78	1510.44	1515.83	1524.57
	1535.00	1615.11	1617.71	1631.83	1647.87	1651.55	1661.51	3039.56	3057.61
	3060.83	3124.07	3130.80	3140.69	3147.23	3170.95	3179.30	3179.50	3187.35
	3191.73	3198.96	3203.39	3204.43	3209.28	3218.20	3218.71	3234.78	
ETS2-b	-57.79i	11.42	24.15	25.75	34.38	38.26	41.48	44.12	54.31
	66.10	67.49	75.49	91.89	94.03	120.88	138.59	155.61	168.98
	176.58	183.29	211.57	230.00	253.76	265.14	279.98	298.68	318.92
	353.45	417.93	424.57	445.30	456.50	496.21	504.36	506.97	529.21
	539.77	573.52	610.61	612.67	625.96	630.41	649.53	668.82	686.11
	713.66	730.36	760.49	785.43	808.88	839.23	848.93	861.16	918.01
	923.78	933.54	939.39	946.26	970.42	983.79	989.89	1007.63	1013.71
	1020.71	1021.43	1022.30	1043.66	1047.79	1055.48	1060.84	1109.73	1136.71
	1172.26	1175.69	1189.87	1190.97	1206.58	1219.61	1269.02	1283.48	1308.07
	1321.93	1330.42	1347.05	1351.83	1361.85	1387.37	1395.18	1407.05	1459.46
	1471.91	1473.89	1476.13	1480.12	1483.25	1485.54	1504.95	1510.47	1518.66
	1536.36	1613.16	1617.20	1624.79	1632.72	1643.83	1654.22	1663.89	3040.78
	3057.65	3057.91	3080.35	3125.76	3141.77	3144.35	3150.98	3171.67	3172.57
	3180.59	3199.01	3207.19	3207.90	3209.48	3218.31	3223.75	3226.23	3235.49
INT2-b	18.81	22.46	29.09	34.33	35.85	40.29	42.18	46.32	56.55
	67.32	72.08	82.52	93.15	104.95	123.71	156.01	169.33	180.50
	184.37	197.66	215.70	226.52	253.49	284.20	295.21	312.56	363.67
	405.26	419.94	423.85	459.43	489.99	500.30	513.83	523.26	541.38
	581.08	612.75	614.64	625.58	633.46	649.30	668.15	686.12	719.75
	740.67	765.17	785.97	821.71	846.73	860.63	861.95	913.96	924.76
	930.45	933.50	955.60	974.47	978.93	991.79	1009.50	1019.30	1021.97
	1022.98	1023.93	1026.71	1041.53	1057.31	1058.61	1107.46	1122.20	1168.00
	1175.55	1177.27	1185.78	1200.64	1217.48	1255.38	1266.81	1311.04	1312.78
	1315.12	1330.41	1336.73	1359.53	1384.23	1389.59	1397.12	1445.83	1468.76
1475.02	1475.26	1476.45	1484.30	1484.79	1495.33	1506.78	1514.26	1531.85	

	1609.00	1616.12	1630.51	1636.58	1644.57	1655.79	1661.52	3003.72	3030.79
	3057.22	3058.01	3113.67	3141.04	3142.72	3152.30	3168.51	3171.70	3171.83
	3201.26	3203.71	3209.59	3210.85	3217.99	3222.13	3225.72	3231.55	
ETS3-b	1398.16i	23.52	25.56	30.21	38.37	41.60	46.81	49.55	70.18
	72.44	86.41	96.33	104.77	126.12	135.62	156.01	171.91	176.28
	199.65	205.40	228.92	242.59	258.41	263.17	278.79	298.49	313.43
	331.18	367.51	426.03	430.36	447.96	457.82	504.76	511.73	516.94
	534.88	555.02	576.62	613.74	630.66	634.92	651.48	651.96	670.84
	689.79	730.58	740.59	765.26	785.36	808.10	836.63	855.39	884.46
	921.01	926.10	939.77	946.40	964.68	967.93	986.90	1008.27	1020.86
	1021.67	1026.02	1039.40	1048.45	1057.87	1060.60	1067.64	1124.26	1137.32
	1172.64	1180.60	1188.08	1205.11	1206.86	1223.48	1259.10	1272.86	1284.35
	1325.08	1333.09	1337.30	1344.53	1364.10	1387.36	1393.07	1397.37	1445.84
	1458.67	1469.19	1475.17	1476.79	1480.61	1484.88	1485.40	1493.18	1505.37
