

eman ta zabal zazu



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea

KIMIKA ZIENTZIEN FAKULTATEA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Universidad del País Vasco/ Euskal Herriko Unibertsitatea  
Facultad de Ciencias Químicas/ Kimika Zientzien Fakultatea

Grado en Química

TRABAJO FIN DE GRADO

# Síntesis de sensores fluorescentes de Ba<sup>2+</sup> con aplicación en física de partículas

**Autor/a:** Xuban Gastearena Irigoyen

**Director:** Fernando P. Cossío

**Co-Director externo DIPC:** Iván Rivilla de la Cruz

San Sebastián, Julio de 2020  
**GIPUZKOAKO KANPUSA**  
Pº. Manuel de Lardizabal, 3  
20018 DONOSTIA-SAN SEBASTIÁN  
GIPUZKOA

NOTA PRELIMINAR: a lo largo del presente trabajo se ha utilizado la nomenclatura inglesa de los compuestos sintetizados. Asimismo, en las cifras que así lo requieren, se ha empleado la notación decimal inglesa, en la que las comas decimales de la lengua castellana han sido sustituidas por puntos.

## ABREVIATURAS

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| <b>Ar<sub>1</sub></b>               | Benzo[a]imidazo[5,1,2-cd]indolizina   |
| <b>Ar<sub>2</sub></b>               | Fenilo, naftilo o antracilo   |
| <b>Atm</b>                          | Atmósfera   |
| <b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b> | Diclorometano   |
| <b>COSY</b>                         | Espectroscopía de correlación (de sus siglas en inglés <i>CO</i> rrelation <i>S</i> pectroscopy)                      |
| <b>d</b>                            | Doblete   |
| <b>DavePhos</b>                     | 2-Diciclohexilfosfino-2-( <i>N,N</i> -dimetilamino)bifenilo   |
| <b>dba</b>                          | Dibencilidenacetona   |
| <b>DBD</b>                          | Doble desintegración beta (de sus siglas en inglés <i>Double Beta Decay</i> )   |
| <b>DMF</b>                          | <i>N,N</i> -dimetilformamida  |
| <b>DMSO</b>                         | Dimetilsulfóxido  |
| <b>EDCI</b>                         | <i>N</i> -(3-Dimetilaminopropil)- <i>N</i> -etilcarbodiimida)   |
| <b>eq</b>                           | Equivalente   |
| <b>Et<sub>2</sub>O</b>              | Dietil éter   |
| <b>EtOAc</b>                        | Acetato de etilo  |
| <b>EtOH</b>                         | Etanol  |
| <b>h</b>                            | Horas   |
| <b>HBr</b>                          | Ácido bromhídrico   |
| <b>HCl</b>                          | Ácido clorhídrico   |
| <b>HOAc</b>                         | Ácido acético   |
| <b>HOBt</b>                         | Hidroxibenzotriazol   |
| <b>HPXe</b>                         | Xenón de alta presión (de sus siglas en inglés <i>High-Pressure Xenon</i> )   |
| <b>HSQC</b>                         | Correlación heteronuclear de cuanto simple (de sus siglas en inglés <i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i> ) |
| <b>Hz</b>                           | Hercio  |

|                         |   |
|-------------------------|---|
| <b>IR</b>               | Espectroscopía de infrarrojo (de sus siglas en inglés <i>Infrared Spectroscopy</i> )                      |
| <b>J</b>                | Constante de acoplamiento   |
| <b>M</b>                | Multiplete  |
| <b>MeOH</b>             | Metanol   |
| <b>MgSO<sub>4</sub></b> | Sulfato magnésico   |
| <b>min</b>              | Minutos   |
| <b>ms</b>               | Milisegundos  |
| <b>NDBD</b>             | Doble desintegración beta sin neutrinos (de sus siglas en inglés <i>Neutrinoless Double Beta Decay</i> )  |
| <b>PET</b>              | Transferencia de electrones fotoinducida (de sus siglas en inglés <i>Photoinduced Electron Transfer</i> ) |
| <b>RMN</b>              | Resonancia Magnética Nuclear  |
| <b>RF</b>               | Radio frecuencias (de sus siglas en inglés <i>Radio Frequencies</i> )                                     |
| <b>RT</b>               | Temperatura ambiente (de sus siglas en inglés <i>Room Temperature</i> )                                   |
| <b>s</b>                | Singlete  |
| <b>S/N</b>              | Relación señal/ruido (de sus siglas en inglés <i>Signal/Noise</i> )                                       |
| <b>sat.</b>             | Saturado  |
| <b>SBD</b>              | Desintegración beta (de sus siglas en inglés <i>Single Beta Decay</i> )                                   |
| <b>SM</b>               | Modelo estándar (de sus siglas en inglés <i>Standard Model</i> )  |
| <b>t</b>                | Triplete  |
| <b>TEA</b>              | Trietilamina  |
| <b>THF</b>              | Tetrahidrofurano  |
| <b>TLC</b>              | Cromatografía de capa fina (de sus siglas en inglés <i>Thin-Layer Chromatography</i> )                    |
| <b>TPC</b>              | Cámara de proyección de tiempo (de sus siglas en inglés <i>Time Projection Chamber</i> )                  |
| <b>XPhos</b>            | 2-Diciclohexilfosfino-2,4,6-triisopropilbifenilo  |

# Índice

|  |    |
|--|----|
| ABREVIATURAS .....   | i  |
| RESUMEN.....   | v  |
| SUMMARY.....   | vi |
| 1. INTRODUCCIÓN .....  | 1  |
| 1.1. Física de partículas.....   | 1  |
| 1.1.1. Neutrinos: definición y descubrimiento .....  | 1  |
| 1.1.2. Naturaleza del neutrino: ¿fermión de Dirac o de Majorana? .....   | 3  |
| 1.1.3. Doble beta eliminación: descubrimiento y tipos .....  | 4  |
| 1.1.4. Detección y experimentos de NDBD .....  | 5  |
| 1.1.5. Sensores químicos.....  | 7  |
| 1.2. Química computacional.....  | 13 |
| 2. OBJETIVOS.....  | 15 |
| 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....   | 18 |
| 3.1 Síntesis de la generación X de los compuestos FBI 1,4-disustituídos .....  | 18 |
| 3.1.1. Obtención del precursor de la reacción de doble adición-eliminación ....  | 19 |
| 3.1.1.1. Síntesis de 2-bromo-1-(4-bromonaphthalen-1-yl)ethan-1-one (15) ....   | 19 |
| 3.1.2. Síntesis de 2-(4-bromonaphthalen-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridine (16).....  | 20 |
| 3.1.3. Síntesis de 16-(4-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)naphthalen-1-yl)-1,4,7,10,13-pentaoxa-16-azacyclooctadecane (17).....             | 22 |
| 3.1.4. Síntesis de 16-(4-(benzo[a]imidazo[5,1,2-cd]indolizin-1-yl)naphthalen-1-yl)-1,4,7,10,13-pentaoxa-16-azacyclooctadecane (8)..... | 23 |
| 3.2. Síntesis de la generación X de los compuestos FBI 1,5-disustituídos .....   | 24 |
| 3.2.1. Obtención del precursor de la reacción de doble adición-eliminación ....  | 25 |
| 3.2.1.1. Síntesis de 5-bromo-1-naphthoic acid (19) .....   | 25 |
| 3.2.1.2. Síntesis de 5-bromo-N-methoxy-N-methyl-1-naphthamide (21) ....  | 28 |
| 3.3. Cálculos computacionales .....  | 29 |
| 4. CONCLUSIONES.....   | 34 |
| CONCLUSIONS.....   | 35 |
| 5. DESARROLLO EXPERIMENTAL.....  | 36 |
| 5.1. Técnicas analíticas, materiales y métodos generales.....  | 36 |
| 5.1.1. Reactivos y disolventes.....  | 36 |
| 5.1.2. Resonancia Magnética Nuclear (RMN) .....  | 36 |
| 5.1.3. Cromatografía .....   | 37 |

|          |  |    |
|----------|--|----|
| 5.1.4.   | Espectroscopía de Infrarrojo (IR).....   | 37 |
| 5.1.5.   | Espectrometría de masas.....   | 37 |
| 5.1.6.   | Métodos generales.....   | 37 |
| 5.2.     | Procedimiento para la síntesis de la generación X de los compuestos FBI<br>1,4-disustituídos.....  | 38 |
| 5.2.1.   | Procedimiento para la obtención del precursor de la reacción de doble<br>adición-eliminación.....  | 38 |
| 5.2.1.1. | Procedimiento para la síntesis de 2-bromo-1-(4-bromonaphthalen-<br>1-yl)ethan-1-one (15).....  | 38 |
| 5.2.2.   | Procedimiento para la síntesis de 2-(4-bromonaphthalen-1-<br>yl)imidazo[1,2-a]pyridine (16).....   | 39 |
| 5.2.3.   | Procedimiento para la síntesis de 16-(4-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-<br>yl)naphthalen-1-yl)-1,4,7,10,13-pentaoxa-16-azacyclooctadecane (17).....              | 39 |
| 5.2.4.   | Procedimiento para la síntesis de 16-(4-(benzo[a]imidazo[5,1,2-<br>cd]indolizin-1-yl)naphthalen-1-yl)-1,4,7,10,13-pentaoxa-16-azacyclooctadecane<br>(8) 40 |    |
| 5.3.     | Procedimiento para la síntesis de la generación X de los compuestos FBI<br>1,5-disustituídos.....  | 41 |
| 5.3.1.   | Procedimiento para la obtención del precursor de la reacción de doble<br>adición-eliminación.....  | 41 |
| 5.3.1.1. | Procedimiento para la síntesis de 5-bromo-1-naphthoic acid (19)...   | 41 |
| 5.3.1.2. | Procedimiento para la síntesis de 5-bromo-N-methoxy-N-methyl-1-<br>naphthamide (21).....   | 41 |
| 6.       | ESPECTROS de RMN.....  | 43 |
| 7.       | ANEXO: información suplementaria.....  | 49 |
| 8.       | BIBLIOGRAFÍA.....  | 68 |

## RESUMEN

Recientemente el grupo de investigación del Prof. Fernando P. Cossío ha descrito el uso de sistemas N-heterocíclicos fusionados, funcionalizados con diferentes éteres corona para la captura de  $Ba^{2+}$  en vacío, dentro del programa NEXT@ y SABAT. El principal objetivo de este proyecto es demostrar la teoría de la doble desintegración beta (NDBD: *Neutrinoless Double Beta Decay*) de los núcleos de Xe. En este trabajo, el grupo del profesor Cossío, describe la captura selectiva de  $Ba^{2+}$ , por la molécula denominada FBI (*Fluorescence Bicolor Indicator*), dando lugar a un cambio de color, que se traduce en un *shift* en  $\lambda$  (nm) en el espectro visible. En concreto, se produce un efecto hipsocrómico, desplazándose del verde (FBI-libre) al azul (FBI- $Ba^{2+}$ ). La detección de este suceso tendría gran repercusión en física de partículas. Teniendo en cuenta este precedente, este trabajo de fin de grado tiene como objetivo el diseño y síntesis de nuevos sistemas fluoróforos, basados en la estructura de la molécula FBI, para conseguir un desplazamiento hipsocrómico (de rojo a azul) más elevado al obtenido con el anterior sistema, en el momento que se lleve a cabo la captura de  $Ba^{2+}$ . Para ello, se emplearán técnicas de síntesis y caracterización empleadas en química orgánica, así como estudios computacionales de las estructuras planteadas mediante cálculos DFT.

## SUMMARY

Recently, the research group of Prof. Fernando P. Cossío has described the employment of coupled N-heterocycle systems functionalized with different crown ethers to capture  $Ba^{2+}$  in void in collaboration with the program NEXT@ and SABAT. The main goal of this project is to demonstrate the existence of neutrinoless double beta decay (NDBD) of Xe nuclei. In this work, the group of professor Cossío describes the selective capture of  $Ba^{2+}$  by molecules named as FBI (Fluorescent Bicolor Indicator) which changes colour producing a shift  $\lambda$  (nm) in the visible spectrum. More specifically, it produces an hypsochromic effect shifting from green (free FBI) to blue (FBI-  $Ba^{2+}$ ). The detection of this phenomena would have a great impact in particle physics. The aim of this final degree project is to design and synthesize new fluorophore systems based on the original FBI molecule in order to achieve a greater hypsochromic shift (from red to blue) when the  $Ba^{2+}$  is captured. Organic chemistry synthesis and characterisation techniques, as well as DFT calculations of the different structures will be employed for this purpose.



## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Física de partículas

#### 1.1.1. Neutrinos: definición y descubrimiento

Los neutrinos son partículas elementales neutras, de spin  $\frac{1}{2}$  y con masa tan extremadamente pequeña (10.000 veces menor que la del electrón) que hasta hace poco se consideraba nula.<sup>1</sup> Estas propiedades hacen que de las 4 interacciones fundamentales o fuerzas conocidas en física (gravitacional, electromagnética, nuclear fuerte y débil) solamente la fuerza nuclear débil pueda interactuar de manera notoria, dificultando considerablemente su detección.<sup>2</sup> Las partículas elementales son entes irreducibles que no están constituidos de partículas más pequeñas y se clasifican tal y como se ilustra en la Figura 1 según el modelo estándar (SM: *Standard Model*) en quarks, leptones y bosones.<sup>3</sup> Por ejemplo, el electrón es una partícula elemental, que a diferencia del protón está compuesto de 3 quarks. Los neutrinos son leptones y se clasifican en 3 tipos según el número cuántico relacionado con su interacción débil:  $e$ ,  $\nu_e$  electrónico;  $\mu$ ,  $\nu_\mu$  muónico y  $\tau$ ,  $\nu_\tau$  tau. Cada una de estas partículas tiene su antipartícula que posee la misma masa y spin, pero carga eléctrica contraria. Se ha demostrado que los neutrinos pueden oscilar de tipo y como consecuencia los neutrinos deben tener masa no nula.<sup>1</sup> Este descubrimiento ha resuelto varios problemas como el de los neutrinos solares.<sup>4</sup> Los leptones poseen un número cuántico adicional denominado número de leptón (L), que toma el valor 1 en las partículas y -1 para sus antipartículas. Este número cuántico es importante

---

<sup>1</sup>Nanal, V. Is neutrino its own antiparticle? *Curr. Sci.* **2017**, 112, 1375-1380.

<sup>2</sup>Navilat-Cunic, O. Mirror Symmetry and Fundamental Interactions. *Eur. Rev.* **2005**, 13, 13-27.

<sup>3</sup>Robson, B. A. A generation model for the fundamental particles. *Int. J. Mod. Phys. E* **2002**, 11, 555-566.

<sup>4</sup>Slad, L. M. Consequences of the MSW mechanism with Super-Kamiokande oscillation parameters and of the volume distribution of neutrino sources in the Sun. **2020**, [arXiv:2003.04057](https://arxiv.org/abs/2003.04057).

porque en ciertos procesos físicos debe conservarse ( $\Delta L = 0$ ) al igual que ocurre con el momento lineal o angular en la física clásica.<sup>1</sup>

|                 |                |   |   |   |               |   |              |               |   |
|-----------------|----------------|---|---|---|---------------|---|--------------|---------------|---|
| <b>FERMIONS</b> | <b>mass</b>    | <b>UP</b><br>2.3 MeV/c <sup>2</sup><br>2/3<br>1/2 <b>u</b>                    | <b>CHARM</b><br>1.275 GeV/c <sup>2</sup><br>2/3<br>1/2 <b>c</b>                 | <b>TOP</b><br>173.07 GeV/c <sup>2</sup><br>2/3<br>1/2 <b>t</b>                  | <b>QUARKS</b> | <b>GLUON</b><br>0<br>0<br>1 <b>g</b>                          | <b>GAUGE</b> | <b>BOSONS</b> | <b>HIGGS BOSON</b><br>126 GeV/c <sup>2</sup><br>0<br>0 <b>H</b> |
|                 |                | <b>DOWN</b><br>4.8 MeV/c <sup>2</sup><br>-1/3<br>1/2 <b>d</b>                 | <b>STRANGE</b><br>95 MeV/c <sup>2</sup><br>-1/3<br>1/2 <b>s</b>                 | <b>BOTTOM</b><br>4.18 GeV/c <sup>2</sup><br>-1/3<br>1/2 <b>b</b>                |               |   |              |               |   |
|                 | <b>LEPTONS</b> | <b>ELECTRON</b><br>0.511 MeV/c <sup>2</sup><br>-1<br>1/2 <b>e</b>             | <b>MUON</b><br>105.7 MeV/c <sup>2</sup><br>-1<br>1/2 <b>μ</b>                   | <b>TAU</b><br>1.777 GeV/c <sup>2</sup><br>-1<br>1/2 <b>τ</b>                    |               | <b>Z BOSON</b><br>91.2 GeV/c <sup>2</sup><br>0<br>1 <b>Z</b>  |              |               |   |
|                 |                | <b>E. NEUTRINO</b><br><2.2 eV/c <sup>2</sup><br>0<br>1/2 <b>ν<sub>e</sub></b> | <b>M. NEUTRINO</b><br><0.17 MeV/c <sup>2</sup><br>0<br>1/2 <b>ν<sub>μ</sub></b> | <b>T. NEUTRINO</b><br><15.5 MeV/c <sup>2</sup><br>0<br>1/2 <b>ν<sub>τ</sub></b> |               | <b>W BOSON</b><br>80.4 GeV/c <sup>2</sup><br>±1<br>1 <b>W</b> |              |               |   |

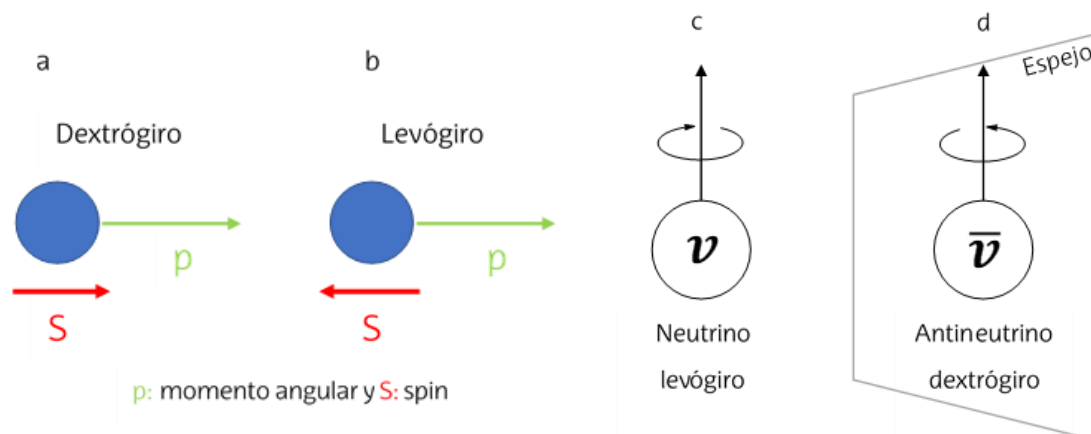
**Figura 1.** Clasificación de las partículas elementales según el modelo estándar.

Además, según el modelo SM las partículas poseen una propiedad llamada helicidad que está relacionada con la quiralidad física (estos dos conceptos son el mismo en partículas sin masa como el fotón) y que se define como la proyección del vector del spin en la dirección del momento angular. Cuando estos 2 vectores son paralelos se dice que la partícula es dextrógira y cuando son anti-paralelos levógira (véase la Figura 2).<sup>5</sup> Los antineutrinos son dextrógiros y los neutrinos levógiros, lo que los convierte en imágenes especulares entre sí, como se puede observar en la Figura 2. Sería el análogo en química a un par de enantiómeros, que son imágenes especulares y tienen la capacidad de desviar la luz polarizada en sentido contrario, pero en este caso haciendo referencia al sentido de rotación del spin.

La existencia de neutrinos fue propuesta por primera vez por Pauli en 1930 para explicar la conservación de momento y la energía en la SBD (*Single Beta Decay*), que posteriormente demostró y explicó Fermi asumiendo que su spin

<sup>5</sup>Nakamura, S. Beta-decay interaction. *Proc. U. N. Int. Conf. Peaceful Uses At. Energy, 2nd* **1958**, 30, 299-301.

debía ser  $\frac{1}{2}$ . En 1956 Reines y Cowan confirmaron por primera vez la existencia del antineutrino electrónico en un reactor nuclear.<sup>1</sup>



**Figura 2.** Tipos de helicidad de las partículas elementales y helicidad especular de los neutrinos y los antineutrinos. a) Dextrógiro: p y S paralelos. b) Levógiro: p y S antiparalelos. c) Helicidad del neutrino (levógiro). d) Helicidad del antineutrino (dextrógiro).

### 1.1.2. Naturaleza del neutrino: ¿fermión de Dirac o de Majorana?

En 1937, Majorana propuso que el neutrino y su antipartícula (el antineutrino electrónico) eran la misma entidad.<sup>6</sup> Dos décadas después, Wu *et al.* descubrieron que la paridad (L) no se conservaba en el SBD, lo que demuestra que la helicidad anteriormente mencionada tampoco se conserva en la interacción débil, algo inesperado. La naturaleza de los neutrinos ha causado gran controversia es por ello que hoy en día sigue habiendo un gran debate sobre si el neutrino y el antineutrino son la misma partícula (fermión de Majorana) o si no lo son (fermión de Dirac). Cabe recalcar que entre todas las partículas elementales solo los neutrinos cumplen el requisito para ser su propia antipartícula por poseer carga nula.<sup>1</sup>

Dirac unificó la mecánica cuántica y la relatividad especial mediante la que es conocida como la ecuación más bella de la física. En concreto, observó que el planteamiento de su ecuación era válido siempre y cuando los coeficientes alfa y beta que introdujo fueran matrices y no números, debido a la no-conmutabilidad. La aparición de matrices cuadradas de 4º orden mostraban la existencia de una variable adicional a las 3 coordenadas espaciales (x,y,z): el

<sup>6</sup>Majorana, E. Theory of the Symmetry of Electrons and Positrons. *Nuovo Cim.* **1937**, 14, 171–184.

tiempo. Matemáticamente, las partículas y antipartículas se representan mediante funciones de onda complejas, siendo una la compleja conjugada de la otra. Esta ecuación describe el comportamiento de los fermiones de Dirac, es decir, aquellas partículas elementales que son distintas a su antipartícula. Los fermiones de Majorana en cambio, se rigen por la ecuación de Majorana, donde las partículas pueden ser representadas por una función de onda real. El hecho de que puedan ser representadas mediante una función de onda real indica que la partícula es su propia antipartícula ya que el complejo conjugado de un número real (o ecuación en este caso) es el mismo que el suyo al no tener componente imaginario.<sup>7</sup>

El descubrimiento de la naturaleza del neutrino es crucial debido a la gran implicación que tendría en la física de partículas y en la cosmología. Un ejemplo ilustrativo es la bariogénesis.<sup>8</sup> En el comienzo del universo se produjo una asimetría entre bariones y anti-bariones creándose por ende una cantidad mucho mayor de materia ordinaria frente a antimateria. La bariogénesis pretende explicar los procesos físicos que produjeron este suceso.

### 1.1.3. Doble beta eliminación: descubrimiento y tipos

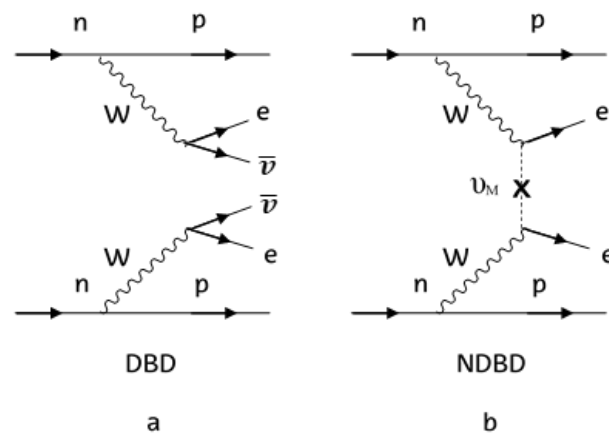
En 1935, Maria Goeppert-Mayer propuso la existencia de una desintegración de los núcleos llamada DBD (*Double Beta Decay*) donde 2 neutrones sufren simultáneamente una desintegración radiativa SBD transformándose en 2 protones aumentando así el número atómico en 2 unidades y liberando a su vez 2 electrones y 2 antineutrinos electrónicos. Este proceso ocurre cuando la SBD está prohibida por energía o por spin. Años más tarde, Racah propuso que si el neutrino era verdaderamente un fermión de Majorana entonces podría existir un caso especial de DBD llamado NDBD donde no se liberarían antineutrinos ya que uno actuaría como partícula y el otro como antipartícula, dándose así su aniquilación virtual como se observa en el diagrama

---

<sup>7</sup>Huang, V.; Jia, Y.; Yu, R. Near-the-origin divergence of Klein-Gordon wave functions for hydrogen-like atoms and operator product expansion. **2020**, [arXiv:1812.11957](https://arxiv.org/abs/1812.11957).

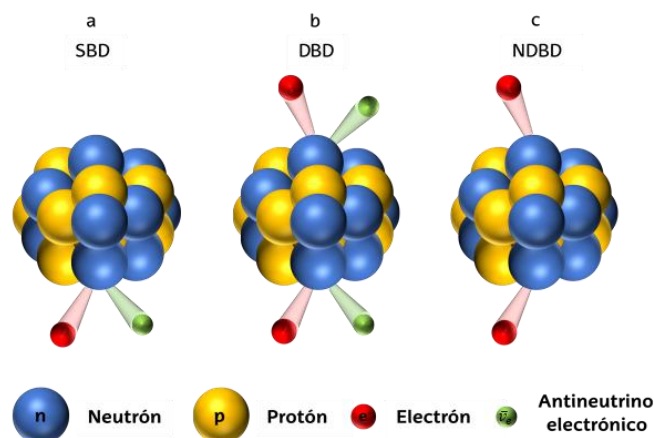
<sup>8</sup>Fukugita, M.; Vanagida, T. Baryogenesis Without Grand Unification. *Phys. Lett. B* **1986**, *174*, 45–47.

de Feynman (Figura 3). En la Figura 4 aparecen gráficamente representados los tres desintegramientos nucleares descritos: SBD, DBD y NDBD.



**Figura 3.** Diagrama de Feynman de las distintas doble desintegraciones beta. a) DBD.

b) NDBD.



**Figura 4.** Representación gráfica de los diferentes tipos de desintegración beta. a)

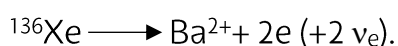
SBD. b) DBD. c) NDBD.

Furry, en 1939, fue el primero en investigar este proceso y en 1952, Primakoff dio paso a un procedimiento para poder diferenciar entre DBD (L se conserva) y NDBD (viola la ley de CP: *Charge Parity*). La NDBD es hoy en día de especial interés debido a que solo ocurriría si el neutrino tuviese masa y fuese su propia antipartícula.<sup>1</sup>

#### 1.1.4. Detección y experimentos de NDBD

La detección de la NDBD es muy complicada debido al gran tiempo de vida de la desintegración, que es superior a  $1 \times 10^{26}$  años (varias veces mayor en magnitud que la edad del universo:  $(13.7 \pm 0.2) \times 10^9$  años) debido a la

extremadamente pequeña masa de los neutrinos.<sup>9</sup> Esto complica la realización de experimentos para demostrar dicha propiedad del neutrino, puesto que al tener un tiempo de vida tan elevado, cualquier señal producida por la radiación cósmica de fondo proveniente del ambiente eclipsaría la señal del desintegramiento. Por lo tanto, es necesario encontrar un método de detección capaz de diferenciar de manera muy selectiva y específica la señal procedente de la NDBD. Los tiempos de vida más pequeños hasta la fecha han sido observados en los siguientes isótopos: <sup>136</sup>Xe, <sup>76</sup>Ge, <sup>128</sup>Te obteniendo el <sup>136</sup>Xe los mejores resultados hasta el momento. De este modo, la NDBD convertiría estos átomos en cationes divalentes de bario (Ba<sup>2+</sup>) según la siguiente reacción:



Una manera muy eficaz y selectiva para detectar la NDBD con la influencia mínima de la radiación ambiental, es utilizar una superficie preparada para detectar de manera específica los cationes de bario creados a partir del xenón. Hasta la fecha han sido varios los intentos de llevar a cabo estos experimentos. En 1991, Moe propuso el uso de un detector TPC (*Time Projection Capture*) de xenón con el que es posible reconstruir la trayectoria o interacción de las partículas liberadas en la NDBD mediante campos eléctricos y magnéticos.<sup>10</sup> Esta propuesta fue continuada con la colaboración nEXO en la cual se realiza un escáner en una superficie de xenón sólido en busca de bario con el uso de un láser.<sup>11</sup> La técnica original de Moe y la posterior empleada en la colaboración nEXO se basan en detectar la presencia de Ba<sup>+</sup> en un gas de muy baja densidad usando dos niveles de excitación atómica. En xenón líquido ocurre una recombinación de los distintos estados de oxidación de bario (desde 0 hasta 2+) creado por la NDBD pudiendo así medir las poblaciones de Ba<sup>0</sup> y Ba<sup>+</sup>.<sup>12</sup> En estado gaseoso esta recombinación es mínima y la especie Ba<sup>2+</sup> predomina

---

<sup>9</sup>Gando, A. *et al.* Search for Majorana Neutrinos Near the Inverted Mass Hierarchy Region with KamLAND-Zen. *Phys. Rev. Lett.* **2016**, *117*, 082503/1–082503/6.

<sup>10</sup>a) Moe, M. K. New approach to the detection of neutrinoless double beta decay. *Phys. Rev. C* **1991**, *44*, 931–934. b) Danilov, M. *et al.* Detection of very small neutrino masses in double beta decay using laser tagging. *Phys. Lett. B* **2000**, *480*, 12–18. c) Sinclair, D. *et al.* Prospects for Barium Tagging in Gaseous Xenon. *J. Phys. Conf. Ser.* **2011**, *309*, 012005.

<sup>11</sup>Chambers, C. *et al.* Imaging individual barium atoms in solid xenon for barium tagging in nEXO. *Nature* **2019**, *569*, 203–207.

<sup>12</sup>Albert, J. B. *et al.* Measurements of the ion fraction and mobility of alpha- and beta-decay products in liquid xenon using the exo-200 detector. *Phys. Rev. C* **2015**, *92*, 045504/1–045504/10.

frente a las demás.<sup>13</sup> En el año 2015, Nygren propuso equipar una superficie con moléculas fluorescentes capaces de actuar como indicadores ante la presencia de Ba<sup>2+</sup> que pudieran ser incorporadas en los detectores TPC en xenón de alta presión (HPXe: *High-Pressure Xenon*),<sup>14</sup> como las recientemente desarrolladas por la NEXT Colaboración.<sup>15</sup> Los detectores de NEXT minimizan la interferencia creada por la radiación del ambiente gracias a la alta resolución de energía y a la posibilidad de reconstruir la trayectoria de los electrones liberados en la NDBD que indica la posición del Ba<sup>2+</sup> de donde proceden.<sup>16</sup> De este modo, es posible transportar *in situ* el Ba<sup>2+</sup> al cátodo del TPC.<sup>17</sup> Para fijar su posición en el cátodo puede usarse RF (*Radio Frecuencias*).<sup>18</sup> Otra posibilidad es usar un sistema móvil donde se encuentre el sensor y que se detenga al interceptar el Ba<sup>2+</sup>. Este método de reconstrucción de los electrones predice la posición de llegada del Ba<sup>2+</sup> dentro de un radio de unos pocos centímetros y en una ratio temporal menor a 1 ms. El método de HPXe TPC para la detección requiere de indicadores diseñados para capturar de manera eficiente y selectiva los iones de Ba<sup>2+</sup> procedentes de la NDBD de los núcleos de Xe. Estos indicadores deberán presentar una diferencia en su estado libre y con Ba<sup>2+</sup>.

#### 1.1.5. Sensores químicos

Los sensores químicos se utilizan para muchos propósitos, como la detección de peligros ambientales, la detección de explosivos, la caracterización de producto y pruebas médicas. Sus propiedades electrónicas pueden cambiar significativamente cuando los gases y las biomoléculas se adsorben en su superficie. Estos cambios se pueden detectar empleando dispositivos de resistencia, transistor, condensador o mediante sistemas fluorescentes entre otros. En la última década, se ha prestado mucha atención a sistemas

---

<sup>13</sup>Bolotnikov, A.; Ramsey, B. The spectroscopic properties of high-pressure xenon. *Nucl. Instrum. and Methods Phys. Res. A* **1997**, *396*, 360-370.

<sup>14</sup>Nygren, D. R. Detecting the barium daughter in <sup>136</sup>Xe 0- $\nu$  $\beta\beta$  decay using single-molecule fluorescence imaging techniques. *J. Phys.: Conf. Ser.* **2015**, *650*, 012002/1-012002/5.

<sup>15</sup>Nygren, D. High-pressure xenon gas electroluminescent TPC for 0- $\nu$  $\beta\beta$  decay search. *Nucl. Instrum. Meth.* **2009**, *603*, 337-348.

<sup>16</sup>Ferrario, P. *et al.* Efficiency of the topological signature in the NEXT-White detector. **2019**, [arXiv:1905.13141](https://arxiv.org/abs/1905.13141).

<sup>17</sup>Bainglass, E. *et al.* Mobility and Clustering of Barium Ions and Dications in High Pressure Xenon Gas. *Phys. Rev. A* **2018**, *97*, 062509.

<sup>18</sup>Arai, F. *et al.* Investigation of the ion surfing transport method with a circular rf carpet. *Int. J. of Mass Spectrom.* **2014**, *362*, 56-58.

fluorescentes supramoleculares para la detección y cuantificación de diferentes analitos que pueden ser importantes para las ciencias químicas, físicas, biológicas y ambientales. Las variaciones en la intensidad de la fluorescencia de tales dispositivos pueden usarse para evidenciar y medir cuantitativamente las concentraciones de iones o moléculas con alta sensibilidad.<sup>19</sup>

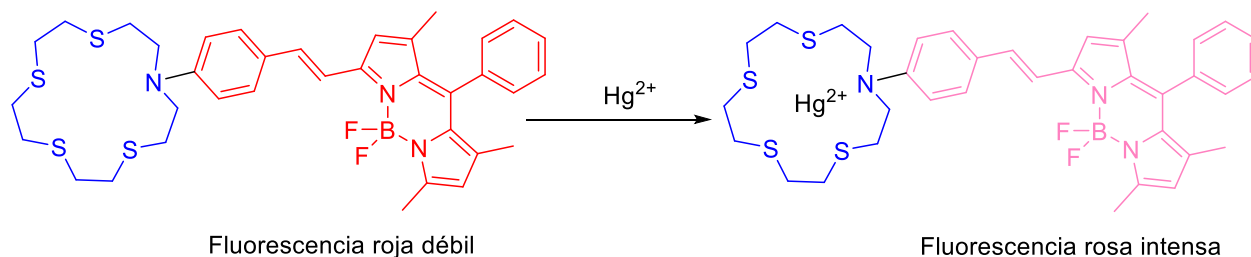
Estos sistemas se basan en la *molecular recognition* y la transducción de señales y están compuestos, por un lado, de un grupo receptor con la habilidad de unirse de manera selectiva y con gran fuerza al analito y por otro lado, por un fluoróforo que será el encargado de crear la señal analítica de fluorescencia. Últimamente, los éteres corona de distinto tipo y tamaño han sido estudiados como grupos receptores para capturar iones metálicos de manera selectiva. La cantidad de átomos determina el tamaño de la cavidad dentro del anillo del éter corona donde se coordinará el catión metálico y, por tanto, las variaciones en este parámetro afectan directamente a la selectividad. Del mismo modo, el empleo de diferentes heteroátomos tiene un impacto directo en la selectividad. Por ejemplo, la inclusión de átomos de S dota al anillo de una gran selectividad ante el  $\text{Ag}^+$  y el  $\text{Hg}^{2+}$ , mientras que los aza-éter coronas son selectivos frente a  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  y  $\text{Ba}^{2+}$ . El funcionamiento de estos sistemas suele basarse en el método PET (*Photoinduced Electron Transfer*) mediante el cual la molécula experimenta un cambio o anulación en la fluorescencia debido al efecto de coordinación con el catión metálico. Son muchos los trabajos realizados que aplican esta metodología, de los cuales se mencionarán algunos a continuación. Mu *et al.* describieron unas moléculas que en presencia de  $\text{Hg}^{2+}$  producen un *shift* en la longitud de onda de emisión cambiando de rojo a rosa (Figura 5). En el caso de Wang *et al.* describieron unas moléculas fluorescentes que al capturar de manera selectiva el  $\text{Cu}^{2+}$  anulan la fluorescencia (Figura 6). Por último, Unno *et al.* describieron la captura selectiva de  $\text{Ba}^{2+}$  donde la molécula inicialmente no posee fluorescencia y al producirse el complejo tipo *sandwich* la restricción de la conformación crea la señal (Figura 7). Cabe destacar que los sistemas con

---

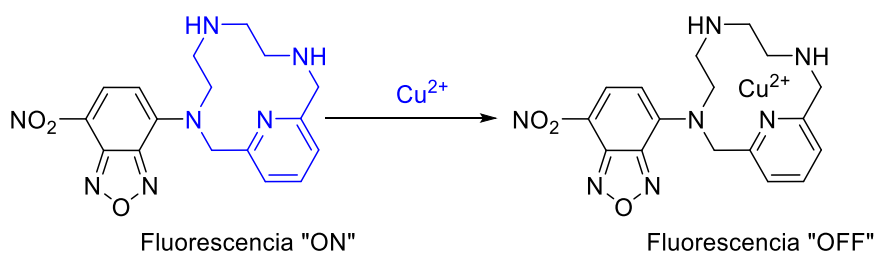
<sup>19</sup>a) Silva, A. P. *et al.* Signaling recognition events with fluorescent sensors and switches. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1515-1566. b) Rurack, K. Flipping the light switch "on" the design of sensor molecules that show cation-induced fluorescence enhancement with heavy and transition metal ions. *Spectrochem. Acta Part A* **2001**, 57, 2161-2195. c) Silva, A. P.; McCughan, B.; McKiney, B. O. F.; Querol, M. Newer optical-based molecular devices from older coordination chemistry. *Dalton Trans.* **2003**, 10, 1902-1913.



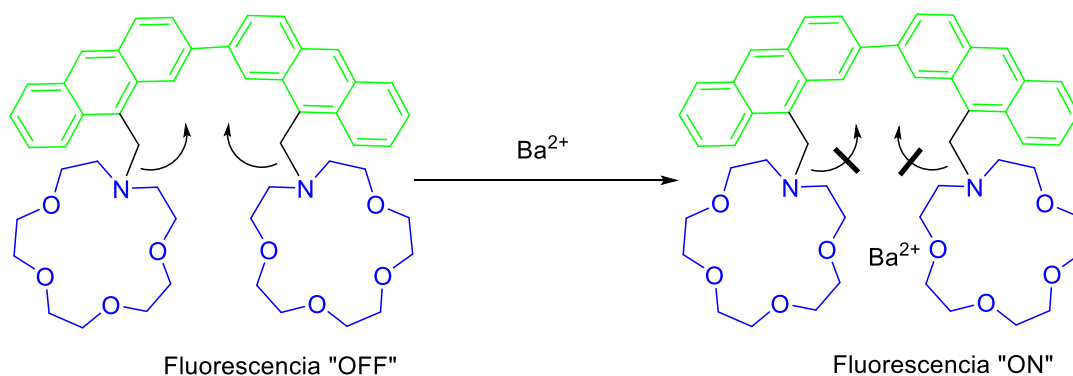
múltiples centros de coordinación como estos poseen mayor selectividad y una relación mayor S/N (*Signal /Noise*).<sup>20</sup>



**Figura 5.** Cambio de fluorescencia del color rojo al rosa en presencia de  $\text{Hg}^{2+}$ .



**Figura 6.** Anulación de la fluorescencia en presencia de  $\text{Cu}^{2+}$ .

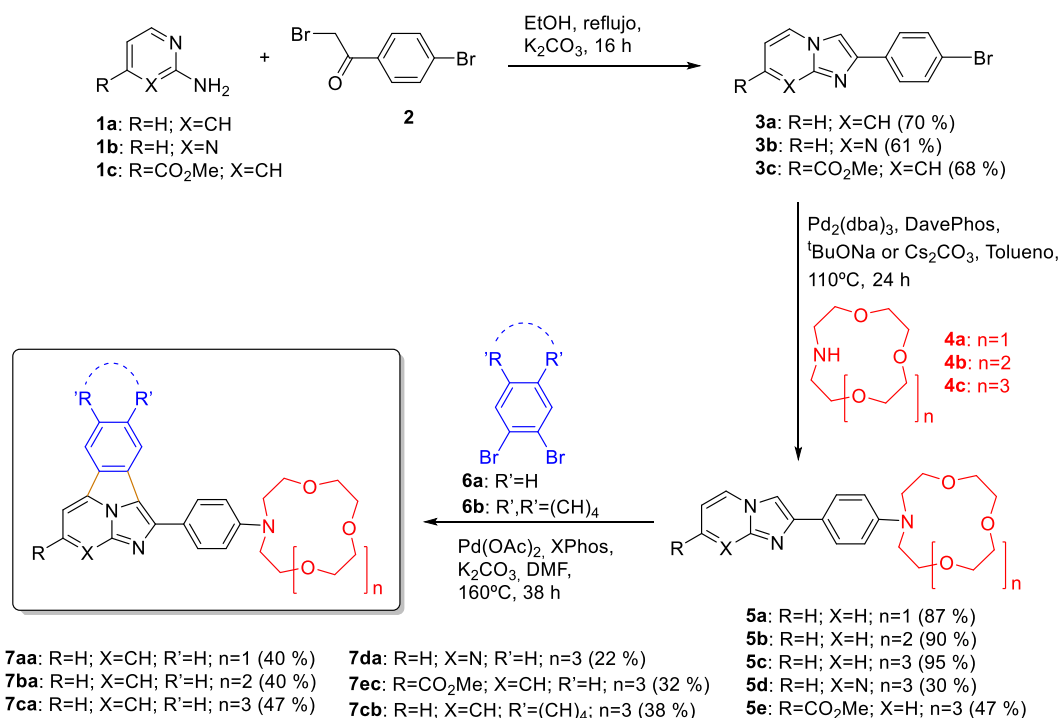


**Figura 7.** Creación de fluorescencia en presencia de  $\text{Ba}^{2+}$ .

Recientemente, el grupo del Prof. Cossío, ha descrito el uso de fluoróforos basados en sistemas N-heterocíclicos fusionados funcionalizados con diferentes éteres corona (Esquema 1), como una buena alternativa para la captura de  $\text{Ba}^{2+}$  tanto en disolución como en vacío.<sup>21</sup>

<sup>20</sup>a) Li, J.; Yim, D.; Jang, W. D.; Yoon, J. Recent progress in the design and applications of fluorescence probes containing crown ethers. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2437-2458. b) Gokel, G. W.; Leevy, W. M.; Weber, M. E. Crown Ethers: Sensors for Ions and Molecular Scaffolds for Materials and Biological Models. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2723-2750.

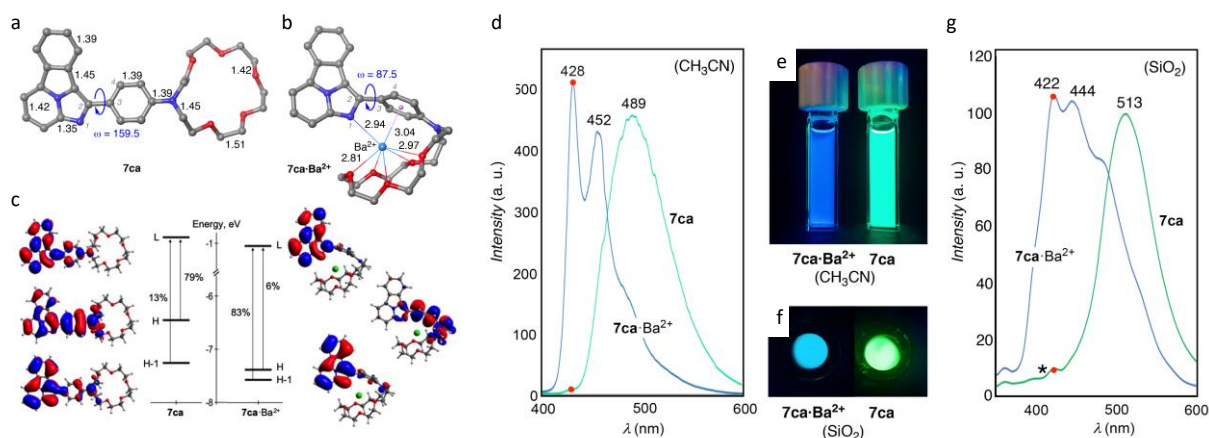
<sup>21</sup>Rivilla, I. *et al.* Fluorescent bicolour sensor for low-background neutrinoless double decay experiments. *Nature* **2020**. DOI: 10.1038/s41586-020-2431-5.



**Esquema 1.** Ruta sintética para la obtención de los compuestos 7aa-ca que actúan como sistemas para la captura de Ba<sup>2+</sup>. (Esquema tomado de la referencia 21. DOI: 10.1038/s41586-020-2431-5).

En este estudio, se ha demostrado que la molécula **7ca**, denominada como FBI, presenta fluorescencia de diferente color dentro del espectro visible en estado libre y con Ba<sup>2+</sup> dando lugar a un cambio de color, que se traduce en un shift en  $\lambda \approx 60$  nm en el espectro visible. En concreto, se produce un efecto hipsocrómico, desplazándose del verde (FBI-libre, 489 nm) al azul (FBI-Ba<sup>2+</sup>, 428 nm). Este fenómeno ha sido estudiado tanto teórica como experimentalmente pudiendo determinar que el cambio de color es debido a una desconexión del sistema orbitalario de la molécula FBI provocado por la coordinación de Ba<sup>2+</sup> al éter corona-6, como se ilustra en la Figura 8a-c. Cabe destacar el comportamiento de los átomos de nitrógeno situados tanto en el sistema heterocíclico como en el éter-corona. Como se puede observar en la Figura 8b, el átomo de nitrógeno que forma parte de la estructura del éter-corona apenas interviene en la estabilización del átomo de Ba<sup>2+</sup> dentro del sistema *sandwich* generado por el éter-corona y el anillo fenilo que actúa como sistema de unión entre el sistema poliheterocíclico y el sistema quelante. El cambio estructural que sufre la molécula, junto con la interacción del nitrógeno imidazólico, son los

responsables de la desconexión del sistema aromático conjugado que da lugar a las propiedades fluorescentes de este tipo de sistemas.



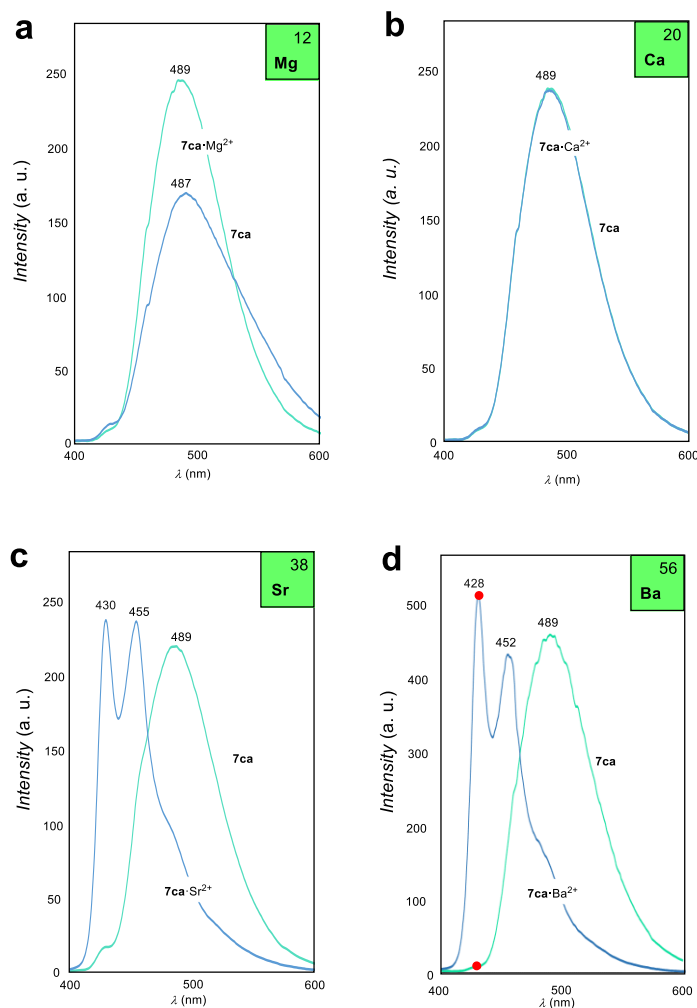
**Figura 8.** (a-c) Representación de los orbitales moleculares (H y L) de la molécula **7ca** o FBI, en estado libre y como FBI·Ba<sup>2+</sup> a nivel de teoría DFT en fase gaseosa. d) Espectro de emisión de FBI (verde) y FBI·Ba<sup>2+</sup> (azul).  $I_{exc} = 250$  nm. e) Imágenes de **7ca**·Ba<sup>2+</sup> ó FBI·Ba<sup>2+</sup> (azul) y **7ca** ó FBI (verde), en CH<sub>3</sub>CN, bajo una lámpara a 365 nm. f) Imágenes de **7ca**·Ba<sup>2+</sup> ó FBI·Ba<sup>2+</sup> (azul) y **7ca** ó FBI (verde), sobre sílice, bajo una lámpara a 365 nm. g) Espectro de emisión de FBI (verde) y FBI·Ba<sup>2+</sup> (azul).  $I_{exc} = 250$  nm, en sílice. (Figura tomada de la referencia 21).

Para la síntesis de la molécula final FBI se tuvieron en cuenta dos partes diferenciadas:

- Grupo receptor: un éter aza-18-corona-M (M = 4, 5, 6).
- Fluoróforo: un sistema N-heterocíclico aromático fusionado.

También se llevaron a cabo experimentos para demostrar la selectividad ante el Ba<sup>2+</sup> de FBI frente a Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup> y Sr<sup>2+</sup>. Para ello se emplearon disoluciones de dichos iones: Ca(OH)<sub>2</sub>, Mg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, Sr(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> y Ba(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> utilizando acetonitrilo como disolvente y se pusieron en contacto con cantidades equimolares de FBI. Los resultados (Figura 9) concluyeron que la FBI era selectiva frente al Ba<sup>2+</sup> y el Sr<sup>2+</sup>, debido principalmente al parecido radio atómico de ambos cationes (2.22 Å y 2.15 Å respectivamente). Es posible concluir que todos aquellos metales más pequeños no tendrían el tamaño adecuado para ser quelados por el sistema de éter-corona-6. Además, átomos como el Ra<sup>2+</sup>, de radio 2.2 Å deberían también coordinarse. Como se observa en la Figura 9, la longitud de onda de emisión no

varía al añadir  $Mg^{2+}$  o  $Ca^{2+}$ , indicando que no ha habido un cambio en la conformación de la molécula. En cambio, en el caso del  $Sr^{2+}$ , se observa un comportamiento parecido al del  $Ba^{2+}$ .



**Figura 9.** Interacción del compuesto FBI con metales divalentes. a) FBI (verde) y FBI· $Mg^{2+}$  (azul). b) FBI (verde) y FBI· $Ca^{2+}$  (azul). c) FBI (verde) y FBI· $Sr^{2+}$  (azul). d) FBI (verde) y FBI· $Ba^{2+}$  (azul).  $I_{exc.} = 250$  nm, en sílice.<sup>21</sup>

Del mismo modo, la molécula FBI, también ha sido soportada sobre sílice, entre otros posibles soportes, como alúmina, etc. para llevar a cabo una prueba de concepto para la detección en fase gas o vacío de  $Ba^{2+}$ . Estos pellets, fueron sometidos a la sublimación de  $Ba(ClO_4)_2$ , bajo vacío, observándose el mismo comportamiento bicolor que en disolución (Figura 8 f-g). Este hecho representa un gran avance en la fabricación final del detector NEXT, ya que la molécula que servirá como sensor no muestra dependencia con las condiciones ambientales o del entorno en el que se encuentre.

## 1.2. Química computacional

Entre las diferentes aplicaciones de la química computacional se encuentran el poder calcular las propiedades estructurales, energéticas y la reactividad de las moléculas. Esto hace que sea una herramienta muy útil y potente para poder explicar y predecir procesos químicos y por ello, se emplea a menudo para complementar el trabajo experimental. Aun así, hay que ser prudentes a la hora de interpretar los datos. Si los datos obtenidos de los cálculos teóricos difieren de los resultados experimentales siempre hay que dar prioridad a este último.<sup>22</sup>

Hay varios métodos para estudiar computacionalmente las moléculas que varían entre sí en función de su complejidad y, en consecuencia, en el coste económico y el tiempo de cálculo necesario:

Métodos de mecánica molecular (MM: *Molecular Mechanics*): estos métodos se basan en la interacción entre los átomos considerándolos como esferas de radio fijo que cumplen las leyes del oscilador armónico. Estos métodos son útiles en sistemas grandes para obtener información rápida (por ejemplo, el *Docking*) pero no permiten el estudio de los mecanismos de reacción.<sup>23</sup>

Métodos mecanicocuánticos (QM: *Quantum Mechanics*): este tipo de métodos permiten estudiar la ruptura y creación de enlaces y por ende, son empleados, entre otras aplicaciones, para el estudio de la reactividad química. Se basan en la resolución de la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo. Esta ecuación solo se puede resolver de manera exacta en sistemas de 1 electrón, por ello, es necesario utilizar aproximaciones (ej: Born-Oppenheimer) para sistemas de más de 1 electrón.<sup>24,25</sup> El cálculo de las propiedades moleculares puede realizarse mediante diferentes aproximaciones a la hora de resolver la ecuación de onda de Schrodinger: métodos *ab initio* (Hartree-Fock,

---

<sup>22</sup>Cramer, C. J. in *Essentials of Computational Chemistry: Theory and Models*, 2<sup>nd</sup> ed.; Willey Chichester, 2010.

<sup>23</sup>a) Lazaridis, T. Binding affinity and specificity from computational studies. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 1319-1332. b) Shoichet, B. K.; McGovern, S. L.; Wei, B. Q.; John, J. J. Lead discovery using molecular docking. *Curr. Org. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 439-446.

<sup>24</sup>Schrödinger, E. An undulatory theory of the mechanics of atoms and molecules. *Phys. Rev.* **1926**, *28*, 1049-1070.

<sup>25</sup>Born, M.; Oppenheimer, J. R. On the quantum theory of molecules. *Ann. Physik.* **1927**, *389*, 457-484.

bases atómicas, multiconfiguracionales), semiempíricos y DFT (funcional B3LYP...).<sup>26</sup>

Métodos híbridos (QM/MM: *Quantum Mechanics/Molecular Mechanics*): este método híbrido combina la rapidez de los métodos MM con la precisión de los QM.<sup>27</sup>

Métodos de dinámica molecular (MD: *Molecular Dynamics*): estos métodos describen el movimiento de los átomos mediante las ecuaciones de Newton. A diferencia de los métodos anteriores este método es dependiente del tiempo, consiguiendo así la evolución dinámica del sistema.<sup>28</sup>

---

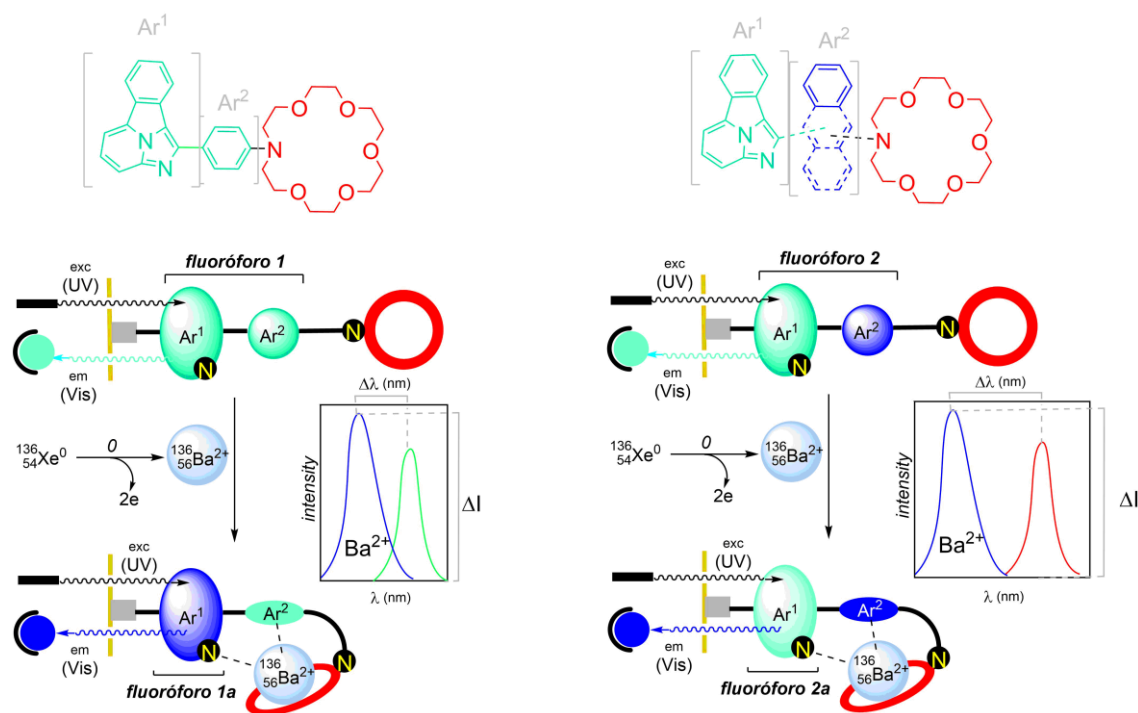
<sup>26</sup>a) Hartree, D. R. The wave mechanics of an atom with a non-Coulomb central-field. *Proc. Camb. Philos. Soc.* **1928**, 24, 89-110. b) Boys, S. F. A general method of calculation for the stationary states of any molecular system. *Proc. R. Lond.* **1950**, 200, 542-554.

<sup>27</sup>Warshel, A.; Levitt, M. Theoretical studies of enzymic reactions: Dielectric, electrostatic and steric stabilization of the carbonium ion in the reaction lysozyme. *J. Mol. Biol.* **1976**, 103, 227-249.

<sup>28</sup>McCammon, J. A.; Gelin, B. R.; Karplus, M. Dynamics of folded proteins. *Nature* **1977**, 267, 585-590.

## 2. OBJETIVOS

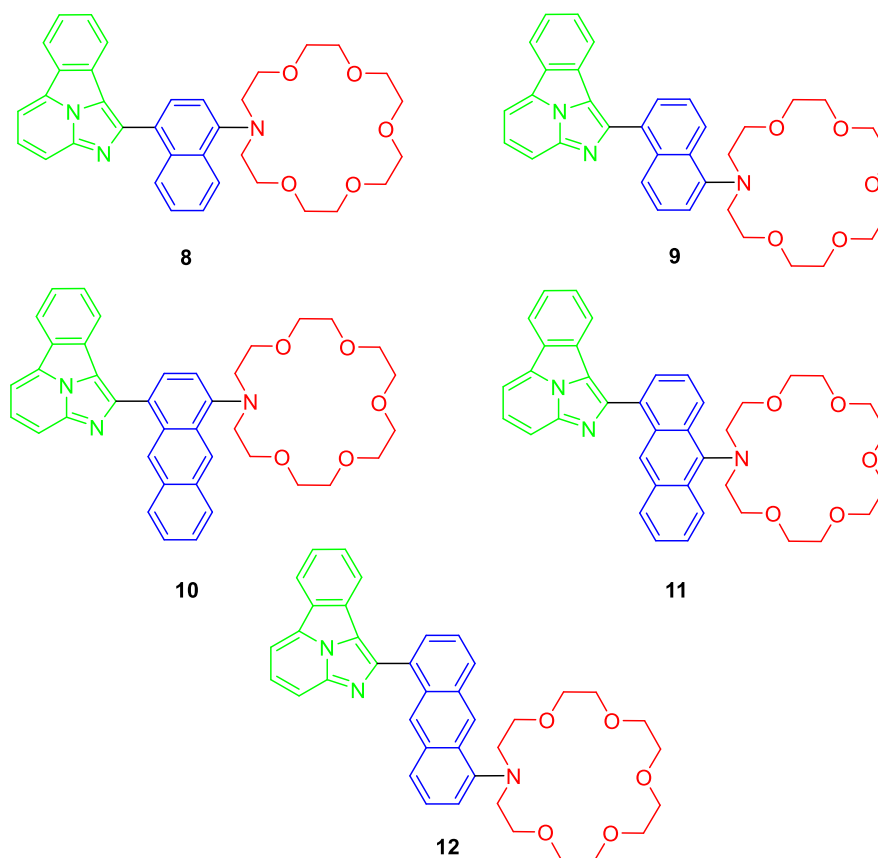
Los objetivos de este TFG pueden dividirse en dos grandes grupos. Por un lado, el objetivo científico de este TFG, consiste en diseñar, sintetizar y estudiar mediante cálculos DFT, nuevos derivados de la molécula anteriormente denominada como FBI, para poder ser testados como sensores en la detección de  $Ba^{2+}$ . Mediante la síntesis de esta nueva familia de derivados, se tratará de aumentar el efecto hipsocrómico descrito anteriormente, pasando de tener un sistema que emita en rojo cuando esté en estado libre a un sistema en azul cuando esté quelado con bario. Esto conllevaría un gran avance para la fabricación de sensores de la red NEXT@, ya que reduciría a prácticamente 0 el ruido de la molécula quelada con respecto a la no quelada (Figura 10).



**Figura 10.** Representación del funcionamiento bicolor de las moléculas. A la izquierda la molécula FBI (Figura tomada de la referencia 21) y a la derecha la nueva generación X de moléculas FBI.