	1511.09	1535.45	1581.37	1593.06	1613.04	1623.62	1630.60	1646.62	1658.34
	3041.13	3055.22	3066.78	3126.21	3136.92	3150.82	3156.07	3167.78	3179.96
	3189.26	3194.35	3198.98	3203.11	3209.65	3217.92	3220.81	3226.40	3239.27
INT3-b	24.74	30.69	39.59	45.21	46.88	55.60	63.93	74.80	77.24
	94.17	100.72	103.50	129.60	143.61	158.19	163.68	176.57	198.12
	215.91	222.10	244.80	256.92	264.93	293.88	314.77	342.91	353.47
	416.52	425.25	445.21	467.99	483.76	488.64	517.70	534.91	542.62
	574.50	608.23	610.96	630.56	640.49	650.11	663.22	668.79	723.51
	733.36	762.83	784.21	804.94	835.98	853.30	880.83	914.84	920.56
	923.70	941.72	957.55	962.15	988.04	1000.02	1021.80	1026.17	1037.59
	1043.31	1050.26	1054.42	1055.35	1066.19	1105.52	1132.66	1133.93	1173.37
	1173.70	1190.01	1206.97	1223.57	1262.19	1273.70	1278.25	1299.34	1326.08
	1337.02	1347.41	1357.59	1384.21	1400.18	1405.72	1456.21	1465.28	1467.77
	1475.47	1478.34	1481.80	1481.87	1489.08	1504.88	1511.38	1517.03	1536.51
	1591.83	1617.07	1622.91	1630.68	1656.06	1657.80	1681.68	2500.42	3037.51
	3052.39	3070.73	3121.14	3131.12	3150.48	3154.01	3167.60	3176.81	3185.50
	3191.12	3191.98	3202.98	3206.42	3206.52	3214.00	3226.86	3232.79	
ETS1-c	100.58i	19.55	29.05	31.37	33.50	36.48	42.67	51.91	52.94
	62.39	65.55	69.65	84.30	106.46	122.88	134.29	135.71	141.85
	179.36	187.01	237.19	270.58	281.94	291.27	310.08	346.00	371.97
	414.25	419.36	441.64	458.58	481.68	509.22	512.64	525.37	566.68
	574.43	607.85	611.81	620.87	627.55	657.38	682.29	696.67	710.40
	734.56	749.91	769.58	834.82	844.74	850.15	868.08	902.09	940.42
	945.39	954.12	969.12	987.37	1002.03	1003.64	1011.70	1014.16	1016.99
	1031.45	1037.51	1049.67	1063.29	1065.06	1111.80	1144.74	1176.66	1193.74
	1201.56	1214.69	1231.31	1269.89	1324.88	1333.12	1344.81	1367.74	1369.76
	1382.67	1416.13	1417.15	1427.91	1447.20	1472.48	1474.50	1479.15	1484.54

	1493.08	1524.59	1531.65	1533.70	1580.88	1594.61	1620.42	1636.13	1650.48
	1673.57	2306.79	3060.64	3061.52	3071.48	3146.90	3148.19	3176.50	3178.64
	3188.30	3195.70	3205.85	3207.86	3209.19	3216.36	3222.91	3224.16	3224.63
INT1-c	14.43	31.61	37.10	39.79	43.42	48.44	51.99	52.43	70.27
	75.84	86.51	110.43	113.16	133.93	154.02	167.70	174.18	186.73
	201.07	211.13	260.09	273.89	316.27	330.94	350.22	405.88	411.82
	414.30	464.61	476.70	493.50	509.93	521.78	543.77	564.42	582.37
	608.63	612.76	619.51	627.19	658.34	679.94	683.20	695.36	738.46
	756.32	768.98	838.21	843.32	853.66	856.21	923.41	928.81	947.68
	949.55	973.88	987.49	992.90	995.06	1009.92	1013.79	1016.39	1025.52
	1030.66	1049.10	1058.15	1065.30	1115.67	1140.55	1180.13	1193.30	1207.25
	1214.14	1223.58	1267.75	1322.34	1329.01	1330.30	1351.34	1372.56	1383.90
	1393.91	1424.79	1440.03	1445.57	1473.87	1477.05	1478.99	1486.32	1493.32
	1515.84	1524.97	1531.64	1604.06	1616.14	1631.93	1649.44	1655.68	1664.04
	2314.16	3057.74	3063.01	3129.97	3142.89	3148.05	3172.54	3180.24	3189.80
	3193.58	3201.32	3211.93	3214.19	3215.29	3220.87	3228.61	3229.69	
ETS2-c	56.25i	18.59	25.30	27.18	36.63	38.98	42.24	45.05	51.20
	67.24	69.96	75.38	88.70	107.66	127.53	139.04	159.66	173.95
	182.92	202.58	214.04	220.96	267.18	290.33	303.53	328.87	401.66
	411.38	417.40	468.40	489.66	496.48	508.78	509.68	543.12	565.20
	582.40	610.76	613.28	615.42	625.15	658.61	669.13	689.23	711.06
	735.11	757.02	769.11	838.06	844.66	857.04	860.92	922.13	924.39
	933.75	943.45	972.64	986.51	987.04	997.33	1009.05	1016.16	1020.24
	1020.78	1029.82	1045.30	1055.65	1060.65	1113.27	1135.35	1177.93	1190.98
	1194.28	1220.09	1221.28	1272.06	1302.61	1322.67	1327.91	1336.95	1350.11
	1364.54	1387.13	1404.67	1406.91	1443.67	1474.10	1474.19	1475.99	1483.21
	1484.67	1519.48	1530.70	1605.42	1616.20	1625.42	1633.17	1645.51	1657.14
	1664.39	2314.64	3057.59	3059.02	3077.22	3142.65	3145.75	3151.13	3172.13
	3174.27	3200.93	3209.03	3216.46	3220.41	3220.69	3228.01	3229.79	3233.34
INT2-c	18.26	28.43	36.20	40.48	42.81	44.93	52.38	56.41	64.19
	71.20	80.32	92.21	108.64	120.66	138.56	161.24	182.56	187.23
	205.68	214.23	227.07	270.63	290.46	300.60	329.48	392.53	411.76
	420.43	468.37	489.04	495.31	507.71	515.66	541.88	565.35	582.10
	612.21	613.39	620.01	625.13	658.18	670.56	687.55	719.58	736.53
	756.29	771.32	836.62	844.38	856.25	868.80	917.16	924.46	931.15
	943.37	971.98	985.91	986.85	999.75	1010.48	1020.60	1022.42	1023.94
	1032.03	1042.61	1055.40	1059.11	1108.57	1139.16	1176.24	1186.79	1194.84
	1221.21	1223.45	1267.31	1310.49	1315.76	1329.65	1333.25	1335.55	1362.98
	1386.51	1393.50	1397.22	1444.61	1469.94	1475.50	1479.15	1484.65	1487.75
	1514.83	1531.01	1604.75	1611.18	1630.60	1639.66	1645.09	1653.69	1664.31
	2315.06	2998.05	3058.01	3059.66	3142.16	3144.91	3157.95	3172.69	3173.97

	3204.13	3212.58	3215.04	3221.47	3223.30	3230.07	3232.43	3234.39	
ETS3-c	1376.68i	19.00	24.30	26.33	33.11	39.73	46.19	49.24	68.06
	73.09	84.59	101.71	110.15	118.10	137.65	159.51	176.76	184.55
	339.4	339.5	339.6	339.7	339.8	339.9	339.10	339.11	339.12
	396.50	412.73	438.94	475.36	491.72	506.98	523.88	527.23	550.22
	565.33	586.33	614.82	618.25	632.86	651.28	659.21	671.45	690.66
	732.72	742.51	761.56	771.00	835.57	848.39	856.92	888.62	924.80
	927.08	940.94	970.22	973.39	983.80	993.84	1011.54	1022.33	1026.62
	1030.90	1039.86	1059.02	1063.00	1068.15	1126.71	1139.04	1183.03	1193.35
	1216.53	1222.12	1227.78	1262.77	1272.13	1327.25	1329.67	1332.83	1338.21
	1367.38	1387.49	1396.91	1398.41	1442.99	1444.86	1470.73	1477.24	1477.93
	1483.65	1484.37	1493.64	1530.67	1580.25	1595.20	1602.97	1623.43	1633.01
	1648.83	1658.79	2313.42	3056.67	3067.71	3138.59	3151.25	3155.99	3169.61
	3190.95	3197.95	3202.74	3212.32	3214.76	3222.21	3223.40	3228.80	3240.93
INT3-c	20.84	28.11	38.68	41.72	46.28	54.37	61.04	68.38	81.68