Se detallan a continuación algunas de las posibles estructuras químicas en la Figura 11, siguiendo la ruta sintética descrita en el Esquema 1, que serán objeto de síntesis y estudios computacionales en este TFG. Como se puede observar en la Figura 10, las moléculas a sintetizar mantendrán en su estructura

el sistema de anillos heterocíclicos fusionados, Ar<sub>1</sub>, para obtener el color azul, así como el éter-aza-corona 6, el cual se ha mostrado como el más eficaz para la captura de Ba<sup>2+</sup>. De esta manera, la variación estructural se encontrará en el anillo Ar<sub>2</sub>, el cual estará compuesto por el sistema naftilo o antracilo sustituido en diferentes posiciones por el éter corona.



**Figura 11.** Nueva generación X de compuestos FBI.

Además, por otro lado, un objetivo intrínseco al TFG y de carácter más general es que el alumno aprenda a desenvolverse en un laboratorio de investigación y se impregne de los conocimientos necesarios para llevar a cabo una posible labor investigadora en un futuro próximo, aprendiendo a solventar los retos que plantea la investigación de manera individual y colectiva. Con el objetivo de que el alumno entre en contacto con las técnicas a usar en el laboratorio y complete su formación, el material de trabajo a utilizar es el típico de un laboratorio de investigación química, incluyendo desde material de vidrio, como probetas, Erlenmeyer, matraces, etc. hasta equipos más complejos como



RMN, IR, espectrofluorímetro, software de cálculo teórico a nivel DFT como Gaussian etc. Todo ello con las medidas de seguridad adecuadas.

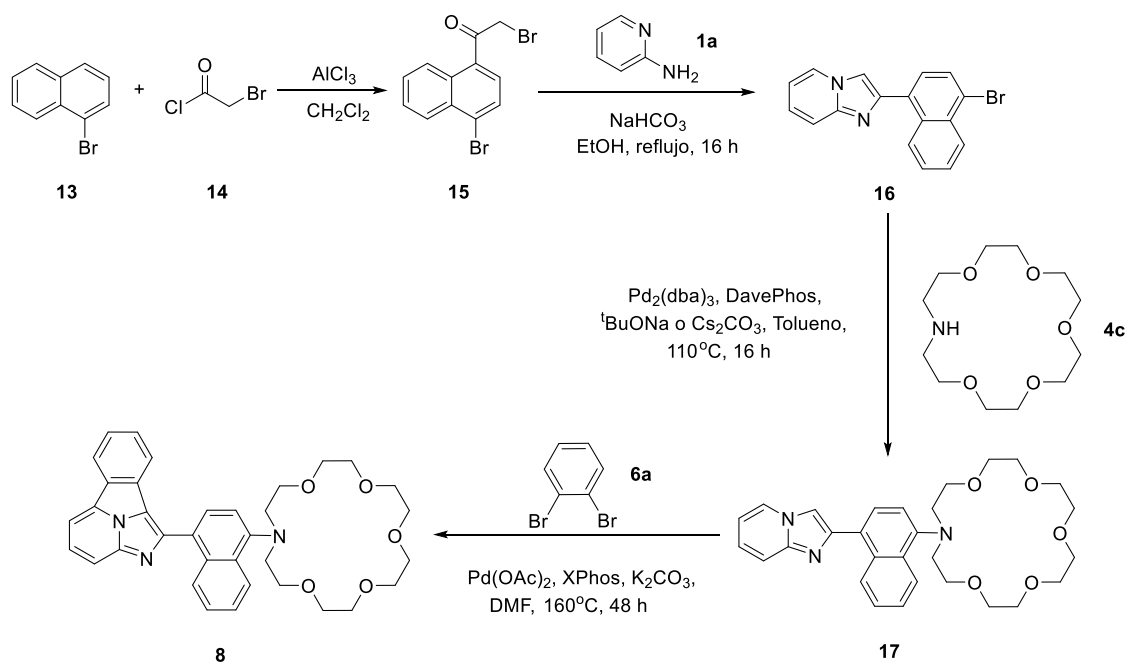
### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 3.1 Síntesis de la generación X de los compuestos FBI 1,4-disustituídos

La síntesis de la generación X de los compuestos FBI 1,4-disustituídos se llevó a cabo siguiendo la misma metodología previamente descrita en la literatura por Cossío *et al.*<sup>21</sup> mostrada en el Esquema 2 a partir del compuesto **15**. El compuesto **15** se obtuvo con un alto rendimiento (86%) mediante la reacción de acilación de Friedel-Crafts entre 1-bromonaftaleno y el cloruro de bromoacetilo.<sup>29</sup> Una vez obtenido el compuesto **15**, se efectuó la reacción de doble adición-eliminación con la 2-aminopiridina en reflujo de EtOH y en presencia de NaHCO<sub>3</sub>, obteniendo el compuesto **16** con buen rendimiento (70%). La reacción de acoplamiento entre el éter-corona y el derivado **16**, se llevó a cabo mediante el acoplamiento de Buchwald-Hartwig con un sistema catalítico de Pd (0) / Pd (II), el ligando DavePhos, <sup>t</sup>BuONa o Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como bases y tolueno como disolvente calentando a una temperatura de 110°C en atmósfera inerte. El último paso para obtener el producto final fue la cicloadición [8+2] entre el compuesto **17** y el 1,2-dibromobenceno también con un sistema catalítico de Pd (0) / Pd (II), XPhos como ligando para regenerar el catalizador y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base todo disuelto en DMF a una temperatura de 160°C en atmósfera inerte. En los dos últimos pasos no se pudo calcular el rendimiento debido a la pequeña cantidad obtenida.

---

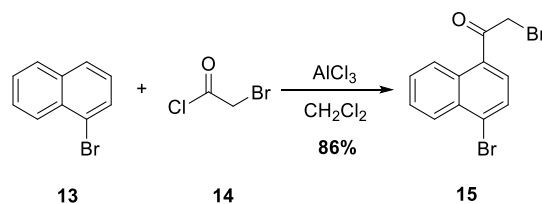
<sup>29</sup>Marriott, G.; Jovin, T.M.; Yan-Marriott, Y. Synthesis and Spectroscopic Characterization of 1-Bromo-(4-bromoacetyl)naphthalene. A Thiol-Reactive Phosphorescence Probe. *Anal. Chem.* **1994**, *66*, 1490-1494.



**Esquema 2.** Síntesis de la generación X de los compuestos FBI 1,4-disustituídos.

### 3.1.1. Obtención del precursor de la reacción de doble adición-eliminación

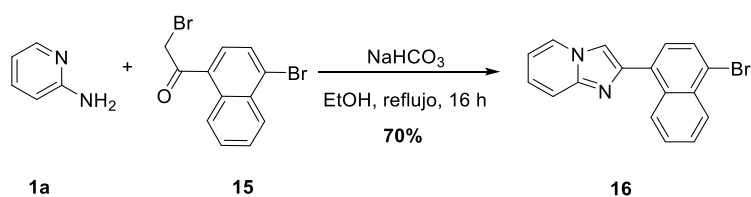
#### 3.1.1.1. Síntesis de 2-bromo-1-(4-bromonaphthalen-1-yl)ethan-1-one (15)



**Esquema 3.** Síntesis de 2-bromo-1-(4-bromonaphthalen-1-yl)ethan-1-one (**15**).

Para la preparación del compuesto **15** se llevó a cabo una pequeña modificación del procedimiento descrito previamente en bibliografía.<sup>29</sup> Esta modificación consistió en utilizar el derivado comercial cloruro de bromoacetilo sin purificación previa y preparar la reacción dentro de una caja seca. Este paso resultó ser crucial a la hora de obtener el derivado **15**, ya que en experimentos previos se consiguieron rendimientos muy bajos del mismo. Posteriormente, el compuesto **15** se recristalizó en ciclohexano, dando lugar a cristales incoloros con un rendimiento alto (86%).

### 3.1.2. Síntesis de 2-(4-bromonaphthalen-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridine (**16**)

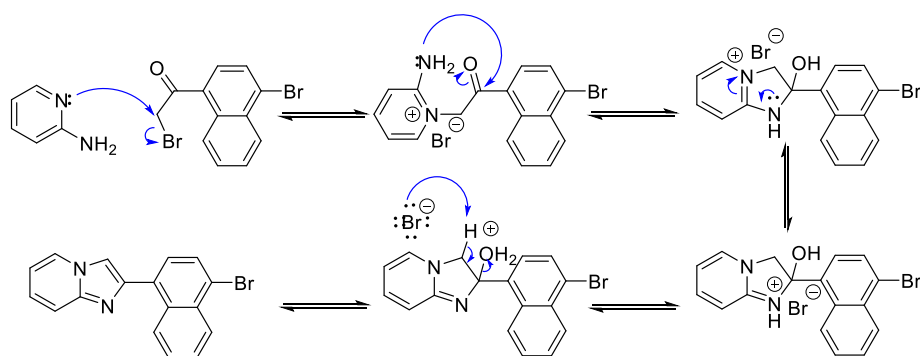


#### Esquema 4. Síntesis de 2-(4-bromonaphthalen-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridine (**16**).

Para la obtención de **16**, se preparó una disolución de 2-aminopiridina y el compuesto **15** sintetizado previamente en  $\text{EtOH}$ . A esta mezcla de reacción se le adicionó la cantidad correspondiente de  $\text{NaHCO}_3$  y se calentó a  $80^\circ\text{C}$  durante 16 h. Transcurrido este tiempo, se concentró el disolvente y se filtró. El sólido resultante fue lavado 3 x 10 mL de  $\text{NaHCO}_3$  (sat.), obteniendo un rendimiento del 70%. El producto mostró una tonalidad azul de fluorescencia al ser irradiado con luz de 365 nm de longitud de onda.

A la hora de escalar la síntesis del compuesto fue necesario modificar el tratamiento a realizar. Para prepararlo en grandes cantidades se concentró la disolución del crudo mediante vacío en el rotavapor para maximizar la precipitación del producto y se filtró en una placa de sílice. Para eliminar el exceso de  $\text{HBr}$  formado en la reacción se lavó con pequeñas cantidades (el producto es levemente soluble) de  $\text{CHCl}_3$  frío y se secó el sólido resultante para obtener un sólido de color marrón claro. Por el contrario, para el tratamiento de la mezcla de reacción con una cantidad de reactivos pequeña, se procedió a eliminar completamente el disolvente mediante vacío en el rotavapor, se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  o en  $\text{EtOAc}$  y se lavó 2 veces con  $\text{NaHCO}_3$  (sat.) y una vez con  $\text{H}_2\text{O}$  destilada para eliminar el  $\text{HBr}$ . Durante los procesos de lavado se observó la creación de una emulsión y se añadió  $\text{NaCl}$  (sat.) para aumentar la carga iónica y desestabilizar la emulsión. Después del lavado, se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se eliminó el disolvente mediante vacío en el rotavapor. La pureza del producto fue determinada por RMN. De esta manera, en el espectro de RMN, se observaron en ocasiones resonancias correspondientes a la presencia de material de partida, y en concreto, un exceso de 2-aminopiridina. Para purificar el compuesto se llevaron a cabo lavados con  $\text{HCl}$  (1N).

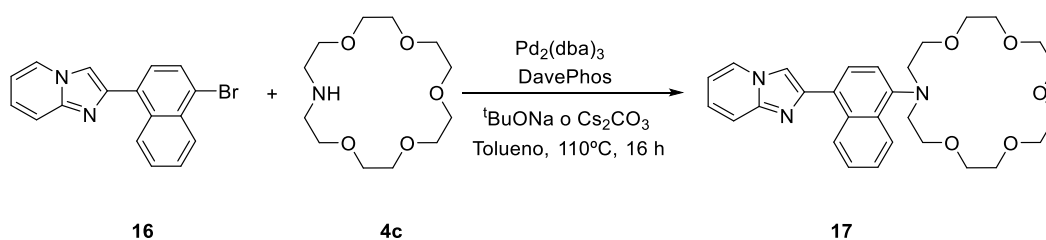
La reacción fue seguida por  $^1\text{H}$ -RMN, pudiendo determinar el tiempo final de la reacción por la desaparición de la señal correspondiente al grupo metileno ( $\text{CH}_2$ ) del compuesto **15**, y por la aparición de un singlete característico del anillo de imidazol. Experimentos de RMN realizados anteriormente por nuestro grupo de investigación ayudaron a determinar el mecanismo de reacción. Como se detalla en el Esquema 5, en primer lugar, ocurre una sustitución nucleofílica de tipo  $\text{S}_{\text{N}}2$  por parte del átomo de nitrógeno de la piridina (algo inusual ya que se esperaría un mejor ataque por parte de la amina primaria) seguida de una condensación entre la amina primaria y el carbonilo para dar una imina. Por último, se da la aromatización del compuesto.



**Esquema 5.** Mecanismo de reacción de la doble adición-eliminación.

Durante el proceso de purificación de **16** pareció observarse en RMN de  $^1\text{H}$  la aparición de otro compuesto. En un primer momento, se atribuyó este cambio a la existencia de atropisómeros, pero esta opción fue descartada ya que los posibles diferentes productos fueron purificados mediante cromatografía en sílice. Finalmente, pudimos determinar que ambos compuestos eran el mismo, y que la aparición de diferente juego de señales, fue debido a la concentración de la muestra en el tubo de RMN.

### 3.1.3. Síntesis de 16-(4-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)naphthalen-1-yl)-1,4,7,10,13-pentaoxa-16-azacyclooctadecane (17)

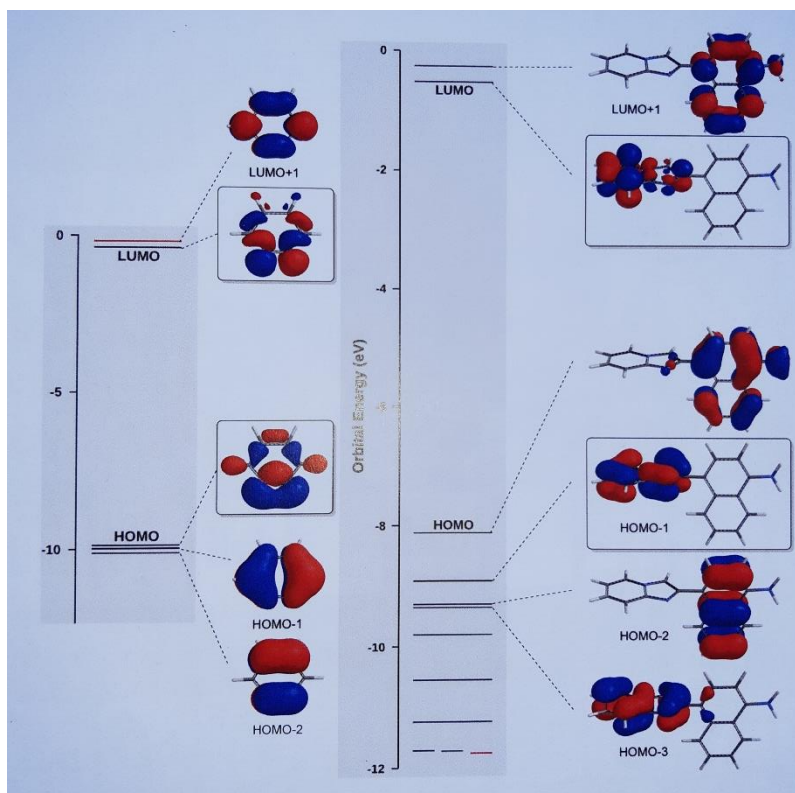


**Esquema 6.** Síntesis de 16-(4-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)naphthalen-1-yl)-1,4,7,10,13-pentaoxa-16-azacyclooctadecane (**17**).

El acoplamiento C-N denominado Buchwald-Hartwig se llevó a cabo bajo atmosfera inerte. La reacción se siguió por RMN de  $^1\text{H}$ . A pesar de observar en el espectro una alta conversión, la purificación del compuesto **17** dio una pequeña cantidad de producto deseado, dando lugar a un bajo rendimiento (<5%). Con el objetivo de aumentar el rendimiento de la reacción, se llevaron a cabo diferentes estrategias:

-Se cambió la base ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) y el catalizador ( $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ), pero el rendimiento fue el mismo.

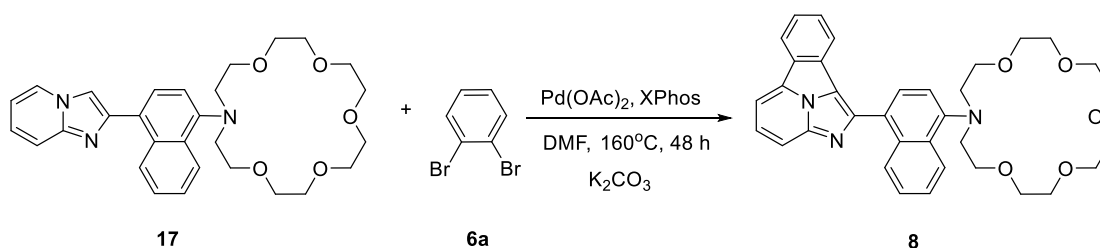
-Se intentó cambiar la estrategia sintética, efectuando la reacción de cicloadición [8+2] térmica (no catalítica) con microondas antes del acoplamiento C-N. Al resultar el intento fallido se llevó a cabo un estudio de orbitales moleculares para obtener información sobre la densidad electrónica del sistema aromático. Como puede observarse en la Figura 12, la densidad electrónica del orbital HOMO (que debe tomar parte en la reacción pericíclica) se encuentra en la parte  $\text{Ar}_2$ , dificultando la obtención del producto deseado. Siguiendo las reglas de Woodward-Hoffman si la reacción térmica está prohibida por la simetría orbital, la reacción debería funcionar de manera fotoquímica. Por motivos de tiempo y de dificultad a la hora de encontrar el catalizador y las condiciones de reacción adecuadas no se llevó a cabo.



**Figura 12.** Diagrama de orbitales moleculares del compuesto **16**.

-Se intentó sintetizar el mismo producto con un átomo de I en vez de Br, ya que el I es mejor grupo saliente. Por razones de la pandemia mundial provocada por el COVID19 no pudo efectuarse esta prueba. El producto mostró fluorescencia de color azul celeste al irradiarlo con luz de 365 nm de longitud de onda.

### 3.1.4. Síntesis de 16-(4-(benzo[a]imidazo[5,1,2-cd]indolizin-1-yl)naphthalen-1-yl)-1,4,7,10,13-pentaoxa-16-azacyclooctadecane (**8**)



**Esquema 7.** Síntesis de 16-(4-(benzo[a]imidazo[5,1,2-cd]indolizin-1-yl)naphthalen-1-yl)-1,4,7,10,13-pentaoxa-16-azacyclooctadecane (**8**).

El último paso para obtener el producto final se llevó a cabo mediante un sistema catalítico de Pd (0) / Pd (II) bajo atmósfera inerte. La reacción se siguió por RMN, parándola a las 48 h.

Al ser el producto final se requiere la máxima pureza posible para poder hacer las medidas de fluorescencia. Se intentó purificar mediante columna cromatográfica tanto en sílice como en alúmina, pero no se obtuvo el compuesto deseado con un rendimiento apreciable, <5%.

### 3.2. Síntesis de la generación X de los compuestos FBI 1,5-disustituídos

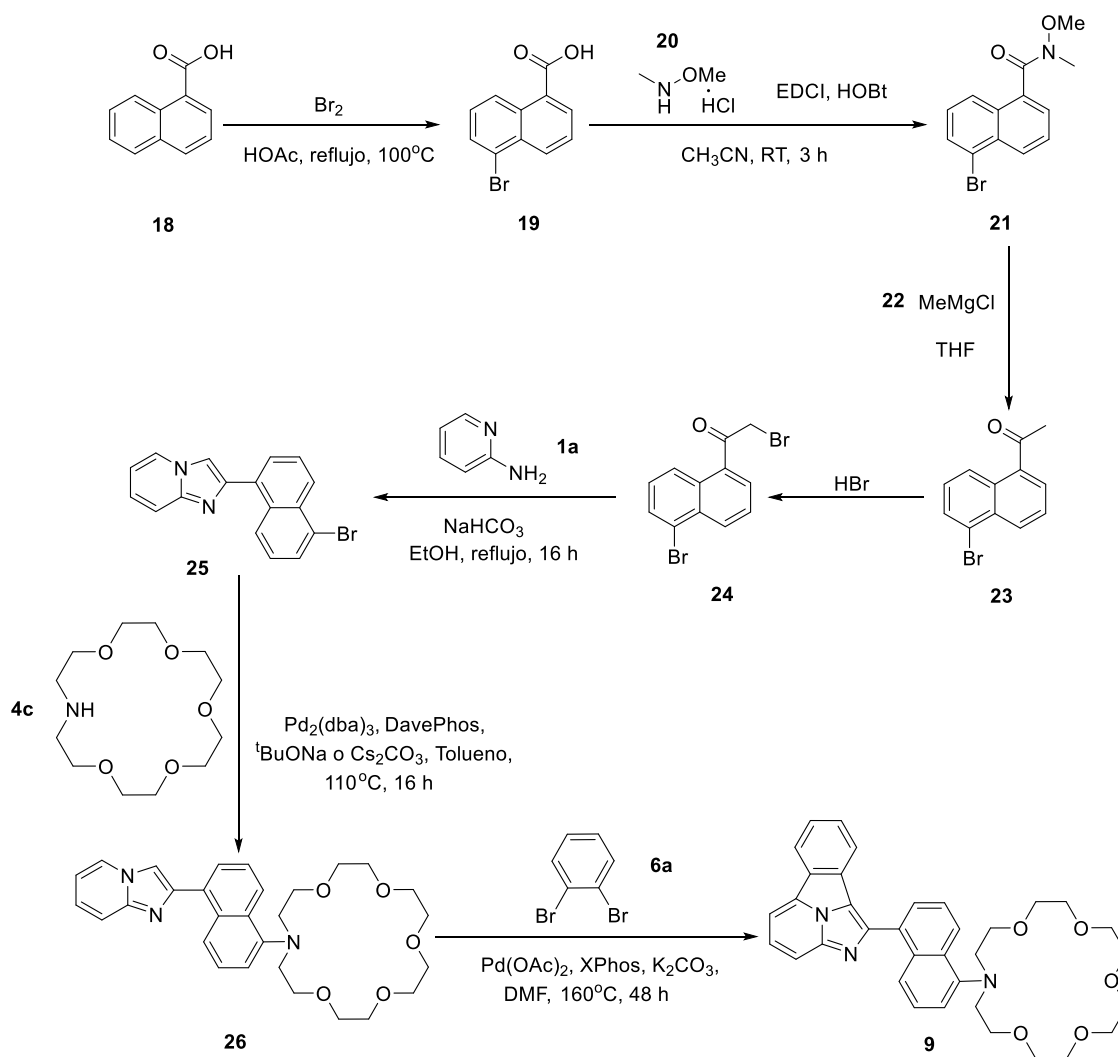
La síntesis de los compuestos FBI 1,5-disustituídos se llevó a cabo siguiendo la misma metodología previamente descrita en literatura por Cossío *et al.*<sup>21</sup> mostrada en el Esquema 9 a partir de **24**. El compuesto **24** se obtuvo con el procedimiento descrito en la bibliografía a partir de **18**.<sup>30</sup> Para obtener el compuesto **24** se trató el compuesto **18** con Br<sub>2</sub>(l) para bromar la posición número 5 del anillo de naftaleno mediante el procedimiento descrito en la bibliografía, obteniendo **19**.<sup>31</sup> Después, mediante la síntesis de cetonas de Weinreb se obtuvo el compuesto **23** tras la adición del magnesiano (**22**) a la amida de Weinreb (compuesto **21**) que fue obtenida mediante el acoplamiento peptídico con la carbodiimida EDCI y HOBt. Por último, se bromó la posición alfa del carbonilo. Es importante realizar la reacción en medio ácido para evitar polibromaciones, puesto que la inclusión de un átomo electronegativo como el Br aumenta la acidez de esta posición, acelerando la reacción.

---

<sup>30</sup>Zhong, M.; Li, L. Inhibitors of HCV NS5A. WO 149856, 2011.

<sup>31</sup>Short, W. F.; Wang, H. Synthesis in the phenanthrene series. XI. 1-Methyl-8-isopropylphenanthrene. *J. Chem. Soc.* **1950**, 991-994.

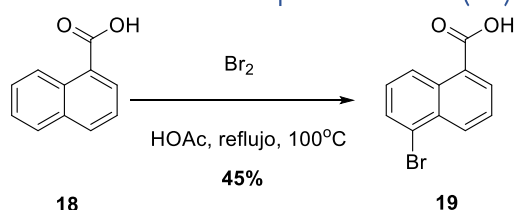




**Esquema 8.** Síntesis de la generación X de los compuestos FBI 1,5-disustituídos.

### 3.2.1. Obtención del precursor de la reacción de doble adición-eliminación

#### 3.2.1.1. Síntesis de 5-bromo-1-naphthoic acid (19)

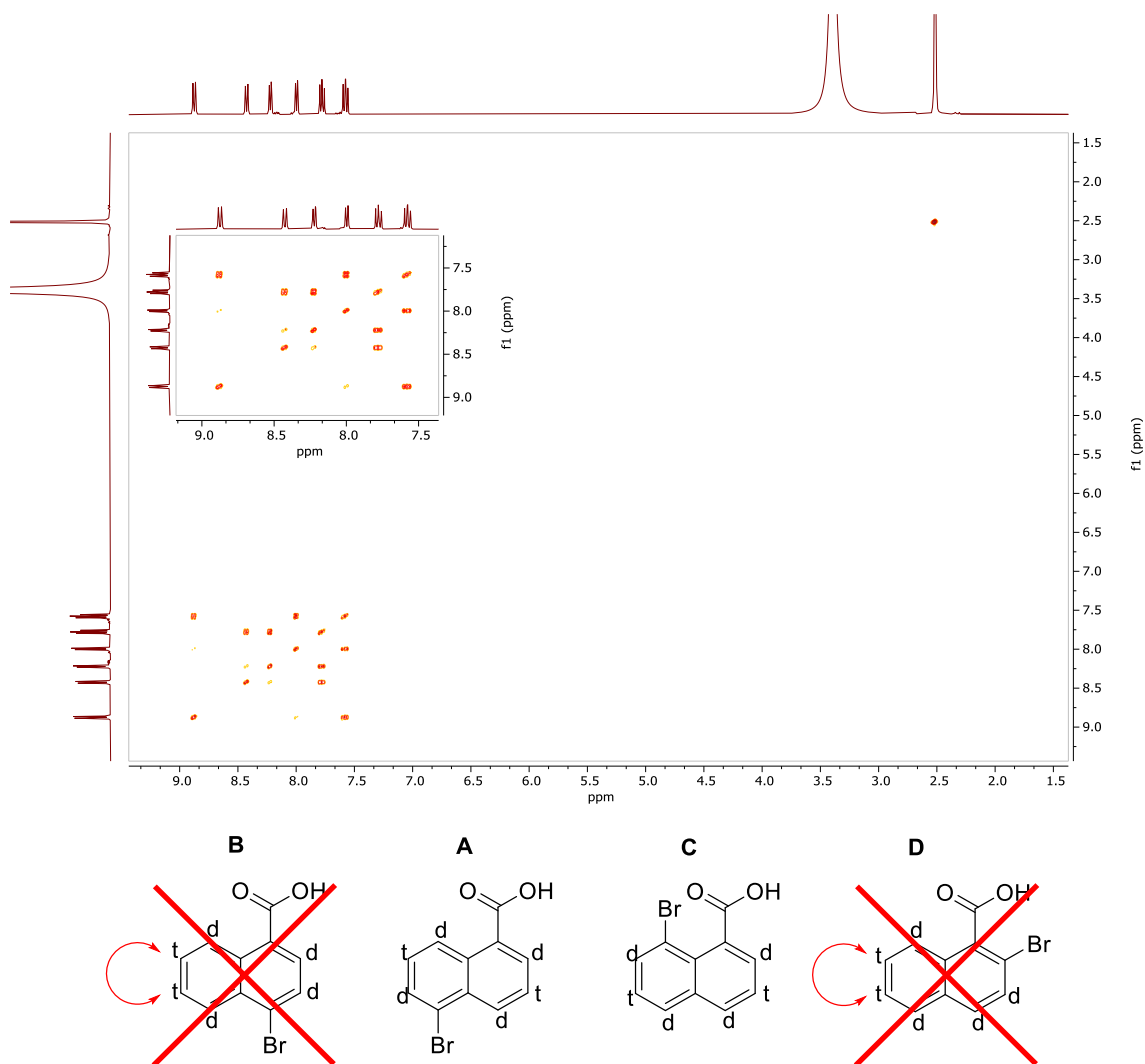


**Esquema 9.** Síntesis de 5-bromo-1-naphthoic acid (19).

Para la preparación del compuesto **19** se preparó una disolución de **18** en HOAc y se puso en un sistema de reflujo para que la reacción tuviera lugar al añadir el bromo líquido gota a gota. La reacción se siguió mediante TLC (*Thin-Layer Chromatography*) y RMN y el compuesto se obtuvo en forma de un sólido blanco con un rendimiento moderado (45%).



Si la posición bromada es la 5 como en el producto que se desea obtener, cada triplete debe correlacionar con 2 dobletes (además de consigo mismo) y cada doblete únicamente con un triplete. Esto se observa en el experimento bidimensional *g*-COSY. Por tanto, se pueden descartar las estructuras **B** y **D**, ya que el espectro no muestra la correlación triplete con triplete marcada en rojo que aparecen en rojo en la Figura 14.



**Figura 14.** Estructuras posibles de la reacción de bromación del compuesto **19**.

Mediante el espectro unidimensional de  $^{13}\text{C}$ -RMN pudimos determinar la señal correspondiente al enlace C-Br aromático a 122.7 ppm. Esta resonancia, nos permitió elucidar definitivamente cual es la estructura del compuesto sintetizado (Figura 15).

El grupo C=O es un grupo electroatrayente que resta densidad electrónica al anillo haciéndolo menos nucleófilo, por lo que es de esperar que el anillo

bromado sea el que no tiene este grupo. De las 4 posiciones posibles, las más activas son las que están en las posiciones orto o para con respecto al anillo desactivado que tienen un efecto electrónico parecido a los grupos alquilo, pero el producto 1,8-disustituído presenta un mayor impedimento estérico por la proximidad de los 2 grupos.

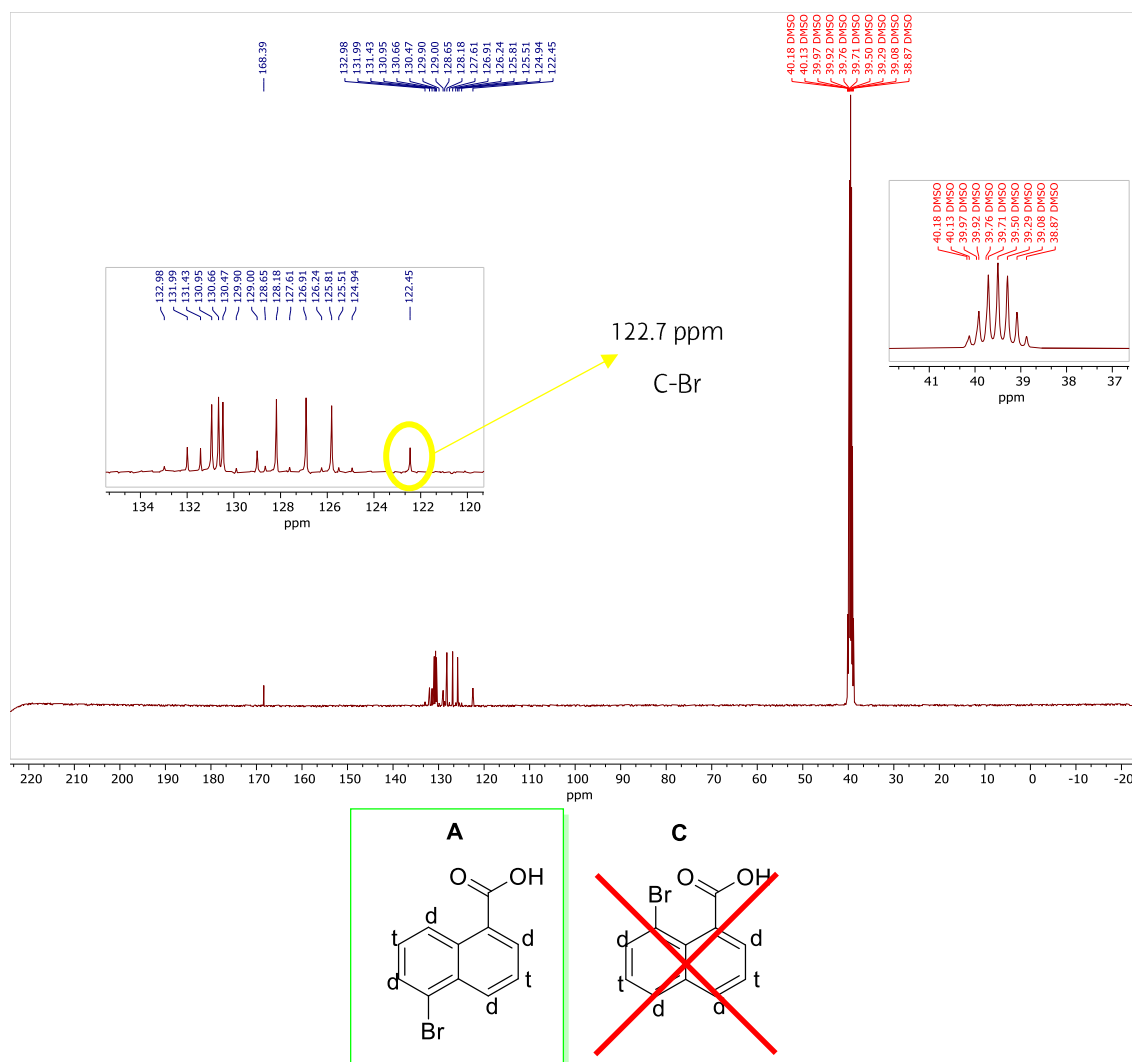
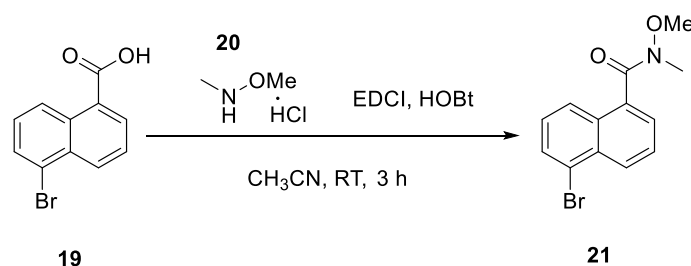


Figura 15. Estructuras posibles de la reacción de bromación del compuesto 19.

### 3.2.1.2. Síntesis de 5-bromo-N-methoxy-N-methyl-1-naphthamide (21)



Esquema 10. Síntesis de 5-bromo-N-methoxy-N-methyl-1-naphthamide (21).

Se disolvió **19** en acetonitrilo y se le añadieron los demás reactivos. La reacción se siguió por TLC, y se pudo observar la desaparición del producto de partida. Se purificó por columna cromatográfica para eliminar el subproducto de urea, que puede interferir en pasos posteriores. Se obtuvo un aceite de color amarillo y el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN mostró un cambio notorio en las señales aromáticas, en cambio no se observaron las señales correspondientes a protones del grupo  $\text{CH}_3$ . Tras analizar el espectro de RMN, se pudo determinar que la reacción no tuvo lugar.

### 3.3. Cálculos computacionales

Los cálculos mecánico-cuánticos presentados en este trabajo se realizaron empleando el programa Gaussian 09<sup>32</sup> con el funcional híbrido B3LYP<sup>33,34</sup> de la teoría de la densidad funcional (DFT) teniendo en cuenta el efecto de la dispersión D3 de Grimme<sup>35</sup> con el factor de amortiguación de Becke-Johnson.<sup>36</sup> La optimización y el cálculo de frecuencias de las geometrías de este trabajo se desarrollaron empleando la base *Split valence*6-311++G(d,p)<sup>37</sup> para C, H, N y O. Para el  $\text{Ba}^{2+}$  se usó el pseudopotencial denominado como LANL (*Los Alamos National Laboratory*) para describir de manera correcta la gran cantidad de electrones que poseen estos elementos pesados. También se trató el efecto del disolvente empleando el método de polarización continua (*Polarizable Continuum Model*, PCM).<sup>38</sup> En las medidas experimentales del artículo descrito en la bibliografía, se empleó el acetonitrilo como disolvente, por ello, la optimización de las estructuras se realizó con el mismo disolvente. Finalmente, se crearon las figuras de las estructuras optimizadas con la ayuda de la interfaz

---

<sup>32</sup>Gaussian 09, Revision A. 02, Frisch, M. J. *et al.* Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.

<sup>33</sup>Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B Condens. Matter* **1988**, *37*, 785-789.

<sup>34</sup>Becke, A. D. A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372-1377.

<sup>35</sup>Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. Evaluation of non-covalent interaction models in molecular crystals using terahertz spectroscopy. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104-154119.

<sup>36</sup>a) Johnson, E. R.; Becke, A. D. A post-Hartree-Fock model of intermolecular interactions: inclusions of higher order corrections. *J. Chem. Phys.* **2006**, *124*, 174104. b) Grimme, S.; Ehrlich, S.; Goerigk, L. Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory. *J. Comput. Chem.* **2011**, *32*, 1456-1465.

<sup>37</sup>Francl, M. M. *et al.* Self-consistent molecular orbital methods. XXIII. A polarization-type basis set for second-row elements. *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 3654-3665.

<sup>38</sup>Cammi, R.; Mennucci, B.; Tomasi, J. Fast evaluation of geometries and properties of excited molecules in solution: a Tamm-Dancoff model with application to 4-dimethylaminobenzonitrile. *J. Chem. Phys. A* **2000**, *104*, 5631-5637.

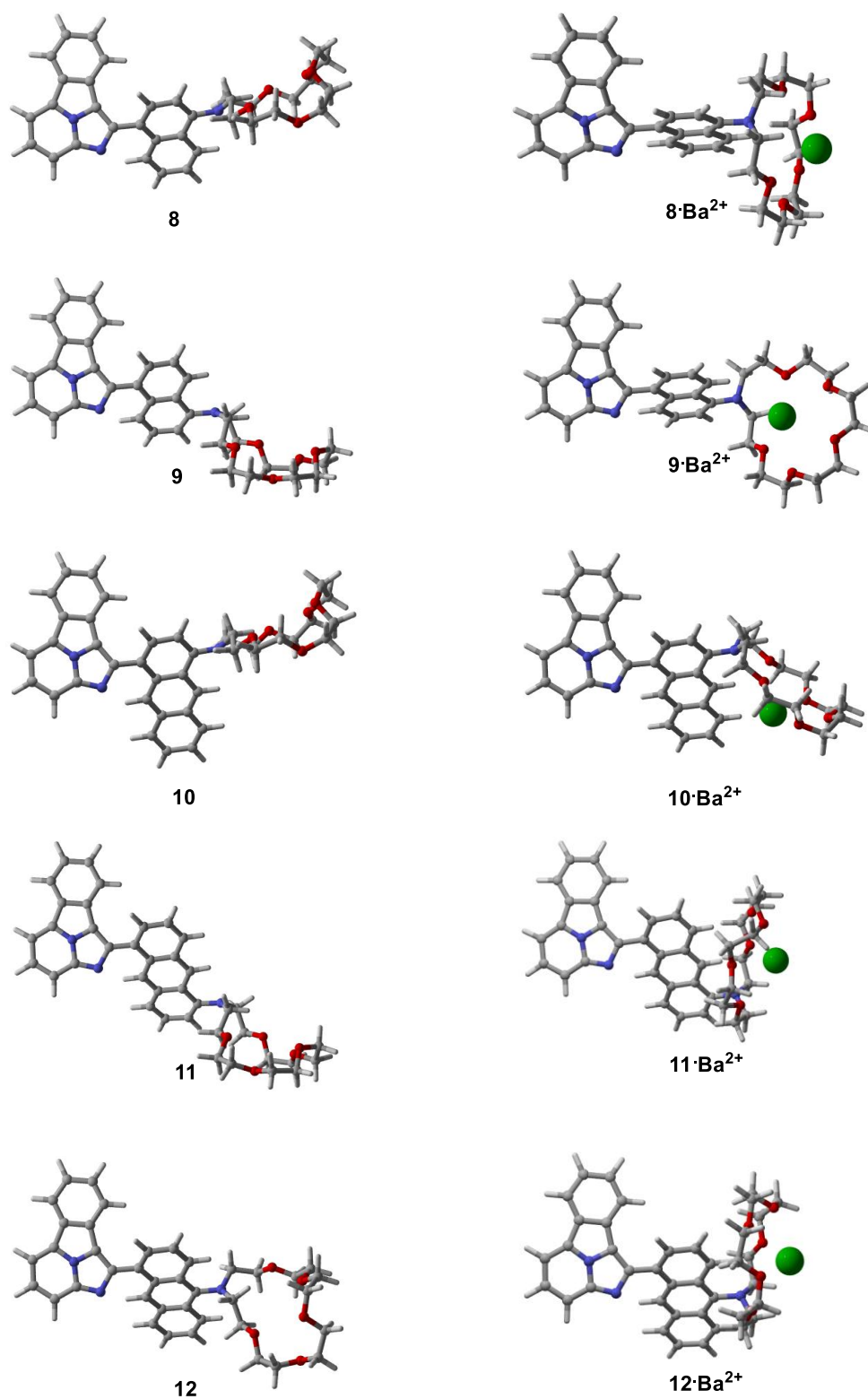
GaussView 6<sup>39</sup> y las imágenes presentadas en esta memoria se crearon con el programa CYLview 2.0.<sup>40</sup>

El trabajo computacional se inició realizando una primera optimización de la geometría de los compuestos **8**, **9**, **10**, **11** y **12** en estado gaseoso. Una vez fueron obtenidas estas estructuras, se les introdujo el Ba<sup>2+</sup> y se procedió con la optimización, obteniendo así las estructuras **8·Ba<sup>2+</sup>**, **9·Ba<sup>2+</sup>**, **10·Ba<sup>2+</sup>**, **11·Ba<sup>2+</sup>** y **12·Ba<sup>2+</sup>**. El siguiente paso consistió en optimizar los compuestos con y sin Ba<sup>2+</sup> en disolución. A continuación, se muestran dichas geometrías optimizadas en disolución en la Figura 16:

---

<sup>39</sup>GaussView, Version 6, Roy Dennington, Todd A. Keith, and John M. Millam, Semichem Inc., Shawnee Mission, Ks, 2016.

<sup>40</sup>Legault, C. <https://www.cylview.org/> (accedido el 28 de junio de 2020).



**Figura 16.** Geometrías optimizadas de las estructuras **8**, **9**, **10**, **11**, **12** (en estado libre) y **8·Ba<sup>2+</sup>**, **9·Ba<sup>2+</sup>**, **10·Ba<sup>2+</sup>**, **11·Ba<sup>2+</sup>**, **12·Ba<sup>2+</sup>** (con Ba<sup>2+</sup>) con el nivel de teoría B3LYP-D3/6-31+G\*\* empleando acetonitrilo como disolvente.

Tal y como se muestra en la Figura 16, se observa un cambio notorio de la conformación en todas las estructuras al pasar del estado libre al coordinado con  $Ba^{2+}$ . Este cambio es sobre todo visible en la parte del aza-éter corona. La molécula FBI original en su estado libre presenta una completa planaridad entre las partes  $Ar_1$  y  $Ar_2$ . Esto se traduce en un mayor solapamiento de los orbitales  $\pi$  y, por ende, en una mayor conjugación del sistema. Una vez coordinado con el  $Ba^{2+}$  la molécula cambia drásticamente su conformación rompiendo la planaridad de las partes  $Ar_1$  y  $Ar_2$ , disminuyendo así el solapamiento entre los orbitales y desconectando el sistema  $\pi$  dando lugar a una menor conjugación. Esto provoca una mayor diferencia de energía entre los orbitales frontera HOMO y LUMO, provocando un desplazamiento en la longitud de onda de excitación y emisión del compuesto a valores más pequeños. De este modo, la molécula de FBI muestra un cambio de color del verde al azul cuando se coordina con el  $Ba^{2+}$  posibilitando así su diferenciación.

Siguiendo este planteamiento con las moléculas objeto de estudio de este TFG, por un lado, las partes  $Ar_1$  y  $Ar_2$  de las estructuras optimizadas en estado libre presentan una menor planaridad inicial que la molécula FBI y se espera, por tanto, una menor conjugación del sistema  $\pi$  (ver Figura 16). Además, la ruptura de la planaridad entre las partes  $Ar_1$  y  $Ar_2$  debido al cambio de conformación al coordinarse con el  $Ba^{2+}$  provoca una menor desconexión del sistema  $\pi$ , seguramente consecuencia de la menor flexibilidad de los anillos aromáticos fusionados y del impedimento estérico, ya que dificultan el giro. Esto podría conllevar una disminución en el desplazamiento de la longitud de onda de excitación y emisión. Entre todos los compuestos, el **8** $Ba^{2+}$  y el **9** $Ba^{2+}$  parecen producir una mayor desconexión del sistema  $\pi$  debido a un mayor cambio de conformación entre las partes  $Ar_1$  y  $Ar_2$  y por esa razón, es posible que muestren un mayor desplazamiento que el resto de estructuras. No obstante, si bien es verdad que los compuestos poseen una planaridad inicial menor a la molécula FBI que provoca una menor conjugación del sistema  $\pi$ , el aumento de los anillos aromáticos en la parte  $Ar_2$  podría contrarrestar este efecto. Es decir, el aumento de orbitales que formarán parte de la conjugación del sistema  $\pi$  podrían compensar el menor solapamiento orbital. Como consecuencia, la desconexión



del sistema  $\pi$  sería más notoria, dando lugar a un mayor desplazamiento de las longitudes de onda.

Por otro lado, como se ha descrito en el trabajo previo de nuestro grupo de investigación, las estructuras no presentan ninguna interacción entre el  $\text{Ba}^{2+}$  y los anillos aromáticos de la parte  $\text{Ar}_2$  o el átomo de N del imidazol. Las estructuras **9** $\cdot\text{Ba}^{2+}$  y **10** $\cdot\text{Ba}^{2+}$  son las únicas que tienen el átomo de  $\text{Ba}^{2+}$  orientado hacia los anillos aromáticos de la parte  $\text{Ar}_2$  y el átomo de N del imidazol pero a una distancia demasiado grande como para mostrar alguna interacción significativa. Estas interacciones parecen ser de vital importancia a la hora de romper la planaridad entre las partes  $\text{Ar}_1$  y  $\text{Ar}_2$  y desconectar el sistema conjugado  $\pi$  que da como consecuencia el desplazamiento en la longitud de onda de excitación y emisión de los compuestos en estado libre y con  $\text{Ba}^{2+}$ .

Por último, cabe destacar que los cálculos computacionales realizados han sido preliminares. Para poder entender en mayor profundidad el comportamiento de las moléculas libres y coordinadas con el  $\text{Ba}^{2+}$  será necesario realizar estudios que incluyan la obtención de la conformación más estable mediante métodos como Monte-Carlo.<sup>41</sup> Asimismo, se estudiarán los orbitales moleculares para verificar que la menor desconexión del sistema  $\pi$  conjugado observada en las estructuras optimizadas provoca un menor desplazamiento de longitud de onda de emisión entre las moléculas en estado libre y con  $\text{Ba}^{2+}$ .

---

<sup>41</sup>Jensen, F. Introduction to Computational Chemistry; John Wiley & Sons, 2004.

#### 4. CONCLUSIONES

Debido a la situación provocada por el COVID19, no se pudieron completar la síntesis de los compuestos planteados inicialmente, así como los experimentos de caracterización de RMN, IR, Masas, y el estudio de sus propiedades fotoquímicas. En resumen, pudieron sacarse varias conclusiones del trabajo realizado:

1. Se consiguió obtener de manera satisfactoria todos los intermediarios de la ruta sintética del compuesto **8** exceptuando la obtención de **17**. El siguiente paso sería optimizar la síntesis de este compuesto para obtenerlo en mayor rendimiento. En la ruta sintética de **9** se consiguió sintetizar alguno de los intermedios previos a la obtención del producto deseado **21**.
2. En base a los resultados de los cálculos teóricos expuestos es posible concluir que el número de anillos aromáticos, así como la posición en la que se colocan los sustituyentes en los anillos aromáticos de naftaleno y antraceno de la parte  $Ar_2$  tienen una gran importancia a la hora de cambiar la conformación de la molécula y orientar el átomo de  $Ba^{2+}$  hacia los anillos aromáticos. El siguiente paso consistirá en realizar estudios computacionales más profundos e intentar establecer una relación entre la estructura y la fluorescencia.

## CONCLUSIONS

Due to the emergency state of COVID19 it has been impossible to reach all the objectives of this degree project: the synthesis of all the compounds, the characterisation experiments (RMN, IR, photochemical properties...). This are the conclusions of the work done:

1. All the adducts from the synthetic route of **8** have been obtained except from compound **17**. This compound was obtained with low yield and it could be the reason of the little amount of the final product in the last step. The next step will be to optimize the synthesis of compound **17** or to find a new route. In the synthetic route of **9** the first adduct was achieved. Furthermore, the preparation of the remaining molecules should be done in order to continue with the research.
2. The number of aromatic rings and the position of the substituents in naphthalen and anthracene rings of part  $Ar_2$  has a very important role in the conformational change of the molecule and it is determinant to orientate the  $Ba^{2+}$  ion. The next step will involve more complex calculations in order to gain a better understanding on their behaviour and to stablish a relationship structure-fluorescence.

## 5. DESARROLLO EXPERIMENTAL

### 5.1. Técnicas analíticas, materiales y métodos generales

La eliminación de disolventes se hizo por mediación de rotavapores Büchi P-114 utilizando una bomba de vacío Büchi V-500 y Aki HB 10 Basic con la bomba de vacío VWR CVC3000. El secado de las fases orgánicas se realizó utilizando sulfato magnésico anhidro.

#### 5.1.1. Reactivos y disolventes

Los reactivos comerciales de diferentes proveedores (Aldrich, abcr, TCI, etc.) se almacenaron según lo especificado por el fabricante y se usaron sin purificación previa.

Los disolventes empleados para las diferentes síntesis fueron obtenidos de un dispensador SDSolvent. El diclorometano, cloroformo, hexano, acetato de etilo, metanol, acetonitrilo y tolueno se adquirieron con calidad de grado de reactivo y se emplearon directamente sin previo secado.

#### 5.1.2. Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Los experimentos de RMN de los diferentes núcleos,  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  fueron registrados en los equipos Bruker Avance UltraShield 500 MHz y 400 MHz. Los disolventes empleados fueron cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) y dimetilsulfoxido deuterado (DMSO). Los desplazamientos químicos, se expresan en partes por millón (ppm) respecto a una referencia interna de trimetilsilano ( $\delta = 0.00$  ppm). En cuanto al  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$  fue utilizado como referencia ( $\delta = 77.16$  ppm). La multiplicidad de cada señal se ha designado usando las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), dd (doble doblete), m (multiplete). Las constantes de acoplamiento (J) se han expresado en Hercios (Hz). El procesado y la edición de los diferentes espectros registrados se realizó mediante el programa MestReNova 5.1.0. La asignación de las señales, en caso específico, se realizó mediante experimentos de RMN 2D (Espectroscopia de Correlación – COSY-, Heterocorrelación Nuclear de Cuanto Simple –HSQC-, etc.).

### 5.1.3. Cromatografía

Las reacciones y las purificaciones por cromatografía de columna fueron controladas mediante cromatografía en capa fina (TLC) utilizando para ello gel de sílica (Merck 60F PF254, 230-400 mesh) soportado bajo placas de aluminio, y se visualizaron por medio de extinción de fluorescencia bajo luz UV. Además, algunas de las placas se tiñeron utilizando vainillina como revelador.

La purificación por cromatografía de columna se realizó sobre gel de sílice Merck ROCC 60 (0.040-0.063 nm) como fase estacionaria y una mezcla adecuada de disolvente (normalmente, acetato de etilo/hexano) como eluyente.

### 5.1.4. Espectroscopía de Infrarrojo (IR)

Los espectros de infrarrojo se registraron en un espectrofotómetro FT-IR Alpha de Bruker.

### 5.1.5. Espectrometría de masas

El análisis se realizó con un LC/TOF con fuente de ionización ESI Agilent Jet Stream.

### 5.1.6. Métodos generales

Las reacciones que requerían calefacción se realizaron en una placa calefactora controlando la temperatura con la ayuda de un termopar.

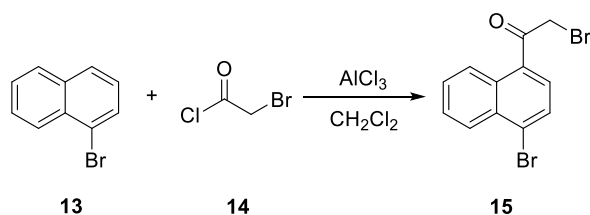
Las reacciones que requerían condiciones anhidridas se llevaron a cabo en atmosfera inerte de nitrógeno, y en matraces previamente secados en estufa.

Todas las reacciones fueron seguidas mediante RMN y en algún caso TLC o IR, tras haber evaporado el disolvente.

## 5.2. Procedimiento para la síntesis de la generación X de los compuestos FBI 1,4-disustituídos

### 5.2.1. Procedimiento para la obtención del precursor de la reacción de doble adición-eliminación

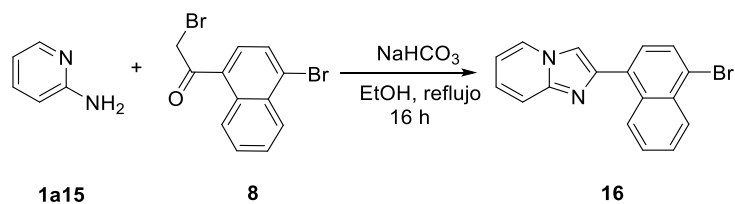
#### 5.2.1.1. Procedimiento para la síntesis de 2-bromo-1-(4-bromonaphthalen-1-yl)ethan-1-one (15)



#### Esquema 11. Síntesis de 2-bromo-1-(4-bromonaphthalen-1-yl)ethan-1-one (15).

Se disolvió el cloruro de bromoacetilo (20.00 mmol; 1.7 mL; 1 eq) en 18 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0°C de temperatura y se añadió el AlCl<sub>3</sub> (20.00 mmol; 2.7 g; 1 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Después se añadió gota a gota, 1-bromonaftaleno (20.00 mmol; 2.8 mL; 1 eq) previamente enfriado a 0°C. La reacción se mantuvo a 0°C durante 30 min y posteriormente se dejó alcanzar lentamente la temperatura ambiente, y se mantuvo 2 h a RT. Para parar la reacción, se vertió la mezcla sobre hielo, y se extrajo el producto utilizando Et<sub>2</sub>O. Las diferentes fases orgánicas se juntaron y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida en el rotavapor. Por último, se recrystalizó en ciclohexano obteniendo unos cristales incoloros. **Rendimiento:** 86% (5.6 g; 17.17 mmol). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.67 – 8.58 (m, 1H), 8.43 – 8.34 (m, 1H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 – 7.67 (m, 2H), 4.57 (s, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 193.9, 132.5, 132.3, 131.7, 129.4, 129.2, 128.6, 128.2, 128.1, 127.8, 126.1, 33.6.

### 5.2.2. Procedimiento para la síntesis de 2-(4-bromonaphthalen-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridine (16)

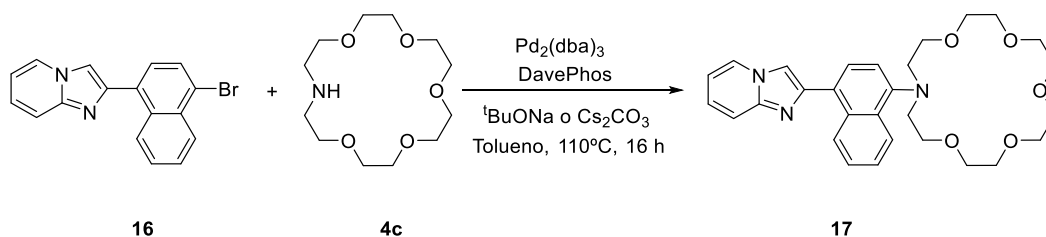


#### Esquema 12. Síntesis de 2-(4-bromonaphthalen-1-yl)imidazol[1,2-a]pyridine (16).

Se pesaron en un matraz la 2-aminopiridina (15.06 mmol; 1.4 g; 1.2 eq), 2-bromo-1-(4-bromonaftalen-1-il)etan-1-ona (12.05 mmol; 3.9 g; 1 eq) y el NaHCO<sub>3</sub> (18.07 mmol; 1.5 g; 1.5 eq) y se disolvieron en 55 mL de EtOH. La mezcla de color amarillento se puso a reflujo y se dejó durante la noche (*overnight*, 16 h). Una vez pasadas las 16 h se observó un cambio de color a marrón-rojizo (se libera HBr) en la disolución y la aparición de un precipitado blanco.

**Rendimiento:** 70 % (2.7 g; 8.40 mmol). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.65 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 8.36 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 8.22 (dt, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.66–7.57 (m, 2H), 7.26 (t, 1H), 6.88 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 145.3, 144.6, 132.6, 132.2, 131.9, 129.6, 127.9, 127.5, 127.2, 127.2, 126.5, 125.6, 124.9, 123.2, 117.8, 112.6, 111.4.

### 5.2.3. Procedimiento para la síntesis de 16-(4-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)naphthalen-1-yl)-1,4,7,10,13-pentaoxa-16-azacyclooctadecane (17)



#### Esquema 13. Síntesis de 16-(4-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)naphthalen-1-yl)-1,4,7,10,13-pentaoxa-16-azacyclooctadecane (17).

Se preparó una disolución en tolueno de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>: 0.01 mmol, 7 mg, 2 mol %; Dave Phos: 0.02 mmol, 9 mg, 6 mol % y <sup>t</sup>BuONa: 0.57 mmol; 55 mg; 1.5 eq). La mezcla de reacción se desoxigenó durante 5 min. mediante el paso de una corriente de Ar a través de la disolución. Seguidamente se adicionó a dicha

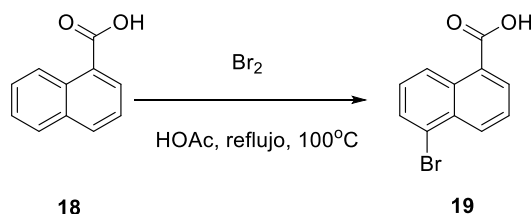




### 5.3. Procedimiento para la síntesis de la generación X de los compuestos FBI 1,5-disustituídos

#### 5.3.1. Procedimiento para la obtención del precursor de la reacción de doble adición-eliminación

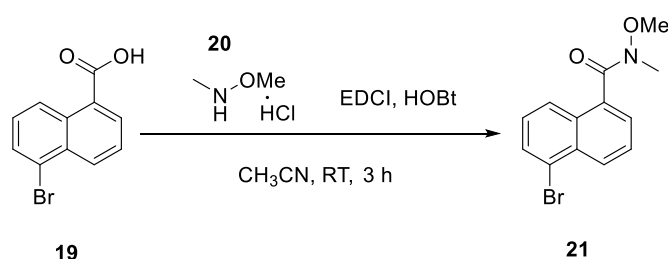
##### 5.3.1.1. Procedimiento para la síntesis de 5-bromo-1-naphthoic acid (19)



**Esquema 15.** Síntesis de 5-bromo-1-naphthoic acid (19).

En un matraz se pesó el ácido naftóico (29.04 mmol; 5 g; 1 eq), se disolvió en 12.5 mL de HOAc y se puso en el sistema de reflujo a 100°C. Se añadió el Br<sub>2</sub> (29.04 mmol; 1.5 mL; 1 eq). Tras 16 h tiempo de reacción, se obtuvo un precipitado de color amarillo y un sobrenadante de color rojizo. Se filtró en una placa de sílice y se trituró el sólido durante 15 min en el sonicador. Después de los 15 min se eliminó el sobrenadante de color rojo diluido y se filtró de nuevo, obteniendo un sólido de color blanco. **Rendimiento:** 45% (3.3 g; 13.07 mmol). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8.87 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 8.42 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.00 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.58 (t, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, DMSO)  $\delta$  = 168.4, 132.9, 131.9, 131.4, 130.9, 130.7, 130.5, 129.9, 129.0, 128.6, 128.2, 127.6, 126.9, 126.2, 125.8, 125.5, 124.9, 122.4.