	89.50	98.17	109.83	130.43	144.33	161.82	165.68	183.53	205.05
	216.03	224.09	248.78	262.47	301.71	329.42	346.04	384.26	412.48
	430.18	476.87	484.00	489.27	492.51	530.27	542.62	565.21	583.75
	608.33	611.38	615.45	641.31	658.51	663.80	668.28	722.53	738.12
	762.08	763.91	832.43	848.00	854.22	882.16	915.35	922.54	925.73
	960.47	968.58	981.07	994.53	1002.90	1025.77	1030.65	1037.69	1043.58
	1054.09	1054.86	1066.14	1101.77	1133.87	1140.36	1174.77	1194.55	1223.24
	1226.51	1265.50	1275.05	1299.68	1327.60	1330.36	1344.80	1358.00	1387.87
	1400.81	1405.33	1446.84	1463.94	1466.57	1475.44	1478.86	1481.70	1488.45
	1516.54	1531.94	1586.81	1602.26	1622.03	1625.89	1654.61	1657.62	1681.87
	2310.23	2529.24	3053.00	3071.03	3131.42	3150.80	3154.41	3169.46	3187.50
	3192.66	3192.68	3208.37	3213.06	3216.15	3219.09	3226.87	3237.19	
INT3-CI	21.89	31.91	35.87	40.83	44.37	50.97	55.93	62.74	81.98
	95.15	99.83	118.17	132.89	162.29	162.76	171.26	198.05	218.16
	223.01	249.39	266.20	292.72	313.28	339.30	352.63	407.42	419.27
	435.50	444.00	482.59	485.19	509.20	536.49	570.85	595.25	605.95
	618.95	642.52	642.67	663.71	668.34	706.62	722.45	726.73	762.88
	816.10	835.30	846.60	881.32	918.94	920.18	923.78	950.94	959.28
	967.49	992.81	1001.58	1022.74	1025.43	1034.58	1037.61	1054.50	1055.21
	1067.22	1084.93	1099.35	1131.27	1133.18	1174.30	1193.92	1222.66	1263.46
	1274.25	1303.56	1319.18	1323.24	1342.58	1356.11	1385.12	1394.11	1411.41
	1437.32	1464.43	1466.75	1478.49	1481.07	1483.08	1490.33	1504.45	1515.29
	1590.44	1614.37	1621.46	1628.10	1646.11	1659.89	1677.37	2543.19	3055.55
	3068.44	3137.69	3149.84	3150.86	3162.98	3186.39	3191.67	3197.13	3207.73
	3209.76	3215.14	3218.57	3225.61	3232.99				
	19.86	27.87	35.39	39.49	42.84	49.94	55.77	62.06	80.58

INT3-Br	94.50	97.62	111.36	130.50	145.68	160.21	166.30	192.56	213.43
	217.34	242.54	251.63	281.62	302.64	329.33	342.90	381.19	408.79
	417.48	438.28	482.57	485.22	508.30	536.13	570.83	581.45	605.97
	618.96	640.24	642.69	663.66	668.10	692.95	720.21	725.37	762.88
	818.27	834.14	845.09	881.38	918.94	920.08	923.61	952.62	959.44
	969.90	993.00	1001.66	1018.50	1025.44	1034.56	1037.61	1054.49	1055.21
	1067.23	1084.74	1084.79	1132.17	1133.22	1174.32	1195.75	1222.62	1263.56
	1274.24	1303.57	1320.09	1322.40	1342.47	1356.12	1384.91	1394.12	1411.40
	1433.87	1464.38	1466.73	1478.39	1481.07	1483.08	1490.34	1504.40	1512.20
	1590.18	1612.09	1620.09	1626.45	1643.77	1659.89	1677.36	2544.32	3055.57
	3068.46	3137.73	3149.92	3150.89	3163.03	3186.45	3191.74	3197.14	3207.79
	3209.60	3215.20	3219.45	3226.94	3233.08				
INT3-Me	21.20	31.85	40.19	41.36	46.14	49.61	55.86	66.60	73.78
	84.15	96.09	102.60	126.14	135.16	163.33	171.31	176.54	201.19
	216.22	229.76	253.98	276.50	305.23	328.34	345.03	363.88	409.86
	418.07	439.09	485.11	488.93	510.97	512.24	537.87	574.20	608.13
	610.97	631.18	640.87	651.29	663.08	668.51	720.12	725.58	762.19