##### 5.3.1.2. Procedimiento para la síntesis de 5-bromo-N-methoxy-N-methyl-1-naphthamide (21)



**Esquema 16.** Síntesis de 5-bromo-N-methoxy-N-methyl-1-naphthamide (21).

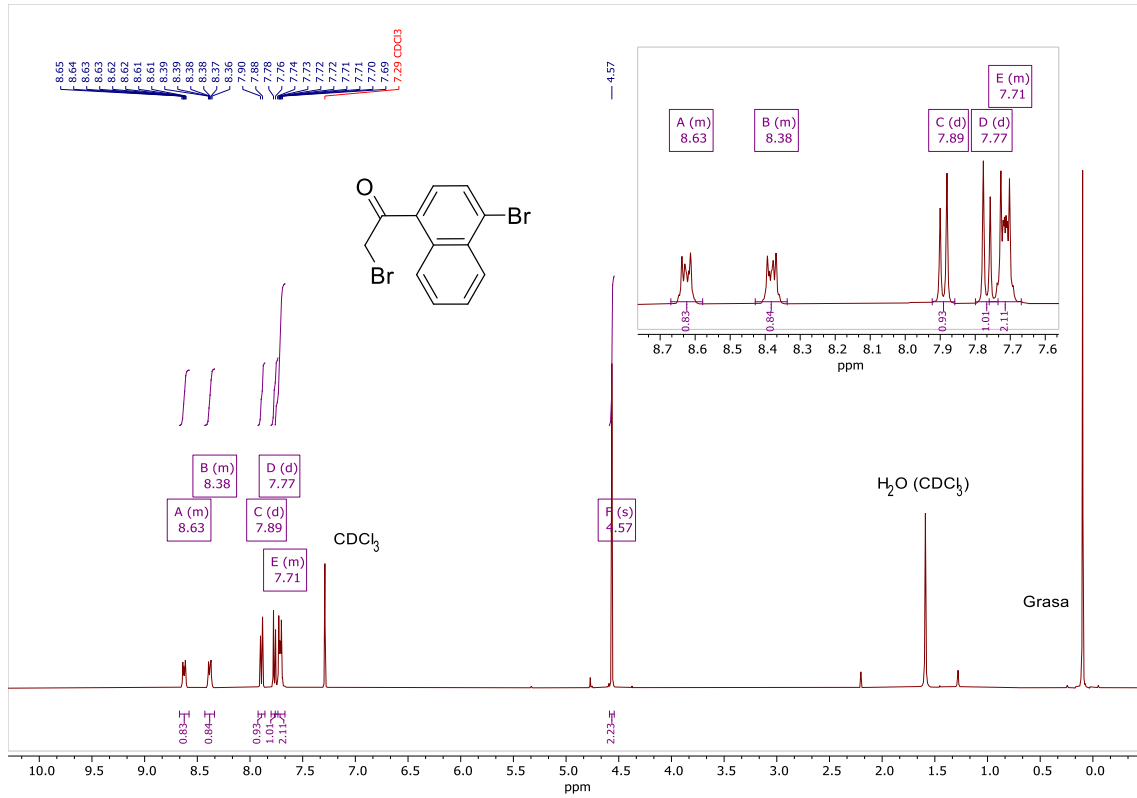
Se disolvió el compuesto **19** (3.98 mmol; 1 g; 1 eq) en 40 mL de CH<sub>3</sub>CN y se añadieron en este orden: EDCI (5.97 mmol; 1.3 mL; 1.5 eq), HOBT (5.97 mmol; 807

mg; 1.5 eq), clorhidrato de N-metil-N-metoxilamina (5.97 mmol; 582 mg; 1.5 eq) y TEA (11.95 mmol; 1.7 mL; 3 eq). Una vez añadida la TEA la mezcla se solubilizó. Se removió a RT durante 3 h, se eliminó el disolvente mediante vacío en el rotavapor y se purificó mediante columna cromatográfica de sílica con eluyente EtOAc:Hex 1:1 a gravedad obteniendo un aceite de color amarillo.

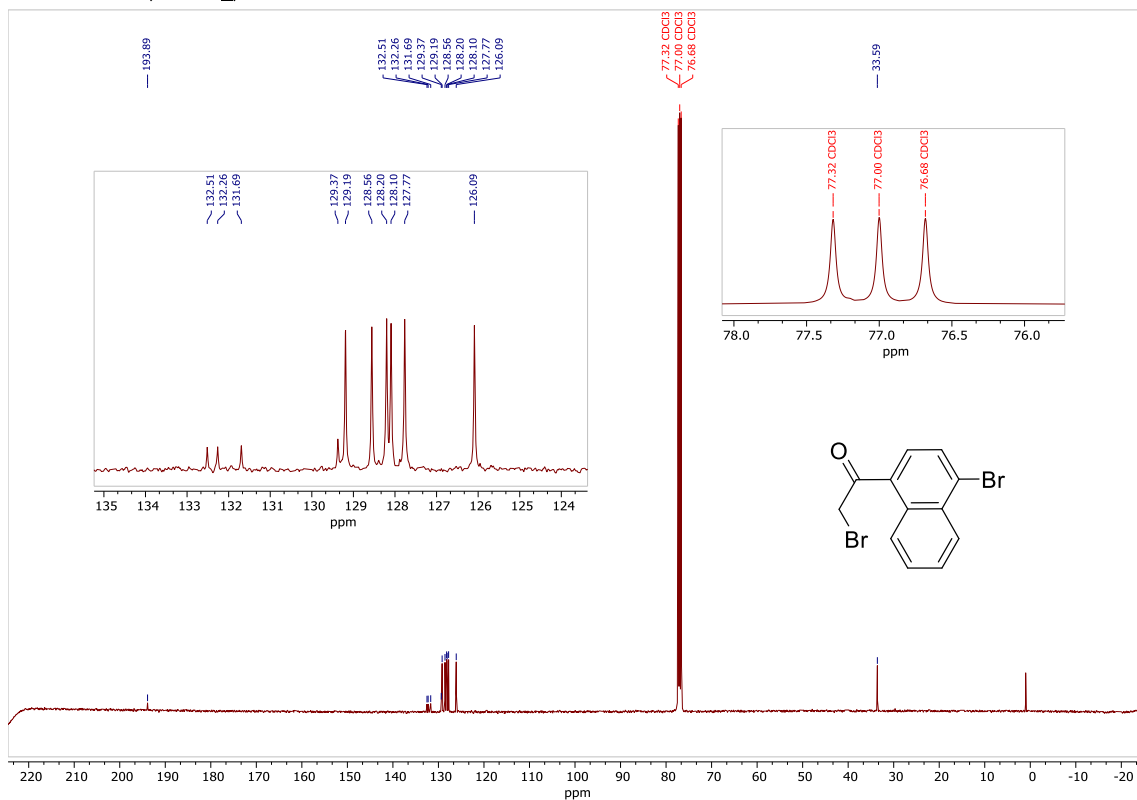
## 6. ESPECTROS de RMN

### 2-bromo-1-(4-bromonaphtalen-1-yl)ethan-1-one (15)

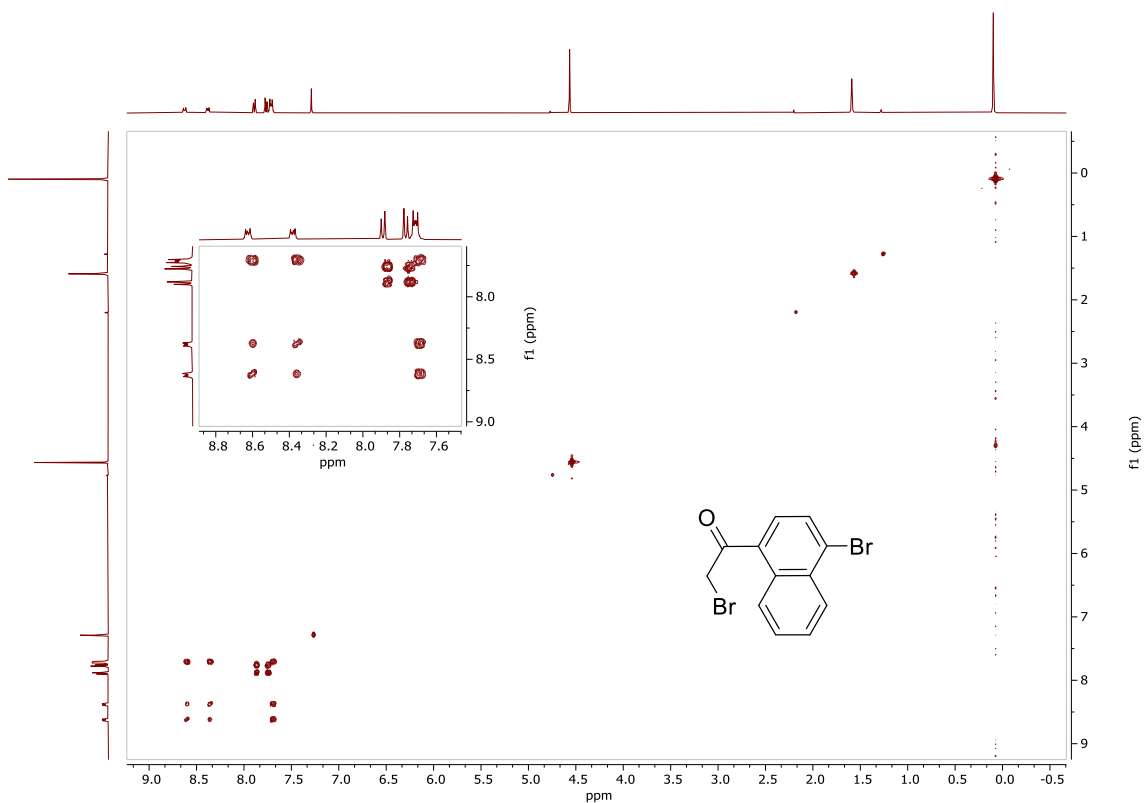
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):



$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):

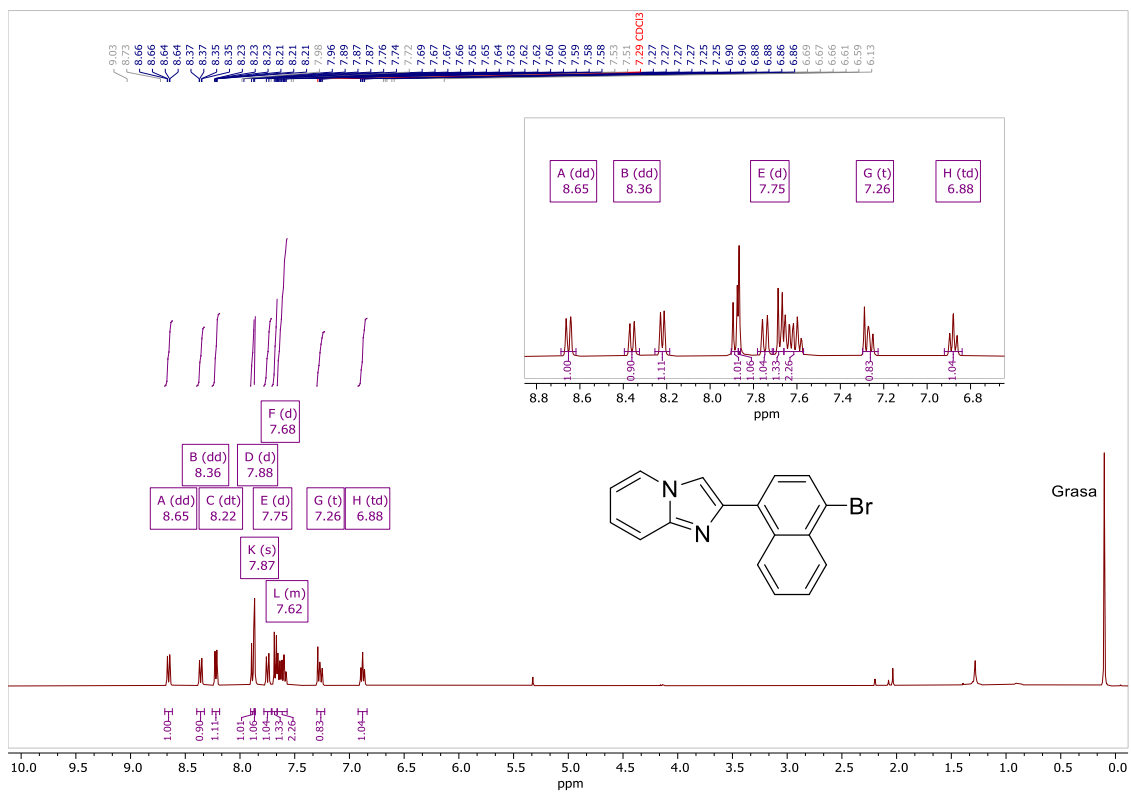


$(^1\text{H}-^1\text{H})\text{-COSY (CDCl}_3\text{):$

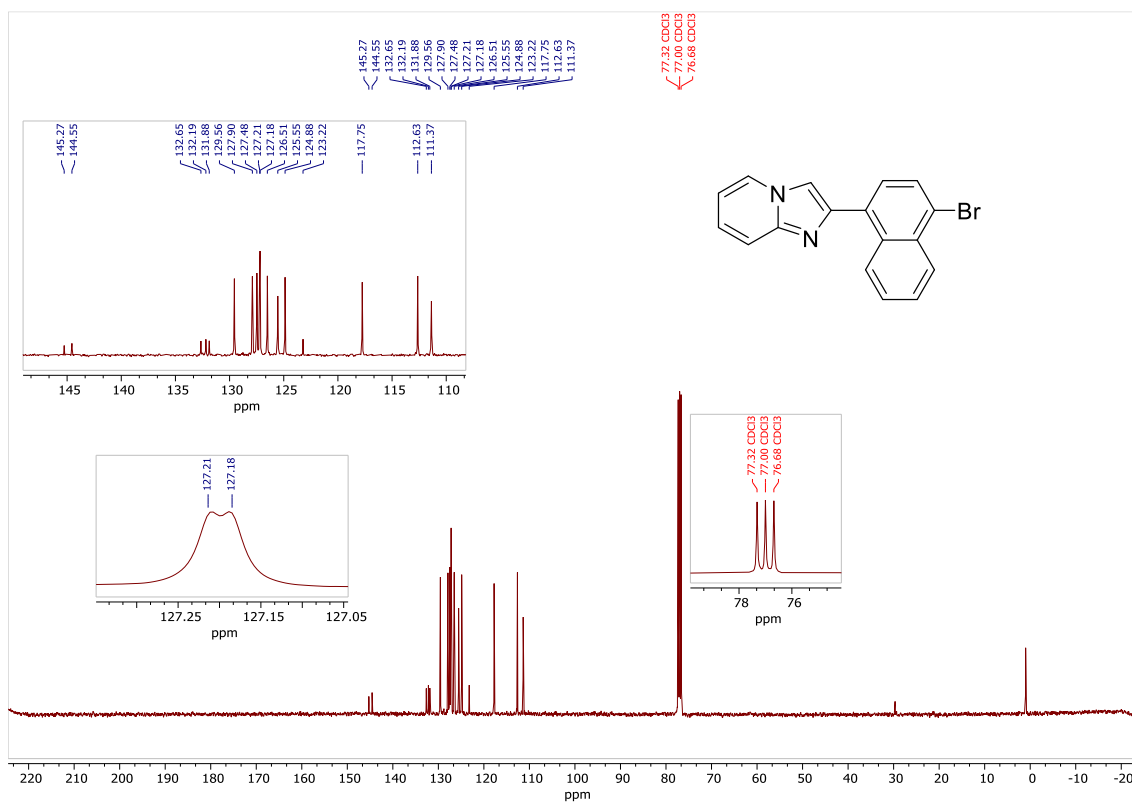


**2-(4-bromonaphthalen-1-yl)imidazol[1,2-a]pyridine (16)**

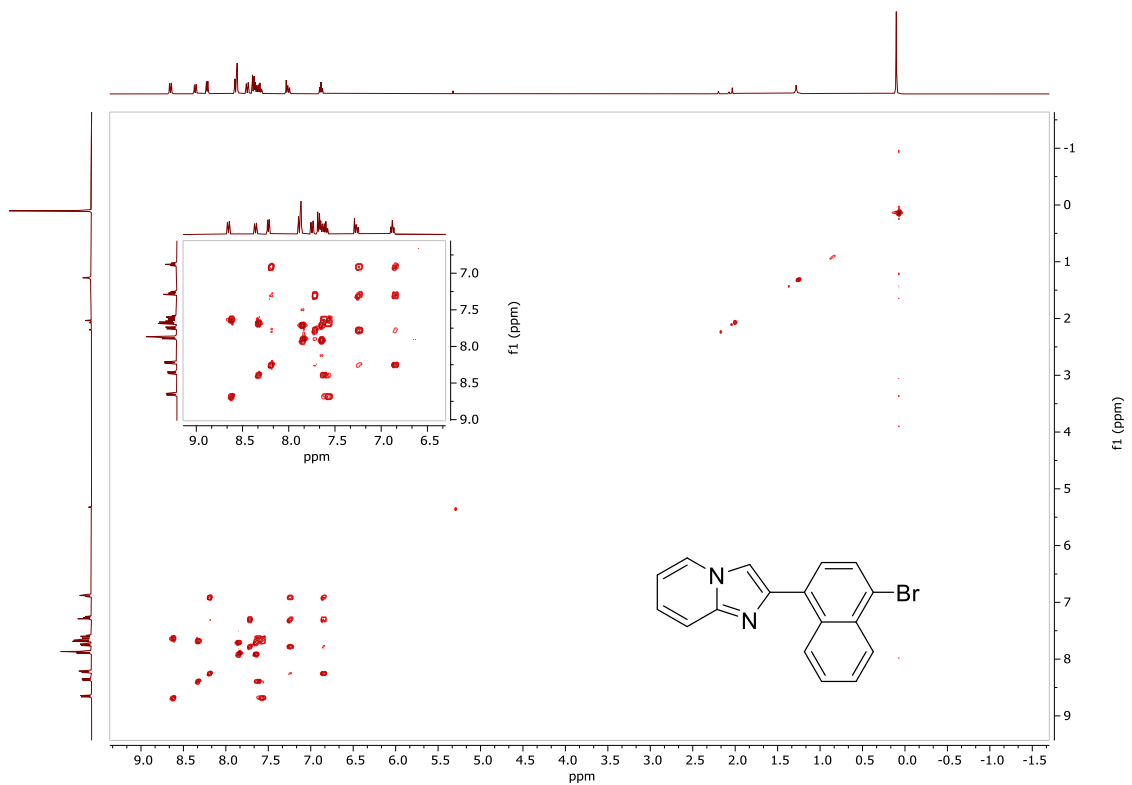
$^1\text{H-RMN (CDCl}_3\text{):$



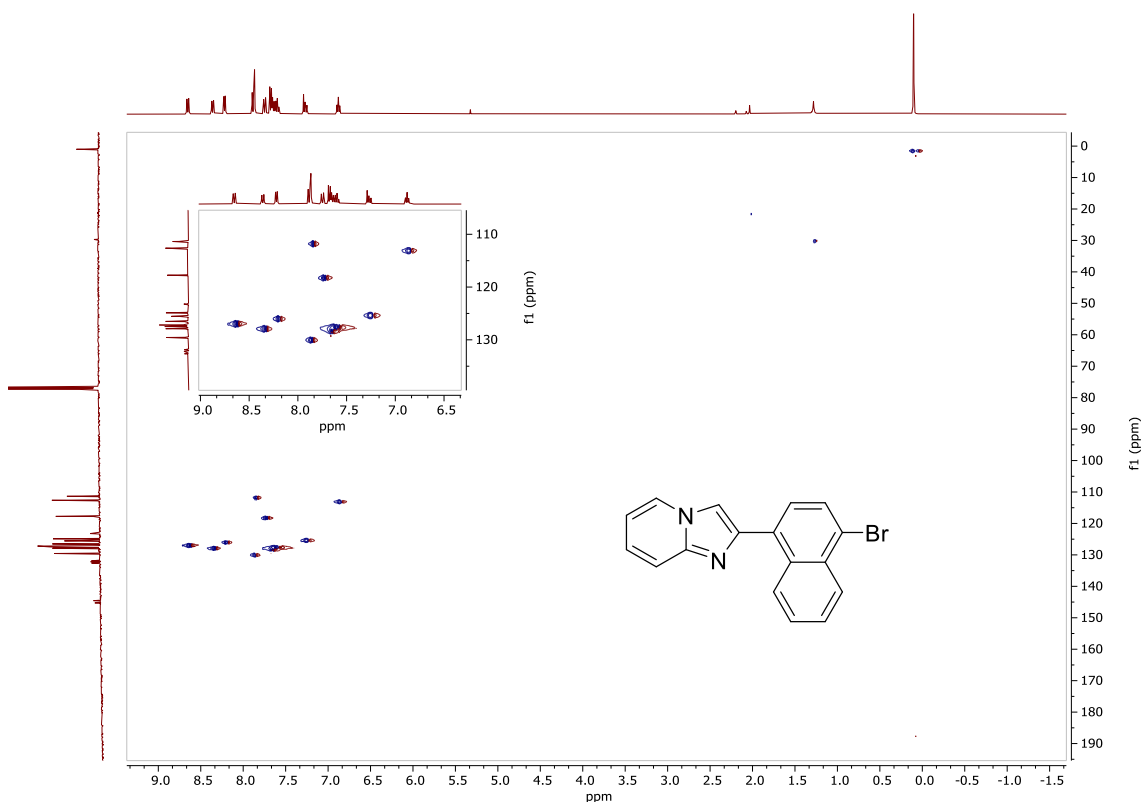
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):



$(^1\text{H}-^1\text{H})$ -COSY ( $\text{CDCl}_3$ ):

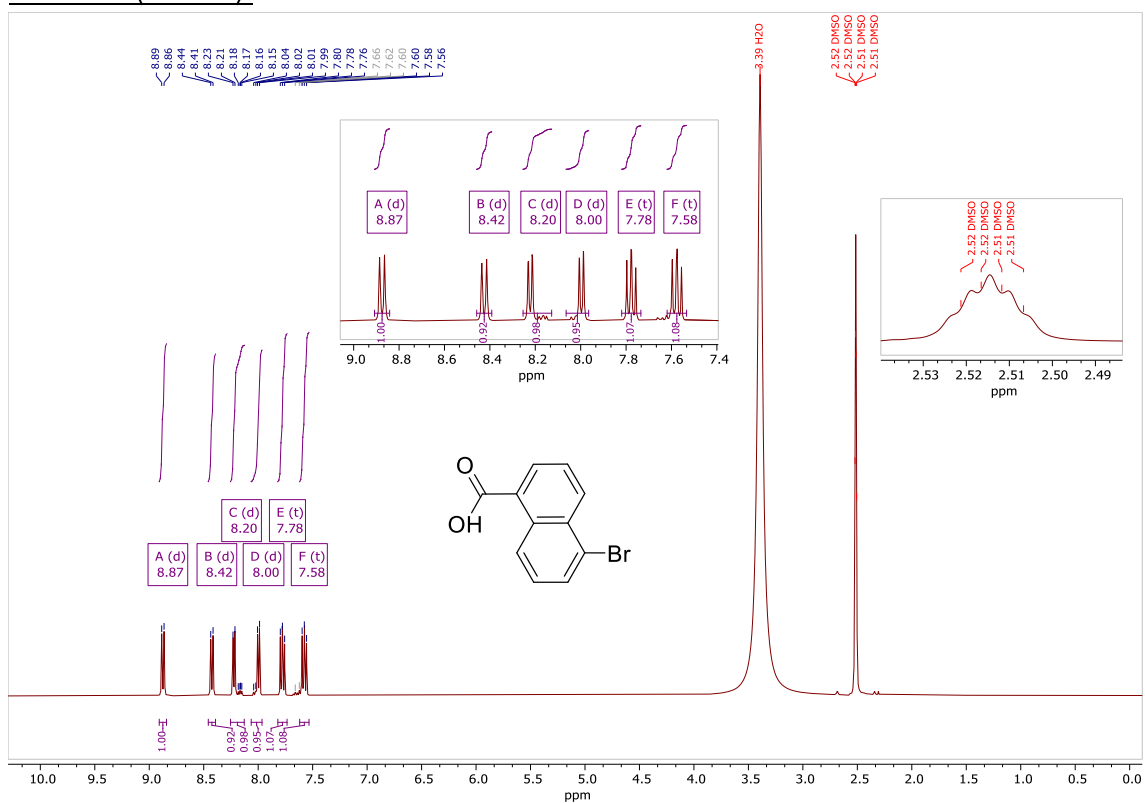


(<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C)-HSQC (DMSO):

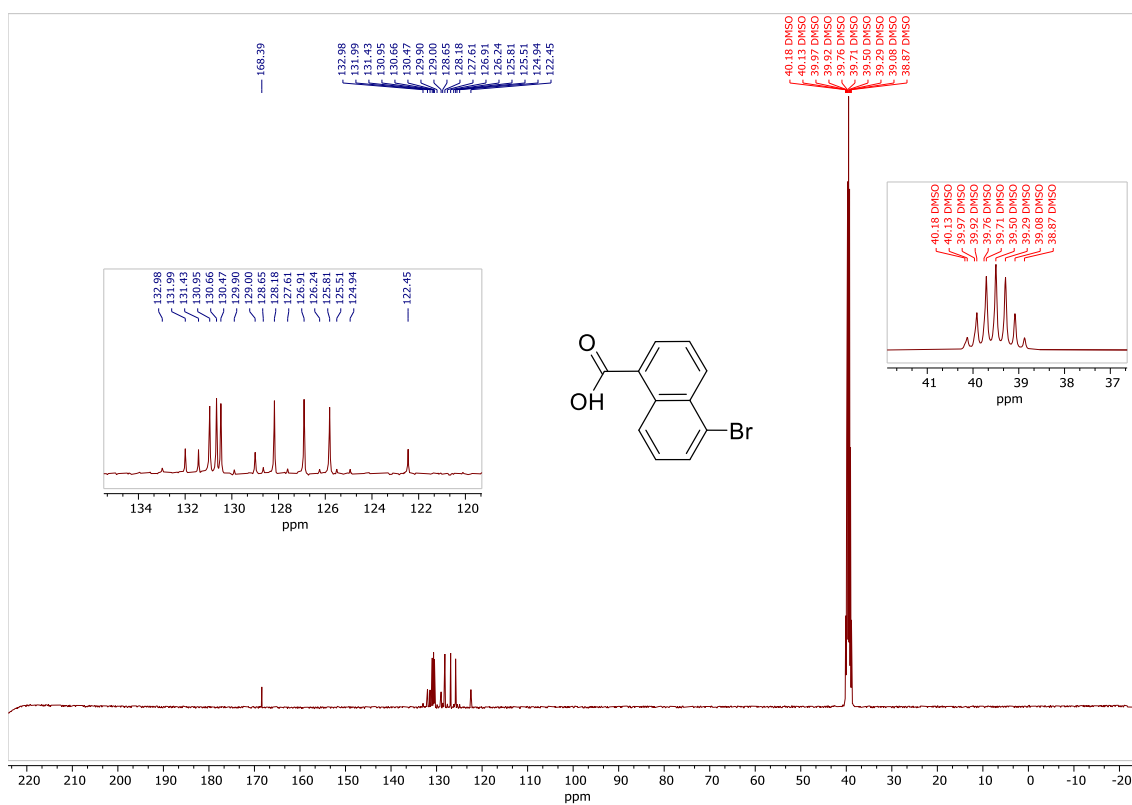


**5-bromo-1-naphthol (19)**

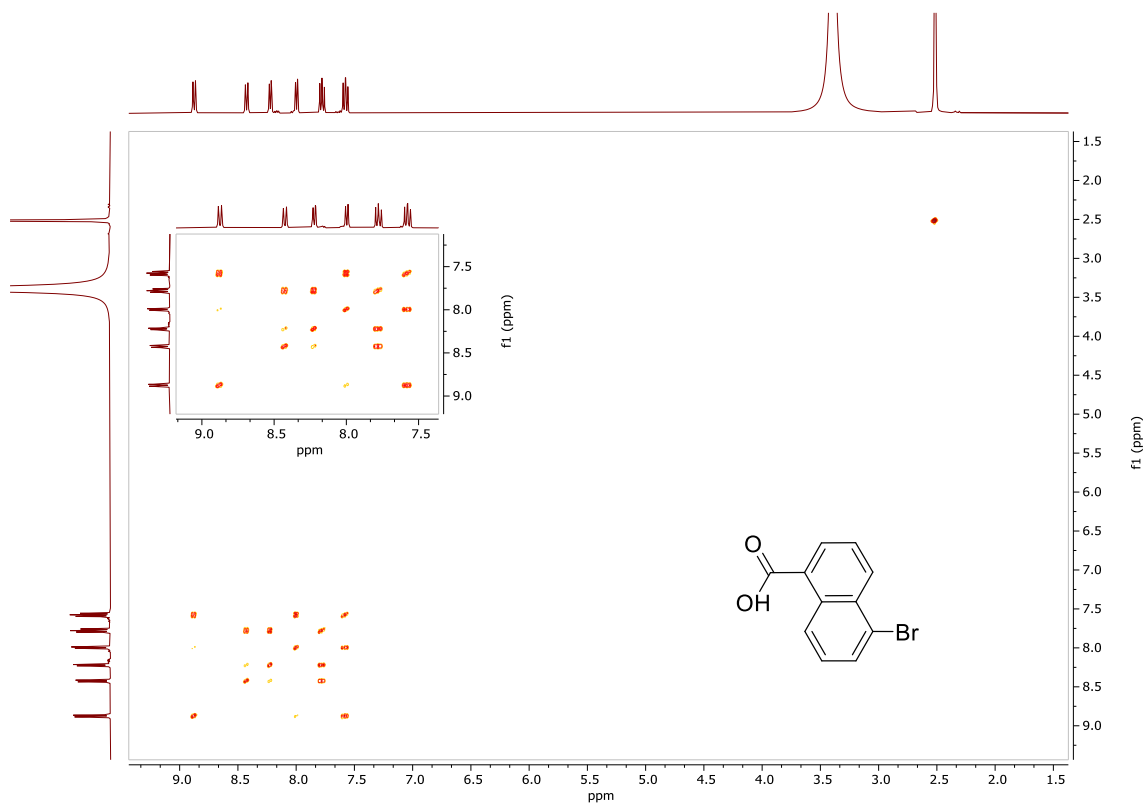
<sup>1</sup>H-RMN (DMSO):



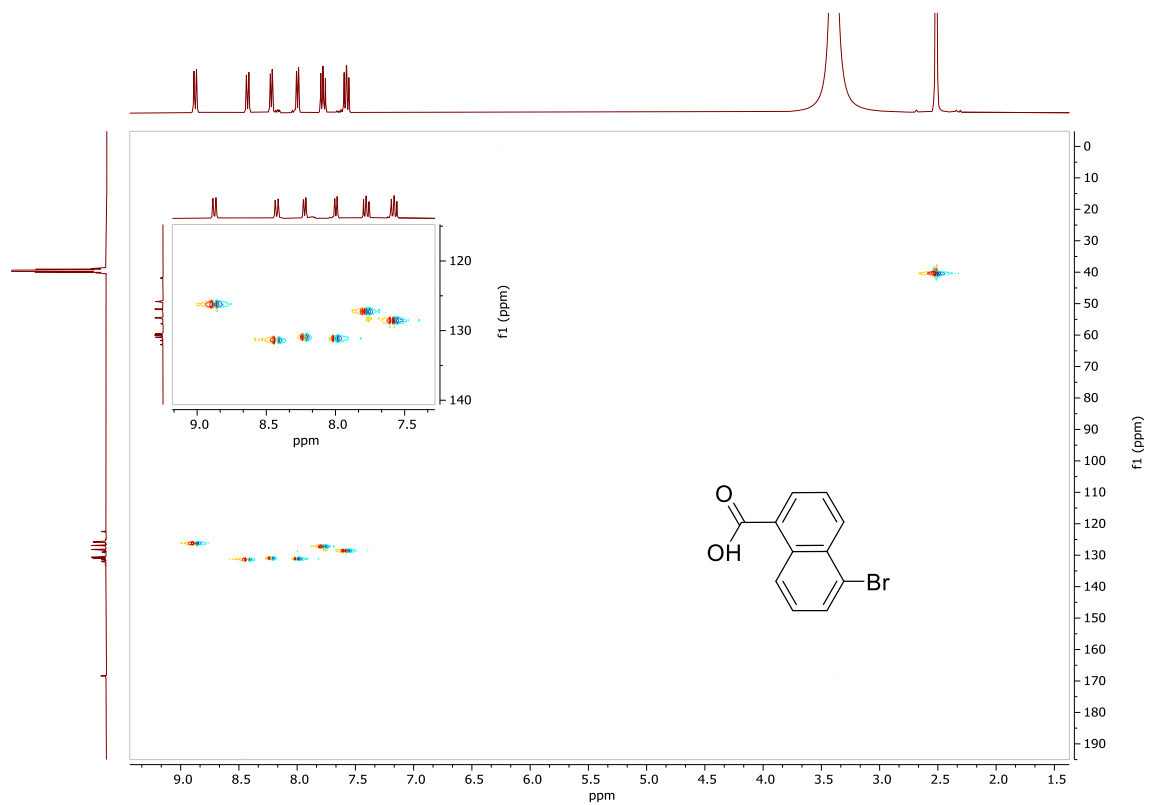
$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO):



$(^1\text{H}-^1\text{H})$ -COSY (DMSO):



(<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C)-HSQC (DMSO):





## 7. ANEXO: información suplementaria.

1

HF=-1896.923575

Zero-point correction= 0.664087

(Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy= 0.700995

Thermal correction to Enthalpy= 0.701939

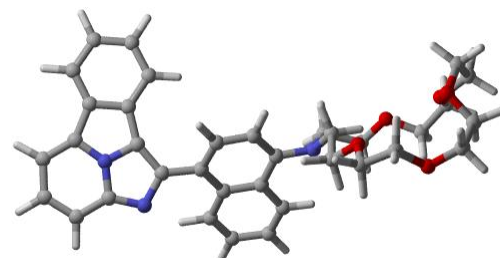
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.591838

Sum of electronic and zero-point Energies= -1896.259489

Sum of electronic and thermal Energies= -1896.222580

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1896.221636

Sum of electronic and thermal Free Energies= -1896.331737



Standard orientation:

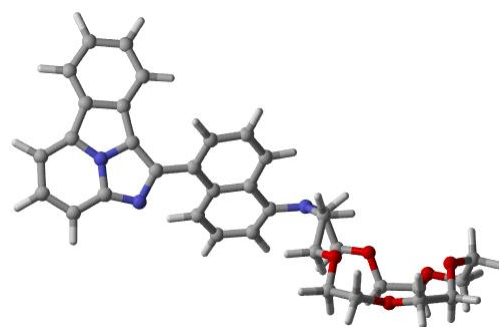
| Center<br>Number | Atomic<br>Number | Atomic<br>Type | Coordinates (Angstroms) |           |           |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
|                  |                  |                | X                       | Y         | Z         |
| 1                | 6                | 0              | 6.158527                | 0.612496  | 1.559975  |
| 2                | 6                | 0              | 7.388599                | 0.823684  | 2.204319  |
| 3                | 6                | 0              | 8.479536                | 0.045801  | 1.806726  |
| 4                | 6                | 0              | 8.420754                | -0.938144 | 0.786388  |
| 5                | 6                | 0              | 4.174191                | 0.449659  | 0.654300  |
| 6                | 1                | 0              | 7.486767                | 1.572405  | 2.978730  |
| 7                | 1                | 0              | 9.430517                | 0.208190  | 2.299716  |
| 8                | 1                | 0              | 9.304667                | -1.497239 | 0.511434  |
| 9                | 7                | 0              | 6.186964                | -0.370613 | 0.610315  |
| 10               | 7                | 0              | 4.907493                | 1.126069  | 1.598438  |
| 11               | 6                | 0              | 2.745826                | 0.677819  | 0.395730  |
| 12               | 6                | 0              | 2.142936                | 1.981014  | 0.349459  |
| 13               | 6                | 0              | 1.947541                | -0.428728 | 0.166306  |
| 14               | 6                | 0              | 2.885648                | 3.176329  | 0.555354  |
| 15               | 6                | 0              | 0.738192                | 2.094207  | 0.075592  |
| 16               | 6                | 0              | 0.580288                | -0.317219 | -0.137796 |
| 17               | 1                | 0              | 2.386115                | -1.418467 | 0.222842  |
| 18               | 6                | 0              | 2.275799                | 4.409564  | 0.544243  |
| 19               | 1                | 0              | 3.947024                | 3.101333  | 0.743003  |
| 20               | 6                | 0              | 0.136219                | 3.380308  | 0.117290  |
| 21               | 6                | 0              | -0.036845               | 0.916982  | -0.213447 |
| 22               | 1                | 0              | 0.018278                | -1.222370 | -0.326071 |
| 23               | 6                | 0              | 0.881718                | 4.512514  | 0.347481  |
| 24               | 1                | 0              | 2.866080                | 5.304793  | 0.705209  |
| 25               | 1                | 0              | -0.934264               | 3.455471  | -0.018187 |
| 26               | 1                | 0              | 0.399223                | 5.482822  | 0.382613  |
| 27               | 6                | 0              | 7.209889                | -1.152601 | 0.152084  |
| 28               | 6                | 0              | 4.977382                | -0.516239 | 0.002509  |
| 29               | 6                | 0              | 6.584181                | -1.934999 | -0.904353 |
| 30               | 6                | 0              | 5.200610                | -1.534931 | -1.000661 |
| 31               | 6                | 0              | 7.099407                | -2.913966 | -1.757487 |

|    |   |   |           |           |           |
|----|---|---|-----------|-----------|-----------|
| 32 | 1 | 0 | 8.137616  | -3.216680 | -1.684465 |
| 33 | 6 | 0 | 4.372849  | -2.128455 | -1.959799 |
| 34 | 1 | 0 | 3.333808  | -1.836243 | -2.047424 |
| 35 | 6 | 0 | 6.257043  | -3.489029 | -2.702052 |
| 36 | 1 | 0 | 6.641304  | -4.249168 | -3.371962 |
| 37 | 6 | 0 | 4.909944  | -3.096399 | -2.801025 |
| 38 | 1 | 0 | 4.277119  | -3.560007 | -3.549252 |
| 39 | 7 | 0 | -1.408847 | 1.067226  | -0.548435 |
| 40 | 6 | 0 | -2.308024 | -0.034555 | -0.199400 |
| 41 | 1 | 0 | -2.033009 | -0.982520 | -0.687088 |
| 42 | 1 | 0 | -3.296926 | 0.224595  | -0.570728 |
| 43 | 6 | 0 | -1.642542 | 1.614983  | -1.900449 |
| 44 | 1 | 0 | -0.817644 | 2.286015  | -2.138421 |
| 45 | 1 | 0 | -1.627270 | 0.811350  | -2.653022 |
| 46 | 6 | 0 | -2.944528 | 2.395212  | -2.034037 |
| 47 | 1 | 0 | -2.866124 | 3.110457  | -2.864286 |
| 48 | 1 | 0 | -3.124439 | 2.961907  | -1.111300 |
| 49 | 6 | 0 | -2.422859 | -0.230466 | 1.308295  |
| 50 | 1 | 0 | -1.513916 | -0.673391 | 1.736485  |
| 51 | 1 | 0 | -2.585704 | 0.742708  | 1.792314  |
| 52 | 8 | 0 | -3.539934 | -1.083647 | 1.517785  |
| 53 | 8 | 0 | -4.030199 | 1.500403  | -2.283829 |
| 54 | 6 | 0 | -3.772107 | -1.423882 | 2.878186  |
| 55 | 1 | 0 | -2.995652 | -2.115445 | 3.235949  |
| 56 | 1 | 0 | -3.746705 | -0.525793 | 3.511158  |
| 57 | 6 | 0 | -5.302202 | 2.073951  | -2.012819 |
| 58 | 1 | 0 | -5.387096 | 2.309076  | -0.942541 |
| 59 | 1 | 0 | -5.433190 | 3.007679  | -2.579013 |
| 60 | 6 | 0 | -5.128816 | -2.083277 | 2.984994  |
| 61 | 1 | 0 | -5.204491 | -2.614439 | 3.943996  |
| 62 | 1 | 0 | -5.241918 | -2.807011 | 2.171704  |
| 63 | 6 | 0 | -6.398769 | 1.114814  | -2.414884 |
| 64 | 1 | 0 | -7.363276 | 1.625010  | -2.278654 |
| 65 | 1 | 0 | -6.300850 | 0.850443  | -3.477232 |
| 66 | 8 | 0 | -6.144718 | -1.080363 | 2.905741  |
| 67 | 8 | 0 | -6.342808 | -0.059694 | -1.612932 |
| 68 | 6 | 0 | -7.448252 | -1.571482 | 2.595623  |
| 69 | 1 | 0 | -7.533410 | -2.633695 | 2.852773  |
| 70 | 1 | 0 | -8.163159 | -1.017362 | 3.212255  |
| 71 | 6 | 0 | -7.807692 | -1.354537 | 1.137156  |
| 72 | 1 | 0 | -7.712378 | -0.288455 | 0.896684  |
| 73 | 6 | 0 | -7.495285 | -0.876472 | -1.762659 |
| 74 | 1 | 0 | -8.378956 | -0.349796 | -1.375741 |
| 75 | 1 | 0 | -7.684880 | -1.096320 | -2.823795 |
| 76 | 6 | 0 | -7.292808 | -2.206893 | -1.052635 |
| 77 | 1 | 0 | -8.219488 | -2.789163 | -1.170274 |
| 78 | 1 | 0 | -6.478479 | -2.756499 | -1.529028 |
| 79 | 8 | 0 | -6.933273 | -2.125633 | 0.321861  |
| 80 | 1 | 0 | -8.855191 | -1.653860 | 0.979354  |

2

HF=-1896.9216111

Zero-point correction= 0.664104  
 (Hartree/Particle)  
 Thermal correction to Energy= 0.700937  
 Thermal correction to Enthalpy= 0.701882  
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.592161  
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1896.257507  
 Sum of electronic and thermal Energies= -1896.220674  
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1896.219730  
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1896.329450



Standard orientation:

| Center<br>Number | Atomic<br>Number | Atomic<br>Type | Coordinates (Angstroms) |           |           |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
|                  |                  |                | X                       | Y         | Z         |
| 1                | 6                | 0              | 5.533758                | 1.544724  | -1.586397 |
| 2                | 6                | 0              | 6.309038                | 2.283667  | -2.495799 |
| 3                | 6                | 0              | 7.692203                | 2.317379  | -2.302136 |
| 4                | 6                | 0              | 8.361326                | 1.644493  | -1.246791 |
| 5                | 6                | 0              | 4.168678                | 0.433895  | -0.289927 |
| 6                | 1                | 0              | 5.845972                | 2.804674  | -3.322865 |
| 7                | 1                | 0              | 8.293392                | 2.884790  | -3.002401 |
| 8                | 1                | 0              | 9.437635                | 1.698301  | -1.157251 |
| 9                | 7                | 0              | 6.257455                | 0.948011  | -0.591740 |
| 10               | 7                | 0              | 4.230242                | 1.232751  | -1.404982 |
| 11               | 6                | 0              | 2.914483                | -0.088156 | 0.274508  |
| 12               | 6                | 0              | 1.859424                | -0.626402 | -0.540198 |
| 13               | 6                | 0              | 2.778226                | -0.079568 | 1.652829  |
| 14               | 6                | 0              | 2.000599                | -0.819604 | -1.940536 |
| 15               | 6                | 0              | 0.649849                | -1.063447 | 0.099792  |
| 16               | 6                | 0              | 1.626541                | -0.593425 | 2.276939  |
| 17               | 1                | 0              | 3.573807                | 0.333741  | 2.261999  |
| 18               | 6                | 0              | 0.988736                | -1.404850 | -2.663075 |
| 19               | 1                | 0              | 2.912420                | -0.510796 | -2.429959 |
| 20               | 6                | 0              | -0.441862               | -1.558271 | -0.701487 |
| 21               | 6                | 0              | 0.583758                | -1.067682 | 1.516847  |
| 22               | 1                | 0              | 1.566759                | -0.612466 | 3.358992  |
| 23               | 6                | 0              | -0.235721               | -1.751448 | -2.056276 |
| 24               | 1                | 0              | 1.113129                | -1.571351 | -3.727553 |
| 25               | 1                | 0              | -1.030076               | -2.144648 | -2.676763 |
| 26               | 6                | 0              | 7.601808                | 0.918395  | -0.347394 |
| 27               | 6                | 0              | 5.460205                | 0.233678  | 0.249747  |
| 28               | 6                | 0              | 7.708489                | 0.066171  | 0.828693  |
| 29               | 6                | 0              | 6.380207                | -0.362862 | 1.194950  |
| 30               | 6                | 0              | 8.816958                | -0.353153 | 1.567936  |
| 31               | 1                | 0              | 9.814894                | -0.029386 | 1.295645  |
| 32               | 6                | 0              | 6.203302                | -1.209792 | 2.293898  |
| 33               | 1                | 0              | 5.213142                | -1.543537 | 2.578266  |
| 34               | 6                | 0              | 8.615651                | -1.193679 | 2.656916  |

|    |   |   |           |           |           |
|----|---|---|-----------|-----------|-----------|
| 35 | 1 | 0 | 9.464967  | -1.528453 | 3.240736  |
| 36 | 6 | 0 | 7.322297  | -1.617312 | 3.011711  |
| 37 | 1 | 0 | 7.195900  | -2.274901 | 3.864228  |
| 38 | 7 | 0 | -1.674531 | -1.851817 | -0.072292 |
| 39 | 6 | 0 | -2.419992 | -0.723461 | 0.505850  |
| 40 | 1 | 0 | -1.871946 | -0.285399 | 1.342841  |
| 41 | 1 | 0 | -3.362893 | -1.109819 | 0.892448  |
| 42 | 6 | 0 | -2.462560 | -2.983429 | -0.562699 |
| 43 | 1 | 0 | -1.763923 | -3.715214 | -0.971613 |
| 44 | 1 | 0 | -2.949415 | -3.457295 | 0.297711  |
| 45 | 6 | 0 | -3.559448 | -2.713866 | -1.597952 |
| 46 | 1 | 0 | -3.780834 | -3.640868 | -2.146464 |
| 47 | 1 | 0 | -3.238983 | -1.961932 | -2.329068 |
| 48 | 6 | 0 | -2.709659 | 0.396138  | -0.495198 |
| 49 | 1 | 0 | -1.768339 | 0.781837  | -0.911842 |
| 50 | 1 | 0 | -3.320074 | 0.026495  | -1.327489 |
| 51 | 8 | 0 | -3.402424 | 1.425083  | 0.197148  |
| 52 | 8 | 0 | -4.733867 | -2.275109 | -0.915921 |
| 53 | 6 | 0 | -3.707182 | 2.549226  | -0.620510 |
| 54 | 1 | 0 | -2.792876 | 3.115381  | -0.848744 |
| 55 | 1 | 0 | -4.151836 | 2.220516  | -1.569920 |
| 56 | 6 | 0 | -5.739455 | -1.767274 | -1.784838 |
| 57 | 1 | 0 | -5.483515 | -0.745304 | -2.096745 |
| 58 | 1 | 0 | -5.817962 | -2.389237 | -2.687595 |
| 59 | 6 | 0 | -4.689078 | 3.434550  | 0.113359  |
| 60 | 1 | 0 | -4.774530 | 4.401355  | -0.403563 |
| 61 | 1 | 0 | -4.321648 | 3.622255  | 1.131517  |
| 62 | 6 | 0 | -7.086038 | -1.780972 | -1.095359 |
| 63 | 1 | 0 | -7.838465 | -1.427296 | -1.815366 |
| 64 | 1 | 0 | -7.348981 | -2.808381 | -0.805605 |
| 65 | 8 | 0 | -5.943392 | 2.769381  | 0.152285  |
| 66 | 8 | 0 | -7.065134 | -0.943028 | 0.052983  |
| 67 | 6 | 0 | -6.876177 | 3.299474  | 1.083034  |
| 68 | 1 | 0 | -6.390185 | 3.482942  | 2.050990  |
| 69 | 1 | 0 | -7.293574 | 4.250828  | 0.722557  |
| 70 | 6 | 0 | -7.986521 | 2.287263  | 1.258627  |
| 71 | 1 | 0 | -8.368692 | 2.006700  | 0.270619  |
| 72 | 6 | 0 | -8.363202 | -0.691687 | 0.573644  |
| 73 | 1 | 0 | -8.938191 | -0.083592 | -0.138499 |
| 74 | 1 | 0 | -8.916193 | -1.631470 | 0.720304  |
| 75 | 6 | 0 | -8.249819 | -0.012131 | 1.931825  |
| 76 | 1 | 0 | -9.265446 | 0.197664  | 2.299259  |
| 77 | 1 | 0 | -7.767166 | -0.694855 | 2.634362  |
| 78 | 8 | 0 | -7.450112 | 1.162686  | 1.947500  |
| 79 | 1 | 0 | -0.289763 | -1.486090 | 1.997464  |
| 80 | 1 | 0 | -8.812159 | 2.730616  | 1.833284  |

3

HF=-2050.60380

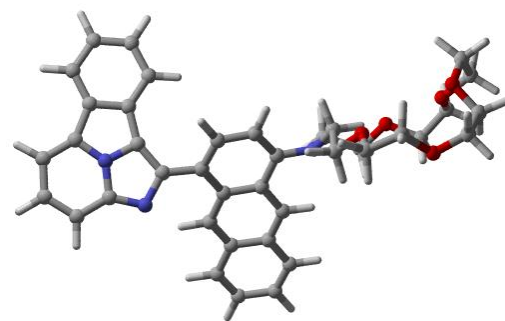
Zero-point correction= 0.710514

(Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy= 0.750123

Thermal correction to Enthalpy= 0.751067

Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.635215



Sum of electronic and zero-point Energies= -2049.893294  
 Sum of electronic and thermal Energies= -2049.853686  
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -2049.852741  
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -2049.968594

Standard orientation:

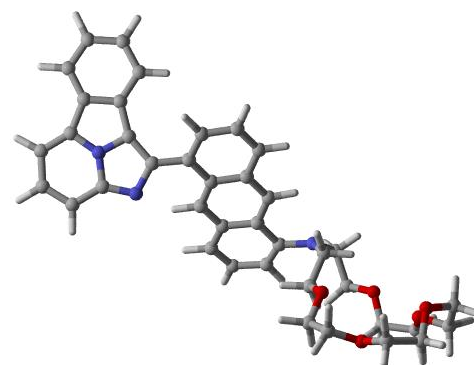
| Center<br>Number | Atomic<br>Number | Atomic<br>Type | Coordinates (Angstroms) |           |           |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
|                  |                  |                | X                       | Y         | Z         |
| 1                | 6                | 0              | 6.045067                | 0.007103  | 1.472759  |
| 2                | 6                | 0              | 7.282662                | 0.227747  | 2.099183  |
| 3                | 6                | 0              | 8.345079                | -0.618228 | 1.769028  |
| 4                | 6                | 0              | 8.250290                | -1.680481 | 0.833590  |
| 5                | 6                | 0              | 4.053382                | -0.162297 | 0.583682  |
| 6                | 1                | 0              | 7.407867                | 1.033954  | 2.809319  |
| 7                | 1                | 0              | 9.301735                | -0.449484 | 2.248749  |
| 8                | 1                | 0              | 9.113075                | -2.292246 | 0.608336  |
| 9                | 7                | 0              | 6.037682                | -1.050790 | 0.606815  |
| 10               | 7                | 0              | 4.812694                | 0.564629  | 1.468423  |
| 11               | 6                | 0              | 7.031933                | -1.903373 | 0.216581  |
| 12               | 6                | 0              | 4.822216                | -1.204998 | 0.012763  |
| 13               | 6                | 0              | 6.377788                | -2.748412 | -0.771818 |
| 14               | 6                | 0              | 5.008345                | -2.310656 | -0.901948 |
| 15               | 6                | 0              | 6.857563                | -3.812630 | -1.539150 |
| 16               | 1                | 0              | 7.885637                | -4.141777 | -1.441069 |
| 17               | 6                | 0              | 4.158547                | -2.955405 | -1.807449 |
| 18               | 1                | 0              | 3.129656                | -2.637192 | -1.920117 |
| 19               | 6                | 0              | 5.993525                | -4.437678 | -2.430811 |
| 20               | 1                | 0              | 6.349953                | -5.264584 | -3.033646 |
| 21               | 6                | 0              | 4.660096                | -4.009515 | -2.562608 |
| 22               | 1                | 0              | 4.009591                | -4.513694 | -3.268221 |
| 23               | 7                | 0              | -1.516470               | 0.547923  | -0.664416 |
| 24               | 6                | 0              | -2.450402               | -0.503263 | -0.254417 |
| 25               | 1                | 0              | -2.199441               | -1.487251 | -0.679243 |
| 26               | 1                | 0              | -3.428387               | -0.237974 | -0.649936 |
| 27               | 6                | 0              | -1.743346               | 1.039302  | -2.039188 |
| 28               | 1                | 0              | -0.887658               | 1.650234  | -2.325081 |
| 29               | 1                | 0              | -1.785387               | 0.197702  | -2.747418 |
| 30               | 6                | 0              | -3.003751               | 1.881451  | -2.193198 |
| 31               | 1                | 0              | -2.907607               | 2.539636  | -3.067634 |
| 32               | 1                | 0              | -3.130765               | 2.511960  | -1.303751 |
| 33               | 6                | 0              | -2.577798               | -0.597012 | 1.262183  |
| 34               | 1                | 0              | -1.686900               | -1.044293 | 1.722299  |
| 35               | 1                | 0              | -2.704685               | 0.411225  | 1.680662  |
| 36               | 8                | 0              | -3.726829               | -1.391224 | 1.525591  |
| 37               | 8                | 0              | -4.140975               | 1.033609  | -2.363420 |
| 38               | 6                | 0              | -3.956943               | -1.639574 | 2.906781  |
| 39               | 1                | 0              | -3.210360               | -2.347470 | 3.294787  |
| 40               | 1                | 0              | -3.876595               | -0.708588 | 3.485025  |
| 41               | 6                | 0              | -5.373489               | 1.684321  | -2.085185 |
| 42               | 1                | 0              | -5.418210               | 1.964703  | -1.023392 |
| 43               | 1                | 0              | -5.470684               | 2.600748  | -2.685283 |
| 44               | 6                | 0              | -5.343144               | -2.220733 | 3.070675  |
| 45               | 1                | 0              | -5.425672               | -2.701799 | 4.055204  |
| 46               | 1                | 0              | -5.510983               | -2.974000 | 2.294736  |
| 47               | 6                | 0              | -6.526524               | 0.768401  | -2.423526 |
| 48               | 1                | 0              | -7.461094               | 1.330803  | -2.284747 |
| 49               | 1                | 0              | -6.468257               | 0.459812  | -3.476848 |
| 50               | 8                | 0              | -6.307857               | -1.170483 | 2.964083  |

|     |   |   |           |           |           |
|-----|---|---|-----------|-----------|-----------|
| 5 1 | 8 | 0 | -6.509418 | -0.376610 | -1.578113 |
| 5 2 | 6 | 0 | -7.641994 | -1.609503 | 2.710542  |
| 5 3 | 1 | 0 | -7.774403 | -2.649380 | 3.031094  |
| 5 4 | 1 | 0 | -8.312882 | -0.984540 | 3.308512  |
| 5 5 | 6 | 0 | -8.023239 | -1.458518 | 1.249157  |
| 5 6 | 1 | 0 | -7.889943 | -0.412286 | 0.947500  |
| 5 7 | 6 | 0 | -7.705553 | -1.137305 | -1.676567 |
| 5 8 | 1 | 0 | -8.555739 | -0.543517 | -1.312028 |
| 5 9 | 1 | 0 | -7.917076 | -1.400082 | -2.723795 |
| 6 0 | 6 | 0 | -7.570661 | -2.439177 | -0.901107 |
| 6 1 | 1 | 0 | -8.529043 | -2.974122 | -0.984492 |
| 6 2 | 1 | 0 | -6.791872 | -3.056615 | -1.353304 |
| 6 3 | 8 | 0 | -7.196040 | -2.309385 | 0.465272  |
| 6 4 | 1 | 0 | -9.084901 | -1.722536 | 1.126362  |
| 6 5 | 6 | 0 | 2.633729  | 0.093515  | 0.308992  |
| 6 6 | 6 | 0 | 2.074464  | 1.419832  | 0.174119  |
| 6 7 | 6 | 0 | 1.799159  | -0.992050 | 0.157822  |
| 6 8 | 6 | 0 | 2.846070  | 2.581194  | 0.302689  |
| 6 9 | 6 | 0 | 0.659926  | 1.558549  | -0.106625 |
| 7 0 | 6 | 0 | 0.428066  | -0.859484 | -0.156831 |
| 7 1 | 1 | 0 | 2.202484  | -1.990423 | 0.282993  |
| 7 2 | 6 | 0 | 2.287145  | 3.861572  | 0.217620  |
| 7 3 | 1 | 0 | 3.904563  | 2.488076  | 0.502047  |
| 7 4 | 6 | 0 | 0.098901  | 2.838993  | -0.142937 |
| 7 5 | 6 | 0 | -0.151768 | 0.377608  | -0.320669 |
| 7 6 | 1 | 0 | -0.158322 | -1.759952 | -0.282891 |
| 7 7 | 6 | 0 | 3.076168  | 5.045915  | 0.353966  |
| 7 8 | 6 | 0 | 0.869716  | 3.995446  | 0.013407  |
| 7 9 | 1 | 0 | -0.969299 | 2.940172  | -0.283012 |
| 8 0 | 6 | 0 | 2.494862  | 6.284462  | 0.299534  |
| 8 1 | 1 | 0 | 4.145777  | 4.944328  | 0.505078  |
| 8 2 | 6 | 0 | 0.299251  | 5.305082  | -0.030161 |
| 8 3 | 6 | 0 | 1.087909  | 6.415915  | 0.106804  |
| 8 4 | 1 | 0 | 3.102193  | 7.176318  | 0.405175  |
| 8 5 | 1 | 0 | -0.771036 | 5.402317  | -0.179824 |
| 8 6 | 1 | 0 | 0.646782  | 7.405541  | 0.068717  |

4

HF=-2050.6020352

|  |              |
|--|--------------|
| Zero-point correction=                       | 0.710519     |
| (Hartree/Particle)                           |              |
| Thermal correction to Energy=                | 0.750137     |
| Thermal correction to Enthalpy=              | 0.751082     |
| Thermal correction to Gibbs Free Energy=     | 0.634265     |
| Sum of electronic and zero-point Energies=   | -2049.891517 |
| Sum of electronic and thermal Energies=      | -2049.851898 |
| Sum of electronic and thermal Enthalpies=    | -2049.850954 |
| Sum of electronic and thermal Free Energies= | -2049.967770 |



## Standard orientation:

| Center<br>Number | Atomic<br>Number | Atomic<br>Type | Coordinates (Angstroms) |           |           |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
|                  |                  |                | X                       | Y         | Z         |
| 1                | 6                | 0              | 5.669920                | -0.784365 | 2.045700  |
| 2                | 6                | 0              | 6.253229                | -0.939775 | 3.314463  |
| 3                | 6                | 0              | 7.647820                | -0.959069 | 3.396968  |
| 4                | 6                | 0              | 8.509484                | -0.825198 | 2.277616  |
| 5                | 6                | 0              | 4.582478                | -0.526431 | 0.166326  |
| 6                | 1                | 0              | 5.637622                | -1.034326 | 4.198836  |
| 7                | 1                | 0              | 8.101367                | -1.076456 | 4.373711  |
| 8                | 1                | 0              | 9.583024                | -0.835431 | 2.406956  |
| 9                | 7                | 0              | 6.572628                | -0.682920 | 1.023758  |
| 10               | 7                | 0              | 4.427247                | -0.693745 | 1.520634  |
| 11               | 6                | 0              | 7.939360                | -0.674368 | 1.026415  |
| 12               | 6                | 0              | 5.955358                | -0.515668 | -0.178397 |
| 13               | 6                | 0              | 8.274469                | -0.480218 | -0.376619 |
| 14               | 6                | 0              | 7.043588                | -0.374990 | -1.123190 |
| 15               | 6                | 0              | 9.507760                | -0.384152 | -1.025051 |
| 16               | 1                | 0              | 10.431808               | -0.465857 | -0.464653 |
| 17               | 6                | 0              | 7.088941                | -0.167555 | -2.506317 |
| 18               | 1                | 0              | 6.175518                | -0.081475 | -3.081706 |
| 19               | 6                | 0              | 9.526618                | -0.180733 | -2.400133 |
| 20               | 1                | 0              | 10.475074               | -0.104753 | -2.918591 |
| 21               | 6                | 0              | 8.328436                | -0.070873 | -3.128975 |
| 22               | 1                | 0              | 8.373111                | 0.091837  | -4.199785 |
| 23               | 7                | 0              | -2.543110               | 2.225411  | -0.570127 |
| 24               | 6                | 0              | -3.086904               | 0.859582  | -0.701653 |
| 25               | 1                | 0              | -2.434691               | 0.229306  | -1.309875 |
| 26               | 1                | 0              | -4.044836               | 0.934958  | -1.212977 |
| 27               | 6                | 0              | -3.505324               | 3.319484  | -0.709527 |
| 28               | 1                | 0              | -2.965412               | 4.256225  | -0.564061 |
| 29               | 1                | 0              | -3.868742               | 3.322428  | -1.743446 |
| 30               | 6                | 0              | -4.739993               | 3.305443  | 0.197110  |
| 31               | 1                | 0              | -5.146695               | 4.323617  | 0.280639  |
| 32               | 1                | 0              | -4.487162               | 2.962009  | 1.207555  |
| 33               | 6                | 0              | -3.298625               | 0.154051  | 0.638364  |
| 34               | 1                | 0              | -2.328929               | -0.006135 | 1.128034  |
| 35               | 1                | 0              | -3.915486               | 0.760124  | 1.315222  |
| 36               | 8                | 0              | -3.932667               | -1.089869 | 0.372255  |
| 37               | 8                | 0              | -5.716757               | 2.447368  | -0.387981 |
| 38               | 6                | 0              | -3.723843               | -2.069833 | 1.386629  |
| 39               | 1                | 0              | -2.674485               | -2.395741 | 1.373143  |
| 40               | 1                | 0              | -3.937297               | -1.652094 | 2.379670  |
| 41               | 6                | 0              | -6.801519               | 2.137870  | 0.474775  |
| 42               | 1                | 0              | -6.455925               | 1.503453  | 1.303409  |
| 43               | 1                | 0              | -7.231316               | 3.054691  | 0.902523  |
| 44               | 6                | 0              | -4.633569               | -3.253938 | 1.134535  |
| 45               | 1                | 0              | -4.201232               | -4.155649 | 1.587977  |
| 46               | 1                | 0              | -4.721785               | -3.410988 | 0.054565  |
| 47               | 6                | 0              | -7.880897               | 1.426324  | -0.309029 |
| 48               | 1                | 0              | -8.750818               | 1.284691  | 0.348512  |
| 49               | 1                | 0              | -8.195661               | 2.046676  | -1.160470 |
| 50               | 8                | 0              | -5.917323               | -2.996743 | 1.708535  |
| 51               | 8                | 0              | -7.395842               | 0.171643  | -0.767546 |
| 52               | 6                | 0              | -6.977936               | -3.804671 | 1.197182  |
| 53               | 1                | 0              | -6.582289               | -4.697303 | 0.699926  |
| 54               | 1                | 0              | -7.586890               | -4.133131 | 2.045018  |
| 55               | 6                | 0              | -7.860657               | -3.019206 | 0.245371  |
| 56               | 1                | 0              | -8.210920               | -2.117192 | 0.760628  |
| 57               | 6                | 0              | -8.394722               | -0.611599 | -1.400228 |
| 58               | 1                | 0              | -9.224059               | -0.798355 | -0.703930 |

|    |   |   |           |           |           |
|----|---|---|-----------|-----------|-----------|
| 59 | 1 | 0 | -8.814672 | -0.087904 | -2.271973 |
| 60 | 6 | 0 | -7.785568 | -1.917011 | -1.892952 |
| 61 | 1 | 0 | -8.590718 | -2.512284 | -2.349327 |
| 62 | 1 | 0 | -7.038452 | -1.704203 | -2.660503 |
| 63 | 8 | 0 | -7.098979 | -2.677131 | -0.905347 |
| 64 | 1 | 0 | -8.737613 | -3.624277 | -0.030436 |
| 65 | 6 | 0 | 3.461165  | -0.421204 | -0.776908 |
| 66 | 6 | 0 | 2.254193  | 0.319601  | -0.481511 |
| 67 | 6 | 0 | 3.584422  | -1.048317 | -2.000148 |
| 68 | 6 | 0 | 2.073080  | 1.074454  | 0.682469  |
| 69 | 6 | 0 | 1.201846  | 0.339853  | -1.471380 |
| 70 | 6 | 0 | 2.556156  | -1.002695 | -2.975326 |
| 71 | 1 | 0 | 4.480342  | -1.619749 | -2.212764 |
| 72 | 6 | 0 | 0.892678  | 1.785172  | 0.936446  |
| 73 | 1 | 0 | 2.868995  | 1.119964  | 1.412935  |
| 74 | 6 | 0 | 0.012993  | 1.031212  | -1.204586 |
| 75 | 6 | 0 | 1.392574  | -0.330605 | -2.716650 |
| 76 | 1 | 0 | 2.697087  | -1.517060 | -3.918687 |
| 77 | 6 | 0 | 0.768417  | 2.619625  | 2.088809  |
| 78 | 6 | 0 | -0.198937 | 1.714864  | -0.005136 |
| 79 | 1 | 0 | -0.748593 | 1.058924  | -1.972447 |
| 80 | 1 | 0 | 0.594743  | -0.301242 | -3.451001 |
| 81 | 6 | 0 | -0.375695 | 3.341946  | 2.287962  |
| 82 | 1 | 0 | 1.596551  | 2.680695  | 2.786324  |
| 83 | 6 | 0 | -1.439894 | 2.403884  | 0.295508  |
| 84 | 6 | 0 | -1.482826 | 3.222784  | 1.404969  |
| 85 | 1 | 0 | -0.466939 | 3.991726  | 3.151326  |
| 86 | 1 | 0 | -2.386907 | 3.764857  | 1.647113  |