	784.90	827.99	832.46	853.18	880.90	914.76	921.67	924.29	953.01
	958.50	974.67	988.23	1000.10	1009.08	1026.60	1031.76	1037.45	1043.33
	1053.78	1055.11	1058.84	1066.19	1102.77	1132.56	1138.10	1173.65	1196.76
	1221.97	1234.21	1262.39	1273.89	1300.35	1325.48	1336.58	1342.74	1357.05
	1384.73	1400.68	1405.23	1420.20	1442.49	1464.69	1466.59	1475.87	1478.49
	1481.95	1488.70	1497.02	1500.58	1515.76	1537.11	1591.60	1615.21	1622.91
	1632.80	1656.23	1660.07	1681.07	2520.12	3036.68	3052.50	3070.80	3109.07
	3131.13	3135.46	3150.01	3154.12	3167.91	3184.36	3184.98	3185.20	3190.52
	3192.06	3205.03	3206.23	3214.09	3221.92				
INT3-Nitro	20.46	26.83	33.27	36.50	38.99	45.79	48.53	57.56	68.12
	78.87	84.55	98.32	112.22	132.71	157.67	162.41	166.24	193.56
	217.09	220.89	242.71	252.61	279.99	304.88	334.18	346.05	392.78
	418.83	429.86	437.69	482.57	485.97	499.34	523.73	538.93	571.54
	593.58	606.33	618.76	642.37	642.96	663.94	668.19	695.61	709.49
	722.46	762.48	773.74	822.67	834.49	861.40	867.88	882.40	919.42
	921.42	926.92	961.39	976.92	986.17	994.75	1003.65	1024.55	1025.57
	1034.90	1037.73	1054.46	1055.21	1067.58	1084.29	1127.21	1134.12	1134.34
	1175.13	1197.39	1225.30	1266.58	1275.49	1303.18	1317.94	1341.82	1356.78
	1360.56	1363.42	1389.62	1394.58	1411.41	1449.89	1463.46	1466.54	1478.93
	1481.11	1483.41	1490.40	1504.53	1518.77	1557.47	1584.76	1617.53	1623.34
	1639.21	1650.44	1659.56	1677.00	2559.26	3056.45	3068.84	3138.66	3151.65
	3152.29	3164.01	3188.26	3193.37	3197.67	3209.53	3216.92	3219.71	3236.61
	3248.66	3251.07							

Energía electrónica, energía del punto Zero y energía libre de Gibbs para todos los estados estacionarios (en Hartree).

Nombre	Energía electrónica	Energía punto-Zero	Energía Libre
Pd(OAc)₂	-5.396,680392	0,102038	-5.396,721768
Imina-1	-5.565,851030	0,201803	-556,622556
ETS1-a	-5.953,266639	0,305692	-5.953,325248
INT1-a	-5.953,290688	0,306713	-5.953,347307
ETS2-a	-5.953,274414	0,305809	-5.953,332850
INT2-a	-5.953,275243	0,305880	-5.953,332355
ETS3-a	-5.953,257121	0,301505	-5.953,314072
INT3-a	-5.953,299558	0,306158	-5.953,354891
Imina-2	-6.711,023000	0,234324	-671,143476
ETS1-b	-6.067,777025	0,338121	-6.067,839370
INT1-b	-6.067,801825	0,339271	-6.067,862363
ETS2-b	-6.067,785926	0,338345	-6.067,848125
INT2-b	-6.067,782217	0,337408	-6.067,844734
ETS3-b	-6.067,768571	0,334071	-6.067,828269
INT3-b	-6.067,810451	0,338773	-6.067,868692
Imina-3	-648,842423	0,200426	-648,882557
ETS1-c	-6.045,523771	0,304435	-6.045,584812
INT1-c	-6.045,545501	0,305242	-6.045,605029
ETS2-c	-6.045,529000	0,304348	-6.045,589844
INT2-c	-6.045,529621	0,304304	-6.045,589585
ETS3-c	-6.045,512113	0,300038	-6.045,571744
INT3-c	-6.045,555761	0,304679	-6.045,613846
INT3-Cl	-6.412,871780	0,296401	-6.412,929500
INT3-Br	-8.526,397114	0,295839	-8.526,455948
INT3-Me	-5.992,593006	0,333496	-5.992,651157
INT3-Nitro	-5.992,593006	0,308373	-5.992,651157