5

HF=-2050.5985772

Zero-point correction= 0.709888

(Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy= 0.749715

Thermal correction to Enthalpy= 0.750659

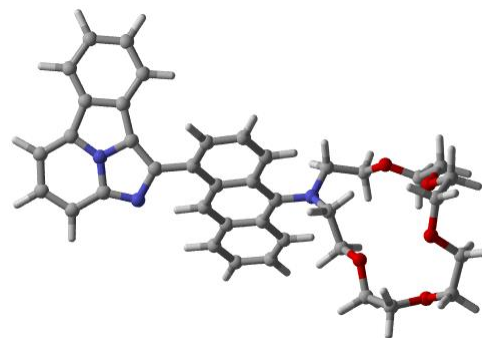
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.633481

Sum of electronic and zero-point Energies= -2049.888689

Sum of electronic and thermal Energies= -2049.848863

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -2049.847919

Sum of electronic and thermal Free Energies= -2049.965096



Standard orientation:

| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) |          |           |
|---------------|---------------|-------------|-------------------------|----------|-----------|
|               |               |             | X                       | Y        | Z         |
| 1             | 6             | 0           | -5.851260               | 1.228940 | -1.622600 |
| 2             | 6             | 0           | -6.812922               | 2.071526 | -2.205289 |
| 3             | 6             | 0           | -8.152552               | 1.680849 | -2.139563 |
| 4             | 6             | 0           | -8.600716               | 0.488585 | -1.513194 |



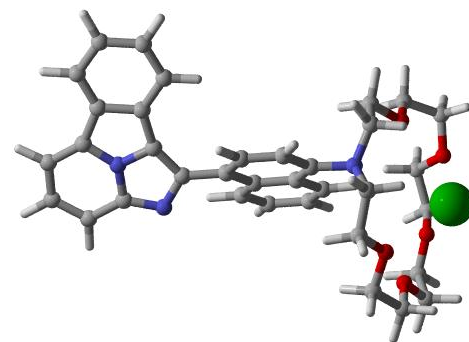
|    |   |   |           |           |           |
|----|---|---|-----------|-----------|-----------|
| 5  | 6 | 0 | -4.219866 | 0.064487  | -0.750967 |
| 6  | 1 | 0 | -6.521575 | 2.997200  | -2.682910 |
| 7  | 1 | 0 | -8.897212 | 2.329035  | -2.585739 |
| 8  | 1 | 0 | -9.654576 | 0.247985  | -1.481688 |
| 9  | 7 | 0 | -6.368453 | 0.092864  | -1.065289 |
| 10 | 7 | 0 | -4.511878 | 1.219169  | -1.434568 |
| 11 | 6 | 0 | -7.657034 | -0.345643 | -0.941964 |
| 12 | 6 | 0 | -5.397319 | -0.675743 | -0.499149 |
| 13 | 6 | 0 | -7.516865 | -1.586736 | -0.192950 |
| 14 | 6 | 0 | -6.115395 | -1.788465 | 0.085222  |
| 15 | 6 | 0 | -8.467149 | -2.507122 | 0.254798  |
| 16 | 1 | 0 | -9.519972 | -2.356443 | 0.046203  |
| 17 | 6 | 0 | -5.706863 | -2.912335 | 0.810686  |
| 18 | 1 | 0 | -4.658710 | -3.076456 | 1.028166  |
| 19 | 6 | 0 | -8.037056 | -3.616045 | 0.974709  |
| 20 | 1 | 0 | -8.761622 | -4.339212 | 1.330043  |
| 21 | 6 | 0 | -6.671726 | -3.812527 | 1.249218  |
| 22 | 1 | 0 | -6.365682 | -4.685492 | 1.814435  |
| 23 | 7 | 0 | 1.728643  | 0.519165  | 1.323841  |
| 24 | 6 | 0 | 2.597887  | 0.169276  | 0.197470  |
| 25 | 1 | 0 | 2.010479  | -0.126016 | -0.678102 |
| 26 | 1 | 0 | 3.235519  | -0.672562 | 0.467655  |
| 27 | 6 | 0 | 1.894312  | -0.149161 | 2.615091  |
| 28 | 1 | 0 | 1.245162  | 0.367587  | 3.326873  |
| 29 | 1 | 0 | 1.572053  | -1.203340 | 2.596106  |
| 30 | 6 | 0 | 3.314824  | -0.104434 | 3.160892  |
| 31 | 1 | 0 | 3.299982  | -0.273594 | 4.246538  |
| 32 | 1 | 0 | 3.755375  | 0.883868  | 2.976267  |
| 33 | 6 | 0 | 3.478109  | 1.354409  | -0.196256 |
| 34 | 1 | 0 | 2.848142  | 2.189729  | -0.534505 |
| 35 | 1 | 0 | 4.059439  | 1.703262  | 0.668712  |
| 36 | 8 | 0 | 4.348250  | 0.927267  | -1.235711 |
| 37 | 8 | 0 | 4.092473  | -1.123146 | 2.532119  |
| 38 | 6 | 0 | 4.997724  | 1.991583  | -1.920491 |
| 39 | 1 | 0 | 4.263908  | 2.559019  | -2.511040 |
| 40 | 1 | 0 | 5.467932  | 2.683585  | -1.207831 |
| 41 | 6 | 0 | 5.494269  | -0.942505 | 2.669646  |
| 42 | 1 | 0 | 5.803644  | -0.002953 | 2.190554  |
| 43 | 1 | 0 | 5.776462  | -0.894635 | 3.731686  |
| 44 | 6 | 0 | 6.053591  | 1.417911  | -2.839910 |
| 45 | 1 | 0 | 6.296875  | 2.150120  | -3.622155 |
| 46 | 1 | 0 | 5.658130  | 0.514851  | -3.316030 |
| 47 | 6 | 0 | 6.215241  | -2.106208 | 2.029819  |
| 48 | 1 | 0 | 7.287585  | -2.019873 | 2.257926  |
| 49 | 1 | 0 | 5.851293  | -3.051694 | 2.456567  |
| 50 | 8 | 0 | 7.226308  | 1.112476  | -2.083317 |
| 51 | 8 | 0 | 6.008911  | -2.089277 | 0.622054  |
| 52 | 6 | 0 | 8.101982  | 0.153325  | -2.675965 |
| 53 | 1 | 0 | 7.873065  | 0.020632  | -3.739117 |
| 54 | 1 | 0 | 9.124691  | 0.536755  | -2.597036 |
| 55 | 6 | 0 | 8.027072  | -1.176762 | -1.951812 |
| 56 | 1 | 0 | 8.218837  | -1.005872 | -0.885790 |
| 57 | 6 | 0 | 6.773852  | -3.077987 | -0.051310 |
| 58 | 1 | 0 | 7.841180  | -2.945152 | 0.174632  |
| 59 | 1 | 0 | 6.494399  | -4.087279 | 0.286677  |
| 60 | 6 | 0 | 6.517249  | -3.005464 | -1.549839 |
| 61 | 1 | 0 | 7.146768  | -3.768454 | -2.032702 |
| 62 | 1 | 0 | 5.471558  | -3.243647 | -1.754575 |
| 63 | 8 | 0 | 6.732974  | -1.732389 | -2.148367 |
| 64 | 1 | 0 | 8.805051  | -1.852170 | -2.340276 |
| 65 | 6 | 0 | -2.857257 | -0.345951 | -0.379566 |
| 66 | 6 | 0 | -1.887401 | 0.576819  | 0.169775  |
| 67 | 6 | 0 | -2.516675 | -1.670706 | -0.544478 |

|    |   |   |           |           |           |
|----|---|---|-----------|-----------|-----------|
| 68 | 6 | 0 | -2.196046 | 1.911263  | 0.450526  |
| 69 | 6 | 0 | -0.563303 | 0.085893  | 0.489013  |
| 70 | 6 | 0 | -1.226690 | -2.150670 | -0.208514 |
| 71 | 1 | 0 | -3.242218 | -2.357708 | -0.964436 |
| 72 | 6 | 0 | -1.254418 | 2.780612  | 1.008205  |
| 73 | 1 | 0 | -3.184378 | 2.287597  | 0.226069  |
| 74 | 6 | 0 | 0.408506  | 0.965783  | 1.020467  |
| 75 | 6 | 0 | -0.276211 | -1.299124 | 0.283582  |
| 76 | 1 | 0 | -0.996086 | -3.199471 | -0.355418 |
| 77 | 6 | 0 | -1.581517 | 4.142293  | 1.300496  |
| 78 | 6 | 0 | 0.077500  | 2.309905  | 1.289170  |
| 79 | 1 | 0 | 0.706368  | -1.677701 | 0.527881  |
| 80 | 6 | 0 | -0.650862 | 4.990187  | 1.835701  |
| 81 | 1 | 0 | -2.586604 | 4.490246  | 1.086141  |
| 82 | 6 | 0 | 1.021855  | 3.230188  | 1.842401  |
| 83 | 6 | 0 | 0.668991  | 4.525886  | 2.108059  |
| 84 | 1 | 0 | -0.910652 | 6.020251  | 2.052425  |
| 85 | 1 | 0 | 2.023039  | 2.872088  | 2.042285  |
| 86 | 1 | 0 | 1.397657  | 5.211293  | 2.526629  |

### 1 · Ba<sup>2+</sup>

HF=-1922.1115511

|  |              |
|--|--------------|
| Zero-point correction=                       | 0.668339     |
| (Hartree/Particle)                           |              |
| Thermal correction to Energy=                | 0.706227     |
| Thermal correction to Enthalpy=              | 0.707171     |
| Thermal correction to Gibbs Free Energy=     | 0.597769     |
| Sum of electronic and zero-point Energies=   | -1921.443212 |
| Sum of electronic and thermal Energies=      | -1921.405324 |
| Sum of electronic and thermal Enthalpies=    | -1921.404380 |
| Sum of electronic and thermal Free Energies= | -1921.513782 |



Standard orientation:

| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) |           |           |
|---------------|---------------|-------------|-------------------------|-----------|-----------|
|               |               |             | X                       | Y         | Z         |
| 1             | 6             | 0           | -5.742848               | -2.332853 | -0.293929 |
| 2             | 6             | 0           | -6.657154               | -3.376840 | -0.513396 |
| 3             | 6             | 0           | -8.011429               | -3.050687 | -0.618679 |
| 4             | 6             | 0           | -8.517730               | -1.728171 | -0.523764 |
| 5             | 6             | 0           | -4.173683               | -0.846590 | 0.032754  |
| 6             | 1             | 0           | -6.318425               | -4.400201 | -0.602131 |
| 7             | 1             | 0           | -8.719265               | -3.853003 | -0.788823 |
| 8             | 1             | 0           | -9.577438               | -1.537441 | -0.623702 |
| 9             | 7             | 0           | -6.318553               | -1.096866 | -0.198157 |
| 10            | 7             | 0           | -4.405900               | -2.187744 | -0.148950 |
| 11            | 6             | 0           | -2.842361               | -0.273019 | 0.280078  |
| 12            | 6             | 0           | -1.660125               | -0.692672 | -0.416235 |
| 13            | 6             | 0           | -2.739832               | 0.731913  | 1.226713  |
| 14            | 6             | 0           | -1.682508               | -1.666075 | -1.453496 |

|    |   |   |           |           |           |
|----|---|---|-----------|-----------|-----------|
| 15 | 6 | 0 | -0.401048 | -0.085002 | -0.083477 |
| 16 | 6 | 0 | -1.504702 | 1.318819  | 1.551337  |
| 17 | 1 | 0 | -3.626996 | 1.050874  | 1.761222  |
| 18 | 6 | 0 | -0.532908 | -2.032027 | -2.114143 |
| 19 | 1 | 0 | -2.624469 | -2.126943 | -1.713353 |
| 20 | 6 | 0 | 0.761779  | -0.485470 | -0.791376 |
| 21 | 6 | 0 | -0.339595 | 0.915415  | 0.935226  |
| 22 | 1 | 0 | -1.476470 | 2.084434  | 2.317665  |
| 23 | 6 | 0 | 0.704654  | -1.438809 | -1.777790 |
| 24 | 1 | 0 | -0.577537 | -2.776311 | -2.901368 |
| 25 | 1 | 0 | 1.687052  | 0.005626  | -0.541629 |
| 26 | 1 | 0 | 1.605444  | -1.734799 | -2.303466 |
| 27 | 6 | 0 | -7.621229 | -0.697817 | -0.305911 |
| 28 | 6 | 0 | -5.388164 | -0.122961 | 0.002106  |
| 29 | 6 | 0 | -7.541181 | 0.748008  | -0.151434 |
| 30 | 6 | 0 | -6.155245 | 1.104626  | 0.034055  |
| 31 | 6 | 0 | -8.530289 | 1.733922  | -0.166395 |
| 32 | 1 | 0 | -9.571690 | 1.467165  | -0.304130 |
| 33 | 6 | 0 | -5.800578 | 2.448147  | 0.194351  |
| 34 | 1 | 0 | -4.764663 | 2.732706  | 0.330921  |
| 35 | 6 | 0 | -8.153201 | 3.062212  | -0.003962 |
| 36 | 1 | 0 | -8.908266 | 3.839358  | -0.013284 |
| 37 | 6 | 0 | -6.802502 | 3.412146  | 0.171653  |
| 38 | 1 | 0 | -6.537789 | 4.456340  | 0.293083  |
| 39 | 7 | 0 | 0.939686  | 1.468687  | 1.316536  |
| 40 | 6 | 0 | 1.233727  | 1.312631  | 2.750609  |
| 41 | 1 | 0 | 0.478605  | 1.791162  | 3.393321  |
| 42 | 1 | 0 | 2.179697  | 1.819470  | 2.956006  |
| 43 | 6 | 0 | 1.136261  | 2.852588  | 0.856523  |
| 44 | 1 | 0 | 0.308316  | 3.508772  | 1.168191  |
| 45 | 1 | 0 | 2.047010  | 3.233562  | 1.326541  |
| 46 | 6 | 0 | 1.307364  | 2.977473  | -0.646176 |
| 47 | 1 | 0 | 1.204572  | 4.033258  | -0.928084 |
| 48 | 1 | 0 | 0.539902  | 2.407563  | -1.184357 |
| 49 | 6 | 0 | 1.356128  | -0.138427 | 3.175571  |
| 50 | 1 | 0 | 1.375975  | -0.194531 | 4.271707  |
| 51 | 1 | 0 | 0.487885  | -0.710847 | 2.826660  |
| 52 | 8 | 0 | 2.556176  | -0.716160 | 2.649721  |
| 53 | 8 | 0 | 2.610464  | 2.515830  | -1.018371 |
| 54 | 6 | 0 | 2.562205  | -2.136386 | 2.796064  |
| 55 | 1 | 0 | 2.402881  | -2.412843 | 3.846920  |
| 56 | 1 | 0 | 1.751881  | -2.570854 | 2.196440  |
| 57 | 6 | 0 | 2.876409  | 2.684876  | -2.407635 |
| 58 | 1 | 0 | 2.253768  | 1.999313  | -2.996401 |
| 59 | 1 | 0 | 2.635034  | 3.708918  | -2.723396 |
| 60 | 6 | 0 | 3.887897  | -2.699195 | 2.344065  |
| 61 | 1 | 0 | 3.882455  | -3.784286 | 2.505999  |
| 62 | 1 | 0 | 4.713236  | -2.268236 | 2.926793  |
| 63 | 6 | 0 | 4.356308  | 2.457577  | -2.654193 |
| 64 | 1 | 0 | 4.579908  | 2.638109  | -3.712594 |
| 65 | 1 | 0 | 4.936592  | 3.158314  | -2.051118 |
| 66 | 8 | 0 | 4.056595  | -2.404857 | 0.957522  |
| 67 | 8 | 0 | 4.813712  | 1.155334  | -2.270710 |
| 68 | 6 | 0 | 5.169094  | -3.063774 | 0.352150  |
| 69 | 1 | 0 | 6.109697  | -2.637788 | 0.728730  |
| 70 | 1 | 0 | 5.158846  | -4.135972 | 0.583630  |
| 71 | 6 | 0 | 5.061579  | -2.880591 | -1.144268 |
| 72 | 1 | 0 | 4.171345  | -3.393087 | -1.528563 |
| 73 | 6 | 0 | 4.328240  | 0.098073  | -3.105127 |
| 74 | 1 | 0 | 3.264845  | -0.076258 | -2.910463 |
| 75 | 1 | 0 | 4.453432  | 0.362831  | -4.162088 |
| 76 | 6 | 0 | 5.109442  | -1.159722 | -2.811959 |
| 77 | 1 | 0 | 4.711781  | -1.964780 | -3.440401 |

|    |    |   |          |           |           |
|----|----|---|----------|-----------|-----------|
| 78 | 1  | 0 | 6.172415 | -1.026444 | -3.044564 |
| 79 | 8  | 0 | 4.959928 | -1.484000 | -1.427881 |
| 80 | 1  | 0 | 5.950491 | -3.310715 | -1.621598 |
| 81 | 56 | 0 | 4.747173 | 0.698068  | 0.722035  |

2 · Ba<sup>2+</sup>

HF=-1922.1051682

Zero-point correction= 0.667986

(Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy= 0.705946

Thermal correction to Enthalpy= 0.706890

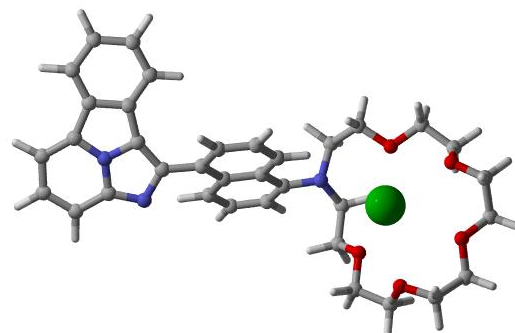
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.596847

Sum of electronic and zero-point Energies= -1921.437182

Sum of electronic and thermal Energies= -1921.399222

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1921.398278

Sum of electronic and thermal Free Energies= -1921.508321



Standard orientation:

| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) |           |           |
|---------------|---------------|-------------|-------------------------|-----------|-----------|
|               |               |             | X                       | Y         | Z         |
| 1             | 6             | 0           | 6.405710                | -2.068187 | -0.344880 |
| 2             | 6             | 0           | 7.415666                | -3.042710 | -0.411945 |
| 3             | 6             | 0           | 8.729386                | -2.611877 | -0.611261 |
| 4             | 6             | 0           | 9.105928                | -1.249693 | -0.743157 |
| 5             | 6             | 0           | 4.707595                | -0.700684 | -0.193390 |
| 6             | 1             | 0           | 7.180154                | -4.093066 | -0.306401 |
| 7             | 1             | 0           | 9.511238                | -3.360111 | -0.661725 |
| 8             | 1             | 0           | 10.143247               | -0.978665 | -0.883930 |
| 9             | 7             | 0           | 6.854981                | -0.786906 | -0.502391 |
| 10            | 7             | 0           | 5.066877                | -2.025223 | -0.154468 |
| 11            | 6             | 0           | 3.321120                | -0.220211 | -0.071062 |
| 12            | 6             | 0           | 2.406776                | -0.718781 | 0.919145  |
| 13            | 6             | 0           | 2.909968                | 0.770615  | -0.946893 |
| 14            | 6             | 0           | 2.778247                | -1.707507 | 1.869287  |
| 15            | 6             | 0           | 1.075441                | -0.179480 | 0.963676  |
| 16            | 6             | 0           | 1.597090                | 1.275429  | -0.914129 |
| 17            | 1             | 0           | 3.602659                | 1.137487  | -1.695441 |
| 18            | 6             | 0           | 1.873495                | -2.145604 | 2.804265  |
| 19            | 1             | 0           | 3.776077                | -2.119709 | 1.840728  |
| 20            | 6             | 0           | 0.155585                | -0.643978 | 1.966841  |
| 21            | 6             | 0           | 0.699660                | 0.804336  | 0.014026  |
| 22            | 1             | 0           | 1.294219                | 2.025690  | -1.635366 |
| 23            | 6             | 0           | 0.567081                | -1.615845 | 2.856820  |
| 24            | 1             | 0           | 2.165068                | -2.899240 | 3.527280  |
| 25            | 1             | 0           | -0.106976               | -1.978067 | 3.622024  |
| 26            | 6             | 0           | 8.114651                | -0.287434 | -0.680757 |
| 27            | 6             | 0           | 5.839260                | 0.115671  | -0.414738 |
| 28            | 6             | 0           | 7.899794                | 1.152732  | -0.722664 |

|    |    |   |           |           |           |
|----|----|---|-----------|-----------|-----------|
| 29 | 6  | 0 | 6.488734  | 1.401923  | -0.553421 |
| 30 | 6  | 0 | 8.792152  | 2.215500  | -0.880394 |
| 31 | 1  | 0 | 9.852412  | 2.029914  | -1.007384 |
| 32 | 6  | 0 | 6.011700  | 2.716500  | -0.544932 |
| 33 | 1  | 0 | 4.955172  | 2.918050  | -0.417889 |
| 34 | 6  | 0 | 8.294606  | 3.513751  | -0.868060 |
| 35 | 1  | 0 | 8.973497  | 4.349682  | -0.988525 |
| 36 | 6  | 0 | 6.919749  | 3.758157  | -0.700492 |
| 37 | 1  | 0 | 6.561108  | 4.781155  | -0.693523 |
| 38 | 7  | 0 | -1.156267 | -0.069181 | 2.007354  |
| 39 | 6  | 0 | -1.178035 | 1.259039  | 2.665308  |
| 40 | 1  | 0 | -0.154049 | 1.631400  | 2.737553  |
| 41 | 1  | 0 | -1.542266 | 1.146008  | 3.696046  |
| 42 | 6  | 0 | -2.228202 | -0.933736 | 2.533019  |
| 43 | 1  | 0 | -2.072410 | -1.162965 | 3.598716  |
| 44 | 1  | 0 | -3.155791 | -0.363126 | 2.475174  |
| 45 | 6  | 0 | -2.422573 | -2.246907 | 1.792303  |
| 46 | 1  | 0 | -2.960747 | -2.938163 | 2.451787  |
| 47 | 1  | 0 | -1.463566 | -2.705771 | 1.533640  |
| 48 | 6  | 0 | -1.980953 | 2.349169  | 1.969085  |
| 49 | 1  | 0 | -1.956258 | 3.232618  | 2.618643  |
| 50 | 1  | 0 | -1.525420 | 2.632256  | 1.012934  |
| 51 | 8  | 0 | -3.339685 | 1.955657  | 1.734968  |
| 52 | 8  | 0 | -3.200442 | -2.059947 | 0.597293  |
| 53 | 6  | 0 | -4.237597 | 3.069499  | 1.733539  |
| 54 | 1  | 0 | -4.323353 | 3.476421  | 2.748682  |
| 55 | 1  | 0 | -3.861765 | 3.859716  | 1.071318  |
| 56 | 6  | 0 | -3.380398 | -3.283858 | -0.131863 |
| 57 | 1  | 0 | -2.602853 | -3.368556 | -0.899900 |
| 58 | 1  | 0 | -3.293888 | -4.142177 | 0.542070  |
| 59 | 6  | 0 | -5.600393 | 2.629276  | 1.257232  |
| 60 | 1  | 0 | -6.318283 | 3.434070  | 1.451686  |
| 61 | 1  | 0 | -5.922961 | 1.733376  | 1.799730  |
| 62 | 6  | 0 | -4.754328 | -3.315248 | -0.755199 |
| 63 | 1  | 0 | -4.915332 | -4.291254 | -1.229402 |
| 64 | 1  | 0 | -5.511295 | -3.173493 | 0.024146  |
| 65 | 8  | 0 | -5.535530 | 2.372342  | -0.153347 |
| 66 | 8  | 0 | -4.842246 | -2.280383 | -1.740099 |
| 67 | 6  | 0 | -6.807120 | 2.272979  | -0.807767 |
| 68 | 1  | 0 | -7.500229 | 3.019704  | -0.405639 |
| 69 | 1  | 0 | -6.619233 | 2.503410  | -1.858356 |
| 70 | 6  | 0 | -7.422262 | 0.890862  | -0.703456 |
| 71 | 1  | 0 | -8.410579 | 0.906684  | -1.180212 |
| 72 | 6  | 0 | -6.134268 | -2.160169 | -2.349511 |
| 73 | 1  | 0 | -5.968036 | -1.657464 | -3.304124 |
| 74 | 1  | 0 | -6.558885 | -3.150809 | -2.546189 |
| 75 | 6  | 0 | -7.098574 | -1.342282 | -1.511307 |
| 76 | 1  | 0 | -8.070774 | -1.307961 | -2.019154 |
| 77 | 1  | 0 | -7.247059 | -1.784646 | -0.518701 |
| 78 | 8  | 0 | -6.560689 | -0.024807 | -1.383472 |
| 79 | 1  | 0 | -0.312261 | 1.177827  | 0.023298  |
| 80 | 1  | 0 | -7.550175 | 0.583456  | 0.341946  |
| 81 | 56 | 0 | -3.550160 | 0.375627  | -1.101095 |

3 · Ba<sup>2+</sup>

HF=-2075.7805892

Zero-point correction=

0.713999

(Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy=

0.754894

Thermal correction to Enthalpy=

0.755838

Thermal correction to Gibbs Free Energy=

0.638890

Sum of electronic and zero-point Energies=

-2075.066591

Sum of electronic and thermal Energies=

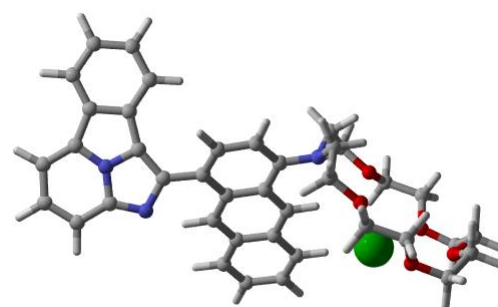
-2075.025695

Sum of electronic and thermal Enthalpies=

-2075.024751

Sum of electronic and thermal Free Energies=

-2075.141699



Standard orientation:

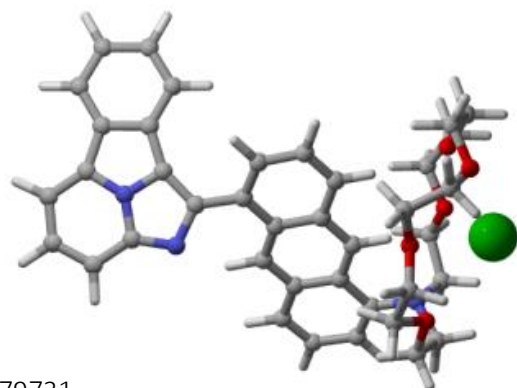
| Center<br>Number | Atomic<br>Number | Atomic<br>Type | Coordinates (Angstroms) |           |           |
|------------------|------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------|
|                  |                  |                | X                       | Y         | Z         |
| 1                | 6                | 0              | -6.106677               | 1.073570  | -1.798089 |
| 2                | 6                | 0              | -7.058609               | 1.725342  | -2.599749 |
| 3                | 6                | 0              | -8.406875               | 1.424353  | -2.391871 |
| 4                | 6                | 0              | -8.872223               | 0.505360  | -1.415882 |
| 5                | 6                | 0              | -4.484477               | 0.176040  | -0.638887 |
| 6                | 1                | 0              | -6.753446               | 2.442128  | -3.350049 |
| 7                | 1                | 0              | -9.144075               | 1.926239  | -3.006961 |
| 8                | 1                | 0              | -9.931249               | 0.323550  | -1.294626 |
| 9                | 7                | 0              | -6.641044               | 0.192131  | -0.900231 |
| 10               | 7                | 0              | -4.762945               | 1.069030  | -1.644915 |
| 11               | 6                | 0              | -7.938113               | -0.140529 | -0.626215 |
| 12               | 6                | 0              | -5.677623               | -0.397959 | -0.140235 |
| 13               | 6                | 0              | -7.814280               | -1.092132 | 0.468971  |
| 14               | 6                | 0              | -6.412188               | -1.246769 | 0.774285  |
| 15               | 6                | 0              | -8.779098               | -1.796095 | 1.193129  |
| 16               | 1                | 0              | -9.832074               | -1.682153 | 0.963044  |
| 17               | 6                | 0              | -6.019051               | -2.103174 | 1.808255  |
| 18               | 1                | 0              | -4.971993               | -2.226857 | 2.054891  |
| 19               | 6                | 0              | -8.363330               | -2.642755 | 2.214388  |
| 20               | 1                | 0              | -9.099080               | -3.196234 | 2.785805  |
| 21               | 6                | 0              | -6.998048               | -2.790035 | 2.517685  |
| 22               | 1                | 0              | -6.703138               | -3.454619 | 3.321755  |
| 23               | 7                | 0              | 0.750011                | -1.438424 | 1.186363  |
| 24               | 6                | 0              | 1.153976                | -2.788677 | 0.751037  |
| 25               | 1                | 0              | 0.471506                | -3.566418 | 1.121705  |
| 26               | 1                | 0              | 2.126388                | -2.997532 | 1.198857  |
| 27               | 6                | 0              | 0.942705                | -1.285430 | 2.651759  |
| 28               | 1                | 0              | -0.001351               | -1.453667 | 3.186689  |
| 29               | 1                | 0              | 1.630068                | -2.070703 | 2.970636  |
| 30               | 6                | 0              | 1.524109                | 0.033773  | 3.130264  |
| 31               | 1                | 0              | 1.635386                | -0.034968 | 4.220186  |
| 32               | 1                | 0              | 0.863467                | 0.880901  | 2.919599  |
| 33               | 6                | 0              | 1.317667                | -2.951852 | -0.753078 |

|    |    |   |           |           |           |
|----|----|---|-----------|-----------|-----------|
| 34 | 1  | 0 | 1.1811110 | -4.008812 | -1.006787 |
| 35 | 1  | 0 | 0.575276  | -2.372068 | -1.312729 |
| 36 | 8  | 0 | 2.646937  | -2.556519 | -1.133571 |
| 37 | 8  | 0 | 2.809040  | 0.237590  | 2.531715  |
| 38 | 6  | 0 | 3.041159  | -3.044439 | -2.420557 |
| 39 | 1  | 0 | 2.673868  | -4.066796 | -2.565208 |
| 40 | 1  | 0 | 2.621707  | -2.410773 | -3.212075 |
| 41 | 6  | 0 | 3.553172  | 1.291127  | 3.149177  |
| 42 | 1  | 0 | 3.229792  | 2.264268  | 2.757970  |
| 43 | 1  | 0 | 3.384305  | 1.285115  | 4.232610  |
| 44 | 6  | 0 | 4.548684  | -3.066683 | -2.499252 |
| 45 | 1  | 0 | 4.854066  | -3.537869 | -3.440933 |
| 46 | 1  | 0 | 4.953505  | -3.649916 | -1.664412 |
| 47 | 6  | 0 | 5.031334  | 1.090491  | 2.912537  |
| 48 | 1  | 0 | 5.584686  | 1.803310  | 3.535606  |
| 49 | 1  | 0 | 5.317973  | 0.073330  | 3.204145  |
| 50 | 8  | 0 | 5.037824  | -1.721208 | -2.452814 |
| 51 | 8  | 0 | 5.343685  | 1.324543  | 1.533739  |
| 52 | 6  | 0 | 6.469285  | -1.611964 | -2.485494 |
| 53 | 1  | 0 | 6.902424  | -2.439478 | -3.055790 |
| 54 | 1  | 0 | 6.694144  | -0.677667 | -3.004142 |
| 55 | 6  | 0 | 7.068070  | -1.569465 | -1.093452 |
| 56 | 1  | 0 | 8.161993  | -1.547563 | -1.172315 |
| 57 | 6  | 0 | 6.748053  | 1.288519  | 1.236686  |
| 58 | 1  | 0 | 6.907722  | 1.997780  | 0.421612  |
| 59 | 1  | 0 | 7.328268  | 1.620354  | 2.103373  |
| 60 | 6  | 0 | 7.217082  | -0.085758 | 0.798472  |
| 61 | 1  | 0 | 8.307980  | -0.072091 | 0.683519  |
| 62 | 1  | 0 | 6.954608  | -0.852803 | 1.537512  |
| 63 | 8  | 0 | 6.595926  | -0.378020 | -0.457197 |
| 64 | 1  | 0 | 6.778809  | -2.449511 | -0.505694 |
| 65 | 6  | 0 | -3.126594 | -0.160497 | -0.190312 |
| 66 | 6  | 0 | -2.070241 | 0.814194  | -0.046605 |
| 67 | 6  | 0 | -2.856633 | -1.474505 | 0.119085  |
| 68 | 6  | 0 | -2.261874 | 2.177923  | -0.303898 |
| 69 | 6  | 0 | -0.762567 | 0.370137  | 0.396429  |
| 70 | 6  | 0 | -1.588516 | -1.899536 | 0.576574  |
| 71 | 1  | 0 | -3.633566 | -2.219603 | -0.005599 |
| 72 | 6  | 0 | -1.227511 | 3.113765  | -0.187808 |
| 73 | 1  | 0 | -3.237098 | 2.517879  | -0.623511 |
| 74 | 6  | 0 | 0.266925  | 1.309579  | 0.483894  |
| 75 | 6  | 0 | -0.544607 | -1.018432 | 0.726749  |
| 76 | 1  | 0 | -1.460121 | -2.949195 | 0.804289  |
| 77 | 6  | 0 | -1.421799 | 4.505073  | -0.452309 |
| 78 | 6  | 0 | 0.081820  | 2.663374  | 0.198681  |
| 79 | 1  | 0 | 1.239046  | 0.973568  | 0.806645  |
| 80 | 6  | 0 | -0.381020 | 5.388664  | -0.347396 |
| 81 | 1  | 0 | -2.410121 | 4.848098  | -0.739379 |
| 82 | 6  | 0 | 1.144790  | 3.613842  | 0.291361  |
| 83 | 6  | 0 | 0.919862  | 4.937583  | 0.026433  |
| 84 | 1  | 0 | -0.539014 | 6.441810  | -0.550002 |
| 85 | 1  | 0 | 2.131861  | 3.263236  | 0.575219  |
| 86 | 1  | 0 | 1.729753  | 5.654329  | 0.100953  |
| 87 | 56 | 0 | 3.704406  | 0.278482  | -0.747651 |

4 · B a <sup>2+</sup>

HF=-2075.7944372

Zero-point correction= 0.714706  
(Hartree/Particle)  
Thermal correction to Energy= 0.755185  
Thermal correction to Enthalpy= 0.756129  
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.641363  
Sum of electronic and zero-point Energies= -2075.079731  
Sum of electronic and thermal Energies= -2075.039252  
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -2075.038308  
Sum of electronic and thermal Free Energies= -2075.153074



Standard orientation:

| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) |           |           |
|---------------|---------------|-------------|-------------------------|-----------|-----------|
|               |               |             | X                       | Y         | Z         |
| 1             | 6             | 0           | 5.772521                | 1.515033  | 1.247416  |
| 2             | 6             | 0           | 6.740571                | 2.398124  | 1.754685  |
| 3             | 6             | 0           | 8.086099                | 2.083568  | 1.549640  |
| 4             | 6             | 0           | 8.532751                | 0.929855  | 0.854164  |
| 5             | 6             | 0           | 4.125918                | 0.273866  | 0.520749  |
| 6             | 1             | 0           | 6.448615                | 3.295675  | 2.282951  |
| 7             | 1             | 0           | 8.835644                | 2.762376  | 1.938389  |
| 8             | 1             | 0           | 9.589720                | 0.746307  | 0.717969  |
| 9             | 7             | 0           | 6.291072                | 0.422499  | 0.610299  |
| 10            | 7             | 0           | 4.424019                | 1.430826  | 1.198630  |
| 11            | 6             | 0           | 7.582973                | 0.057070  | 0.355146  |
| 12            | 6             | 0           | 5.311041                | -0.390954 | 0.127681  |
| 13            | 6             | 0           | 7.436879                | -1.178059 | -0.401694 |
| 14            | 6             | 0           | 6.027589                | -1.452388 | -0.547774 |
| 15            | 6             | 0           | 8.387613                | -2.037936 | -0.955957 |
| 16            | 1             | 0           | 9.445933                | -1.832282 | -0.844974 |
| 17            | 6             | 0           | 5.6412670               | -2.585421 | -1.255420 |
| 18            | 1             | 0           | 4.559147                | -2.803618 | -1.378470 |
| 19            | 6             | 0           | 7.950523                | -3.158107 | -1.653705 |
| 20            | 1             | 0           | 8.675260                | -3.835129 | -2.090262 |
| 21            | 6             | 0           | 6.577578                | -3.424283 | -1.802132 |
| 22            | 1             | 0           | 6.265481                | -4.303563 | -2.354063 |
| 23            | 7             | 0           | -3.025614               | 2.644077  | -0.919470 |
| 24            | 6             | 0           | -3.652453               | 2.454811  | -2.229780 |
| 25            | 1             | 0           | -3.668270               | 3.382231  | -2.825704 |
| 26            | 1             | 0           | -4.692040               | 2.159337  | -2.064866 |
| 27            | 6             | 0           | -3.892865               | 3.291849  | 0.069901  |
| 28            | 1             | 0           | -4.015072               | 4.373220  | -0.102546 |
| 29            | 1             | 0           | -4.888723               | 2.848084  | -0.011395 |
| 30            | 6             | 0           | -3.376365               | 3.096555  | 1.483414  |
| 31            | 1             | 0           | -3.980439               | 3.685826  | 2.184985  |
| 32            | 1             | 0           | -2.341283               | 3.450936  | 1.552435  |
| 33            | 6             | 0           | -2.974548               | 1.376414  | -3.054622 |
| 34            | 1             | 0           | -3.357711               | 1.406690  | -4.082477 |
| 35            | 1             | 0           | -1.892075               | 1.546422  | -3.093144 |
| 36            | 8             | 0           | -3.239880               | 0.083682  | -2.491906 |



|    |    |   |           |           |           |
|----|----|---|-----------|-----------|-----------|
| 37 | 8  | 0 | -3.433911 | 1.712750  | 1.845630  |
| 38 | 6  | 0 | -2.420862 | -0.926888 | -3.082317 |
| 39 | 1  | 0 | -2.396682 | -0.804415 | -4.172493 |
| 40 | 1  | 0 | -1.395432 | -0.839418 | -2.702235 |
| 41 | 6  | 0 | -2.520290 | 1.397683  | 2.894214  |
| 42 | 1  | 0 | -1.491814 | 1.498750  | 2.524771  |
| 43 | 1  | 0 | -2.659473 | 2.083249  | 3.741048  |
| 44 | 6  | 0 | -2.979418 | -2.295506 | -2.783101 |
| 45 | 1  | 0 | -2.385602 | -3.039960 | -3.327554 |
| 46 | 1  | 0 | -4.020448 | -2.364693 | -3.124737 |
| 47 | 6  | 0 | -2.751236 | -0.011633 | 3.381451  |
| 48 | 1  | 0 | -2.076793 | -0.193572 | 4.225486  |
| 49 | 1  | 0 | -3.783638 | -0.131264 | 3.734126  |
| 50 | 8  | 0 | -2.912385 | -2.555122 | -1.377564 |
| 51 | 8  | 0 | -2.474546 | -0.930780 | 2.320273  |
| 52 | 6  | 0 | -3.253251 | -3.908634 | -1.055460 |
| 53 | 1  | 0 | -4.323160 | -4.077803 | -1.235125 |
| 54 | 1  | 0 | -2.681987 | -4.603700 | -1.682004 |
| 55 | 6  | 0 | -2.909255 | -4.158410 | 0.391222  |
| 56 | 1  | 0 | -1.843971 | -3.963840 | 0.548163  |
| 57 | 6  | 0 | -2.111597 | -2.253070 | 2.735326  |
| 58 | 1  | 0 | -1.266051 | -2.553538 | 2.113398  |
| 59 | 1  | 0 | -1.774958 | -2.256205 | 3.777185  |
| 60 | 6  | 0 | -3.272929 | -3.220501 | 2.575376  |
| 61 | 1  | 0 | -2.995973 | -4.214637 | 2.945297  |
| 62 | 1  | 0 | -4.137610 | -2.869399 | 3.142696  |
| 63 | 8  | 0 | -3.706790 | -3.296262 | 1.208849  |
| 64 | 1  | 0 | -3.111839 | -5.206001 | 0.644188  |
| 65 | 6  | 0 | 2.753782  | -0.203761 | 0.299627  |
| 66 | 6  | 0 | 1.663463  | 0.684951  | -0.038827 |
| 67 | 6  | 0 | 2.508023  | -1.555769 | 0.420393  |
| 68 | 6  | 0 | 1.826410  | 2.053052  | -0.285426 |
| 69 | 6  | 0 | 0.339809  | 0.120697  | -0.173159 |
| 70 | 6  | 0 | 1.211320  | -2.104504 | 0.241237  |
| 71 | 1  | 0 | 3.322994  | -2.218184 | 0.688238  |
| 72 | 6  | 0 | 0.745313  | 2.880975  | -0.616835 |
| 73 | 1  | 0 | 2.812345  | 2.490952  | -0.214652 |
| 74 | 6  | 0 | -0.744197 | 0.955736  | -0.455770 |
| 75 | 6  | 0 | 0.150638  | -1.287521 | -0.035991 |
| 76 | 1  | 0 | 1.072227  | -3.174833 | 0.342321  |
| 77 | 6  | 0 | 0.924703  | 4.269486  | -0.899662 |
| 78 | 6  | 0 | -0.583784 | 2.324775  | -0.671056 |
| 79 | 1  | 0 | -1.733403 | 0.534375  | -0.535958 |
| 80 | 1  | 0 | -0.847588 | -1.687138 | -0.173420 |
| 81 | 6  | 0 | -0.147616 | 5.058679  | -1.215161 |
| 82 | 1  | 0 | 1.925842  | 4.685396  | -0.862037 |
| 83 | 6  | 0 | -1.693357 | 3.191483  | -0.964612 |
| 84 | 6  | 0 | -1.462797 | 4.515260  | -1.242088 |
| 85 | 1  | 0 | -0.006049 | 6.110392  | -1.437037 |
| 86 | 1  | 0 | -2.296904 | 5.168512  | -1.472674 |
| 87 | 56 | 0 | -4.851833 | -0.705552 | 0.205878  |

5 · Ba<sup>2+</sup>

HF=-2075.913882

Zero-point correction= 0.714736

(Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy= 0.755302

Thermal correction to Enthalpy= 0.756246

Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.641498

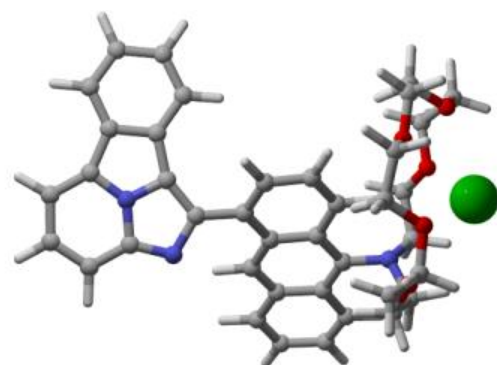
Sum of electronic and zero-point Energies= -2075.076652

Sum of electronic and thermal Energies= -2075.036086

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -2075.035142

Sum of electronic and thermal Free Energies= -2075.149890

Standard orientation:



| Center Number | Atomic Number | Atomic Type | Coordinates (Angstroms) |           |           |
|---------------|---------------|-------------|-------------------------|-----------|-----------|
|               |               |             | X                       | Y         | Z         |
| 1             | 6             | 0           | 5.667515                | 0.890192  | 1.305569  |
| 2             | 6             | 0           | 6.852326                | 1.405636  | 1.857626  |
| 3             | 6             | 0           | 8.037264                | 0.697359  | 1.643628  |
| 4             | 6             | 0           | 8.116822                | -0.507040 | 0.897005  |
| 5             | 6             | 0           | 3.732231                | 0.257136  | 0.509602  |
| 6             | 1             | 0           | 6.844088                | 2.326229  | 2.425377  |
| 7             | 1             | 0           | 8.953198                | 1.092579  | 2.066259  |
| 8             | 1             | 0           | 9.067159                | -1.003181 | 0.755339  |
| 9             | 7             | 0           | 5.833336                | -0.281757 | 0.621712  |
| 10            | 7             | 0           | 4.360806                | 1.233031  | 1.244061  |
| 11            | 6             | 0           | 6.952361                | -1.019489 | 0.354496  |
| 12            | 6             | 0           | 4.659055                | -0.726929 | 0.095127  |
| 13            | 6             | 0           | 6.443760                | -2.113399 | -0.461142 |
| 14            | 6             | 0           | 5.022124                | -1.928277 | -0.626101 |
| 15            | 6             | 0           | 7.089291                | -3.202569 | -1.050718 |
| 16            | 1             | 0           | 8.156756                | -3.342824 | -0.925956 |
| 17            | 6             | 0           | 4.287368                | -2.844006 | -1.386319 |
| 18            | 1             | 0           | 3.220538                | -2.716595 | -1.522244 |
| 19            | 6             | 0           | 6.337522                | -4.099728 | -1.800966 |
| 20            | 1             | 0           | 6.823123                | -4.949924 | -2.265230 |
| 21            | 6             | 0           | 4.952791                | -3.918074 | -1.967028 |
| 22            | 1             | 0           | 4.392682                | -4.632234 | -2.559844 |
| 23            | 7             | 0           | -2.108363               | 2.306032  | -0.589531 |
| 24            | 6             | 0           | -2.731193               | 2.457296  | -1.910858 |
| 25            | 1             | 0           | -2.479148               | 3.410121  | -2.396202 |
| 26            | 1             | 0           | -3.815740               | 2.449694  | -1.773552 |
| 27            | 6             | 0           | -2.840539               | 2.943731  | 0.515621  |
| 28            | 1             | 0           | -2.765436               | 4.040522  | 0.505175  |
| 29            | 1             | 0           | -3.901283               | 2.704293  | 0.399920  |
| 30            | 6             | 0           | -2.392737               | 2.490167  | 1.892924  |
| 31            | 1             | 0           | -2.799067               | 3.185397  | 2.639206  |
| 32            | 1             | 0           | -1.299124               | 2.515366  | 1.973308  |
| 33            | 6             | 0           | -2.373432               | 1.348816  | -2.883746 |
| 34            | 1             | 0           | -2.631263               | 1.673405  | -3.900718 |
| 35            | 1             | 0           | -1.295739               | 1.140419  | -2.860331 |
| 36            | 8             | 0           | -3.108588               | 0.164942  | -2.568153 |
| 37            | 8             | 0           | -2.872029               | 1.172095  | 2.173714  |

|    |    |   |           |           |           |
|----|----|---|-----------|-----------|-----------|
| 38 | 6  | 0 | -2.846432 | -0.890621 | -3.486703 |
| 39 | 1  | 0 | -3.003655 | -0.549737 | -4.519636 |
| 40 | 1  | 0 | -1.801391 | -1.215556 | -3.399137 |
| 41 | 6  | 0 | -2.384366 | 0.673265  | 3.417534  |
| 42 | 1  | 0 | -1.332846 | 0.378247  | 3.312543  |
| 43 | 1  | 0 | -2.439254 | 1.449297  | 4.192529  |
| 44 | 6  | 0 | -3.810620 | -2.027160 | -3.210874 |
| 45 | 1  | 0 | -3.677146 | -2.815101 | -3.961646 |
| 46 | 1  | 0 | -4.836098 | -1.657390 | -3.274446 |
| 47 | 6  | 0 | -3.259576 | -0.485443 | 3.855836  |
| 48 | 1  | 0 | -2.920525 | -0.856666 | 4.830275  |
| 49 | 1  | 0 | -4.291448 | -0.142543 | 3.955065  |
| 50 | 8  | 0 | -3.678998 | -2.572376 | -1.893241 |
| 51 | 8  | 0 | -3.301531 | -1.554826 | 2.905091  |
| 52 | 6  | 0 | -2.539196 | -3.418991 | -1.718186 |
| 53 | 1  | 0 | -2.535360 | -4.204894 | -2.483390 |
| 54 | 1  | 0 | -1.612686 | -2.841356 | -1.804188 |
| 55 | 6  | 0 | -2.615138 | -4.057230 | -0.353681 |
| 56 | 1  | 0 | -1.783122 | -4.764462 | -0.246848 |
| 57 | 6  | 0 | -2.131054 | -2.379206 | 2.894262  |
| 58 | 1  | 0 | -1.260939 | -1.807848 | 2.554418  |
| 59 | 1  | 0 | -1.933291 | -2.759856 | 3.903502  |
| 60 | 6  | 0 | -2.371280 | -3.539423 | 1.961802  |
| 61 | 1  | 0 | -1.512869 | -4.220957 | 2.011168  |
| 62 | 1  | 0 | -3.273414 | -4.090054 | 2.257265  |
| 63 | 8  | 0 | -2.518887 | -3.030609 | 0.634877  |
| 64 | 1  | 0 | -3.558100 | -4.606350 | -0.236711 |
| 65 | 6  | 0 | 2.285210  | 0.234077  | 0.250655  |
| 66 | 6  | 0 | 1.532105  | 1.424769  | -0.082058 |
| 67 | 6  | 0 | 1.636466  | -0.979345 | 0.323319  |
| 68 | 6  | 0 | 2.134356  | 2.671083  | -0.258258 |
| 69 | 6  | 0 | 0.101728  | 1.316300  | -0.268353 |
| 70 | 6  | 0 | 0.243023  | -1.087481 | 0.092855  |
| 71 | 1  | 0 | 2.198519  | -1.867659 | 0.587425  |
| 72 | 6  | 0 | 1.388054  | 3.807464  | -0.580719 |
| 73 | 1  | 0 | 3.203247  | 2.769866  | -0.131394 |
| 74 | 6  | 0 | -0.676266 | 2.466430  | -0.540623 |
| 75 | 6  | 0 | -0.499930 | 0.025674  | -0.183717 |
| 76 | 1  | 0 | -0.241617 | -2.053571 | 0.157375  |
| 77 | 6  | 0 | 2.036201  | 5.069037  | -0.765316 |
| 78 | 6  | 0 | -0.047051 | 3.721327  | -0.710997 |
| 79 | 1  | 0 | -1.557733 | -0.043352 | -0.367547 |
| 80 | 6  | 0 | 1.319954  | 6.196270  | -1.056166 |
| 81 | 1  | 0 | 3.115699  | 5.110822  | -0.666076 |
| 82 | 6  | 0 | -0.753446 | 4.932150  | -1.009366 |
| 83 | 6  | 0 | -0.095771 | 6.121027  | -1.177580 |
| 84 | 1  | 0 | 1.821702  | 7.147166  | -1.193344 |
| 85 | 1  | 0 | -1.827435 | 4.916565  | -1.111738 |
| 86 | 1  | 0 | -0.659442 | 7.018327  | -1.406864 |
| 87 | 56 | 0 | -4.683370 | -0.785177 | 0.343903  |

## 8. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Nanal, V. Is neutrino its own antiparticle? *Curr. Sci.* **2017**, *112*, 1375-1380.
- 2 Navilat-Cunic, O. Mirror Symmetry and Fundamental Interactions. *Eur. Rev.* **2005**, *13*, 13-27.
- 3 Robson, B. A. A generation modelo for the fundamental particles. *Int. J. Mod. Phys. E* **2002**, *11*, 555-566.
- 4 Slad, L. M. Consequences of the MSW mechanism with Super-Kamiokande oscillation parameters and of the volume distribution of neutrino sources in the Sun. **2020**, [arXiv:2003.04057](https://arxiv.org/abs/2003.04057).
- 5 Nakamura, S. Beta-decay interaction. *Proc. U. N. Int. Conf. Peaceful Uses At. Energy, 2nd* **1958**, *30*, 299-301.
- 6 Majorana, E. Theory of the Symmetry of Electrons and Positrons. *Nuovo Cim.* **1937**, *14*, 171-184.
- 7 Huang, Y.; Jia, Y.; Yu, R. Near-the-origin divergence of Klein-Gordon wave functions for hydrogen-like atoms and operator product expansion. **2020**, [arXiv:1812.11957](https://arxiv.org/abs/1812.11957).
- 8 Fukugita, M.; Yanagida, T. Baryogenesis Without Grand Unification. *Phys. Lett. B* **1986**, *174*, 45-47.
- 9 Gando, A. *et al.* Search for Majorana Neutrinos Near the Inverted Mass Hierarchy Region with KamLAND-Zen. *Phys. Rev. Lett.* **2016**, *117*, 082503/1-082503/6.
- 10 a) Moe, M. K. New approach to the detection of neutrinoless double beta decay. *Phys. Rev. C* **1991**, *44*, 931-934. b) Danilov, M. *et al.* O. Detection of very small neutrino masses in double beta decay using laser tagging. *Phys. Lett. B* **2000**, *480*, 12-18. c) Sinclair, D. *et al.* Prospects for Barium Tagging in Gaseous Xenon. *J. of Phys. Conf. Ser.* **2011**, *309*, 012005/1-012005/8.
- 11 Chambers, C. *et al.* Imaging individual barium atoms in solid xenon for barium tagging in nEXO. *Nature* **2019**, *569*, 203-207.
- 12 Albert, J. B. *et al.* Measurements of the ion fraction and mobility of alpha- and beta-decay products in liquid xenon using the exo-200 detector. *Phys. Rev. C* **2015**, *92*, 045504/1-045504/10.

- 13** Bolotnikov, A.; Ramsey, B. The spectroscopic properties of high-pressure xenon. *Nucl. Instrum. and Methods Phys. Res. A* **1997**, *396*, 360-370.
- 14** Nygren, D. R. Detecting the barium daughter in  $^{136}\text{Xe}$   $0^-$  decay using single-molecule fluorescence imaging techniques. *J. Phys.: Conf. Ser.* **2015**, *650*, 012002/1-012002/5.
- 15** Nygren, D. High-pressure xenon gas electroluminescent TPC for  $0^-$  decay search. *Nucl. Instrum. Meth.* **2009**, *603*, 337-348.
- 16** Ferrario, P. *et al.* Efficiency of the topological signature in the NEXT-White detector. **2019**, [arXiv:1905.13141](https://arxiv.org/abs/1905.13141).
- 17** Bainglass, E. *et al.* Mobility and Clustering of Barium Ions and Dications in High Pressure Xenon Gas. *Phys. Rev. A* **2018**, *97*, 062509.
- 18** Arai, F. *et al.* Investigation of the ion surfing transport method with a circular rf carpet. *Int. J. of Mass Spectrom.* **2014**, *362*, 56 – 58.
- 19** a) Silva, A. P. *et al.* Signaling recognition events with fluorescent sensors and switches. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1515-1566. b) Rurack, K. Flipping the light switch “on” the design of sensor molecules that show cation-induced fluorescence enhancement with heavy and transition metal ions. *Spectrochem. Acta Part A* **2001**, *57*, 2161-2195. c) Silva, A. P.; McCughan, B.; McKiney, B. O. F.; Querol, M. Newer optical-based molecular devices from older coordination chemistry. *Dalton Trans.* **2003**, *10*, 1902-1913.
- 20** a) Li, J.; Yim, D.; Jang, W. D.; Yoon, J. Recent progress in the design and applications of fluorescence probes containing crown ethers. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2437-2458. b) Gokel, G. W.; Leevy, W. M.; Weber, M. E. Crown Ethers: Sensors for Ions and Molecular Scaffolds for Materials and Biological Models. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2723-2750.
- 21** Rivilla, I.; Aparicio, B.; Bueno, J. M.; Casanova, D.; Tonnele, C.; Freixa, Z.; Herrero, P.; Rogero, C.; Miranda, J. I.; Martinez-Ojeda, R. M. *et al.* Fluorescent bicolour sensor for low-background neutrinoless double decay experiments. *Nature* **2020**. DOI: [10.1038/s41586-020-2431-5](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2431-5).
- 22** Cramer, C. J. in *Essentials of Computational Chemistry: Theory and Models*, 2<sup>nd</sup> ed.; Willey Chichester, 2010; pp 1-16.

- 23** a) Lazaridis, T. Binding affinity and specificity from computational studies. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 1319-1332; b) Shoichet, B. K.; McGovern, S. L.; Wei, B. Q.; John, J. J. Lead discovery using molecular docking. *Curr. Org. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 439-446.
- 24** Schrödinger, E. An undulatory theory of the mechanics of atoms and molecules. *Phys. Rev.* **1926**, *28*, 1049-1070.
- 25** Born, M.; Oppenheimer, J. R. On the quantum theory of molecules. *Ann. Physik.* **1927**, *389*, 457-484.
- 26** a) Hartree, D. R. The wave mechanics of an atom with a non-Coulomb central-field. *Proc. Camb. Philos. Soc.* **1928**, *24*, 89-110; b) Boys, S. F. A general method of calculation for the stationary states of any molecular system. *Proc. R. Lond.* **1950**, *200*, 542-554.
- 27** Warshel, A.; Levitt, M. Theoretical studies of enzymic reactions: Dielectric, electrostatic and steric stabilization of the carbonium ion in the reaction lysozyme. *J. Mol. Biol.* **1976**, *103*, 227-249.
- 28** McCammon, J. A.; Gelin, B. R.; Karplus, M. Dynamics of folded proteins. *Nature* **1977**, *267*, 585-590.
- 29** Marriott, G.; Jovin, T.M.; Yan-Marriott, Y. Synthesis and Spectroscopic Characterization of 1-Bromo-(4-bromoacetyl)naphthalene. A Thiol-Reactive Phosphorescence Probe. *Anal. Chem.* **1994**, *66*, 1490-1494.
- 30** Zhong, M.; Li, L. Inhibitors of HCV NS5A. WO 149856, 2011.
- 31** Short, W. F.; Wang, H. Synthesis in the phenanthrene series. XI. 1-Methyl-8-isopropylphenanthrene. *J. Chem. Soc.* **1950**, 991-994.
- 32** Gaussian 09, Revision A. 02, Frisch, M. J. *et al.* Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
- 33** Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B Condens. Matter* **1988**, *37*, 785-789.
- 34** Becke, A. D. A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372-1377.

- 35** Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. Evaluation of non-covalent interaction models in molecular crystals using terahertz spectroscopy. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104-154119.
- 36** a) Johnson, E. R.; Becke, A. D. A post-Hartree-Fock model of intermolecular interactions: inclusions of higher order corrections. *J. Chem. Phys.* **2006**, *124*, 174104. b) Grimme, S.; Ehrlich, S.; Goerigk, L. Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory. *J. Comput. Chem.* **2011**, *32*, 1456-1465.
- 37** Francl, M. M. *et al.* Self-consistent molecular orbital methods. XXIII. A polarization-type basis set for second-row elements. *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 3654-3665.
- 38** Cammi, R.; Mennucci, B.; Tomasi, J. Fast evaluation of geometries and properties of excited molecules in solution: a Tamm-Dancoff model with application to 4-dimethylaminobenzonitrile. *J. Chem. Phys. A* **2000**, *104* (23), 5631-5637.
- 39** GaussView, Version 6, Roy Dennington, Todd A. Keith, and John M. Millam, Semichem Inc., Shawnee Mission, Ks, 2016.
- 40** Legault, C. <https://www.cylview.org/> (accedido el 28 de junio de 2020).
- 41** Jensen, F. Introduction to Computational Chemistry, John Wiley & Sons, 2004.